

BEHÇET HASTALIĞI PATOLOJİSİ

Tahir E. Patıroğlu*

Özet: Behçet hastalığının arter ve venleri etkileyen sistemik vaskülit olduğu artık herkesçe kabul edilmektedir. Multipl organ sistemlerini etkileyen küçük damar arteriti siktir ve muko-kütanöz, oftalmik, nörolojik, kardiyovasküler, pulmoner, gastrointestinal, eklem ve genito-üriner sistemlerde yaygın patolojik bulgulara yol açar.

Anahtar Kelimeler: Behçet hastalığı, vaskülit, sistem tutulumu

Türk dermatoloğu Hulusi Behçet'in 1937 yılında klasik triadı (oral ve genital ülserasyon, relapsing iritis) tanımlamasından sonra pek çok ilave klinikopatolojik bulgu eklenmiş ve hastalık sistemik natürde Behçet sendromu olarak değerlendirilmeye başlanmıştır. Olaya muko-kütanöz ve oftalmik sistemlere ek olarak nörolojik, kardiyovasküler, pulmoner, gastrointestinal, urogenital ve kas-iskelet sistemi bulguları da eklenmiştir.

Hastalığın etiolojisi bilinmiyor. Viral enfeksiyon, toksik kimyasal maddeler, çevre faktörleri, otoimmün mekanizma ve genetik predispozisyonun rol oynayabileceği ileri sürülmüştür (16).

Hastaların HLA haplotiplerinde yapılan çalışmalarda Türk ve Japon hastalarda oküler tipte HLA-B5, artritik tipte HLA-B27 ve

Pathologic features of behçet's disease

Summary: It is now clear that Behçet's disease is a systemic vasculitis that affects both veins and arteries. Small vessel arteritis causing multipl organ system involvement is common and a wide spectrum of pathologic findings are observed with involvement of muco-cutaneous, ophtalmic, neurologic, cardiovascular, pulmonary, gastrointestinal, articular, and genito-urinary systems.

Key words: Behçet's disease, vasculitis, system involvement

muko-kütanöz tipte HLA-B12 sıklığı bulunmuştur (14, 25).

Pıhtılaşma ile ilgili faktörlerde belirgin değişiklikler vardır. Plasmin, plasminojen aktivatörü, fibrin degradasyon ürünleri ve fibrinolitik aktivite yüksektir (25).

Serumda kompleman ve immuno-globulinlerde artış gösterilmiştir. T-helper'da azalma, T-supressorda artış gözlenmiştir (25).

Arthus reaksiyonu şeklinde bir antijen-antikor reaksiyonu ile presipite olan patoloji olabileceği ileri sürülmüştür (25, 28).

Geç hipersensitivite şeklinde gelişen bir otoimmün hastalık olduğunu düşündüren çok bulgu vardır ve perivenüler lenfositik çevrelenme erken devrede geç hipersensitivite için tipiktir (25, 28, 30).

* Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Profesörü.

İmmunfloresan bulgular olarak damar duvarında C₃, C₉ gibi kompleman proteinlerinin birikimi spesifik immunolojik patolojiyi destekler niteliktedir (14, 22, 25, 30).

Hastalıkta nötrofillerin önemli rol oynadığına inanılır, çünkü hasar bölgesinde bol nötrofil vardır (30). Vaskülitte önce mononükleer hücreler ve 24 saat sonra nötrofiller olay bölgesine gelir (22, 29, 30).

Granulosit kemotaktik faktörünün mononükleer hücrelerden salındığı ve sonra granulositlerin geldiğine inanılır (30). Hastalıkta lökosit kemotaksisinin arttığı gösterilmiştir (6, 25). Ayrıca Behçet hastalığında lökosit inhibisyon aktivitesi normale göre önemli ölçüde azalmıştır, yani lezyon yerine lenfositlerin gitmesini engelleyen LIF (lökosit inhibisyon faktör) azalmış olup, lökosit migrasyonu bu hastalarda artmıştır. Aktif devrede LIF aktivitesi azalmıştır (8).

Sonuçta antijen-antikor kompleksinin biriktiği damar duvarından, azalan LIF aktivitesine bağlı mononükleer hücrelerin damar dışına çıktığı, artan kemotaktik faktörün bu bölgeye lökositleri davet ederek vaskülit oluşturduğunu söyleyebiliriz.

Vaskülit Behçet hastalığında önemli bir olaydır ve patolojik lezyonların altında yatan temel bozukluktur (4, 6, 7, 14-17) Vaskülit sistemik dağılım gösterir (20). Damar duvarı ve perivasküler sahada lenfosit, monosit, plazma hücresi, bazan eozinofil ve akut devrede az sayıda nötrofil lökosit yer alır (12, 17, 21, 28). İltihabi olay bilhassa küçük çaplı ven, venül ve arteriollerini ilgilendirir. Endotel hücrelerinde şişme ve proliferasyon, damar duvarında fibrinoid nekroz ve yırtılma, arter media tabakasında elastik liflerde parçalanma görülebilir (12, 17). Lümen daralmış veya tıkanmış olabilir (6, 12). Behçet hastalığında trombotik olayların sık

görülmesi vaskülitte bağlıdır. Damar duvarı intimasındaki bozukluk hiperkoagulabilite hali ortaya çıkaracaktır (6). Damar duvarındaki intima lezyonu zincirleme olarak plateletleri ve koagülasyon sistemini aktive ederek trombotik olaylara yol açacaktır. Ayrıca damar duvarındaki prostasiklin (prostaglandin) azalır ve plateletlerce yapılan trombaksan-A₂'nin agregasyon ve adezyon etkisi önlenemez ve tromboza meyil artar (7).

Behçet hastalığında ışık ve elektron mikroskopta kesin tanı kriterleri olmadığından, diğer sistem bulgularının görülmesi ile tanı kesinlik kazanacaktır (19, 28).

Etkilenen Sistem Bulguları

Muko-kütanöz değişiklikler. Genital ülser, oral bölgede stomatit ve aftöz ülser, glossit ve dil ülseri, dudak ülseri, sistemik mukozal ülser ve deride dermatit sık görülen bulgulardır (2, 16, 25).

Oral ülserler üç tiptir: 1. minor aftöz ülser, 2. major aftöz ülser (periadenitis mucosa necrotica recurrens), 3. herpetiform ülserler. Ülser zemini ve hemen komşu alanlarda nötrofil lökosit, zeminde nekrotik eksuda ve örtücü epitelde ödem vardır. En belirgin ve sabit bulgu özellikle venül çevresinde yer alan lenfosit, monosit ve mast hücrelerinden oluşan perivasküler mononükleer hücre infiltrasyonudur. Endotelial proliferasyon, internal elastik lamina tahribatı ve nadiren tromboz bulunur (25).

Eritema nodozum; bilhassa alt ekstremitede olmak üzere yüz, boyun ve kalçada gelişir. Histolojik olarak daha çok venül çevresinde perivasküler iltihap, bağ dokusu artımı ve subkütan dokuda fibrin depolanması görülür (25).

Deri hipersensibilitesi; nonspesifik stimülasyonlara karşı gelişip 24-48 saatte maksimale ulaşan, 2 cm.den büyük ödem ve eritemle karakterize, tüberkülin reaksiyonuna

Behçet Hastalığı Tanı Kriterleri (16):

Major Kriterler

Ağızda tekrarlayan aftöz ülser

Deri lezyonları

Eritema nodozum benzeri döküntüler

Subkütan tromboflebit

Hiperirritabilite

Göz lezyonları

Tekrarlayan hipopyonlu irit veya iridosklit

Koryoretinit

Genital ülserasyonlar

Minor Kriterler

Artritik semptom ve bulgular (artralji, şişme, kızarıklık)

Gastrointestinal lezyonlar (apandisite benzer ağrı, melena)

Epididimit

Vasküler lezyonlar (kan damarı tıkanması, anevrizma)

Santral sinir sistemi tutulumu

Beyin sapı sendromu

Meningoensefalomyelitik sendrom

Konfüzyon tipi

Behçet Hastalığı Tipleri

Komplet (klinik gidiş sırasında bütün dört major semptom da vardır)

İnkomplet

Klinikte dört major semptomun üçü vardır

Klinikte tekrarlayan hipopyonlu irit veya tipik koryoretinit ve diğer major semptomlardan biri vardır

benzeyen manzardır. Damar duvarında proliferasyon, perivasküler iltihabi yuvarlak hücre infiltrasyonu vardır (2, 25).

Göz tutulumu. Olay retinada oluşan bir vaskülit tablosudur. Retina damarlarında periflebitik değişiklikler ve oklüzyonlar sık görülür. Retinada vaskülite bağlı damarlarda

iltihabi kılıflanmalar, damar çevresinde hemoraji ve eksuda sıktır. Retinada beslenme bozukluğuna bağlı neovaskülarizasyon ve buna bağlı vitreus hemorajileri görülür. Tekrarlayan anterior ve posterior üveit hecmeleri yaklaşık 5 yıl içinde görme kaybı ile sonlanır. Optik sinir atrofisiz fitizis bulbiye neden olur (14, 16, 21, 25, 26).

Sinir sistemi tutulumu (Nöro-Behçet). Serebrospinal traktus demyelinizasyonu en sık görülen değişikliktir, bunu multipl sahalarda ensefalomalasi ve perivasküler hücre infiltrasyonu takip eder (16). Lezyon en sık beyin sapı, spinal kord, beyinde ekstrapiramidal nükleus bölgesi ve beyincikte görülür (13, 16, 22, 25). Histopatolojik olarak beyaz cevherde nekroz, yumuşama alanları, demyelinizasyon sahaları, aksonal dejenerasyon, makro- ve mikrogliya proliferasyonu, değişik tipte hücre dejenerasyonları ve metakromatik granüller (13, 16, 18, 25) ile nöro-Behçet'in her devresinde görülen ve perivasküler lenfosit ve histiositten oluşan iltihabi hücre infiltrasyonu -aktif lezyonda seyrek nötrofil lökosit karışımı bulunur- vardır (13, 18, 22, 25) ve nörolojik komplikasyonların etiopatogenezinde vaskülit ve demyelinizasyon sorumlu tutulmaktadır. Ayrıca meningeal tutulmaya bağlı menenjit bulguları ve BOS'ta hücre artımı bulunur (16, 18, 25).

Kardiyo-vasküler tutulma ve anjio-Behçet.

Kardiyomegali en sık kalp değişikliğidir, bunu endokardit, perikardiyal effüzyon, myokardiyal fibrozis ve aortik kapak hastalığı izler, myokardit de bildirilmiştir (16).

Anjio-Behçet sendromunda üç major bulgu görülür: 1. anevrizma oluşumu, 2. arteryel oklüzyon, 3. venöz oklüzyon (16, 27). Bazı hastalarda birden fazla lezyon kombinasyonu söz konusudur (27).

Anevrizma en sık aortada (abdominal aort, arkus aorta), sonra diğer büyük arterlerden

femoral arter, pulmoner arter, popliteal arter ve iliak arterlerde görülebilir (1, 7, 16, 27). Anevrizma sakküler veya rüptüre sekonder -yalancı- olabilir (1). Anevrizmada histopatolojik olarak; mediada kalınlaşma, elastik liflerde ayrılma, özellikle vaza vazorumları çevreleyen iltihabi yuvarlak hücre infiltrasyonu, endotelde şişme ve bazan lümeninde tıkanma dikkati çeker (1, 15, 17, 25, 27). Vaza vazorumdaki obliteratif endarteritin anevrizma gelişiminde önemli rolü olduğuna inanılır (1, 25, 27). Anevrizma oluşumu ve rüptürü vasküler nedeni ölümlerin en sık nedenidir (1, 15).

Tromboz ve stenoza bağlı arteryel oklüzyon komplet veya inkomplet olabilir (16, 27). Arterit ve aortit de görülebilir (16). Üst ve alt ekstremité arterleri en sık tutulur ve sıklıkla pulsless ilk semptom olabilir (27). Serebral arter ve dallarında tıkanmaya bağlı nöro-Behçet gelişebilir (27). Popliteal, pulmoner, renal arter ve koroner arter tıkanması görülebilir (7, 16).

Venöz oklüzyon; rekürren yüzeysel tromboflebiten, Superior ve Inferior V. cava tıkanmasına kadar değişebilir ve arteryel oklüzyondan daha sıktır. Femoral ven, hepatik ven, renal ven, V. poplitea, V. subclavia, V. saphena tıkanması olabilir (7, 15, 17, 27, 28). Kafa içi venöz sinus trombozuna bağlı papil ödemi ve psödotümör serebri ortaya çıkabilir (7).

Japon Shimizu ve ark. dördüncü vasküler lezyon olarak varis gelişimini tanımlamıştır ve özofagus varisi bu gruptandır (24).

Akciğer tutulumu. Fatal vakalarda en sık görülen patolojik bulgu pnömonidir ve terminal pnömoni olarak değerlendirilir. Diğer bulgular; pulmoner ödem, plörit ve plevral effüzyon ile daha seyrek olarak akciğer apsesi, amfizem, bronşit, pulmoner fibrozis, amfizem ve pulmoner kanamadır (16). Akciğer biyopsisinde küçük

damarlarda -pulmoner ven ve alveoler septal kapillerler- vaskülit bulgusu izlenir (11). Ayrıca pulmoner arter ve V. cava superior tutulumuna bağlı toraks belirtileri ortaya çıkar (5).

Gastro-intestinal sistem tutulumu (Entero-Behçet). En sık terminal ileum ve çekumda ülserler görülür (10, 16, 25). Ülserle bağlı ağrı, perforasyon, melena, perfore olduğu zaman peritonit gelişebilir (16, 25). Ülserler multipl olabilir (10, 17). Ülser mikroskobik olarak duvarda nonspesifik iltihap ve damar değişikliği gösterir. Ülser tüm mukoza ve bir kısım submukozayı içine alır (25). Ülserler nekrotik, granulomatöz ve kombine tiplerde olabilir ve nekrotik ülser akut veya subakut ve granulomatöz tip de kronik olarak kabul edilir (28, 29). Vasküler değişiklik venlerde daha belirgin olup, ülseratif saha dışında görülmez (10) ve belirgin vaskülit ve fibrinoid nekrozla birlikte (10, 17, 25, 28) ve diğer iltihabi barsak hastalıklarından ayırımında önem kazanmaktadır (28).

Karaciğerde akut atak sırasında BSP retansiyonu, yağlanma, konjesyon, hepatomegali, akut ve kronik hepatit ve siroz görülebilmektedir (16, 28).

Dalakta splenomegali, splenit, konjesyon, hemosiderozis, splenik infarktüs ve otosplenektomi görülmüştür (16, 28).

Pankreasta pankreatit ve diabetes mellitus bildirilmiştir (16, 28).

Eklemler tutulumu. Aksiyal ve periferik lokalizasyonda vakaların % 45-55'inde tutulur. Periferik tutulma poliartiküler artralji veya monoartiküler iltihap tarzındadır. En sık diz, ayak bileği, el bileği ve dirsek tutulur. Küçük eklemler tutulumu nadirdir. Artralji asimetrik ve tekrarlayıcıdır (9, 25). Aksiyal lokalizasyon sakro-iliak ve manibrio-sternal eklemlerde görülür (3, 25).

Histopatolojik olarak; sinovyal dokuda mononükleer hücre infiltrasyonu ve perivasküler iltihabi hücre birikimi ile belirlenen vaskülit hali vardır (3, 9, 25). Villöz hipertrofi az veya yoktur (9). Değişiklikler sadece sinovyal membranın yüzeyel kısımlarında yer alır ve derin bölge ve kapsülde reaksiyon yoktur (3).

Böbrek tutulumu. Nadirdir, en sık görülen lezyon pyelonefrit, nefroskleroz ve fokal segmental nekrotizan tipte glomerulonefrittir ve immun birikimlerle birlikte olabilir (11, 16, 20). Böbrek amiloidozu vakaları bildirilmiştir (20). Yaygın sistemik vaskülitte rağmen glomerül tutulumu nadirdir (11).

Kaynaklar

1. Ahat E, Erdoğ G, Coşkun H, ve ark: Behçet hastalığına bağlı aorta abdominalis rüptürü ve başarılı cerrahi tedavisi. *Medica* 3: 29-31, 1986.
2. Aksungur L, Çayhan A, Şentut Z: A clinical and histopathological study of 35 patients with Behçet's disease. In: **Behçet's Disease. Proceedings of an International Symposium on Behçet's Disease, İstanbul, 29-30 September 1977.** Ed. Dilşen N, Koniçe M, Övül C. *Excerpta Medica, Amsterdam-Oxford, 1979 pp 114-119.*
3. Barnes CG, Vernon-Roberts B, Revell PA: Synovial pathology in Behçet's disease. In: **Behçet's Disease. Proceedings of an International Symposium on Behçet's Disease, İstanbul, 29-30 September 1977.** Ed. Dilşen N, Koniçe M, Övül C. *Excerpta Medica, Amsterdam-Oxford, 1979 pp 96-98.*
4. Candan İ, Değer N, Erol Ç, Gürler A: Behçet hastalığında sol ventrikül

fonksiyonları. **Türkiye Klinikleri Behçet Özel Sayısı 5: 421-431, 1985.**

5. Çobanlı B: Behçet hastalığında akciğer plevra bulguları. **Türkiye Klinikleri Behçet Özel Sayısı 5: 423-424, 1985.**

6. DüNDAR S: Behçet hastalığında hematolojik sistem. **Türkiye Klinikleri Behçet Özel Sayısı 5: 425-426, 1985.**

7. DüNDAR S: Behçet hastalığında vasküler sistem. **Türkiye Klinikleri Behçet Özel Sayısı 5: 435-438, 1985.**

8. DüNDAR S, Ünal S, Özerkan K: Behçet hastalığında (LIF) lökosit inhibisyon faktörü. **Türkiye Klinikleri Behçet Özel Sayısı 5: 432-434, 1985.**

9. Ergin S: Behçet hastalığında eklem bulguları. **Türkiye Klinikleri Behçet Özel Sayısı 5: 441-444, 1985.**

10. Fukuda Y, Watanabe I: Pathological studies on intestinal Behçet's disease. In: Behçet's Disease. Proceedings of an International Symposium on **Behçet's Disease**, İstanbul, 29-30 September 1977. Ed. Dilşen N, Koniçe M, Övül C. Excerpta Medica, Amsterdam-Oxford, 1979 pp 90-95.

11. Gamble CN, Wiesner KB, Shapiro RF, Boyer WJ: The immun complex pathogenesis of glomerulonephritis and pulmonary vasculitis in Behçet's disease. **Am J Med 66: 1031-1039, 1979.**

12. Gürler A: Behçet hastalığında tanı kriterleri ve klinik gözlemler. **Türkiye Klinikleri Behçet Özel Sayısı 5: 403-409, 1985.**

13. Hayashi H, Fukuda Y, Kuwabara N: Pathological studies on neuro-Behçet's disease. In: **Behçet's Disease. Pathogenetic Mechanism and Clinical Future.** Japan Medical Research Foundation Publication No. 18, Ed G Inaba

University of Tokyo Press, 1981 pp 197-211.

14. James DG: Behçet's syndrome. **N Eng J Med 301: 431-432, 1979.**

15. James DG, Thomson A: Recognition of the diverse cardiovascular manifestations in Behçet's disease. **Am Heart J 103: 457-458, 1982.**

16. Lakhanpal S, Tani K, Lie JT, et al : Pathologic features of Behçet's syndrome: A review of Japanese autopsy registry data. **Hum Pathol 16: 790-795, 1985.**

17. Little AG, Zarins CK: Abdominal aortic aneurysm and Behçet's disease. **Surgery 91: 359-362, 1982.**

18. Noyan B, Aktin E, Tangör, Özcan H: A post-mortem study on a case of Behçet's disease affecting the central nervous system and the other organs. In: Behçet's Disease. Proceedings of an International Symposium on **Behçet's Disease**, İstanbul, 29-30 September 1977. Ed. Dilşen N, Koniçe M, Övül C. Excerpta Medica, Amsterdam-Oxford, 1979 pp 99-103.

19. O'Duffy JD, Goldstein N: Neurologic involvement in seven patients with Behçet's Disease. **Am J Med 61: 170-178, 1976.**

20. Özdemir Aİ: Behçet hastalığında böbrek. **Türkiye Klinikleri Behçet Özel Sayısı 5: 439-440, 1985.**

21. Özdemir Ö: Behçet hastalığında göz bulguları ve tedavisi. **Türkiye Klinikleri Behçet Özel Sayısı 5: 410-413, 1985.**

22. Sarıbaş O, İrkeç C, Gürler A: Behçet hastalığının nörolojik komplikasyonları ve komputere tomografik bulgular. **Türkiye Klinikleri Behçet Özel Sayısı 5: 448-450, 1985.**

23. Shimizu T: Clinicopathologic studies on Behçet's disease. In: **Behçet's**

Disease. Proceedings of an International Symposium on **Behçet's Disease**, İstanbul, 29-30 September 1977. Ed. Dilşen N, Koniçe M, Övül C. Excerpta Medica, Amsterdam-Oxford, 1979 pp 9-46.

24. Shimizu T, Ehrlich GE, Inaba G, et al: Behçet's disease (Behçet syndrome). **Semin Arthritis Rheum** 8: 233-237, 1979.

25. Tulunay Ö: Behçet hastalığının patolojisi ve patogenezi. **Türkiye Klinikleri Behçet Özel Sayısı** 5: 396-402, 1985.

26. Uga S, Ishikawa S, Wakakura M: Histopathology of the optic nerve and retina in Behçet's disease. In: **Behçet's Disease.** Proceedings of an International Symposium on Behçet's Disease, İstanbul, 29-30 September 1977. Ed. Dilşen N, Koniçe M, Övül C. Excerpta Medica, Amsterdam-Oxford, 1979 pp 85-89.

27. Urayama A, Sakuragi S, Sakai F, et al: Angio-Behçet syndrome. In: **Behçet's Disease.** Pathogenetic Mechanism and Clinical Future. Japan Medical Research Foundation Publication No. 18, Ed G Inaba University of Tokyo Press, 1981 pp 171-176.

28. Uzunalımoğlu Ö, Aydınтуğ O: Gastrointestinal sistemde Behçet hastalığı. **Türkiye Klinikleri Behçet Özel Sayısı** 5: 416-422, 1985.

29. Yamana S, Aoi K, Yamamoto M, Ofuji T: Studies on the pathogenesis of Behçet's disease: Is Behçet's disease mediated by mononuclear cells? Observation of early infiltrated cells in the site of erythema nodosum. In: **Behçet's Disease.** Pathogenetic Mechanism and Clinical Future. Japan Medical Research Foundation Publication No. 18, Ed G Inaba University of Tokyo Press, 1981 pp 459-468.

30. Yamana S, Aoi K, Yamamoto M, Ofuji T: Studies on the pathogenesis of Behçet's disease: Is Behçet's disease mediated by mononuclear cells? Increased chemotaxis of peripheral blood monocytes in patients with Behçet's disease. In: **Behçet's Disease.** Pathogenetic Mechanism and Clinical Future. Japan Medical Research Foundation Publication No. 18, Ed G Inaba University of Tokyo Press, 1981 pp 469-475.