

La sindrome di Beçhet in gravidanza: review della letteratura e osservazione di un caso clinico

L. PALLA, V. CERVELLI, A. DELIA*, G. PALLA*

RIASSUNTO: La sindrome di Beçhet in gravidanza: review della letteratura e osservazione di un caso clinico.

L. PALLA, V. CERVELLI, A. DELIA, G. PALLA

La gestione clinica di un caso osservato e precedentemente diagnosticato di sindrome di Beçhet e l'analisi della letteratura, oggetto del nostro studio, permettono di evidenziare alcune caratteristiche di una patologia poco nota agli ostetrici-ginecologi. Le vasculiti primitive comprendono le arteriti a cellule giganti, le vasculiti primitive del SNC, la malattia di Takayasu, la panarterite nodosa, la sindrome di Churg-Strauss, la granulomatosi di Wegener e la sindrome di Beçhet.

La sindrome di Beçhet è una patologia infiammatoria cronica multisistemica caratterizzata dalla presenza di ulcere orali, ulcere genitali e iridociclite o uveite. La sua eziologia è ancora sconosciuta; viene ipotizzata un'etiopatogenesi autoimmune.

Tutti gli organi possono essere coinvolti dalla patologia infiammatoria vascolare con la possibilità di complicanze trombotiche. Molto poco è noto relativamente alla reciprocità tra le complicanze della sindrome di Beçhet sugli esiti della gravidanza e della gravidanza sugli esiti della sindrome di Beçhet.

La gestione clinica comporta un attento studio della letteratura scientifica e una gestione multidisciplinare. È noto infatti dalla letteratura che le vasculiti non solo possono determinare trombosi in vari distretti, compresa la placenta, ma possono essere causa di aneurismi in età giovanile.

Nello studio di questa patologia vengono riportati i dati della letteratura e la gestione clinica di un caso con remissione della sindrome di Beçhet durante la gravidanza e con esito positivo.

SUMMARY: Beçhet's disease and pregnancy: literature's review and a case report.

L. PALLA, V. CERVELLI, A. DELIA, G. PALLA

Management of this clinical case, with a previous diagnosis of Beçhet's disease and the data of the scientific literature, allow us to find out some features of this syndrome not well known to obstetricians-gynaecologists. The aim of this study is to analyse Beçhet's disease and pregnancy. The primitive vasculitides are giant cells arteritis, primitive vasculitides of the CNS, Takayasu's arteritis, polyarteritis nodosa, Churg-Strauss syndrome, Wegener's granulomatosis and Beçhet's disease.

Beçhet's disease is a multisystem inflammatory chronic disorder, which is characterized by relapsing oral and genital ulceration with iridocyclitis or uveitis. The etiology is still unknown but it is more likely as of autoimmune origin. All organs could be involved by inflammatory chronic disorder as well as thrombotic complications. The influence of Beçhet's disease on pregnancy and vice-versa is poorly known. A multidisciplinary treatment compared to the data of the literature is mandatory for clinical management. Therefore, vasculitides arising from all systems and organs, including the placenta, could lead to thrombotic complication and, in young people, to aneurysms as well.

In this study on Beçhet's disease during pregnancy, we analysed one case report, besides clinical management, and we discussed the data of the literature and its favourable outcome.

KEY WORDS: Vasculiti - Sindrome di Beçhet - Complicanze in gravidanza - Profilassi delle tromboembolie.
Vasculitides - Beçhet's disease - Pregnancy complication - Thrombo-embolism prophylaxis.

Premessa

Il primo Autore a descrivere questa sindrome è stato Blüthe nel 1908 (1). Il merito di avere distinto come entità clinica la patologia nel 1937 va a Beçhet, un dermatologo turco (2). Alla sua prima descrizione della malattia, sono stati aggiunti in seguito altri sintomi associati: artrite, tromboflebiti, eritema nodoso, lesioni gastrointestinali, lesioni del SNC, epididimiti e iper-

Università degli Studi "Tor Vergata" - Roma
Unità Operativa Complessa di Chirurgia Plastica e Ricostruttiva
*Unità Operativa Complessa di Ginecologia e Ostetricia del Presidio Ospedaliero Centrale di Viterbo

© Copyright 2009, CIC Edizioni Internazionali, Roma

coagulabilità del sangue (3). Nel 25% dei pazienti è colpito il sistema vascolare, sia arterioso che venoso (4), mentre l'albero vascolare polmonare viene coinvolto nel 5% dei casi e si manifesta con tosse, dolore toracico, emottisi ed infiltrati polmonari all'esame radiografico del torace (5). L'interessamento neurologico è presente dal 5 al 10% dei casi e rappresenta un fattore prognostico negativo (6).

L'interessamento gastroenterico è rappresentato dalle ulcerazioni delle mucose. Generalmente la gravità della malattia tende ad attenuarsi con il tempo. Se si escludono i casi di interessamento neurologico, le prospettive di vita, esclusa la complicità più grave quale la perdita del visus, possono essere analoghe a quelle dei soggetti non affetti.

I criteri diagnostici (6) sono ulcere del cavo orale, più 2 tra i seguenti sintomi:

- ulcere ricorrenti dei genitali;
- lesioni oculari (iridociclite, panuveite bilaterale);
- lesioni cutanee;
- positività del test di patergia (inoculazione sottocutanea di soluzione fisiologica).

Sebbene l'eziologia non sia ancora accertata, questa patologia è caratterizzata da vasculite all'esame bioptico istopatologico. È stata ipotizzata un'origine autoimmune e infettiva (7), mentre una predisposizione immunogenetica è associata all'antigene leucocitario umano (HLA)-B51 (4).

La distribuzione epidemiologica della patologia permette di osservare una prevalenza nel bacino del Mediterraneo, il Medio e l'Estremo Oriente (la cosiddetta via della seta) mentre il massimo tasso di prevalenza si osserva in Turchia: 80-370 casi per 100.000 abitanti. La prevalenza in Giappone, Cina, Corea, Iran e Arabia Saudita è dell'ordine di 13.5-20 casi per 100.000 abitanti, mentre si osserva una diminuzione nei Paesi occidentali: 0.12-0.33 per 100.000 abitanti negli Stati Uniti (7).

La sindrome inizia generalmente nella terza decade di età ed è due volte più frequente nell'uomo rispetto alla donna. Raramente è stata riportata la ricorrenza familiare e quindi sembra improbabile che i fattori genetici possano giocare un ruolo importante nel determinare la malattia (4).

Molto poco è noto circa gli effetti della sindrome di Beçhet sulla gravidanza e gli effetti della gravidanza sull'evoluzione della malattia a medio e lungo termine. Alcuni Autori (3) hanno riportato una più alta incidenza di abortività, di patologie ostetriche e di tagli cesarei. Tuttavia gli stessi Autori, su una casistica di 35 casi che ebbero 135 gravidanze, hanno riscontrato più frequentemente una remissione della malattia durante la gravidanza ed il puerperio, mentre l'esacerbazione è stata riscontrata in 1/6 delle pazienti ($P < 0.001$). In un'altra casistica di 27 pazienti affette dalla sindrome di Beçhet

durante la gravidanza (8), 18 pazienti (66,7%) presentarono un esito negativo della gravidanza per un'esacerbazione della malattia durante il primo trimestre, mentre 9 pazienti (33,3%) ebbero una remissione della malattia durante la gravidanza. In quest'ultimo gruppo tutte le pazienti presentarono un peggioramento del decorso della malattia nel puerperio o durante il flusso mestruale. L'interpretazione degli Autori relativamente a questa osservazione indicherebbe che il progesterone potrebbe essere l'ormone che influenza negativamente il decorso della sindrome di Beçhet.

Un'altra casistica ha permesso l'osservazione di 23 donne affette dalla sindrome di Beçhet per un totale di 61 gravidanze nel primo gruppo e 30 donne nel secondo gruppo con 83 gravidanze alle quali non era ancora stata diagnosticata la sindrome di Beçhet (9). Nessuna differenza significativa era stata trovata in entrambi i gruppi e gli esiti per la gravidanza erano generalmente buoni. L'incidenza della mortalità perinatale era simile e nessuna anomalia congenita o sindrome di Beçhet neonatale era stata riscontrata. Gli esiti neonatali risultarono eccellenti. Viene riportato dagli Autori un caso di sindrome di Budd-Chiari in una puerpera affetta dalla sindrome di Beçhet.

Nel caso di riacutizzazione della malattia durante la gravidanza (10) il trattamento farmacologico include i corticosteroidi, le immunoglobuline endovenose, l'azatioprina, i *plasma exchanges* e, limitatamente alle manifestazioni cutanee, l'idrossiclorochina o la colchicina.

In uno studio condotto su 2 casi (11), una gravidanza è giunta al termine senza presentare alcuna patologia con esito neonatale e materno buono. Nella seconda gravidanza è stato necessario ricorrere all'aborto terapeutico, per la potenziale azione tossica sul feto causata dalla terapia farmacologica per la riacutizzazione della malattia. In entrambi i casi gli Autori hanno presentato i referti istopatologici delle placente. Entrambe le placente presentavano focali aspetti di villite necrotizzante con infiltrazione granulocitaria neutrofila, simile alle lesioni istopatologiche caratteristiche della sindrome di Beçhet in altri organi. Erano presenti essudati fibrinosi intervillosi con infiltrati neutrofili e aggregati istiocitici simili al granuloma. La decidua mostrava vasculite neutrofila. L'osservazione degli Autori suggerisce che la sindrome di Beçhet può coinvolgere la placenta fin dagli stadi precoci della gravidanza. Questo dato implica una potenziale compromissione del feto e/o la trasmissione intrauterina della malattia.

Materiale e metodi

La paziente presa da noi in esame, di anni 24, giungeva alla nostra osservazione nell'anno 2004 con

diagnosi di sindrome di Beçhet alla 10^a settimana della sua prima gravidanza.

L'anamnesi patologica remota rivelava: herpes zoster nel 1992; dal 1993 episodi ricorrenti di artrite alle mani, gomiti, spalle, caviglie e ginocchia. Dal 1995 la paziente ha accusato episodi ricorrenti di dermatite interpretata come manifestazioni di herpes-virus labiale e genitale. Nell'ottobre 1995 è stata posta diagnosi di neurite ottica retrobulbare destra con significativa riduzione del visus. Nel gennaio 1998 la paziente ha accusato un secondo episodio di neurite ottica retrobulbare destra trattata con steroidi.

Nel mese di marzo del 1998 è stata posta la diagnosi di sindrome di Beçhet sulla base dell'anamnesi e sulla positività del test di patergia e trattata con terapia steroidea (prednisolone, 7.5 mg/die). Nell'aprile del medesimo anno, malgrado la terapia steroidea, la paziente ha presentato il terzo episodio di neurite ottica che ha imposto la terapia con ciclosporina (150 mg/die) e prednisolone (20 mg/die). Il *panel* delle analisi immunologiche (anticorpi antinucleo FAN e FANHEP2, anticorpi anti-ds CLIF Test, anticorpi contro gli antigeni nucleari estraibili ENA per milza e timo, anticorpi anti-centromero, anticorpi contro il citoplasma dei neutrofili ANCA-MPO e ANCA PR3) è risultato negativo. Anche la ricerca del fattore reumatoide ha dato esito negativo.

La tipizzazione sierologica HLA ha rivelato i seguenti antigeni: HLA 1^a classe A3, B15(62), B22 (55), CW1, CW3; HLA 2^a classe DR5 DR52 DQ3(7). Assenza del B5(51).

La consulenza oculistica evidenziava in OD: lieve sfumatura del margine papillare nasale e temporale superiore, con segni di vasculite. La consulenza ORL evidenziava all'esame audiometrico: ipoacusia sinistra trasmissiva. Riflessi stapediale assenti a sinistra con quadro di otosclerosi sinistra.

La storia clinica della paziente caratterizzata da neurite ottica retrobulbare, artrite, ripetuti episodi di dermatite (herpes orale, ulcere orali e genitali da vasculite), la presenza di otosclerosi e la positività del test di patergia risultarono suggestive per la sindrome di Beçhet. La paziente veniva dimessa dall'Unità Operativa Complessa di Reumatologia dell'Università di Pisa con terapia steroidea e colchicina.

Nel marzo 1998 veniva effettuata una biopsia del labbro inferiore, sede di piccola ulcerazione. La diagnosi istopatologica evidenziava: frammento di mucosa orale ulcerata con intensa flogosi acuta e cronica con vasculite, confermando con assoluta certezza la diagnosi di sindrome di Beçhet.

I potenziali evocati motori (PEM) risultarono nei limiti della norma, mentre i potenziali evocati acustici (PEA) evidenziarono una netta riduzione di ampiezza della III onda per stimolo in AUDX e di in-

versione del rapporto di ampiezza in IV-V/I per stimolo bilaterale a sinistra, compatibile con interessamento ponto-mesencefalico.

Con il regime terapeutico in atto (ciclosporina, 250 mg/die e 6 metil-prednisolone, 20 mg/die) è stato osservato un miglioramento del visus e scomparsa delle artralgie. Sono stati tuttavia rilevati gli effetti collaterali dell'uso prolungato dei cortisonici (*facies* lunare, gibbo, irsutismo, acne) e al mattino venivano riscontrati valori pressori elevati e ridotta tolleranza agli idrati di carbonio.

Prima del concepimento, gli internisti avevano sospeso la terapia immunosoppressiva e steroidea per la temporanea remissione della sintomatologia e avevano prescritto la profilassi dei difetti di chiusura del tubo neurale. Il rischio di trombosi venosa superficiale e profonda ci ha imposto una profilassi con eparina a basso peso molecolare (4.000 U.I./die) dalla 10^a alla 40^a settimana di gravidanza.

Durante la gravidanza la malattia ha mostrato una fase di remissione, come nella casistica più ampia presente nella letteratura (3).

Il decorso della gravidanza, gli esami emato-chimici, microbiologici, virologici e ultrasonografici sono risultati nei limiti della norma

La decisione relativa alle modalità del parto è stata presa alla 38^a settimana di gravidanza dopo l'effettuazione di un'angio-RM del distretto vascolare intracranico, del distretto toracico, dell'addome superiore e dell'addome inferiore. L'indagine, effettuata nel mese di luglio 2005, permetteva il seguente referto relativo alle immagini: non si rilevano immagini da riferire a dilatazione aneurismatiche dei principali vasi arteriosi visualizzati. Assenza di emosiderina a livello encefalico.

L'assenza di aneurismi e il potenziale rischio di trombosi e/o di trombo-embolie, sia per la procedura di parto cesareo che per la vasculite cronica ci hanno fatto optare per un parto per via vaginale.

La gestante il giorno 18 luglio veniva ricoverata con diagnosi di rottura precoce delle membrane nel corso della 40^a settimana di gravidanza. Veniva sospesa la profilassi con eparina a basso peso molecolare. Essendo assente il travaglio di parto spontaneo, dopo 24 ore dalla rottura delle membrane amniotiche veniva effettuata la maturazione cervicale mediante la somministrazione vaginale di prostaglandine e, successivamente, indotto il travaglio di parto mediante la somministrazione di ossitocina. La registrazione del monitoraggio cardiocografico è risultata rassicurante durante il travaglio di parto e il giorno 19 luglio la paziente partoriva per via vaginale un feto di sesso maschile del peso di grammi 3.850, con indice di Apgar 9 al 1° minuto e 10 al 5° minuto. L'emogasanalisi sul sangue del funicolo risultava nei limiti della norma.

È stata inviata la placenta all'Unità Operativa Complessa di Anatomia ed Istologia Patologica del nostro Presidio Ospedaliero, al fine di valutare la presenza di vasculite.

Dall'esame istopatologico della placenta si osservava: placenta di cm 17x17x3.2 con inserzione centrale del funicolo di cm 27 di lunghezza. Cotiledoni materni e fetali integri e prominenti. Membrane con focali ispessimenti di colorito biancastro. La diagnosi istopatologica evidenziava: disco coriale con età presunta dei villi del III trimestre, che apparivano affollati, ipermaturi, iperramificati, ma normoarborizzati. Era presente in discreta quantità fibrina intervillosa e necrosi fibrinoide dei villi con presenza di nodi sinciziali. Lo stroma dei villi appariva talora fibroso e si osservava ispessimento dei vasi dei villi staminali ed intermedi, alcuni dei quali trombizzati. Si osservavano anche alcuni infarti recenti.

Le conclusioni istopatologiche permettevano la seguente diagnosi: placenta con segni di sofferenza ipossica cronica e fenomeni adattativi dei villi a questa correlati. Alterazione dei vasi dei villi staminali ed intermedi con patologia allogena materna.

Risultati

La remissione della sindrome di Beçhet durante la gravidanza ha permesso un decorso fisiologico. Il parto indotto è stato eutocico con buon esito per la madre e per il neonato.

A distanza di oltre 4 anni dalla nascita il bambino è in buone condizioni di salute e, al momento, non ha presentato alcun sintomo riferibile alla patologia materna. La paziente, oggetto del nostro studio, non ha presentato né durante il puerperio né durante i flussi mestruali un'esacerbazione della sintomatologia caratteristica dalla sindrome di Beçhet. Una ricaduta della malattia, caratterizzata dal deterioramento del visus e fenomeni artritici alle articolazioni interfalangee delle mani, delle ginocchia e delle articolazioni scapolo-omerali si è verificata nell'anno 2007. Il trattamento con ciclosporina ha migliorato la sintomatologia.

Discussione

Una prima osservazione è quella relativa allo stato di remissione della malattia durante la gravidanza. È ipotizzabile un ruolo positivo degli steroidi sessuali, così come avviene per l'artrite reumatoide durante la gravidanza. In questo caso le analisi immunologiche avevano escluso una patologia autoimmune, patologia che per la gravidanza avrebbe potuto determinare

delle complicanze, come generalmente avviene nella sindrome da anticorpi antifosfolipidi, nel *lupus eritematoso*, nella *miastenia gravis*.

Una seconda considerazione è relativa alla necessità di dovere pianificare la gravidanza quando la malattia non è attiva, poiché la terapia citotossica necessaria per il trattamento della vasculite cronica modifica il ciclo e la differenziazione cellulare. Gli effetti biologici sono particolarmente pericolosi per il feto (12).

Una terza considerazione è relativa al rischio di trombosi venose e/o arteriose causate dalla patologia vasculitica cronica. È quindi necessario effettuare una profilassi giornaliera con eparina a basso peso molecolare fino all'espletamento del parto e nei 2 mesi successivi.

Al fine di decidere le modalità del parto, abbiamo ritenuto, in considerazione della possibilità che la patologia vasculitica cronica possa associarsi alla presenza di aneurismi e/o trombosi venose profonde, di effettuare nel corso della 38^a settimana di gravidanza una pan-angio-RM. L'esclusione di una patologia vascolare maggiore ha fatto propendere per l'espletamento naturale del parto al fine di evitare ulteriori danni vascolari e l'aumentato rischio di tromboembolie a partenza pelvica, come può verificarsi in conseguenza del parto cesareo.

Conclusioni

Il caso osservato risulta essere in accordo con quanto riportato nello studio con la casistica più ampia (3) con un'assenza di patologia ostetrica e remissione della sintomatologia caratteristica della sindrome.

I dati della letteratura, relativamente al decorso e agli esiti della gravidanza, appaiono non univoci e a volte discordanti. Ciò permette di ipotizzare che il decorso della gravidanza e gli esiti differenti possano essere secondari allo stato della malattia all'inizio della gravidanza. Le discordanze tra i vari studi citati sarebbero quindi l'espressione di una disomogeneità delle casistiche investigate.

La contemporanea presenza di ulcere orali e genitali deve far sospettare la vasculite che è una patologia sistemica cronica. Il test di patergia e l'esame istopatologico effettuato sulla biopsia di un'ulcera confermeranno la diagnosi.

È importante per lo specialista ginecologo la conoscenza di questa patologia, ben nota agli internisti, agli angiologi e ai chirurghi vascolari per l'occorrenza delle complicanze vascolari maggiori, al fine di effettuare una corretta diagnosi differenziale e un'appropriata gestione durante la gravidanza.

Bibliografia

1. BLÜTHE L. *Zur kenntnis des recidiverenden hypopyons*. Inaugural Thesis. Heidelberg 1908.
 2. BEÇHET H. *Über rez idivierende, aphthöse, durch ein virus verursachte Geschwüre am Munde, am Auge und an Genitalien*. *Dermatol Wochenschr* 1937; 105: 1152-7.
 3. JADAON J, SHUSHAN A, EZRA Y, SELA HY, OZCAN C, ROJANSKY N. *Beçhet's disease and pregnancy*. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005; 84 (10): 939-944.
 4. MICHELSON JB, FRIEDLAENDER MH. *Beçhet's disease*. *Int Ophthalmol Clin* 1990; 30:271-8.
 5. KLIPPLE GL, RIORDAN KK. *Rare inflammatory and hereditary connective tissue disease*. *Rheum Dis Clin North Am* 1989; 15: 383-98.
 6. Harrison: *Principi di Medicina Interna*. 16ª edizione. McGraw-Hill, 2005: 2226
 7. TSUYOSHI S, MITSUHIRO T. *Beçhet's disease current concepts*. *N Engl J Med* 1999; 341: 1284-91.
 8. BANG D, CHUN YS, HAAM IB, LEE ES, LEE S. The influence of pregnancy on Beçhet's disease. *Yonsei Med J*. 1997 Dec; 38(6): 437-43.
 9. MARSAL S, FALGÀ C, SIMEON CP, VILARDELL M, BOSCH JA. *Beçhet's disease and pregnancy relationship study*. *Br Rheumatol* 1997 Feb; 36(2): 234-8.
 10. PAGNOUX C. *Pregnacy and vasculitides*. *Presse Med*. 2008 Nov; 37(11): 1657-65. Epub 2008 Sep 25.
 11. HWANG I, LEE CK, YOO B, LEE I. *Necrotizing villitis and decidual vasculitis in the placentas of mothers with Beçhet disease*. *Hum Pathol*. 2009 Jan; 40(1): 135-8. Epub 2008 Aug 19.
 12. DORIA A, BAJOCCHI G, TONON M, SALVARANI C. *Pre-pregnancy counselling of patients with vasculitis*. *Rheumatology (Oxford)*. 2008 Jun; 47 Suppl 3: iii13-5.
-