

Behçet Hastalığı ve Psöriyazisin Nadir Görülen Birlikteliği

Rare Coexistence of Psoriasis and Behçet's Disease

Funda TAMER,^a
Fatma Gülrü ERDOĞAN,^a
Didem DİNÇER ROTA^a

^aDeri ve Zührevi Hastalıkları AD,
Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Ankara

Geliş Tarihi/Received: 26.05.2017
Kabul Tarihi/Accepted: 15.08.2017

Yazışma Adresi/Correspondence:
Funda TAMER
Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Deri ve Zührevi Hastalıkları AD, Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
fundatmr@yahoo.com

ÖZET Psöriyazis eritemli, skuamli plaklarla karakterize, otoimmün, inflamatuvar bir hastalıktır. Behçet hastalığı ise oral aftlar, genital ülserler, deri lezyonları ve üveit ile karakterize bir vaskülit tablosudur. Etiyolojileri net olarak bilinmemekle birlikte, her iki hastalığın oluşumunda genetik ve çevresel faktörler suçlanmaktadır. Psöriyazisin birçok sistemik hastalıkla ilişkili olduğu bulunmuştur. Bunlar arasında; kardiyovasküler hastalıklar, diyabet ve metabolik sendrom yer almaktadır. Daha önce Behçet hastalığı ve psöriyazisin birlikte görüldüğü az sayıda hasta yayımlanmış olsa da bu iki hastalığın birlikteliği beklenen bir durum değildir. Biz de çok nadir görülen bir durum olması nedeniyle, hem Behçet hastalığı hem de psöriyazis tanısıyla izlem altında olan iki olgumuzu yayımlayarak, etiyopatogenezdeki olası ortak mekanizmaları tekrar gözden geçirmeyi amaçladık.

Anahtar Kelimeler: Behçet sendromu; etiyoloji; psöriyazis

ABSTRACT Psoriasis is an inflammatory disease characterized by erythematous squamous plaques. Behçet's disease is a systemic vasculitis that usually presents with oral aphthous ulcers, genital ulceration, cutaneous lesions and uveitis. They are both chronic diseases of unknown etiology. However, genetic and environmental factors are implicated in the etiopathogenesis. Many systemic diseases including diabetes, metabolic syndrome, cardiovascular diseases are associated with psoriasis. However rare, coexistence of Behçet disease and psoriasis has been reported previously. We present our patients who have Behçet's disease and psoriasis at the same time to review the possible common etiopathologic mechanisms.

Keywords: Behçet syndrome; etiology; psoriasis

Psöriyazis; etiyolojisi net olarak bilinmeyen, enfeksiyon, travma ve ilaçlar gibi çevresel faktörlerle tetiklenen, poligenik, multifaktöriyel, kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Ayrıca, psöriyazisin immün aracılı mekanizmalarla geliştiği ve Crohn hastalığı, depresyon, maligniteler gibi birçok sistemik hastalıkla ilişkili olduğu bilinmektedir. Yine psöriyazisli hastalarda kardiyovasküler hastalıklar, diyabet ve metabolik sendrom daha sık görülmektedir. Behçet hastalığı ise her tipteki ve boyuttaki damarları tutabilen sistemik bir vaskülit tablosuna neden olan kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Etiyopatogenezini net olmamakla birlikte; genetik yatkınlık, enfeksiyöz ajanlar ve endotelial faktörler suçlanmaktadır. Göz, deri, santal sinir sistemi, gastrointestinal sistem gibi tüm organ sistemlerini tutup çok çeşitli klinik tablolarla karşımıza çıkabilmektedir. Behçet hastalığında görebileceğimiz dermatolojik bulgular arasında oral aftlar başta olmak üzere;

eritema nodozum, papülopüstüler erüpsiyon, paterji reaksiyonu, Sweet sendromuna benzer lezyonlar ve tromboflebit yer almaktadır. Behçet hastalığı ve psöriyazis birlikteliği ise çok nadir görülen bir tablodur.¹

Bu çalışmada, hem Behçet hastalığına ait sistematik bulguları olan hem de kronik plak tip psöriyazisin tipik lezyonlarına sahip bir erkek olgu ile sadece oral aftlarla seyreden Behçet hastalığı olup psöriyazis lezyonları gelişen bir kadın olgu sunulurken, bu iki hastalığın ve sahip oldukları ortak etiyolojik özelliklerin gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

OLGU SUNUMLARI

OLGU 1

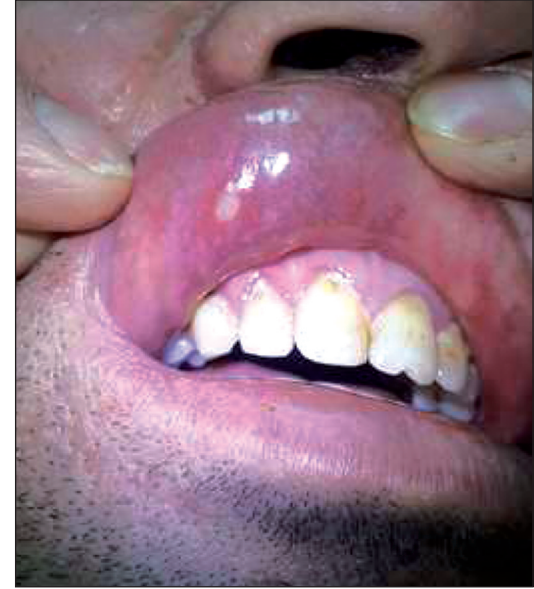
Kırk yaşındaki erkek olgu, ağız içinde yara ve vücutta döküntü nedeni ile nöroloji kliniğine tarafımıza konsülte edildi. Olgu, ağızda meydana gelen yaraların ağrılı olduğunu, 6 aydır yaklaşık ayda bir kez oluşup 3-5 günde kendiliğinden iyileştiğini, ancak sigarayı bıraktıktan sonra son 3 aydır şiddetlendiğini belirtti. Olgu ayrıca 2 yıldır vücudunda, özellikle diz ve dirseklerinde kaşıntılı, kızarıklık, kepekli döküntüler olduğunu ve daha önce bu şikâyetlerine yönelik herhangi bir dermatolojik tedavi olmadığını ifade ediyordu. Olgu yakın zamanda geçirmiş olduğu serebrovasküler hastalık nedeni ile nöroloji kliniğinde yatarak takip ve enoksaparin sodyum ile tedavi edilmekte idi.

Dermatolojik muayenesinde; saçlı deride, bilateral üst ve alt ekstremitelerin ekstansör yüzeylerinde eritemli skuamli plaklar, gövde arka yüzde eritemli papül ve püstüller; dil dorsumunda ve üst dudak mukozasında toplam 3 adet ortası beyaz, etrafı eritemli, keskin sınırlı yuvarlak aftöz ülserasyonlar saptandı (Resim 1, 2). Olgunun bacaklarındaki plaklarda mum lekesi ve Auspitz fenomeni pozitif idi. Öz geçmişinde tedavisi devam etmekte olan serebrovasküler hastalık ve bir yıl önce geçirilmiş üveit atağı bulunmamakta idi. Soy geçmişinde ise anlamlı özellik saptanmadı.

Yapılan laboratuvar tetkiklerinde; serum ferritin, folik asit, B₁₂ değerleri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri normal idi. Hemoglobin 12,2 g/dL (referans değer: 13,1-18,5) ve serum 25-hid-



RESİM 1: Sağ dizde eritemli sedef rengi skuamli papül ve plaklar.



RESİM 2: Üst dudak mukozasında minör aftöz ülserasyon.

roksi vitamin D düzeyi 6,3 ng/mL (referans değer: 35-70) olarak düşük belirlendi. C-reaktif protein 15,3 mg/L (referans değer: 0,01-5) ve sedimentasyon hızı 27 mm/saat (referans değer: 0,01-15) olarak yüksekti. Serum herpes simpleks virus (HSV) Tip I ve II IgM değerleri negatif olarak rapor edildi. Paterji testi ise 24 ve 48. saatte negatif olarak değerlendirildi.

Olguya mevcut klinik ve laboratuvar tetkikleri sonucunda Behçet hastalığı ve kronik plak tip psöriyazis tanısı konuldu. Behçet hastalığı tanısı Uluslararası Behçet Hastalığı Tanı Kriterleri ile belirlendi.² Oral aft, genital ülser ve göz bulgularının 2'şer puan; deri lezyonları, vasküler bulgular, santral sinir sistemi tutulumu ve pozitif paterji testinin 1'er puan olarak değerlendirildiği skorlamada, alınan 4 ve üzeri puan Behçet hastalığı tanısı koy-

durmaktadır.² Olgumuz da oral aft, geçirilmiş üveit, papülopüstüler deri lezyonları ve vasküler bulgular ile 6 puan olarak Uluslararası Behçet Hastalığı Tanı Kriterleri'ni karşılamış oldu.

Psöriyazis alan şiddet indeksi (PASI) 6 olan olguya tarafımızca kolşisin 3x0,5 mg/gün oral, psöriyazis plaklarına ise günde 2 kez topikal kalsipotriol tedavisi başlandı. Tedavinin 4. haftasında oral aftlarında ve psöriyazis plaklarında gerileme izlenen olguya mevcut tedavinin devamı ve aylık dermatolojik izlem önerildi.

OLGU 2

Otuz bir yaşındaki kadın olgu, saçında ve vücudunda kaşıntılı, kepekli kızarıklıklar nedeni ile polikliniğimize başvurdu. Olgu, döküntülerin bir aydır olduğunu ve bu şikâyetine yönelik herhangi bir tedavi almadığını belirtti.

Dermatolojik muayenesinde; ensede beyaz skuamli infiltrate bir plak, bilateral üst ve alt ekstremitelerinin ekstansör yüzünde eritemli skuamli ince plaklar belirlendi. Klinik olarak, vücut lezyonlarında mum lekesi ve Auspitz fenomeni pozitif idi (Resim 3).

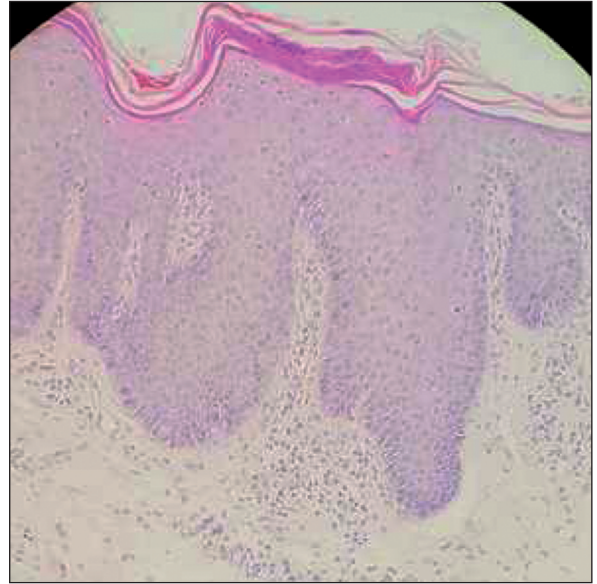
Öz geçmişinde 4 yıldır Behçet hastalığı nedeni ile izlem altında olduğu, bu nedenle kolşisin kullandığı; ancak dispeptik şikâyetlerin gelişmesi ile ilacı kestiği öğrenildi. Son bir yıldır kolşisin kullanmayan olgunun 3 ayda bir oral aftları geliyordu. Olgumuza Behçet hastalığı tanısı Uluslararası Behçet Hastalığı Tanı Kriterleri ile geçirilmiş oral aft, genital ülser öyküsü ve paterji testi pozitifliği ile konuldu.

Olgunun saçlı derisinden ve bacağından yapılan deri biyopsilerinde, içinde nötrofil apseleri bulunan parakeratotik tabaka, epidermiste psöriyaziform hiperplazi, dermiste yoğun perivasküler inflamasyon izlenmiş olup, psöriyazis ile uyumlu olarak rapor edildi (Resim 4). Behçet hastalığı açısından sistemik tutulumu ait bulgu saptanmadı.

PASI'si 4,6 olan olgunun kol ve bacaklarına lokal olarak haftada 3 seans psoralen ve ultraviyole A (PUVA) tedavisi başlandı. Uygulamadan önce lezyonlara %1'lik 8-metoksipsoralen jel sürülüp 30 dk bekletildi. Başlangıç UVA dozu 0,5 J/cm² olup,



RESİM 3: Ensede ve saçlı deride eritemli skuamli infiltrate plaklar.



RESİM 4: Parakeratotik keratin tabakası ile örtülü, psöriyaziform hiperplazi bulunan epidermis ve parakeratotik tabaka içinde nötrofil birikimi (H&Ex100).

her seansta 0,1 J/cm² artırıldı. Olguya 4 hafta boyunca toplam 12 seans lokal PUVA tedavisi uygulandı. Olgunun almış olduğu kümülatif UVA dozu 12,6 J/cm² idi. Tedaviye bağlı eritem ve irritasyon gibi yan etkiler izlenmedi. Saçlı deri lezyonlarına ise günde bir kere topikal olarak, önce %3 salisilik asit 30 dk uygulandı ve hemen sonrasında %0,1 sinyolin 10 dk bekletilerek yıkandı. İzlemde psöriyazis lezyonlarının gerilediği gözlemlendi.

TARTIŞMA

Psöriyazis ve Behçet hastalığı etiyolojileri tam olarak aydınlatılmamış kronik inflamatuvar hastalıklardır. Bununla birlikte, lokal immün disfonksiyonun hem Behçet hastalığında görülen mukokutanöz hasardan sorumlu moleküler olayları tetiklediği hem de psöriyazisin deri lezyonlarından sorumlu olduğu bilinmektedir.^{1,3-5}

Psöriyazide Th1 hücreler dendritik hücreler ile birlikte interferon-alfa (IFN- α) ve tümör nekrozis faktör- α (TNF- α) üretmektedirler. IFN- α da interlökin-1 (IL-1) ve IL-23 salgılanmasına neden olmaktadır. IL-23 T-lenfositlerin Th17'ye farklılaşmasına neden olmaktadır. Th17, IL-17 sentezlemektedir. IL-17 ise IL-22 salgılanmasını sağlayarak keratinosit hiperproliferasyonuna neden olmaktadır.⁶ Hiperaktif Th-1 ve Th-17 immün yanıtının Behçet hastalığındaki inflamatuvar aktivitede de önemli bir rol oynadığı bilinmektedir.⁷ Bununla birlikte, Mitsui ve ark.nın çalışmasında serum IL-33 düzeylerinin psöriyazis vulgaris, psöriyatik artrit ve püstüler psöriyazide, sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olduğu belirtilmiştir. IL-33'ün nötrofil, mast hücresi ve keratinositlerin aktivasyonuna neden olarak psöriyazide artmış inflamasyonu gösterdiği düşünülmüştür.⁸ IL-33'ün Behçet hastalığının patogenezindeki rolünün araştırıldığı bir çalışmada ise serum IL-33 düzeyleri Behçet hastalarında sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. IL-1 ailesinin bir üyesi olan ve son dönemlerde keşfedilen IL-33'ün vasküler inflamatuvar hastalıklarda ve immün yanıtta düzenleyici rol oynadığı düşünülmektedir.⁹ Ayrıca Behçet hastalığı ve psöriyazisin patogenezinin ortak mekanizmaları arasında mikrobiyal ajanlar, "toll-like" reseptörler, regülatuar T-hücreleri ve insan lökosit antijen [human leukocyte antigen (HLA)] sınıf I ilişkisinin rolü olduğu düşünülmüştür.¹ Lee ve ark. ise HLA dışındaki genlerin de Behçet hastalığının ve psöriyazisin oluşmasına katkıda bulunabileceğini belirtmişlerdir.¹⁰ Yine de bu hastalıkların patogenezindeki olası ortak mekanizmalar net olarak belirlenememiştir.

Behçet hastalığı ve psöriyazisin nadir görülen birlikteliğine dair yayınlar incelendiğinde; Baerveldt ve ark., aynı anda hidradenitis süpürativa, psöriyazis

vulgaris ve Behçet hastalığı olan 39 yaşında bir kadın hasta bildirmişlerdir. Hastanın vücudunda psöriyazis plakları, vulvar ve vajinal ülserleri, inguinal bölgede skar dokusu ve Hurley evre 2 hidradenitis süpürativa, distal interfalangeal eklemlerde artrit bulguları ve terminal ileumda multipl ülserleri olması nedeni ile ustekinumab 45 mg subkütan enjeksiyon tedavisi başlanmıştır. Tedavinin 3. ayında PASİ 75 yanıtına ulaşılmış, ayrıca hidradenitis süpürativa ve Behçet hastalığına dair bulguları zamanla azalmış ve hasta tedavinin 36. ayında tam remisyona girmiştir. Dolayısıyla psöriyazis tedavisinde başarılı bir şekilde kullanılan ve IL-12 ve IL-23 antagonisti olan ustekinumabın Behçet hastalığının tedavisinde de bir seçenek olabileceğini bildirmişlerdir.¹¹

Cho ve ark.nın hem Behçet hastalığı hem de psöriyazisi olan 9 hastayı dâhil ettikleri çalışmalarında, erkek/kadın oranı 1/2 ve psöriyazis tipi psöriyazis vulgaris olarak belirtilmiştir. Beş hastada önce Behçet hastalığını takiben psöriyazisin, 4 hastada ise önce psöriyazis vulgarisin başladığı ve sonra Behçet hastalığının geliştiği bildirilmiştir.¹

Çalışmamızda ise erkek olguda önce kronik plak tip psöriyazis lezyonları başlamış, olguya 1 yıl sonra Behçet hastalığı tanısı konulmuştur. Kadın olgu ise 4 yıl önce Behçet tanısı almış olup, son 1 aydır psöriyazis vulgaris lezyonları gelişmiştir. Her iki olguda da psöriyazis lezyonları lokal tedavi ile kontrol altına alınmıştır. Behçet hastalığı ise 31 yaşındaki kadın olguda sistemik bulguya neden olmazken, 40 yaşındaki erkek olguda üveite ve serebrovasküler hastalığa neden olarak daha ağır bir klinik tabloyla seyretmiştir.

Psöriyazisin ve Behçet hastalığının meydana gelmesinde ortak yolların saptanmış olması bu hastalıkların birlikte görülme olasılığının arttığını düşündürmektedir. Aynı zamanda, psöriyazisi ve Behçet hastalığı olan iki olgumuzu, nadir görülen bu birlikteliğe örnek teşkil etmesi nedeni ile sizlerle paylaşmayı uygun bulduk.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması veya finansal destek bildirmemiştir.

Yazar Katkıları

Bu çalışma hazırlanırken tüm yazarlar eşit katkı sağlamıştır.

KAYNAKLAR

1. Cho S, Cho SB, Choi MJ, Zheng Z, Bang D. Behçet's disease in concurrence with psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013; 27(1):e113-8.
2. Kronborg C, Mahar PD, Kelly R. Should we keep changing the diagnostic criteria for Behçet's disease? *Dermatology* 2014;228(1):1-4.
3. Greenberg MS, Pinto A. Etiology and management of recurrent aphthous stomatitis. *Curr Infect Dis Rep* 2003;5(3):194-8.
4. Dalghous AM, Freysdottir J, Fortune F. Expression of cytokines, chemokines, and chemokine receptors in oral ulcers of patients with Behçet's disease (BD) and recurrent aphthous stomatitis is Th1-associated, although Th2-association is also observed in patients with BD. *Scand J Rheumatol* 2006;35(6):472-5.
5. Nograles KE, Davidovici B, Krueger JG. New insights in the immunologic basis of psoriasis. *Semin Cutan Med Surg* 2010;29(1):3-9.
6. Gerçeker Türk B. [Psoriasis and immunology]. Özdemir M, Koç E, editörler. *Psoriasis Güncel Yaklaşımlar*. 1. Baskı. İstanbul: Nobel Kitabevi; 2012. p.17-24.
7. Ye Z, Deng B, Wang C, Zhang D, Kijlstra A, Yang P. Decreased B and T lymphocyte attenuator in Behçet's disease may trigger abnormal Th17 and Th1 immune responses. *Sci Rep* 2016;6:20401.
8. Mitsui A, Tada Y, Takahashi T, Shibata S, Kamata M, Miyagaki T, et al. Serum IL-33 levels are increased in patients with psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2016;41(2):183-9.
9. Çerçi P, Altiner S, İnal A, Köse K, Keskin G, Ölmez Ü. Investigating the role of IL-33 in the pathogenesis of Behçet's disease. *Acta Clin Belg* 2017;17:1-5.
10. Lee YH, Choi SJ, Ji JD, Song GG. Genome-wide pathway analysis of a genome-wide association study on psoriasis and Behçet's disease. *Mol Biol Rep* 2012;39(5):5953-9.
11. Baerveldt EM, Kappen JH, Thio HB, van Laar JA, van Hagen PM, Prens EP. Successful long-term triple disease control by ustekinumab in a patient with Behçet's disease, psoriasis and hidradenitis suppurativa. *Ann Rheum Dis* 2013;72(4):626-7.