

LA MALATTIA DELLA “VIA DELLA SETA”: IL MORBO DI BEHÇET

Renzo Marcolongo¹ e Sofia Tognon²

INTRODUZIONE

Ippocrate, mitico fondatore della Medicina occidentale, fu probabilmente il primo a descrivere l'associazione clinica tra ulcere orali e genitali recidivanti con l'infiammazione della parte interna dell'occhio (uveite), ma la malattia porta oggi il nome di Hulusi Behçet, un dermatologo turco che per primo ne accertò e descrisse la comparsa in tre malati.

Si tratta di una malattia infiammatoria generalizzata che interessa prevalentemente i piccoli e medi vasi sia venosi che arteriosi (vasculite), caratterizzata da un decorso cronico recidivante e dal coinvolgimento prevalente di *pelle* (eritema nodoso, pseudofollicolite), *mucose* (ulcere orali e genitali) e *occhi* (panuveite); la malattia però può coinvolgere anche numerosi altri organi e sistemi, tra i quali l'*apparato gastrointestinale* (ulcere diffuse), le *articolazioni* (artrite), i *grandi vasi* (tromboflebiti, occlusioni arteriose e aneurismi), il *sistema nervoso centrale*, ecc..

N.B. È tuttavia importante precisare che non tutte le predette manifestazioni di malattia si manifestano sempre ed obbligatoriamente in tutti i malati.

DIFFUSIONE

La Malattia di Behçet (MB) è diffusa in tutto il mondo, anche se la sua maggiore prevalenza corrisponde all'area geografica dell'antica “via della seta”, che si estende dai paesi del bacino del Mediterraneo all'Estremo Oriente (Giappone e Corea); la MB fu inizialmente diffusa fino alle coste dell'Europa Nord-Occidentale (incluse le isole Britanniche) dalle navigazioni Fenice e, successivamente lungo le vie carovaniere che congiungevano oriente ed occidente, aperte da Marco Polo. La maggior frequenza della malattia si osserva in Turchia (20-420 casi per 100.000 abitanti). In Italia la sua prevalenza stimata è di circa 2,5 casi per 100.000 abitanti. Nell'Europa del Nord e negli Stati Uniti la sua incidenza è invece molto più bassa. L'età media di insorgenza della malattia, che è più frequente nei maschi (rapporto M/F di circa 2-10), si situa tra la

¹ Ematologia e Immunologia Clinica, Dip. di Medicina Clinica e Sperimentale, Ospedale Universitario, via Giustiniani, 2, 35128, Padova; e-mail: renzo.marcolongo@sanita.padova.it; tel. 0498212298, cell. 3355457750

² Clinica Oculistica Dipartimento di Neuroscienze, Ospedale Universitario, via Giustiniani, 2, 35128, Padova; e-mail: sofia.tognon@unipd.it; tel 049 8212117, cell. 335 7529364.

seconda- terza decade di vita. Nei maschi, la MB risulta inoltre essere più severa in quasi tutte le sue manifestazioni.

In genere il periodo di maggiore attività di malattia si verifica negli anni successivi all'esordio e tende a spegnersi nel corso degli anni, con il fisiologica declino della reattività immunitaria dell'individuo. Mentre le lesioni cutanee e mucose tendono ad avere un andamento intermittente ed a scomparire senza lasciare traccia, su alcuni organi come occhi, sistema nervoso e vascolare, i danni tendono ad accumularsi nel tempo, potendo **determinare un'invalidità permanente.**

ORIGINE DELLA MALATTIA

Le cause della MB non sono ancora note, ma è certo è che alla sua insorgenza concorrere un insieme di *fattori genetici, infettivi e immunologici*. E' stato a lungo ipotizzato che un'anormale risposta immunitaria, indotta probabilmente da agenti infettivi in persone geneticamente predisposte, sia all'origine della malattia.

Fattori genetici: la stretta associazione tra MB e l'antigene di istocompatibilità umano (*Human Hystocompatibility Antigen o HLA*) B51, presente sui linfociti T circolanti, è nota da tempo. Tale associazione costituisce l'evidenza più convincente a favore del ruolo dei fattori genetici nella malattia.

Nella popolazione generale, l'HLA-B51 è presente in circa il 20% degli individui, mentre nei malati di MB è possibile trovarlo in una percentuale che varia tra il 50 e l'80% degli individui. La presenza dell'antigene HLA-B51 sembra anche associarsi ad una maggiore severità della malattia, dato che è più comune nei malati con manifestazioni più serie.

Fattori infettivi: il ruolo scatenante di alcuni virus è stato ipotizzato per la prima volta dallo stesso Behçet nel 1937 e, successivamente, ha trovato supporto nel riscontro di particelle virali nei fluidi dei malati.

Una maggiore prevalenza della MB è stata osservata tra le persone appartenenti ad un livello socio-economico popolare, provenienti da famiglie numerose e residenti in aree a basso tenore igienico. La maggior parte degli studi pongono l'attenzione su di un batterio, lo *Streptococcus Sanguis* (Ss) e su di un virus, l'*Herpes Simplex Virus 1* (HSV-1). Per quanto riguarda l'HSV-1, anticorpi e immunocomplessi circolanti specifici sono stati trovati in percentuale maggiore nei malati di MB rispetto ai soggetti esenti dalla malattia; inoltre, il codice genetico (DNA) del virus è stato trovato nelle ulcere genitali e intestinali. Tuttavia, i risultati di un trattamento antivirale sono controversi e l'HSV-1 è comune nella popolazione generale.

Per quanto riguarda lo Ss, sia lo stesso microbo che un elevato titolo di anticorpi contro di esso sono stati rilevati più frequentemente tra i malati di MB; infatti, le lesioni nella MB iniziano comunemente nella bocca dove lo Ss fa parte della flora microbica residente; inoltre, i pazienti con MB manifestano maggiore frequenza tonsilliti e carie dentarie che comportano un aggravamento della sindrome. Infine, a volte, la terapia con antibiotici porta un certo beneficio ai malati di Behçet, a riprova del fatto che i microbi possono avere un ruolo nell'origine della malattia. Recenti studi indicano che, in Giappone, nell'ultimo decennio, l'incidenza della malattia è in declino a fronte di un aumento della patologia allergica, a riprova dell'importanza che le influenze ambientali hanno sulla malattia.

Fattori immunologici: una risposta infiammatoria non specifica è peculiare della MB. L'ipotesi è che infezioni microbiche insieme ad altri fattori immunitari stimolino delle particolari cellule, i linfociti Th1, le quali a loro volta producono delle sostanze, chiamate citochine (come le interleuchine 1, 6 e 8, il Tumor Necrosis Factor alfa e l'interferone gamma), capaci di attivare le cellule dell'infiammazione, cioè macrofagi e granulociti neutrofili nella parete dei vasi (vasculite), con conseguente danno dei tessuti da questi irrorati.

In un recente studio condotto al Policlinico di Padova³ è emerso che i malati con MB, rispetto ai soggetti sani, hanno livelli più alti di anticorpi IgM contro l'eparan solfato (HPS), un componente importante della parete vascolare. Anche se tale aumento non sembra correlabile all'attività di malattia né al tipo di manifestazioni cliniche, gli anticorpi anti-Eparan Solfato potrebbero avere un ruolo rilevante nella patogenesi delle vasculiti ed in particolare della MB. In sintesi, l'origine della MB sembra dovuta a una risposta immunitaria anomala provocata da stimoli infettivi, ma legata anche a fattori di origine interna (HPS), che si manifesta nei soggetti con predisposizione genetica (HLA-B51).

DIAGNOSI

Poiché attualmente non ci sono ancora dei test eseguibili sul sangue periferico né degli esami strumentali o sui tessuti sufficientemente specifici e sensibili per la MB, la sua diagnosi si basa sull'accurato riconoscimento e rilevamento delle sue manifestazioni cliniche, che possono apparire non nello stesso momento, ma anche a distanza di anni le une dalle altre.

Per facilitare la diagnosi e definire dei criteri diagnostici condivisi, nel corso degli anni, da parte di vari studiosi, sono stati proposti diversi raggruppamenti delle manifestazioni

³ C. Briani, A. Doria, R. Marcolongo, S. Tognon, S. Ruggero, E. Toffanin, M. Ermani, A. Ghirardello, S. Zampieri, G. Semenzato. *Increased titres of IgM anti-heparan sulfate antibody in Behçet's Disease.* Clin Exp Rheumatol. 2006;24 (5 Suppl 42):S104-7.

cliniche della malattia. Attualmente i criteri diagnostici maggiormente utilizzati nella pratica clinica sono quelli *Behçet Disease Research Committee of Japan* del 1988 e quelli rivisti del dell'*International Study Group for Behçet's Disease* del 1990⁴. L'*International Behçet Society Study Group* sta elaborando dei nuovi criteri diagnostici su base clinica, che consentano una maggior accuratezza diagnostica così da permettere una diagnosi più precoce e ridurre le possibilità di errore.

Afte orali. Spesso sono la prima e più frequente manifestazione della malattia con recidive almeno 3 volte all'anno e sono presenti in quasi tutti i pazienti nel corso della malattia. Possono precedere anche di diversi anni le altre manifestazioni. Singole o multiple, sono spesso molto dolorose tanto da impedire al paziente di mangiare. La più comune è la localizzazione anteriore (vestibolo, gengive, labbra, lingua) ma ci può essere anche una localizzazione posteriore (palato molle e duro, ugola, tonsille, faringe). Si possono suddividere in *afte minori*, le più comuni (diametro <1cm, in numero da 1 a 5, superficiali, moderatamente dolorose, guariscono senza cicatrizzazione in 4-14 giorni); *afte maggiori*, meno comuni (> 1cm, da 1 a 10, profonde e molto dolorose, guariscono con cicatrice, in 2-6 settimane); ulcere erpetiformi, le meno frequenti (gruppi di piccole afte del diametro di 2-3mm, tendenzialmente confluenti e dolorose).

Afte genitali. Più grandi e profonde e con margini più irregolari e recidivano meno spesso rispetto a quelle orali. Solitamente sono dolorose e guariscono lasciando una cicatrice. Nei maschi possono localizzarsi sullo scroto o sul pene, nelle femmine sulle grandi e piccole labbra, sulla mucosa vaginale, sulla cervice; in entrambi i sessi si possono manifestare sull'inguine, nella zona perianale, sul perineo.

Lesioni cutanee. La più frequente è l'*eritema nodoso*, costituito da aree di intenso arrossamento e rigonfiamento della cute; più frequente tra le donne, si localizza solitamente sulla superficie anteriore delle gambe ma anche su caviglie, volto, braccia e natiche. Le lesioni sono dolorose e, di solito, regrediscono spontaneamente, lasciando un'area molto pigmentata; talvolta ulcerano. Altre manifestazioni comuni sono la pseudo-follicolite disseminata e ricorrente, lesioni similacneiche e papulo-pustolose.

Lesioni oculari. Rappresentano il sintomo d'esordio nel 10-20% dei malati, anche se più spesso compaiono dopo le ulcere orali. Sono presenti nel 60-90% dei malati e sono frequentemente bilaterali, anche se compaiono in maniera asincrona e asimmetrica. Raramente sono descritte afte della congiuntiva. La *panuveite* (cioè infiammazione di tutta l'*uvea*, la fitta rete di capillari che avvolge l'occhio) o l'*uveite posteriore* (essudati ed

⁴ International Study Group for Behçet's Disease. Criteria for diagnosis of Behçet's Disease, *Lancet* 1990; 335: 1078-1080.

emorragie perivasali, retinite con infiltrati, vitreite, papillite, papilledema, neurite ottica) sono più frequenti dell'*uveite anteriore* isolata (irido-ciclite e ipopion, ma anche come sclerite o episclerite). Il ripetersi di numerosi episodi di *uveite*, soprattutto se posteriore, può produrre danni anatomici permanenti che gradualmente, con il ripetersi degli episodi infiammatori conducono a un graduale ed irreversibile calo della funzione visiva, fino alla completa cecità.

Lesioni articolari. Si verificano in circa la metà dei malati; sono delle *artriti non erosive*, in genere limitate a una o poche articolazioni; non sono deformanti né migranti. Le articolazioni più frequentemente interessate sono le ginocchia, le caviglie, i polsi e i gomiti. Gli episodi infiammatori si autolimitano e risolvono in 2-4 settimane.

Lesioni vascolari. La *vasculite*, cioè l'infiammazione dei vasi, rappresenta l'alterazione patologica fondamentale della MB; ad essa si aggiungono frequenti *fenomeni trombotici* (tromboflebiti occlusive superficiali o profonde degli arti inferiori, trombosi della vena cava superiore o inferiore). Non è chiaro cosa scateni lo sviluppo delle trombosi nel Behçet ma, come si è detto sopra, una disfunzione dell'endotelio sembra svolgere un ruolo determinante. Il coinvolgimento vascolare è prevalente nei maschi e le vene sono interessate più frequentemente delle arterie.

TERAPIA

Il trattamento della malattia di Behçet varia a seconda dell'estensione e della gravità della forma e si basa sull'utilizzo di farmaci antiinfiammatori, immunomodulanti e immunosoppressori, inclusi i recenti agenti biologici.

Le afte mucose e le manifestazioni della pelle, in genere rispondono bene al trattamento con corticosteroidi a basso dosaggio e colchicina, mentre le più minacciose forme con impegno viscerale (in particolare, quelle colpiscono gli occhi e sistema nervoso centrale), richiedono un approccio più aggressivo, basato sul ricorso ai corticosteroidi ad alto dosaggio in combinazione con i farmaci immunosoppressori ed, eventualmente, con gli agenti biologici (anti-TNF)⁵.

La cura della malattia viene quindi adattata alle esigenze del singolo malato e all'andamento mutevole della malattia, che richiede una costante vigilanza sulla sua evoluzione.

⁵ Tognon S, Graziani G, Marcolongo R. *Anti-TNF- α therapy in seven patients with Behçet's uveitis: advantages and controversial aspects.* Ann. N.Y. Acad. Sci. 1110: 474-484 (2007).

Si tratta in genere di cure prolungate che possono comportare l'insorgenza di fenomeni di intolleranza e di effetti collaterali, da cui deriva la necessità di regolari controlli e di continui scambi di informazioni tra malati e curanti.

La cura di una malattia cronica complessa e dal decorso imprevedibile come la MB richiede quindi un continuo "gioco di squadra" tra specialisti (internista immunologo o reumatologo, oculista, dermatologo, ecc.) ma, soprattutto che tra medici, malati e i loro familiari si crei una solida *partnership terapeutica*.

Infatti, un adeguato recupero di "salute" non consiste nel semplice ripristino di uno o più organi e funzioni compromessi dalla malattia, ma nel ristabilire la "funzionalità della persona" malata, malgrado la cronica evoluzione della malattia. Ciò può realizzarsi solo quando da parte del malato vi sia un effettivo e corretto coinvolgimento nella gestione della propria infermità.

La malattia di Behçet provoca in chi ne soffre molta incertezza, ansia e sfiducia; a ciò si aggiunge il pesante fardello degli "obblighi" che essa impone, quali la regolare assunzione di terapie complesse e non scevre da rischi ed effetti collaterali, l'esecuzione di esami e visite periodiche, l'adozione di nuove regole di vita e di alimentazione, variazioni nei ritmi ed impegni di lavoro o studio, cambiamenti nel rapporto di coppia, con i familiari e con gli altri, ecc..

Tutto ciò comporta per il malato e la sua famiglia un gravoso "*impegno*" che in alcuni casi, accrescendo l'ansia e l'insicurezza, finisce per tradursi in un maggiore *disagio*. Molti riescono ad adattarsi, imparando "sulla propria pelle" la difficile convivenza con la malattia; in ogni caso, più la affronteranno con competenza, minore sarà il "tributo" da pagare in termini di complicanze ed effetti collaterali.

Quindi, l'idea che **dare delle semplici prescrizioni o delle sbrigative informazioni sia sufficiente a promuovere nei malati l'effettiva capacità di gestire la propria malattia è illusoria**: perché essi raggiungano un reale livello di "competenza", oltre alle informazioni è **necessario che, attraverso una rigorosa educazione all'autogestione, i curanti sappiano insegnare loro anche i ragionamenti, i gesti e le tecniche per attuare in sicurezza le cure e controllare efficacemente la malattia**⁶.

⁶ Marcolongo R. et al. *CURARE CON IL MALATO: l'Educazione Terapeutica come postura professionale*. Ed. CHANGE, Torino, 2006.