

Eritema Diskromikum Perstans Tanılı İki Olguda Dapsona Yanıtın Değerlendirilmesi

Şeniz ERGİN^{al}, Berna Şanlı ERDOĞAN¹, Deniz EVLİYAOĞLU¹, Ferda BİR²

¹Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı,

²Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, DENİZLİ

ÖZET

Eritema diskromikum perstans (EDP), yüz, boyun, gövde ve ekstremitelerin proksimalinde, simetrik yerleşimli, kül renginde maküller ile seyirli, kronik bir pigmentasyon bozukluğudur. Erken dönemde, izlenen eritemli, deriden hafif kabarık aktif kenar bulunan gri-mavi maküller, geç dönemde kenarları belirgin olmayan gri-mavi maküller halini alır. Etyolojisi açıklık kazanmamış hastalığın, çevresel toksinlere karşı gelişen bir reaksiyon ya da pigmente alerjik kontakt dermatitin bir bulgusu olabileceği öne sürülmüştür. Kaşıntı, yanma, batma gibi belirgin yakınmalar oluşturmamış hastalık, kozmetik sorunlara neden olabilir. Tedavide, güneşten korunma, kimyasal soyucu ajanlar, antibiyotikler, topikal ve sistemik steroidler, vitaminler etkisiz bulunurken, dapson ile ümit verici sonuçlar bildirilmektedir. Kliniğimizde EDP tanılı 38 ve 53 yaşlarında iki kadın olgunun tedavisinde kullanılan dapson etkisiz bulunmuştur. Dapsonun, EDP'nin erken ve geç dönem belirtileri üzerine etkisinin değerlendirilmesi amacıyla plasebo kontrollü çalışmalara gereksinim vardır. ©2007, Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi

Anahtar kelimeler: Eritem, dapson

ABSTRACT

An Evaluation of Dapsone Therapy in Two Patients with Erythema Dyschromicum Perstans

Erythema dyschromicum perstans (EDP) is a chronic, pigmentary disorder with symmetrically distributed ashy macules on the face and neck, trunk and proximal extremities. Early gray-blue macules with active red borders later become as gray-blue macules with indefinite edges. The etiology of EDP remains unclear, and it is proposed to be a reactive process to environmental toxins or a manifestation of pigmentary allergic contact dermatitis. Therapy regimens such as sun protection, peeling lotions, antibiotics, topical and systemic corticosteroids, and vitamins have been reported to be ineffective whereas dapsone therapy yielded hopeful results in various case reports. However, in our out-patient clinic, 38 and 53 years old, two female patients with EDP were treated with dapsone without any beneficial clinical outcome. Placebo-controlled clinical trials are needed to reveal out the effects of dapsone on the early and late phases of EDP. ©2007, Fırat University, Medical Faculty

Key words: Erythema, dapsone

Eritema diskromikum perstans (EDP), yüz, boyun, gövde ve ekstremitelerin proksimalinde, simetrik yerleşimli, kül renginde maküller ile seyirli, kronik bir pigmentasyon bozukluğudur. Her yaş grubunda görülebilmemesine karşın, genellikle 40 yaşından önce başlar. Erken dönemde, izlenen eritemli, deriden hafif kabarık aktif kenar bulunan gri-kahverengi maküller, geç dönemde kenarları belirgin olmayan gri-mavi maküller halini alır (1). Etyolojisi açıklık kazanmamış hastalığın, çevresel toksinlere karşı gelişen bir reaksiyon ya da pigmente alerjik kontakt dermatitin bir bulgusu olabileceği öne sürülmüştür (2). Tedavide, güneşten korunma, kimyasal soyucu ajanlar, antibiyotikler, topikal ve sistemik steroidler, vitaminler etkisiz bulunurken, griseofulvin, klofazimin ve dapson gibi yaklaşımların kısmi etkisinden söz edilmektedir. Kaşıntı, yanma, batma gibi belirgin yakınmalar oluşturmamış hastalık, kozmetik sorunlara yol açabilmektedir (1,3,4). Kliniğimizde EDP tanısı alan ve tedavide dapson kullanılan iki olgu sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

OLGU 1

Kliniğimizde “yüz ve boyunda lekeler” yakınması ile görülen 53 yaşındaki kadın hasta, 3 yıl önce, boyun bölgesinde, kızarıklık şeklinde başlayıp kahverengi-mor lekeler halini alan yakınmalarının 2 haftadır yüzünde de olduğunu tanımladı. Yakınmalarının terleme ile arttığını belirten hasta, nadiren yüzünde yanma hissi olduğunu bildirdi. İlaç öyküsü bulunmayan hastanın öz geçmişinde özellik saptanmadı. Deri bakısında, baş-boyun bölgesinde düzensiz kenarlı, retiküler görünümde, yaygın, gri-kahverengi maküller, yüzde, benzer maküllerin çevresinde kırmızı-mor, deriden hafif kabarık plak ve papüller izlendi (Şekil 1). Aktinik liken planus ve EDP ön tanıları ile insizyonel biyopsi ve histopatolojik inceleme yapıldı. Histopatolojik incelemede epidermiste kolloid cisimcikler, bazal tabakada vakuoler dejenerasyon, üst dermiste melanin içeren melanofaj toplulukları, dermiste, damar ve deri eklerinin çevresinde daha yoğun olmak üzere,

^a Yazışma Adresi: Dr. Şeniz Ergin, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı, DENİZLİ

* 31 Ağustos ile 4 Eylül 2003 tarihleri arasında Ankara’da düzenlenen, XVI. Prof.Dr.A.Lütfü Tat Simpozyumu’nda poster olarak sunulmuş ve özet kitabında abstrakt olarak yayınlanmıştır.

Tel: +90 258 2118585

e-mail: sergin@pamukkale.edu.tr

orta derecede mononükleer hücre infiltrasyonu izlendi (Şekil 2). Tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı, rutin biyokimyasal analiz, tiroid fonksiyon testleri, tam idrar analizi normal sınırlarda saptandı. Anti-HBs pozitif, HBs Ag, Anti-HCV, VDRL, Anti-HIV ve ANA negatif bulundu. G6PD: 8.0 U/gr Hb (4.6-13.5 U/gr Hb) saptanan hasta 100 mg/gün dapson 3 ay süre ile kullandı. Hastanın yakınmalarında değişiklik olmadı. Tedavi sonunda ve tedavi bitiminden 60 gün sonra değerlendirilen hastanın deri belirtilerinde artış ya da gerileme görülmedi.

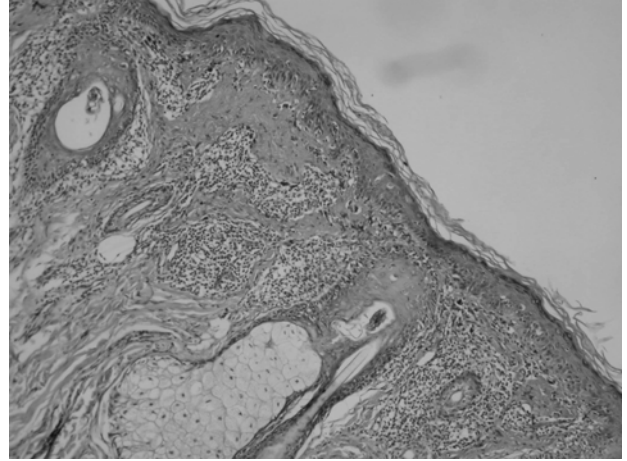


Şekil 1. Yüzde, düzensiz kenarlı, gri-mavi renkli yama izlenmektedir

OLGU 2

Kliniğimizde “yüzde lekelenme” yakınması ile görülen 38 yaşındaki kadın hasta, 7 yıl önce çene altında başlayan siyah lekelenmenin 2 yıldır boyuna yayıldığını, göğüs kısmına ilerlediğini belirtti. Yakınmaları başlamadan önce topikal ve sistemik ilaç kullanımı tanımlamadı. Deri bakışında, her iki malar bölgeden başlayıp boyun bölgesine uzanan, simetrik yerleşimli, kenarları düzensiz, gri-kahverengi maküller izlendi. Histopatolojik incelemede, bazal tabakada hafif vakuoler dejenerasyon, üst dermiste melanin içeren melanofaj toplulukları ve dermiste özellikle damarlar çevresinde hafif mononükleer hücre infiltrasyonu izlendi.

Tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı, rutin biyokimyasal analiz, tiroid fonksiyon testleri, tam idrar analizi normal sınırlarda saptandı. HBs Ag, Anti-HBs, Anti-HCV, Anti-HIV, VDRL, ANA negatif bulundu. Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz: 7.42 U/gr Hb (4.6-13.5 U/gr Hb) saptanan hasta 37 gün süre ile 100 mg/gün dapson kullandı. Hasta tedavi sırasında bacaklarında morarma, sol kostovertebral bölgede ağrı, idrar renginde değişiklik tanımladı. Tam kan sayımında hemoglobin 10.7g/dl (N:12-16), hematokrit %33 (N:36-46) saptanması üzerine ilaç kesildi. Bu yakınmalarından 4 ay sonra 1 ay süre ile 100 mg/gün dapson kullanan hastada deri belirtilerinin gerilememesi ve hastanın isteği üzerine tedavi sonlandırıldı.



Şekil 2. Dermiste melanofajlar ve perivasküler hücre infiltrasyonu görülmekte (HE X 20)

TARTIŞMA

İlk olarak 1957 yılında, El Salvador’da Ramirez tarafından, yavaş ilerleyen, kalıcı renk değişikliği yapan, asemptomatik, kül renkli, maküler hiperpigmentasyon şeklinde tanımlanan hastalığı, Sulzberger, EDP olarak adlandırmıştır. Etiyolojisi bilinmeyen hastalıkta kalıtsal faktörlerin ve enfeksiyöz etkenlerin rolü olmadığından söz edilmektedir (5,6). Yine de; literatürde, hepatit C virus enfeksiyonu ve HIV antikorun pozitif saptandığı iki farklı olgu bildirilmiştir (7,8). Ramirez, Pinkus ve ark., EDP’nin çevresel toksinlere karşı gelişen bir reaksiyon ya da pigmentte alerjik kontakt dermatitin bir bulgusu olabileceğini öne sürmüştür. Penagos ve ark., pestisitler içinde bulunan klorotalonil maddesinin muz ekiminde çalışan işçilerde alerjik kontakt dermatite neden olduğunu saptamış, klinik ve histopatolojik bulguların EDP ile uyumlu olduğunu rapor etmiştir (2). Hastalığın, barsak yolu ile amonyum nitrat alımı ve kamçılı kurt enfestasyonu ile ilişkili olabileceğini öne süren yayımlar bulunmaktadır (6).

Lezyonlar sıklıkla asemptomatik, bazen de pruritik, gri maküllere dönüşen, eritemli maküller olarak başlar. Erken dönemde oluşan, sınırları belirgin, hafif kabarıklık zamanla solar ve düzleşir. Maküller, yavaşça genişler. Gövde, ekstremitelerin proksimali ve yüzün simetrik tutulduğu gözlenir. Asimetrik tutulum görülen olgular bildirilmiştir. Erkek ve kadında eşit sıklıkta izlenen hastalıkta pigmentasyon değişikliği sıklıkla kroniktir ve kozmetik kaygıya neden olur (1,9,10).

Histopatolojik bulguları karakteristiktir, ancak patognomonik değildir. Erken dönemde gözlenen maküllerin aktif kenarından alınan biyopsi örneğinde, bazal tabaka ve hemen üzerinde vakuolizasyon, dermiste hafif, orta derecede, perivasküler lenfositik hücre infiltrasyonu, dermis üst kısmında melanofaj kümeleri ve bazen de dermal papilla ödemi izlenir. Geç dönemde ise, tek bulgu olarak melanofaj kümeleri saptanabilir. Liken planus histopatolojisine benzer şekilde kolloid cisimcikler görülebilir (1,11). Hastalarımızda izlenen klinik ve histopatolojik bulgular, ilk olgumuzda erken döneme ait deri belirtilerinin varlığını, ikinci olgumuzda ise geç dönem ile uyumlu EDP düşündürmüştür.

EDP, Treponema carateum'un etken olduğu pinta hastalığının birinci ve ikinci dönem lezyonlarına benzerlik gösterir. Venezuela'da, 1959 ile 1960 yılında, gözlenen beş hasta, lezyonlarda treponema bulunmaması ve tekrarlayan VDRL testlerinin negatif olması nedeniyle pinta hastalığından ayırt edilmiş ve farklı bir hastalık olduğu öne sürülmüştür (5). EDP histolojisi, özellikle geç dönem fiks ilaç erupsiyonu bulgularına benzerdir (11). Hastalarımızda ilaç öyküsünün bulunmaması, makül ve yamaların kenarlarının düzensiz ve sınırlarının belirsiz olması ilaca bağlı oluşan pigmentasyon bozuklukluğu tanısından uzaklaştırmıştır. Klinik ve histopatolojik benzerlikleri nedeniyle EDP'ı liken planusun bir klinik varyantı gibi kabul edenler de vardır. Özellikle liken planusun atrofik ve aktinik formları ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür (11,12). Liken planusta sıklıkla, oldukça kaşıntılı, topikal ve sistemik steroidlere yanıt veren lezyonlar bulunurken, EDP'da genellikle asemptomatik, bazen hafif kaşıntılı, topikal ve sistemik steroidlere yanıt alınmayan lezyonlardan söz edilmektedir. Liken planusun histopatolojisinde ise nekrotik keratinositler ve bazal tabakadaki vakuoler dejenerasyona eşlik eden subepidermal, band tarzında yoğun lenfositlerden zengin infiltrasyon, kama şeklinde hipergranüloz, kompakt ortokeratoz EDP'tan farklı olarak dikkati çeker (11).

EDP'ın, tedavisinde, güneşten korunma, kimyasal soyucu ajanlar, antibiyotikler, topikal ve sistemik steroidler, vitaminler etkisiz bulunurken, griseofulvin, klofazimin ve dapson gibi yaklaşımların kısmi etkisinden söz edilmektedir (1,3,4). Bahadır ve ark. EDP tanısı alan 19 yaşında erkek hastalarında

kol, yüz ve boyundaki lezyonların dapson tedavisi ile üç ay içinde tamamen gerilediğini yeni lezyon çıkışı saptamadıklarını bildirmiştir (13). Kontochristopoulos ve ark. bildirimlerinde olgularındaki hiperpigmente maküllerin dapson ile 8 hafta içinde gerilediğini, ilaç kesildikten sonra yeni lezyonların belirdiğini ve tedavinin tekrar başlanması ile düzelme olduğunu rapor etmişlerdir (8). Her iki bildirimde de hastalığın süresi bir yılı geçmemektedir. Dapson kullanımı ile iyileşme görülmeyen olgularımızda hastalık süresinin uzun olması tedavi yanıtını etkilemiş olabilir. Her iki olgumuzda tedavi süresince yeni lezyon çıkışı saptamadık. Dapson, endojen folik asit sentezine bağımlı mikroorganizmaların üremesini inhibe ederek gösterdiği antimikrobiyal aktivite yanında antiinflamatuar özelliğe de sahiptir. Nötrofil kemotaksisini engeller. Prostoglandin ve lökotrienlerin salınımını azaltarak inflamasyonu baskılar. Serbest oksijen radikallerinin oluşumunu engelleyerek nötrofil ve eozinofil kaynaklı hasara karşı hücreleri korur. Dapsonun, hastalık sürecinde rol oynayan mekanizmalar üzerinde etkili olduğu gösterilmiş, ancak hastalığı tetikleyen faktörleri etkilemediği belirtilmiştir. Nötrofil ve lenfositlerden zengin infiltrasyonun gözlemlendiği dermatozların tedavisinde etkili bulunmuştur (14).

EDP, hastanın dış görünümünü etkilemesi nedeniyle sosyal yaşamı zorlaştırabilir. Literatürde EDP'ın tedavisinde dapson ile başarılı sonuçlar alındığı bildirilmesine karşın bildiri sayısının az olması ilacın etkinliğini belirlemede yetersiz kalmaktadır. Sonuç olarak, EDP tedavisinde dapson kullanımı ile ilgili plasebo kontrollü, prospektif çalışmalara gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

1. Odom RB, James WD, Berger TG. Andrews' diseases of the skin; clinical dermatology. 9.Baskı, W.B. Saunders Company, 2000: 266-283.
2. Penagos H, Jimenez V, Fallas V, O'Malley M, Maibach HI. Chlorothalonil, a possible cause of erythema dyschromicum perstans (ashy dermatitis). Contact Dermatitis 1996; 35: 214-218.
3. Kontochristopoulos G, Stavropoulos P, Pantelos D, Aroni K. Erythema dyschromicum perstans: response to dapson therapy. Int J Dermatol 1998; 37: 796-797.
4. Piquero-Martin J, Perez-Alfonzo R, Abrusci V, et al. Clinical trial with clofazimine for treating erythema dyschromicum perstans. Int J Dermatol 1989; 28: 198-200.
5. Convit J, Piquero-Martin J, Perez RM. Erythema dyschromicum perstans. Int J Dermatol 1989; 28: 168-169.
6. Nelson BR, Ramsey ML, Bruce S, Tschen JA. Asymptomatic progressive hyperpigmentation in a 16-year-old girl. Arch Dermatol 1988; 124: 769.
7. Nelson MR, Lawrence AG, Staughton RCD, Gazzard BG. Erythema dyschromicum perstans in an HIV antibody-positive man. Br J Dermatol 1992; 127: 658-659.
8. Kontochristopoulos GJ, Aroni K, Anagnostopoulos G, Nakopoulou L, Tassopoulos NC. Erythema dyschromicum perstans and hepatitis C virus infection. Int J Dermatol 2001; 40: 343-348.
9. Osswald SS, Proffer LH, Sartori CR. Erythema dyschromicum perstans: A case report and review. Cutis 2001; 68: 25-28.
10. Lenk N, Allı N, Albayrak L. Lineer yerleşimli eritema diskromikum perstans. Türkderm 1996; 30: 158-159.
11. Toussaint S, Kamino H. Noninfectious erythematous, papular, and squamous diseases. In: Elder D, Elenitsas R, Jaworsky C, Jr. Johnson B (Editors). Lever's histopathology of the skin. 8. Baskı, Philadelphia Lippincott-Raven, 1997: 151-184.
12. Berger RS, Hayes TJ, Dixon SL. Erythema dyschromicum perstans and lichen planus: Are they related? J Am Acad Dermatol 1989; 21: 438-442.
13. Bahadır S, Çobanoğlu Ü, Çimşit G, Yaylı S, Alpay K. Erythema dyschromicum perstans: Response to dapson therapy. Int J Dermatol 2004; 43: 220-222.
14. Zhu Y, Stiller MJ. Dapson and sulfones in dermatology: Overview and update. J Am Acad Dermatol 2001; 45: 420-34.

Kabul Tarihi: 13.07.2006