

Behçet Hastalığının Deri ve Mukoza Belirtileri

Erkan Alpsoy

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı

Özet

Behçet hastalığı, deri ve mukoza belirtilerinin yanında göz ve eklemler başta olmak üzere çok sayıda organı tutabilme özelliği gösteren sistemik bir hastalıktır. Temel patolojisi vaskülit olan hastalık, tekrarlayan ataklarla kronik bir seyir izlemektedir. Kesin tanı koydurucu laboratuvar bulguları olmadığından tanı klinik bulgulara dayanmaktadır. Bu amaçla kullanılan değişik tanı kriterlerinin ortak özelliği, hastalığın tanısının deri ve mukoza belirtileri ve özellikle de oral ve genital ülserler, deri belirtileri ve paterji testi pozitifliğinin üzerine kurgulanmasıdır.

Ağrılı ve yineleyici özellikteki oral ve genital ülserler, klinik olarak rekürren aftöz stomatit ile benzer olmakla birlikte daha sık tekrarlanma ve çok sayıda olma eğilimi gösterir. Deri belirtileri değişken olup, en sık eritema nodosum benzeri lezyonlar, papülopüstüller lezyonlar, yüzeysel tromboflebit, ekstragenital ülser, paterji reaksiyonu ve diğer vaskülitik deri belirtileri (Sweet sendromu benzeri, pyoderma gangrenozum benzeri, eritema multiforme benzeri lezyonlar, palpabl purpurik lezyonlar, subungual infarktlar ve hemorajik bülleler, fronkül ve apseler) gözlenir.

Deri ve mukoza belirtileri Behçet hastalığını karakterize eden en önemli bulgulardandır. Hastalığın başlangıcında ya da herhangi bir döneminde en sık saptanan ve hastalığın tanısında da son derece önemli olan belirtilerdir. Oral ve genital ülserler, deri belirtileri, göz belirtileri ve eklem bulguları hastalığın görüldüğü tüm ülkelerde en sık saptanan semptomlardır. Eritema nodosum benzeri lezyonlar ve papülopüstüller lezyonlar ise hastalığın en sık gözlenen deri belirtileridir. Hastalığın en sık başlangıç semptomu hemen tüm dünyada oral ülser olarak bildirilmiştir. Yine genital ülser ve deri belirtilerinden özellikle eritema nodosum benzeri lezyonlar başlangıç semptomu olarak saptanabilmektedir. Hastaların çoğunda, deri ve mukoza belirtileri ciddi organ tutulumundan önce ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle hastalığın deri ve mukoza belirtilerinin iyi bilinmesi erken tanı ve gelişebilecek ciddi komplikasyonların önlenmesi açısından büyük önem taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: Behçet hastalığı, deri ve mukoza belirtileri, derleme

Alpsoy E. Behçet hastalığının deri ve mukoza belirtileri. TÜRKDERM 2003; 37: 92-99

Summary

Behçet's disease is a chronic, relapsing, multi-systemic inflammatory process with the clinical features of mucocutaneous lesions and ocular, articular as well as further miscellaneous organ involvement. Basic pathological process of the disease is vasculitis. Because of the lack of a universally recognized pathognomonic laboratory test, the diagnosis of the disease is primarily based on clinical criteria. Various criteria have been used, and all of them rely heavily on mucocutaneous manifestations in particular oral and genital ulcers, cutaneous vasculitic lesions and the pathergy test.

Recurrent and painful ulcers of the oral and genital mucosa in patients with Behçet's disease are identical to aphthae in appearance, but they tend to be more frequent and occur in crops. The cutaneous lesions of the disease are varied and include erythema nodosum-like lesions, papulopustular lesions, superficial thrombophlebitis, extragenital ulcerations, reactivity of the skin to injection (pathergy reaction) and other cutaneous vasculitic lesions e.g. Sweet's syndrome-like, pyoderma gangrenosum-like, erythema multiforme-like lesions, palpable purpura, subungual infarctions, hemorrhagic bullae, furuncles, and abscesses.

Mucocutaneous lesions constitute the hallmark of Behçet's disease. The high frequency of oral and genital ulcers and cutaneous lesions at any stage in the course of the disease, or as onset signs confirm the importance of these clinical features for the diagnosis. Oral and genital ulcers, cutaneous lesions and ocular lesions together with arthropathy are the most frequent features of the disease, and erythema nodosum-like lesions and papulopustular lesions are the most commonly observed cutaneous lesions in all countries. Oral ulcers represent the onset feature of the disease in the majority of the patients worldwide. Genital ulcers and cutaneous lesions, especially erythema nodosum-like lesions, may also occur as onset lesions. In the majority of patients, mucocutaneous lesions appear before potentially severe organ involvement occur. Therefore, familiarity with the cutaneous spectrum is mandatory for early diagnosis which would prevent the patients from most of the hazardous results of Behçet's disease.

Key Words: Behçet's disease, mucocutaneous lesions, review

Alpsoy E. Mucocutaneous lesions of Behçet's disease. TÜRKDERM 2003; 37: 92-99

Alındığı Tarih: 02.12.2002 - **Kabul Tarih:** 17.02.2003

Yazışma Adresi: Doç.Dr.Erkan Alpsoy, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı, 07070 Antalya
Tel: (0242) 227 43 43 / 22101, Fax: (0242) 227 44 90, e-mail: alpsoy@med.akdeniz.edu.tr

Behçet hastalığı (BH), ilk kez 1937 yılında bir Türk dermatoloğu olan Dr. Hulusi Behçet tarafından oral ve genital ülserlerle birlikte hipopiyonlu üveitten oluşan üç semptomlu bir kompleks olarak tanımlanmıştır¹. Sonraki çalışmalar hastalığın bu üç bölge ile sınırlı kalmayıp sistemik bir seyir göstererek eklemeleri, pulmoner, gastrointestinal, ürogenital, kardiyak, ve santral sinir sistemini tutabileceğini ortaya çıkarmıştır. Temel patolojisi vaskülit olan hastalık, yineleyen ataklarla kronik bir seyir izlemektedir. Hastalığın etiyojisi tam olarak bilinmemekle birlikte, infeksiyöz ajanlar (herpes simpleks virus tip 1 ve bazı Streptokok suşları), damar endotel patolojileri, immünolojik ve çevresel faktörler, hormonlar ve pıhtılaşma bozuklukları gibi birçok neden suçlanmıştır. Etiyolojide genetik faktörlerin de rol oynayabileceği hastaların HLA doku antijenlerinden özellikle HLA-B51 ile ilişkisi saptandıktan sonra gündeme gelmiştir. Bugün için üzerinde en çok durulan hipotez, hastalığın viral, bakteriyel veya diğer bir antijenle tetiklenen ve genetik olarak hastalığa yatkınlık gösteren kişilerde ortaya çıkan otoimmün bir reaksiyon olduğu yönündedir²⁻⁵.

Hastalık için kesin tanı koydurucu laboratuvar ve histopatolojik bulgular olmadığından tanı klinik bulgulara dayanmaktadır. Bu amaçla kullanılan değişik tanı kriterlerinin ortak özelliği, hastalığın tanısının deri ve mukoza bulguları ve özellikle de oral ve genital ülserler, deri belirtileri ve paterji testi pozitifliğinin üzerine kurgulanmasıdır. Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu'nun 1990 yılında tanımladığı⁶ ve uluslararası alanda kabul görmüş⁷ yeni tanı kriterleri son yıllarda en fazla tercih edilen kriterlerdir (Tablo I).

Genellikle ikinci on yılın sonlarında başlayan hastalık, en sık olarak 20-40 yaşları arasında görülmektedir. Başlangıçta, Türkiye⁸ ve Japonya⁹ kaynaklı çalışmalarda hastalık erkeklerde daha sık rapor edilmişse de, son 20 yıl içindeki araştırmalar hastalığın neredeyse her iki cinsten eşit olarak görüldüğüne işaret etmektedir¹⁰⁻¹³. Günümüzde yalnızca arap ülkelerinde erkek hakimiyeti göze çarpmaktadır. Bunda bilinen katı din kuralları ve sosyal

etkenler, örneğin erkek doktorların kadın hastaları muayene etmemesi rol oynuyor olabilir. BH hemen hemen tüm dünyada görülmekle birlikte özellikle Türkiye, İsrail, Yunanistan ve Kıbrıs gibi Akdeniz ülkeleri, Ortadoğu ülkeleri ve Japonya, Kore gibi uzakdoğu ülkelerinde diğer ülkelere göre daha sık görülmektedir. Yapılan araştırmalarda Japonya'da prevalans 1/10.000 iken İngiltere'de 1/100.000' den daha az olarak saptanmıştır¹⁰. Türkiye'de ise hastalığın prevalansı ile ilgili çalışmalarda; 4-37/10.000 arasında değişen oranlar bildirilmiştir¹⁴⁻¹⁶.

BH erkeklerde daha şiddetli bir klinik seyir izlemektedir¹⁰⁻¹⁷. Yine hastalığın erken yaşta ortaya çıkması ve HLA-B51 pozitifliği kötü prognoz nedenleri olarak bildirilmiştir¹⁰. Göz tutulumu, papülopüstüler lezyonlar (PPL) ve tromboflebit erkek hastalarda daha sık gözlenir. Puberte öncesi ve 50 yaş sonrasında nadiren gelişen hastalık, kadınlarda genellikle daha hafif bir klinik seyir gösterir. Göz tutulumu dışındaki klinik bulgular zamanla düzelmeye eğilimi gösterir. Merkezi sinir sistemi tutulumu ve görmeyi tehdit eden göz tutulumu, hastalığı daha geç yaşlarda (40 yaş ve üzerinde) başlayanlarda nadiren ortaya çıkar¹⁷⁻¹⁹. Son yıllardaki çalışmalar¹⁰⁻²⁰ özellikle merkezi sinir sistemi, akciğer ve büyük damarların tutulumu ve barsak perforasyonu nedeniyle hastalığın artmış bir ölüm hızına sahip olduğunu göstermektedir. Gecikmiş tanı ve tedavi, ölüm oranını arttıran önemli bir risk olarak karşımıza çıkmaktadır.

Deri ve mukoza belirtileri BH'nı karakterize eden en önemli bulgulardandır. Hastalığın başlangıcında ya da herhangi bir döneminde en sık saptanan ve hastalığın tanısında da son derece önemli olan belirtilerdir. Oral (%92-100) ve genital ülserler (%57-93), deri belirtileri (%38-99), göz belirtileri (%29-100) ve eklem bulguları (%16-84) hastalığın görüldüğü tüm ülkelerde en sık saptanan semptomlardır. Eritema nodozum benzeri lezyonlar (%15-78) ve papülopüstüler lezyonlar (%28-96) ise hastalığın en sık gözlenen deri belirtileridir¹⁰⁻²¹. Hastalığın en sık başlangıç semptomu hemen tüm dünyada oral ülser olarak bildirilmiştir (%47-86)^{10,22}. Yine genital

Tablo I: Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu'nun tanımladığı tanı kriterleri*

1-Tekrarlayan oral mukoza ülserleri; 1 yıl içerisinde en az 3 kez tekrarlayan, hastanın veya doktorun tanımladığı minör, major veya herpetiform ülserler,
2-Tekrarlayan genital ülserler; hastanın veya doktorun tanımladığı genital ülser veya sikatrasi,
3-Göz lezyonları; ön veya arka üveit, retinal vaskülit veya biomikrokopi ile vitreusta hücre saptanması,
4-Deri lezyonları; hastanın tanımladığı ya da hekimin saptadığı eritema nodozum, steroid tedavisinde olmayan erişkin hastalarda hekimin saptadığı papülopüstüler lezyonlar, psödofolikülit veya akneiform nodüller gibi deri lezyonları,
5-Paterji testinin pozitifliği; 24-48 saat sonra okunan testin pozitif olması.

*Tekrarlayan oral ülserlere ek olarak en az iki bulgunun daha olması Behçet hastalığı tanısını koydurmaktadır.

ülser (%0-18) ve deri belirtilerinden özellikle eritema nodozum benzeri lezyonlar (0-19%) başlangıç semptomu olarak saptanabilmektedir. Deri paterji reaksiyonu hastalığa özgü bir bulgudur. Ancak coğrafik olarak belirgin farklılıklar göstermekte ve pozitifliği toplumdan topluma değişmektedir (%6-71)¹⁰.

1. Oral Mukoza Ülseleri

Ağrılı ve yineleyici özellikteki oral ülseler (OÜ), hastalığın en önemli semptomlarından. Hastalar tek ya da çok sayıda OÜ'e sahiptir ve bu lezyonlar genellikle bir kaç hafta içinde iyileşip, gün ya da aylar içinde tekrarlama özelliği gösterir. Klinik olarak rekürren aftöz stomatit (RAS) ile benzer olmakla birlikte, daha sık tekrarlama ve yaygın seyretme eğilimi gösterir²³. Artmış sayıda OÜ (aynı anda 6 ve daha fazla), lezyon çaplarının birbirinden farklı olması (herpetiform ülselerden major ülselere kadar değişen spektrum), lezyon çevresinde belirgin eritemli halka ve yumuşak damak ve orofarenks tutulumunun Behçet hastalarının OÜ'nin RAS'den ayırımında önemli kriterler olduğu ileri sürülmüştür²⁴. Bang ve ark.²⁵ RAS'li 67 olguyu prospektif olarak izlemiş ve bu hastalardan 35'inde (%52.2) ortalama 7.7 yıl sonra BH belirtilerinin geliştiğini gözlemişlerdir. Yine progresif hastalarda lezyonların yıllık sıklığını 9.8 olarak saptamışlardır.

Bir yıl içerisinde en az 3 kez yineleme özelliği gösteren OÜ, tanıda en önemli kriter olarak kabul edilir²⁶. Hastalığın başlangıcında ya da herhangi bir döneminde en sık saptanan ve hastalığın tanısında da son derece önemli olan OÜ, Behçet hastalarının hemen tümünde gözlenir. OÜ, Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu'nun birçok ülkeden elde ettiği verilere göre hastaların %97-99'unda bulunmaktadır⁶. OÜ diğer belirtiler olmaksızın tek başına yıllarca sürebilir. Bu nedenle, özellikle Akdeniz ve Uzak Asya ülkelerinde RAS'li hastaların BH geliştirme olasılığı nedeniyle dikkatle izlenmesi gerekmektedir^{22,25}.

Genellikle dudak ve yanak mukozası, yumuşak damak ve dilin ventral yüzü gibi ağız mukozasının keratinizasyon göstermeyen bölgelerine lokalize olurlar. Sert damak, diş etleri ve dilin dorsal yüzü gibi keratinize bölgeler daha az sıklıkla tutulur. Tonsil ve farenks yerleşimi nadir de olsa görülebilir. Ağrı en önemli semptomdur ve zaman zaman beslenme güçlüğüne yol açabilir. OÜ, yuvarlak ya da oval, eritemli ve ödemli lezyonlar halinde başlar ve 48 saat içerisinde hızla ülsere olurlar. Böylece oval-yuvarlak, kenarları ödemli ve eritemli bir hale ile çevrili, tabanı gri-sarı renkte ülseler/ler gelişir (Şekil 1). OÜ genellikle 1-4 hafta devam eder. Lokal travmalar yeni mukozal lezyonların gelişimini tetikleyebilir (Mukozal paterji reaksiyonu)²⁶⁻²⁹.

Oral mukoza ülseleri çaplarına göre üç grupta incelenir:

a) Minör ülseler; hastalığın seyrinde en sık görülen OÜ'dir. Tek ya da çok sayıda, çapları 1 cm'den küçük (sıklıkla 3-6 mm) olan ve genellikle 1-2 hafta içerisinde sikatris bırakmadan iyileşen yüzeysel ülselerdir. Sıklıkla dudak ve yanak mukozası, yumuşak damak ve dilin ventral yüzüne daha seyrek olarak da diş eti, sert damak ve dil dorsal yüzüne yerleşim gösterirler. Sayıları oldukça değişkendir.

b) Major ülseler; görünüm olarak minör ülselere benzemekle birlikte çapları 1 cm'den büyük olup, 10-40 gün veya daha uzun bir sürede ve sikatris ile iyileşir. Oral mukozada herhangi bir lokalizasyonda görülebilirler. Genellikle az sayıda olan major ülseler, minör ülselere göre daha derin yerleşimlidir.

c) Herpetiform ülseler; sayıları 100'e ulaşan, 1-2 mm çaplı, yüzeysel ve birbirleriyle birleşme eğilimi olan ülselerdir. Daha nadir görülen herpetiform ülseler, genellikle sikatris bırakmadan iyileşir.

OÜ'nin ayırıcı tanısında oral mukozada tekrarlayıcı özellikte ülsere neden olan diğer hastalıklar öncelikle düşünülmelidir. Herpes simpleks, RAS, eritema multiforme ve fiks ilaç erüpsiyonu bunların başlıcalarıdır. Herpes simplekste hep aynı yerde tekrarlama ve grube olma özelliği gösteren, küçük ve yüzlek ülseler karakteristiktir. Herpetiform özellikteki ülseler RAS ve BH'nın seyrinde de gözlenebilir. Bu nedenle Tzanck testi tanıda yol gösterici olabilir. Multinükleer dev hücrelerin gözlenmesi herpes simpleks için karakteristiktir. Bununla birlikte Herpes simpleks-PCR tanıda daha güvenilir bir testtir. Hedef benzeri lezyonların akral alanlarda ve periorifisyel alanda gözlenmesi ise eritema multiforme için tipiktir. Yuvarlak-oval eritemli bir zeminde erozyon ve lezyonun hep aynı



Şekil 1: Alt dudak mukozasında, oval-yuvarlak, tabanı gri-sarı renkte, çevresi eritemli çok sayıda oral ülsere.

lokalisasyonda şüpheli bir ilaç alımını takiben ortaya çıkması fiks ilaç erüpsiyonunu düşündürmelidir. Tüm bu hastalıklar ekarte edildiğinde RAS tanısına ulaşılacaktır. Unutulmamalıdır ki RAS, MAGIC sendromu, Reiter sendromu ve Sweet sendromunun yanısıra BH'nın bir belirtisi olarak karşımıza çıkabilir. RAS, demir eksikliği anemisi, vitamin B12 ve folik asit eksikliği, Crohn hastalığı ve ülseratif kolit gibi inflamatuvar barsak hastalıklarına sekonder olarak da gelişebilir. Yine OÜ lupus eritematosusun tanı kriterlerinden birisidir. Düzensiz, kenarları beyaz renkte olabilen "slit-like" ülserler, lupus eritematosuzlu hastaların yaklaşık yarısında gözlenir. Özellikle damağa lokalize olan bu ülserler sıklıkla sikatrisle sonlanırlar. RAS' in major formu Sutton hastalığı olarak da anılır. İyi sınırlı genellikle 1 cm'den büyük, derin ve zımbayla delinmiş gibi keskin sınırlı ülserlerdir. Sıklıkla nütropeni önemli nedenlerindedir. Ancak yukarıda sözü edilen hastalıklar nedeniyle de ortaya çıkabilirler. HIV enfeksiyonuna sahip hastalarda RAS sıklığında bir artış gözlenmez. Fakat lezyonlar daha derin ve çok sayıda olma eğilimindedir. Bu nedenle hastanın beslenmesinde zorluklara neden olarak ciddi kilo kaybına neden olabilir³⁰. Ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken diğer bir tanı ise ilk kez Jorizzo ve ark. ca tarif edilen "complex aphthosis"dir³¹. Burada BH'nın diğer sistemik bulguları olmaksızın oral ve genital ülserlerin ya da sadece genital ülserlerin (hemen daima sabit özellikte ve 3'den daha fazla sayıda) varlığı sözkonusudur. BH sıklıkla bu iki belirti ile başladığından ayırım oldukça güçtür. Bu yüzden kompleks aftozisli olguların ülkemiz koşullarında düzenli aralıklarla BH gelişimi yönünden takip edilmesi izlenecek en akılcı yol olarak görülmektedir.

2. Genital Ülserler

Dr. Hulusi Behçet tarafından tanımlanmış orijinal üç semptomdan birisi olan genital ülserler (GÜ), BH'ni karakterize eden en önemli bulgulardandır ve hastaların %57-93'ünde gözlenir¹⁰. Genellikle papülopüstül şeklinde başlar ve hızla ülsere olurlar. GÜ'un görünümü ve seyri OÜ'e benzer. Ancak genellikle daha derindirler ve daha az sıklıkta tekrarlama özelliği gösterirler (Şekil 2). Derin yerleşimli ülserler sikatrisle sonlanabildiğinden, şüpheli hastalarda o an GÜ olmasa bile önceki lezyonlara ait sikatris izleri araştırılmalıdır. GÜ, ağır yanında fiziksel aktivitede zorlanmalara neden olur. Nadiren kadınlarda semptomsuz seyredebilir²⁶⁻²⁹.

Erkeklerde en sık gözlenen lokalizasyon skrotumdur. Hastaların yaklaşık %90'ında lezyonlar bu alana yerleşim gösterirler. Daha az sıklıkla glans ve korpus penis yerleşimi görülür. Kadınlarda ise en sık lokalizasyon la-

biümlerdir, ancak vulvaya, vajene ve hatta servikse lokalize olabilirler. Vajina lokalizasyonu nedeniyle kanlı-cerahatlı bir akıntı tarif edilebilir. Vulva ülserleri bazen labiumlarda doku kayıplarına yol açabilir. Derin yerleşimli ülserler nedeniyle nadiren mesane, üretra ve rektuma fistülizasyon gelişebilir. Her iki cinste de perianal bölge ve inguinal kıvrım lokalizasyonu görülebilmektedir^{32,33}.

Ayırıcı tanıda ilk düşünülmesi gereken tanılar, genital bölgede yineleyici özellikte ülser yapan nedenlerdir. Genital bölgenin herpes simpleks enfeksiyonunda grube özellik gösteren, eritemli zeminde yerleşik grube veziküller ve bunların açılmasıyla gelişen ağrılı ve yüzlek ülserler karakteristiktir. Lezyonların aralıklı olarak aynı yerde tekrarlama önemli bir ipucudur. Eritema multiforme ve fiks ilaç döküntülerinin de bu alanda sık görülebileceği unutulmamalıdır. Başta sifiliz, şankroid, lenfograduloma venerum ve HIV enfeksiyonu olmak üzere cinsel ilişki yolu ile bulaşan hastalıklar ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken diğer önemli bir gruptur. Anamnez ve fizik muayene bulgularının yanısıra şüpheli olgularda gerekli laboratuvar testleri ile ayırıcı tanıya gidilmelidir.

3. Deri Belirtileri

BH'nın deri belirtileri hastalığın tanısında son derece önemlidir ve büyük bir çeşitlilik gösterir. Bunlar arasında eritema nodozum benzeri lezyonlar, PPL, yüzeysel tromboflebit, ekstragenital ülser, paterji reaksiyonu ve diğer vaskülitik deri belirtileri sayılabilir.

3.1. Papülopüstüler Lezyonlar

Klinikte en sık gözlenen deri belirtisi olup eritemli zeminde yerleşmiş follikülit veya akneye benzer steril püs-



Şekil 2: Genital ülser erkek hastalarda en sık skrotuma yerleşir.

tüllerle karakterizedir. Papül halinde başlayan lezyonlar, 24-48 saat içinde püstüle dönüşürler ve sıklıkla gövde, alt ekstremitte ve yüz bölgesi yerleşimi gösterirler (Şekil 3)^{21,34}. Bu tip lezyonların olguların %65-96'sında bulunduğu bildirilmiştir^{10,21}. Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu'nun folliküler lezyonları da bu tanımın içine alması nedeniyle bir çok olguda akne vulgarisden ayırım zorluklar göstermektedir. Kliniğimizde yapılan kontrollü ve kör bir çalışmada folliküler lezyonlar da dahil edildiğinde bu belirtinin hastaların %96'sında bulunduğu, ancak kontrol grubunda da yüksek oranda gözlenmesi (%89) nedeniyle çok spesifik bir belirti olmadığı gösterilmiştir²¹. PPL'in akne vulgarisden ayırımı, özellikle PPL'in varlığında BH tanısı alacak hastalarda önem kazanmaktadır³⁵. Kanımızca, foliküler yerleşimli PPL hastalık için spesifik değildir. Bu nedenle, sadece foliküler yerleşim göstermeyen PPL'in dikkate alınması ve özellikle bu lezyonların varlığında BH tanısı alacak hastalarda, histolojik olarak lökositoklastik vaskülit ya da nötrofilik vasküler reaksiyon varlığının gösterilmesi durumunda bu belirtinin tanı kriteri olarak değerlendirilmesi doğru bir yaklaşım olacaktır. Foliküler yerleşim göstermeyen PPL'in hastalığın tanısında spesifik bir bulgu olup olmadığını araştıran bir çalışmada³⁶, gövde ve ekstremitte lokalizasyonu gösteren PPL ve bunlara komşu en az 2 cm uzaklıktaki sağlam deri alanlarından alınan biyopsiler kör olarak dermatopatolog tarafından histolojik ve immünfloresan çalışmalarla değerlendirilmiştir. Yüze lokalize olan PPL, akne vulgaris ile kolaylıkla karışabildiğinden çalışmaya dahil edilmemiştir. Sonuç olarak foliküler yerleşim göstermeyen ve özellikle gövde ve ekstremitteye lokalize olan lezyonların hastalık için spesifik olduğu ve lökositoklastik vaskülitin temel histopatolojik değişiklik olduğu, lezyon bölgesindeki vasküler yapılarda belirgin bir immünglobulin birikimi bulunduğu gösterilmiştir.



Şekil 3. Gövde ön yüzünde eritemli bir zemin üzerine yerleşmiş çok sayıda papülopüstüler lezyon.

3.2. Eritema Nodozum Benzeri Lezyonlar

Kadınlarda daha sık gözlenen bu önemli deri belirtisinin, değişik çalışmalarda hastaların %15-78'inde (kabaca 1/3'ünde) bulunduğu bildirilmiştir¹⁰. Eritema nodozum benzeri lezyonlar özellikle alt ekstremitelere lokalize olurlar (Şekil 4). Subkutan yerleşimli olan bu lezyonlar ağrılıdır. Eritemli lezyonlar lokal ısı artışı gösterir ve ortalama 2-3 hafta içerisinde, ülserleşmeksizin gerilerler. Özellikle koyu tenlilerde daha belirgin olmak üzere lezyonların yerlerinde pigmentasyon bırakarak ve bazen de skuamlanarak kaybolduğu gözlenir. Lezyonlar daha az sıklıkla kalça, yüz ve boyun lokalizasyonu gösterebilir. Klinik olarak klasik eritema nodozumdan ayırt edilemezler. Ancak, histolojik olarak klasik eritema nodozumdan farklı olarak tıpkı hastalığın diğer deri belirtilerinde olduğu gibi vaskülit ya da vasküler reaksiyon temel histopatolojik görünümü oluşturur^{37,38}.



Şekil 4: Kadın hastada alt ekstremitelere lokalize, subkutan yerleşimli, 1-3 cm çaplı, eritemli ve üzerinde lokal ısı artışı olan eritema nodozum benzeri lezyonlar.

3.3. Yüzeysel Tromboflebit

BH' ndaki vasküler tutulum oranı %7.7-60 arasında değişir. Koç ve ark.nın³⁹ çalışması venöz sistem tutulumunun (%88) ana tutulum alanı olduğuna işaret etmektedir. En sık gözlenen venöz damar tutulum şekli ise yüzeysel tromboflebittir (%47.3). Sıklıkla eritema nodozum ile karıştırılır. Hastalar eritemli, hassas ve lineer bir dizilim gösteren subkutan nodüler lezyonlara sahiptir (Şekil 5). Özellikle erkek hastalarda sık gözlenen bu tutulum şeklinde tromboz ve takiben de skleroz gelişimine genel bir eğilim vardır. Ven sisteminin çok sayıda segmenti aynı anda tutulabilir ve bu nedenle de nodüllerin lokalizasyonu günler içerisinde değişiklikler gösterebilir^{40,41}.

3.4. Ekstragenital Ülser

Deri tutulumunun bir diğer klinik görünümü olup hastaların %3'ünde gözlemlendiği bildirilmiştir. Lezyon, klinik olarak hastalığın aftöz lezyonlarına benzer. Kenarları zımbayla delinmiş gibi keskin sınırlı ve ödemli, çevresi eritemli, tabanı sarı renkte, derin ülserlerdir. Tekrarlayıcı özellik gösteren ekstragenital ülserler genellikle sikatrisle sonlanır. Bacaklar, koltuk altları (Şekil 6), meme, boyun, ayak parmak araları, inguinal bölge ve boyun gibi alanlara lokalize olabilir⁴². Çocuk hastalarda da sık rastlanan deri belirtilerinden olan ekstragenital ülserler hastalığın en özgün belirtilerindedir^{43,44}.

3.5. Paterji Testi

Behçet hastalarının çoğunda nonspesifik bir uyarana karşı deri yanıtı alınmakta ve bu fenomen paterji testi ile gösterilebilmektedir. Deri Paterji reaksiyonu, iğne batırılan alanda gelişen artmış nonspesifik deri reaktivitesini gösterir^{45,46}. Bu reaksiyon sonucu gelişen lezyonların



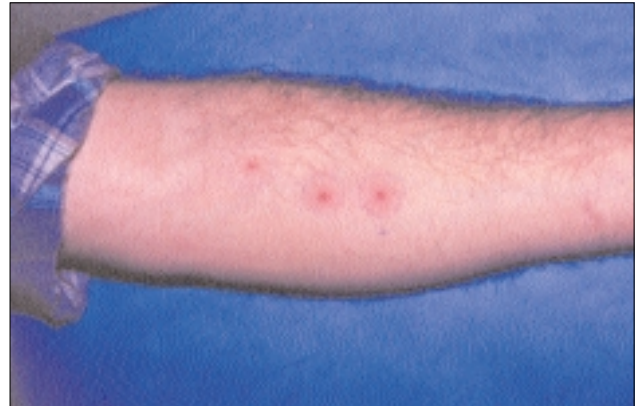
Şekil 5. Erkek bir hastada eritemli, hassas ve lineer bir dizilim gösteren subkutan nodüler lezyonlarla karakterize yüzeysel tromboflebit.

Behçet hastalarında spontan olarak gelişen PPL ile benzer olduğu gösterilmiştir. Paterji testi steril koşullar altında, ön kol fleksör yüzüne uygulanır. Testin 20G enjektör iğnesi ile ve en az iki ayrı noktaya pikür yapılarak uygulanması önerilmektedir⁴⁷. Reaksiyonun gelişebilmesi için pikürün dermise kadar incek derinlikte ve 45 derecelik açı ile uygulanması gerekmektedir. Paterji testi pikür alanına serum fizyolojik veya otolog serum enjekte edilerek de yapılabilir. Pikür alanında 24. saatte başlayan ve 48. saatte maksimum olan eritemli papül veya püstül oluşumu pozitif reaksiyonu gösterir (Şekil 7).

Deri paterji reaksiyonunun mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Yazarların birçoğu hücrel immünitenin patogeneizde rol aldığına işaret etmektedir. Testin uygulanmasından önce yapılan deri temizliği testin pozitiflik oranını düşürmektedir. Temizlik sırasında bazı maddelerin, bakteri ya da deri ürünlerinin uzaklaştırılmasının paterji deri reaksiyonu pozitifliğini etkilediği ileri sürülmüştür⁴⁸. Yapılan çalışmalarda paterji testinde pozitiflik ora-



Şekil 6. Koltuk altına lokalize, kenarları zımbayla delinmiş gibi keskin sınırlı ve ödemli, çevresi eritemli, tabanı sarı renkte ekstragenital ülser.



Şekil 7. Pikür alanında 48. saatte gözlenen eritemli papül ve/veya püstül gelişimi, pozitif deri paterji testini gösterir.

nının kullanılan iğnenin çapı ile de orantılı olarak arttığı saptanmış ve bu artışın daha küçük çaplı iğnelerle yapılan testlerdeki pozitiflik oranı ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olduğu gösterilmiştir⁴⁹.

Deri paterji testinin pozitiflik oranı %6-71 arasında değişmektedir. Japonya ve Akdeniz ülkelerinde test pozitifliği ortalama %60-70 iken batılı ülkelerde bu oran düşmekte ve testin tanı koydurucu özelliği azalmaktadır¹⁰. Ancak yine de son derece özgün bir bulgu olan deri paterji testi hemen hemen tüm tanı kriterlerinin vazgeçilmez elemanlarından. Son yıllarda histolojik ve immünfloresan incelemenin bu testin güvenilirliğini arttırdığı gösterilmiştir⁵⁰.

3.6. Diğer Deri Belirtileri

Sweet sendromu benzeri^{51,52}, pyoderma gangrenozum benzeri⁵³, eritema multiforme benzeri lezyonlar⁵⁴, palpabl purpurik lezyonlar⁵⁵, subungual infarktlar, hemorajik bül-ler⁵⁶, furonkül ve abseler²⁶ diğer deri belirtileri arasında yer almaktadır.

Deri belirtilerinin çeşitliliği son yıllarda bildirilen yeni olgularla artmıştır. Pernio benzeri deri belirtileri⁵⁷, poliarteritis benzeri deri belirtileri⁵⁸, ve akral yerleşimli papülonodüler lezyonlar⁵⁹ bunlardan bazılarıdır. Daha çok olgu bildirimleri şeklinde olan bu yeni belirtilerin gerçekten hastalığa özgün ya da rastlantısal olup olmadığı, bu konudaki yeni gözlemlerin sonucuna bağlıdır. Schreiner ve Jorizzo²⁷ deri belirtilerinden sadece hastalığın tipik histolojik bulgusu olan lökositoklastik vaskülit ya da nötrofilik vasküler reaksiyon gösterenlerin hastalığın deri belirtisi olarak kabul edilmesi gerektiğini ileri sürmüşlerdir.

4. Histopatoloji

Vasküler inflamasyon, BH'ndaki deri lezyonlarının temelini oluşturur. Genellikle her boydan arter ve venleri tutan bir vaskülit tablosu gözlenir. Histolojik bulgular damar duvarında belirgin fibrinoid nekroz ile birlikte nekrotizan bir vaskülit, belirgin bir interstisyel infiltratla birlikte olabilen perivasküler inflamasyona kadar değişebilen özellikler gösterir. Lezyonların erken döneminden yapılan biopsilerde çoğu kez lökositoklastik vaskülit (nötrofillerde karyoreksis, eritrosit ekstravazasyonu, postkapiller venüllerde fibrinoid nekroz) ya da nötrofilik vasküler reaksiyon (fibrinoid nekrozun saptanmadığı bir nötrofilik infiltrasyon, nükleer "dust" -toz- ve eritrosit ekstravazasyonu) saptanır. Lezyonların geç dönemlerinden alınan biopsi örneklerinde ise hakim histolojik görünüm lenfositik vaskülit veya lenfositik perivasküler infiltrasyon şeklindedir^{35,50,60}.

Histopatolojik bulgular hastalığın patogenezinde immün komplekslerce yönlendirilen vaskülitin rol oynadığına işaret eder. Vasküler endotelyum temelde tutulan alandır ve lezyonların gelişiminde önemli rol oynar. Bir çok yazar OÜ, GÜ, PPL, eritema nodozum benzeri, Sweet sendromu benzeri, pyoderma gangrenozum benzeri lezyonlar ve deri paterji reaksiyonunun immün komplekslerce yönlendirilen, nötrofillerin tetiklediği damar kökenli lezyonlar olduğuna inanır⁶⁰⁻⁶².

Sonuç olarak; deri ve mukoza belirtileri BH'nı karakterize eden ve hastalığın başlangıcında ya da herhangi bir döneminde en sık saptanan semptomlardır. Hastalığın tanısında son derece önemli olan bu belirtiler hastaların çoğunda ciddi organ tutulumundan önce ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle hastalığın deri ve mukoza belirtilerinin iyi bilinmesi hastalığın erken tanısı ve gelişebilecek ciddi komplikasyonların önlenmesi açısından büyük önem taşımaktadır.

Kaynaklar

1. Behçet H: Über rezidivierende Aphthöse, durch ein Virus Verursachte Geschwüre am Mund, am Auge, und an den Genitalien. *Dermatol Wochenschr* 1937;105:1152.
2. Sakane T, Takeno M, Suzuki N, Inaba G. Behçet's disease. *N Engl J Med* 1999;341:1284-1291.
3. Lehner T. Immunopathogenesis of Behçet's disease. *Ann Med Interne (Paris)* 1999;150:483-487.
4. Alpsoy E, Yılmaz E, Savas A, Coskun M, Yegin O. HLA antigens and linkage disequilibrium patterns in Turkish Behçet's patients. *J Dermatol* 1998;25:158-162.
5. Alpsoy E, Cayirli C, Er H, Yılmaz E. The levels of plasma interleukin-2 and soluble interleukin-2r in Behçet's disease; as a marker of disease activity. *J Dermatol* 1998;25(8):513-516.
6. International Study Group for Behçet's Disease. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. *Lancet* 1990;335(8697):1078-1080.
7. O'Neill TW, Rigby AS, Silman AJ, Barnes C. Validation of the International Study Group criteria for Behçet's disease. *Br J Rheumatol* 1994;33(2):115-117.
8. Muftuoğlu AU, Yazıcı H, Yurdakul S, et al. Behçet's disease: lack of correlation of clinical manifestations with HLA antigens. *Tissue Antigens* 1981;17:226-230.
9. Yamamoto S, Toyokawa H, Matsubara J, et al. A nation-wide survey of Behçet's disease in Japan. 1. Epidemiological survey. *Jpn J Ophthalmol* 1974;18:282-290.
10. Zouboulis CC. Epidemiology of Adamantiades-Behçet's disease. *Ann Med Interne* 1999;150(6):488-498.
11. Saylan T, Ozarmagan G, Azizlerli G, Ovul C, Oke N. Morbus Behçet in der Türkei. *Zbl Hautkr* 1986;61:1120-1122.
12. Gurler A, Boyvat A, Tursten U. Clinical manifestations of Behçet's disease: an analysis of 2147 patients. *Yonsei Med J* 1997;38(6):423-427.
13. Zouboulis CC, Kotter I, Djawari D, et al. Epidemiological features of Adamantiades-Behçet's disease in Germany and in Europe. *Yonsei Med J* 1997;38(6):411-422.
14. Acar MA, Akbaba M, Yalaz M. Çukurova bölgesinde Behçet hastalığı prevalansı. *Deri ve Zührevi Hastalıklarda Yenilikler Simpozyumu* 1989;272-275.
15. İdil A, Gürler A, Boyvat A, et al. Behçet's disease prevalence study over 10-year age in park Health Care Center. In: Oliveri I, Salvanani C, Cantini F, eds. 8th International Congress on Behçet's Disease. Program and abstracts. Milano. Prex, 1998:99.

16. Yurdakul S, Günaydin I, Tüzün Y, et al. The prevalence of Behçet's syndrome in rural area in northern Turkey. *J Rheumatol* 1988;15(5):820-822.
17. Durusoy Ç, Alpsoy E, Elpek Ö, Karpuzoğlu G. Androgen receptor levels in the sebaceous glands of papulopustular lesions from patients with Behçet's disease and acne vulgaris: a controlled study. *Advances in Clinical Pathology (Baskıda)*.
18. Yazici H, Tüzün Y, Pazarlı H, et al. Influence of age of onset and patient's sex on the prevalence and severity of manifestations of Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1984;43:783-789.
19. Demiroglu H, Barista I, Dündar S. Risk factor assessment and prognosis of eye involvement in Behçet's disease in Turkey. *Ophthalmology* 1997;104:701-705.
20. Yazici H, Basaran G, Hamuryudan V, et al. The ten-year mortality in Behçet's syndrome. *Br J Rheumatol* 1996;35(2):139-141.
21. Alpsoy E, Aktekin M, Er H, Durusoy C, Yılmaz E. Distribution and frequency of papulopustular lesions in Behçet's disease: A randomized, controlled study. *Int J Dermatol* 1998;37:839-843.
22. Alpsoy E, Dönmez L, Bacanlı A, Apaydin C, Butun B. Review of the clinical manifestations' chronology in 60 patients with Behçet's disease. 10th International Conference on Behçet's disease; Berlin 27-29 June 2002, Germany.
23. Alpsoy E, Er H, Durusoy C, Yılmaz E. The use of sucralofate suspension in the treatment of oral and genital ulcerations of Behçet's disease: A randomised, placebo-controlled and double-blind study. *Arch Dermatol* 1999;135:529-532.
24. Main DM, Chamberlain MA. Clinical differentiation of oral ulceration in Behçet's disease. *Br J Rheumatol* 1992;31(11):767-770.
25. Bang D, Yoon KH, Chong HO, Choi EH, Lee E-S, Lee S. Epidemiological and clinical features of Behçet's disease in Korea. *Yonsei Med J* 1997;38:428-436.
26. Ghate JV, Jorizzo JL. Behçet's disease and complex aphthosis. *J Am Acad Dermatol* 1999;40(1):1-18.
27. Schreiner DT, Jorizzo JL. Behçet's disease and complex aphthosis. *Dermatol Clin* 1987;5(4):769-778.
28. Chajek T, Fainaru M. Behçet's disease. Report of 41 cases and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1975;54(3):179-196.
29. Alpsoy E, Durusoy C, Yılmaz E, et al. Interferon alpha-2a in the treatment of Behçet's disease: A randomised, placebo-controlled and double-blind study. *Arch Dermatol* 2002;138:467-71.
30. Martin S, Greenberg DDS. Disorders affecting the oral cavity: HIV-associated lesions *Dermatologic Clinics* 1996;14(2):319-26.
31. Jorizzo JL, Taylor RS, Schmalstieg FC, et al. Complex aphthosis: a forme fruste of Behçet's syndrome? *J Am Acad Dermatol* 1985;13(1):80-84.
32. Arbesfeld SJ, Kurban AK. Behçet's disease. New perspectives on an enigmatic syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1988;19(5 Pt 1):767-779.
33. Stratigos AJ, Laskaris G, Stratigos JD. Behçet's disease. *Semin Neurol* 1992;12(4):346-357.
34. Ergun T, Gurbuz O, Dogusoy G, Mat C, Yazici H. Histopathologic features of the spontaneous pustular lesions of Behçet's syndrome. *Int J Dermatol* 1998;37(3):194-196.
35. Jorizzo JL, Abernethy JL, White WL, et al. Mucocutaneous criteria for the diagnosis of Behçet's disease: an analysis of clinicopathologic data from multiple international centers. *J Am Acad Dermatol* 1995;32:968-976.
36. Alpsoy E, Uzun S, Akman A, Acar MA, Memişoğlu HR, Başaran E. Histologic and immunofluorescence findings of non-follicular papulopustular lesions in patients with Behçet's disease. *Journal of The European Academy of Dermatology and Venereology (Baskıda)*.
37. Kim B, LeBoit PE. Histopathologic features of erythema nodosum-like lesions in Behçet disease: a comparison with erythema nodosum focusing on the role of vasculitis. *Am J Dermatopathol* 2000;22(5):379-390.
38. Chun SI, Su WP, Lee S, Rogers RS 3rd. Erythema nodosum-like lesions in Behçet's syndrome: a histopathologic study of 30 cases. *J Cutan Pathol* 1989;16(5):259-265.
39. Koc Y, Gullu I, Akpek G, et al. Vascular involvement in Behçet's disease. *J Rheumatol* 1992;19(3):402-410.
40. Kansu E, Ozer FL, Akalin E, et al. Behçet syndrome with obstruction of the vena cava. *Q J Med* 1972;41:151-168.
41. Demircioglu FF, Boke E, Demircin M, Dagsali S, Kucukali T. Abdominal aortic aneurysm with inferior vena cava obstruction: case report. *Angiology* 1989;40:227-232.
42. Azizlerli G, Ozarmagan G, Ovul C, Sarica R, Mustafa SO. A new kind of skin lesion in Behçet's disease: extragenital ulcerations. *Acta Derm Venereol* 1992;72(4):286.
43. Krüger K, Fritz K, Daniel V, Zouboulis ChC. Juveniler Morbus Adamantiades-Behçet bei erniedrigter Stimulation mit Anti-CD3 monoklonalem Antikörper. *Hautarzt* 1997;48:258-261.
44. Treudler R, Orfanos CE, Zouboulis ChC. Twenty eight cases of juvenile-onset Adamantiades-Behçet's disease in Germany. *Dermatology* 1999;199:15-19.
45. Altac M, Tuzun Y, Yurdakul S, Binyildiz P, Yazici H. The validity of the pathergy test (non-specific skin hyperreactivity) in Behçet's disease: a double-blind study by independent observers. *Acta Derm Venereol* 1982;62:158-159.
46. Ergun T, Gurbuz O, Harvell J, Jorizzo J, White W. The histopathology of pathergy: a chronologic study of skin hyperreactivity in Behçet's disease. *Int J Dermatol* 1998;37(12):929-933.
47. Serdaroglu S, İşçimen A, Tüzün Y, Yazici H. Behçet hastalığında paterji testinin multipl pikür tarzında uygulanmasının önemi. *Ulusal Dermatoloji Kongresi* 1990;339.
48. Fresko I, Yazici H, Bayramicli M, Yurdakul S, Mat C. Effect of surgical cleaning of the skin on the pathergy phenomenon in Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1993;52(8):619-620.
49. Dilşen N, Koniçe M, Aral O, et al. Comparative study of the skin pathergy test with blunt and sharp needles in Behçet's disease: confirmed spesifity but decreased sensitivity with sharp needles. *Annals of the Rheumatic disease* 1993;52:823-825.
50. Jorizzo JL, Solomon AR, Cavallo T. Behçet's syndrome. Immunopathologic and histopathologic assessment of pathergy lesions is useful in diagnosis and follow-up. *Arch Pathol Lab Med* 1985;109:747-751.
51. Oguz O, Serdaroglu S, Tuzun Y, Erdogan N, Yazici H, Savaskan H. Acute febrile neutrophilic dermatosis (Sweet's syndrome) associated with Behçet's disease. *Int J Dermatol* 1992;31(9):645-646.
52. Cho KH, Shin KS, Sohn SJ, Choi SJ, Lee YS. Behçet's disease with Sweet's syndrome-like presentation-a report of six cases. *Clin Exp Dermatol* 1989;14(1):20-24.
53. Armas JB, Davies J, Davis M, Lovell C, McHugh N. Atypical Behçet's disease with peripheral erosive arthropathy and pyoderma gangrenosum. *Clin Exp Rheumatol* 1992;10(2):177-180.
54. Lee ES, Bang D, Lee S. Dermatologic manifestation of Behçet's disease. *Yonsei Med J* 1997;38(6):380-389.
55. Golan G, Beerli R, Mevorach D. Henoch-Schonlein purpura-like disease representing a flare of Behçet's disease. *Br J Rheumatol* 1994;33(12):1198-1199.
56. Cornelis F, Sigal-Nahum M, Gaulier A, Bleichner G, Sigal S. Behçet's disease with severe cutaneous necrotizing vasculitis: response to plasma exchange-report of a case. *J Am Acad Dermatol* 1989;21(3 Pt 1):576-579.
57. Cantini F, Salvarani C, Niccoli L, et al. Behçet's disease with unusual cutaneous lesions. *J Rheumatol* 1998;25(12):2469-2472.
58. Liao YH, Hsiao GH, Hsiao CH. Behçet's disease with cutaneous changes resembling polyarteritis nodosa. *Br J Dermatol* 1999;140(2):368-369.
59. King R, Crowson AN, Murray E, Magro CM. Acral purpuric papulonodular lesions as a manifestation of Behçet's disease. *Int J Dermatol* 1995;34(3):190-192.
60. Lakhampal S, Tani K, Lie JT, et al. Pathologic features of Behçet's syndrome. *Hum Pathol* 1985;16:790-795.
61. Gamble CN, Wiesner KB, Shapiro RF, Boyer WJ. The immune complex pathogenesis of glomerulonephritis and pulmonary vasculitis in Behçet's disease. *Am J Med* 1979;66(6):1031-1039.
62. Jorizzo JL, Hudson RD, Schmatstieg FC, et al. Behçet's syndrome: immune regulation, circulating immune complexes, neutrophil migration, and colchicine therapy. *J Am Acad Dermatol* 1984;10:205-214.