

Grand Round

Behcet's Disease (B.D.) หรือ Behcet's Syndrome (B.S.)

อุทิศ ดีสมโชค**

พรทิพย์ หุยประเสริฐ** จิตเวทย์ ตุมราศวิน**

Deesomchok U, Huiprasert P, Tumrasvin T. Behcet's Disease (B.D.) or Behcet's Syndrome (B.S.). Chula Med J 1985 May; 29 (5) : 639-658

Behcet's disease is a chronic multisystemic disease affecting mainly young adult males and characterized by a relapsing inflammatory process of unknown etiology. It is characterized by ocular lesions, aphthous lesions in the month, ulceration of the genitalia and also arthropathy, thrombophebitis, gastrointestinal symptoms, central nervous system involvements. There is no specific treatment for this disease at present.

ศรีสุภา สิตปรีชา บรรณาธิการ

* ประชุมที่ห้องประชุมตึกอายุรศาสตร์โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ วันที่ ๒๕ ธันวาคม ๒๕๒๑

** ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

โรคนี้มีกลุ่มอาการประกอบด้วย

1. Recurrent aphthous ulcer
2. Recurrent genital ulcer
3. Recurrent eye lesion

กลุ่มอาการทั้ง 3 อย่างนี้ แพทย์โรคผิวหนังชาวตุรกี นามว่า Hulusi Behcet ได้รวบรวมผู้ป่วยที่มีกลุ่มอาการเหล่านี้ แล้วรายงานเป็นเรื่องเป็นราวเมื่อปี ค.ศ. 1937 ต่อมาจึงใช้ชื่อของท่านมาเป็นชื่อของกลุ่มอาการดังกล่าวเหล่านี้ว่าเป็น Behcet's syndrome หรือ Behcet's disease⁽¹⁾

การวินิจฉัย

ตาม Mason และ Barnes⁽²⁾ (1969) ได้ตั้งหลักเกณฑ์ไว้ว่า

หลักเกณฑ์หลักประกอบด้วย

1. Buccal ulceration
2. Genital ulceration
3. Eye lesion
4. Skin lesion

หลักเกณฑ์ย่อยประกอบด้วย

1. Gastrointestinal lesion
2. Thrombophlebitis
3. Cardiovascular lesion
4. Central nervous system lesion
5. Familial history

การวินิจฉัยโรค Behcet's disease ได้ยึดหลักเกณฑ์ดังกล่าวโดยถือว่าให้ชื่ออาการของผู้ป่วยที่เกิดในระยะเวลา 2 ปี อย่างน้อย 3 อย่างของหลักเกณฑ์หลัก หรืออย่างน้อย 2 อย่างของหลักเกณฑ์หลัก ร่วมกับอีก 2 อย่างของหลักเกณฑ์ย่อย

ต่อมาในปี ค.ศ. 1972 ในประเทศญี่ปุ่น⁽¹⁾ คณะกรรมการของ Behcet's syndrome research committee of Japan ได้กำหนดกฎเกณฑ์ในการวินิจฉัยขึ้นมาใหม่ โดยมีหลักเกณฑ์ดังต่อไปนี้

หลักเกณฑ์หลักประกอบด้วย

1. Recurrent aphthous ulceration in the mouth
2. Skin lesion
 - a. Erythema nodosum like eruption
 - b. Subcutaneous Thrombophlebitis
 - c. Hyperirritability of the skin
3. Eye lesion
 - a. Recurrent hypopyon iritis or iridocyclitis
 - b. Chorioretinitis
4. Genital ulceration

หลักเกณฑ์ย่อยประกอบด้วย

1. Arthritis symptom and sign (arthralgia, swelling, redness).
2. Gastrointestinal lesion (appendicitis like pain, melena etc.)
3. Epididymitis
4. Vascular lesion (occlusion of blood vessels, aneurysm)
5. Central nervous system

involvement

- a. Brain stem syndrome
- b. Meningo-encephalitic syndrome
- c. Confusional type

การวินิจฉัยอาศัยอาการตามหลักเกณฑ์ดังกล่าว โดยแบ่งออกเป็น

1. Complete Type

ต้องประกอบด้วยหลักเกณฑ์ 4

ประการในระยะเวลาการดำเนินของโรค

2. Incomplete Type

a. ต้องประกอบด้วยหลักเกณฑ์หลักอย่างน้อย 3 ประการในระยะเวลาการดำเนินของโรค

b. มีลักษณะอาการของ Recurrent hypopyon iritis หรือลักษณะที่เป็น Typical chorioretinitis ร่วมกับอาการอื่นในหลักเกณฑ์หลักอื่น อย่างน้อย 1 ประการในระยะเวลาการดำเนินของโรค

จะเห็นได้ว่าการใช้หลักเกณฑ์ในการวินิจฉัยโรคนี้ของญี่ปุ่นไม่ได้นำเอาหลักเกณฑ์ย่อยที่ตั้งไว้มาร่วมพิจารณาเลย การตั้งกลุ่มอาการย่อยคงเป็นเพียงบ่งแสดงถึงว่าอาการดังกล่าวจะพบร่วมได้ในโรค Behcet's disease เพื่ออาจจะเป็นแนวทางทำให้คิดถึงโรคนี้ไว้บ้าง

Epidemiology

โรคนี้พบได้ในกลุ่มประเทศแถบ Mediterranean, Middle East, Far East

ตามรายงานการสำรวจจากที่ต่าง ๆ พบว่า ใน Yorkshire ประเทศอังกฤษ พบโรคนี้ 64 ต่อประชากร 100,000 คน Hokkaido ประเทศญี่ปุ่น พบ 1 ต่อประชากร 10,000 คน Olmsted Minnesota ประเทศสหรัฐอเมริกา พบ 1 ต่อประชากร 300,000 คน ต่อปี

จากการสำรวจที่ประเทศญี่ปุ่นระหว่างปี ค.ศ. 1972-1973 พบผู้ป่วยใหม่ประมาณ 7,000-8,000 รายต่อปี และการศึกษาพันธุกรรมในผู้ป่วยชาวญี่ปุ่นและอิสราเอล พบว่าผู้ป่วยมี HLA-B5 สูงกว่าคนปกติทั่วไปถึง 3-4 เท่า

จากการศึกษาพบว่า โรคนี้พบในเพศชายได้บ่อยกว่าเพศหญิงในอัตรา 2.3 : 1 และส่วนใหญ่พบอยู่ในกลุ่มอายุ 20-30 ปี (Table 1)

ลักษณะอาการของ Behcet's syndrome ส่วนใหญ่ผู้ป่วยจะมีแผลในปาก แผลที่อวัยวะเพศอาการทางตา และอาการทางผิวหนัง (Table 2) และลักษณะอาการของ Behcet's syndrome มักจะเป็นแบบเป็นๆหายๆ และอาการต่าง ๆ เหล่านี้อาจจะเกิดไม่พร้อมกันจากการศึกษาผู้ป่วย 45 ราย เพื่อเปรียบเทียบอาการเริ่มแรก กับอาการขณะที่ผู้ป่วยมาพบแพทย์ พบว่าส่วนใหญ่จะมีแผลในปากเป็นอาการเริ่มแรกของโรค แต่ส่วนใหญ่จะมาพบแพทย์ด้วยเรื่องอาการทางตา (Table 3)

Table 1 Age and Sex distribution of Behcet's syndrome⁽¹⁾

Age	No.	Male	Female	%
6-10	4	1	3	1.3
11-15	13	6	7	4.2
16-20	49	31	18	15.6
21-25	75	57	18	23.9
26-30	69	53	16	21.9
31-35	52	31	21	16.6
36-40	29	17	12	9.2
41-45	14	6	8	4.1
46-50	6	6	0	1.9
51-55	1	1	0	0.3
56-60	1	1	0	0.3
60+	1	0	1	0.3
Total	314	210	104	

Table 2 Symptoms of Behcet's syndrome⁽²⁾

Symptom	%
Oral	99 (93-100)
Genital	87 (64-100)
Occular	68 (23-96)
Skin	69 (33-100)
Joint	44 (5-76)
Thrombophlebitis	24 (7-46)
Central nervous system	18 (4-42)

Table 3 Earliest manifestation and the presenting Symptom.

Manifestation	Earliest Manifestation %	Presenting Manifestation %
Oral ulcer	80	20
Genital ulcer	2	4
Occular lesion	9	33
Skin lesion	2	4
Arthritis	7	15
Thrombophebitis	0	15
Neurologic symptoms	0	9

พยาธิสภาพ

ทุกระบบที่เกี่ยวข้องจะมีพยาธิสภาพเป็นแบบของการอักเสบของหลอดเลือด โดย มีลักษณะ Perivascular infiltration of lymphomononuclear cell, swelling and proliferation of endothelial cell leading to partial obliteration of small vessel and fibrinoid degeneration.

ลักษณะทางคลินิก

Recurrent aphthous ulcer of oral mucosa

เป็นอาการที่พบได้บ่อยมาก ซึ่งมักจะเจ็บปวด เป็นแบบเป็น ๆ หาย ๆ โดยส่วนใหญ่จะเป็นอยู่นานประมาณ 7-14 วันแล้วก็หายไป ลักษณะของแผลจะมีขนาดประมาณ 2-10 มม. โดยมีขอบของแผลมักจะมีแผ่นสีขาวหรือเหลืองปกคลุมอยู่บนแผล แผลส่วนใหญ่จะอยู่กระจัดกระจาย มีส่วนน้อยที่จะพบ

ว่ารวมกันเป็นแผลใหญ่ แผลในปากมักจะพบอยู่ที่บริเวณริมฝีปาก เหงือก กระพุ้งแก้ม และที่ลิ้น มีส่วนน้อยที่จะพบได้ตามบริเวณเพดานปาก ต่อม tonsil, pharynx และตามหลอดอาหาร^(1,4) มีบางรายงานพบว่าแผลที่เพดานปาก อาจทำให้เพดานปากทะลุได้⁽⁵⁾

แผลที่อวัยวะเพศ ก็มีลักษณะเช่นเดียวกับที่เกิดขึ้นในปาก ซึ่งมักจะพบได้ที่บริเวณ Scrotum, Penis, Vulva และ Vagina แผลของอวัยวะเพศชายมักจะเจ็บปวด ส่วนในเพศหญิงอาการเจ็บปวดมักจะไม่ได้เด่นชัด นอกจากนี้อาจพบมีอาการ Epididymitis พบได้ประมาณ 4.5-8 เปอร์เซ็นต์ของผู้ป่วย⁽¹⁾

ลักษณะอาการทางผิวหนัง

จากการศึกษาลักษณะทางผิวหนังของผู้ป่วย 36 ราย⁽⁶⁾ พบอาการทางผิวหนังได้แบบต่าง ๆ ตาม Table 4

Pathergy phenomenon เป็นปรากฏการณ์ที่เกิดจากปฏิกิริยาของผิวหนังที่แสดงออก

Table 4 Cutaneous manifestation of 36 cases of Behcet's syndrome.

Lesion	No.	Location
Papule and vesicle	14	Limb, Perianal and Perigenital
Pustule and pyoderma	19	Limb
Folliculitis	12	Thigh, buttock, scrotum, back
Acne	3	Face, Chest
Furuncle and abscess	5	Axillae, back, upper limb
Non specific skin reaction	15	Upper limb.

มาจากผลของการกระทบกระแทก ปฏิกริยา
การแสดงออกนี้ เอนำมาช่วยประกอบการ
วินิจฉัย Behcet's disease ได้⁽¹⁾

ลักษณะอาการทางตา

อาการทางตามักมีลักษณะ เป็นแบบ

เป็น ๆ หาย ๆ จากการศึกษาในผู้ป่วย 31 ราย
พบว่าอาการทางตามีได้หลายลักษณะ⁽⁶⁾ ตาม
Table 5

นอกจากนี้ยังมีรายงานออกมาบ่อย ๆ

ว่าพบ papilledema ได้ด้วย

Table 5 Ocular manifestation

Lesion	No.
Anterior segment	27
Relapsing iridocyclitis	23
Conjunctivitis	10
Corneal ulceration	4
Posterior segment	18
Choroiditis	12
Retinal vessel involvement	12
Optic papillitis	4
Vitreous involvement	8
Chronic sequelae	11
Cataract	6
Glaucoma	2
Blindness	8

ลักษณะอาการทางข้อ
ลักษณะพยาธิสภาพที่ Synovial membrane คล้าย ๆ กับที่พบใน Rheumatoid arthritis (R.A.) แต่ไม่พบลักษณะที่เป็น Pannus formation แบบ R.A. joint fluid พบเป็นแบบ Inflammatory fluid ไม่มีอะไรที่เด่นชัด ที่ Synovial membrane จะมี IgG ติดตาม cell ซึ่งผิดแผกแตกต่าง

จาก R.A. เล็กน้อย ใน R.A. มักจะติดทั้ง IgG และ IgM⁽⁷⁾

ลักษณะอาการทางข้อมักจะเป็นแบบ Intermittent asymmetrical polyarthritis (Table 6) โดยมีข้อเข้าและข้อเท้าเป็นข้อที่พบได้บ่อยกว่าข้ออื่น ๆ⁽²⁾ (Table 7)

Table 6 Articular manifestation

	Literature reviewed	Leeds
No.	157	32
	%	%
Arthralgia	12	7
Mono-arthritis	12	20
Polyarthritis	76	73
Episodicity	88	46
Symmetry	47	40
Deformity	4	0
Digits	20	13

Table 7 Joint involvement

	Literature reviewed	Leeds
No.	157	32
	%	%
Wrist	38	20
Elbow	28	7
Shoulder	8	20
Hip	9	13
Knee	61	54
Ankle	55	33
Feet	14	13

ส่วนอาการของ Axial joint พบได้ตามที่มีรายงานประมาณ 0-63% แต่จากการศึกษาเปรียบเทียบกับคนปกติ (Table 8) อุบัติการณ์การพบ Sacroiliitis ไม่มีความแตกต่างไปจากคนปกติทั่วไป⁽⁸⁾ พวกที่มี

Sacroiliitisในผู้ป่วยที่เป็น Behcet's disease มักจะพบว่า HLA-B27 บางรายงานจะสัดให้ Behcet's disease อยู่ในกลุ่มของ Seronegative spondyloarthropathy⁽⁹⁾

Table 8 Incidence of Sacroiliitis in Behcet's syndrome and normal control

	No.	Grade 0	1	2	3
Behcet	37	24	4	9	-
Healthy	23	10	8	5	-
Ankylosing -Spondylitis	4	-	-	-	4

อาการทางระบบหลอดเลือดและหัวใจ

พบร่วมด้วยประมาณ 7.07% ของผู้ป่วยจากการศึกษาผู้ป่วยที่มี Vascular involvement 81 ราย⁽¹⁾ พบว่า

: Arterial lesion

Occlusion 17 ราย

Aneurysm 24 ราย

: Venous system lesion

Occlusion 53 ราย

Varix 1 ราย

Arterial occlusion มักจะพบได้ใน subclavian, pulmonary, common carotid, radial, femoral และ tibial artery ส่วน Aneurysm มักจะพบได้ใน Abdominal aorta, femoral artery, thoracic aorta common carotid, common iliac, brachial, cerebral และ subclavian artery

ส่วน Venous occlusion มักจะพบได้ใน Superior Vena Cava, Inferior Vena Cava, femoral vein เป็นต้น

จากการศึกษาภาวะ Thrombophlebitis และผลตามในผู้ป่วย 15 ราย⁽⁶⁾ ได้ผลดังแสดงใน Table 9

นอกจากนี้ยังมีรายงานพบว่า Dural Sinus thrombophlebitis, Cerebral vein thrombophlebitis ซึ่งอาจเป็นผลทำให้เกิดภาวะ Increased intracranial pressure⁽¹⁰⁾ ได้

Cardiac involvement พบได้น้อยมาก อาจจะเป็นการพบร่วมกันโดยบังเอิญหรือจากโรคของมันก็ได้ ตามรายงานพบว่า Myocardial degeneration, myocarditis, pericarditis และ cardiac arrhythmia^(1,11)

Table 9

	No. of patient
Thrombophlebitis	
Following Venipuncture	5
Superficial	11
Deep	10
Chronic sequelae	
Vena caval obstruction	5
Superior	4
Inferior	2
Post-phlebitic edema	7
Ulcer curis	4

Pulmonary involvement

พบได้น้อยมาก พบในภาพรังสี X-ray เป็น Diffuse infiltration, micro or macronodular infiltration, pulmonary infraction, pulmonary fibrosis, pleural effusion, aneurysm of pulmonary arteries เป็นต้น ผู้ป่วยอาจมีอาการของ pulmonary hypertension หรือ hemoptysis ได้^(1,12,13)

Gastrointestinal involvement

อาการที่พบได้เช่น อาการปวดท้อง เบื่ออาหาร แน่นท้อง เป็นต้น หรืออาจมีอาการท้องเดินหรือท้องผูก เป็นต้น นอกจากนี้อาจพบว่า มีแผลตามหลอดเลือดแบบหายเองได้ หรืออาจพบแผลในลำไส้เล็ก จากการศึกษากลุ่มผู้ป่วย Behcet's disease 60 ราย ที่มีแผลในลำไส้⁽¹⁾ พบว่าผู้ป่วยมีอาการหรือสิ่งผิดปกติต่าง ๆ ดัง Table 10 และแผลอาจจะอยู่ในตำแหน่งต่าง ๆ ของลำไส้ซึ่งส่วนใหญ่มักจะพบอยู่ที่ Ileum (Table 11)

Table 10 Symptom and Sign in 60 cases of Behcet's syndrome with intestinal ulcer.

Symptom and Sign	No.	%
Abdominal pain	56	92
Perforation	25	41
Melena	16	26
Tumor forming	12	20
Fistula forming	9	15

Table 11 Location of Intestinal ulcer in 60 cases of Behcet's syndrome.

Location of ulcer	No.	%
Ileum	45	75
Cecum	25	42
Ascending colon	8	13
Transverse colon	8	13
Descending colon	4	7
Sigmoid colon	3	5
Rectum	2	3

Neurologic involvement

ตามรายงานพบประมาณ 4-42% จาก
ผู้ป่วยพบประมาณ 10% แต่โดยทั่ว ๆ ไปแล้ว
ประมาณ 1/4 ของผู้ป่วย จะพบว่ามีอาการทาง
ระบบประสาท

พยาธิสภาพที่พบจะมีลักษณะแบบ lym-
phatic infiltration ที่ meninges,
white matter ตามบริเวณ Perivascu-
lar และ Venule และจะพบว่ามี Demy-
elination และ Axonal degenera-
tion⁽¹⁾ ร่วมด้วย

ในน้ำไขสันหลังมักจะพบว่ามี lympho-
cytosis, protein สูง และความดันสูง
ส่วน EEG (คลื่นสมอง) พบว่ามีความผิดปกติ
ได้แต่ไม่มีลักษณะเฉพาะเจาะจง^(1,14) ส่วน
Computerized tomography อาจพบว่ามี
ลักษณะของ Shinkage of midbrain,
pons ร่วมกับ Enlargement of 3 rd
Ventricle.^(1,14,15) ส่วนอาการทาง
ระบบประสาทอาจพบได้หลายลักษณะ ดัง
Table 12

Table 12 Symptom in 12 cases of neuro Behcet's syndrome

Symptom	No.	%
Hemiplegia	4	33
Severe headache	3	25
Hyperesthesia	3	25
Paraplegia	3	25
Paresis of bladder & Bowel	2	17
Difficulty speech	2	17
Facial palsy	2	17
Involuntary movement -of extremities	2	17
Disturbance of swallowing	1	8
Changes of personality	1	8
Coma	1	8

อาการอย่างอื่นนอกเหนือจากที่กล่าวมา
แล้ว ตามรายงานพบว่ามี

-Subungual infarction, เกิด
ร่วมกับ Lymphosacroma, Pancreatitis
and peripheral neuritis⁽¹⁶⁾

-มีการเปลี่ยนแปลงในไต เช่น พบ
Microscopic hematuria, Proteinu-
ria และบางรายงานพบว่ามี Renal
failure จาก Rapidly progressive
glomerulonephritis, เกิดภาวะ Budd-

Chiari syndrome and renal failure (17,18,19)

-Myositis แบบ Polymyositis แต่พยาธิสภาพจะพบว่ามีลักษณะของ Necrotizing vasculitis, degeneration ร่วมกับมี mononuclear cell infiltration ในกล้ามเนื้อ (20,21)

สาเหตุของ Behcet's disease

ตั้งแต่ Behcet ได้พบกลุ่มอาการของโรคนี้ในปี ค.ศ. 1937 ก็ได้มีผู้ศึกษาค้นคว้าเพื่อพยายามหาต้นเหตุของการเกิดโรคนี้กันมาก จนถึงปัจจุบันนี้ก็ยังไม่สามารถหาสาเหตุที่แท้จริงของโรคนี้คืออะไร จากการศึกษพบว่าตัวการที่อาจจะเป็นสาเหตุทำให้เกิด Behcet's disease ได้แก่

1. Viral agents เมื่อ Behcet พบโรคนี้ Behcet เองเชื่อว่าสาเหตุของโรคนี้เกิดจาก Virus เนื่องจากการพบ particles ลักษณะคล้าย virus ใน exudate จากแผลในปากและ hypopion fluid หลังจากนั้นก็มีผู้ศึกษาค้นคว้าเกี่ยวกับ virus ใน Behcet's disease อีกมากมาย มีผู้ทดลองเอาน้ำไขสันหลังของผู้ป่วยที่เป็นโรคนี้ฉีดเข้าไปในช่องน้ำไขสันหลังของกระต่าย พบว่าสามารถทำให้เกิดกลุ่มอาการคล้ายกลุ่มอาการที่เกิดใน Behcet's disease ได้ (22) นอกจากนี้ก็มีผู้สามารถแยกเชื้อซึ่งคิดว่าเป็น virus ได้ จากผู้ป่วย Behcet's disease (23,24,25,26) และสามารถทำให้เกิดกลุ่มอาการคล้าย Behcet's disease ในสัตว์ทดลองได้ และมีรายงานว่าพบ serum antibody ต่อ

viral agent ในผู้ป่วยโรคนี้ แต่อย่างไรก็ตามปัจจุบันก็ยังสรุปไม่ได้แน่นอนว่า Behcet's disease เกิดจากการติดเชื้อด้วย virus เพราะได้มีผู้พยายามแยกเชื้อ virus จากผู้ป่วยโรคนี้อีกมากมายแต่ไม่สามารถแยกเชื้อได้

2. Bacterial factor พบว่า cell-mediated immunity ต่อ streptococcal antigens อาจมีส่วนร่วมในการเกิดโรค โดยพบว่าผู้ป่วย Behcet's disease มี delayed hypersensitivity reaction ต่อ hemolytic streptococcus และ streptococcal antigens สามารถยับยั้ง leukocyte migration ในผู้ป่วยที่เป็น recurrent oral ulcer และมีผู้พบ cold agglutinin ต่อ Mycoplasma pneumoniae ในผู้ป่วย Behcet's disease 2 ราย ดังนั้นจึงทำให้คิดว่า bacteria อาจมีส่วนเกี่ยวข้องกับการเกิด Behcet's disease (32)

3. Genetic factor HLA อาจมีความสำคัญในแง่ susceptibility ต่อโรคบางอย่าง จากการศึกษเกี่ยวกับ HLA ใน Behcet's disease ยังไม่สามารถสรุปได้ว่าโรคนี้มีความสัมพันธ์กับ HLA ชนิดใดแน่ เนื่องจากแต่ละประเทศรายงานไม่ตรงกัน รายงานจากญี่ปุ่น อีสราเอล ตุรกี และฝรั่งเศสได้พบ HLA-B5 ในผู้ป่วย Behcet's disease มากกว่าประชากรทั่วไป 3-4 เท่า แต่รายงานจากอังกฤษ และอเมริกาไม่พบว่ามีความสัมพันธ์ระหว่าง HLA-B5 กับ Behcet's disease (22) จากการศึกษาโดยแบ่งผู้ป่วย Behcet's disease

ออกเป็น 4 กลุ่ม⁽⁴⁶⁾ พบว่า HLA-B5 มีความสัมพันธ์กับกลุ่มที่มีอาการทางตา HLA-B27 สัมพันธ์กับกลุ่มที่มีอาการทางข้อ และ HLA-B12 สัมพันธ์กับกลุ่มที่มีอาการทาง mucocutaneous ส่วนในกลุ่มที่มีอาการทางระบบประสาทไม่พบว่ามีความสัมพันธ์กับ HLA ชนิดใด และจากการศึกษา HLA-DR ในอังกฤษ⁽⁴⁷⁾ พบว่าโรคนี้มีความสัมพันธ์กับ HLA-DR7 และ HLA-DR7 นี้พบมากในกลุ่มที่มีอาการทางตา และทางระบบประสาทและพบ HLA-DR2 มากในกลุ่มที่มีอาการทางข้อ และ mucocutaneous

4. Fibrinolytic defect บางรายงานกล่าวว่า fibrinolytic system อาจมีส่วนเกี่ยวข้องในการเกิดโรคนี้⁽⁴⁸⁾ เนื่องจากพบว่า ผู้ป่วย Behcet's disease มี plasma fibrinogen เพิ่มขึ้น และ plasma fibrinolytic activity ลดลง

5. Immunologic factor ปัจจุบันเชื่อว่าสาเหตุการเกิดของโรคนี้น่าจะเกี่ยวกับ autoimmune mechanism และเป็น systemic disease

การศึกษาทางด้าน Humoral immunity พบว่าผู้ป่วยโรคนี้มี antibody ต่อ oral mucosa^(27,28) และ antibody นี้สามารถ cross-react ได้กับ skin, colon, vagina, conjunctiva และ pharynx⁽³²⁾ แต่ antibody นี้ไม่ได้พบเฉพาะใน Behcet's disease เท่านั้นยังพบในผู้ป่วยที่เป็น focal oral ulcer ด้วย⁽²⁸⁾ จากการศึกษาโดยวิธี immuno-

fluorescence พบว่า polymorphonuclear leukocyte ในเลือดและ cell จาก smear ของ oral ulcer จากผู้ป่วย Behcet's disease สามารถย้อมติด fluorescence โดยใช้ fluorescein isothiocyanate conjugated rabbit anti-human-gammaglobulin โดยที่ fluorescence จะติดอยู่เฉพาะใน cytoplasm และจากการศึกษาโดยวิธี indirect immunofluorescence พบว่าผู้ป่วยบางรายมี cytoplasmic antibody⁽²⁹⁾ ส่วน antinuclear antibody มักไม่พบใน serum ของผู้ป่วยโรคนี้⁽³⁰⁾ และ Rose-Waaler test จะ negative ถึงแม้ในรายที่มีอาการทางข้อร่วมด้วย⁽³¹⁾

ใน Behcet's disease พบว่าอาจมี IgA, IgG และ IgM ในเลือดสูงขึ้น^(22,31) และพบว่า secretory IgA ในน้ำลายลดลง ซึ่ง secretory IgA นี้มีส่วนสำคัญในแง่การป้องกันของร่างกาย ดังนั้นจึงมีผู้คิดว่าการที่ secretory IgA ลดลง ทำให้ antigenic substance เช่น virus สามารถผ่าน mucosa ในช่องปากได้ และมีผลกระตุ้นให้เกิดการสร้าง antibody และเกิด immune complex disease ขึ้น

จากการศึกษาเกี่ยวกับ complement พบว่าระดับ total complement และ C₉ สูงขึ้น ระดับของ C₃ มักอยู่ในเกณฑ์ปกติ แต่อย่างไรก็ตามพบว่าระดับของ C₂, C₃ และ C₄ มักจะต่ำลงในขณะที่เริ่มจะมี uveitis เกิดขึ้น เนื่องจาก การ activation

ของ classical pathway⁽³²⁾ จาก biopsy ของ oral ulcer พบว่ามี การติดของ C₃ และ C₉ ในผนังเส้นเลือดและมี C₉ ติดที่ basement membrane ดังนั้น complement อาจมีบทบาทในการเกิดการสลายตัวของ cell ในบริเวณที่เกิดแผล

Immune complex อาจมีบทบาทสำคัญในการเกิด Behcet's disease จากการตรวจหา immune complex โดยวิธีต่าง ๆ กันพบว่า 44-60% ของผู้ป่วยมี circulating immune complex^(33,34,35,36) ซึ่งประกอบด้วย IgG, IgA และ complement และพบว่า titer ของ circulating immune complex มักจะสัมพันธ์กับ activity ของโรค บางรายงานพบว่า มี IgG และ IgM ติดที่ผนังเส้นเลือด โดยเฉพาะอย่างยิ่งที่ venule⁽³⁷⁾ และผู้ป่วย บางรายมี glomerulonephritis และ vasculitis ในปอด ซึ่งพบว่า มี IgG, C₃ และ C₄ ติดใน glomeruli และผนังเส้นเลือดในปอด⁽³⁸⁾

มีรายงานพบว่าผู้ป่วย Behcet's disease มี chemotactic activity ของ polymorphonuclear leukocyte เพิ่มขึ้น⁽³⁹⁾ แต่จากรายงานต่าง ๆ ยังสรุปไม่ได้ว่าความผิดปกตินี้อยู่ใน neutrophil เองหรืออยู่ใน serum

จากการศึกษาทางด้าน cell-mediated immunity ในคนไข้ Behcet's disease พบว่า oral mucosa สามารถกระตุ้นให้เกิด lymphocyte transformation ได้และ lymphocyte ของคนไข้

โรคนี้อาจมี cytotoxic effect ต่อ oral epithelial cell ได้⁽⁴¹⁾ และ cytotoxicity นี้เป็น antibody-independent ดังนั้นจึงเชื่อว่า cellular factor น่าจะมีบทบาทในการเกิด Behcet's disease

จากการศึกษาเกี่ยวกับ cell-mediated immune function และ immunoregulatory cell ส่วนใหญ่พบว่าการตอบสนองของ T cell ต่อ mitogen มักจะปกติหรือลดลงเล็กน้อย⁽⁴²⁾ หลายรายงานพบว่าจำนวน B และ T cell ในเลือดอยู่ในเกณฑ์ปกติ⁽⁴³⁾ แต่บางรายงานพบว่าจำนวน B cell ลดลงและจำนวน T cell เพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับคนปกติ⁽⁴⁴⁾ และบางรายงานกลับพบว่าจำนวน T cell ลดลง⁽⁴⁵⁾

6. Environmental factor บางรายงานกล่าวว่า environmental factor อาจมีบทบาทในการเกิด Behcet's disease⁽³¹⁾ พบว่า cell จาก tissue หลายอย่างในผู้ป่วยโรคนี้นี้มีปริมาณของ chlorine, copper และ phosphorus เพิ่มขึ้นและสามารถทำให้สัตว์ทดลองเกิดอาการคล้าย Behcet's disease ได้โดยการให้ organic chlorine, organic phosphorated compound และ copper powder แก่สัตว์ทดลองด้วยขนาดต่ำ ๆ เป็นระยะเวลานาน ๆ

จากรายงานการศึกษาต่าง ๆ ที่กล่าวมาแล้ว ยังสรุปไม่ได้ว่าสาเหตุที่แท้จริงของการเกิด Behcet's disease คืออะไร จากข้อมูลที่สำคัญต่าง ๆ เชื่อว่าโรคนี้อาจมี

สาเหตุจาก autoimmunity โดยมี microbial agents และ genetic มาเกี่ยวข้องด้วย โดยเริ่มด้วยมี microbial agent บางอย่างทำให้ mucosa เกิดการบาดเจ็บ ซึ่งในคนที่มี genetic บางชนิดอาจเกิด cellular และ humoral autosensitization ต่อ mucosal antigen ที่ออกมาจาก epithelium และทำให้เกิด immune complex ขึ้น ซึ่งอาจเป็น IgA, IgG, และ IgM complex และเชื่อว่า IgA complex สามารถยับยั้งการทำงานของ polymorphonuclear leukocyte ทำให้ IgG, IgM complex ไม่ถูกกำจัดออกไปจากกระแสโลหิต IgA หรือ IgM complex ที่เกิดขึ้นอาจกระตุ้น cell-mediated immunity และ complement ซึ่งมีผลทำให้เกิด lymphocytotoxicity, chemotactic activity ของ PMN เพิ่มขึ้น และขบวนการอื่น ๆ ซึ่งผลสุดท้ายทำให้เกิด vasculitis ตามเนื้อเยื่อต่าง ๆ ของร่างกาย

การรักษา

เนื่องจากปัจจุบันยังค้นหาสาเหตุที่แท้จริงของโรคไม่พบ การรักษามุ่งไปในการลดการอักเสบ หรือยับยั้งและควบคุมกลไกของ

อ้างอิง

1. Shimizu T, Ehrlich GE, Inaba G, Hayachi K. Behcet disease (Behcet Syndrome). Semin Arthritis Rheum 1979 May ; 8(4) : 223-260

ระบบภูมิคุ้มกัน (2,49-53) ได้มีผู้ทดลองใช้การรักษาด้วยวิธีต่าง ๆ ซึ่งผลของการรักษา ยังไม่แน่นอน

การรักษาอาจแบ่งได้ 2 ประเภท

1. Topical มักใช้กันมากในกรณีที่เป็นแผลในปาก เช่น ใช้ steroid ทาที่เป็นแผล หรือใช้ tetracycline โดยให้อมกลั้วปากแล้วกลืน หรือใช้ antiseptic กลั้วปากเพื่อรักษาความสะอาดในปาก ในรายที่มีอาการทางตา อาจใช้ยาหยอดตาที่เป็น steroid

2. Systemic ในรายที่มีอาการของอวัยวะที่สำคัญ เช่นอาการทางระบบประสาท อาการทางระบบทางเดินอาหารที่รุนแรง หรืออาการทางตาที่รุนแรง อาจใช้ systemic steroid นอกจากนั้นก็ยังมีผู้ทดลองใช้ยาต่าง ๆ อีกหลายชนิดในการรักษา เช่น colchicine, azathioprine, cyclophosphamide, chlorambucil, levamisole, chloroquine, dapsone, thalidomide, fibrinolytic agent, poliomyelitis vaccine และ transfer factor เป็นต้น บางรายงานก็มีผู้ทดลองให้ tranfusion ซึ่งอาจเป็นเลือด plasma หรือ gamma globulin แต่การรักษาด้วยวิธีต่าง ๆ ดังกล่าวก็ยังไม่แน่นอน

2. Wright VA, Chamberlain MA. Behcet's syndrome. Bull Rheum Dis 1978-1979; 29 (1-2) : 972-979
3. Michelson JB, Chisari FV.

- Behcet's disease Surv Ophthalmol 1982 Jan-Feb; 26 (4) : 190-203
4. Shapiro LS, Notis WM, Romanoff NR. Self-limited esophageal ulceration in Behcet's syndrome. Arthritis Rheum 1983 May; 26(5) : 690-691
 5. Lavallo C, Gudino J, Reinoso SR, Alcover J, Frago A. Behcet's syndrome and platelet perforation. Arthritis Rheum 1979 Mar; 22 (3) : 308
 6. Chajak T, Fainaru M. Behcet's disease, report of 41 cases and a review of the literature. Medicine 1975 May; 54(3) : 179-196
 7. Gibson T, Laurent R, Highton J, Wilton M, Dyson M, Millis R. Synovial histopathology of Behcet's syndrome, Ann Rheum Dis 1981 Aug; 40(4): 376-381
 8. Yazici H, Tuzlaci M, Yurdakul S. A controlled survey of sacroiliitis in Behcet's disease. Ann Rheum Dis 1981 Dec; 40(6) : 558-559
 9. Wright V. Seronegative polyarthrititis : a unified concept. Arthritis Rheum 1978 Jun; 21(6) : 619
 10. Bousser MG. Cerebral vein thrombophlebitis in Behcet's syndrome. Arch Neurol 1982 May; 39(5) : 322
 11. Higashihara M, Mori M, Takeuchi A, Ogita T, Miyamoto T, Okimoto T. Myocarditis in Behcet's disease : a case report and review of the literature. J Rheumatol 1982 Jul-Aug; 9(4) : 630-633
 12. Cadman EC, Lundberg WB, Mitchell MS. Pulmonary manifestation in Behcet syndrome. Arch Intern Med 1976 Aug; 136(8) : 944-947
 13. Duriense P, Bletry O, Huchon G, Wechsler B, Chretien J, Godeau P. Multiple pulmonary arterial aneurysms in Behcet's disease and Hughes-Stovin syndrome. Am J Med 1981 Oct; 71(4) : 736-741
 14. O'Duffy JD, Goldstein NP. Neurologic involvement in seven patients with

- Behcet's disease. *Am J Med* 1976 Aug; 61(2) : 170-178
15. Pamir MN, Kansu T, Erben A, Zileli T. Papilledema in Behcet's syndrome. *Arch Neurol* 1981 Oct; 38(10) : 643-645
16. O'Duffy JD, Carney J, Deodhar S. Behcet's disease : report of 10 cases, 3 with new manifestations. *Ann Intern Med* 1971 Oct; 75(4) : 561-570
17. Rosenthal T, Weiss P, Gafni J. Renal involvement. *Arch Intern Med* 1978 Jul; 138(7) : 1122-1124
18. Landwehr D, Cooke CL, Rodriguer GE. Rapidly progressive glomerulonephritis in Behcet's syndrome. *JAMA* 1980 Oct 10; 244(15):1709-1711
19. Wilkey D, Yocum DE, Oberley TD, Sundstrom WR, Karl L. Sudd-Chiari syndrome and renal failure in Behcet disease : report of a case and review of the literature. *Am J Med* 1983 Sep; 75(3) : 541-550
20. Arkin CR, Rothschild BM, Florendo NT, Popoff N. Behcet's syndrome with myositis. *Arthritis Rheum* 1980 May; 23(5) : 600-640
21. Giacomo VD, Carmerini G, Meloni F, Valesini G. Myositis in Behcet's disease . 1982 Aug; 25(8) : 1025
22. Wong RC, Ellis CN, Diaz LA. Behcet's disease. *Int J Dermatol* 1984 Jan; 23(1): 25-32
23. Sezer FN. The isolation of a virus as the cause of Behcet's disease. *Am J Ophthalmol* 1953 Mar; 36(3): 301-315
24. Sezer FN. Further investigations on the virus of Behcet's disease *Am J Ophthalmol* 1956 Jan; 41(1) : 41-60
25. Evan AD, Pallis CA, Spillane JD. Involvement of the nervous system in Behcet's syndrome : report of three cases and isolation of virus. *Lancet* 1957; 2 : 349-353
26. Mortada A, Imon ZEI. Virus aetiology of Behcet's

- syndrome. Br J Ophthal
1964 May; 48(5) : 250-259
27. Oshima Y, Shimizu T, Yokohari R. Clinical studies on Behcet's syndrome. Ann Rheum Dis 1963 Jan; 22(1): 36-45
28. Lehner T. Behcet's syndrome and Autoimmunity. Br Med J 1967 Feb 25; 1(5538) : 465-467
29. Shimizu T, Katsuta Y, Oshima Y. Immunological studies on Behcet's syndrome. Ann Rheum Dis 1965 Sep; 24(5): 494-499
30. Moroi Y, Takeuchi A, Mori M, Tanimoto K. Antinuclear antibody in Behcet's disease. J Rheumatol 1982 Sep-Oct; 9(5) : 809-810
31. Haim S. Pathogenesis of Behcet's disease. Int J Dermatol 1983 Mar; 22(2) : 101-102
32. Lehner T. Progress report: oral ulceration and Behcet's syndrome. Gut 1977 Jun; 18(6) : 491-511
33. Gupta RC, O'Duffy JD, McDuffie FC. Circulating immune complexes in active Behcet's disease. Clin Exp Immunol 1973 Nov; 34(2) : 213-218
34. Levinsky RJ, Lehner T. Circulating soluble immune complexes in recurrent oral ulceration and Behcet's syndrome. Clin Exp Immunol 1978 May; 32(2) : 193-198
35. Williams BD, Lehner T. Immune complexes in Behcet's syndrome and recurrent oral ulceration. Br Med J 1977 May 28; 1(6073) : 1378-1389
36. Valesini G, Picardo M, Pastore R. Circulating immune complexes in Behcet's syndrome : purification, characterization and cross-reactivity studies. Clin Exp Immunol 1981 Jun; 44(3) : 522-527
37. Shimizu T, Ehrlich GE, Inaba G. Behcet's disease (Behcet's syndrome). Semin Arthritis Rheum 1979 Nov; 8(2) : 223-260
38. Gamble CN, Wiesner UB, Shapiro

- RF. The immune complex pathogenesis of glomerulonephritis and pulmonary vasculitis in Behcet's disease. *Am J Med* 1979 Jun; 66(6) : 1031-1039
39. Jorizao JL. Behcet's syndrome: immune regulation, circulating immune complex, neutrophil migration, and colchicine therapy. *J Am Acad Dermatol* 1984 Feb; 10(2) : 205-214
40. Lehner T. Stimulation of lymphocyte transformation by tissue homogenates in recurrent oral ulceration. *Immunology* 1967 Aug; 13(2) : 159-166
41. Rogers RS, Sams WM, Shorter RG. Lymphocytotoxicity in recurrent aphthous stinatus. *Arch Dermatol* 1974 Mar; 109(3) : 361-363
42. Victorino RMM, Ryan P, Hughes GRV, Hodgson HJF. Cell-mediated immune function and immunoregulatory cells in Behcet's disease. *Clin Exp Immunol* 1982 Apr; 48(1) : 121-128
43. Nabik I, Abdon H, Schumacher R, Colman RW, Sagawa A, Hebert J. Behcet's disease: possible role of secretory component deficiency, synovial inclusions and fibrinolytic abnormality in the various manifestations of the disease. *J Lab Clin Med* 1978 Mar; 91(3) : 409-422
44. Haim S, Mekori T, Sobel JD. Aspects of lymphocyte function in Behcet's disease. *Dermatologica* 1976, 153(1) : 34-37
45. Lim SD, Haw CR, Kim NI, Fusaro RM. Abnormalities of T-cell subjects in Behcet's syndrome. *Arch Dermatol* 1983 Feb; 119(2) : 307-310
46. Lehner T, Batchelor JR, Challacombe SJ, Kennedy L. An immunogenetic basis for the tissue involvement in Behcet's syndrome. *Immunology* 1979 Aug; 37(4) : 895-900
47. Lehner T, Welsh KI, Batchelor JR. The relationship of HLA-B and DR phenotypes

- to Behcet's syndrome re-current oral ulceration and the class of immune complexes. *Immunology* 1982 Dec; 47(4) : 581-587
48. Chajek T, Aronowski E, Izak G. Decreased fibrinolysis in Behcet's disease. *Thromb Diathe Haemorrh* 1973 Jun; 29 : 610-618
49. Hazen PG, Michel B. Management of necrotizing vasculitis with colchicine : improvement in patient with cutaneous lesions and Behcet's syndrome. *Arch Dermatol* 1979 Nov; 115 (11) : 1303-1306
50. Venkatabramanian, Swinehart DR. Behcet's syndrome : case report and literature review. *Henry Ford Hosp Med J* 1981 ; 29(3) : 153-159
51. Michelson J, Chrisari F. Behcet's Disease. *Surv Ophthalmol.* 1982 (Jan-Feb); 26(4) : 190-203
52. Feagin BT. Behcet's Disease: the ochsner experience, 1979-1980. *Southern Med J* 1984 Apr; 77(4) : 442-446
53. Hamiza MH, Ayed K, Ayed HB. Treatment of Behcet's disease with levamisole. *Arthritis Rheum* 1982 Jun; 25(6) : 714-715