

Egy ritkán felismert ritka betegség: a Behcet-kór

Kiss Emese dr.*^{1, 2} ■ Dohán Judit dr.*³
Németh János dr.³ ■ Poór Gyula dr.^{1, 2}

¹Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet, Budapest
Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar,

²III. Belklinika, II. Reumatológiai Tanszéki Csoport (ORFI), ³Szemészeti Klinika, Budapest

*A két szerző a közlemény létrehozásában egyenlő arányban vett részt.

A Behcet-kór multiszisztémás autoimmun betegség változatos klinikai megjelenési tünetekkel. Hazánkban a Behcet-kór a ritka betegségek közé tartozik, a témával foglalkozó közlemények száma elenyésző. Történelmünk során a népcsoportok keveredése, valamint a világszerte növekvő prevalencia és a szerzők tapasztalata is arra utal, hogy a betegség előfordulására az eddig vártnál nagyobb gyakorisággal kell számítani. A szerzők felhívják a figyelmet erre a sokoldalúan megjelenő, sok szakterületet érintő betegségre. A diagnózis nagy kihívást jelent a klinikus számára, akinek tisztában kell lennie a lehetséges tünetek spektrumával és kombinációival. Irodalmi adatok és saját tapasztalataik alapján a szerzők összefoglalják a betegség eddig ismert patogenetikai és patomechanikai tényezőit és a diagnózishoz nélkülözhetetlen szimptomák rendszerét, a kezelés lehetőségeit. A közleménnyel a szerzők a diagnosztikát, a magyar betegpopuláció feltérképezését és jobb kezelését szeretnék segíteni, és kezdeményezik hazai Behcet-regiszter felállítását. *Orv. Hetil.*, 2013, 154, 93–101.

Kulcsszavak: Behcet-kór, immunmediált, vasculitis

Behcet's disease: a hardly diagnosed orphan disorder

Behcet's disease is a multisystem autoimmune disease with variable clinical manifestations. The diagnosis may pose a difficult challenge for the clinician, who has to be familiar with the wide spectrum and combination of the symptoms of Behcet's disease. It is considered a rare disease in Hungary, and there are only few reports on Behcet's disease in the Hungarian literature. However, the past history of Hungary, the worldwide growing incidence of the disease, and the authors' experience raise the possibility that the occurrence of the disease is higher than previously thought. In this review the authors present and discuss literature data on the pathogenesis and pathomechanism, as well as their own experience concerning the symptomatology of Behcet's disease in order to promote diagnosis and offer adequate therapy for the patients. The authors presume that the importance of the disease is underestimated in Hungary due to a considerable number of unrecognized cases and they propose to establish a national registry for Behcet's disease. *Orv. Hetil.*, 2013, 154, 93–101.

Keywords: Behcet's disease, immune-mediated diseases, vasculitis

(Beérkezett: 2012. november 22.; elfogadva: 2012. december 12.)

Rövidítések

AECA = anti-endothelial cell antibody; AIDS = (acquired immunodeficiency syndrome) szerzett immunhiány szindróma; ANCA = antineutrophil citoplazmatikus antitest; ASCA = (anti-Saccharomyces cerevisiae antibody) Saccharomyces cerevisiae elleni antitest; CRP = C-reaktív protein; CT = komputertomográfia; GI = gastrointestinalis; Hsp = hőszokkprotein; HSV = herpes simplex vírus; IBD = gyulladós bélbetegség; IFN = interferon; IL = interleukin; MAGIC = (mouth and

genital ulcers with inflamed cartilage) orális és genitális afták polychondritissel szindróma; MRI = mágneses rezonancia-vizsgálat; M. tbc = mycobacterium tuberculosis; MVT = mélyvénás thrombosis; NSAID = nem szteroid gyulladásgátló; PFAPA = periodikus láz, aphthosus stomatitis, pharyngitis és adenitis szindróma; SLE = szisztémás lupus erythematosus; SPA = spondylarthropathia; Th = helper T-lymphocyt; TNF = tumornekrózis-faktor; We = sülyedés (Westergreen)

A Behcet-kór ritka, ismeretlen etiológiájú, multifaktoriális betegség. Első leírói 1937-ben *Benediktos Adamantiades* görög szemészorvos, majd *Hulusi Behcet* török bőrgyógyász voltak, egymástól függetlenül, innen a betegség teljes neve: Adamantiades–Behcet-szindróma [1, 2]. A szindróma krónikusan rekuráló, immunmediált, poliszisztémás gyulladás formájában jelentkezik, leggyakrabban fiatal felnőttkori kezdettel. Adott genetikai hajlam talaján különböző környezeti tényezők együttese szerepel kiváltásában, amelyek közül kiemelt jelentősége van a fertőzéseknek. A Behcet-kór lényegében szisztémás vasculitis, amely érintheti mind a vénás, mind az artériás oldalt, és bármilyen méretű eret involválhat. A vasculitis létrejöttében elsődleges szerepe van a neutrofil sejteknek, amelyek aktiválásában antigénprezentáló sejtek és az általuk aktivált T-sejt-típusok – főként Th1, Th17, CD8+ γ/δ sejtek – vesznek részt. Leggyakoribb tüneteit a névadók által leírt triász jelzi: orális és genitális aphthosis, illetve fekélyek, krónikus recidiváló uveitis és pozitív pathergiás teszt. Kísérhetik különféle bőr-, gastrointestinalis és mozgásszervi tünetek is. Ezeknél ritkábban fordulnak elő, de magas mortalitással járnak a cardio- és cerebrovascularis szövődmények; különböző lokalizációjú thrombosisok és aneurysmák. A klinikum csakúgy, mint az előfordulás gyakorisága jelentős geográfiai eltéréseket mutat. Pathognomicus marker hiányában a kórképet a jellegzetes tünetek sajátos társulása alapján diagnosztizáljuk a minden egyéb lehetőségtől való differenciálást követően. A kezelésben gyulladásgátlókat és immunszuppresszánsokat alkalmazunk, amelyeknek köre egyre újabb innovatív készítményekkel bővül.

Magyarországon a Behcet-kór az alig előforduló betegségek közé sorolható a diagnosztizált esetek alapján. A szerzők a közelmúltban halmozottan ismerték fel a szindrómát betegek körében, ennek alapján feltételezik, hogy több odafigyeléssel az eddig vártnál nagyobb számú betegnél tisztázódhat a kórkép fennállása.

Epidemiológia

A kórkép a világ minden táján előfordul, mégis egyik legjellemzőbb sajátossága, hogy sokkal gyakoribb az egykori kereskedelmi útvonal, az úgynevezett selyemút mentén, mint más területeken [2]. Halmozottan fordul elő a 35–40. szélességi fok övezetében: Közép- és Távol-Keleten, Észak-Afrikában, valamint a mediterrán régió lakossága körében. Leggyakoribb az anatóliai törökök között, ahol prevalenciája 20–420/100 000, 20–30-szorosan meghaladva az egyéb endémiás területek, és 150-szeresen meghaladva az egyéb régiókban észlelt gyakoriságot. A kevésbé érintett területeken – skandináv országok, Egyesült Királyság és Amerikai Egyesült Államok – a betegség prevalenciája 0,3–8,6/100 000 körüli [2, 3, 4]. Világviszonylatban összességében emelkedő incidenciát mutatkozik, amit magyaráz a különböző népcsoportok vándorlása, a genetikai állomány

keveredése, másrészt a betegség elterjedtségének felismerése és a diagnosztikai figyelem ráirányulása. Népcsoportonként a klinikai tünetpektrum elemeinek gyakorisága eltérő lehet [3, 4]. Az első tünetek bármely életkorban jelentkezhetnek, de tipikusan a 20-as, 40-es életévekben halmozódnak. Ritka a juvenilis, illetve az 50 éves életkor utáni kezdet. A Behcet-kór egyes formáit – különösen az endémiás területeken – ritkán familiáris halmozódás is jellemzi. Ez szintén a genetikai predispozíció lehetőségére utal, bár konzisztens öröklésment nem mutatkozott. A familiáris esetekben gyakoribb a juvenilis kezdet [5]. Az első tünet és a diagnózis között átlagosan 7–15 év telik el. Az endémiás területek korábbi mérsékelt androtropizmusával szemben a nemek aránya mára kiegyenlítődt. Az arab világban inkább férfi, Európában női túlsúly észlelhető [6, 7]. A súlyosság összefüggést mutat a férfi nemmel, a fiatalkori indulással és a HLA-B51-pozitivitással [7].

Etiológiai faktorok, patogenezis

A Behcet-kór földrajzi szempontból kifejezetten egyenlőtlen megoszlása felveti mind a genetikai, mind az infektív háttér szerepét. Behcet-kóros betegek 60%-ában HLA-B51-hordozás igazolható [8]. A HLA-B51 locus hordozása hasonló geográfiai megoszlást mutat, mint a Behcet-kór [9]. Egyes népcsoportokban leírták a HLA-A26 kevésbé szoros asszociációját is [10], valamint az MHC I Chain-Associated (MICA) gén polimorfizmusát [11]. A kórképben előforduló thrombosisok háttérében a véralvadási faktorok ismert öröklött defektusával nem találtak összefüggést. Nagyobb jelentősége lehet annak, hogy összefüggés mutatható ki az IL-10 és az IL-23R–IL-12B2 locusok egyes variánsainak jelenlétével, amelyek ugyancsak fokozzák a Behcet-kórra való hajlamot [12].

A genetikai háttér csak alapot teremt a betegség kialakulására, erre utalnak a HLA-B51-negatív esetek. A manifesztációban környezeti triggererek szerepe körvonalazódik. Ezek között legnagyobb jelentőséggel a fertőzések bírnak. A legtöbb adat a herpes simplex vírussal (HSV-1) és a *Streptococcus sanguisszal* kapcsolatban halmozódott fel [13, 14, 15]. Felmerült még a parvovírus-B19 és a *Mycobacterium tuberculosis*, a *Helicobacter pylori*, *Escherichia coli*, *Borrelia burgdorferi*, *Mycoplasma fermentans* és a *Staphylococcus aureus* lehetséges szerepe is [16, 17]. A herpes simplex, a parvovírus-B19 vírusokat és a *Streptococcus sanguis* kimutatták a bőr- és nyálkahártya-laesiókból. A mikroorganizmusok részben keresztreaktív immunválaszt (úgynevezett molekuláris mimikri) indukálhatnak. Ezt a mechanizmust feltételezik például a *M. tbc* provokáló szerepének háttérében, ugyanis a hőszokkfehérjék (Hsp) gazdagon fejeződnek ki aktív behcetesek fekélyeiben, és jelentős szerkezeti hasonlóság áll fenn a mycobacterialis és humán Hsp-k között [18]. Az infektív ágensek másrészt nem specifikus módon is aktiválják a termé-

1. táblázat | A Behcet-kór 1990-ben, nemzetközi munkacsoport által meghatározott diagnosztikai kritériumai (International Study Group Criteria for the Diagnosis of Behcet's Disease)

Tünet	Meghatározás
1. Visszatérő orális aphthosis	Aphta vagy herpeszszzerű elváltozások a szájnyálkahártyán, amelyet a beteg vagy az orvos észlel, és legalább háromszor recidivál egy éven belül
2. Genitális ulceráció	Aphthosus, fekélyes vagy hegesedő elváltozások a nemi szerveken, amelyet a beteg vagy az orvos észlel
3. Szemtünetek	Anterior vagy poszterior uveitis, üvegtesti eltérés réslámpás vizsgálat során vagy retinavasculitis
4. Bőrtünetek	Erythema nodosum, pseudofolliculitis, papulopustularis laesiók, acneszerű kiütések
5. Pozitív pathergiás teszt	Enyhe tűszúrásat követően papulopustulosus elváltozás a bőrön, amely 24–48 óra múlva is látható

A biztos diagnózis feltétele: orális aphthosis + legalább két tünet a felsoroltakból

szetes immunválasz sejtjeit, főként az antigén-prezentáló sejteket. A megnövekedett citokin expresszió autoreaktív T-sejtek aktiválódásához vezet [19]. Az infektív ágens jelenlétére utaló jelek kimutatása az orális mucosalaesiókban, illetve az a tény, hogy ezek megjelenését rendszerint a betegség fellángolása követi, felveti a mucosalis immunitás defektusának lehetőségét [4].

Patomechanizmus

A Behcet-kór patológiai lényege a vasculitis. Ilyen módon a betegség a szisztémás vasculitisek közé sorolható. Mint ilyen, egyedi jellegzetessége, hogy bármilyen méretű éret érinthet, és involválhatja mind az artériás, mind a vénás rendszert. A vasculitis létrejöttében szerepet tulajdonítanak a betegek egy részében kimutatható endothelsejt elleni autoantitesteknek (AECA), amely aktiválja az endothelsejteket, fokozza vagy gátolja azok egyes citokin-, kemokin- és prosztaciklintermelését. Ezenkívül antitestdependens sejtcsapó citotoxicitás vagy komplementmediált citotoxikus reakció révén gyulladást idéz elő. Fő antigéntargetjeként az α -enolázt azonosították. Az AECA jelenléte alapján a Behcet-kór hasonlóságot mutat az autoimmun betegségekkel [20].

Szöveti vizsgálat során Behcet-kórban jellemzőnek mondható a vasa vasorum infiltrációja [21]. Az infiltráló sejtek típusát tekintetbe véve neutrofil sejt vasculitisek felel meg. A neutrofilek a vasculitist létrehozó toxikus, gyulladáskeltő anyagokon túl olyan citokineket is termelnek, amelyek saját aktivációjukat fokozzák. Mégis, a neutrofil sejteket elsősorban az antigén-prezentáló sejtek és az általuk aktivált T-sejtek által kibocsátott citokinek aktiválják. Ezek közül kiemelt jelentőséggel bírnak az IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α , IFN- γ , IL-12 és IL-18. Behcet-kóros betegek vérében magas TNF- α , IL-1 β - és IL-8-szinteket mértek. A TNF- α és az IL-12 szérumszintje korrelál a betegség aktivitásával [22, 23].

A T-sejtek közül a betegségre kifejezett Th1-dominancia jellemző, de még ennél is fontosabbnak találták a Th17-sejtek szerepét. Erre utal a betegség aktív szakában a Th17/Th1 arány is. A Th17-asszociált citokinek szerepével sokat foglalkoztak az uveitisek kapcsán. Kimutatták, hogy aktív uveitisben az IL-23 és az

IL-17 szintje emelkedett, továbbá azt, hogy korreláció áll fenn az IL-17- és az IFN- γ -szintek és a betegség aktivitása között [24, 25]. Igazolást nyert az is, hogy a CD4+, CD25+, Foxp3+ regulatív sejtek aránya csökkent [26].

Az α/β T-sejt receptorral rendelkező sejtek szerepén túl igazolták, hogy Behcet-kórban a tünetek aktivitásával egyenes arányban növekszik a betegek perifériás vérében és nyálkahártya-laesióiban a CD8+ γ/δ T-sejtek száma. Ennek a sejtípusnak különösen jelentős szerepe van a nyálkahártya-védekezésben [27]. Egészségesekkel szemben a Behcet-kóros egyéneknél a Streptococcus sanguis ezen sejtek megjelenését serkenti [14].

Klinikai megjelenés, diagnózis, differenciáldiagnózis

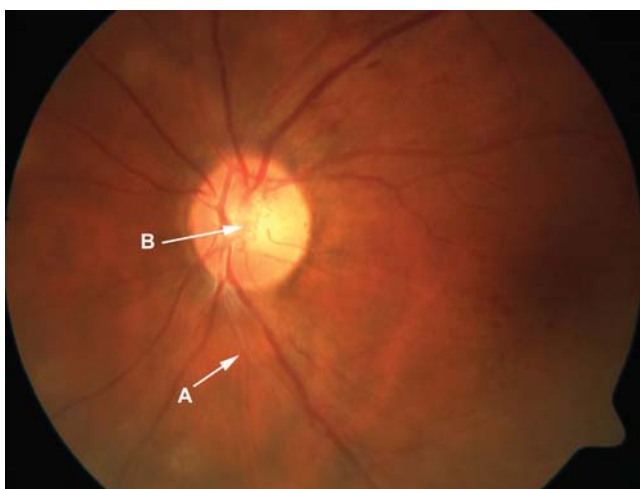
A patogenezis mind mélyebb megismerése ellenére elmondható, hogy a betegségnek nincs specifikus és szenzitív biokémiai vagy immunszerológiai markere. Nem specifikus a hisztopatológiai kép sem. Ezért a diagnózis felállítása továbbra is a klinikai tüneteken, azok jellegzetes társulásán, valamint egyéb betegségek kizárásán alapul. Több diagnosztikus kritériumrendszert dolgoztak ki, ezek közül a legismertebb az 1974-ben kiadott (Behcet's Disease Research Committee of Japan), majd 2004-ben revideált (Suzuki Kurokawa és Suzuki) japán ajánlás [28], amely sokkal szenzitívebb, azonban kevésbé specifikus, mint a később megjelent nemzetközi diagnosztikus kritériumrendszer (International Study Group for Behcet's Disease 1990, 2006), amely alacsonyabb szenzitivitása ellenére homogénebb betegcsoportok kialakítására alkalmasabb (1. táblázat). Az első a diagnosztikát, a második a tudományos munka céljait szolgálja jobban [29].

Általános, konstitucionális tünetek

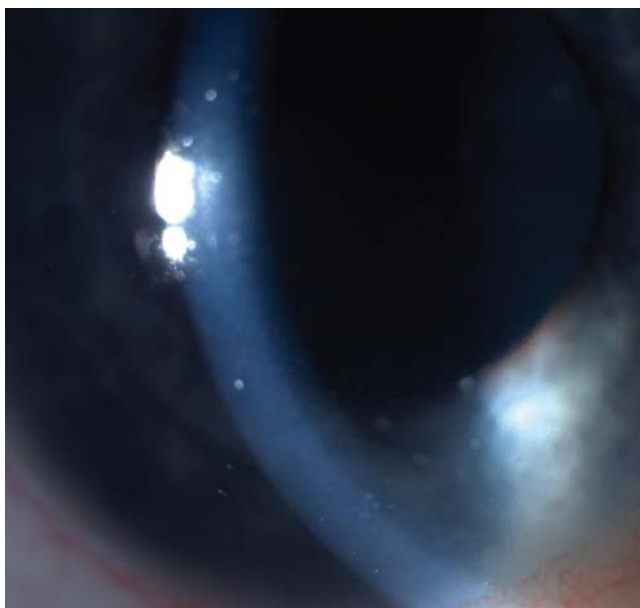
A betegség aktív szakában rendszerint észlelhető láz, fogyás, fáradékonyság. A lázmenet nem jellegzetes. A visszatérő ismeretlen eredetű láz esetén infektológiai kórképektől, lymphomáktól kell elkülöníteni. A mucocutan és musculoskeletalis tünetekkel ismétlődő láz ha-



1. ábra | Makacs, kiterjedt orális aphthosis az ajaknyálkahártyán és a nyelven



2. ábra | Posterior uveitis, retinalis vasculitis: beszűrt artériafal (A), éréjdonképződés a papilla területében (B)



3. ábra | Uveitis anterior Behcet-kór relapsusában: a cornea körül ciliaris belövelltség, háttalján friss precipitátumok



4. ábra | Fiatal nőbetegen atípusos lokalizációjú acne, illetve pseudofurunkulus, amely a betegség aktivitásának fellángolásaikor visszatérően jelentkezett



5. ábra | Dermographismus: enyhe mechanikus hatásra azonnal bekövetkező hyperaemia, mellette apró vesiculosus bőrlaesiók a betegség aktív szakában

sonlóságot mutat az autoinflammatorikus kórképekkel. Azokkal ellentétben itt nem az inflammaszómát kódoló gének mutációja, hanem nagy mennyiségű citokinfelszabadulás tehető felelőssé a tünetekért.

Orális aphthosis

Ez a Behcet-kór „sine qua non”-ja. A diagnosztikai kritériumok között is major kritériumnak számít. Nem

tér el más betegségek (Crohn-betegség, Reiter-kór, PFAPA-, MAGIC-szindróma, coeliakia, primer immundeficienciák, AIDS, methotrexatkezelés toxikus hatása, SLE, angina agranulocytosis) kapcsán észlelt aphthosistól. Annyi mondható el, hogy az aphták kicsik, 1 cm alattiak, gyakran multiplex módon egyszerre jelentkeznek, ritkán hagynak hátra heget, maradéktalanul gyógyulnak, de gyakori a recidíva [4] (1. ábra).

Genitális fekélyek

A genitális fekélyek ezzel szemben általában nagyobbak, 1 cm felettiak, szintén gyakran relabálnak, és többször heggel gyógyulnak. Férfiakban gyakoribb a scrotumon, ritkább a penisen. Nőkben a kis- és nagyajkakon, a hüvelybemenetben, ritkábban perianalisan is előfordulhatnak [30].

Szemtünetek

A szemtünetek gyakoriak, recidiválóak és progresszívek, emiatt vaksággal fenyegetnek, az életminőséget jelentősen rontják. Ennek megfelelően a diagnózis első felvetése legtöbbször szemészeten történik meg. A szemészeti tünetek egyéb autoimmun-, illetve fertőzőes (herpeszvírusok, tbc, szifilisz, toxoplazmosis, borreliosis stb.) kórképekhez társuló uveitisek elkülönítését indokolják. A differenciálás nem mindig lehetséges, ez megnehezíti a terápiás döntést. A szemtünet lehet a betegség első manifesztációja. A behcetese uveitisek egyik jellemzője, hogy a bármely lokalizációjú kezdeti gyulladás végül panuveitisszé terjed ki, ez a leggyakoribb szemészeti megjelenési formát jelenti [2, 31, 32]. A legjellemzőbb szemészeti manifesztáció a posterior uveitis, amely retinitis, retinalis vasculitis, a látóidegfő gyulladásának formájában jelentkezik [4] (2. ábra). Vitritisszel járhat a ritkább intermedier lokalizációjú gyulladás is. Gyakori az elülső uveitis (3. ábra), mint első manifesztáció, de ennek gyakorisága túlbecsült is lehet a könnyebb észlelhetősége miatt. Az elülső uveitisnek súlyosabb és a betegségre jellegzetes megjelenési formája a hypopyon, amely azonban a korábbi leírásokkal ellentétben nem a leggyakoribb és nem specifikus megjelenési formája a betegségnek. Hatásos kezelés mellett ritkábban fordul elő [2, 4]. A betegségre jellemző a kétoldali érintettség [2, 4]. A gyulladás, a retinalis okkluzív vasculitis és a kezelés gyakran vezet szövődményekhez (szürke hályog, glaucoma, szembogár-letapadás, érújdonszövődések, intraocularis vérzés, cisztoid maculaedema, retinaszakadás és -leválás). A vakság leggyakoribb oka a cisztoid maculaedema, ami az esetek felében megjelenik [2].

A posterior vagy panuveitis, illetve a kétoldali manifesztáció minden esetben szisztémás kezelést indokol, a szteroidkezelés hamar bekövetkező szemészeti mellékhatásai pedig a szteroidtakarékos immunszuppresszív kezelés korai bevezetését teszik indokolttá. A kezelt Behcet-kóros esetekben is akár 15–20% lehet a vakság kialakulásának aránya [32].

Bőrtünetek

Legjellegzetesebb a kritériumtünetek között szereplő pathergiás reakció, ami a bőr nem specifikus túlérzékenysége kisebb mechanikus traumára. Ennek vizsgálatára szolgál az úgynevezett pathergiás teszt, az alkar hajlítófelszínén végzett steril tűszúrás, amelynek helyén pozitív esetben 24–48 óra múlva papulát vagy pustulosus elváltozást látunk a bőrön. A pathergiás teszt pozitívitasának aránya populációs különbséget mutat, és függ a betegség aktivitásától is. Felülfertőződés állapotát eredményezhet. A túlérzékenység fenntartásában fertőző kórokozók és szuperantigén-hatásnak is szerepe lehet, mivel megfigyelték, hogy a bőr dezinficiálásának elterjedésével csökken a pozitív pathergiás teszt gyakorisága. Láthatunk a bőrön vesiculosus, papulopustulosus vagy acneszerű bőrtüneteket is. Szindróma részjelenségének gyanúját kelti az acne, ha atípusos helyen jelenik meg (4. ábra). A pseudofolliculitises formát gyakran nem észlelik vagy nem vetik fel, hogy a kórkép manifesztációjaként alakult ki. Észlelhetünk erythema nodosumot, illetve gyakoribb a dermographismus előfordulása is (5. ábra) [33]. A bőrtünetek elkülönítése nem egyszerű: tbc, sarcoidosis, neutrofil dermatosisok, Sweet-szindróma, pyoderma gangrenosum, leukocytoclasticus vasculitisek, más eredetű, bőrre lokalizált fekélyek, urticaria factitia elkülönítése indokolt [34].

Gastrointestinalis (GI) tünetek

Behcet-kóros betegekben jelentkezhet véres vagy nem véres jellegű hasmenés, hányinger, hányás, hasi fájdalom. Súlyos esetben fisztulaképződés vagy perforáció is előfordulhat a GI-manifesztációk 50%-ában. Rendszerint a betegség késői tüneteként alakul ki, átlagosan négy-hat évvel később, mint az orális aphthosis. A gyógyszeres és sebészi terápia ellenére nehezen gyógyul és gyakori a relapsus. Leggyakoribb az ileocaecalis lokalizáció, de a GI-traktus bármely lokalizációban érintett lehet. A rectum involváltsága kivételesen ritka. 2011-ben Cheon dolgozott ki pontrendszert a GI-Behcet-kór aktivitásának jellemzésére, amely nyolc kérdésben súlyozottan pontozza az előforduló tüneteket (mint például általános állapot, láz, hasi fájdalom, nyomásérzékenység, terime, hasmenések száma stb.) [35]. Az intestinalis és az extraintestinalis tünetek hasonlósága miatt nagyon nehéz elkülöníteni a gyulladásos bélbetegségektől. Emelkedett a gyulladásos markerek (We, CRP) értéke. Malabszorpciót jelző paraméterek és anaemia is jelzi a kóros állapotot. Báriumos kontrasztanyaggal végzett vizsgálat a felső tápcsatornai szakasz, CT- vagy MRI-enterográfia a vékonybelek, az extralumináris szövődmények, a kettős kontrasztos irrigoszkópos vizsgálatok a vastagbéltünetek megítélésében segíthetnek. Ennek ellenére az endoszkópia rendszerint nem kerülhető el. Lee megfigyelései szerint a behcetese fekélyek általában egyedüliek vagy néhány található, tipikusan irregulárisak, kerek vagy ovális alakúak, 1 cm-nél

többnyire nagyobbak, mélybe terjedőek, diszkrét marginális zóna övezi és fokális, nem pedig diffúz szegmentális jellegűek [36]. *Cheon* 2009-ben klasszifikációs rendszert dolgozott ki a GI-Behcet-kór biztos, valószínű és lehetséges diagnózisának felállítására [37]. A tüneteket nemcsak IBD-től, hanem a felső GI-szakaszban NSAID és szteroid okozta ulcusoktól, infekzív eredetű enterocolitistól, más eredetű gyulladásoktól, diverticulitistól kell differenciálni. GI-Behcet-kórban perinukleáris mintázatú, atípusos antineutrofil citoplazmatikus antitest (ANCA) és *Saccharomyces cerevisiae* elleni antitest (ASCA) mutatható ki. Az ASCA-pozitivitás körülbelül 44% GI-tünetek esetén, míg ezek nélkül gyakorisága csupán 3–4% [38].

Mozgásszervi tünetek

Ízületi eltérés a betegek felében jelentkezik. Jellegzetesen nem deformáló, nem erozív arthritistről van szó mono- vagy oligoarticularis formában. Néhány hét alatt a tünetek rendszerint javulnak. Leggyakoribb a térd érintettsége, ezt követi a boka, a csukló és a könyök. Gyakoriak az enthesopathiás tünetek is [39]. Egyes szerzők állást foglalnak amellett, hogy a gyulladásos derékfájdalom és a sacroileitis nem képezik a betegség részét, más szerzők viszont ennek fennállásával is számolnak [40]. Szükségesnek érezzük itt megjegyezni a hasonlóságot az SPA és a Behcet-kór extraarticularis manifesztációi között (például erythema nodosum, gyulladásos bélbetegség, acne, uveitis, aortabillentyű-elégtelenség). Ezért, ha sacroileitisszel járó mozgásszervi tünetet észlelünk, a differenciálás nem könnyű. Leginkább a genetikai asszociáció (HLA-B27 vsz. -B51) nyújthat segítséget.

Vascularis tünetek

Az érrendszeri szövődmények gyakoriak, 40–50%-ban jelennek meg, a morbiditás és mortalitás meghatározó szövődményei. Kifejezett férfi dominancia észlelhető. A vénás oldal érintettsége az artériákkal szemben háromszor gyakoribb, mintegy 75%. Leggyakoribb az alsó végtag mélyvénáit érintő thrombosis distalis irányban csökkenő gyakorisággal, valamint a felszíni thrombophlebitis. Behcet-kórban előfordulhat Budd–Chiari-szindróma, illetve egyébként ritka lokalizációjú thrombosisok, mint például a vena cava inferior és superior és az agyi sinusoidok területén, amelyek igen kedvezőtlen prognózisúak [41]. Érdekes megfigyelés, hogy a thrombosisok lassan fejlődnek ki, sokáig szerény tünetekkel járnak. Az alsó végtagi thrombosisok ritkán okoznak embolisatiót. Ennek az lehet az oka, hogy szélesen, szívósan tapadó, szervülő thrombusokról van szó, amelyeknek ritkán van szabad szélük. Ezzel is magyarázható, hogy nem látják szükségét tartós antikoaguláns kezelés bevezetésének annak ellenére, hogy a recidíva gyakori [7]. Bár az alsó végtagi thrombosisok okozta embolisatio ritka, az arteria pulmonalisokban „in loco” thrombusképződés előfordul, s ennek követ-

kezményei a pulmonalis emboliáéval azonosak. A pulmonalis artériában aneurysma is kialakulhat az érfal gyulladása következtében. A pulmonalis érintettség magas mortalitással jár. Felismerését a jellegzetes klinikai tünetek, mellkasröntgen és CT-vizsgálat segítik [42].

Az artériás rendszer aneurysmái a perifériás artériákban, a carotisokban, az agyi artériákban és a koszorúerekben egyaránt kialakulhatnak. Meglepő, hogy az antikoaguláns kezelés szerepét mélyvénás thrombosisban (MVT) mindeddig kontrollált tanulmányban nem vizsgálták. Igazolták azonban, hogy az ismételt thrombosis 46%-ban, posztthrombotikus szindróma 22%-ban jelentkezik. A recidív MVT kialakulása szempontjából az immunszuppresszív azathioprin- vagy ciklofoszfamidkezelésnek szignifikáns rizikót csökkentő hatása volt, míg az antikoaguláns kezelésnek nem [43]. Egy másik megfigyelés azt mutatta, hogy immunszuppresszív kezelés mellett a MVT-recidíva 12%, antikoaguláns kezelés mellett 75%, a kombinált csoportban 5,9% volt [44]. A szerzők a megfigyelések birtokában javasolják a tartós antikoaguláns kezelést. A vascularis tünetekkel járó Behcet-kórt antifoszfolipid-szindrómától és más trombofil állapotoktól kell elkülöníteni.

Kardiális tünetek

Behcet-kórban pericarditis, myocarditis, endocarditis fordul elő, ez utóbbi következtében valvulopathia, amely leginkább aorta regurgitációhoz vezet. Ezeket túl intrakardiális thrombus, endomyocardialis fibrosis, coronaria arteritis jöhet létre, mely infarktushoz vezethet. Aneurysma kialakulhat a koszorúerekben vagy a Valsalva-sinusokban. Egy francia munkacsoport 807 gondozott Behcet-kóros beteg közül 52 esetben (6%) talált kardiális manifesztációt. Az esetek egyharmadában a kardiális esemény volt a betegség első tünete. Azt találták, hogy kardiális tünet sokkal gyakrabban fordult elő férfiakban, mint nőkben. Gyakrabban társult a szívszövődményekhez perifériás artériás vagy vénás esemény. Az ötéves túlélés kardiális érintettség esetén szignifikánsan alacsonyabb volt. A betegek egynegyede halt meg öt éven belül, legnagyobb részük éppen az adott kardiális manifesztáció miatt. Ezt a magas mortalitású csoportot immunszuppresszív és antikoaguláns kezelésben részesítették, valamint kolchicint is kaptak [45].

Központi idegrendszeri tünetek

A központi idegrendszeri tünetek változatosak, és felismerésük nem könnyű. Lehetnek aszimptomásak vagy szubklinikusak. Ezzel magyarázható, hogy egyes szerzők a gyakoriságot a betegek 5–10%-ában, míg mások 10–50%-ában jelölik meg. Az agyi eltérések 80%-a parenchymás jellegű, 20%-a nem parenchymás, döntően vascularis jellegű, amely sinusthrombosisban, agyi aneurysmákban nyilvánul meg. A parenchymás elváltozások leggyakoribb klinikai tünetei (lokalizációtól függően): piramisjel, hemiparesis, viselkedési zavar, kog-

nitív diszfunkció, vizelet- és székletindítási és -tartási zavar, valamint impotencia. Meningoencephalitis epilepszia képében léphet fel. A vascularis eltérések fejfájással és agnyomás-fokozódás tüneteivel hívják fel magukra a figyelmet. A liquorban magas fehérjetartalom és sejtszám rossz prognosztikai jel. Jelenleg legszenzitívebbnek a képpalkotók közül az MRI-t tarthatjuk. Leggyakrabban a mesodiencephalicus junctio és a pontobulbaris régió érintett. A fehérállományi laesiók magas jelintenzitású multiplex kis fókuszokként jelennek meg a T2-súlyozott képeken. Gyakran kiterjedtek és konfluáló jellegűek. Nem jellemző a periventricularis predilekció. Érdekes, hogy szemben a bőr- és nyálkahártyafekélyekkel, a neurológiai tünetek szövettani vizsgálata során perivascularis lymphocytás infiltrációt mutattak ki a vénák, venulák és kapillárisok hálózatában, ritkábban a kis artériák körül. A késői laesio szöveti képében gliosis, atrophia és a meninxek fibrosisa jelenik meg. Ritkább, de rossz prognózisa utal a gerincvelő érintettségére. A perifériás idegeket érintő tüneteknek a szindrómával való összefüggését nehéz bizonyítani [46, 47].

Kezelés

A Behcet-kór ritkasága és változatos megjelenése miatt alig találkozzunk randomizált, kontrollált tanulmánnyal e kórképre vonatkozóan. A jelenleg elfogadott gyógyszeres kezelés alapját aktív szakaszban a szteroidok képviselik. A szteroidok alkalmazhatók monoterápiaként vagy kombinációban, szisztémásan vagy lokálisan. Nincs azonban meggyőző bizonyíték e szerek hosszú távú hatékonyságára, illetve arra vonatkozóan, hogy a relapsusok számát csökkentik-e. GI-Behcet-kórban azt találták, hogy egy hónappal a kezelést követően 46% teljes, 43% a parciális remisszió aránya, 11% azonban nem reagál a kezelésre. Három hónap múlva a szteroidra adott válasz aránya 41%-ra csökken, 46% szteroid dependens marad és 7%-ban a sebészi kezelés nem kerülhető el. A szteroidon túl elfogadott a Behcet-kór kezelésében a kolchicin, bár önmagában ritkán elégséges. GI-tünetek esetén szulfasalazin vagy mesalazin adható. Immunszuppresszív szerek közül szteroidspóroló hatással bír az azathioprin. A szemészeti irodalomban jó eredményeket közölnek esetszerűen cyclosporin A, tacrolimus, mycophenolat mofetil, azathioprin, TNF-alfa-gátlók alkalmazásával. A vakság megelőzése sokszor igényel tartós, néha agresszív kezelési stratégiát, azonban az immunszuppresszív szerek közül csak a cyclosporin A adható szemészeti indikációval. Az indikációs korlát jelentősen nehezíti a vakság elleni küzdelmet. Az egyéb szövődmények megoldása műtéti, ami azonban ismételten a gyulladás fellángolását provokálja, ezért megelőzésük a legcélravezetőbb, amelyben a korai, hatásos immunszuppresszív kezelés a főszerep.

Vascularis, kifejezett vasculitises tünetek esetén nem kerülhető el a ciklofoszfamid adása. Ma már néhány kivételtől eltekintve csak Behcet-kórban támogatott a

cyclosporin A, amely kedvező hatású valamennyi manifesztáció esetében.

A patogenezis molekuláris mechanizmusainak feltárása világított rá olyan terápiás célpontok lehetőségére, mint a gyulladáshoz citokinek vagy gyulladást közvetítő sejtek. Halmozódnak a tapasztalatok a TNF- α -gátlók alkalmazásával. Az infliximab, adalimumab és entanercept vonatkozásában kedvező eredményekről számoltak be. Habár e citokin szerepét az uveitis kialakulásában egyértelműen tisztázták, még a vaksággal fenyegető szemtünetek esetére se terjesztették ki a TNF- α -gátló kezelések indikációját. A B-sejt-depletáló rituximab lehetséges hatásának elvi alapját az AECA jelenléte képezi, ezzel is kedvező eredményekről számoltak be. Próbálkozás történt az IL-1 β gátlására is, eddig kedvező eredményekkel. További lehetőség a Th17-asszociált citokinek blokkolása, de felmerült a hősokkfehérjékkel való toleranciakeltés lehetséges terápiás jelentősége is [48, 49].

A terápia szempontjából fontos az indikáció, illetve a terápia hatásosságának kérdése. Ennek céljából, mint több más szindrómában, kidolgozták az aktivitást mérő egységes pontrendszert (Behcet's Disease Current Activity Form), amely nemzetközi validálás (International Study Group for Behcet's Disease) során értékelhetőnek bizonyult [50].

Következtetések

A Behcet-kór ritka, de magas morbiditással és mortalitással járó megbetegedés, amely elsősorban a fiatal, aktív keresőképes felnőtteket érinti. Ezért mindenképpen kiemelt figyelmet érdemel. Egy eddig nem publikált eredményünk szerint a két intézményben az elmúlt három év alatt 16 definitív Behcet-kóros beteget vettünk közös gondozásba a főváros és környékének vonzáskörzetéből. Ha feltételezzük, hogy hazánkban nincsenek nagy differenciák az előfordulás gyakoriságában, a nyugati és keleti térség potenciális betegeivel is számolva megközelítőleg 50–60 Behcet-szindrómás beteg valószínűsíthető hazánkban. Ez 10 millió lakosra számolva gyakoriságát illetően a francia prevalencia adataihoz mérhető. Azt feltételezzük továbbá, hogy sok a fel nem ismert beteg, és ritkaságára való tekintettel messze aluldiagnosztizált a betegség. Feltételezzük, hogy a nem centrumszintű szemészeti ellátóhelyeken az idiopathiás krónikus uveitises betegek között, a visszatérő oligoarthritis miatt látott reumatológiai esetek között és a gasztroenterológiai szakrendeléseken a gyulladáshoz tartozó tünetekkel, fekélyekkel jelentkezők között több definitív vagy inkomplett Behcet-kóros beteg lehet. Az újabb, innovatív készítmények kedvezőbb gyógyulási eséllyel kecsegtetnek. Mindezeket tekintetbe véve elengedhetetlennek tarjuk hazai Behcet-regiszter kidolgozását és aktualizálását.

A közleményben szereplő fotókat *Széles Éva*, a Szemészeti Klinika fotográfusa készítette.

Irodalom

- [1] *Behcet, H.*: Über rezidivierende Aphthose, durch ein virus verursachte Geschwüre am Mund, am Auge und an den Genitalien. Dermatol. Wochenschr., 1937, 105, 1152–1157.
- [2] *Zouboulis, C. C.*: Epidemiology of Adamantiades-Behcet Disease. Ann. Med. Interne (Paris), 1999, 150, 488–498.
- [3] *Cho, S. B., Cho, S., Bang, D.*: New insights in the clinical understanding of Behcet's disease. Yonsei Med. J., 2012, 53, 35–42.
- [4] *Yurkadul, S., Yazici, Y.*: Epidemiology of Behcet's syndrome and regional differences in disease expression. In: Yazici, A., Yazici, H. (eds.). Behcet's syndrome. 1th ed., Springer, New York, 2010, 35–52.
- [5] *Koné-Paut, I., Yurdakul, S., Bababri, S. A., et al.*: Clinical features of Behcet's disease in children: an international collaborative study of 86 cases. J. Pediatr., 1998, 132, 721–725.
- [6] *Sungur, G., Hazirolan, D., Hekimoglu, E., et al.*: Late-onset Behcet's disease: Demographic, clinical, and ocular features. Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol., 2010, 248, 1325–1330.
- [7] *Bang, D. S., Oh, S. H., Lee, K. H., et al.*: Influence of sex on patients with Behcet's disease in Korea. J. Korean Med. Sci., 2003, 18, 231–235.
- [8] *Wallace, G. R., Niemczyk, E.*: Genetics in ocular inflammation – basic principles. Ocul. Immunol. Inflamm., 2011, 19, 10–18.
- [9] *Verity, J. H., Marr, J. E., Ohno, S., et al.*: Behcet's disease, the Silk Road and HLA-B51: historical and geographical perspectives. Tissue Antigens, 1999, 54, 213–220.
- [10] *Meguro, A., Inoko, H., Ota, M., et al.*: Genetics of Behcet disease inside and outside the MHC. Ann. Rheum. Dis., 2010, 69, 747–754.
- [11] *Mizuki, M., Ota, N., Kimura, S., et al.*: Triplet repeat polymorphism in the transmembrane region of the MICA gene: a strong association of six GCT repetitions with Behcet's disease. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1997, 94, 1298–1303.
- [12] *Mizuki, N., Meguro, A., Ota, M., et al.*: Genome-wide association studies identify IL23R-IL12RB2 and IL10 as Behcet's disease susceptibility loci. Nat. Genet., 2010, 42, 703–706.
- [13] *Direskeneli, H.*: Behcet's disease: infectious aetiology, new autoantigens, and HLA-B51. Ann. Rheum. Dis., 2001, 60, 996–1002.
- [14] *Kaneko, F., Oyama, N., Yanagihori, H., et al.*: The role of streptococcal hypersensitivity in the pathogenesis of Behcet's disease. Eur. J. Dermatol., 2008, 18, 489–498.
- [15] *Lee, J., Wu, W., Lee, H., et al.*: The cross-reactivity of anti human α -enolase antibody in the sera of Behcet's disease patients to Streptococcus sanguis antigen. Korean J. Invest. Dermatol., 2005, 12, 83–92.
- [16] *Moon, C. M., Cheon, J. H., Shin, J. K., et al.*: Prediction of free bowel perforation in patients with intestinal Behcet's disease using clinical and colonoscopic findings. Dig. Dis. Sci., 2010, 55, 2904–2911.
- [17] *Galeone, M., Colucci, R., D'Erme, A. M., et al.*: Potential infectious etiology of Behcet's disease. Patholog. Res. Int., 2012, 2012, ID 595380, doi: 10.1155/2012/595380
- [18] *Mendoza-Pinto, C., Garcia-Carrasco, M., Jiménez-Hernández, M., et al.*: Etiopathogenesis of Behcet's disease. Autoimmunity Rev., 2010, 9, 241–245.
- [19] *Hatemi, G., Yazici, H.*: Behcet's syndrome and micro-organisms. Best Pract. Res. Clin. Rheumatol., 2011, 25, 389–406.
- [20] *Lee, K. H., Chung, H. S., Kim, H. S., et al.*: Human alpha-enolase from endothelial cells as a target antigen of anti-endothelial cell antibody in Behcet's disease. Arthritis Rheum., 2003, 48, 2025–2035.
- [21] *Krause, I., Weinberger, A.*: Behcet's disease. Curr. Opin. Rheumatol., 2008, 20, 82–87.
- [22] *Pay, S., Simsek, I., Erdem, H., et al.*: Immunopathogenesis of Behcet's disease with special emphasize on the possible role on antigen presenting cells. Rheumatol. Int., 2007, 27, 417–424.
- [23] *Abn, J. K., Yu, H. G., Chung, H., et al.*: Intraocular cytokine environment in active Behcet uveitis. Am. J. Ophthalmol., 2006, 142, 429–434.
- [24] *Geri, G., Terrier, B., Rosenzweig, M., et al.*: Critical role of IL-21 in modulating TH17 and regulatory T cells in Behcet disease. J. Allergy Clin. Immunol., 2011, 128, 655–664.
- [25] *Jiang, S., Liu, X., Luo, L., et al.*: Serum levels of Th17-related cytokines in Behcet disease patients after cataract surgery. Mol. Vis., 2011, 17, 1425–1430.
- [26] *Shim, J., Lee, E. S., Park, S., et al.*: CD4(+) CD25(+) regulatory T cells ameliorate Behcet's disease-like symptoms in a mouse model. Cytotherapy, 2011, 13, 835–847.
- [27] *Kapsimali, V. D., Kanakis, M. A., Vaiopoulos, G. A., et al.*: Etiopathogenesis of Behcet's disease with emphasis on the role of immunological aberrations. Clin. Rheumatol., 2010, 29, 1211–1216.
- [28] *Suzuki Kurokawa, M., Suzuki, N.*: Behcet's disease. Clin. Exp. Med., 2004, 4, 10–20.
- [29] Criteria for diagnosis of Behcet's disease. International Study Group for Behcet's Disease. Lancet, 1990, 335, 1078–1080.
- [30] *Mat, M. C., Göksugur, N., Engin, B., et al.*: The frequency of scarring after genital ulcers in Behcet's syndrome: a prospective study. Int. J. Dermatol., 2006, 45, 554–556.
- [31] *Akova, Y. A., Göngör, S. G.*: Ocular involvement in Behcet Disease. In: Khatami, M. (ed.). Inflammation, chronic disease and cancer-cell and molecular biology, immunology and clinical bases. InTech, 2012, 391–415. <http://intechopen.com/books/inflammation-chronic-disease-and-cancer-cell-and-molecular-biology-immunology-and-clinical-bases>
- [32] *Tugal-Tutkun, I., Onal, S., Altan-Yaycioglu, R., et al.*: Uveitis in Behcet disease: an analysis of 880 patients. Am. J. Ophthalmol., 2004, 138, 373–380.
- [33] *Dinc, A., Karaayvaz, M., Caliskaner, A. Z., et al.*: Dermographism and atopy in patients with Behcet's disease. J. Investig. Allergol. Clin. Immunol., 2000, 10, 368–371.
- [34] *Vaiopoulos, G., Konstantopoulou, P., Evangelatos, N., et al.*: The spectrum of mucocutaneous manifestation in Adamantiades-Behcet's disease in Greece. J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol., 2010, 24, 434–438.
- [35] *Cheon, J. H., Han, D. S., Park, J. Y., et al., Korean IBD Study Group*: Development, validation, and responsiveness of a novel disease activity index for intestinal Behcet's disease. Inflamm. Bowel Dis., 2011, 17, 605–613.
- [36] *Lee, S. K., Kim, B. K., Kim, T. I., et al.*: Differential diagnosis of intestinal Behcet's disease and Crohn's disease by colonoscopic findings. Endoscopy, 2009, 41, 9–16.
- [37] *Cheon, J. H., Kim, E. S., Shin, S. J., et al.*: Development and validation of novel diagnostic criteria for intestinal Behcet's disease in Korean patients with ileocolonic ulcers. Am. J. Gastroenterol., 2009, 104, 2492–2499.
- [38] *Filik, L., Biyikoglu, I.*: Differentiation of Behcet's disease from inflammatory bowel diseases: anti-Saccharomyces cerevisiae antibody and anti-neutrophilic cytoplasmic antibody. World J. Gastroenterol., 2008, 14, 7271.
- [39] *Hatemi, G., Fresko, I., Tascilar, K., et al.*: Increased enthesopathy among Behcet's syndrome patients with acne and arthritis: an ultrasonography study. Arthritis Rheum., 2008, 58, 1539–1545.
- [40] *Yazici, H., Tuzlaci, M., Yurkadul, S.*: A controlled survey of sacroiliitis in Behcet's disease. Ann. Rheum. Dis., 1981, 40, 558–559.
- [41] *Melikoglu, M., Urgulu, S., Tascilar, K., et al.*: Large vessel involvement in Behcet's syndrome. A retrospective survey. Ann. Rheum. Dis., 2008, 67 (SII), 67.
- [42] *Hamuryudan, V., Er, T., Seyahi, E., et al.*: Pulmonary artery aneurysms in Behcet syndrome. Am. J. Med., 2004, 117, 867–870.
- [43] *Kabraman, O., Celebi-Onder, S., Kamali, S., et al.*: Long-term course of deep venous thrombosis in patients with Behcet's disease. Arthritis Rheum., 2003, 48 (Suppl 9), S385.

- [44] *Abm, J. K., Lee, Y. S., Jeon, C. H., et al.*: Treatment of venous thrombosis associated with Behcet's disease: immunosuppressive therapy alone versus immunosuppressive therapy plus anti-coagulation. *Clin. Rheumatol.*, 2008, 27, 201–205.
- [45] *Geri, G., Weschler, B., Thi Huong, du L., et al.*: Spectrum of cardiac lesions in Behcet disease: a series of 52 patients and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*, 2012, 91, 25–34.
- [46] *Alkan, A., Goktan, A., Karıncaoglu, Y., et al.*: Brain perfusion MRI findings in patients with Behcet's disease. *Sci. World J.*, 2012, doi: 10.1100/2012/261502
- [47] *Al-Araji, A., Kidd, D. P.*: Neuro-Behcet's disease: epidemiology, clinical characteristics, and management. *Lancet Neurol.*, 2009, 8, 192–204.
- [48] *Köse, O.*: Development of immunopathogenesis Strategies to Treat Behcet's disease. *Patholog. Res. Int.*, 2012, 2012, 261989. Doi: 10.1155/2012/261989
- [49] *Heo, J., Sepah, Y. J., Yohannan, J., et al.*: The role of biologic agents in the management of non-infectious uveitis. *Expert Opin. Biol. Ther.*, 2012, 12, 995–1008.
- [50] *Lawton, G., Bhakta, B. B., Chamberlain, M. A., et al.*: The Behcet's disease activity index. *Rheumatology (Oxford)*, 2004, 43, 73–78.

(Kiss Emese dr.,
Budapest, Frankel Leó út 38–40., 1023
e-mail: drkissemesse@freemail.hu)

(Dohán Judit dr.,
Budapest, Tömör u. 25–29., 1083
e-mail: kodoju@gmail.com)

A Magyar Endokrinológiai és Anyagcsere Társaság (MEAT) pályázatot hirdet a 2013. évi Ifjúsági-díj elnyerésére

Pályázati feltételek:

- (1) A pályázó életkora a pályázat beadásakor nem haladhatja meg a 35 évet.
- (2) Pályázni a tárgyévben, vagy az azt megelőző évben megjelent vagy közlésre elfogadott dolgozattal lehet.
- (3) A pályázatra benyújtott dolgozat témájának az endokrinológia, neuroendokrinológia tárgykörébe kell tartoznia.
- (4) Hazai laboratóriumban készült és önállóan végzett munka előnyben részesül.
- (5) Többszerzős munka esetén a pályázónak a dolgozat első szerzőjének kell lennie.
- (6) MEAT-tagság

A pályázónak előzetesen tájékoztatnia kell a társszerzőket a dolgozat pályázatra történő benyújtásáról.

A pályázat beküldési határideje: 2013. április 15.

Az Ifjúsági-díjat – díszoklevél és 150 000 Ft pénzzutalom – évente egy pályázó nyerheti el.

A díj odaítélésére a MEAT elnöke által felkért bírálóbizottság tesz javaslatot, a végleges döntést a MEAT vezetősége hozza meg.

A pályázatot a megjelent/elfogadott dolgozat elektronikus változatával együtt a MEAT főtítkárához
(Dr. Tóth Miklós, Semmelweis Egyetem, II. Belgyógyászati Klinika, e-mail: totmik@bel2.sote.hu) kell benyújtani.