

Νεφρική προσβολή στη νόσο Αδαμαντιάδη-Behçet

Α. Αñεξοπούλου, Ι. Ξυνοτρούλλας,
Α. Ανδριανάκος, Κ. Πετράκη,
Σ.Ι. Χατζηγιάννης

Β' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική, Ιπποκράτειο ΓΝΑ,
Αθήνα

Renal involvement in Adamantiades-Beçet's disease

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου: Νεφρική προσβολή, Νόσος Αδαμαντιάδη-Beçet

Αν και η νοσολογική οντότητα, που χαρακτηρίζεται από την τριάδα της υποτροπιάζουσας ραγοειδίτιδας, των ελκών στόματος και των ελκών των έξω γεννητικών οργάνων, δεν διέλαθε της προσοχής του Ιπποκράτη,¹ η πρώτη επίσημη περιγραφή της έγινε το 1930 από τον Έλληνα οφθαλμίατρο Βενέδικτο Αδαμαντιάδη.^{2,3} Επτά χρόνια αργότερα, η ίδια οντότητα περιγράφηκε και από τον Τούρκο δερματολόγο Hulusi Beçet.⁴ Το ότι, επομένως, στη διεθνή βιβλιογραφία η νόσος φέρεται μόνο με το όνομα του Beçet αποτελεί ιστορική αδικία και για την αποκατάστασή της θα πρέπει να προστίθεται και το όνομα του Αδαμαντιάδη.

Η νόσος Αδαμαντιάδη-Beçet είναι πολυσυστηματική και μπορεί να περιλαμβάνει, εκτός από την προαναφερόμενη κλασική τριάδα συμπτωμάτων, και προσβολή του δέρματος, των αρθρώσεων και των αγγείων, του κεντρικού νευρικού, του γαστρεντερικού και του αναπνευστικού συστήματος.⁵ Η προσβολή των νεφρών θεωρείται ασυνήθης.⁵⁻⁷ Στην παρούσα μελέτη περιγράφεται περίπτωση νόσου Αδαμαντιάδη-Beçet με μεσαγγειοϋπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα, που ανταποκρίθηκε πλήρως στη θεραπευτική αγωγή με συνδυασμό γλυκοκορτικοειδών και αζαθειοπρίνης.

Υποβλήθηκε 20.4.1999
Εγκρίθηκε 20.10.1999

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΩΣ

Γυναίκα 37 ετών, ιδιωτική υπάλληλος από την Αθήνα, νοσηλεύθηκε στην Κλινική μας λόγω υψηλού πυρετού, μέχρι 39 °C, διαλείποντος, που υποχωρούσε στα αντιπυρετικά, από 20ημέρου και επώδυνων υποδόριων οζιδίων στα άνω και κάτω άκρα από 12ημέρου. Επιπρόσθετα, προ 10ημέρου παρουσίασε επώδυνα έλκη στο στόμα, που διήρκεσαν 5 ημέρες και μετά από λήψη διαφόρων αντιβιοτικών (αμοξικιλίνη για 3 ημέρες, ερυθρομυκίνη για 4 ημέρες) ο πυρετός εμφάνισε μικρή ύφεση. Το ατομικό της αναμνηστικό ήταν ελεύθερο, ήταν καπνίστρια και έκανε κοινωνική χρήση οίνοπνευματωδών ποτών.

Στην κλινική εξέταση, η ασθενής δεν είχε πυρετό και τα ζωτικά της σημεία ήταν φυσιολογικά. Εμφάνιζε επώδυνα και ερυθρά οζίδια, διαμέτρου 1–2 cm, μονήρη ή συρρέοντα στις εκτατικές και καμπικές επιφάνειες των άνω και κάτω άκρων και ανέφερε ότι οι βλάβες αυτές εμφανίζονταν κατά ώσεις, διαρκούσαν περίπου 2 εβδομάδες και, τέλος, υποχωρούσαν και επανεμφάνιζονταν σε άλλο σημείο. Η εξέταση των λοιπών συστημάτων δεν αποκάλυψε παθολογικά ευρήματα. Την 5η ημέρα της νοσηλείας της εμφάνισε επώδυνο έλκος διαμέτρου 2 cm κάτω από την κλειτορίδα, ενώ τη 10η, ερυθρότητα και άλγος του δεξιού οφθαλμού. Η οφθαλμολογική εξέταση αποκάλυψε ραγοειδίτιδα.

Από τον εργαστηριακό έλεγχο διαπιστώθηκαν φυσιολογική γενική αίματος, πλην των αιμοπεταλίων, που ήταν 400.000/mm³ (φυσιολογικές τιμές, ΦΤ: 100.000–300.000/mm³) και ταχύτητα καθίζησης ερυθρών 50 mm την πρώτη ώρα. Από το λοιπό βιοχημικό έλεγχο όλα ήταν φυσιολογικά, πλην μιας μικρής αύξησης του ινωδογόνου, 475 mg/dL (ΦΤ 200–400 mg/dL), της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης, 4 mg/dL (ΦΤ <1 mg/dL) και των α₂-σφαιρινών, με ολικές σφαιρίνες 3,1 g/dL. Στην ηλεκτροφόρηση λευκωμάτων ορού διαπιστώθηκαν: λευκωματίνες 46,4%, α₁-σφαιρίνες 5,7%, α₂-σφαιρίνες 19,1%, β-σφαιρίνες 12,4%, γ-σφαιρίνες 16,4%. Ο ρευματοειδής παράγοντας, η VDRL, τα αντιπυρηνικά αντισώματα, τα αντισώματα έναντι κυτταρικών στοιχείων του κυτταροπλάσματος, η συγκολλητινοαντίδραση για τη βρουκέλα και η φυματινοαντίδραση ήταν αρνητικά, τα C3 και C4 εντός των φυσιολογικών ορίων και οι καλλιέργειες αίματος και ούρων στείρες. Στη γενική εξέταση ούρων διαπιστώθηκαν ερυθρά 40–50 κ.ο.π., κυρίως σπειραματικής προέλευσης, λίγα πυοσφαίρια και σπάνιοι κύλινδροι μικτού τύπου.

Η ακτινογραφία θώρακος και το ηλεκτροκαρδιογράφημα ήταν φυσιολογικά.

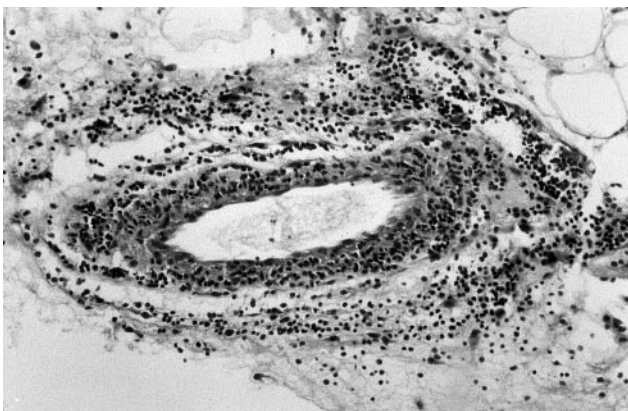
Με βάση τα παραπάνω τέθηκε η διάγνωση της νόσου των Αδαμαντιάδη-Beçet. Στη συνέχεια έγιναν (α) δοκιμασία της προκλητικής δερματίτιδας (pathergy test), η οποία ήταν αρνητική, (β) τυποποίηση των αντιγόνων ιστοσυμβατότητας, όπου βρέθηκε ο απλότυπος HLA B5(51) B35 (BW4, BW6), (γ) βιοψία δέρματος-

υποδόριου λίπους-μύος από βλάβη της κνήμης, στην οποία τα ιστολογικά ευρήματα από το δέρμα και τους μύς έδειξαν περιαγγειακές λεμφοκυτταρικές διηθήσεις, ενώ, σε ό,τι αφορά το υποδόριο λίπος, παρατηρήθηκε διήθηση του τοιχώματος μικρού και μεσαίου μεγέθους φλεβικών κλάδων από λεμφοκύτταρα και λιγότερο από ουδετερόφιλα λευκοκύτταρα με συνοδό καταστροφή-νέκρωση του αγγειακού τοιχώματος (λεμφοκυτταρική και εν μέρει λευκοκυτταροκλαστική αγγειίτιδα) (εικ. 1) και (δ) βιοψία νεφρού, στην οποία διαπιστώθηκαν αλλοιώσεις μεσαγγειοϋπερπλαστικής σπειραματονεφρίτιδας. Συγκεκριμένα, εξετάστηκαν 25 νεφρικά σπειράματα, από τα οποία τα 2 ήταν σκληρωμένα, ενώ τα υπόλοιπα παρουσίαζαν ελαφρού βαθμού υπερπλασία των κυττάρων του μεσαγγείου. Μερικά αρτηρίδια εμφάνιζαν μικρή υπερπλασία του τοιχώματος και ήπιες υποενδοθηλιακές πωσινόφιλες εναποθέσεις. Η δοκιμασία για αμυλοειδές ήταν αρνητική. Στον ανοσοφθορισμό διαπιστώθηκε ασθενής καθήλωση C3 στη βασική μεμβράνη και κατά τόπους σε ορισμένα νεφρικά σπειράματα (εικ. 2).

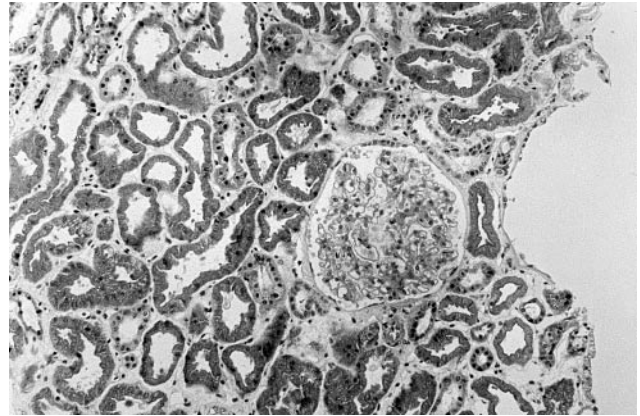
Στην ασθενή χορηγήθηκε μεθυλπρεδνιζολόνη 24 mg την ημέρα και αζαθειοπρίνη 150 mg την ημέρα, με πλήρη υποχώρηση όλων των εκδηλώσεων της νόσου, περιλαμβανομένης και της μικροσκοπικής αιματουρίας. Ωστόσο, μετά από θεραπεία 30 ημερών διαπιστώθηκε αύξηση των τρανσαμινασών και γι' αυτό έγινε διακοπή της αζαθειοπρίνης. Λόγω της πλήρους ύφεσης της νόσου, η δοσολογία της μεθυλπρεδνιζολόνης μειώθηκε σταδιακά και η χορήγησή της διακόπηκε μέσα σε διάστημα δύο μηνών. Τρεις μήνες μετά τη διακοπή της αγωγής η ασθενής εμφάνισε υποτροπή μόνο των δερματικών βλαβών.

ΣΧΟΛΙΟ

Η νόσος Αδαμαντιάδη-Behçet είναι πιο συχνή σε χώρες της Μεσογείου, της Μέσης Ανατολής και στην Ιαπωνία, με έναν επιπολασμό που κυμαίνεται από 14/100.000 στην Ιαπωνία⁸ μέχρι 370/100.000 στην Τουρκία,⁹ ενώ, αντίθετα, είναι σπάνια σε άλλες χώρες, όπως π.χ. στην Αγγλία, όπου ο επιπολασμός της είναι 0,64/100.000.¹⁰ Η αναφερόμενη σε παλαιότερες μελέτες επικράτηση της



Εικόνα 1. Τοίχωμα μεσαίου μεγέθους φλεβικού κλάδου με φλεγμονώδη διήθηση κυρίως από λεμφοκύτταρα και λιγότερα ουδετερόφιλα λευκοκύτταρα. Χρώση αιματοξυλίνης-πωσίνης $\times 100$.



Εικόνα 2. Μικρού βαθμού υπερπλασία των κυττάρων του μεσαγγείου. Χρώση PAS $\times 100$.

νόσου στους άνδρες δεν επιβεβαιώνεται σε μεταγενέστερες,⁸ ενώ οι εκδηλώσεις της φαίνεται ότι είναι σοβαρότερες στους άνδρες και στις ηλικίες 15–25 ετών.¹¹

Η αιτιολογία της νόσου παραμένει ακόμα άγνωστη. Ανοσοπαθολογικοί μηχανισμοί του τύπου των ανοσοσυμπλεγμάτων φαίνεται να συμμετέχουν στην παθογένειά της,^{12,13} ενώ μελέτες βιοψιών και νεκροτομικού υλικού έχουν δείξει ότι η υποκείμενη ιστοπαθολογική βλάβη είναι αγγειίτιδα μικρών αγγείων και κυρίως αρτηριδίων, φλεβιδίων και τριχοειδών^{12,14–16} και γι' αυτό η νόσος κατατάσσεται στις αγγειίτιδες που προσβάλλουν τα μικρά αγγεία.¹⁷ Σε ποσοστό όμως 25–35% των ασθενών παρατηρείται προσβολή και μεγάλου μεγέθους φλεβών ή αρτηριών, με αποτέλεσμα την απόφραξη τους ή τη δημιουργία αρτηριακών ανευρυσμάτων.¹⁸ Ωστόσο, η προσβολή των τελευταίων αγγείων φαίνεται ότι οφείλεται σε βλάβη των vasa vasorum, δηλαδή των μικρού μεγέθους αγγείων.^{18,19}

Η νόσος Αδαμαντιάδη-Behçet είναι πολυσυστηματική και χαρακτηρίζεται από υφέσεις και εξάρσεις άλλοτε άλλης διάρκειας, η δε διάγνωσή της στηρίζεται στο συνδυασμό χαρακτηριστικών κλινικών εκδηλώσεων. Για την καλύτερη σύγκριση των διαφόρων μελετών που αφορούν τη νόσο, η Διεθνής Ομάδα Μελέτης της Νόσου των Αδαμαντιάδη-Behçet πρότεινε το 1990 κριτήρια (μείζονα και ελάσσονα) για την ταξινόμηση των πασχόντων ατόμων.²⁰

Η ασθενής που περιγράφεται πληρούσε τα διαγνωστικά κριτήρια της νόσου Αδαμαντιάδη-Behçet, αφού είχε στοματικά έλκη, οζώδες ερύθημα, ραγοειδίτιδα και έλκη γεννητικών οργάνων (ένα μείζον και 3 ελάσσονα),²⁰ είχε δοκιμασία της προκλητής δερματίτιδας (pathergy test) αρνητική (αυτό όμως συμβαίνει στο 1/3 περίπου των ασθενών με τη νόσο),²¹ παρουσίαζε διαταραχές συμβατές με οξεία φλεγμονή, δηλαδή αυξημένη ταχύτητα καθίζησης ερυθρών και αυξημένες πρωτεΐνες οξείας

φάσης (εργαστηριακά ευρήματα μη ειδικά) και, επιπλέον, είχε το αντιγόνο HLA B51, το οποίο παρατηρείται στο 75% των ασθενών²² και φαίνεται ότι σχετίζεται με σοβαρή μορφή της νόσου.⁹ Στη βιοψία δέρματος της ασθενούς διαπιστώθηκε φλεγμονώδης λεμφοκυτταρική διήθηση φλεβιδίων, εύρημα συμβατό με τη νόσο.

Θεραπευτικώς, ανάλογα με τις προεξάρχουσες κλινικές εκδηλώσεις της νόσου χρησιμοποιούνται διάφορα φάρμακα, όπως μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, κολχικίνη, σουλφασαλαζίνη, γλυκοκορτικοειδή και ανοσοκατασταλτικά,^{5,7} αλλά η εκτίμηση του θεραπευτικού αποτελέσματος είναι αρκετές φορές δύσκολη λόγω της απρόβλεπτης πορείας της νόσου. Ωστόσο, φαίνεται ότι η κυκλοσπορίνη είναι αποτελεσματική στην αντιμετώπιση της οφθαλμικής προσβολής,²³ ενώ σε μια διπλή τυφλή μελέτη με ομάδα ελέγχου διαπιστώθηκε ότι η αζαθειοπρίνη είναι αποτελεσματική στον έλεγχο της εξελικτικής πορείας της νόσου, περιλαμβανομένης και της πρόληψης νέων προσβολών ραγοειδίτιδας.²⁴ Στην ασθενή μας χορηγήθηκε συνδυασμός γλυκοκορτικοειδών (σε μέτρια δοσολογία) με αζαθειοπρίνη, που είχε ως αποτέλεσμα την ταχεία υποχώρηση όλων των εκδηλώσεων.

Παρότι στις συστηματικές αγγειίτιδες η προσβολή των νεφρών είναι συχνή,²⁵ στη νόσο Αδαμαντιάδη-Behçet, κατά την οποία επίσης προσβάλλονται αγγεία, η νεφρική βλάβη δεν έχει μελετηθεί επαρκώς. Στα κλασικά συγγράμματα Ρευματολογίας αναφέρεται, με βάση περιγραφές μεμονωμένων περιπτώσεων, ότι η νεφρική προσβολή στη νόσο αυτή είναι σπάνια.^{5,7} Αντίθετα, από τα αποτελέσματα ορισμένων μελετών προκύπτει ότι σημαντικό ποσοστό ασθενών παρουσιάζουν νεφρική βλάβη. Πριν από 3 δεκαετίες, σε μια αναδρομική μελέτη, διαπιστώθηκε ότι 13 από 65 ασθενείς (20%) παρουσίαζαν ελαφρά λευκωματουρία και αιματουρία χωρίς διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας.²⁶ Ανάλογα ήταν τα ευρήματα και σε 25 από 51 ασθενείς (50%) μεταγενέστερης προοπτικής μελέτης.²⁷ Στη μελέτη αυτή, μάλιστα, οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν για μερικά χρόνια, χωρίς να παρουσιάσουν περαιτέρω επιδείνωση της νεφρικής τους νόσου. Δυστυχώς, όμως, δεν αναφέρεται η ακριβής διάρκεια της παρακολούθησης ούτε έγιναν νεφρικές βιοψίες για την αποκάλυψη της υποκείμενης νεφρικής βλάβης. Εξάλλου, η παρατήρηση μίας περίπτωσης εστιακής σπειραματονεφρίτιδας σε ασθενή με νόσο Αδαμαντιάδη-Behçet, οδήγησε Γάλλους ερευνητές στη συστηματική εκτέλεση νεφρικών βιοψιών σε άλλους 10 ασθενείς με τη νόσο, από τους οποίους οι μισοί παρουσίαζαν λευκωματουρία χωρίς επηρεασμένη νεφρική λειτουργία.¹³ Στοιχεία σπειραματονεφρίτιδας με μεσαγγειακές και εξωμεμβρανώδεις σπειραματικές εναποθέσεις παρατηρήθηκαν σε 8 από αυτούς, ενώ υπενδοθηλιακές εναποθέσεις υαλίνης καθώς και

κοκκιώδης εναπόθεση του C3 βρέθηκαν και στους 10 ασθενείς.

Από τις σποραδικές περιπτώσεις νεφρικής προσβολής, που έχουν περιγραφεί σε ασθενείς με νόσο Αδαμαντιάδη-Behçet, προκύπτει ότι η προσβολή αυτή είναι συνήθως του τύπου της σπειραματονεφρίτιδας^{12,13,28-33} και σπανιότερα της διάμεσης νεφρίτιδας³⁴ ή της αμυλοείδωσης.^{35,36} Σε ό,τι αφορά τη σπειραματονεφρίτιδα, οι συννηθέστερες μορφές είναι αυτές της εστιακής τμηματικής νεκρωτικής ή υπερπλαστικής,^{12,13,28,29} της διάχυτης υπερπλαστικής^{30,31} και της IgA νεφροπάθειας,^{32,33} ενώ έχουν περιγραφεί και λίγες περιπτώσεις νόσου ελαχίστων αλλοιώσεων³⁷ και ταχέως εξελισσόμενης σπειραματονεφρίτιδας με μνησθιούς σχηματισμούς.³⁸ Στους περισσότερους ασθενείς με τις δύο πρώτες μορφές σπειραματονεφρίτιδας έχουν βρεθεί κυκλοφορούντα ανοσοσυμπλέγματα και σπειραματικές εναποθέσεις IgG, C3 και C4^{12,28} ή μόνο IgM³¹ ή μόνο C3.¹³

Τα ιστομορφολογικά χαρακτηριστικά της σπειραματικής νόσου της ασθενούς μας ήταν συμβατά με μεσαγγειοϋπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα, μορφή που περιγράφεται για πρώτη φορά στη νόσο Αδαμαντιάδη-Behçet στην Ελληνική βιβλιογραφία.

Από κλινικής πλευράς, η σπειραματονεφρίτιδα της νόσου Αδαμαντιάδη-Behçet φαίνεται ότι στις περισσότερες περιπτώσεις περιορίζεται σε ασυμπτωματική μικροσκοπική αιματουρία ή και λευκωματουρία, ενώ σε άλλες μπορεί να συνυπάρχει διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας ή, σπανιότερα, να προσλαμβάνει τη μορφή της ταχέως εξελισσόμενης σπειραματονεφρίτιδας. Θα πρέπει, ωστόσο, να τονισθεί ότι οι βιβλιογραφικές πληροφορίες για την πορεία και την πρόγνωση της νόσου είναι ανεπαρκείς. Για τη θεραπευτική αντιμετώπιση χρησιμοποιούνται συνήθως γλυκοκορτικοειδή ή, σε βαρύτερες περιπτώσεις, συνδυασμός γλυκοκορτικοειδών με κυκλοφωσφαμίδη ή αζαθειοπρίνη. Ο τελευταίος συνδυασμός αποδείχθηκε αναποτελεσματικός σε μία περίπτωση διάχυτης υπερπλαστικής σπειραματονεφρίτιδας.³¹ Το ότι και στη δική μας περίπτωση ο συνδυασμός γλυκοκορτικοειδών και αζαθειοπρίνης, που χρησιμοποιήθηκε κυρίως λόγω της συνυπάρχουσας ραγοειδίτιδας, είχε ως αποτέλεσμα την πλήρη υποχώρηση της αιματουρίας, πιθανόν υποδηλώνει ότι η θεραπευτική ανταπόκριση της σπειραματικής βλάβης εξαρτάται από τον ιστολογικό της τύπο.

Συμπερασματικά, από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, που έγινε στα πλαίσια της περιγραφόμενης περίπτωσης, φαίνεται ότι (α) η προσβολή του νεφρικού σπειράματος στη νόσο Αδαμαντιάδη-Behçet δεν είναι σπάνια, (β) η προσβολή αυτή εκφράζεται με διάφορους ιστολογικούς τύπους σπειραματονεφρίτιδας, με υπεροχή

ίσως των ηπιότερων μορφών και (γ) για την πλήρη μελέτη του θέματος απαιτούνται καλοσχεδιασμένες προοπτικές και μάλλον πολυκεντρικές μελέτες.

ABSTRACT

Renal involvement

in Adamantiades-Behçet's disease

A. ALEXOPOULOU, J. XYNOTROULAS,

A. ANDRIANAKOS, K. PETRAKI, S.J. HADZIYANNIS

Academic Department of Medicine,

Hippokration General Hospital, Athens, Greece

Archives of Hellenic Medicine 1999, 16(5):488-492

A case of Adamantiades-Behçet's disease with renal involvement is described. The patient presented with oral and genital ulcers, uveitis and erythema nodosum and was found to have the HLA B51 antigen. Laboratory investigation showed microscopic hematuria with most of the erythrocytes being dysmorphic, while the renal function was within normal limits. On renal biopsy, light microscopy revealed mesangium cell proliferation, while immunofluorescence studies showed C3 deposition, findings consistent with mesangioproliferative glomerulonephritis. Treatment with glucocorticosteroids and azathioprine resulted in complete remission of all the disease manifestations, including microscopic hematuria.

Key words: Adamantiades-Behçet's disease, Renal involvement

Βιβλιογραφία

- FEIGENBAUM A. Description of Behçet syndrome in the Hippocratic third book of endemic diseases. *Br J Ophthalmol* 1956, 40:355-357
- ΑΔΑΜΑΝΤΙΑΔΗΣ Β. Περίπτωσης υποτροπιάζουσας ιρίτιδος μεθ' υποπίου. *Δελτίον Ιατρικής Εταιρείας Αθηνών* 1930:586-588
- ΑΔΑΜΑΝΤΙΑΔΗΣ Β. Sur un cas d'iritis a hypopyon recidivant. *Annales Oculistiques* 1931, 168:271-273
- BEHÇET H. Veber rezidieverende aphthosen, durch ein virus verursachte geschwüre am mund, am auge und an den genitalien. *Derm Wochenschr* 1937, 36:1152-1158
- KASTNER DL. Intermittent and periodic arthritis syndromes. In: Koopman WJ (ed) *Arthritis and Allied Conditions*. Williams & Wilkins, Baltimore, 1997:1279-1306
- BACON PA, CARRUTHERS DM. Vasculitis associated with connective tissue disorders. *Rheum Dis Clin North Am* 1995, 21:1077-1096
- YAZICI H. Behçet's syndrome. In: Klippel JH, Dieppe PA (eds) *Rheumatology*. Mosby, London, 1994:1-6
- NAKAE K, MASAKI F, HASHIMOTO T, INABA G, MOCHIZUKI M, SAKANE T. Recent epidemiological features of Behçet's disease in Japan. In: Godeau P, Wecsher B (eds) *Behçet's disease*. Elsevier, Amsterdam, 1993:145-151
- YURDAKUL S, GUNAYADIN I, TUZUN Y, TANKURT N, PAZARLI H, OZYAZGAN Y ET AL. The prevalence of Behçet's syndrome in a rural area in northern Turkey. *J Rheumatol* 1988, 15:820-822
- CHAMBERLAIN MA. Behçet's syndrome in 32 patients in Yorkshire. *Ann Rheum Dis* 1977, 36:491-499
- YAZICI H, TUZUN Y, PAZARLI H, YURDAKUL S, OZYAZGAN Y, OZDOGAN H ET AL. Influence of age of onset and patient's sex on the prevalence and severity of manifestations of Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1984, 43:783-789
- GAMBLE CN, WIESNER KB, SHAPIRO RF, BOYER WJ. The immune complex pathogenesis of glomerulonephritis and pulmonary vasculitis in Behçet's disease. *Am J Med* 1979, 66:1031-1039
- HERREMAN G, BEAUFILS H, GODEAU P, CASSOU B, WECHSLER B, BOUJEAU J ET AL. Behçet syndrome and renal involvement: a histological and immunofluorescent study of eleven renal biopsies. *Am J Med Sci* 1982, 284:10-17
- LAKHANPAL S, TANI K, LIE JT, KATOH K, ISHIGATSUBAY O, OHOKUBO T. Pathological features of Behçet's syndrome. A review of Japanese autopsy registry data. *Hum Pathol* 1985, 16:790-795
- CHAJEK T, FAINARU M. Behçet disease. Report of 41 cases and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1975, 54:179-190
- FUKUDA Y, VEKUSA T, WATANABE I, HAYASHI H. Pathological studies of Behçet's disease. In: Lehner T, Barnes CG (eds) *Recent advances in Behçet's disease*. Royal Society of Medicine Services, London, 1986, 103:105-115
- JENETTE JC, FALK RJ. Small vessel vasculitis. *N Engl J Med* 1997, 337:1512-1523
- LIE JT. Vascular involvement in Behçet disease. Arterial and venous and vessels of all sizes. *J Rheumatol* 1992, 19:341-343
- O'DUFFY JD. Vasculitis in Behçet disease. *Rheum Dis Clin North Am* 1990, 16:423-431
- INTERNATIONAL STUDY GROUP FOR BEHÇET'S DISEASE. Criteria for the diagnosis of Behçet's disease. *Lancet* 1990, 335:1078-1080
- BALL EV. Behçet's disease. In: Bennet JC, Plum F (eds) *Cecil textbook of Medicine*. WB Saunders Co, Philadelphia, 1996:1506-1507
- ZERVAS J, VAYOPOULOS G, SAKELLAROPOULOS N, KAKLAMANIS P, FESAS P. HLA antigens and Adamantiades-Behçet disease in Greeks. *Clin Exp Rheumatol* 1988, 6:277-280
- OZYAZGAN Y, YURDAKUL S, YAZICI H, TUZUN Y, AKTUNG Y, PAZARLI H ET AL. Low dose cyclosporine A versus pulsed cyclophosphamide in Behçet's syndrome: a single masked trial. *Br J Ophthalmol* 1992, 72:241-243
- YAZICI H, PAZARLI H, BARNES CG, TUZUN Y, OZYAZGAN Y, SILMAN A ET AL. A controlled trial of azathioprine in Behçet's syndrome. *N Engl J Med* 1990, 322:281-285
- ΑΝΔΡΙΑΝΑΚΟΣ Α. Αγγειίτιδες. Στο: Χατζηγιάννης ΣΙ (Συντ.) *Εσωτερική Παθολογία*. Ιατρικές εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης, Αθήνα, 1994:479-499
- OSHIMA Y, SHIMIZU T, YOKOHARI R. Clinical studies on Behçet syndrome. *Ann Rheum Dis* 1963, 22:36-45
- ROSENTHAL T, WEISS P, GAJINI J. Renal involvement in Behçet syndrome. *Arch Intern Med* 1978, 138:1122-1124
- WILKEY D, YOKUN DE, OBERLEY TD, SYNDSTROM WR, KARL L. Budd-Chiari syndrome and renal failure in Behçet disease. Report of a case and review of the literature. *Am J Med* 1983, 75:541-550
- YVER L, BLANCHIER D, AOURAGH F, TURPIN Y, CHAUBERT N, LAREGUE M ET AL. Renal involvement in Behçet syndrome. Case report and review of the literature. *Nephron* 1996, 73:689-691
- OLSSON PJ, GAFFNEY E, ALEXANDER RW, MARS DR, FULLER TJ. Proliferative glomerulonephritis with crescent formation in Behçet's syndrome. *Arch Intern Med* 1980, 140:713-714

31. HAMURYUDDAN V, YURDAKUL S, KURAL AR, INCE U, YAZICI H. Diffuse proliferative glomerulonephritis in Behçet's syndrome. *Br J Rheumatol* 1991, 30:63-64
32. AKUTSU Y, HAMI N, TANAKA M, KUSUNOKI Y, TOCHIMARU H, TAKEHOSHI Y. IgA nephritis in Behçet's disease: case report and review of the literature. *Clin Nephrol* 1990, 34:52-55
33. HEMMEN T, PEREZ-CANTO A, DISTLER A, OFFERMAN G, BRAUN J. IgA nephropathy in a patient with Behçet syndrome. Case report and review of literature. *Br J Rheumatol* 1997, 36:696-699
34. YUDIS M. Nephropathy with Behçet's syndrome. *Arch Intern Med* 1979, 139:602-603
35. PECES R, RIESGO I, ORTEGO F, VELASCO J, ALVAREZ GRANDE J. Amyloidosis in Behçet disease. *Nephron* 1984, 36:114-117
36. AKPOLAT I, AKPOLAT T, DANACI M, BARIS YS, KAYA N, KANDEMIR B. Behçet's disease and amyloidosis. Review of the literature. *Scand J Rheumatol* 1997, 26:477-479
37. MALIK GH, SIRWALIA, PANDIT KA. Behçet's syndrome associated with minimal change glomerulonephritis and renal vein thrombosis. *Nephron* 1989, 52:87-89
38. TIETJEN DP, MOORE WJ. Treatment of rapidly progressive glomerulonephritis due to Behçet's syndrome with intravenous cyclophosphamide. *Nephron* 1990, 55:69-73

Corresponding author:

A. Alexopoulou, 20 N. Politis street, GR-163 46 Hilioupolis, Athens, Greece

.....