

Behçet Hastalığında Otoimmünite

AUTOIMMUNITY IN BEHCET'S DISEASE

Nurdan LENK*, Sabahat AKSARAY", Nuran ALLI*", Özgül ÇOBAN*

* Dr.S.B.Ankara Numune Hastanesi Dermatoloji Bölümü,
** Dr.S.B.Ankara Numune Hastanesi Klinik Mikrobiyoloji Bölümü,
*** Doç.Dr.S.B.Ankara Numune Hastanesi Dermatoloji Bölümü, ANKARA

ÖZET

Yirmi Behçet hastası ve 15 kişilik kontrol grubunda antinükleer antikor (ANA), düz kas antikor (DKA), antikardiolipin antikor (AKA) ve immünglobulinler (Ig) araştırıldı. Behçet grubunda ANA sekiz, DKA dokuz, AKA üç olguda saptandı. Kontrol grubunda ANA bir, DKA bir olguda bulunurken AKA hiçbir olguda saptanmadı. Behçet grubunda IgM, IgA seviyeleri kontrol grubundan yüksek olmasına karşın iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

Anahtar Kelimeler: Behçet hastalığı, Otoantikolar,
İmmünglobulinler

T Klin Dermatoloji 1996, 6: 65-68

SUMMARY

Antinuclear antibody (ANA), smooth muscle antibody (SMA), anticardiolipin antibody (ACA) and immunoglobulins were investigated in sera of 20 patients with Behcet's disease and in sera of 15 healthy people as the control group. ANA was detected in eight, SMA in nine and ACA in three patients with Behcet's disease. In the control group ANA was detected in one and SMA in one. ACA was not detected in this group. Although the levels of serum immunoglobulins M and A were higher in Behcet's disease compared with the control group, there were no statistically difference between the two groups.

Key Words: Behcet's disease, Autoantibodies,
Immunoglobulins

T Klin J Dermatol 1996, 6: 65-68

Behçet hastalığı 1937 yılında Prof.Dr.Hulusi Behçet tarafından tanımlanan kronik, inflamatuvar, multisistemik bir hastalıktır. Başlangıçta hastalık klasik triad olan rekürren oral ve genital ülserler, oküler lezyonlar ile tanımlanmış olup daha sonra bu kardinal semptomlara artrit, vaskülit, inflamatuvar barsak hastalıkları, nörolojik, pulmoner ve renal tutulum eklenmiştir (1-4).

Etyolojide genetik, viral, bakteriyel, immünolojik ve hematolojik hipotezler yanında ağır metaller, toksik maddeler ve çevresel etkenler düşünülmeye karşın Behçet hastalığının etyolojisi bilinmemektedir (1,3-5). Behçet hastalığının etyopatogenezinde en çok üzerinde durulan konulardan biri de otoimmünitedir. Behçet has-

larının serumlarında oral mukozaya karşı antikorlar, kryoglobulin ve hastalığın aktif olduğu dönemlerde dolaşan immünkompleksler gösterilmiştir (3-9). Hastalarda HLAB5 doku uygunluk antijeninin artmış sıklığı immüno-genetik bir predispozisyonu göstermektedir (3-5,10-12). Behçet hastalarında immünglobulin (Ig) seviyelerinde artma, T-supressör hücre fonksiyon bozukluğu ve interlökin2 (IL2) aktivitesinde azalma saptanmıştır. Hastalığın erken döneminde histolojik olarak yoğun lenfosit infiltrasyonu gözlenir. Aktif dönemde B hücrelerinin sayısında ve spontan Ig üretiminde artış bildirilmiştir (3-5,13,14). Tüm bu bulgular hastalığın otoimmün orjinli olduğunu doğrular niteliktedir.

Bu çalışmada antinükleer antikor (ANA), düz kas antikor (DKA), antikardiolipin antikor (AKA) ve Ig'ler Behçet hastalığının patogenezinde otoimmünitenin rolünü değerlendirmek amacıyla araştırıldı.

MATERYEL VE METOD

Aktif Behçet hastalığı olan 20 hasta çalışmaya alındı. Behçet hastalığı tanısı Uluslararası Çalışma Gru-

Geliş Tarihi: 12.03.1996

Yazışma Adresi: Dr.Nurdan LENK
Gülhane Lojmanları
Serter Apt. D:30
Etlik, ANKARA

T Klin J Dermatol 1996, 6

65

bu kriterlerine göre kondu (15). Hastalığın klinik aktivitesinin değerlendirilmesinde tetkiklerin yapıldığı dönemde aktif olan klinik bulgular gözönüne alındı. Oral ülser, genital ülser, göz lezyonları, deri lezyonları, artrit, pulmoner tutulum ve vasküler lezyonlardan en az iki tanesi aktif olan Behçet hastalarında hastalık aktif olarak kabul edildi. Onbeş sağlıklı kişi kontrol grubu olarak alındı.

Olgularda araştırılan otoantikorlardan ANA, antijen olarak Hep-2 celi kullanılarak indirekt immünfloresan yöntemi ile; DKA, antijen olarak frae mide kesitleri kullanılarak indirekt immünfloresan yöntemi ile; AKA, enzim immunoassay yöntemi ile çalışıldı. Serum immünglobulinleri G, M ve A nefelometrik yöntemle çalışıldı. Sonuçlar student-t testi ile istatistiksel olarak değerlendirildi.

BULGULAR

Yirmi Behçet hastasının 11 (%55)'i erkek 9 (%45)'u kadındı. Hastaların yaşları 17 ile 54 yıl arasında değişmekte olup yaş ortalaması 34.9-8.7 yıl olarak bulundu. Kontrol grubu 15 sağlıklı kişiden oluşup bunların 8 (%53.3)'i erkek 7 (%46.7)'si kadındı. Bu grubun yaşları 17 ile 43 yıl arasında değişmekte olup yaş ortalaması 31.7+9.8 yıl olarak bulundu.

Behçet ve kontrol grubunun serumlarında saptanan otoantikorlar Tablo 1'de, immünglobulin değerleri Tablo 2'de gösterilmiştir. Çalışmamızda pozitif antikor titresi ANA için 1/40, DKA için 1/20 olup AKA için 1/20 ile 1/42 arasında değişmekteydi. Behçet grubunda ANA sekiz (%40) hastada, DKA dokuz (%45) hastada ve AKA üç (%15) hastada pozitiflik gösterdi. Kontrol grubunda ise ANA bir (%6.6), DKA bir (%6.6), AKA ise hiçbir olguda saptanmadı. ANA, DKA ve AKA pozitifliği yönünden iki grup birbiri ile istatistiksel olarak karşılaştırıldığında fark anlamlı bulundu ($p<0.05$). Behçet grubunda IgM ve A seviye ortalamaları kontrol grubundan yüksek olmasına karşın iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$).

TARTIŞMA

Behçet hastalığının immünopatogenezi konusunda cevaplandırılmamış birçok soru bulunmaktadır. Bu konuyu aydınlatmak için çeşitli immünolojik araştırmalar yapılmaktadır. Behçet hastalarının serumlarında oral

Tablo 1. Behçet ve kontrol grubunda pozitif otoantikorların dağılımı

Antikor	Behçet grubu		Kontrol grubu	
	Olgu sayısı: 20	%	Olgu sayısı: 15	%
Antinükleer antikor	8	40	1	6.6
Düz kas antikor	9	45	1	6.6
Antikardiolipin antikor	3	15	0	

Tablo 2. Behçet ve kontrol grubunda ortalama immünglobulin değerleri

	IgG (g/l)	IgM (g/l)	IgA (g/l)
Behçet grubu	11.8±5.9	1.94±0.77	2.32±2.24
Kontrol grubu	12.3*6.2	1.42±0.97	1.86±0.66

Normal değerler: IgG: 7-15 g/l IgM: 0.4-2.6 g/l, IgA : 0.8-4 g/l.

mukozaya (9) miyeline ve intermediate filamentlere karşı otoantikorlar (16) saptandığı bildirilmektedir. Chan ve arkadaşları (17) tarafından Behçet'li hastaların serumlarında retinal fotoreseptörlere karşı antikorlar araştırılmış ve immünoperoksidaz yöntemi ile 1/10 titrasyonda zayıf bir reaksiyon ile antikor saptandığı bildirilmiştir. Ayrıca immünfloresan yöntemleri ile yapılan çalışmalarda lezyon bölgesinde damar çevresinde immunoglobulin ve kompleman birikiminin gösterilmesinin yanısıra, serum immünglobulin ve kompleman düzeylerinde de artış saptanmıştır (3-5,7). Aktif Behçet hastalığında, viral infeksiyonlarda ve bazı otoimmün hastalıklarda görüldüğü gibi poliklonal B hücre aktivasyonu ve baskılayıcı T hücre fonksiyonlarında bir azalma olduğu bildirilmiştir (3,18). T hücrelerindeki bu azalma poliklonal B hücre aktivasyonu ve spontan Ig salınımlarına yol açmaktadır. Oluşan bu poliklonal B hücre aktivasyonunun ise organa özgül olan ve olmayan otoantikorların salınımlarıyla sonuçlandığı düşünülmektedir (3,5,13,14).

ANA, başta sistemik lupus eritematozus (SLE) olmak üzere birçok kollajen vasküler hastalıkta saptanmaktadır. SLE'da saptanan pozitiflik yüksek titrede olup normal kişilerde yaklaşık %5 oranında düşük titrede pozitiflik bulunabilir (19). DKA'ları hepatositik sıtoplazmada aktin filamentlerine karşı gelişir (19). En sık kronik otoimmün hepatitlerde saptanıp bu hastalıkta yüksek titrede bulunur. Düşük türelerde bazı bakteriyel ve viral infeksiyonlarda ve malignitelerde bulunmaktadır (19,20). Bu antikorların viral hepatitler ve infeksiyöz mononükleoz gibi viral hastalıklarla görülmesi aktomyosin içeren hücrelerin viral olarak indüklenerek düz kas antikorları ile ortaya çıkan immün cevabı başlattığını düşündürmektedir (5,21). Behçet hastalığında viral etyolojiyi destekleyen bulgular vardır. 1953 yılında Necdet Sezer Behçet hastalığında asıl olayın viral bir infeksiyon olduğunu ileri sürmüştür. Lezyonlardan virüs izolasyonu ile ilgili pek çok araştırma yapılmış ancak olumlu bir sonuç elde edilememiştir (21,22). Derman ve arkadaşları, herpes simplex virüsünün başlatıcı ajan olduğunu ileri sürmüşlerdir (5,23). Behçet hastalığında DKA'nın yüksek oranda saptanması viral etyolojiyi destekleyen bir kanıttır. Çalışmamızda ANA pozitifliği Behçet grubunda sekiz (%40) ve kontrol grubunda bir (%6.6)

kişide düşük türede (1/40) saptandı. OKA ise Behçet grubunda dokuz (%45) ve kontrol grubunda ise bir (%6.6) kişide 1/20 titrete pozitif olarak saptandı. Rota ve arkadaşlarının çalışmasında (7) ANA ve DKA pozitifliği Behçet'li hastalarda bulunmazken Taylor ve arkadaşlarının çalışmasında (5) ise ANA pozitifliği 1/20 ile 1/80 arasında değişen titrede %26.1 oranında, DKA pozitifliği ise 1/10 ile 1/40 arasında değişen titrede %91.3 oranında saptanmıştır.

AKA, konnektif doku hastalıklarında vasküler tromboz ve nörolojik hastalıklarla birlikte tanımlanmıştır (24,25). Behçet hastalığında vasküler tromboz ve nörolojik bulgular artmış sıklıkta görülmektedir (26). Bu nedenle Behçet hastalığında AKA'ları saptamak amacıyla yapılan çalışmalarda; bir grup çalışmacı AKA'ları santral sinir sistemi hastalığı ve vasküler patoloji ile bulurken (25) bir grup çalışmacı ise AKA saptanan Behçet hastalarında vasküler komplikasyon gözlemediler (5,27). Çalışmamızda AKA'larda orta derece titrede pozitiflik saptanan üç olgunun birinde tromboflebit öyküsü vardı.

Birçok otoimmün hastalıkta anormal Ig yapımı vardır. Behçet hastalarında yapılan çalışmalarda serum Ig seviyelerinde artma eğilimi saptanmıştır (3,5,28). Behçet'li bir annenin yenidoğanında Behçet belirtilerinin geçici olarak görülmesi maternal antikörlerin transplasental geçişine bağlanmıştır. Benzer mekanizma otoimmün hastalıklardan neonatal SLE, idiyopatik trombositopenik purpura ve myastenia graviste de görülmektedir. Bu infantların çok azında gerçek hastalık gelişmektedir (4). Çalışmamızda IgM ve IgA seviye ortalamaları kontrol grubundan yüksek olmasına karşın iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

Sonuç olarak çalışmamızda Behçet grubunda otoantikör pozitifliği (ANA, DKA, AKA) kontrol grubundan anlamlı bir şekilde yüksek bulundu. Bu sonuçlar Behçet hastalığının etyopatogenezinde otoimmünitenin rol oynayabileceği görüşünü desteklemektedir.

KAYNAKLAR

1. Yurdakul S, Yazıcı H, Tüzün Y, Pazarlı H, Yalçın B, Altaç M et al. The arthritis of Behcet's disease: a prospective study. *Ann Rheum Dis* 1983; 42:505-15.
2. Gürler A. Behçet hastalığında tanı kriterleri ve klinik gözlemler. *T Klin Tıp Bilimleri (Behçet özel sayısı)* 1985; 5:403-9.
3. Suzuki N, Sakane T, Ueda Y, Tsunematsu T. Abnormal B cell function in patients with Behcet's disease. *Arthritis Rheum* 1986; 29:212-9.
4. Fam AG, Siminovitch KA, Carette S, From L Neonatal Behcet's syndrome in an infant of a mother with the disease. *Ann Rheum Dis* 1981;40:509-12.

5. Taylor PV, Chamberlain MA, Scott JS Autoreactivity in patients with Behcet's disease. *Br J Rheum* 1993; 32:908-10.
6. Nsouli TM, Zebede MS. Recurrent oral and genital ulcers and herpetic infection. *Ann Allergy* 1986; 57(3):189-92.
7. Rota S, Bozkurt M, Alkibey T, Kocabeyoğlu Ö, Önder M. Behçet hastalığında otoantikörler *Lepr Mec* 1990; 21:80-6.
8. Scarlett JA, Kistner ML, Yang L. Behcet's syndrome, repon of a case with pericardial effusion and cryoglobulinemia treated with indomethacin. *Am J Med* 1979; 66:146-8.
9. Lehner T. Behcet's syndrome and autoimmunity. *Br Med J* 1967; 1:465-7.
10. Tolunay Ö. Behçet hastalığı patolojisi ve patogenezi. *T Klin Tıp Bilimleri (Behçet özel sayısı)* 1985; 5:397-402.
11. Rowell NR. Histocompatibility antigens (HLA) in dermatology. *Br J Dermatol* 1984; 110:347-57.
12. Ohno S, Aoki K, Sugiura S, Nakayama E. HLA B5 and Behcet's disease. *Lancet* 1973; 1:1383-4.
13. Sakane T, Kotani H, Takada S, Tsunematsu T. Functional aberration of T cell subsets in patients with Behcet's disease. *Arthritis Rheum* 1982; 25:1343-51.
14. Victorino RMM, Ryan P, Hugher GRV, Hodgson HJF. Cell-mediated immune functions and immunoregulatory cells in Behcet's syndrome. *Clin Exp Immunol* 1982; 48:121-8.
15. International Study Group for Behcet's Disease. Criteria for diagnosis of Behcet's disease. *Lancet* 1990; 335:1078-80.
16. Akoğlu T, Kozakoğlu H, Akoğlu E. Antibody to intermediate filaments of the cytoskeleton in patients with Behcet's disease. *Clin Immun Immunopathol* 1986; 41:427-32.
17. Chan CC, Palestina AG, Nussenblatt RB, Roberge FG, Benzra D. Anti-retinal autoantibodies in Vogt-Koyanagi-Harada syndrome, Behcet's disease and sympathetic ophthalmia. *Ophthalmology* 1985; 92:1025-8.
18. Budman DR, Merchant EB, Steinberg AD, Dolt B, Gerhwm ME, Lizzio E et al. Increased spontaneous activity of antibody-forming cells in the peripheral blood of patients with active SLE. *Arthritis Rheum* 1977; 20:829-33.
19. Zweiman B, Lisak RP. Autoantibodies: Autoimmunity and immunocomplexes and Schaffner J, Schaffner F, ed. Assessment of the status of the liver. In: Henry JB, Nelson DA, Tomar RH, Washington JA, eds. *Clinical diagnosis management by laboratory methods*. 18th ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 1991:887-8,239.
20. Whitehouse JM, Holborow EJ. Smooth muscle antibody in malignant disease. *Br Med J* 1971; 4:511-3.
21. Baboonian C, Venable PJW, Booth J. Virus infection induces redistribution and membrane localization of the nuclear antigen La: a possible mechanism for autoimmunity. *Clin Exp Immunol* 1989; 78:454-9.

22. Bozkurt M, Rota S, Güner MA. Behçet hastalığında antiviral antikolar, istanbul: XII.Ulusal Dermatoloji Kongresi (serbest bildiriler), 1988:43-9.
23. Bachmann M, Chang S, Bernd A. Translocaliton ol the nuclear autoantigen La to cell surface: assembly and diassembly with the extracellular matrix. *Autoimmunity* 1991; 9:99-107.
24. Lin YL, Wang CT. Activation of human platelets by the rabbit anticardiolipin antibodies. *Blood* 1992; 80(12):3135-43.
25. Hull RG, Harris EN, Gharavi AE, Tincani A, Asherson RA, Valesini G et al, Anticardiolipin antibodies: Occurrence in Behcet's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1984; 43:746-8.
26. Hampton KK, Chamberlain MA, Menon DK, Davies JA. Coagulation and fibrinolytic activity in Behçet disease. *Thromb Haemostas* 1991; 66(3):292-4.
27. Etthimiou J, Harris EN, Hughes GRV. Negative anticardiolipin antibodies and vascular complications in Behcet's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1985; 44:725-6.
28. Chamberlain MA. Behcet's syndrome in 32 patients in Yorkshire. *Ann Rheum Dis* 1977; 36:401-9.