Özgür Gündüz *

Dipartimento di Dermatologia, Facoltà di Medicina, Università Kırıkkale, 71100 Kırıkkale, Turchia

* Özgür Gündüz: Email: gunduzozgur@windowslive.com">gunduzozgur@windowslive.com

Accademico Editore: Ümit Tursen

Ricevuto 17 giugno, 2011; Accettato 16 ago 2011.

Questo è un articolo ad accesso aperto distribuito sotto la Creative Commons Attribution License, che permette un utilizzo senza restrizioni, la distribuzione e la riproduzione con qualsiasi mezzo, purché l'opera originale sia correttamente citato.

Astratto
Malattia di Behçet (BD) è multisistemica, malattia infiammatoria recidivante con eziologia e patogenesi oscura. La diagnosi dipende dalla capacità del medico di identificare un gruppo di non specifiche lesioni mucocutanee, che si manifestano anche in una serie di altre malattie. Negli ultimi anni c'è stato un aumento degli studi concentrandosi sugli aspetti istopatologici della malattia di Behçet lesioni mucocutanee diagnostica. I loro risultati sottolineano il valore di istopatologia e di immunofluorescenza diretta (DIF) nella diagnosi differenziale della malattia di Behçet.

1. Introduzione
Dopo 74 anni, da quando il Dr. Hulusi Behçet aveva pubblicato il suo articolo classico che descrive i tre segni principali , BD è ancora un enigma per i medici e ricercatori. Quasi tutti gli aspetti della BD è una fonte di dibattito e anche i suoi criteri diagnostici, classificazione e patogenesi sono controversi .

Negli ultimi due decenni, studi approfonditi sono stati condotti per rivelare la natura di BD. Alla luce di questi studi, BD è ora riconosciuto come una malattia cronica, vasculite multisistemica . Se questo vasculite è il risultato di autoimmunità è controversa, ma vi è una crescente evidenza che indica il possibile ruolo di meccanismi immunologici nella patogenesi. Valutazione della lesione senza pelle e lesioni mucocutanee di pazienti con i pazienti BD da DIF rivela depositi immunoreagenti nelle pareti dei vasi. Inoltre, elevati livelli sierici di diverse citochine proinfiammatorie (IL-1, IL-4, IL-6, TNF- α , ecc) sono stati segnalati in questi pazienti. Un sottogruppo particolare dei linfociti T (γδ linfociti T), che svolgono un ruolo importante nella immunità mucosale, si trovano ad essere presenti in maggior numero in circolazione e nelle lesioni mucose dei pazienti. Diversi gruppi di ricerca hanno scoperto che in coltura γδ cellule T linfociti proliferano quando stimolati con le proteine micobatteriche shock termico e prodotti di diversi microrganismi patogeni orali.

La Correlazione tra lo stato iperattivo di neutrofili e l’ attività BD è un altro fatto ben noto. Il meccanismo sottostante è sconosciuto. Presentanti l'antigene delle cellule e dei linfociti T di derivazione citochine e chemochine sono ritenuti responsabili di iperattività dei neutrofili.

BD è per lo più riscontrati nei paesi del Mediterraneo e del Medio ed Estremo Oriente, la Turchia con la più alta prevalenza con 80-420 casi/100.000.

Studi genetici mostrano un'associazione statisticamente significativa con HLA-B51.

Antigeni Antiendotelio sono un'altra anomalia immunologici nei pazienti BD, ma non ci sono prove solide per la loro partecipazione nella patogenesi.

Considerando le informazioni disponibili, non sorprende che la maggior parte delle ipotesi di lavoro per il punto di patogenesi BD dipenda da un fattore esterno (un patogeno infettivo o regionale, ossia, parvovirus B19, Helicobacter pylori, Streptococcus sanguis, ecc.) Questo fattore stimola probabilmente una reazione immunitaria anomala, durante la quale vengono stimolati alcuni tipi di linfociti e neutrofili fino a raggiungere uno stato di iper-reattività nelle persone con una predisposizione genetica. La diagnosi di BD dipende dalla presenza di numerosi dati clinici. Questi risultati sono definiti dal Gruppo di studio internazionale (ISG) della

malattia di Behçet e pubblicato nel 1990. Principali punti deboli dei criteri ISG sono gli intervalli di tempo tra occasionali manifestazioni di lesioni mucocutanee con il valore diagnostico e la mancanza della loro specificità. Lesioni simili possono manifestarsi in un ampio numero di malattie (ad esempio, lesioni papulo-pustolose, eritema nodoso). La Conoscenza delle caratteristiche istopatologiche di BD lesioni mucocutanee può essere utile per la diagnosi differenziale e precoce.

2. Ulcere aftose orali

Afosi, ulcere della mucosa orale (AOUs) sono di solito la manifestazione clinica iniziale. Ideguchi ed altri . registri ospedalieri hanno valutato 412 pazienti BD 'in 16 anni di follow-up dei dati. Il risultato di questo studio ha rivelato che in alcuni casi AOU avevano proceduto di 10 anni una diagnosi definitiva. Purtroppo, AOUs non sono né specifici né raro. Ulcere simili possono essere osservate nel corso di diverse malattie sistemiche o locali, comprese le malattie infiammatorie intestinali (morbo di Crohn), sindrome di Sweet, neutropenia ciclica, e le infezioni da herpes. Se riconosciute dai medici, le ulcere orali ed altre manifestazioni di questa malattia potrebbe consentire una rapida diagnosi differenziale.

Indipendentemente dalla patologia concomitante, la morfologie delle AOU sono simili. L'AOU ha confini taglienti circondato da un bordo eritematoso e una base coperta di pseudomembrane colorate in giallo-bianco. AOUs sono classificate in tre gruppi a seconda del diametro dell'ulcera, ma queste tre forme morfologiche sono riconosciuti come parti dello stesso spettro.

Afte minori sono ulcere poco profonde della mucosa con un diametro <10 mm, che possono essere trovate in gruppi, di solito nella sezione non cheratinica della mucosa orale (i lati laterali e la superficie ventrale della lingua, pavimento della bocca).

Grandi ulcere , hanno morfologie simili, ma hanno diametro maggiore (> 10 mm), sono più profonde rispetto alle varianti minori, e tendono a guarire con cicatrici.

afte Erpetiformi sono a forma di individuare, ulcere molto piccolo e superficiale della mucosa e tendono a verificarsi nelle colture. A volte possono convergere e formare grandi ulcere con bordi irregolari.

Meccanismi patogenetici diversi per le ulcere afosi, sono stati proposti, come reazioni immunologiche T-cellulo-mediate, l'inibizione della guarigione della mucosa dalle citochine, nutrizionali (vitamina B 12 , acido folico) per le carenze, e le aggressioni virali o batteriche, ma nessuna di queste sono state provate.
Per includere le ulcere orali afosi, nei criteri diagnostici di BD, dovrebbero essere osservati in un anno come minimo tre episodi. Dal momento che una diagnosi definitiva richiede la funzionalità BD mucocutanea, i pazienti possono essere sottoposti a un lungo intervallo pre-diagnosi, che si manifesta solocon afte orali. Ricorrenti afosi, stomatite (RAS), è il tipo più comune di afte orali, colpisce circa un quarto della popolazione mondiale e gestisce un corso simile alla fase pre-diagnosi di BD, che fornisce una sfida diagnostica per il medico . pazienti che presentano RAS, indipendentemente dall'intensità della patologia delle mucose, possono non sviluppare altri sintomi sistemici. Negli ultimi anni,molti studi valutano le caratteristiche morfologiche, istopatologiche ed immunoistochimiche di RAS e BD. Oh ed altri . confrontano le caratteristiche cliniche di RAS e BD e trovato differenze minori. Secondo questo studio, i pazienti BD tendono a manifestare afte più importanti sulla mucosa orale, e il coinvolgimento di più di due siti. Inoltre, l’esacerbazione di afte orali durante il periodo premestruale è stata più frequente nei pazienti BD. Ma questi risultati non sono definitivi per la diagnosi differenziale e ricercatori hanno affermato che i pazienti RAS devono essere seguiti per la manifestazione potenzialità di BD.

Grazie alla AOU ed alla tendenza alla guarigione spontanea, biopsie sono raramente eseguite, e, a causa di caratteristiche istopatologiche simili di tutte le varianti di afosi, ulcere orali, l'esame istopatologico ha un valore limitato nella diagnosi differenziale. Linfociti, macrofagi e neutrofili sono osservati sempre alla base di una AOU. Anche se classificato come vasculite, alcuni studi riportano che la maggior parte delle lesioni mucocutanee in BD non presentano caratteristiche tipiche di una vasculite reale. La Necrosi fibrinoide nelle pareti dei vasi è molto rara. Alla periferia della base dell'ulcera, l'infiltrato può penetrare nell'epidermide. Alcuni hanno recentemente pubblicato studi di immunofluorescenza diretta (DIF) che riportano la presenza di depositi di IgM e C 3 nella regione perivascolare con o senza C 3 depositi granulari a livello della giunzione dermo-epidermica della cute perilesionale della AOU nei pazienti con malattia di Behçet. Anche in un altro studio, Wilhelmsen ha valutato con immunoflourescenza la cute perilesionale su 23 pazienti con RAS e scoperto che gli immunocomplessi sono assenti.

La Rilevanza clinica di questo studio richiede di essere convalidata da altri studi. Se convalidata, questa scoperta potrebbe essere di massimo valore nella diagnosi differenziale di RAS e BD

3. Ulcere genitali
La maggio parte dei pazienti BD presentano ulcere genitali. Di solito più grandi delle afte orali,le ulcere genitali di BD hanno caratteristiche cliniche simili. Le SEDI più comuni di ulcerazione genitale sono lo scroto e l'asta del pene negli uomini e le grandi e piccole labbra nelle donne.le Ulcere genitali hanno bordi irregolari, sono più profonde delle afte orali, e guariscono con cicatrici e, occasionalmente, causando fistole che si estendono fra l'uretra o la vescica. I bordi delle ulcere genitali sono circondate da un bordo eritematoso ,sulla base dell'ulcera si trovano pseudomembrane bianco giallastre.L' Osservazione di ulcere genitali o cicatrici residue è di valore diagnostico.

Molte malattie sessualmente trasmissibili (MST) si manifestano con ulcere genitali, ma di solito,tale diagnosi è facilmente accertabile con i risultati dell'esame fisico (cioè, linfoadenopatie-, la mancanza di dolore nell' ulcera sifilitica febbre e malessere).. Lì'stopatologia delle ulcere genitali è simile a quella del afte orali. Si ritrova lo stesso infiltrato composto da neutrofili, linfociti e macrofagi alla base dell'ulcera. In conclusione, la diagnosi di ulcera genitale nella malattia di Behçet è una diagnosi di esclusione.

4. Ulcere extragenitali
In alcuni pazienti BD, si osservano ulcerazioni cutanee simili alle lesioni aftosiche, situate in diversi luoghi diversi da quelli delle mucose orali e genitali esterni. Gambe, collo, e le aree interdigitali sono alcuni dei siti segnalati. Ulcere extragenitali sono viste in circa il 3% dei pazienti osservati BD e di solito nei bambini. L'ulcera tipica extragenitale è una piccola e circoscritta ulcera superficiale con bordo rosso e base gialla o grigia. Queste ulcere possono persistere per settimane e possono essere molto dolorose. A causa della loro scarsa frequenza, ci sono pochi casi riportati e meno studi che valutano queste ulcere.

5. Eritema nodoso e lesioni simili
Lesioni nodulari localizzate alle estremità inferiori che assomigliano all' eritema nodoso sono frequentemente osservate in pazienti con malattia di Behçet. -Eritema nodoso, lesioni simili (ENLs) sono piuttosto comuni. ENLs si manifestano soprattutto nelle femmine. ENLs Diversi da quelli delle estremità inferiori, sono talvolta presenti su viso e collo. ENLs non sono ulcerate e guariscono in 2-3 settimane. La differenza principale tra eritema nodoso e ENL è l'esistenza di vasculite e necrobiosi nel secondo. LA Vasculite nodulare è un'altra condizione, che può assomigliare ENL e può essere distintA dalla presenza di granulomi e infiltrazione linfocitaria del sottocute.

6. Reazione di *PATERGIA*
Il termine "patergia" è usato per definire l'iperreattività cutanea a traumi minimi. Una reazione positiva patergia in BD è caratterizzato da un papule eritematose, induritE nel sito di trauma, che si evolve di solito in una pustola sterile. La Patergia è uno dei criteri diagnostici per BD ed è accettata come un segno di malattia attiva.Anche la Dermatosi neutrofila (pioderma gangrenoso, sindrome di Sweet, eritema) è nota di per la reazione patergia positiva. In queste condizioni, soprattutto nel pioderma gangrenoso (PG), la patergia positivo può avere diverse manifestazioni. La Patergia in PG può descrivere lo sviluppo delle lesioni cutanee nuove, l'aggravamento di quelle esistenti a seguito di un trauma cutaneo minore,Positività alla patergia è riportato anche nella leucemia mieloide cronica (LMC).
Il meccanismo alla base di patergia è sconosciuto, e la positività alla prova differisce tra paesi diversi. positività alla Patergia si osserva più frequentemente nel Mediterraneo e Giappone.I risultati degli studi istopatologici di patergia in BD sono contrastanti.
Il solo consenso su questo argomento è la presenza di un infiltrato costituito da cellule mononucleate intorno ai vasi dermici sul sito della patergia. Alcuni studi hanno rivelato i neutrofili, come componente principale dell'infiltrato, mentre altri gruppi di ricerca hanno scoperto percentuale di neutrofili relativamente bassa.

Nel 2009, Kose ha pubblicato un documento di valutazione di depositi di IgG, IgM, IgA e C 3 in 108 pazienti BD sottoponendo all' immunoflourescence diretta, 44 campioni di pelle ottenuti da siti di patergia positivo, e sono stati trovati alti tassi di deposito di IgM, IgA e C 3, indicando un probabile meccanismo alla base autoimmune .

7. Le lesioni papulose (ppls)
Le Lesioni papulose (ppls) sono la manifestazione più comune cutanea di BD. le Ppls si osservano sul tronco, viso e arti.I Criteri ISG relativi alle ppls le definiscono come "lesioni papulo-pseudofolliculitiche , o noduli acneiformi osservati dal medico nei pazienti postadolescenti .La Definizione di PPL ISG si riferisce a lesioni papulose su una base eritematosa e progredendo in pustole sterili, ma le lesioni di acne papuloe sono inoltre coerenti con questa definizione, rendendo questo criterio pratico per la diagnosi BD durante il periodo dell'adolescenza.

determinare se un eruzione papulosA-è una parte di BD complesso è probabilmente la parte più impegnativa del processo diagnostico. Nonostante il numero crescente di studi che hanno valutato le caratteristiche istopatologiche di PPL, l'esatta natura del PPL è ancora necessaria da stabilire.

I risultati di questi studi istopatologici sono contraddittori. Risultati dello studio indicano certo la presenza di vasculite in sezioni istopatologiche e suggeriscono che il termine "pseudofolliculite" è un termine improprio e che dovrebbe essere eliminato, mentre alcuni autori riportano perifolliculite o follicolite suppurativa osservato durante le valutazioni istopatologiche e considerare sezioni istopatologiche di scarso aiuto nella diagnosi differenziale. Per chiarire ulteriormente la presenza di vasculite, ppls sono state valutate mediante immunofluorescenza. Uno studio di Ilknur ed altri. non è riuscito a trovare alcuna differenza tra i risultati di immunofluorescenza diretta nei pazienti con malattia di Behçet ,pazienti con follicolite batterica e i pazienti con acne

8. Tromboflebite
La Malattia di Behçet può colpire anche i grossi vasi. Anche se ci sono opinioni contrastanti circa la presenza di una vasculite reale nelle lesioni mucocutanee di BD, la vasculite reale dei vasi principali è ben documentata . A differenza delle altre vasculiti primarie, il coinvolgimento vascolare di BD colpisce prevalentemente i maschi .

La tromboflebite Sottocutanea è un'altra manifestazione cutanea comune di BD. noduli Eritematosi, si verificano sul luogo di coinvolgimento venoso. Coerente con le dimensioni del vaso interessato, un, indurimento può essere palpato. Durante un periodo di attivazione, alcuni noduli separati possono manifestare consecutivamente su diverse localizzazioni in quanto più segmenti vascolari possono essere coinvolti, in modo da BD deve sempre essere incluso nella diagnosi differenziale di "tromboflebite superficiale migrante". La Tromboflebite superficiale può anche annunciare la vasculite e quindi una condizione trombotica . L’Istopatologia della tromboflebite superficiale è aspecifica

9. Rare lesioni cutanee
C'è un numero crescente di segnalazioni relative ad altre lesioni cutanee coesistenti nei pazienti con malattia di Behçet. Tra questi ci sono:-eritema multiforme, poliarterite nodosa-come le lesioni , sindrome di Sweet , follicolite necrotizzante, e la vasculite necrotizzante cutanea. le relazioni di casi simili sono così rari, da rendere l’associazione tra BD e queste lesioni cutanee non chiara e potrebbe essere una coincidenza .

Le Anomalie osservate in capillaroscopia ungueale sono un aspetto interessante e recentemente definito di BD. A differenza delle lesioni cutanee di cui sopra, le anomalie nei vasi periungueale sono stati osservati in popolazioni di pazienti relativamente grandi. Movasat ed altri ha descritto mega capillari (26%), emorragie (16%) nelle pieghe delle unghie di 128 pazienti affetti da BD .

10. Conclusione
La diagnosi di BD dipende ancora della capacità del medico di riconoscere varie, lesioni mucocutanee aspecifiche e questo carattere non specifico delle lesioni può essere un grosso problema durante il processo diagnostico .Negli ultimi anni, la valutazione istopatologia ed immunoistochimica delle lesioni mucocutanee BD è diventata oggetto di molti gruppi di ricerca, al fine di migliorare il valore diagnostico di queste lesioni. Anche se ci sono alcune notizie contraddittorie, ci sono in aumento i rapporti a sostegno di una sottostante vasculite immuno-mediata nelle lesioni mucocutanee BD. In conclusione, per la diagnosi differenziale delle lesioni mucocutanee di BD (ad esempio, afte orali ricorrenti, eruzioni papulo-pustolose), i metodi di immunoflourescenza sembrano promettenti.