

Eozinofilik Dermatozlar

EOSINOPHILIC DERMATOSIS

Dilek BAYRAMGÜRLER*, Rebiay APAYDIN**, Sefer NAMLI***

* Yrd.Doç.Dr., Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD,

** Doç.Dr., Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD,

*** Dr., Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD, İZMİT

Özet

Eozinofiller bir çok deri hastalığında histopatolojik tanının bir parçasını oluştururlar ve bazı dermatozlarda dokuda tespit edilemeseler de granül proteinlerinin depolanması yoluyla, patogeneizde önemli rol oynarlar. Bu makalede; histopatolojik olarak deride ve/veya periferik kanda belirgin eozinofili ile karakterize olan bir grup dermatoz gözden geçirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Eozinofili, Dermatoz

T Klin Tıp Bilimleri 2002, 22:602-611

Summary

Eosinophils often constitute a part of the histopathologic diagnosis of many dermatosis and play an important role in the pathogenesis through the deposition of granule proteins although not identifiable in the tissue. In this article, a group of dermatosis characterized by histopathologically tissue eosinophilia and/or peripheral eosinophilia has been reviewed.

Key Words: Eosinophilia, Dermatoses

T Klin J Med Sci 2002, 22:602-611

Kemik iliği kökenli olan ve periferik kandaki lökositlerin %1-3'ünü oluşturan eozinofiller (1) vücutta özellikle deri, gastrointestinal sistem, üst solunum yolu epiteli gibi dış ortamlarla ilişkili dokularda bulunur (2). Periferik kanda üst sınır mm^3 'te 350 hücredir; 350-1500 arası hafif, 1500-5000 arası orta derecede, 5000'in üzeri ise ağır eozinofili olarak değerlendirilmektedir (1). Eozinofiller bir çok deri hastalığında histopatolojik tanının önemli bir parçasını oluştururken, bazı dermatozlarda dokuda tespit edilemeseler de granül proteinlerinin depolanması yoluyla, patogeneizde önemli rol oynarlar (3). Eozinofillerin sitoplazmalarında asidik boyalarla boyanan tipik granüller ve bu granüllerin içinde de işlevlerinde etkin rol oynayan 4 katyonik protein bulunur. Major bazik protein (MBP), eozinofil peroksidaz (EP), eozinofil kaynaklı nörotoksin (EDN) ve eozinofilik katyonik protein (ECP) olarak bilinen bu eozinofil granül proteinlerinin hepsi bazik yapıda olup güçlü sitotoksinlerdir (3,4). Eozinofiller ayrıca; elastaz, kollajenaz, Charcot-Leyden kristal proteini gibi proteolitik enzimler; lökotrien (LT)-B₄, LT-C₄, trombosit aktive edici faktör, 5-hidroksieikozatetraenoik asit, prostaglandin (PG) E₁, PGE₂ gibi lipid medyatörler; interlökin (IL)-1, IL-3, IL-5, IL-6, IL-8, tümör nekroz faktör alfa (TNF- α), transforming growth factor beta (TGF- β), granülosit makrofaj koloni stimulan faktör gibi sitokinler ve hidrojen peroksit, süperoksit radikal anyonları, hidroksi radikaller gibi reaktif oksijen metabolitleri üreterek dokudaki

inflamasyona katkıda bulunur (5). Yapılan çalışmalarda eozinofillerin üzerinde fagositik ve sitotoksik fonksiyonlarında önemli olan immunglobulin (Ig) G, IgE ve IgA için reseptörler de taşıdıkları gösterilmiştir (4,5).

Eozinofillerin hem deri hem de akciğer, kalp gibi diğer organlarda fibrotik reaksiyonların gelişimiyle ilişkisi uzun süredir bilinmektedir (3,6). TGF- β , IL-4, IL-6, TNF- α , ECP ve MBP gibi bazı eozinofil ürünleri fibrotik aktiviteye sahipken IL-2, kollajenaz gibi eozinofil ürünleri ise antifibrotik etki göstermektedir (6). Levi ve arkadaşları (6) periferik kandaki eozinofillerin dermal fibroblastlar üzerindeki etkilerini araştırdıkları çalışmalarında, eozinofillerin TGF- β yoluyla fibroblast proliferasyonu ve kollajen üretimini uyararak fibrotik deri hastalıklarının patogenezinde direkt rol oynadıklarını ileri sürmüşlerdir. Yapılan bir başka çalışmada ise sistemik sklerozlu hastalarda eozinofil granül proteinlerinden MBP'in kutanöz ve pulmoner fibrozun gelişimine katkıda bulunduğu bildirilmiştir (7).

Bu makalede; degranüle eozinofillerin granül proteinlerinin dokulara ve periferik kana salgılanmasına bağlı olarak ortaya çıkan bir çok hastalıktan (2-4), histopatolojik olarak deride ve/veya periferik kanda belirgin eozinofili ile karakterize olan bir grubu ayrıntılı olarak ele alınacaktır.

Eozinofilik Sellülit

Wells sendromu, eozinofili ile seyreden tekrarlayıcı granülomatöz dermatit isimleriyle de bilinen eozinofilik sellülit (ES), kendine özgü klinik görünümü ve seyri olan ve tipik histopatolojik bulgular gösteren nadir bir dermatozdur (8-10). Literatürde bu dermatozla ilgili bildiri sayısının az olması tablonun yeterince iyi tanınmamasına bağlanmıştır (9). Erişkin yaşlarda daha sık bildirilen ES (9,11) çocukluk çağında da görülebilir (10,12).

Patogenezi tam olarak bilinmeyen tablonun çeşitli antijenlere karşı gelişen bir hipersensitivite reaksiyonu olduğu düşünülmektedir (9,13). Tetikleyen faktörler arasında haşere ısırıkları, ilaçlar, çeşitli viral, fungal, bakteriyel enfeksiyonlar ve parazitik enfestasyonlar bildirilmiştir (8,9,13-16). Ayrıca myeloproliferatif hastalıklarla birlikteliği dikkati çektiğinden (8,9) ES düşünülen hastaların eşlik edebilecek hematolojik hastalıklar yönünden taranması önerilmiştir (9). Literatürde ailesel olgular (17) ve lezyonu Blascho çizgilerini takip eden bir olgunun bildirilmesi (18) patogenezi genetik yatkınlığında rolü olabileceğini düşündürmektedir. Son yıllarda yapılan bir çalışmada ES'te; kemik iliği ve dolaşımdaki eozinofil sayısı, deri lezyonlarında ve dolaşımdaki ECP ve IL-5 düzeyleri ile hastalığın klinik aktivitesi arasında direkt bir ilişki olduğu bildirilmiştir (19).

ES'te lezyonlar ağrı, yanma veya kaşıntı hissini takiben ortaya çıkan, eritemli, ödemli plaklar şeklinde başlar (13,15). Çevreye doğru genişleme eğiliminde olan (15) lezyonların üzerinde bül oluşumuna rastlanabilir (9,13). Bir veya birden fazla sayıda olabilen lezyonlar başlıca ekstremitelerde ve gövdede, nadiren de yüzde yerleşir (13). Bu dönemde bakteriyel sellülite benzeyen ES, lezyonların üzerinde ısı artışının olmaması ve antibiyotiklere yanıt vermemesi ile bu tablodan ayrılabilir (20). Daha sonra merkezden başlayarak iyileşmeye başlayan lezyonlarda endurasyon devam eder ve mavi/yeşilimsi-gri renk izlenir (11). Altı haftaya kadar uzayabilen bu infiltratif (granülomatöz) dönemin ardından (11,20) lezyonlar skatris bırakmadan yavaş yavaş iyileşir (13,15,20). İyileşme döneminde soluk, atrofik görünümdeki infiltre lezyonlar morfeayla karıştırılabilir (9,11,15). Daha nadiren lezyonlar birden fazla sayıda, kenarları infiltre, anüler veya sirsine şekilli eritemli plaklar şeklinde de ortaya çıkabilir (20,21). Nükslerle karakterize olan hastalık yıllarca sürebilir (13,15). Hastalığın seyri esnasında ateş dışında bir sistemik bulguya genelde rastlanmaz (9,13,20). Ancak Zloczoner ve arkadaşları omuzda para-artiküler kasları ve fasyayı tutarak eklem hareketlerini kısıtlayan, deri ve subkutan dokuda şiddetli ödemle seyreden 62 yaşında bir ES olgusu bildirmişlerdir (22). Rutin laboratuvar incelemelerinde hastaların yaklaşık yarısında periferik eozinofili saptanırken (9,13), bunun dışındaki değerler genelde normaldir (9,13). Tablonun ilk

tanımlandığı yıllarda, major bir tanı kriteri olarak görülen eozinofili günümüzde hastalığın sık rastlanan bir özelliği olarak kabul edilmesine rağmen tanı için kesin bulunması gereken bir bulgu olarak görülmemektedir (9).

Hastalığın seyri esnasında görülebilecek histopatolojik bulgular ise 3 evrede incelenmektedir (9,11,13): 1- Dermiste ödem ve yoğun eozinofilik infiltrasyon ile karakterize akut dönem; 2- Kollajen demetlerine yapışık, yaygın degranülasyon gösteren eozinofiller ve histiositlerden oluşan alev figürleriyle karakterize subakut dönem; 3- Az miktarda eozinofil bulunduran ancak histiosit ve yabancı cisim dev hücrelerinin gruplar yaparak mikrogranülomlar oluşturduğu iyileşme dönemi. Vaskülit beklenen bir bulgu olmamasına rağmen (9,20) bazal membran ve dermiste perivasküler yerleşimli immunglobulin, kompleman ve fibrin birikimi gözlenen olgular bildirilmiştir (11).

Alev figürleri kollajen demetler üzerinde yerleşen, amorf veya granüler eozinofilik materyal içeren yapılarıdır (20). Wells ve Smith alev figürlerinin, hastalığın akut dönemindeki yoğun eozinofilik infiltrasyon ve beraberinde ortaya çıkan eozinofilik granüllere sekonder olarak geliştiğini ileri sürmüşlerdir (20). Daha sonra yapılan immunfloresan çalışmalarda bu granüllerin büyük bölümünün MBP'den oluştuğu gösterilmiştir (10,23). Hastalığın geç döneminde gözlenen histiosit ve dev hücrelerden oluşan granülomatöz yapının ise, parçalanmış eozinofilik ürünlere bağlı ortaya çıkan fagositik bir yanıt olduğu düşünülmüştür. (20). Bu görüşün ardından bazı yazarlar alev figürlerinin kollajendeki fokal nekrobiyozise bağlı gelişmiş olabileceğini ileri sürmüşlerdir (10). Ancak yapılan diğer çalışmalarda hastalığın erken evrelerinde kollajen liflerde nekrobiyozis veya morfolojik herhangi bir değişiklik saptanmadığı için (9,10) bu görüş desteklenmemiştir. Alev figürlerinin saptanması ES için karakteristik bir bulgu olarak kabul edilmesine rağmen patognomonik değildir (8). Dermatofit enfeksiyonları, pemfigoid, herpes gestasyones, ekzemalar, prurigo, artropod ısırığı (9,19,23), onkosera volvulus ve mastositom (23) gibi diğer bazı dermatozların histopatolojik incelemesinde de saptanabilir.

ES'in klinik ayırıcı tanısında ilk evrede sellülit, allerjik kontakt dermatit, artropod reaksiyonları, ürtiker/anjiyoödem, ürtikeryal vaskülit, ilaç erüpsiyonları, figüre eritemler; geç evrede ise morfea, granuloma annulare ve eritema annulare sentrifigum düşünülmelidir (11).

Hastaların büyük çoğunluğunda düşük doz sistemik kortikosteroidler ile lezyonlar kontrol altına alınabilmektedir. Az sayıdaki hastada griseofulvin ve sülfonlara yanıt alındığı bildirilmiştir (9).

Antihistaminiklerin çok etkili olmadığı bildirilmesine rağmen (9,11), allerjik yanıtta eozinofilik geç-faz reaksiyonunu inhibe eden setirizinin tedavide denenebileceği ileri sürülmüştür (11). Hastalığın aylar-yıllar arasında değişen bir sürede, nökslerle seyredeceği ve sonuçta kendiliğinden iyileşebileceği de unutulmamalıdır (9).

Eozinofilik Fasiit (Shulman Sendromu)

Eozinofilik fasiit (EF) skleroderma benzeri hastalıklar grubunda yer alan ve primer olarak fasyayı etkileyen, inflamasyon ve kalınlaşmayla karakterize bir hastalıktır (24-26). Etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte bazı yazarlar tarafından lokalize sklerodermanın bir formu olarak, bazı yazarlar tarafından da ayrı bir hastalık olarak kabul edilmektedir (24,25). EF'in miyelodisplazi, aplastik anemi, hemolitik anemi, lösemi gibi çeşitli hematolojik hastalıklar (27-29) otoimmün tiroid hastalıkları (29) ve L-triptofan kullanımı ile birlikteliğinin saptandığı olgular bildirilmiştir (30). Hematolojik hastalıklar genelde EF'in ilk aylarında gelişir ve bu durum kötü prognostudur (29).

Erkeklerde daha fazla görülen hastalık çoğunlukla aşırı fiziksel aktivite sonucunda başlamaktadır (31,32). Hastalık bir veya daha fazla distal ekstremitede simetrik olarak görülen skleroderma benzeri deri değişiklikleri (24,25,32), periferik eozinofili, akut faz reaktanlarında artış ve hipergamaglobulinemi gibi bulgularla karakterizedir (24,25,28,33). Periferik eozinofili geçici bir bulgu olabilir, bu nedenle tanı için mutlaka saptanması gerekmektedir (31).

Deri değişiklikleri genelde simetrik olarak ekstremitelerde görülen ağrı, hassasiyet ve ödemle başlamaktadır (33). Daha sonra deride portakal kabuğu (peau d'orange) görünümü ve son aşamada endürasyon gelişir. Kollar ve bacaklar sık etkilenir, gövde tutulumu da görülebilir. Eller, ayaklar ve yüzün tutulumu ise nadirdir (24,31-33).

Histopatolojik inceleme için kas dokusunu içerecek derinlikte bir biyopsi yapılmalıdır (25). Erken evrede subkutisin alt kısmında ve fasyada ödem, lenfosit, histiosit, plazma hücreleri ve eozinofillerden oluşan inflamatuvar infiltrat saptanır (26). Tanı için infiltrasyonda eozinofillerin görülmesi şart değildir (31). İleri evrede ise fasya, subkutis ve dermis tabakalarının yoğun kollajen nedeniyle kalınlaşıp, sklerotik hale geldiği görülür (26).

Tedavi edilmeyen olguların %76'sında eklem kontraktürleri ve karpal tünel sendromu gelişebilir (29). Bu kontraktürler hastalığıdaki temel patoloji olan fasyanın kalınlaşması sonucunda oluştuğu için hastalığın erken dönemlerinde hızla gelişmektedir (24,30,32). Özofagus, pulmoner ve kardiyak tutulumu saptanan tek olgu bildirimleri bulunmasına rağmen genelde EF'te iç organ

tutulumu yoktur (25,30-33).

Skleroderma ile ayırıcı tanısında iç organ tutulumunun olmaması, Raynaud fenomeninin görülmemesi ve genelde el ve ayak tutulumunun olmaması yardımcı olmaktadır (31).

Üç-beş yıl içinde spontan iyileşmenin görüldüğü olgular bulunmasına (24,26) rağmen erken evrede kontraktür gelişme olasılığı nedeniyle sistemik kortikosteroidlerle tedaviye başlanmaktadır (24). Yanıt alınamayan hastalarda ise kolşisin, azotioprin, klorakin, penisilamin, metotreksat, PUVA, simetidin ve antihistaminikler önerilebilir (24,29,31).

Toksik Yağ Sendromu

İlk defa 1981 yılında İspanya'da endüstride kullanılan %2 anilinle denatüre edilmiş bitkisel bir yağın, besin yağı olarak satılması sonucu ortaya çıkan epidemiyale tanımlanmıştır (34,35). Yirmi binden fazla kişinin etkilendiği ve ölüm oranının %8.4 olduğu hastalık akut fazda ölümcül olabilen bulgularla, kronik fazda ise idiyopatik otoimmün hastalık bulgularıyla karakterizedir (36).

Patogenezi kesin olarak bilinmemekle birlikte hastalığın gelişmesinde ve şiddetinde konağa ait faktörlerin de rolü olabileceği düşünülmektedir (34). Diğer kimyasal kaynaklı reaksiyonlar gibi genetik faktörler üzerinde de durulmaktadır (36). Bir çalışmada ölen kişilerde HLADR2 antijen sıklığında bir artış tesbit edilirken, yaşayan kişilerde HLA tipleriyle anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (37). Bir başka çalışmada ise kadınlarda, yaygın skleroderma benzeri tutulumu olanlarda ve şiddetli nöromusküler değişiklikleri olanlarda HLADR3 ve DR4 insidansında artış belirlenmiştir (34).

Hastalığın başlangıç bulguları arasında ateş, halsizlik, baş ağrısı, myalji, dispne, öksürük, periferik eozinofili ve nonspesifik, kaşıntı bulunur (35,39). Deri bulguları olguların %62'sinde görülür (39). İlk deri belirtisi olan morbiliform döküntüler çoğunlukla 4 haftadan kısa sürer (34). 2'nci ayda tüm vücutta sert, kaşıntılı olmayan, koyu sarı, 2-3 mm çaplı papüller belirir (38). Ayrıca yüz, önkol, el, bacak ve ayak bileklerinde ödem ve indürasyon gelişir. Lezyonların histopatolojik incelemesinde lenfositik vaskülitte birlikte dermis ve fasyada mononükleer hücre birikimi saptanır. Bu dönemde en karakteristik bulgu radyolojik incelemede saptanan ve kardiyolojik kökenli olmayan pulmoner ödemdir. Eşlik eden diğer bulgular ise miyalji, artralji, kontraktürler ve periferik eozinofildir (34).

İlerleyen aylarda ödem azalırken, yerinde skleroderma benzeri değişiklikler gelişir. Deri parlak, sert ve alttaki dokulara yapışiktır. Bu değişiklikler yaygın olabileceği gibi bacak ve önkollarda sınırlı da kalabilir. Lezyonların bu dönemdeki histopatolojik incelemesinde ise

dermis ve subkutan yağ dokusunda fibrozis ve deri eklerinde atrofi görülür. Bildirilen diğer mukokutanöz bulgular alopesi, kserostomi, kseroftalmi, Raynaud fenomeni ve livedo retikülaristir (34).

Ayrıca hastalığın ilk yılında değişik şiddetlerde periferik nöropati, pulmoner hipertansiyon, karaciğer tutulumu, disfaji, şiddetli motor güçsüzlük ve kas atrofi gelişebilir (34,38).

Yapılan bir çalışmada 12 yıl sonra tekrar değerlendirilen hastaların yarısından fazlasında kas krampları, artralji, yumuşak doku hassasiyeti, yorgunluk, kognitif bozukluk saptanırken şiddetli nöromuskuler sekeller, sklerodermatoz deri hastalığı veya pulmoner hipertansiyon görülmemiştir (39).

Eozinofili-Miyalji Sendromu

Eozinofili-miyalji sendromu (EMS) isminden de anlaşılacağı gibi periferik eozinofili ve şiddetli miyalji ile karakterize bir tablodur. Hastalığın insomni nedeniyle L-triptofan (levotriptofan) içeren ilaç kullanan kişilerde tanımlanması patogeneizde L-triptofan içeren yiyecek ve ilaçların (antidepresan) rol oynadığını düşündürmektedir (33,40,41). Triptofan metabolizma ürünlerinin ya doğrudan dermal fibroblastları ya da indirekt yoldan sitokin ve büyüme faktörlerinin üretimini etkileyerek veya her iki türlü etkiyle; konnektif bağ dokusu matriks protein sentezini etkilediği ileri sürülmektedir (42). Ancak bu tür ilaçları kullanan kişilerin hepsinde hastalığın görülmemesi konak cevabının da patogeneizde önemli olduğunu göstermektedir (40). Triptofan kesilince bazı olgularda düzelme bildirilse de bazılarında bulgular ilerlemeye devam eder ve eozinofilik fasiitin özellikleri gelişebilir (40,43).

Hastalığın ilk iki aylık erken evresinde çeşitli deri döküntüleri ve beraberinde şiddetli miyalji, kilo alımı, dispne, ödem, artralji, ateş gibi bulgular saptanır (40,44). Hastalığın geç evresinde ise kilo kaybı, kas zayıflığı, parestezi ve skleroderma benzeri deri değişiklikleri görülür (40,44). Olguların %64-68'inde görülen deri bulguları arasında erken evrede alopesi, geçici makülopapüler veya ürtikeryal lezyonlar; geç evrede ise subkutan dokuda ve fasyada endüasyon ve kontraktürler yer alır. Lezyonlar öncelikle ekstremitelerde, özellikle bacaklarda başlar ve daha sonra gövdeye yayılır (42,43). Ayrıca pulmoner, kardiyak ve santral sinir sistemine ait bulgulara da rastlanabilir. Dispne ve hafif hipoksi yaygın olarak görülmesine rağmen radyolojik bulgu genelde saptanmaz (43). En sık görülen nörolojik bulgu olan diffüz periferik nöropati ise hastalığın ilk yılı içinde ilerleyici olarak ortaya çıkar (40). Guillian-Barre benzeri asendan polinöropatinin yol açtığı respiratuar yetmezlik hastalarda ölüm nedeni olarak bildirilmiştir (41,43).

Laboratuvar incelemelerinde periferik eozinofili

hemen hemen hastaların tümünde görülmektedir (40). Yeterli kalınlıkta bir deri biyopsisinin histopatolojik incelemesinde dermis, subkutan doku ve fasyada kollajen birikimi, deri eklerinin ve damarların çevresinde çeşitli inflamatuvar hücreleri içeren infiltrat tespit edilir (40,44).

Hastalık Kontrol Merkezleri'nin EMS için ortaya koydukları tanı kriterleri:

1-mm³ te 1000 veya daha fazla eozinofil saptanması

2-Hareketi kısıtlayan miyalji

3-Bu bulgulara neden olabilecek herhangi bir enfeksiyon veya malignitenin bulunmamasıdır. (43).

Glukokortikoidler hastalığın akut dönem bulgularının tedavisinde ve periferik eozinofil sayısının azalmasında etkili olmakla birlikte deri endüasyonu, miyopati ve nöropati gibi bulguların tedavisinde etkili bulunmamıştır (40,44). Martinez-Osuna ve arkadaşları şiddetli veya tedaviye dirençli olgularda metotreksat ile iyi sonuç aldıklarını bildirmişlerdir (45).

Kimura Hastalığı ve Eozinofilili Anjiolenfoid Hiperplazi

Kimura hastalığı (KH)'nin 1948 yılında, eozinofilili anjiolenfoid hiperplazi (EAH)'nin 1969 yılında ilk tanımlanmalarının ardından bu iki tablo, bazı yazarlarca sinonim olarak kullanılmalarına rağmen (46) günümüzde her iki hastalık klinik ve histopatolojik olarak farklı antiteler olarak kabul edilmektedir (47,48).

Eozinofilik hiperplastik granüloma, derinin eozinofilik follikülozu, lenf nodları ve yumuşak dokunun eozinofilik granülomu, parotis bezinin eozinofilik lenfofoliküler granülomu gibi isimlerle de anılmış olan KH (47) nadir görülen, kronik, inflamatuvar bir deri hastalığıdır (49). Literatürde bildirilmiş olguların büyük çoğunluğu Japon ve uzak doğu kökenli erişkin erkeklerdir (48,49). Klinik olarak başlıca baş-boyun bölgesinde, nadiren de oral mukozada, (48,50) bir veya birden fazla sayıda, ağrısız, subkutan nodül veya kitleler şeklinde görülen tabloya genelde bölgesel lenf nodlarının tutulumu eşlik eder (47,48,51). Ayrıca olguların büyük bir kısmında tükürük bezlerinin tutulumuna da rastlanır (47,48). Kimura hastalarının %30-80'inde periferik eozinofili gözlenirken bazı olgularda serum IgE seviyesi de yüksek olabilir (48). KH ile nefrotik sendrom arasında anlamlı bir birliktelik görüldüğü için, bu hastalarda böbrek fonksiyonlarının aralıklı takibi önerilmektedir (51).

EAH ise KH'na benzer şekilde, özellikle baş-boyun bölgesinde yerleşen, bir veya birden fazla sayıda, anjiomatöz papül ve nodüllerle karakterize nadir bir hastalıktır (52,53). En sık kulak çevresinde rastlanan lezyonlar (46) KH'da gözlenenlerin aksine, dermal yerleşimli oldukları için daha yüzeysel ve küçüktürler (47,48,53). Kadınlarda erkeklere göre daha sık bildirilen

hastalık (47,48,53), KH'na göre daha geç yaşlarda ortaya çıkar (46,47). Kaşıntı, ağrı, hassasiyet ve minör travmaları takiben ortaya çıkan kanama yakınmalarıyla başvurabilen hastalarda (46) bölgesel lenfadenopati ve tükürük bezlerinin tutulumuna çok nadiren rastlanır (46,47). Hastaların %20-40'ında periferik eozinofili gözlenir (48).

KH'nın histopatolojik incelemesinde lenfoid folliküller oluşturan lenfositik infiltrasyon saptanır. Lezyonlarda; lenfositik infiltrasyon içinde eozinofillerin bulunması, değişken derecelerde fibrozisin varlığı ve zengin bir kapiller ağ yapısının gözlenmesi tanıda önemli bulgulardır (47,48). EAH lezyonlarında ise temel histopatolojik değişiklik kapiller duvarda proliferasyondur (48,53), bazı olgularda endotel hücrelerinden oluşan solid kitlelere rastlanabilir (48). Ayrıca tüm evrelerde belirgin eozinofilik infiltrasyon, bir miktar mast hücresinin varlığı, fibrozisin yokluğu ve diffüz lenfositik odaklar tanı için gerekli olan bulgular olarak sayılmaktadır (48). Çok nadiren ortaya çıkabilen lenfoid folliküller, eskimiş ve derin yerleşimli lezyonlarda görülebilmektedir (47).

Her iki tablonun da patogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır (46,47). Olguların çoğunda periferik eozinofili ve yüksek serum IgE düzeylerinin tesbit edilmesi nedeniyle önceleri allerjik kökenli bir dermatoz olduğu düşünülen (48) KH'nın günümüzde bilinmeyen bir nedene bağlı gelişen kronik, inflamatuvar bir tablo olduğu görüşü ağırlık kazanmıştır (47,53). Etiyolojisinde enfeksiyonlar, allerji, immunolojik ve hormonal dengesizlikler ve atipik bir endotel hücre topluluğunun artışı suçlanan (46) EAH ise benign bir neoplastik vasküler tümör olarak kabul edilmektedir (47,53). Yapılan bazı çalışmalarda EAH'li olguların bir kısmında histopatolojik ve anjiyografik olarak arteriyovenöz malformasyon bulgularına rastlandığı ve oluşan arteriyovenöz şantların renin-anjiyotensin sistemini indükleyerek inflamatuvar bir reaksiyon zincirini başlattığı ileri sürülmüştür (54).

KH'nın tedavisinde genellikle sistemik kortikosteroidler kullanılırken lokalize kitlelerde cerrahi eksizyon da uygulanabilir (55), ancak nüksler sıktır (49). Kaneko ve arkadaşları, KH tanısı koydukları bir kadın hastalarında 0.5mg/kg/gün dozunda siklosporin ile bir haftada tam iyileşme elde ettikten sonra doz azaltarak tedaviye 6 ay devam ettiklerini ve 18 aylık takip sırasında nüks gözlemediklerini bildirmişlerdir (49). EAH tedavisinde cerrahi eksizyon, elektrodessikasyon, kriyoterapi, intralezyonel/sistemik kortikosteroidler, radyoterapi, pentoksifilin (53,56), kemoterapi (56) kullanılabilir tedavi yöntemleridir ancak bu yöntemlerle hastaların yaklaşık 1/3'ünde nüks bildirilmiştir (56). Son yıllarda pulsed dye ve copper vapor lazerler ile oldukça iyi klinik yanıtlar alındığı (56-58) ve uzun süreli takiplerde nükslere rastlanmadığı bildirilmektedir (56,57).

Eozinofilik Püstüler Follikülit (Ofuji Hastalığı)

Kaşıntılı, folliküler yerleşimli, steril papülopüstüeller lezyonlarla karakterize (59) nadir bir inflamatuvar deri hastalığıdır (60). Japonya dışında oldukça nadir görülen bir dermatoz olan eozinofilik püstüeller follikülit (EPF), başlıca erişkin yaşın hastalığıdır (60) ancak literatürde çocuklarda da bildirilen az sayıda olgu sunumu bulunmaktadır (61,62). Erkeklerde kadınlara göre daha sık rastlanan dermatozun ortalama başlangıç yaşı üçüncü dekadadır (63). Nadiren yenidoğan ve bebeklik dönemlerinde de görülebilir (64,65).

Etiyopatogenezi tam olarak bilinmeyen tablo genellikle immunokompetan hastalarda görülse de (66) lenfoma ve HIV enfeksiyonu ile birlikteliği de bildirilmiştir (63,66). Önceleri eozinofillerin hastalığın ortaya çıkmasında primer bir rol mü oynadıkları yoksa bilinmeyen bir uyarana karşı gelişen allerjik bir yanıtın bir parçası mı oldukları bilinmemektedir (66). Daha sonra yapılan çalışmalarda araşidonik asit metabolitlerinin eozinofiller için kemotaktik bir faktör olduğu ve hastalığın patogenezinde önemli bir role sahip olduğu düşünülmüş; hastalığın bir siklooksijenaz inhibitörü olan indometazine yanıt vermesi de bu hipotezi destekleyen bir görüş olarak öne sürülmüştür (63). Marva ve arkadaşları klinik ve histopatolojik bulgularıyla EPF tanısı koydukları 4 hastalarında; dermis ve kıl follikülünü infiltre eden eozinofillerde nöronal nitrik oksit sentetaz sunumu olduğunu göstermişler ve eozinofillerden üretilen nitrik oksitin hastalığın patogenezinde önemli bir rol üstlendiğini ileri sürmüşlerdir (67). Son yıllarda yapılan bir başka çalışmada ise; T lenfositlerden salınan IL-5'in eozinofillerin mobilizasyon ve aktivasyonunu başlatma ve/veya devam ettirme yoluyla patogeneze kritik bir rol oynayabileceği bildirilmiştir (68). Etiyolojide ayrıca ilaçlar (69,70), virüsler (60) ve kalıtsal faktörler de (62) suçlanmıştır. Histopatolojik bulguları EPF ile uyumlu bulunan bir olguda; tutulmuş kıl follikülünde PAS pozitif fungal hifalar gösterildiğinin ve 6 haftalık griseofulvin tedavisi ile tam kür elde edildiğinin bildirilmesi hastalığın dermatofit enfeksiyonlarına bağlı gelişebileceğini de düşündürmüştür (59).

Birleşerek eritemli plaklar oluşturan kaşıntılı, steril, folliküler yerleşimli, papülopüstüllerden meydana gelen lezyonlar (63) yavaş bir progresyon göstererek, mantar enfeksiyonlarını taklit eder tarzda ortadan iyileşme eğilimi gösterir (59,63). Lezyonlar başlıca yüzde, gövdede ve üst ekstremitelerin ekstansor yüzlerinde yerleşir (59,63,67), olguların yaklaşık 1/5'inde palmoplantar tutulum görülür (63,71). Postinflamatuvar hiperpigmentasyonlarla iyileşen dermatoz nükslerle seyreden kronik bir seyir izler (63). Laboratuvar incelemelerinde periferik lökositoz ve eozinofili sık rastlanan bulgulardır (59,63,67,71).

Histopatolojik incelemede en göze çarpan bulgu

folliküler epitelin ve sebace bezlerin eozinofilik infiltrasyonudur (67). Bazı olgularda kıl follikül yıkımına ve eozinofilik abse oluşumuna, çok nadiren de folliküler müsinoz bulgularına rastlanabilir (63).

Yenidoğan ve bebeklik dönemlerinde görülen olgular klinik olarak erişkinlerde görülen EPF olgularından farklılıklar gösterir (65). Erkek bebeklerde daha sık rastlanan lezyonlar üzerlerinde kurut gelişen, papül, püstül ve veziküller şeklinde olup başlıca saçlı deride nadiren de gövde ve ekstremitelerde yerleşir (65,72). Gruplar yapan lezyonlar erişkin olgulardan farklı olarak annüler veya polisiklik dağılım göstermezler (72). Bazı olgularda periferik eozinofiliye rastlanabilir (65). Kendi kendini sınırlayan tablo 1ay-3 yıl içerisinde skatris bırakmadan kendiliğinden iyileşir (72). Histopatolojik incelemede erişkin dönemde gözlenen sebace bezlerin infiltrasyonuna bu dönemde rastlanmayabilir (65).

Hastalığın histopatolojik ayırıcı tanısına giren en önemli tablo eozinofilik follikülit (EF)'tir. EF HIV enfeksiyonu ile ilişkili yeni tanımlanmış bir tablodur. Klinik olarak başlıca gövde, üst ekstremiteler ve yüzde yerleşen, kaşıntılı, papül ve nadiren de püstüllerle karakterize olması EPF'ten ayırımında yardımcı özelliklerdir (71). Literatürde HIV enfeksiyonu dışında hematolojik maligniteler, kemik iliği transplantasyonu ve kemoterapi sonrası gelişen EF olguları da bulunmaktadır (66). EPF'nin; yenidoğan ve bebeklik dönemlerinde eritema toksikum neonatarum, transient neonatal püstüler melanozis, enfeksiyöz follikülitler, gale, infantil akropüstüloz, Langerhans' hücreli histiositoz, herpetik enfeksiyonlar ve büllöz pemfigoid ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır (65,72).

Topikal ve sistemik kortikosteroidler, indometazin, aspirin, dapson, kolşisin, retinoidler, minosiklin, eritromisin, siklosporin, klofazimin, PUVA ve UVB tedavilerinin etkili olduğu bildirilmiştir (63). Nitrik oksit sentetaz inhibitörleri de tedavide umut verici ajanlar olarak görülmektedir (67).

İdyopatik Hipereozinofilik Sendrom

İdyopatik hipereozinofilik sendrom (İHS); önemli oranda mortalite riski bulunan, periferik eozinofili ve eozinofillerin deri de dahil olmak üzere birçok organı infiltre etmesiyle karakterize lökoproliferatif bir hastalıktır (73). Erkek kadın oranının 9/1 olduğu hastalıkta başlangıç yaşı genellikle 20-50 yaşları arasındadır (74,75). Patogeneizde dokularda eozinofil birikimi ve aktivasyonuna bağlı ortaya çıkan eozinofil granüllerinin direkt toksik etkisi suçlanmaktadır (75,76). Eozinofilopoietik sitokinleri üreten T hücre klonlarında anormallik, eozinofilopoietik sitokinlerin biyolojik aktivitelerinde anormallik veya etki

mekanizmalarının baskılanmasında bir bozukluk aşırı eozinofil üretiminden sorumlu tutulan faktörler arasında yer almaktadır. Gerçek bir malignite olmayan İHS tanımlanmadan önce hastaların bir kısmı eozinofilik lösemi olarak kabul edilmişlerdir. Bununla birlikte sonradan lenfomatoid papülozis, (75) T hücreli lenfoma veya akut lenfoblastik lösemi gelişen İHS'li olgular da bildirilmiştir (74).

Hastalık aniden kardiyak veya nörolojik semptomlarla başlayabileceği gibi aylar süren ateş, halsizlik, öksürük, gece terlemesi, miyalji, retinal lezyonlar, deri döküntüleri ve anjiyoödem gibi bulgularla da başlayabilir. Bazen de rutin incelemeler sırasında eozinofilinin tespit edilmesiyle ortaya çıkar (74).

Klinik bulgular etkilediği organa göre değişiklik göstermektedir. Deri İHS'de en sık tutulan organlardan birisidir (75). Deri tutulumu olguların %27-73'ünde görülmektedir (76,77). İlki anjiyoödem ve ürtiker şeklinde, ikincisi eritemli, kaşıntılı papül ve nodüller şeklinde olmak üzere deri bulguları iki grupta toplanabilir. Ürtiker-anjiyoödem tipi lezyonlar genelde ciddi sistemik tutulumu olmayan, sistemik tedavi gerektirmeyen ya da sadece prednizolon tedavisinin yeterli olduğu daha iyi prognozlu hastalarda görülmektedir (75). Ayrıca daha az sıklıkla vezikülobüllöz lezyonlar (75,76), Raynaud fenomeni ve dijital gangrenler (73,75,76), eritema annulare sentrifigum (78), eritema giratum repens (79), eritrodermi (80), kutanöz nekrotizan eozinofilik vaskülit (73) ve kötü prognoz bulgusu olarak kabul edilen oral ülserler (8,76) görülebilir.

Sık etkilenen sistemler arasında kardiyak, nörolojik ve hematolojik sistem yer almaktadır. Ayrıca artralji ve eklem efüzyonları, generalize lenfadenopati, retinal lezyonlar, miyalji, öksürük, dispne, hepatosplenomegali ve böbrek tutulumuna ait bulgular görülebilir (8,75). Kardiyak tutulum ve buna bağlı tromboembolik hastalık mortalite ve morbiditenin esas nedenidir. Bulgular üç evrede görülür. İlki aktif endomiyokarditin görüldüğü *akut nekrotik evre*; birkaç hafta gibi kısa sürelidir ve çoğunlukla klinik bulgu vermez, ikincisi *trombotik evre*; ortalama 10 ay devam eder, son olarak restriktif kardiyomyopati ve valvüler disfonksiyonun görüldüğü *fibrotik evredir*. Bazı hastalarda dilate kardiyomyopati de görülebilir (74).

Nörolojik sistem bulguları da; ilki çoğunlukla intrakardiyak trombüsten kaynaklanan embolik olaylara bağlı gelişen embolik felçler ya da geçici iskemik atak, ikincisi primer santral sinir sistemi disfonksiyonu, üçüncüsü periferik nöropatiler olmak üzere üç grupta toplanabilir (74).

Laboratuvar incelemelerinde periferik kanda lökosit sayısı sıklıkla 25 000'in altında saptanmakta ve eozinofil oranı %30-70 arasındadır. Anemi ve trombosit sayısında artış veya azalma bulunabilir (74). IgE düzeyinde artış

saptanabilir ve bu hastalar tedaviye iyi yanıt verir (8,74). Periferik kandaki eozinofiller ışık mikroskopuyla incelendiğinde bu eozinofillerin yoğunluğu, normal eozinofillere oranla daha az olarak görülür (hipodens). Bunun nedeni daha aktif olmaları ve granül içeriklerini kolaylıkla boşaltmalarıdır. Kemik iliği eozinofilden zengindir. Hücrelerin 1/3'ü değişik maturasyon evresindeki eozinofillerden oluşur. Akut dönemdeki bazı hastalarda İHS ile eozinofilik lösemi arasında ayırıcı tanı yapmak zor olabilir. Ayırıcı tanı eozinofilik lösemide kemik iliğinde %10'dan fazla blast görülmesi, dokuların özellikle eozinofilik tipte olgunlaşmamış hücrelerle infiltrat olması yardımcıdır (74).

İlk kez 1975 yılında bildirilen ve günümüzde de geçerli olan tanı kriterleri;

-Periferik kanda 6 aydan uzun süren mm^3 'te 1500'den fazla eozinofil sayısı,

-Parazitik, allerjik veya bilinen eozinofiliye yol açan diğer hastalıkların bulunmaması,

-Birçok organ tutulumuna ait (kalp ve/veya kemik iliği) bulgu ve semptomların olmasıdır (75).

Derinin histopatolojik incelemesinde bulgular nonspesifiktir. Perivasküler ve periadneksiyel alanlarda monosit, eozinofil ve polimorfonükleer lökositlerden oluşan inflamatuvar infiltrat saptanır (8).

Ayırıcı tanıda Churg Strauss sendromu, maligniteler, parazitik enfestasyonlar, ilaç reaksiyonları ve diğer allerjik nedenlerin yanısıra eozinofilik miyokardit, eozinofilik gastroenteritis veya eozinofilik pulmoner hastalık gibi eozinofilik özel organ hastalıkları ve derinin diğer eozinofilik hastalıkları düşünülmelidir (8,74).

İHS tedavi edilmezse ölümlerle sonuçlanabilir (8). Tedavide semptomların kontrolü ve eozinofillerin yol açtığı organ hasarlarının önlenmesi amaçlanmaktadır (81). Günümüzde bu amaçla agresif bir tedaviden çok kronik idame tedavi tercih edilmektedir. Organ tutulum bulgusu olmadan sadece eozinofili saptanan hastalar tedavisiz izleme alınır ve kardiyak tutulum açısından 6 ayda bir ekokardiyografik inceleme ile değerlendirilir. Organ tutulumu olan hastalarda ise 1 mg/kg/gün prednizolon tedavisine başlanır. Kortikosteroid tedavisine yanıt alınmazsa tedavide hidroküürea, vinkristin, klorambusil, siklosporin gibi sitostatik ilaçlar veya interferon alfa kullanılır. Deri lezyonlarında PUVA yardımcı olabilir. Antikoagülanlar da sıklıkla gereklidir (74).

Hipereozinofilik Dermatit

İdyopatik hipereozinofilik sendromun sadece deri bulguları ve periferik eozinofili ile karakterize tipidir (81,82). Patogeneizde klonal T hücrelerinin rol oynadığı

düşünüldüğü için hastaların T hücreli lenfoma gelişme riski ve idyopatik hipereozinofilik sendroma dönüşme olasılığı nedeniyle takibi önerilmektedir (82,83). Deri bulguları idyopatik hipereozinofilik sendroma göre daha homojen olup genelde kaşıntılı, eritemli, makül, papül, plak veya nodül şeklindedir. Periferik eozinofili dışında sistemik tutulum yoktur (82). Ayrıca laboratuvar incelemelerinde hipergamaglobulinemi ve IgE düzeyinde artış da saptanabilir (77).

Histopatolojik incelemede yüzeysel veya derin yerleşimli perivasküler ve periadneksiyel lenfositik infiltrasyon saptanır. Ayrıca çok sayıda eozinofil ve plazma hücresi de görülür. İnfiltrat İHS'dakinden daha yoğun olabilir (82).

Tedavide düşük doz sistemik kortikosteroidler kullanılır. Ketotifen, dapson ve PUVA diğer tedavi seçenekleridir (82).

Granüloma Fasiyale

Önceleri derinin eozinofilik granülomu olarak bilinen (84) granüloma fasiyale (GF); nadir görülen, tanısı klinik ve histopatolojik özelliklerine dayanılarak konulan bir dermatozdur (85). En sık orta yaşlı, beyaz erkeklerde rastlanan tablo çok nadiren çocuklarda ve kadınlarda da bildirilmiştir (84,86). Nedeni tam olarak bilinmeyen tablonun; gama-interferon aracılıklı internal bir antijenle bağlantısı olan (86), kronik hipersensitivite vaskülitinin lokalize bir formu olduğu düşünülmektedir (86-89).

Hastalığın tipik klinik görünümü; yüzde yerleşen, kırmızı-kahverengi, genellikle yüzeysel telenjiyektazi ve folliküler belirginleşme gösteren, bir veya birden fazla sayıda papül, plak veya nodül şeklindedir (84,86). Nadiren rinofimayı taklit eden lezyonlar şeklinde de ortaya çıkabilir (85). Yüzde en sık burun kanatlarında yerleşen lezyonlara burun ucunda, yanaklarda, alında, kulak önü ve heliksinde de rastlanabilir (84). Yüz dışındaki bölgelerde tutulum oldukça nadirdir (89-91). Saçlı deri (89), proksimal ekstremiteler (90) ve gövdede (91) asimetrik yerleşme eğilimi gösteren lezyonların beraberinde genelde yüz tutulumuna da rastlanır (90,91).

Histopatolojik incelemede retiküler dermiste ve bazen subkutan yağ dokusunun üst kısmında yoğun, nodüler bir infiltrasyon saptanır (88). İnfiltrasyon polimorfik olup lenfosit, plazma hücresi, eozinofil ve histiositlerden meydana gelir (87). İnfiltrasyonun epidermisten Grenz zon ile ayrılması tipiktir (84,87). Ancak hastalığın patolojik sürecinde hiçbir zaman infiltrasyon içinde histiositler baskın hale gelmediği için, infiltrasyon granülomatöz bir karakter kazanmaz. Bu nedenle Ackerman GF'nin yanlış bir isimlendirme olduğunu ileri sürmüştür (88).

Hastalığın klinik ve histopatolojik ayırıcı tanısına giren en önemli tablo eritema elevatum diutinumdur

(88,90,91). Eritema elevatum diutinum granüloma fasiyaleden klinik olarak; genellikle el sırtları ve diz/dirsek ekstansor yüzlerde, simetrik yerleşen lezyonları, histopatolojik olarak; Grenz zonun yokluğu ve eozinofillerden daha fakir olan infiltrasyonu ile ayrılabilir (90,91). Ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken diğer tablolar sarkoidoz, diskoid lupus eritematozus, Jessner'in lenfositik infiltrasyonu, polimorfik ışık erüpsiyonu, rozasea, granüloma annulare, yabancı cisim granülomları, fiks ilaç erüpsiyonu, artropod ısırıkları, sifiliz, lupus vulgaris, mikozis fungoides, lenfoma / lösemik infiltrasyonlar ve bazal hücreli karsinomdur (84,90).

GF tedaviye oldukça dirençli bir tablodur (86). Altın ve bizmut enjeksiyonları, kolşisin, izoniazid, kortikosteroidler (topikal / intralezyonel / sistemik), testosteron, antimalarialer, dapson, klofazimin ve topikal nitrojen mustard tedavide kullanılmış (84,86) ancak hiçbirisi tam olarak etkili bulunmamıştır (84). Cerrahi yöntemler olarak da eksizyon, kriyoterapi, elektrodessikasyon, radyoterapi ve dermabrazyon denenmiştir (84,86); ancak bu yöntemlerde de kalıcı pigmentasyon değişiklikleri ve skar riski bulunmaktadır (84). Son yıllarda pulsed dye lazerin minimal skar riski taşıyan (84,92), nükslere yol açmayan (84) oldukça etkili bir tedavi biçimi olduğu bildirilmektedir (84,86,92).

Eozinofilik Histiositozis

İlk defa McLeod ve Winkelman tarafından lenfomatoid papülozisin bir varyantı olarak tanımlanmıştır. Lezyonlar yıllarca süren kronik veya tekrarlayıcı, çok sayıda, papül, nodül, vezikül ve ülserler şeklindedir (93). Grup yapmaya eğilimli olan lezyonlar yerlerinde atrofik skarlar bırakarak kendiliğinden iyileşir (94). Lezyonların görünümü klinik olarak lenfomatoid papülozise benzemesine rağmen, histolojik olarak eozinofillerle birlikte histiositler ve lenfositler görülür (93,94). Genelde benign seyirli olmakla birlikte literatürde malign histiositik lenfoma gelişen bir olgu da bildirilmiştir (94).

KAYNAKLAR

1. Rothenberg ME. Eosinophilia. *New Eng J Med* 1998; 338: 1592-1600.
2. Tufan H, Ergenekon G. Eozinofillerin deri hastalıklarının patofizyolojisindeki önemi. *Türkderm* 1993; 27: 75-9.
3. Leiferman KM. Cutaneous eosinophilic diseases. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, Fitzpatrick TB, eds. *Dermatology in general medicine*, 5th ed. New York: McGraw-Hill, 1999: 1129-37.
4. Leiferman KM. A current perspective on the role of eosinophils in dermatologic diseases. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24: 1101-12.
5. Kita H, Gleich G. The eosinophil: structure and functions. In: Kaplan AP, ed. *Allergy*, 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1997: 148-78.
6. Levi-Schaffer F, Garbuzenko E, Rubin A, Reich R, Pickholz D, Gillery P et al. Human eosinophils regulate human lung-and skin-derived fibroblast properties *in vitro*: a role for transforming growth factor β (TGF β). *Proc Nat Acad Sci* 1999; 96: 9660-5.
7. Cox D, Earle L, Jimenez SA, Leiferman KM, Gleich GJ, Varga J. Elevated levels of eosinophil major basic protein in the sera of patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 939-45.
8. Bogenrieder T, Griese DP, Schiffner R, Büttner R, Riegger GAJ, Hohenleutner U et al. Wells' syndrome associated with idiopathic hypereosinophilic syndrome. *British J Dermatol* 1997; 137: 978-82.
9. Aberer W, Konrad K, Wolff K. Wells' syndrome is a distinctive diseases entity and not a histologic diagnosis. *J Am Acad Dermatol* 1998; 18:1 05-14.
10. Brehmer-Andersson E, Kaaman T, Skog E, Frithz A. The histopathogenesis of the flame figure in Wells' syndrome based on five cases. *Acta Derm Venereol* 1986; 66: 213-9.
11. Seçkin D, Demirhan B, Güleç TO, Arkan Ü, Yüce E. Bir eozinofilik selülit (Wells Sendromu) olgusu. *T Klin Dermatoloji* 1999; 9: 90-4.
12. Anderson CR, Jenkins D, Tron V, Prendiville JS. Wells' syndrome in childhood: case report and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33: 857-64.
13. Canonne D, Dubost-Brama A, Segard M, Piette F, Delaporte E. Wells' syndrome associated with recurrent giardiasis. *Br J Dermatol* 2000; 143: 425-7.
14. Melski JW. Wells' syndrome, insect bites, and eosinophils. *Dermatol Clin* 1990; 8: 287-93.
15. Chang DKM, Schloss E, Jimbow K. Wells' syndrome: vesiculobullous presentation and possible role of ectoparasites. *Int J Dermatol* 1997; 36: 288-91.
16. Jones-Caballero M, Perez-Santos S, Bermejo-Martinez G, Lecuna-Echeverria M, Lazaro-Ochaita P. Wells' syndrome and human immunodeficiency virus infection. *Br J Dermatol* 2000; 143: 672-3.
17. Davis MD, Brown AC, Blackston RD, Gaugh C, Peterson EA, Gleich GJ et al. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38: 919-28.
18. Sommer S, Wilkinson SM, Merchant WJ. Eosinophilic cellulitis following the lines of blaschko. *Clin Exp Dermatol* 1999; 24: 449-51.
19. Espana A, Sanz ML, Sola J, Gil P. Wells' syndrome (eosinophilic cellulitis): correlation between clinical activity, eosinophil levels, eosinophil cationic protein and interleukin-5. *Br J Dermatol* 1999; 140: 127-30.
20. Wells GC, Smith NP. Eosinophilic cellulitis. *Br J Dermatol* 1979; 100: 101-9.
21. Tassava T, Rusonis PA, Whitmore E. Recurrent vesiculobullous plaques. *Arch Dermatol* 1997; 133: 1579-84.
22. Zloczower M, Nedden Z, Helweg G, Knapp R, Fritsch P. Eosinophilic cellulitis (Wells' syndrome) with involvement of para-articular muscles and fascia. *Hautarzt* 1994; 45: 551-3.
23. Hunt SJ, Santa Cruz DJ. Eosinophilic cellulitis: histopathologic features in a cutaneous mastocytoma. *Dermatologica* 1991; 182: 132-4.
24. Schiener R, Behrens-Williams SC, Gottlöber P, Pillekamp H, Peter RU, Kerscher M. Eosinophilic fasciitis treated with psoralen-ultraviolet A bath photochemotherapy. *Br J Dermatol* 2000; 142: 804-7.
25. Britt WJ, Duray PH, Dahl MV, Goltz RW. Diffuse fasciitis with eosinophilia: a steroid-responsive variant of scleroderma. *J Pediatr* 1980; 97: 432-4.
26. Barnes L, Rodnan GP, Medsger TA, Short D. Eosinophilic fasciitis. A pathologic study of twenty cases. *Am J Pathol* 1979; 96: 493-517.

27. Brito-Babapulle F. Patients with eosinophilic fasciitis should have a bone marrow examination to identify myelodysplasia. *Br J Dermatol* 1997; 137: 316-7.
28. Fleming CJ, Clarke P, Kemmett D. Eosinophilic fasciitis with myelodysplasia responsive to treatment with cyclosporin. *Br J Dermatol* 1997; 136: 297-8.
29. Farrel AM, Ross JS, Bunker CB. Eosinophilic fasciitis associated with autoimmune thyroid disease and myelodysplasia treated with pulsed methylprednisolone and antihistamines. *Br J Dermatol* 1999; 140: 1185-7.
30. Blauvelt A, Falanga V. Idiopathic and L-tryptophan associated eosinophilic fasciitis before and after L-tryptophan contamination. *Arch Dermatol* 1991; 127: 1159-66.
31. Lakhnopal S, Ginsburg WW, Michel CJ, Doyle JA, Moore SB. Eosinophilic fasciitis: clinical spectrum and therapeutic response in 52 cases. *Semin Arthritis Rheum* 1988; 17: 221-31.
32. Falanga V, Soter NA, Kerdel FA. Increased plasma histamine level in eosinophilic fasciitis. *Arch Dermatol* 1983; 125: 805-8.
33. Rodnan GP, DiBartolomeo A, Medogher TA. Eosinophilic Fasciitis. Report of six cases of a newly recognized scleroderma like syndrome. *Arthritis Rheum* 1975; 18: 525.
34. Alonso-Ruiz A, Zea-Mendoza AC, Salazar-Vallinas JM, Rocamora-Ripoll A, Beltran-Gutierrez J. Toxic oil syndrome: a syndrome with features overlapping those of various forms of scleroderma. *Semin Arthritis Rheum* 1986; 15: 200-12.
35. Ruiz-Mendez MV, Pasada de la Paz M, Abian J, Calaf RE, Blount I, Castro-Molero N, Philen R, Gelpi E. Storage time and deodorization temperature influence the formation of aniline-derived compounds in denatured rapeseed oils. *Food Chem Toxicol* 2001; 39: 91-6.
36. Berking C, Hobbs MV, Chatelain R, Meurer M, Bell SA. Strain dependent cytokine profile and susceptibility to oleic acid anilide in a murine model of the toxic oil syndrome. *Toxicol Appl Pharmacol* 1998; 148: 222-8.
37. Cardaba B, Ezendam J, Gallardo S, del Pazo V, Izquierdo M, Marti C et al. DR2 antigens are associated with severity of disease in toxic oil syndrome (TOS) *Tissue Antigens* 2000; 55: 110-7.
38. Toxic Epidemic Syndrome Study Group. Toxic epidemic syndrome, Spain 1981. *Lancet* 1982; 2: 697-702.
39. Kaufman LD, Izquierdo martinez M, Serrono JM, Gomez-Reino JJ. 12-year follow up study of epidemic Spanish toxic oil syndrome. *J Rheumatol* 1995; 22: 282-8.
40. Varga J, Yitto J, Jimenez SA. The cause and pathogenesis of the eosinophilia-myalgia syndrome. *Ann Intern Med* 1992; 116: 140-7.
41. Eidson M, Philen RM, Sewell CM, Voorkees R, Kilbourne EM. L-tryptophan and eosinophilia-myalgia syndrome in Newmexico. *Lancet* 1990; 335: 645-8.
42. Kaufman LD, Seidman RJ, Phillips ME, Giuber BL, Brook S. Cutaneous manifestations of the L-tryptophan associated eosinophilia-myalgia syndrome: a spectrum of sclerodermatous skin disease. *J Am Acad Dermatol* 1990; 23: 1063-9.
43. Medsger TA. Tryptophan-induced eosinophilia-myalgia syndrome. *N Eng J Med* 1990; 322: 926-8.
44. Silver RM, Heyes MP, Maize JC, Queary B, Vionnet-Fuasset M, Steinberg EM. Scleroderma, fasciitis and eosinophilia associated with the ingestion of tryptophan. *N Eng J Med* 1990; 322 :874-81.
45. Martinez-Osuna P, Wallach PM, Seleznick MJ, Levin RW, Silveira LH, Jara LJ, Espinoza LR. Treatment of the eosinophilia-myalgia syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 1991; 21: 110-121.
46. Roxas-Rosete C, Tianco EAV, King-Ismael D. Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia in a Filipino man. *Int J Dermatol* 1995; 34: 267-70.
47. Kung ITM, Gibson JB, Bannatyne PM. Kimura's disease: a clinico-pathological study of 21 cases and its distinction from angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia. *Pathology* 1984; 16: 39-44.
48. Iguchi Y, Inoue T, Shimono M, Yamamura T, Shigematsu T, Takahashi S. Kimura's disease and its relation to angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia: report of three cases and review of the literature. *J Oral Pathol* 1986; 15: 132-7.
49. Kaneko K, Aoki M, Hattori S, Sato M, Kawana S. Successful treatment of Kimura's disease with cyclosporine. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41: 893-4.
50. Mariatos G, Gorgoulis VG, Laskaris G, Kittas C. Epithelioid hemangioma (angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia) in the oral mucosa. A case report and review of the literature. *Oral Oncol* 1999; 35: 435-8.
51. Daaleman TP, Woodroof J. Kimura's disease presenting as subcutaneous facial plaque in an African American. *Cutis* 2000; 66: 201-4.
52. Yüksel P, Yağlı S, Gül Ü, Bilezikci B, Karabay Y. Eozinofilili anjiolenfoid hiperplazi. *T Klin Dermatol* 1997; 7: 49-51.
53. Yılmaz G, Karaman A, Gül Y. Eozinofili ile birlikte anjiolenfoid hiperplazi. *Türkderm* 1999; 33: 97-9.
54. Onishi Y, Ohara K. Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia associated with arteriovenous malformation: a clinicopathological correlation with angiography and serial estimation of serum levels of renin, eosinophilic cationic protein and interleukin 5. *Br J Dermatol* 1999; 140: 1153-6.
55. Mesenchymal and Neural Tumors. In *Dermatology*, Braun-Falco O, Plewing G, Wolff HH, Burgdorf WHC edits. 2.baskı. Springer-Verlag. Berlin 2000; 1553-1601.
56. Fosko SW, Glaser DA, Rogers C. Eradication of angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia by copper vapor laser. *Arch Dermatol* 2001; 137: 863-5.
57. Papadavid E, Krausz T, Chu AC, Walkers NPJ. Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia successfully treated with the flash-lamp pulsed-dye laser. *Br J Dermatol* 2000; 142: 192-4.
58. Gupta G, Munro CS. Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia: successful treatment with pulsed-dye laser using the double pulse technique. *Br J Dermatol* 2000; 143: 214.
59. Haupt HM, Stern JB, Weber CB. Eosinophilic pustular folliculitis: fungal folliculitis? *J Am Acad Dermatol* 1990; 23: 1012-4.
60. Veraldi S, Ferrante P, Mancuso R, Gianotti R, Caputo R. Evidence of retroviral involvement in an Italian patient with Ofuji's disease. *Dermatology* 1999; 198: 86-9.
61. Lazarov A, Wolach B, Cordoba M, Abraham D, Vardy D. Eosinophilic pustular folliculitis (Ofuji disease) in a child. *Cutis* 1996; 58: 135-8.
62. Dupond AS, Aubin F, Bourezane Y, Faivre B, Van Landuyt H. Eosinophilic pustular folliculitis in infancy: report of two affected brothers. *Br J Dermatol* 1995; 132: 296-9.
63. Basarab T, Russell Jones R. Ofuji's disease with unusual histological features. *Clin Exp Dermatol* 1996; 21: 67-71.
64. Lucky AW, Esterly NB, Heskell N, Krafchik BR, Solomon LM. Eosinophilic pustular folliculitis in infancy. *Pediatr Dermatol* 1984; 1: 202-6.
65. Buckley DA, Munn SE, Higgins EM. Neonatal eosinophilic pustular folliculitis. *Clin Exp Dermatol* 2001; 26: 251-5.
66. Bull RH, Harland CA, Fallowfield ME, Mortimer PS. Eosinophilic folliculitis: a self-limiting illness in patients being treated for haematological malignancy. *Br J Dermatol* 1993; 129: 178-182.
67. Maruo K, Kayashima KI, Ono T. Expression of neuronal nitric oxide synthase in dermal infiltrated eosinophils in eosinophilic pustular folliculitis. *Br J Dermatol* 1999; 140: 417-20.

68. Sano S, Itami S, Azukizawa H, Araki Y, Higashiyama M, Yoshikawa K. Interleukin 5-inducing activity in the blister fluid of eosinophilic pustular dermatosis. *Br J Dermatol* 1999; 141: 154-5.
69. Kimura K, Ezoe K, Yokozeki H, Katayama I, Nishioka K. A case of eosinophilic pustular folliculitis (Ofuji's disease) induced by patch and challenge tests with indeloxazine hydrochloride. *J Dermatol* 1996; 23: 479-83.
70. Mizoguchi S, Setoyama M, Higashi Y, Hozumi H, Kanzaki T. Eosinophilic pustular folliculitis induced by carbamazepine. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38: 641-3.
71. Fearfield LA, Rowe A, Francis N, Bunker CB, Staughton RCD. Itchy folliculitis and human immunodeficiency virus infection: clinicopathological and immunological features, pathogenesis and treatment. *Br J Dermatol* 1999; 141: 3-11.
72. Larralde M, Morales S, Santos Munoz A, Lamas F, Schroh R, Corbella C. Eosinophilic pustular folliculitis in infancy: report of two new cases. *Pediatr Dermatol* 1999; 16: 118-20.
73. Jang KA, Lim YS, Choi JH, Sung KJ, Moon KC, Koh JK. Hypereosinophilic syndrome presenting as cutaneous necrotizing eosinophilic vasculitis and Raynaud's phenomenon complicated by digital gangrene. *Br J Dermatol* 2000; 143: 641-4.
74. Weller PF, Buble GJ. The idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Blood* 1994; 83: 2759-79.
75. Weller PF, Dvorak AM. The idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Arch Dermatol* 1996; 132: 583-5.
76. Aractingi S, Janin A, Zini JM, Gauthier MS, Chauvenet L, Tobelem G et al. Specific mucosal erosions in hypereosinophilic syndrome. *Arch Dermatol* 1996; 132: 535-41.
77. Barna M, Kemeny L, Dobozy A. Skin lesions as the only manifestation of the hypereosinophilic syndrome. *Br J Dermatol* 1997; 136: 646-7.
78. Shelley WB, Shelley ED. Erythema annulare centrifugum as the presenting sign of the hypereosinophilic syndrome: observations on therapy. *Cutis* 1985; 35: 53-5.
79. Morita A, Sakakibara N, Tsuji T. Erythema gyratum repens associated with hypereosinophilic syndrome. *J Dermatol* 1994; 21: 612-4.
80. May LP, Kelly J, Sanchez M. Hypereosinophilic syndrome with unusual cutaneous manifestations in two men with HIV infection. *J Am Acad Dermatol* 1990; 23: 202-4.
81. Offidani A, Bernardini ML, Simonetti O, Simoncini C, Giangiacomi M, Bossi G. Hypereosinophilic dermatosis: skin lesions as the only manifestation of the idiopathic hypereosinophilic syndrome? *Br J Dermatol* 2000; 143: 675-6.
82. Disorders with Hypereosinophilia In *Dermatology*, Braun-Falco O, Plewing G, Wolff HH, Burgdorf WHC edits. 2.baskı. Springer-Verlag. Berlin 2000;1401-6.
83. Roufosse F, Simonart T, Cogan E. Skin lesions as the only manifestation of the idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Br J Dermatol* 2001; 144: 639-....
84. Ammirati CT, Hruza GJ. Treatment of granuloma faciale with the 585-nm pulsed dye laser. *Arch Dermatol* 1999; 135: 903-5.
85. Gomez-de la Fuente E, del Rio R, Rodriguez M, Guerra A, Rodriguez-Peralto JL, Iglesias L. Granuloma faciale mimicking rhinophyma: response to clofazimine. *Acta Derm Venereol* 2000; 80:144.
86. Welsh JH, Schroeder TL, Levy ML. Granuloma faciale in a child successfully treated with the pulsed dye laser. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41:351-3.
87. Dinehart SM, Gross DJ, Davis CM, Herzberg AJ. Granuloma faciale: comparison of different treatment modalities. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1990;116: 849-51.
88. Inflammatory diseases. In *Histologic Diagnosis of Inflammatory Skin Diseases*, Ackerman AB, Chongchitnant N, Sanchez S, Guo Y, Bennin B, Reichel M, Randall MB edits. 2. baskı. Williams &Wilkins. Philadelphia 1997; 485-98.
89. Kavanagh GM, McLaren KM, Hunter JAA. *Br J Dermatol* 1996; 134: 595-6.
90. Sears JK, Gitter DG, Stone MS. Extrafacial granuloma faciale. *Arch Dermatol* 1991; 127: 742-3.
91. Castano E, Segurado A, Iglesias L, Lopez-Rios F, Rodriguez-Peralto JL. Granuloma faciale entirely in an extrafacial location. *Br J Dermatol* 1997; 136: 978-9.
92. Elston DM. Treatment of granuloma faciale with the pulsed dye laser. *Cutis* 2000; 65: 97-8.
93. McLeod WA, Winkelmann RK. Eosinophilic histiocytosis: a variant form of lymphomatoid papulosis or a disease sui generis? *J Am Acad Dermatol* 1985; 13: 952-8.
94. Tuncu A, Moreno A, Pujol RM, de Moragas JM. Eosinophilic histiocytosis. A subset of lymphomatoid papulosis. *Dermatologica*. 1988; 176: 95-100.

Geliş Tarihi: 14.02.2002

Yazışma Adresi: Dr.Dilek BAYRAMGÜRLER
Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi
Dermatoloji AD, İZMİT
efe1998@yahoo.com.