

Jacek Postępski<sup>1</sup>, Krzysztof Kański<sup>2</sup>, Edyta Olesińska<sup>1</sup>

Received: 09.07.2009

Accepted: 25.11.2009

Published: 31.12.2009

## Choroba Behçeta przyczyną trudności diagnostycznych u 15-letniego chłopca

Behçet's disease in a 15 years old boy: case report

<sup>1</sup>Klinika Chorób Płuc i Reumatologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie.

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Ewa Tuskiewicz-Misztal

<sup>2</sup>Klinika Onkohematologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie. Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Jerzy Kowalczyk

Correspondence to: dr n. med. Jacek Postępski, Klinika Chorób Płuc i Reumatologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie, Dziecięcy Szpital Kliniczny, ul. W. Chodźki 2, 20-093 Lublin, tel.: 81 718 54 50, e-mail: jacek.postepski@op.pl

Source of financing: Department own sources

### Streszczenie

Choroba Behçeta (BD) występuje najczęściej we wschodniej Azji, na Środkowym Wschodzie i wschodniej części basenu Morza Śródziemnego, rzadko natomiast jest obserwowana u dzieci w Europie Centralnej i Północnej. Rozpoznaje się ją na podstawie międzynarodowych kryteriów po wykluczeniu innych przyczyn mogących tłumaczyć objawy pacjenta. Chorobę tę charakteryzuje zespół objawów: nawrotowe zapalenie błony śluzowej jamy ustnej i narządów płciowych, zmiany skórne i oczne. Jakkolwiek etiologia schorzenia pozostaje nieznana, to jednak zapalenie naczyń odgrywa główną rolę patogenetyczną. **Opis przypadku:** W pracy przedstawiono przypadek 15-letniego chłopca, który był leczony początkowo chirurgicznie z powodu obustronnego zapalenia najądrzy, a następnie trudno leczących się owrzodzeń na mosznie. W przebiegu choroby badaniem okulistycznym wykazano zapalenie błony naczyniowej i obecność wysięku w przedniej komorze oka. Chłopiec przeżył epizod rumienia guzowatego. Pacjent spełniał międzynarodowe kryteria rozpoznawania BD (Criteria of the International Study Group for the diagnosis of Behçet's disease, 1990). Mimo że zespół objawów obserwowanych u chłopca powinien był sugerować rozpoznanie BD, to właściwa diagnoza została postawiona po 12 miesiącach od wystąpienia pierwszych symptomów. **Wnioski:** Chociaż w Europie Centralnej BD u dzieci występuje niezwykle rzadko, powinna być brana pod uwagę w diagnostyce różnicowej nawrotowych owrzodzeń jamy ustnej i narządów płciowych.

**Słowa kluczowe:** choroba Behçeta, dzieci, zapalenie naczyń, kryteria diagnostyczne, objawy kliniczne

### Summary

Behçet's disease (BD), usually occurring in eastern Asia, the Middle East and eastern Mediterranean, is rarely reported in children in Central and Northern Europe. The disease can be diagnosed on the basis of certain symptoms according to international criteria, when other explanations are not available or convincing. BD is characterized by a triad of recurrent aphthous stomatitis, genital ulceration, skin and eye lesions. The aetiology is unknown, but systemic vasculitis is the main pathology. **Case report:** A 15 years old male was found to suffer from recurrent oral and scrotal ulcerations and episodes of acute epididymitis of unknown origin. In the course of the disease, an episode of erythema nodosum was also noted. On ophthalmologic examination, hypopyon and acute uveitis were reported. The patient fulfilled the criteria for BD (Criteria of the International Study Group for the Diagnosis of Behçet's Disease, 1990). Although the clinical course of the disease was typical for BD, the diagnosis was formulated only after about 12 months. **Conclusions:** BD is incidentally reported in children in Central Europe although this type of vasculitis plays an important role in the differential diagnosis in patients with recurrent oral and genital ulcerations.

**Key words:** Behçet's disease, children, systemic vasculitis, diagnostic criteria, clinical signs

Choroba Behçeta (*Behçet's disease*, BD) jest wielonarządową chorobą zapalną o nieznaną etiologię. Charakteryzuje się nawrotowym nadżerkowym zapaleniem jamy ustnej, któremu towarzyszą owrzodzenia narządów płciowych, zajęcie narządu wzroku, skóry, zapalenie stawów, zapalenie naczyń różnego kalibru, zarówno tętniczych, jak i żylnych, rzadziej zajęcie układu nerwowego. Pierwszy opis BD przypisywany jest Hipokratesowi<sup>(1)</sup>. W czasach nowożytnych, w 1937 roku turecki dermatolog Halusi Behçet opisał współwystępowanie triady objawów: nawrotowych owrzodzeń w jamie ustnej i na narządach płciowych z towarzyszącym zapaleniem błony naczyniowej oka<sup>(2)</sup>. Na terenach o wysokiej częstości występowania BD stanowi główną przyczynę nabytej ślepoty.

Częstość występowania choroby Behçeta na świecie jest zróżnicowana. Najwięcej przypadków odnotowuje się wzdłuż „jedwabnego szlaku”, między Turcją i Japonią – 1/1000<sup>(3)</sup>. W innych rejonach świata, w tym w Europie Północnej i Zachodniej, BD to choroba rzadko spotykana. W polskim piśmiennictwie znaleźć można jedynie pojedyncze opisy przypadków<sup>(4-14)</sup>. Chociaż schorzenie występuje z jednakową częstością u obu płci, to jednak u mężczyzn jego przebieg jest cięższy. U dzieci BD jest chorobą rzadką. Objawy najczęściej pojawiają się w drugiej i trzeciej dekadzie życia.

W patogenezie BD jest brane pod uwagę współlistnienie czynników genetycznych, infekcyjnych i środowiskowych mogące prowadzić do zaburzeń regulacji układu immunologicznego. U chorych na BD podkreślany jest ewidentny związek z występowaniem antygenu HLA B51<sup>(14)</sup>. W najnowszej, pochodzącej z 2006 roku, międzynarodowej klasyfikacji zapaleń naczyń u dzieci chorobę Behçeta zaliczono do zapaleń naczyń trudnych do przyporządkowania. W jej przebiegu proces zapalny może dotyczyć naczyń każdego kalibru, zarówno tętniczych, jak i żylnych<sup>(15)</sup>.

W pracy przedstawiono przypadek pacjenta diagnozowanego z powodu nawrotowych zmian nadżerkowo-ropnych na narządach płciowych oraz nawrotowego nadżerkowego zapalenia błony śluzowej jamy ustnej, u którego ostatecznie rozpoznano chorobę Behçeta.

## OPIS PRZYPADKU

Piętnastoletni chłopiec został przyjęty do Kliniki Chorób Płuc i Reumatologii Dziecięcej Lubelskiego Uniwersytetu Medycznego (KChPiRDz LUM) z powodu stanów gorączkowych, nadżerkowego zapalenia błony śluzowej jamy ustnej, krostkowo-ropnych zmian na mosznie.

Chłopiec dotychczas zdrowy w 14. roku życia był hospitalizowany na oddziale chirurgii dziecięcej z powodu „ostrej moszny” po stronie lewej; operowany w trybie pilnym. Rozpoznano zapalenie jądra i najądrza lewego. W dwa miesiące później ponownie przyjęty na oddział chirurgii dziecięcej z podobnymi objawami po stronie prawej; powtórnie operowany w trybie pilnym. W okresie

pooperacyjnym obserwowano złe gojenie rany pooperacyjnej. Wystąpiła ropowica moszny. Chłopiec był długotrwale leczony zgodnie z antybiotykowrażliwością antybiotykami. W ciągu kolejnych kilkunastu miesięcy pacjenta wielokrotnie hospitalizowano na oddziale chirurgicznym. W tym okresie uprzednio obserwowanym zmianom na mosznie towarzyszyły stany gorączkowe i nadżerkowe zapalenie błony śluzowej jamy ustnej. Chory przeżył epizod rumienia guzowatego. Chłopiec był diagnozowany pod kątem zakażeń miejscowych i uogólnionych, zaburzeń odporności i chorób nowotworowych. Do KChPiRDz LUM został skierowany w okresie kolejnego zaostrzenia objawów. Miał wysoką temperaturę (do 39°C), stwierdzono nadżerkowe zapalenie jamy ustnej, obrzęk moszny z ropnymi sączącymi zmianami na skórze moszny; zgłaszał bóle jąder. Ponadto odnotowano zaczerwienienie lewego oka.

W badaniach dodatkowych wykazano obecność wykładników stanu zapalnego: OB 28 po 1 godzinie, CRP – 50 mg/l, hiper- $\alpha_1$ - i hiper- $\alpha_2$ -globulinemię, przy nieznacznie podwyższonej liczbie białych krwinek z niedużą przewagą granulocytów obojętnochłonnych. Pozostałe parametry morfologii krwi były prawidłowe. Nie odnotowano również odchyłań w wykładnikach funkcji wątroby i nerek. Poziomy immunoglobulin pozostawały w normie. Test NBT, wskaźnik fagocytarny – prawidłowe. Nie stwierdzono zaburzeń w odsetkowym rozkładzie subpopulacji limfocytów. Wykryto antygen zgodności tkankowej HLA B51. Markery serologiczne zakażeń WZW typu B i C, cytomegalii oraz HIV były nieobecne, wykazano obecność przeciwciał przeciw EBV tylko w klasie IgG. Odczyn Wassermanna był ujemny. Odnotowano obecność przeciwciał przeciwjądrowych w niskim mianie (met. immunofluorescencji pośredniej: 1:80 typ świecenia drobnopląmkowaty), przy prawidłowym poziomie kompleksów immunologicznych, składowych dopełniacza C3 i C4 i nieobecności czynnika reumatoidalnego. Odczyn tuberkulinowy (Rt 23) był ujemny. Morfologia szpiku kostnego – prawidłowa, posiewy krwi – jałowe. W wykonanych posiewach z jamy ustnej, gardła, nosa stwierdzano florę fizjologiczną. W posiewach ze skóry moszny wyhodowano *Staphylococcus spp.* koagulazoujemny. Zdjęcia klatki piersiowej i USG jamy brzusznej nie wykazały patologii. W wykonanej panendoskopii przewodu pokarmowego również nie stwierdzono odchyłań od stanu prawidłowego. Chłopca konsultowano okulistycznie, ujawniono ostre zapalenie tęczówki oka lewego i stan po przeżytym zapaleniu tęczówki oka prawego.

W przebiegu choroby u chłopca obserwowano zaostrzenia pod postacią: stanów gorączkowych, nawrotowych zmian zapalnych nadżerkowo-ropnych na narządach płciowych, nawrotowego zapalenia błony śluzowej jamy ustnej, występowania cech przewlekłego i zaostrzonego procesu zapalnego w narządzie wzroku (zapalenie tęczówki) przy obecności wykładników stanu zapalnego. Zostały spełnione tym samym kryteria diagnostyczne

choroby Behçeta wg International Study Group for Diagnosis of Behçet's Diseases (1990 r.)<sup>(16)</sup> (tabela 1).

W terapii zastosowano początkowo antybiotykoterapię, nie uzyskując efektu, a następnie prednizon w dawce 1 mg/kg m.c./24 h w połączeniu z azatiopryną w dawce 2,5 mg/kg m.c./24 h, co szybko umożliwiło osiągnięcie remisji klinicznej. Pacjent od roku pozostaje w obserwacji KChPiRDz LUM. Otrzymuje podtrzymującą dawkę prednizonu. Kontynuowana jest terapia azatiopryną. W tym czasie odnotowano jeden raz zaostrzenie objawów przy próbie całkowitego odstawienia prednizonu przez chorego bez porozumienia z lekarzem prowadzącym.

## OMÓWIENIE

W opisywanym przypadku w diagnostyce różnicowej brano pod uwagę możliwość występowania podobnych objawów w przebiegu nieswoistego zapalenia jelit, tocznia trzewnego układowego, reaktywnego zapalenia stawów (zespół Reitera), infekcji opryszczkowej oraz niedoboru odporności wrodzonego i nabytego. W przypadkach BD, w których dominują objawy stawowe, należy uwzględnić w rozpoznaniu różnicowym młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, a u dorosłych reumatoidalne zapalenie stawów.

U części pacjentów możliwe jest występowanie objawów ocznych jako pierwszych symptomów choroby. U dzieci początek z zajęciem narządu wzroku częściej występuje u chłopców, w większości przypadków pod postacią zapalenia tęczówki (*uveitis*). Analizując grupę 36 dzieci, Tugal-Tutkun i wsp. obserwowali, podobnie jak u osób dorosłych, obustronne *panuveitis*, zapalenie naczyń siatkówki i zapalenie siatkówki jako najczęstsze formy zajęcia narządu wzroku<sup>(17)</sup>.

Żaden z objawów BD, kiedy występuje jako izolowany, nie jest patognomiczny dla choroby. Podobnie nie ma też testu laboratoryjnego, który mógłby niepodważalnie potwierdzić rozpoznanie BD. Wprawdzie test patergii łączy się z BD, jednak w różnych populacjach częstość jego pozytywnego wyniku jest bardzo zróżnicowana. U pacjentów pochodzących z basenu Morza Śródziemnego test ten wykazuje dużą zbieżność z BD, podczas gdy

Nawracające owrzodzenia jamy ustnej (nadżerkowe zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, nawracające co najmniej trzykrotnie w okresie 12 miesięcy) oraz dwa z poniższych objawów:

- nawrotowe owrzodzenie narządów płciowych
- objawy oczne (zapalenie przedniego lub tylnego odcinka błony naczyniowej oka)
- objawy skórne (rumień guzowaty, zmiany krostkowe)
- dodatni test patergii

Tabela 1. Kryteria diagnostyczne choroby Behçeta (Criteria for diagnosis of Behçet's disease. International Study Group for Diagnosis of Behçet's Diseases<sup>(16)</sup>)

u chorych na Bliskim i Dalekim Wschodzie jest dodatni tylko u około 50% chorych. U opisywanego chłopca wypadł negatywnie<sup>(18)</sup>.

Jakkolwiek antygen HLA B51 często odnotowuje się u pacjentów chorujących na BD, to jego obecność w poszczególnych populacjach jest zróżnicowana. W Japonii, Korei, Turcji, a także we Francji wykazano związek BD z Ag HLA B51, a szczególnie jego allelem B101. Na podkreślenie zasługuje jednak fakt, że w krajach wysoko rozwiniętych aż u 30% pacjentów antygen HLA B51 nie jest wykrywany<sup>(19)</sup>.

U osób chorujących na BD obserwuje się znaczne zaburzenia równowagi cytokinowej. Düzgün i wsp. u 104 tureckich pacjentów z BD wykazali istotnie wyższe stężenia IL-1 $\alpha$ , receptora IL-1, niezależnie od stopnia aktywności choroby, a w okresie dużej aktywności wysokie stężenie TNF- $\alpha$  i receptora TNF- $\alpha$ <sup>(20)</sup>. Park i wsp.<sup>(21)</sup> podjęli próbę analizy polimorfizmu w regionie promotora genu *TNF- $\alpha$*  z klinicznym przebiegiem BD. Ich zdaniem badanie haplotypów *TNF- $\alpha$*  może okazać się przydatne w identyfikacji pacjentów szczególnie zagrożonych rozwojem BD. Aridogan i wsp. wykazali profil cytokin przemawiający za mieszanymi zaburzeniami odpowiedzi Th1/Th2<sup>(22)</sup>. W aktywnym okresie choroby, w porównaniu z okresem remisji, zaobserwowano podwyższone stężenia interleukin: IL-4, IL-10, IL-13, przy równoczesnym obniżeniu IL-12, INF- $\gamma$ . Evreklioglu i wsp. stwierdzili podwyższone stężenie cytokin prozapalnych: sIL-2R, IL-6, IL-8 i TNF- $\alpha$ , które wydają się korelować z aktywnością choroby. Obecność podwyższonych stężeń produktów peroksydacji lipidów u chorych przemawia za patogenetycznym udziałem stresu oksydacyjnego w uszkodzeniu naczyń w chorobie Behçeta<sup>(23)</sup>. Uwzględniając fakt, że uszkodzenie nabłonka jest jednym z głównych cech BD, ci sami autorzy badali stężenie czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF) – silnego stymulatora produkcji tlenu azotu. Wykazali udział również tej cytokiny w patogenezie BD, zwłaszcza w ostrym okresie choroby. Na podstawie ich badań można sądzić, że podwyższone stężenie VEGF może stanowić dodatkowy czynnik ryzyka zajęcia narządu wzroku oraz czynnik złej prognozy<sup>(24)</sup>.

Mimo szerokich badań dotychczas nie udowodniono zakaźnego tła choroby Behçeta. Jako czynniki biorące udział w wywoływaniu BD brano pod uwagę wirusy – wirus opryszczki oraz wirusy zapalenia wątroby, jak również zakażenia bakteryjne – zakażenia paciorkowcowe (*Streptococcus sanguis*), *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Mycoplasma fermentans*. Częstkowe dane dotyczące krzyżowej reakcji pomiędzy bakteryjnymi białkami szoku termicznego i homologicznymi białkami wykrywanymi w ludzkich mitochondriach należy traktować jedynie jako jeden z elementów złożonej patogenetyki BD<sup>(25-30)</sup>.

Leczenie choroby Behçeta jest uzależnione od manifestacji klinicznej oraz ciężkości przebiegu. Opiera się na stosowaniu glikokortykosterydów i leków immunosupresyjnych. W przypadkach niepoddających się tradycyjnej

terapii glikokortykosterydami w połączeniu z lekami immunosupresyjnymi w ostatnich latach podejmowane są próby stosowania kuracji anty-TNF- $\alpha$ <sup>(31-35)</sup>.

W ciężkim przebiegu, poważnym zapaleniu naczyń czy w sytuacji wystąpienia objawów ze strony ośrodkowego układu nerwowego zalecane jest podawanie immunosupresyjnych dawek glikokortykosterydów, azatiopryny, cyklosporyny A lub cyklofosfamidu. W zajęciu narządu wzroku leczenie jest dostosowywane do stopnia ciężkości choroby. W przypadkach o mniej aktywnym przebiegu zalecane jest połączenie azatiopryny z glikokortykosterydami. W ciężkim zajęciu narządu wzroku, gdy następuje istotne pogorszenie widzenia, oraz w sytuacji zajęcia siatkówki rekomenduje się stosowanie cyklosporyny A, terapii biologicznej anty-TNF- $\alpha$  lub alternatywnie IFN- $\gamma$  w monoterapii bądź w połączeniu z glikokortykosterydami. U pacjentów, u których dominuje zapalenie stawów, zaleca się kolchicynę<sup>(32)</sup>. W prezentowanym przypadku dobry efekt kliniczny przyniosło zastosowanie glikokortykosterydów w połączeniu z azatiopryną.

Mimo że choroba Behçeta występuje w polskiej populacji niezwykle rzadko, poniższym artykułem autorzy chcieli przypomnieć lekarzom praktykom, że schorzenie to winno być brane pod uwagę w przypadkach o niejasnej etiologii, uporczywych owrzodzeniach błony śluzowej jamy ustnej z towarzyszącymi owrzodzeniami na narządach płciowych.

## PIŚMIENNICTWO:

### BIBLIOGRAPHY:

- Cheng T.O.: Some historical notes on Behçet's disease. *Chest* 2001; 119: 667-668.
- Behçet H.: Über rezidivierende, aphtöse, durch ein Virus verursachte Geschwüre am Mund, am Auge und an den Genitalien. *Dermatologische Wochenschrift*, Hamburg 1937; 105: 1152-1163.
- Watts R.A., Scott D.G.: Epidemiology of the vasculitides. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2003; 15: 11-16.
- Świerkot J., Borysewicz K., Szechinski J.: Choroba Behçeta – trudności diagnostyczne i terapeutyczne. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2005; 113: 580-584.
- Sulek M., Bachta A., Tlustochowicz M.: Choroba Behçeta – opis przypadku. *Reumatologia* 2004; 42: 92-101.
- Wysocka K., Woźniakowska M., Ferlas-Chłodny E.: Choroba Behçeta – obserwacje 10 przypadków. *Reumatologia* 1997; 35: 89-95.
- Kucharz E., Dziewit T., Życińska-Dębska E.: Choroba Behçeta: opis nowego przypadku w Polsce. *Reumatologia* 2004; 42: 86-91.
- Borowik H., Kułakowska A., Drozdowski W.: Choroba Behçeta – rzadka przyczyna zmian wieloogniskowych w ośrodkowym układzie nerwowym. *Neurol. Neurochir. Pol.* 2004; 38: 323-327.
- Sulek M., Bachta A., Tlustochowicz W.: Choroba Behçeta. *Reumatologia*. 2004; 42: 77-85.
- Maślanka S.: Przypadek choroby Behçeta. *Neurol. Neurochir. Pol.* 1985; 19: 51-53.
- Żebrowska-Szymusik M.: Przypadek choroby Behçeta. *Neurol. Neurochir. Pol.* 1975; 9: 767-770.
- Barańska-Puksza E., Drożdżik A.: Trudności diagnostyczne i terapeutyczne w zespole Behçeta. *Opis przypadku. Mag. Stoma.* 2007; 7-8: 16-18.
- Drożdżik A., Barańska-Puksza E.: Zespół Behçeta – etiopatogeneza, diagnostyka i leczenie. *Dent. Med. Probl.* 2006; 43: 429-432.
- Veritty D.H., Marr J.E., Ohno S. i wsp.: Behçet's disease, the Silk Road and HLA-B51: historical and geographical perspectives. *Tissue Antigens* 1999; 54: 213-220.
- Dillon M.J., Ozen S.: A new international classification of childhood vasculitis. *Pediatr. Nephrol.* 2006; 21: 1219-1222.
- Criteria for diagnosis of Behçet's Disease. International Study Group for Diagnosis of Behçet's Diseases. *Lancet* 1990; 335: 1078-1080.
- Tugal-Tutkun I., Urgancioglu M.: Childhood-onset uveitis in Behçet's disease: a descriptive study of 36 cases. *Am. J. Ophthalmol.* 2003; 136: 1114-1119.
- Kaklamani V.G., Vaiopoulos G., Kaklamani P.G.: Behçet's disease. *Semin. Arthritis Rheum.* 1998; 27: 197-217.
- Nishiyama M., Takahashi M., Manaka K. i wsp.: Microsatellite polymorphisms of the *MICA* gene among Japanese patients with Behçet's disease. *Can. J. Ophthalmol.* 2006; 41: 210-215.
- Düzgün N., Ayaşlıoğlu E., Tutkak H., Aydıntuğ O.T.: Cytokine inhibitors: soluble tumor necrosis factor receptor 1 and interleukin-1 receptor antagonist in Behçet's disease. *Rheumatol. Int.* 2005; 25: 1-5.
- Park K., Kim N., Nam J. i wsp.: Association of *TNF- $\alpha$*  promoter region haplotype in Behçet's disease. *J. Korean Med. Sci.* 2006; 21: 596-601.
- Aridogan B.C., Yildirim M., Baysal V. i wsp.: Serum levels of IL-4, IL-10, IL-12, IL-13 and IFN- $\gamma$  in Behçet's disease. *J. Dermatol.* 2003; 30: 602-607.
- Evereklioglu C., Er H., Türköz Y., Çekmen M.: Serum levels of TNF- $\alpha$ , sIL-2R, IL-6, and IL-8 are increased and associated with elevated lipid peroxidation in patients with Behçet's disease. *Mediators Inflamm.* 2002; 11: 87-93.
- Çekmen M., Evereklioglu C., Er H. i wsp.: Vascular endothelial growth factor levels are increased and associated with disease activity in patients with Behçet's syndrome. *Int. J. Dermatol.* 2003; 42: 870-875.
- İlter N., Senol E., Guber M.A., Oztas M.O.: Behçet's disease and HCV infection. *Int. J. Dermatol.* 2000; 39: 396-397.
- Tojo M., Zheng X., Yanagihori H. i wsp.: Detection of Hermes virus genomes in skin lesions from patients with Behçet's disease and other related inflammatory diseases. *Derm. Venorol.* 2003; 83: 124-124.
- Zouboulis C.C., Turnbull J.R., Mühlradt P.F.: Association of *Mycoplasma fermentans* with Adamantiades-Behçet's disease. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2003; 528: 191-194.
- Direskeneli H.H., Eksioğlu-Demiralp E., Yavuz S. i wsp.: T cell responses to 60/65 kDa heat shock protein derived peptides in Turkish patients with Behçet's disease. *J. Immunol.* 1993; 151: 2272-2282.
- Tanaka T., Yamakawa N., Koike N. i wsp.: Behçet's disease and antibody titers to various heat-shock protein 60s. *Ocul. Immunol. Inflamm.* 1999; 7: 69-74.
- Pervin K., Childerstone A., Shinnick T. i wsp.: T cell epitope expression of mycobacterial and homologous human 65-kilodalton heat shock protein peptides in short term cell lines from patients with Behçet's disease. *J. Immunol.* 1993; 151: 2273-2282.
- Sfikakis P.P.: Behçet's disease: a new target for anti-tumor necrosis factor treatment. *Ann. Rheum. Dis.* 2002; 61: 51-53.
- Hatemi G., Silman A., Bang D. i wsp.: EULAR Expert Committee: EULAR recommendations for the management of Behçet's disease. *Ann. Rheum. Dis.* 2008; 67: 1656-1662.

33. Ohno S., Nakamura S., Hori S. i wsp.: Efficacy, safety, and pharmacokinetics of multiple administration of infliximab in Behçet's disease with refractory uveoretinitis. *J. Rheumatol.* 2004; 31: 1362-1368.
34. Tugal-Tutkun I., Mudun A., Urgancioglu M. i wsp.: 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: 2478-2484.
35. Melikoglu M., Fresko I., Mat C. i wsp.: Short-term trial of etanercept in Behçet's disease: a double-blind, placebo controlled study. *J. Rheumatol.* 2005; 32: 98-105.