

# Behçetova bolest u dječjoj dobi

---

Majetić, Stela

Master's thesis / Diplomski rad

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:723124>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-21**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Stela Majetić**

**Behçetova bolest u dječjoj dobi**

**DIPLOMSKI RAD**



Zagreb, 2023.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za kliničku imunologiju, reumatologiju i alergologiju Klinike za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Zagreb, Referentnom centru za pedijatrijsku i adolescentnu reumatologiju Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske, pod vodstvom prof. dr. sc. Marije Jelušić Dražić i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2022./2023.

## **KRATICE**

**5-ASA** – 5-aminosalicilna kiselina

**AAV** – ANCA povezani vaskulitisi (od engl. ANCA-associated vasculitis)

**ALPS** – autoimuni limfoproliferativni sindrom

**APECED** – autoimuna poliendokrinopatija-kandidijaza-ektodermalna distrofija (od engl. autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy)

**ATD** – autoimuna bolest štitnjače (od engl. autoimmune thyroid disease)

**BD** – Behçetova bolest (od engl. Behçet's disease)

**DM** – dermatomiozitis

**DMARDs** – lijekovi koji modificiraju tijek bolesti (od engl. Disease-modifying antirheumatic drugs)

**ERAP-1** – aminopeptidaza endoplazmatskog retikuluma 1 (od engl. endoplasmic reticulum aminopeptidase 1)

**EULAR** – Europski savez reumatoloških udruga (od engl. European Alliance of Associations for Rheumatology)

**FMF** – obiteljska mediteranska vrućica (od engl. familial Mediterranean fever)

**GCA** – arteritis divovskih stanica (od engl. giant cell arteritis)

**GWAS** – svegenomske studije asocijacije (od engl. genome-wide association studies)

**HA20** – haploinsuficijencija A20

**HIDS** – hiperimunoglobulinemija *D* sindrom

**HLA** – humani leukocitni antigen (od engl. Human leukocyte antigen)

**HSP** – protein toplinskog šoka (od engl. Heat shock protein)

**IBD** – upalna bolest crijeva (od engl. inflammatory bowel disease)

**ICBD** – Internacionalni kriteriji za Behçetovu bolest (od engl. The International Criteria for Behçet's Disease)

**IL23R - IL12RB2** – receptor za interleukin 23 i podjedinicu beta2 interleukina 12

**IL** – interleukin

**IPEX** – x-vezan sindrom imunološke disregulacije, poliendokrinopatija i enteropatija (od engl. immune dysregulation polyendocrinopathy enteropathy x-linked syndrome)

**ISG** – Kriteriji Međunarodne skupine za Behcetovu bolest (od engl. International Study Group)

**JIA** – juvenilni idiopatski artritis

**NK** – stanice ubojice (od. engl. natural killer)

**PAPA** – piogeni artritis, pyoderma gangrenosum i akne sindrom

**PBS** – primarna bilijarna ciroza

**PEDBD** – pedijatrijska Behcetova bolest

**PFAPA** – periodična vrućica, aftozni stomatitis i adenitis (od engl. periodic fever aphthous stomatitis pharyngitis adenitis)

**PM** – polimiozitis

**PsA** – psorijatični artritis

**SLE** – sistemski eritemski lupus

**SNP** – polimorfizma jednog nukleotida (od engl. single-nucleotide polymorphism)

**SSc** – sistemska skleroza

**STAT4** – transduktor signala i aktivator transkripcije 4 (od engl. signal transducer and activator of transcription 4)

**T1DM** – diabetes melitus tip 1 (od engl. type 1 diabetes mellitus)

**TNFi** – inhibitori čimenika tumorske nekroze (od engl. tumour necrosis factor inhibitors)

**TRAPS** – periodička vrućica vezana uz TNF receptor (od engl. tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome)

# SADRŽAJ

SAŽETAK

SUMMARY

1. UVOD.....	1
1.1. Definicija i klasifikacija.....	1
1.2. Početak bolesti u dječjoj i odrasloj dobi.....	3
1.3. Zastupljenost Behçetove bolesti u svijetu.....	3
2. ETIOPATOGENEZA.....	4
2.1. Utjecaj mikroorganizama.....	4
2.2. Proteini toplinskog šoka.....	4
2.3. Genetika.....	5
3. DIJAGNOSTIČKI KRITERIJI.....	7
4. DIFERENCIJALNE DIJAGNOZE.....	9
4.1. A20 haploinsuficijencija.....	9
4.2. Periodična vrućica, aftozni stomatitis i adenitis (PFAPA) sindrom.....	9
4.3. Ostale diferencijalne dijagnoze.....	9
5. KLINIČKA SLIKA.....	10
5.1. Prvi simptomi.....	11
5.2. Razlike adultne i juvenilne BD po sustavima.....	11
6. LIJEČENJE I ISHOD BOLESTI.....	12
6.1. Liječenje.....	12
6.2. Ishod bolesti.....	12
8. PRIKAZ BOLESNIKA.....	13
9. RASPRAVA.....	15
10. ZAHVALE.....	18
11. POPIS LITERATURE.....	19
12. ŽIVOTOPIS.....	26

# SAŽETAK

## BEHÇETOVA BOLEST U DJEČJOJ DOBI

Stela Majetić

Behçetova bolest (BD) je sistemska bolest opisana kao vaskulitis s autoimunim i autoinflamatornim karakteristikama. Kao jedan od glavnih etiopatogenetskih faktora spominje se HLA-B51, a kao mogući dodatni faktori spominju se polimorfizmi drugih gena. Bolest je najzastupljenija na „*Putu svile*“, a Turska se ističe kao država s najvećom prevalencijom. BD je podijeljena na BD u dječjoj, s vrhuncem pojavljivanja oko 12 godina, i odrasloj dobi kad se bolest pojavljuje u kasnijim dvadesetim godinama. Zahvaćeni su razni organski sustavi, a najčešće se prezentira mukokutanom zahvaćenošću na sluznicama kao rekurentne ulceracije, a na koži u obliku papulopustula ili nodoznog eritema. Osim toga zahvaćeni su i zglobovi, najčešće kao artritis i te oči kao uveitis. Liječenje se uglavnom bazira na EULAR-ovim smjernicama. U ovom radu prikazana je pacijentica dijagnosticirana s juvenilnom BD kojoj su se simptomi pojavili s 11 godina. Prvotno se prezentirala s oslabljenim vidom koji je dijagnosticiran kao uveitis bez drugih simptoma koji bi upućivali na sistemska, imunološka bolest. Obradom uveitisa, otkriveno je da djevojčica nosi gen HLA-B51, a s vremenom su se razvili drugi simptomi i znakovi; poput oralnih ulceracija i artritisa koji će kasnije ukazati na BD. Dijagnoza BD je postavljena nakon 2 godine od pojave prvog simptoma. Pacijentica je liječena glukokortikoidima, imunosupresivima i biološkom terapijom. Razvila je i mnoge komplikacije bolesti koje su uspješno izliječene, a zbog nuspojave na liječenje, bila je potrebna izmjena terapije.

**Ključne riječi:** Behçetova bolest, HLA- B51, oralne ulceracije, uveitis

# SUMMARY

## BEHÇET'S DISEASE IN CHILDHOOD

Stela Majetić

Behçet's disease (BD) is a systemic disease described as a vasculitis with autoimmune and autoinflammatory characteristics. HLA-B51 is mentioned as one of the main etiopathogenetic factors and polymorphisms of other genes are mentioned as possible additional factors. The disease is most common on the "Silk Road", and Turkey stands out as the country with the highest prevalence. BD is divided into paediatric BD, with peak onset around 12 years, and BD in adults, where the symptoms appear in the late twenties. Various systems are affected, but it is most often presented as mucocutaneous lesions, on the mucous membranes as recurrent ulcerations, and on the skin in the form of papulopustules or erythema nodosum. In addition, the joints are also affected, most often as arthritis, and the eyes, as uveitis. Treatment is usually based on the EULAR guidelines. This paper presents a patient diagnosed with juvenile BD, whose symptoms appeared at the age of 11. She initially presented with impaired vision that was diagnosed as uveitis, with no other symptoms that would suggest a systemic, immune disease. During evaluation for uveitis, it was discovered that the girl carries the HLA-B51 gene, and over time she developed other symptoms and signs, such as oral ulcerations and arthritis, which would later point to BD. She was diagnosed with BD almost 2 years after the first symptom appeared. The patient was treated with corticosteroids, immunosuppressants and biological therapy. She also developed many complications of the disease, which were successfully cured, and due to the side effects of the treatment, a change of therapy was necessary.

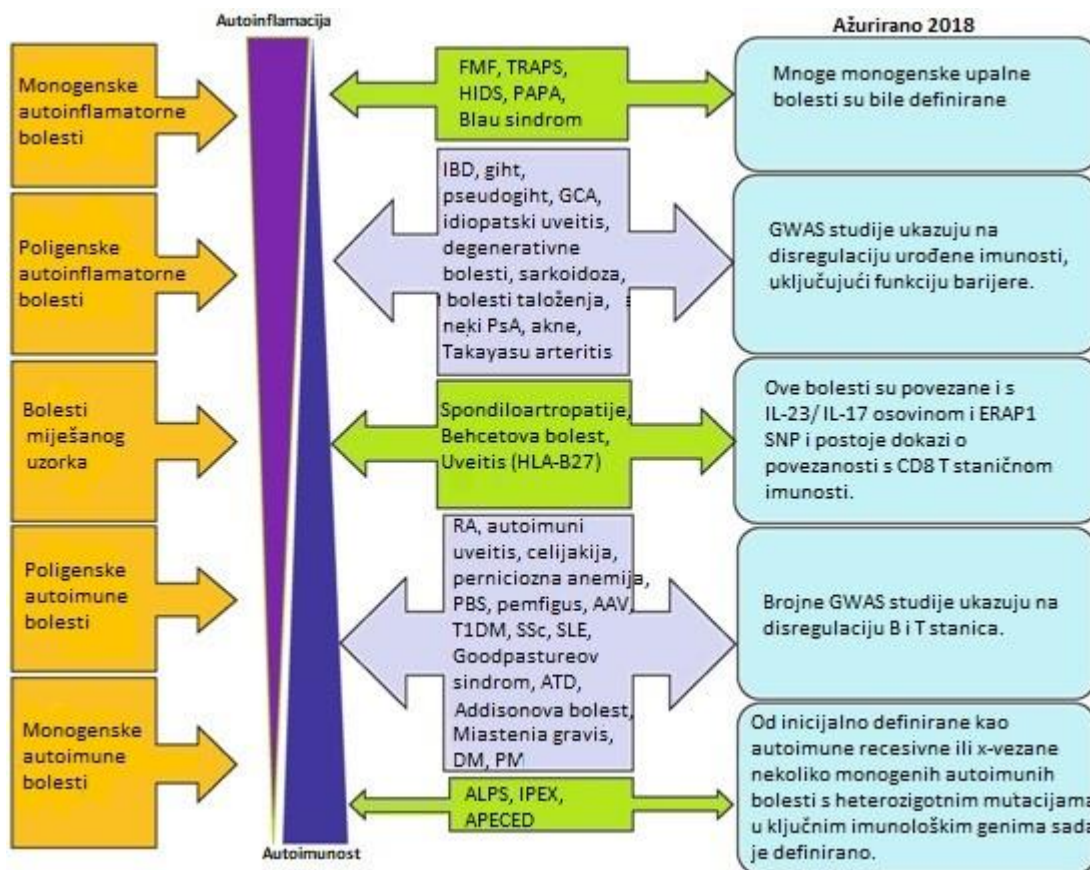
**Key words:** Behçet's disease, HLA-B51, oral aphthosis, uveitis



# 1. UVOD

## 1.1. Definicija i klasifikacija

Behçetova bolest (engl. Behçet's disease, BD) se opisuje kao autoimuna bolest koja zahvaća krvne žile različite veličine te sukladno tome uzrokuje oštećenja i patološke promjene raznih organa i organskih sustava (1). Prvotno su liječnici objavljivali prikaze pacijenata s raznim bolestima neznajući da opisuju BD. Tek 1937. godine Hulusi Behçet opisao ju je kao trijas simptoma: rekurentni oralni ulkusi, rekurentni genitalni ulkusi i uveitis (2). Danas je poznato da se u sklopu BD mogu pojaviti oštećenja te simptomi neurološkog, gastrointestinalnog, muskuloskeletnog sustava. BD se često opisuje kao autoimuna i autoinflamatorna bolest (Slika 1). U prilog autoimune bolesti govori: povezanost s HLA-B51 (od engl. Human leukocyte antigen) kao i u drugim autoimunim bolestima, aktivacija T i B limfocita, to jest urođene imunosti, osobito Th17 te liječenje bolesti s imunosupresivima kao što je ciklosporin. Protiv autoimune bolesti govori činjenica da nije pronađeno specifično protutijelo. Zbog aktivacije neutrofila i visokih razina interleukina-1, kao i ostalih citokina te liječenja BD kolhicinom, ali i inhibitorima određenih citokina (TNF- $\alpha$  inhibitorima, IL-1 inhibitorima) govori se da bolest ima i autoinflamatorne karakteristike (3).



**Slika 1.** Kontinuum imunoloških bolesti s čistom autoimunošću i čistom autoinflamacijom ili urođenom imunopatologijom na suprotnim stranama. FMF – obiteljska mediteranska vrućica (od engl. familial Mediterranean fever), TRAPS – periodička vrućica vezana uz TNF receptor (od engl. tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome), HIDS – hiperimunoglobulinemija D sindrom, PAPA - piogeni artritis, pyoderma gangrenosum i akne sindrom, IBD – upalna bolest crijeva (od engl. inflammatory bowel disease), GCA – arteritis divovskih stanica (od engl. giant cell arteritis), PsA – psorijatični artritis, PBS – primarna bilijarna ciroza, AAV – ANCA vaskulitisi (od engl. ANCA-associated vasculitis), T1DM – diabetes melitus tip 1, SSc – sistemska skleroza, SLE – sistemski eritemski lupus, ATD – autoimuna bolest štitnjače (od engl. autoimmune thyroid disease), DM – dermatomiozitis, PM – polimiozitis, ALPS – autoimuni limfoproliferativni sindrom, IPEX – x-vezan sindrom imunološke disregulacije, poliendokrinopatija i entoeropatija (od engl. immune dysregulation polyendocrinopathy enteropathy X-linked syndrome), APECED – autoimuna poliendokrinopatija-kandidijaza-ektodermalna distrofija (od engl. autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy), GWAS – svegenomske studije asocijacije (od engl. genome-wide association studies), ERAP-1 – aminopeptidaza endoplazmatskog retikuluma 1 (od engl. endoplasmic reticulum aminopeptidase 1), SNP – polimorfizma jednog nukleotida (od engl. single-nucleotide polymorphism). Prilagođeno i preuzeto iz referencije (4).

## 1.2. Početak bolesti u dječjoj i odrasloj dobi

BD se može kategorizirati po dobi pojavljivanja. Kako postoji dermatomiozitis, reumatoidni artritis, sistemski eritematozni lupus, ali i njihove inačice u pedijatrijskoj populaciji: juvenilni dermatomiozitis, juvenilni idiopatski artritis (JIA), juvenilni sistemski eritematozni lupus, tako postoji i za BD, juvenilna BD, koja odgovara dobi pojavljivanja do 16. godine.

Inače se BD najčešće pojavljuje u 20-tim i 30-tim godinama života, a istraživanja pokazuju da je srednja dob javljanja prvih simptoma  $31.66 \pm 8.71$  godina (5). Omjer incidencije u muškom i ženskom spolu se razlikuje ovisno o državi. Kada govorimo o BD u dječjoj dobi, godina pojavljivanja prvih simptoma je varijabilna te se oni mogu javiti već s nekoliko mjeseci ili tek s 15, 16 godina. Internacionalno kohortno istraživanje, koje je provela grupa za pedijatrijsku Behçetovu bolest (PEBDB), pokazalo je da je srednja dob javljanja prvih simptoma  $7.4 \pm 4.2$  godine (6). Otprilike je slična dob javljanja i u drugim istraživanjima  $8.9 \pm 4.8$  ili  $6.9 \pm 3.9$  godina (7,8). U jednom novijem istraživanju srednja dob javljanja prvih simptoma je  $12.29 \pm 3.54$  godina (5).

## 1.3. Zastupljenost Behçetove bolesti u svijetu

BD je česta na *Putu svile* te se tako često zna i nazivati – „Bolest Puta svile“ (9). Istraživanjima je otkriveno i da je HLA-B51, koji se smatra najsnažnijim rizičnim faktorom za BD, najzastupljeniji baš na tom području.

U državama su prevalencije BD različite. Bolest je najčešća u Turskoj gdje se pojavljuje u 20 – 421/100,000 stanovnika, ovisno o godini i gradu istraživanja (10–13). BD je u odnosu na druge države češći u Iraku, Iranu i Saudijskoj Arabiji, a pojavljuje se i u Japanu, Egiptu te ostalim Europskim zemljama (9). U Europi bilježi incidenciju 0,27 – 7,5/100000 stanovnika. U Francuskoj je incidencija 2,4 – 7,5/100000, a u Španjolskoj 5,6 – 6,4/100000 (14,15). Istraživanje provedeno 2006. godine u Njemačkoj utvrdilo je incidenciju 1,47/100000 stanovnika. Zanimljivo je to da su od toga 26,6% ispitanika zaista Nijemci, a ostalih 77,4% se izjašnjavaju kao Turci (16).

## 2. ETIOPATOGENEZA

### 2.1. Utjecaj mikroorganizama

Točna etiopatogeneza još nije dokazana, ali postoje razne teorije. Kao uzrok, odnosno posrednik BD, razmatraju se mikroorganizmi (razne vrste streptokoka, *Saccharomyces cerevisiae*, mycobacteria, *Borrelia burgdorferi*, *Helicobacter pylori*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Mycoplasma fermentans* *Herpes simplex virus-1*), HLA molekule, stanični receptori i razni citokini (17). Najveću važnost među mikroorganizmima pridaje se *Streptococcus sanguinis* čiji je udio u usnoj flori nađen povišen, neutrofilna reakcija na *S.sanguinis* je bila brža, a i titar protutijela na *S.sanguinis* je bio povišen kod oboljelih u odnosu na kontrolnu skupinu (18,19). Moguću ulogu *S.sanguinis* pokazuje i pokus na miševima gdje se nakon inokulacije *S.sanguinis*, uzete iz oralne flore oboljelih od BD, na području oštećenim mehaničkim stresom razvila oralna ulceracije slična onoj u oboljelih od BD (20). Slina osoba s BD razlikuje se od onih koji nemaju BD po omjerima patogena, ali i koncentraciji citokina (21,22). Stoga ne čudi istraživanje koje je pokazalo preosjetljivost oboljelih na svoju slinu testom patergije (23). Oboljeli od BD imaju i češće dentalne probleme (karijese, gingivalno krvarenje) i tonzilitise, što može biti zbog promijenjene oralne flore, ali i zato što ne mogu održavati normalnu oralnu higijenu kad imaju bolne ulkuse (24).

### 2.2. Proteini toplinskog šoka

Grupa molekula povezana sa streptokoknom vrstom, a smatra se da ima ulogu u etiopatogenezi jesu proteini toplinskog šoka (od engl. Heat shock protein, HSP). HSP-65 originalno pronađen na mikobakterijama, a kasnije u gram negativnim i pozitivnim bakterijama, pokazuje veliku sličnost ljudskom HSP-60, čak 50 – 80 % pa se ovdje postavlja pitanje moguće mimikrije (9,25). Imunoglobulin A protutijela na HSP-65 su povišena kod oboljelih od BD i ta protutijela pokazuju križnu reakciju na određene sojeve *S.sanguinis*. Da je HSP-60 dijelom odgovoran za patogenezu, tumače i radovi koji su imunohistokemijski dokazali ekspresiju HSP-60 u oralnim ulkusima te kožnim promjenama (26,27). Antigen prezentirajuće stanice prezentiraju HSP-65, dovode do reakcije CD4+ i CD8+ limfocita T koji proizvode citokine, a zbog mimikrije reagiraju i na HSP-60. Pretpostavlja se i da HSP stimulira limfocite na proizvodnju vaskularnog endotelnog faktora rasta te tako dovodi do neovaskularizacije, posljedično do tromboze i vaskulitisa. Histološki se ne vidi klasičan nekrotizirajući vaskulitis, već je on opisan kao limfocitni (28).

### 2.3. Genetika

Kako bi se objasnila autoimuna strana BD, znanstvenici koriste primjere drugih bolesti koje su povezane s HLA molekulama kao što je i BD. JIA se povezuje s HLA-B27, celijakija s HLA-DQA1 ili HLA-DQB, autoimuni hepatitis povezuje se s HLA - DRB1 alelima (29). BD se povezuje s HLA-B51, a sve više i s HLA-A26 molekulom koja je otkrivena u sklopu GWAS (od engl. Genome - wide association studies) (30,31). HLA-B51 ne može objasniti 100% BD, ali on se nađe pozitivan u 40 – 80% oboljelih. U Japanu prevalencija HLA-B51 bila je 58.9%, u Saudijskoj Arabiji i Turskoj prevalencija je slična 76.9%, odnosno 75% (32–34). Među kontrolnom skupinom ta brojka je bila značajno manja, 10-25%. HLA nije jedino i potpuno odgovaran za BD, ali čini osobe sklone razvoju bolesti. Njegova uloga u BD objašnjena je raznim teorijama koje uključuju polimorfizam HLA-B51, ERAP-1, NK stanice (od engl. Natural killer) (35).

GWAS je analiza koja uključuje brzu genotipizaciju genskih markera te otkriva povezanost polimorfizma jednog nukleotida (od engl. single-nucleotide polymorphisms, SNP) ili genskih varijanti i razvoja bolesti. Neke od prepoznatih molekula koje bi mogle imati utjecaj na etiopatogenezu BD su: HLA-A26, interleukin-10 (IL-10), receptor za IL 23 i podjedinicu beta2 interleukina 12 (IL23R - IL12RB2), transduktor signala i aktivator transkripcije 4 (od engl. signal transducer and activator of transcription 4, STAT4) te aminopeptidaza endoplazmatskog retikuluma 1 (od engl. endoplasmic reticulum aminopeptidase 1, ERAP1). IL-10 je autoinflamatorni interleukin koji smanjuje produkciju proinflamatornih citokina (npr. IL-1, IL-6, IL-12...). Kod oboljelih od BD nađena je smanjena koncentracija IL-10 (36). Odgovarajući polimorfizmi SNP odgovorni su za smanjenu ekspresiju IL-10 koji utječu na Th1-upalni put te se pretpostavlja da bi to moglo imati ulogu u patogenezi BD (37).

Polimorfizmi u IL23R-IL12RB2 kod osoba oboljelih od BD još više pojačavaju odgovor receptora na interleukine, nego kod osoba gdje ti polimorfizmi nisu nađeni (37). IL23R je bitan za aktivaciju upalnog puta na Th17 stanicama koje posljedično proizvode IL-1, IL-6, IL-17 i TNF te imaju važnu ulogu u aktivaciji neutrofila i autoimunim bolestima, dok je IL12RB2 bitan za aktivaciju Th1 upalnih stanica (38).

STAT4 polimorfizmi također povećavaju šansu obolijevanja od BD. Nađena je povećana ekspresija STAT4 kod oboljelih od BD s određenim polimorfizmima u usporedbi s europskom populacijom (39). Inače, STAT4 odgovorna je u procesu diferencijacije Th1 i Th17 upalnih stanica, a bitna je i u putu aktivacije preko IL-12 i IL-23. Jedan polimorfizam (rs897200) povezuje se s povećanom ekspresijom STAT4 gena, povećanom transkripcijom i ekspresijom IL-17 te klinički težom bolesti (40).

Polimorfizmi ERAP1 povezuju se s HLA molekulama, to jest određeni polimorfizmi gena povećavaju rizik za određenu bolest samo kod HLA pozitivnih pojedinaca. Na primjer, u

ankilozirajućem spondilitisu kod pojedinaca s HLA-B27 ili u psorijazi kod pojedinaca s HLA-C06 pa tako i u BD kod osoba s HLA-B51. ERAP1 reže proteine na optimalnu duljinu za MCH I molekule. Kod osoba s polimorfizmom p.Arg725Gln, ima smanjenu aktivnost, nedovoljno reže proteine i tako mijenja MHC I- protein kompleks (41).

### 3. DIJAGNOSTIČKI KRITERIJI

Za dijagnozu BD u dječjoj dobi nisu postojali klasifikacijski kriteriji, nego se dijagnoza postavljala na temelju kriterija za BD u odraslih (tablica 1 i tablica 2), sve do 2015. godine kada su napisani prilagođeni kriteriji za BD u dječjoj dobi (tablica 3).

Tablica 1. Kriteriji Međunarodne skupine za Behçetovu bolest (od engl. International Study Group, ISG) (42). Za dijagnozu su potrebne rekurentne oralne ulceracije te još dva dodatna kriterija.

Obavezan kriterij	Ponavljajuće oralne ulceracije	Manje ili veće afte ili herpetiformne ulceracije, koje zamijete ili bolesnik ili liječnik, a ponovile su se minimalno triput u razdoblju od 12 mjeseci.
Plus još dva:	Ponavljajuće genitalne ulceracije	Aftozne ulceracije ili ožiljci koje zamijete ili bolesnik ili liječnik.
	Očne lezije	Prednji ili stražnji uveitis ili stanice u vitreusu na pregledu procjepnom svjetiljkom ili retinalni vaskulitis koje utvrdi oftalmolog.
	Kožne lezije	Nodozni eritem primijećen od liječnika ili bolesnika ili pseudofolikulitis ili papulopustularne lezije ili pak akneiformni čvorovi.
	Pozitivan test patergije*	Pozitivan nalaz testa verificiran pregledom liječnika nakon 24 – 48 sati.

\*Test patergije izvodi se ubodom kože sterilnom iglom. Pozitivan nalaz očituje se kao papula > 2 mm, a označava hipersenzitivnost kože.

Tablica 2. Revidirani internacionalni kriteriji za Behçetovu bolest (engl. The International Criteria for Behçet's Disease, ICBD) kriteriji iz 2010. godine (43).  $\geq 4$  boda indicira BD.

Znak/simptom	Broj bodova
Očne lezije	2
Genitalne ulceracije	2
Oralne ulceracije	2
Kožne lezije	1
Neurološki simptomi	1
Simptomi zahvaćenosti vaskularnog sustava	1
Pozitivan test patergije	1

Tablica 3. Kriteriji za pedijatrijsku Behçetovu bolesti (PEDBD) iz 2015. godine, jedini kriteriji koji su prilagođeni BD u dječjoj dobi (6). Tri boda su dovoljna za postavljanje dijagnoze.

Znak/simptom	Opis	Broj bodova
Ponavljajuće oralne ulceracije	Najmanje triput godišnje	1
Ponavljajuće genitalne ulceracije	Tipično s ožiljkom	1
Kožne lezije	Nekrotični folikulitis ili akne ili nodozni eritem	1
Očne lezije	Prednji ili stražnji uveitis ili retinalni vaskulitis	1
Neurološki znakovi	Uz iznimku izolirane glavobolje	1
Znakovi zahvaćenosti vaskularnog sustava	Venske ili arterijske tromboze ili aneurizma arterije	1



## 4. DIFERENCIJALNE DIJAGNOZE

### 4.1. A20 haploinsuficijencija

A20 haploinsuficijencija (HA20) uzrokuje vrlo slične simptome BD, tako da je s prvim simptomima polovici pacijenata krivo dijagnosticiran BD. Kod HA20 dolazi do mutacije TNFAIP3 gena koji kodira za protein A20. On je bitan u NF- $\kappa$ B putu, a njegov nedostatak omogućuje pretjeranu aktivaciju tog sustava, povećanu proizvodnju proupalnih citokina te sistemsku upalu (44). HA20 pojavljuje se oko 6. godine ( $6.0 \pm 6.5$ ) te nije nađena statistički značajna razlika u pojavljivanju u usporedbi s dječjim BD (45,46). Simptomi koji karakteriziraju ovu autoinflamatornu bolest su: ulceracije mukoze (oralne, genitalne te gastrointestinalne), rekurentne vrućice, simptomi muskuloskeletnog sustava (artritis, mialgija, entezitisi), simptomi probavnog sustava (mučnina i povraćanje, bolest nalik na upalne bolesti crijeva), kožne promjene (akne, folikulitis). Bolest se može pojaviti i u obliku uveitisa (pretežito anteriornog), zahvaćajući kardiovaskularni sustav ili udružena s drugim autoimunim bolestima (45). U ovom usporednom radu nađeni su statistički značajni rezultati pojavljivanja simptoma pojedinih sustava u HA20 i PEDBD. HA20 češće ima pozitivnu obiteljsku anamnezu (OR: 5,81,  $p < 0,001$ ), rekurentne vrućice (OR:3,42,  $p < 0,001$ ) te zahvaćenost gastrointestinalnog sustava (OR:4,28,  $p < 0,001$ ), dok se rjeđe pojavljuju oralne ulceracije (HA20:88,5%, PEDBD:100%,  $p < 0,001$ ), zahvaćenost središnjeg živčanog sustava (OR:0,03,  $p < 0,001$ ) te zahvaćenost očiju (OR:0,13,  $p < 0,001$ ) (46). Kako su HA20 i BD klinički su slične bolesti, za konačno postavljanje dijagnoze potrebno je sekvenciranje TNFAIP3 gena.

### 4.2. Periodična vrućica, aftozni stomatitis i adenitis (PFAPA) sindrom

Bolest je obilježena periodičnim epizodičnim vrućicama ( $39^{\circ}\text{C} - 40^{\circ}\text{C}$ ), faringitisom, eritematoznog ili eksudativnog tipa, uvećanim tonzilama, cervikalnim adenitisom (53 – 94% pacijenata) te aftoznim ulkusim koji se javljaju u 50% oboljelih. Kod odraslih oboljelih od PFAPA sindroma češći su bolovi u zglobovima i mišićima te glavobolje (47). Studije su pokazale da oboljeli često imaju obiteljsku anamnezu PFAPA sindroma (48).

### 4.3. Ostale diferencijalne dijagnoze

Osim ovih najčešćih dijagnoza koje mogu biti zamijenjene s BD i obrnuto, pustularna psorijaza, kronična granulomatozna bolest, Fabryjeva bolest, sindrom periodične vrućice s imunodeficijencijom i trombocitopenijom također mogu biti krivo dijagnosticirane kao BD, ovisno o inicijalnim simptomima bolesti (49).

## 5. KLINIČKA SLIKA

BD je vaskulitis krvnih žila različitih veličina pa se tako može i manifestirati u različitim organskim sustavima. Zahvaćenost sustava ne razlikuje se u juvenilnoj i adultnoj BD, ali razlikuju se po učestalosti zahvaćenosti pojedinog sustava.

BD je najpoznatija po oralnim i genitalnim ulceracijama koje se i pojavljuju u gotovo 100% oboljelih, ali zahvaćanje drugih organskih sustava uzrokuje težu kliničku sliku te može dovesti do smrtnih ishoda. Osim oralne i genitalne sluznice, sve sluznice, na primjer, probavna, mogu biti zahvaćene ulceracijama. Ponekad kao prvi znak BD mogu biti samo ulceracije u probavnom sustavu (intestinalna BD) s nekim sistemskim simptomima te to može dovesti do zaključka da se radi o Crohnovoj bolesti (50). Osim sluznica, i koža je često zahvaćena u BD. Na koži se najčešće pojavljuju papulopustule i nodozni eritem, kožne lezije koje ulaze u dijagnostičke kriterije. U jednom istraživanju kod oboljelih su se papulopustularne promjene pojavljivale najviše na leđima, prsima i ekstremitetima pa je to mogući način razlikovanja od akni koje se javljaju u pubertetu, najčešće na licu (51). Ponekad se mogu pojaviti i fatalnije kožne promjene, primjerice Sweetov sindrom, pyoderma gangrenosum, celulitis, iako nisu ubrojane pod kriterije za dijagnozu BD (52). Među učestalije zahvaćene organe spadaju i oči. Oftalmološke manifestacije BD su najčešće uveitisi (anteriorni/ posteriorni/ panuveitis) i retinalni vaskulitis, a rjeđe se pojavljuje hipopion, korioretinitis, skleritis, keratitis, konjuktivitis i neuritis optičkog živca. Zahvaćenost ovih struktura može rezultirati u glaukomu i katarakti. U jednoj od većih studija koja je obuhvatila 204 pedijatrijska BD bolesnika, zahvaćenost oka bila je u 66,2% djece. 52% pacijenata je imalo anteriorni uveitis, 58,3% posteriorni, a panuveitis se pojavio u njih 17,2%. Retinalni vaskulitis se pojavio u 39,7% pacijenata. Katarakta se kao komplikacija pojavila u 27,5% oboljelih, dok je konjuktivitis bio zastupljen u 5,9% pacijenata (52). Zahvaćenost muskuloskeletnog sustava, kao i u ostalim autoimunim bolestima, je česta. Manifestira se u obliku artralgijske, najčešće uzrokovane artritisa (53). Artritis može biti monoartritis, oligoartritis koji je najčešći te poliartritis, a zahvaća uglavnom donje ekstremitete, odnosno koljena i gležnjeve (52). Bolovi u mišićima su još jedna česta manifestacija, a miozitis je jedan od uzroka (54). Od zahvaćenosti probavnog sustava već su spomenute ulceracije, ali simptomi koje prijavljuje bolesnik su češći. Oboljeli se mogu žaliti na mučninu, povraćanje, bolove u trbuhu, proljeve, krvarenje iz probavnog sustava... Na kliničkom pregledu se mogu uočiti ulceracije, gubitak na tjelesnoj težini ili palpatorna bolnost (53). Zahvaćenost probavnog sustava može dovesti do ozbiljnijih, fatalnih komplikacija kao što je perforacija crijeva (55). Rjeđe zahvaćeni sustavi su neurološki i vaskularni, a vrlo rijetko se pojavljuju plućne, kardiološke, nefrološke ili urološke manifestacije bolesti. U neurološkom sustavu simptomi mogu varirati od glavobolje, meningitisa, intrakranijalne hipertenzije pa sve do

hemipareze, parapareze ili paralize nekog od perifernih živaca. Mogu se pojaviti i konvulzije, ali i psihijatrijski simptomi kao što su depresija, gubitak pamćenja ili promjena osobnosti (53). Tromboze su najčešći pokazatelj zahvaćenosti većih krvnih žila. Venske tromboze učestalije su od arterijskih, a u jednoj studiji najčešće su bile tromboze vena nogu, donje šuplje vene i njezinih utoka (53). Zahvaćenost arterija može rezultirati i u aneurizmama. Kardiopulmonalni sustav rijetko je zahvaćen. Najčešći simptomi su bol u prsima i hemoptiza, a najčešće dijagnoze su: miokarditis, aritmije, tromboza plućnih vena i aneurizma plućnih arterija.

### **5.1. Prvi simptomi**

Oboljeli se najčešće prvo prezentiraju s oralnim ulceracijama. Među češćima, ali i dalje daleko rjeđe nego afte, prvi znakovi znaju biti i kožne lezije (papulopustularne promjene), genitalne ulceracije ili uveitis. Artralgije, odnosno artritis, i gastrointestinalni simptomi javljaju se u manjem broju slučajeva kao primarna manifestacija bolesti.

### **5.2. Razlike adultne i juvenilne BD po sustavima**

U juvenilnoj BD češće se dokazuje prisutnost HLA-B51 nego kod odraslih, ali češće u obitelji postoji anamneza BD ili neke druge reumatološke bolesti (46,56). Što se tiče razlika u stopi zahvaćenosti pojedinih sustava, adultna i juvenilna BD razlikuju se u nekoliko organskih sustava. Genitalne ulceracije češće se pojavljuju kod odraslih (5,6). Neka istraživanja pokazala su da se genitalne ulceracije češće javljaju u kasnijoj dječjoj dobi i to nakon puberteta (56,57). Razlike u okularnim manifestacijama razlikuju se po istraživanjima. U načelu, zahvaćenost očiju češća je u adultnoj BD, no neka istraživanja prikazuju drukčiju sliku (5,6,46,53). Gastrointestinalni simptomi češći su u pedijatrijskoj populaciji (5,46,56).

## 6. LIJEČENJE I ISHOD BOLESTI

### 6.1. Liječenje

U liječenju BD koriste se razni lijekovi. Sva terapija trebala bi biti individualizirana i ovisiti o zahvaćenom sustavu. Kako bolest ima relapse i remisije, tako se i liječenje razlikuje ovisno je li pacijent u aktivnoj fazi bolesti ili remisiji. U relapsu je bitno suprimirati upalu i spriječiti ireverzibilno oštećenje organa. Liječenje bi trebalo biti multidisciplinarno i individualizirano (dob, spol, zahvaćeni organi). Ono ovisi o nuspojavama pacijenta na lijek te je li bolest refrakтерна na lijek. Liječenje BD najčešće se zasniva na EULAR-ovim smjernicama iz 2018. godine (58). Za mukokutane manifestacije primjenjuju se lokalno glukokortikoidi ili sistemski kolhicin. Steroidi najbolje djeluju na ulceracije, a za prevenciju genitalnih ulceracija i nodoznog eritema koristi se kolhicin kao prva linija. Za liječenje papulopustularnih lezija ili akni, terapija se provodi prema dermatološkim smjernicama za liječenje akni. Multidisciplinarnost ove bolesti najbolje se ogleda u suradnji s oftalmolozima. Liječenje uveitisa zasniva se na smjernicama za liječenje imunološki posredovanog uveitisa, lokanom i sistemskom terapijom. Lokalno se daju kortikosteroidi, u obliku kapi, masti ili intravitrealnih injekcija, a sistemski se daju kortikosteroidi u relapsima. Kao terapija za posteriorni uveitis se koriste azatioprin, ciklosporin, interferon- $\alpha$  ili TNF- $\alpha$  inhibitor (TNFi). Kod zahvaćenosti gastrointestinalnog sustava liječenje se provodi tek kod potvrđene patologije sluznice lijekovima za liječenje IBD-a: sistemskim kortikosteroidima, 5-aminosalicilnom kiselinom (5-ASA), azatioprinom, TNFi. Venske tromboze pokušavaju se spriječiti antikoagulantnom terapijom te imunosupresivima (azatioprin, ciklofosfamid), a arteritisi i njihove posljedice, kortikosteroidima, ciklofosfamidom ili u krajnjem slučaju operacijom. Neurološka manifestacija bolesti liječi se ovisno o uzroku, a u podlozi može biti vaskularna ili upala parenhima. Ako je vaskularna podloga, ona se liječi već opisanom terapijom, a upala parenhima, liječi se kortikosteroidima i imunosupresivima (azatioprin), ali bi se ciklosporin-A trebao izbjegavati zbog neurotoksičnosti. Za liječenje artralgijs, odnosno artritisa, koriste se intraartikularne injekcije kod monoartritisa, a imunosupresivi (azatioprin, TNFi) kod kroničnih slučajeva. Kao učinkovita prevencija rekurentnih epizoda upotrebljava se kolhicin.

### 6.2. Ishod bolesti

Tijek bolesti je individualan, no dok istraživanja pokazuju da je incidencija jednaka u muškom i ženskom spolu, dječaci imaju teži tijek bolesti kao i djeca koja ranije razviju bolest te oni koju su HLA-B51 pozitivni (53,59). Najveći uzrok morbiditeta jesu gubitak vida i zahvaćenost neurološkog sustava (53,60). Smrtni slučajevi su najčešće povezani s venskom trombozom ili rupturiranom aneurizmom, ali uzrok mogu biti infekcije zbog imunosupresije ili maligniteti (56).

## 8. PRIKAZ BOLESNIKA

U nastavku će biti prikazana kompleksna bolesnica, sada u dobi od 19 godina, koja boluje od BD s pridruženim komplikacijama koje su se s vremenom razvile bitno utječući na ishod bolesti i kakvoću života.

Bolest je započela u dobi od 11 godina i manifestirala se smanjenjem vidne oštine, što je detektirano pri redovitom školskom sistematskom pregledu, nakon čega se indicirala oftalmološka obrada. Učinjenom obradom utvrđen je obostrani uveitis otvorene etiologije pri čemu su već na inicijalnom oftalmološkom pregledu pronađene komplikacije na prednjem segmentu oka u smislu zamućenja rožnice s precipitatima na endotelu i početne trakaste keratopatije uz stražnje sinehije u cijeloj cirkumferenciji te mutnine leće odnosno komplicirana katarakta na oba oka, dominantno na desnom. Za istaknuti je kako u tom trenutku bolesnica nije imala nikakvih drugih simptoma, odnosno sistemskih znakova bolesti. Opsežnom dijagnostičkom obradom isključena je infektivna etiologija bolesti, a učinjeni imunološki nalazi bili su uredni, izuzevši pozitivna antinuklearna protutijela (ANA) te antineutrofilna citoplazmatska protutijela (ANCA) u niskom titru, dok je tipizacijom HLA utvrđeno da bolesnica ima alel B\*51. Liječena je lokalnom terapijom koja je uključivala topikalne glukokortikoide i midrijatike uz kratkotrajnu sistemsku primjenu glukokortikoida u postupno smanjujućim dozama. Šest mjeseci po postavljanju dijagnoze uveitisa učinjena je operacija mrežne desnog oka. Međutim, u nastavku oftalmološkog praćenja dolazi do progresije nalaza na očima, uz razvoj edema makule na desnom oku, zbog čega je liječena intravitrealnom primjenom depoa glukokortikoida, uz nastavak terapije lokalnim i sistemskim glukokortikoidima. S obzirom na perzistenciju anteriornog uveitisa (iridociklitis) te edema makule desnog oka, 14 mjeseci nakon postavljanja dijagnoze uveitisa započeto je liječenje metotreksatom, a bilo je nužno i ponoviti intravitrealnu aplikaciju glukokortikoida u desno oko.

Zbog progresivnog smanjenja vidne oštine, uzrokovano edemom lijevog vidnog živca, godinu dana i devet mjeseci od početka bolesti ponovljena je opsežna obrada. Tada je po prvi put anamnestički dobiven podatak o recidivirajućim ulceracijama u usnoj šupljini. S obzirom na utvrđen vaskulitis retine, navedene očne komplikacije, aftozne ulceracije u ustima te prisutnost alela HLA-B\*51, u bolesnice je postavljena sumnja na Behçetovu bolest. Zbog prijetećeg trajnog gubitka vida, provedena je pulsna terapija glukokortikoidima uz uvođenje ciklosporina. Uz navedenu terapiju došlo je do tranzitornog poboljšanja nalaza na očima.

U daljnjem praćenju dolazi do zahvaćanja lokomotornog sustava te se u bolesnice javlja otok lijevog gležnja uz šepanje i bolnost pri hodu u dobi od 13 godina i 6 mjeseci, a osim toga ponovno dolazi do edema makule desnog oka zbog čega su intravitrealno aplicirani

glukokortikoidi u desno oko. Budući da se do tada primjenjivanim modalitetima liječenja, a koji su uključivali lokalnu i sistemsku primjenu glukokortikoida, sistemsko liječenje ciklosporinom, primjenu nesteroidnih protuupalnih lijekova te oftalmološko liječenje, uključujući i operaciju oka, nije uspjela postići zadovoljavajuća kontrola niti jednog aspekta bolesti, započeto je liječenje biološkim pripravkom iz skupine blokatora tumor-nekrotizirajućeg faktora alfa, infliksimabom, prema protokolu 0, 2, 6, a dalje svakih 8 tjedana uz metotreksat.

Uz navedeno liječenje u bolesnice dolazi do atenuacije vaskulitisa retine, ali se pojavljuju nove komplikacije na očima - daljnja progresija mrežnice na lijevom oku zbog čega je u dobi od 14 godina učinjena još jedna operacija te razvoj medikamentoznog glaukoma na desnom oku što je također iziskivalo operativno liječenje uz lokalnu terapiju. Nastavljena je i terapija infliksimabom. Na tako primijenjeno liječenje privremeno je uspostavljena zadovoljavajuća kontrola osnovne bolesti. U periodu remisije bolesti učinjena je još jedna oftalmološka operacija u dobi od 17 godina i 6 mjeseci, i to abrazijska rožnice, a uslijed progresije pojasaste keratopatije.

Remisija je trajala 22 mjeseca. Nažalost, uslijed infekcije SARS-CoV-2, koja se u bolesnice manifestirala kratkotrajnim febrilnim stanjem uz blaže respiratorne simptome i anosmiju, dolazi do relapsa bolesti koji se manifestirao otokom lijevog gležnja uz bolnost, šepanje i jutarnju ukočenost, a učinjenom obradom verificiran je signifikantan izljev uz hipertrofiju sinovije. Zbog toga je učinjena terapijska punkcija gležnja uz intraartikularnu aplikaciju depo preparata glukokortikoida, infliksimab se počeo davati svaka 4 tjedna, a povećana je i doza metotreksata.

Novi relaps bolesti uslijedio je u dobi od 18 godina i 6 mjeseci, uz otok lijevog gležnja i ukočenost lijevog ručnog zgloba, a prethodno je na tjelesnoj masi izgubila oko 7 kg. Zbog izraženih gastrointestinalnih nuspojava metotreksata, isti je tada zamijenjen leflunomidom.

Pri redovnim kontrolama i aplikacijama terapije infliksimabom u djevojke i dalje perzistira fluktuirajući otok lijevog gležnja zbog čega je u još jednom navratu učinjena terapijska punkcija zgloba. Oftalmološki aspekt bolesti je pod zadovoljavajućom kontrolom (bez potrebe za primjenom lokalne oftalmološke terapije), a zaostaju trajno smanjena vidna oštrina na oba oka uz minimalnu rezidualnu upalnu aktivnost u prednjoj očnoj sobici oba oka.

## 9. RASPRAVA

Prvi simptom kod pacijentice pojavio se s 11 godina, a za postavljanje sumnje i dijagnoze bili su potrebni i ostali znakovi koji bi upućivali na BD. Kad je dijagnoza postavljena, ISG, ICBD i PEDBD bili su ispunjeni jer je pacijentica imala rekurentne oralne ulceracije, uveitis i akne (6,42,43). No, kako je ovdje bila riječ o aknama na licu u djeteta u pubertetu, te akne nisu se mogle strogo pripisati BD, a Çirkinoğlu i sur. spominju da su akne u BD najčešće na prsima i leđima (51). Dijagnosticiranje bolesti zasnivalo se na kliničkoj slici, genu HLA-B51 koji je pacijentica imala te isključivanje ostalih mogućih uzroka uveitisa.

Pacijentica se prezentirala sa zamagljenim vidom, a kasnije se saznalo da ima rekurentne oralne ulceracije. Vrlo je vjerojatno da su joj se oralne ulceracije počele javljati prije zamagljenog vida, ali iako rekurentne oralne ulceracije mogu značiti početak ozbiljne sistemske bolesti poput BD, celijakije, IBD, one se najčešće javljaju samostalno, bez udružene sistemske bolesti. Mogu biti idiopatske, javljati se kao preosjetljivost na određenu hranu (kravlje mlijeko, čokolada, sir), kao reakcija na lijekove (npr. ibuprofen) ili jednostavno zbog stresa ili lokane traume (61). Tako da ne čudi što pacijentica tome nije pridavala pažnju.

Očne lezije su u ove pacijentice bile primaran znak bolesti i dominantan problem. Inače očne lezije nisu česte kao prvi simptom BD pa se tako javljaju u 8,4 – 19% bolesnika (51, 52, 67). Na prvom pregledu dijagnosticiran joj je obostrani uveitis, a daljnjim tijekom bolesti razvila je vaskulitis retine i mnoge komplikacije: pojasastu keratopatiju, obostrano kataraktu i posljedično fibrozu stražnje kapsule nakon operacije te glaukom desnog oka. U jednom istraživanju komplikacije anteriornog uveitisa bile su: katarakta, stražnje sinehije, zamućenje stražnje kapsule, nakon operacije katarakte i glaukom. U stražnjem očnom segmentu ispitanici su razvili: optičku atrofiju, cistoidni edem makule, kondenzaciju staklastog tijela zbog prethodnog epizode vitritisa, sužene i okludirane žile mrežnice te neovaskularizacija optičkog diska. Najčešće komplikacije bile su katarakta, u 58,8% slučajeva, i optička atrofija u 29,4% pacijenata (62).

U pacijentice se za liječenje anteriornog uveitisa koristila klasična terapija – kortikosteroidi i midrijatici, a kasnije je zbog pogoršanja nalaza na očima (pogoršanje vidne oštine) uvedena sistemska imunosupresivna terapija, prvo metotreksat a kasnije zbog nedjelotvornosti i ciklosporin. Intravitrealno je dobivala triamcinolon kako i stoji u EULAR-ovim smjernicama (58). Imunosupresivni lijekovi korišteni za okularne manifestacije BD su: klorambucil, ciklofosamid, ciklosporin A, azatioprin i metotreksat. Liječenje metotreksatom u jednoj studiji pokazalo je dobar ishod i za anteriorni i posteriorni uveitis i retinalni vaskulitis jer je aktivnost

bolesti bila značajno smanjena, ali bez poboljšanja vidne oštrine (63). Kako je ovo liječenje bilo prije zaključka da pacijentica ima BD, nije bilo poduzeto liječenje prema EULAR-ovim smjernicama iz 2008. godine gdje je preporučeno liječenje posteriornog uveitisa azatioprinom i sistemskim kortikosteroidima. Za liječenje refraktorne očne bolesti (što prema EULAR-ovim smjernicama ova pacijentica ima) preporučen je ciklosporin A ili infliksimab u kombinaciji s azatioprinom i sistemskim kortikosteroidima (64). Pri donesenom zaključku da se radi o BD, liječenje je započeto ciklosporinom A i sistemskim i lokalnim kortikosteroidima. Kao prva linija liječenja naveden je ciklosporin A i azatioprin, no kako se pacijentici stanje pogoršavalo, uvedena je druga linija liječenja, TNFi – infliksimab koja se u nekoliko studija pokazala kao dobar odabir za refraktorne uveitise (65,66).

Jedna od glavnih obilježja bolesti je pojava genitalnih ulceracija koji se pojavljuju u 40 – 90% djece, a koje prikazana pacijentica od pojave bolesti do danas nije razvila (52,53,67–69). Radovi pokazuju da se genitalne ulceracije rjeđe pojavljuju u pedijatrijskoj populaciji nego kod odraslih (5,6). U jednom usporednom istraživanju, 71,5% odraslih oboljelih od BD su razvili genitalne ulceracije, dok je kod djece taj broj bio 55,1% (46). Sagledavajući samo pedijatrijsku populaciju, pojava genitalnih ulceracija češća je nakon puberteta nego prije (56,57). Sungur i sur. uspoređivali su pojavu simptoma/znakova bolesti u različitim dobnim skupinama te je za genitalne ulceracije nađena statistički značajna razlika između 1. (do 10 g.) i 3. skupine djece (16 – 20 g.). U prvoj skupini 12,5% djece razvilo je genitalne ulceracije, u 2. skupini (10 – 15 g.) njih 52,4%, dok je u 3. skupini njih 66,7% imalo genitalne ulkuse (57).

Iako se ne nalazi u dijagnostičkim kriterijima, artralgijske su čest simptom, a u ovom prikazu bolesnice zahvaćeni su bili lijevi gležanj i lijevi ručni zglob. Artralgijske su simptom u 20 – 50% oboljele djece, a u najviše bolesnika riječ je o artritisu koji najčešće zahvaća velike zglobove nogu (52,53,55,68).

Za liječenje muskuloskeletnih manifestacija bolesti, u ovom slučaju artritisa, liječenje se započinje kolhicinom, a u rezistentnim slučajevima, azatioprinom, interferonom- $\alpha$  ili TNFi (58). Kako je kod pacijentice pri pojavi upalnih promjena na zglobovima BD bila već dosta razvijena i neregulirana, iako su na zglobovima bile tek početne upalne promjene, liječenje je započeto infliksimabom, ali kao terapiju dobila je i nesteroidni protuupalni lijek, ibuprofen. Ibuprofen uspijeva kupirati bolove pri uzimanju redovite terapije i daje se pacijentima pri početnim upalnim promjenama. Zbog velike otekline lijevog nožnog zgloba provedena je terapijska punkcija istoga i u terapiju je uveden i metotreksat, a kasnije zbog nuspojava zamijenjen leflunomidom. Ni metotreksat, ni leflunomid se ne navode u smjernicama za liječenje BD, ali lijekovi koji modificiraju tijek bolesti (od engl. Disease-modifying



antirheumatic drugs, DMARDs), a metotreksat kao prvi među njima, su i dalje zlatni standard u liječenju upalnih artritisa (70).

Zaključno, ovdje treba naglasiti da iako je učestalost BD u europskim zemljama vrlo mala, osobito u dječjoj dobi, da na dijagnozu treba misliti u slučaju ponavljajućih oralnih ulceracija, često u kombinaciji s uveitisom ili artritismom nerazjašnjene etiologije kako bi na vrijeme započeli liječenje i spriječili brojne teške komplikacije bolesti.

## 10. ZAHVALE

Zahvaljujem mentorici, prof.dr.sc. Mariji Jelušić, na podršci za izabranu temu i na svim savjetima i riječima pohvale koje mi je uputila.

Posebno se zahvaljujem svojoj obitelji na razumijevanju, podršci, utjesi, ne samo za vrijeme pisanja ovog rada, nego za vrijeme cijelog studiranja. Hvala im, a pogotovo baki Uki, na veselju nakon svakog mog položenog ispita.

Veliko hvala mom dečku Marijanu na svemu što je napravio kako bi mi omogućio što lakše pisanje ovog rada i studiranje. Hvala na nesebičnom slušanju o svim mukama za vrijeme studiranja te riječima utjehe *kako je nekima gore*.

Macici, Juri, Lekaju, Kiki i Ani najviše hvala na smijehu.

Kolegi Franu hvala na podijeljenoj patnji oko pisanja rada.

Hvala susjedu Peri koji je bio sretan svakim mojim položenim ispitom.

Posebno hvala p. Davoru što je bio tu kad mi je bilo najteže i svim savjetima koje mi je udijelio.

Hvala i svima koji su na bilo koji način pridonjeli ovom radu, a ovdje nisu spomenuti.

A najviše hvala dragom Bogu na snazi i upornosti i na svojoj pomoći koju mi je dao preko ovih divnih ljudi.

## 11. POPIS LITERATURE

1. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, i sur. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013 Jan;65(1):1–11.
2. Lee S, Bang D, Lee ES, Sohn S. Behçet's Disease: A Guide to its Clinical Understanding Textbook and Atlas [internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2001 [pristupljeno 29.1.2023.]. Dostupno na: <https://link.springer.com/10.1007/978-3-642-56455-0>
3. Hedayatfar A. Behçet's Disease: Autoimmune or Autoinflammatory? *J OPHTHALMIC Vis Res.* 2013 Jul; 8(3): 291–293.
4. El-Shebiny EM, Zahran ES, Shoeib SA, Habib ES. Bridging autoinflammatory and autoimmune diseases. *Egypt J Intern Med.* 2021 Dec;33(1):11.
5. Karıncaoglu Y, Borlu M, Toker SC, Akman A, Onder M, Gunasti S, i sur. Demographic and clinical properties of juvenile-onset Behçet's disease: A controlled multicenter study. *J Am Acad Dermatol.* 2008 Apr;58(4):579–84.
6. Koné-Paut I, Shahram F, Darce-Bello M, Cantarini L, Cimaz R, Gattorno M, i sur. Consensus classification criteria for paediatric Behçet's disease from a prospective observational cohort: PEDBD. *Ann Rheum Dis.* 2016 Jun;75(6):958–64.
7. Fujikawa S, Suemitsu T. Behçet disease in children: A nationwide retrospective survey in Japan. *Pediatr Int.* 1997 Apr;39(2):285–9.
8. Krause I, Uziel Y, Guedj D, Mukamel M, Harel L, Molad Y, i sur. Childhood Behçet's disease: clinical features and comparison with adult-onset disease. *Rheumatology.* 1999 May 1;38(5):457–62.
9. Ishigatsubo Y, editor. Behçet's Disease: From Genetics to Therapies [internet]. Tokyo: Springer Japan; 2015 [pristupljeno 29.1. 2023.]. Dostupno na: <https://link.springer.com/10.1007/978-4-431-54487-6>
10. Yurdakul S, Günaydin I, Tüzün Y, Tankurt N, Pazarli H, Ozyazgan Y, i sur. The prevalence of Behçet's syndrome in a rural area in northern Turkey. *J Rheumatol.* 1988;15:820–2.

11. Idil A, Gürler A, Boyvat A, Çaliskan D, Özdemir Ö, Isik A, i sur. The prevalence of Behçet's disease above the age of 10 years The results of a pilot study conducted at the Park Primary Health Care Center in Ankara, Turkey. *Ophthalmic Epidemiol.* 2002 Jan;9(5):325–31.
12. Cakir N, Dervis E, Benian O, Pamuk ON, Sonmezates N, Rahimoglu R, i sur. Prevalence of Behçet's disease in rural western Turkey: a preliminary report. *Clin Exp Rheumatol.* 2004 Aug;4 Suppl 34:S53-5.
13. Azizlerli G, Akdağ Köse A, Sarica R, Gül A, Tuğal Tutkun I, Kulaç M, i sur. Prevalence of Behçet's disease in Istanbul, Turkey. *Int J Dermatol.* 2003 Oct;42(10):803–6.
14. Mahr A, Belarbi L, Wechsler B, Jeanneret D, Dhote R, Fain O, i sur. Population-based prevalence study of Behçet's disease: Differences by ethnic origin and low variation by age at immigration. *Arthritis Rheum.* 2008 Dec;58(12):3951–9.
15. Gonzalez-Gay MA, Garcia-Porrúa C, Branas F, Lopez-Lazaro L, Olivieri I. Epidemiologic and clinical aspects of Behçet's disease in a defined area of Northwestern Spain, 1988–1997. *J Rheumatol.* 2000;27(3):703–7.
16. Papoutsis NG, Abdel-Naser MB, Altenburg A, Orawa H, Kotter I, Krause L, i sur. Prevalence of Adamantiades-Behçet's disease in Germany and the municipality of Berlin: results of a nationwide survey. *Clin Exp Rheumatol.* 24(5 Suppl 42):S125.
17. Galeone M, Colucci R, D'Erme AM, Moretti S, Lotti T. Potential Infectious Etiology of Behçet's Disease. *Pathol Res Int.* 2012 Dec 29;2012:1–4.
18. Isogai E, Ohno S, Kotake S, Isogai H, Tsurumizu T, Fujii N, i sur. Chemiluminescence of neutrophils from patients with Behçet's disease and its correlation with an increased proportion of uncommon serotypes of *Streptococcus sanguis* in the oral flora. *Arch Oral Biol.* 1990;35(1):43-8.
19. Yoshikawa K, Kotake S, Sasamoto Y, Ohno S, Matsuda H. Close association of *Streptococcus sanguis* and Behçet's disease. *Nihon Ganka Gakkai Zasshi.* 1991 Dec 1;95(12):1261–7.
20. Isogai E, Isogai H, Kotake S, Ohno S, Kimura K, Oguma K. Role of *Streptococcus sanguis* and traumatic factors in Behçet's disease. *J Appl Res.* 2003;3:64–75.

21. Çelenligil-Nazliel H, Kansu E, Ebersole JL. Periodontal Findings and Systemic Antibody Responses to Oral Microorganisms in Behçet's Disease. *J Periodontol.* 1999 Dec;70(12):1449–56.
22. Novak T, Hamed M, Bergmeier LA, Fortune F, Hagi-Pavli E. Saliva and Serum Cytokine Profiles During Oral Ulceration in Behçet's Disease. *Front Immunol.* 2021 Dec 22;12:724900.
23. Togashi A, Saito S, Kaneko F, Nakamura K, Oyama N. Skin prick test with self-saliva in patients with oral aphthoses: a diagnostic pathergy for Behçet's disease and recurrent aphthosis. *Inflamm Allergy Drug Targets.* 2011 Jun;10(3):164–70.
24. Oh SH, Lee KY, Lee JH, Bang D. Clinical manifestations associated with high titer of anti-streptolysin O in Behçet's disease. *Clin Rheumatol.* 2008;27:999–1003.
25. Direskeneli H, Saruhan-Direskeneli G. Review The role of heat shock proteins in Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol.* 2003 Jul-Aug;21(4 Suppl 30):S44-8.
26. Ergun T, Ince U, Ekşioğlu-Demiralp E, Direskeneli H, Gürbüz O, Gürses L, i sur. HSP 60 expression in mucocutaneous lesions of Behçet's disease. *J Am Acad Dermatol.* 2001 Dec;45(6):904-9.
27. Deniz E, Guc U, Buyukbabani N, Gul A. HSP 60 expression in recurrent oral ulcerations of Behçet's disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology.* 2010 Aug;110(2):196–200.
28. Ilknur T, Pabuççuoglu U, Akin C, Lebe B, Gunes AT. Histopathologic and direct immunofluorescence findings of the papulopustular lesions in Behçet's disease. *Eur J Dermatol.* 2006 Apr;16(2):146–50.
29. Oliveira LC, Porta G, Marin MLC, Bittencourt PL, Kalil J, Goldberg AC. Autoimmune hepatitis, HLA and extended haplotypes. *Autoimmun Rev.* 2011 Feb;10(4):189–93.
30. Meguro A, Inoko H, Ota M, Katsuyama Y, Oka A, Okada E, i sur. Genetics of Behçet disease inside and outside the MHC. *Ann Rheum Dis.* 2010 Apr 1;69(4):747–54.
31. Su G, Zhong Z, Zhou Q, Du L, Ye Z, Li F, i sur. Identification of Novel Risk Loci for Behçet's Disease-Related Uveitis in a Chinese Population in a Genome-Wide Association Study. *Arthritis Rheumatol.* 2022 Apr;74(4):671–81.

32. Yabuki K, Ohno S, Mizuki N, Ando H, Tabbara KF, Goto K, i sur. HLA class I and II typing of the patients with Behçet's disease in Saudi Arabia: HLA typing in Saudi Arabian BD patients. *Tissue Antigens*. 1999 Sep;54(3):273–7.
33. Mizuki N, Ota M, Katsuyama Y, Yabuki K, Ando H, Goto K, i sur. Association analysis between the MIC-A and HLA-B alleles in Japanese patients with Behçet's disease. *Arthritis Rheum*. 1999 Sep;42(9):1961–6.
34. Kötter I, Günaydin I, Stübiger N, Yazici H, Fresko I, Zouboulis CC, i sur. Comparative analysis of the association of HLA-B\*51 suballeles with Behçet's disease in patients of German and Turkish origin: Behçet's disease and HLA-B\*51 subtypes. *Tissue Antigens*. 2001 Sep;58(3):166–70.
35. Giza M, Koftori D, Chen L, Bowness P. Is Behçet's disease a 'class 1-opathy'? The role of HLA-B\*51 in the pathogenesis of Behçet's disease. *Clin Exp Immunol*. 2017 Dec 8;191(1):11–8.
36. Talaat RM, Ashour ME, Bassyouni IH, Raouf AA. Polymorphisms of interleukin 6 and interleukin 10 in Egyptian people with Behcet's disease. *Immunobiology*. 2014 Aug;219(8):573–82.
37. Remmers EF, Cosan F, Kirino Y, Ombrello MJ, Abaci N, Satorius C, i sur. Genome-wide association study identifies variants in the MHC class I, IL10, and IL23R-IL12RB2 regions associated with Behçet's disease. *Nat Genet*. 2010 Aug;42(8):698–702.
38. Steinman L. Mixed results with modulation of TH-17 cells in human autoimmune diseases. *Nat Immunol*. 2010 Jan;11(1):41–4.
39. Kirino Y, Bertsias G, Ishigatsubo Y, Mizuki N, Tugal-Tutkun I, Seyahi E, i sur. Genome-wide association analysis identifies new susceptibility loci for Behçet's disease and epistasis between HLA-B\*51 and ERAP1. *Nat Genet*. 2013;45:202–7.
40. Hou S, Yang Z, Du L, Jiang Z, Shu Q, Chen Y, i sur. Identification of a susceptibility locus in *STAT4* for Behçet's disease in Han Chinese in a genome-wide association study. *Arthritis Rheum*. 2012 Dec;64(12):4104–13.
41. Reeves E, Edwards CJ, Elliott T, James E. Naturally Occurring *ERAP1* Haplotypes Encode Functionally Distinct Alleles with Fine Substrate Specificity. *J Immunol*. 2013 Jul 1;191(1):35–43.

42. International study group for Behçet's disease. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. *The Lancet*. 1990 May;335(8697):1078–80.
43. International Team for the Revision of the International Criteria for Behçet's Disease (ITR-ICBD). The International Criteria for Behçet's Disease (ICBD): a collaborative study of 27 countries on the sensitivity and specificity of the new criteria. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014 Mar;28(3):338–47.
44. Zhou Q, Wang H, Schwartz DM, Stoffels M, Park YH, Zhang Y, i sur. Loss-of-function mutations in TNFAIP3 leading to A20 haploinsufficiency cause an early-onset autoinflammatory disease. *Nat Genet*. 2016 Jan;48(1):67–73.
45. Aeschlimann FA, Laxer RM. Haploinsufficiency of A20 and other paediatric inflammatory disorders with mucosal involvement. *Curr Opin Rheumatol*. 2018 Sep;30(5):506–13.
46. Tsuchida N, Kirino Y, Soejima Y, Onodera M, Arai K, Tamura E, i sur. Haploinsufficiency of A20 caused by a novel nonsense variant or entire deletion of TNFAIP3 is clinically distinct from Behçet's disease. *Arthritis Res Ther*. 2019 Dec;21(1):137.
47. Wang A, Manthiram K, Dedeoglu F, Licameli GR. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA) syndrome: A review. *World J Otorhinolaryngol - Head Neck Surg*. 2021 Jul;7(3):166–73.
48. Gioia SAD, Bedoni N, von Scheven-Gête A, Vanoni F, Superti-Furga A, Hofer M, i sur. Analysis of the genetic basis of periodic fever with aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis (PFAPA) syndrome. *Sci Rep*. 2015 May 19;5(1):10200.
49. Papadopoulou C, Omoyinmi E, Standing A, Pain CE, Booth C, D'Arco F, i sur. Monogenic mimics of Behçet's disease in the young. *Rheumatology*. 2019 Jul 1;58(7):1227–38.
50. Valenti S, Gallizzi R, De Vivo D, Romano C. Intestinal Behçet and Crohn's disease: two sides of the same coin. *Pediatr Rheumatol*. 2017 Dec;15(1):33.
51. Çirkinoğlu MS, Demir S, Bilginer Y, Özen S. Behçet's disease in children: single-center experience. *Turk Arch Pediatr*. 2019;54:179–84.
52. Shahram F, Nadji A, Akhlaghi M, Faezi ST, Chams-Davatchi C, Shams H, i sur. Paediatric rheumatology Paediatric Behçet's disease in Iran: report of 204 cases. *Clin Exp Rheumatol*. 2018 Nov-Dec;36(6 Suppl 115):135-140.

53. Koné-Paut I, Yurdakul S, Bahabri SA, Shafae N, Ozen S, Özdoğan H, i sur. Clinical features of Behçet's disease in children: An international collaborative study of 86 cases. *J Pediatr*. 1998;132(4):721–5.
54. Lang BA, Laxer RM, Thorner P, Greenberg M, Silverman ED. Pediatric onset of behcet's syndrome with myositis: case report and literature review illustrating unusual features. *Arthritis Rheum*. 1990 Mar;33(3):418–25.
55. Gallizzi R, Pidone C, Cantarini L, Finetti M, Cattalini M, Filocamo G, i sur. A national cohort study on pediatric Behçet's disease: cross-sectional data from an Italian registry. *Pediatr Rheumatol*. 2017 Dec;15(1):84.
56. Krause I, Uziel Y, Guedj D, Mukamel M, Harel L, Molad Y, i sur. Childhood Behçet's disease: clinical features and comparison with adult-onset disease. *Rheumatology*. 1999 May 1;38(5):457–62.
57. Sungur GK, Hazirolan D, Yalvac I, Ozer PA, Yuksel D, Vural ET, i sur. Clinical and demographic evaluation of Behcet disease among different paediatric age groups. *Br J Ophthalmol*. 2009 Jan 1;93(1):83–7.
58. Hatemi G, Christensen R, Bang D, Bodaghi B, Celik AF, Fortune F, i sur. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2018 Jun;77(6):808-818
59. Pipitone N, Boiardi L, Olivieri I, Cantini F, Salvi F, Malatesta R, i sur. Clinical manifestations of Behçet's disease in 137 Italian patients: Results of a multicenter study. *Clin Exp Rheumatol*. 2004;22(6 Suppl 36):46-51
60. Evereklioglu C. Current Concepts in the Etiology and Treatment of Behçet Disease. *Surv Ophthalmol*. 2005 Jul;50(4):297–350.
61. Natah SS, Konttinen YT, Enattah NS, Ashammakhi N , Sharkey KA , Häyrynen-Immonen R. Recurrent aphthous ulcers today: a review of the growing knowledge. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg*. 2004 Apr;33(3): 221–234.
62. Citirik M, Berker N, Songur MS, Soykan E, Zilelioglu O. Ocular findings in childhood-onset Behçet disease. *J Am Assoc Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2009 Aug;13(4):391-5.



63. Davatchi F, Shams H, Shahram F, Nadji A, Chams-Davatchi C, Sadeghi Abdollahi B, i sur. Methotrexate in ocular manifestations of Behcet's disease: a longitudinal study up to 15 years. *Int J Rheum Dis*. 2013 Oct;16(5):568–77.
64. Hatemi G, Silman A, Bang D, Bodaghi B, Chamberlain AM, Gul A, i sur. EULAR recommendations for the management of Behcet disease. *Ann Rheum Dis*. 2008 Dec 1;67(12):1656–62.
65. Mudun A, Urgancioglu M, Kamali S, Kasapoglu E, Inanc M, i sur. Efficacy of infliximab in the treatment of uveitis that is resistant to treatment with the combination of azathioprine, cyclosporine, and corticosteroids in Behçet's disease: an open-label trial. *Arthritis Rheum*. 2005;52:2478–84.
66. Kaklamanis PH, Elezoglou A, Katsilambros N, Theodossiadis PG, Papaefthimiou S, i sur. Infliximab for recurrent, sight-threatening ocular inflammation in Adamantiades–Behçet disease. *Ann Intern Med*. 2004;140:404–6.
67. Karıncaoglu Y, Borlu M, Toker SC, Akman A, Onder M, Gunasti S, i sur. Demographic and clinical properties of juvenile-onset Behçet's disease: A controlled multicenter study. *J Am Acad Dermatol*. 2008 Apr;58(4):579–84.
68. Atmaca L, Boyvat A, Yalçındağ FN, Atmaca-Sonmez P, Gurler A. Behçet Disease in Children. *Ocul Immunol Inflamm*. 2011 Apr;19(2):103–7.
69. Sota J, Rigante D, Lopalco G, Emmi G, Gentileschi S, Gaggiano C, i sur. Clinical profile and evolution of patients with juvenile-onset Behçet's syndrome over a 25-year period: insights from the AIDA network. *Intern Emerg Med*. 2021 Nov;16(8):2163–71.
70. Ledingham J, Snowden N, Ide Z. Diagnosis and early management of inflammatory arthritis. *BMJ*. 2017 Jul 27;358:j3248.

## 12. ŽIVOTOPIS

### Osobni podaci

Ime i prezime: Stela Majetić

Datum i mjesto rođenja: 25.3.1999., Zagreb

e – mail: [stela.majetic@gmail.com](mailto:stela.majetic@gmail.com)

### Obrazovanje

2017. – 2023.: Medicinski fakultet, Zagreb

2012. – 2013., 2015. – 2016., 2018. – 2020.: Škola stranih jezika za djecu i odrasle Pramac

2013. – 2017.: Gimnazija Sesvete

2004. – 2015.: Škola stranih jezika Svjetionik

2005. – 2013.: Osnovna škola Sesvete

### Postignuća

2020. – Dekanova nagrada za najboljeg studenta treće godine studija

2017. – Diploma poznavanja njemačkog jezika, Deutsches Sprachdiplom der Kultusministerkonferenz – Zweite Stufe, razina B2

2015. – Certifikat poznavanja engleskog jezika, Cambridge English Level 1 Certificate in ESOL international, razina B2

### Aktivnosti

Demonstrator na Katedri za anatomiju (2018. – 2023.), Demonstrator na Katedri za patofiziologiju (2020./21.), Demonstrator na Katedri za fiziologiju i imunologiju (2019. – 2022.), Demonstrator na Katedri za pedijatriju (2022./23.), tajnica Sekcije za pedijatriju (2021./22.), predsjednica Sekcije za pedijatriju (2022./23.)

### Interesi

Od interesa na području medicine i znanosti mogu izdvojiti imunologiju, reumatologiju i pedijatriju, ali i sve grane medicine koje sagledavaju čovjeka u cijelosti kao što je obiteljska medicina i endokrinologija. Od interesa na drugim područjima za izdvojiti su trčanje te španjolski jezik.