

Yeni Tanımlanan Dermatolojik Hastalıklar¹

NEWLY RECOGNIZED DISEASES IN DERMATOLOGY

Deniz SEÇKİN*

* Doç.Dr., Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD, ANKARA

Özet

Son yıllarda ileri moleküler tanı yöntemlerinin kullanımı klinik dermatolojide adeta bir devrim yaratmış ve pekçok 'yeni' hastalığın tanımlanmasına yol açmıştır. Bu derlemede son 10 yıl içinde tanımlanmış bazı yeni dermatolojik hastalıklar hakkında bilgi verilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Dermatoloji, Yeni hastalık

T Klin Dermatoloji 2002, 12:67-76

Summary

During the recent years, sophisticated molecular diagnostic techniques have produced a revolution in clinical dermatology and led to the description of many 'new' diseases. Included in this review is an update of some of the new dermatologic diseases that were recognized during the past 10 years.

Key Words: Dermatology, New disease

T Klin J Dermatol 2002, 12:67-76

Teknolojide son yıllardaki başdöndürücü gelişmelerden tıbbın her alanı gibi dermatoloji de etkilenmektedir. Yeni geliştirilen tanı yöntemleri ile yeni hastalıklar tanımlanmakta, eskiden tanımlanmış bazı hastalıklar yeniden isimlendirilmekte, önceki hastalık sınıflamalarında değişiklikler yapılmaktadır. Bu gelişmelerin, 'yeni' hastalıkların tanı alabilmesi ve tedavi edilebilmesi, hastalık süreçlerinin daha iyi anlaşılabilmesi açısından çok değerli olduğu kesindir. Ancak kimi kez, dermatoloji terminolojisindeki bu değişiklikler, kavram karmaşasına ve dermatologlar arasında iletişim kopukluğuna yol açabilmektedir. Bu 'yenilikler'in geçerliliği zaman içinde ortaya çıkacaktır.

Bu yazıda son yıllarda tanımlanmış veya yeniden isimlendirilmiş bazı dermatolojik hastalıklar hakkında bilgi verilmektedir.

Lenfomalar ve Lenfoma Varyantları

Hipopigmente mikozis fungoides (MF)

Son yıllarda bazı MF'li olgularda papül, plak ve poikiloderma ile birlikte hipopigmente lezyonların izlendiği bildirilmiştir.

Poikilodermmanın eşlik etmediği hipopigmente makül ve plaklar bu hastalarda çok nadir olarak gözlenmektedir. MF'in deri bulgusu olarak sadece maküler hipopigmentasyonun izlenmesi ise daha da nadirdir. Klasik tip MF'in aksine, bu MF varyantı şimdiye dek beyaz ırktan olmayan kişilerde ve çoğunlukla 20 yaşından küçük çocuk ve gençlerde gözlenmiştir. Yavaş ve benign bir klinik gidiş vardır. Pitriyazis alba ile karışabilmesi nedeniyle hipopigmente MF tanısı kolaylıkla atlanabilmektedir. Histopatolojik olarak MF'e ait tipik bulgular saptanır. Fotokemoterapi, ultraviyole B veya topikal mekloreタミン tedavisine iyi yanıt vermesine rağmen sık relaps izlenir. Relaps gözlenen hastalarda da tedaviye yanıt alınır (1,2).

Foliküler MF

MF'in klinik spektrumu içinde folliküler yerleşimli lezyonlar nadir değildir ve genellikle folliküler müsinozis nedeniyle ortaya çıkar. Ancak bazı olgularda bu lezyonlar müsinozis sonucu değil, lenfoma hücrelerinin kıl folliküllerini infiltrasyonu ile gelişir. Folliküler MF'li hastalarda folliküler hiperkeratoz, komedon benzeri lezyonlar,

akkiz epidermal kistler ve lokalize alopesi izlenmiştir. Literatürde, hastalığın tek başına veya combine tedavi şeklinde sistemik retinoidler, fotokemoterapi, topikal mekloretamin, elektron beam iradyasyonu, fotoferez, interferon α -2a ve topikal kortikosteroidlere orta derecede yanıt verdiği, ancak sık olarak tekrarladığı bildirilmiştir (3,4).

Dishidrotik kutanöz T-hücreli lenfoma (KTHL)

Vezikülobüllöz lezyonlar kutanöz T-hücreli lenfomaya çok nadir olarak eşlik edebilir. Çoğu hastada, gövde veya proksimal ekstremitelerde önceden varolan MF lezyonları üzerinde gevşek büller izlenir. Ancak Jacob ve arkadaşları palmoplantar bölgede gergin büllerden oluşan dishidrotik erüpsiyonun KTHL'nin ilk bulgusu olarak ortaya çıktığını gözlemişler ve bunun farklı bir KTHL varyantı olarak değerlendirilmesi gerektiğini bildirmişlerdir. Bu olguda sistemik kemoterapi ile lezyonlar gerilemesine rağmen, tedavinin kesilmesinden 6 hafta sonra relaps izlenmiştir. Bül oluşumunun ileri derecede epidermotropizm ve intraepidermal neoplastik hücre birikimi sonucu gelişmiş olabileceği belirtilmiştir (5).

T/Natural killer'(NK) hücreli anjiyosentrik lenfoma

Son yıllarda malign lenfomaların çok az bir kısmında hücrelerin CD56 antijenini ekspres ederek NK hücre fenotipini taşıdığı anlaşılmıştır. T veya NK hücre fenotipi gösteren anjiyosentrik lenfomaların sıklıkla burunda, ve diğer ektranodal bölgelerde yerleşen formlarının sırası ile *nazal* ve *nazal tip* T/NK hücreli lenfomalar olarak isimlendirilmesi önerilmiştir. Bu lenfoma grubu sarı ırkta daha sık görülmektedir. Olguların %50-60'ında Epstein-Barr virus enfeksiyonu saptanmıştır. İlginç olarak, klonal T-hücre reseptör gen rearanjmanı sadece 1 olguda gösterilmiştir. Deride sıklıkla plaklar, nodüller veya ülserasyonlar izlenir, hemofagositik sendrom sık görülen bir komplikasyondur. Bu lenfomalar agresif seyirlidir (6). Gastrointestinal traktus, karaciğer, dalak ve yumuşak dokuyu da tutabilen bu tümörlerin, deri dışı organ tutulumunun izlenmediği *primer* formları da bildirilmiştir (7).

Subkutan T-hücreli lenfoma

Subkutan T-hücreli lenfoma, periferik T-hücreli lenfomaların yeni tanımlanmış, nadir görülen bir varyantıdır. Özellikle alt ekstremitelerde eritemli nodüller şeklinde izlenir. Malign infiltrasyon primer olarak subkutan dokuyu tutar. Belirgin granulomatöz stromal yanıt çoğu kez malign T-hücre infiltrasyonunu maskeler. Başlangıçta, klinik ve histopatolojik olarak sıklıkla eritema nodozum, Weber-Christian hastalığı gibi inflamatuvar pannikülitler veya granulomatöz hastalık olarak değerlendirilebilir. Tedavide çoğunlukla sistemik kemoterapi tek başına veya lokalize radyoterapi ile birlikte kullanılır. Hastalık tedaviye rağmen agresif seyredebilir, hemofagositik sendrom geliştiğinde ölüme yol açabilir (8,9).

Kütanöz $\gamma\delta$ T-hücreli lenfoma

Nadir görülen bu lenfomada özellikle ekstremitelerde lokalize olan çok sayıda plaklar, tümörler veya subkutan nodüller bildirilmiştir. Epidermiste, dermiste ve/veya subkutan dokuda neoplastik T hücrelerinin saptandığı olgularda, klasik MF'ten farklı olarak serebriform nukleuslu lenfositler ve Pautrier mikroabseleri izlenmemiştir. Tümör hücrelerinin sitotoksik T-hücre fenotipinde olduğu ve T- hücre reseptöründe $\alpha\beta$ yerine $\gamma\delta$ heterodimeri taşıdıkları gösterilmiştir. Kemoterapi ve radyoterapiye direnç göstermesi nedeniyle prognozu kötü olan bu lenfomanın, MF ve diğer kütanöz T-hücreli lenfomalardan ayırılması gerekmektedir (10,11).

Nevüsler ve Malign Melanoma

Klonal melanositik nevüs

İçlerinde siyah odak bulduran nevüsler, displastik nevüs, konjenital nevüs, melanoma veya yeni tanımlanmış '*klonal nevüs*' olabilir. Klonal nevüste, önceden varolan nevüsün merkezinde yeni ortaya çıkan siyah bir alan farkedilir. Histolojik incelemede, nevüs içinde papiller dermiste yerleşmiş pigmente atipik epitelioid melanositlerin oluşturduğu bir odak izlenir. Melanomaya ait histolojik özellikler bulunmaz. Melanositik nevüslerin klinik ve histolojik bir varyantı olarak tanımlanan

klonal nevüsün tanınması ve nevüsten gelişen melanomadan ayırılması önemlidir (12).

Derin penetran nevüs (Seab nevüs)

Bu nevüsler 10-30 yaşta görülen, en sık olarak yüzde, gövdenin üst kısmında ve ekstremitelerin proksimalinde yerleşen, koyu pigmente, kubbe şeklinde, düzgün sınırlı lezyonlardır. Histolojik olarak, gevşek olarak organize olmuş pleomorfik yapıda pigmente nevüs hücrelerinin, kama şeklinde ve yuvalar oluşturacak tarzda derin retiküler dermise ve sıklıkla subkutan yağ dokusuna penetrasyonu izlenir. Ancak bu nevüslerin iyi sınırlı ve simetrik yapıda olduğu gözlenmiştir. Bir çalışmada derin penetran nevüslü hastaların %29'unda önceki histolojik tanının malign melanoma olduğu, ancak bunların hiçbirinde lokal rekürrens veya uzak metastaz görülmediği bildirilmiştir (13). Bu nevüslerin selüler mavi nevüsün bir varyantı olabileceği de düşünülmektedir (14).

Akkiz melanositik nevüs varyantları

1990 yılında Ackerman ve arkadaşları, özellikle 'junctional', 'compound' ve dermal fazlardan geçen akkiz melanositik nevüsleri sınıflamada entegre bir sistem oluşturabilmek amacıyla, bu nevüsleri ilk tanımlayan veya popüler hale getiren kişilerin adlarıyla anılmalarını (*Unna*, *Miescher*, *Spitz* ve *Clark* nevüsleri) önermişlerdir. Bu araştırmacılar, nevüslerin sınıflamasında görüş birliği olmadığını belirtmekte, ancak klinik ve histopatolojik olarak başlıca 4 farklı akkiz melanositik nevüsün var olduğunu düşünmektedirler. *Unna*, *Miescher*, *Spitz* ve *Clark* nevüslerinin temelde, nevüs hücrelerinin sitolojik özelliklerine göre değil, histopatolojik yapısal özelliklerini gösteren karakteristik '*siluet*'lerine göre tanındığını belirtmektedirler (15).

Verrüköz melanoma

Verrüköz melanoma, klinik olarak irrite sebo-reik keratoza çok benzeyen, nadir görülen bir melanoma varyantıdır. Melanomanın bazen benign lezyonları taklit etmesi nedeniyle cerrahi olarak eksize edilen sebo-reik keratozların, en azından kliniği şüphe uyandıran veya irrite olanların, histo-

patolojik olarak incelenmesini önerenler bulunmaktadır (16).

Bazal Hücreli Karsinoma Varyantları

Lowe ve Rapini, bazal hücreli karsinomaların yeni histolojik varyantlarını tanımlamışlardır (17). Bu varyantların histolojik olarak tanınmaları, tümörün başka neoplastik hastalıklarla karıştırılmaması açısından yararlıdır. Ancak tümörün biyolojik davranışı düşünüldüğünde, bu yeni varyantların klinik önemi yoktur. *Pleomorfik bazal hücreli karsinoma (dev hücreli bazal hücreli karsinoma)*, *berrak hücreli bazal hücreli karsinoma*, *granüler hücreli karsinoma* yeni bazal hücreli karsinoma varyantlarıdır.

Bazaloid Folliküler Hamartoma

Bazaloid folliküler hamartoma, histolojik olarak, fibröz stroma içine gömülü, indifferansiye bazaloid proliferasyonların anastomoz yaparak dallanmalar gösteren kordonlar oluşturması ile karakterize benign bir deri eki tümörüdür. Histolojik tanımının iyi yapılmış olmasına karşın, bu histolojik görünüme özgü klinik özellikler bulunmamaktadır. Bazaloid folliküler hamartomun kliniği farklı, nevoid yapıdaki çok sayıda lezyonda izlenebilecek bir histolojik paterni temsil ettiği düşünülmekte, gereksiz ve geniş bir cerrahi eksizyonu önlemek açısından bazal hücreli karsinomadan ayırılması önemli olduğu vurgulanmaktadır (18). Yüzde deri rengi, ufak papüller şeklinde izlenen multipl lezyonlar otozomal dominant geçiş gösterir. Alopesiye eşlik ettiğinde myastenia gravis işaret edebilir. Bu tümörlerin, aslında, trikoepitelyoma veya bazal hücreli karsinomanın infundibulokistik tipi olabileceğini düşünenler de bulunmaktadır (14).

Trikoblastoma

Ackerman ve arkadaşları trikoblastomayı yeniden tanımlamışlar, bu tümörün primer olarak folliküler germinatif hücrelerden oluşan benign bir neoplazm olduğunu belirtmişlerdir. Böylelikle bu terim her zamankinden daha karmaşık hale gelmiş, önceden trikoepitelyoma olarak adlandırılan tümörlerin aslında trikoblastoma olduğu öne sürülmüştür. Ackerman ve arkadaşları, trikoepitelyoma-

nın, kribriform patern gösteren bir trikoblastoma olduğuna inanılmaktadır (19).

Trikolemmal Karsinoma ve Pilomatriks Karsinoma

Trikolemmal karsinoma dış kök kılıfı diferansiyasyonu gösterdiği düşünülen bir deri eki tümörü olarak tanımlanmıştır (20). Ancak bu tümörlerin bazal veya skuamöz hücreli karsinomaların berrak hücreli varyantları olduğu da öne sürülmüştür (19).

Pilomatriks karsinoma, pilomatriksomanın çok nadir görülen malign bir varyantıdır. Bu tümörler özellikle boyunda ve sırtta yerleşen, 1-10 cm çaplı, asemptomatik dermal ve subkutan kitlelerdir. Bazaloid ve 'gölge' hücreler, pilomatriksomadaki hücreleri andırır. Ancak pilomatriks karsinoma erişkinlerde daha sık görülür, infiltrasyon, hücreli atipi ve nekroz daha belirgindir. Eksizyon sonrası rekürrens sıktır, 1 hastada akciğer metastazı bildirilmiştir (21).

Viral Hastalıklar

Papüler purpurik eldiven ve çorap sendromu

İlk kez 1990'da tanımlanan, daha sonra akut parvovirus B19 enfeksiyonu ile ilişkisi gösterilen akut, akral yerleşimli, kendi kendini sınırlayan bir dermatozdur. El ve ayaklarda izlenen kaşıntılı ve/veya ağrılı eritem ve ödem, genellikle, el ve ayak bileklerinde papüler ve purpurik bir erüpsiyonla, keskin bir sınır oluşturacak şekilde sonlanır. Oral mukozada aftöz lezyonlar ve yüksek ateş izlenir (22). Hastalarda serumda ve deri biyopsi örneklerinde parvovirus B 19'a ait DNA gösterilmiştir (23). Hastalığın etiolojisinde hepatit B, (24) rubella (25) ve kızamık (26) virusları ile Epstein-Barr virusu, (27) sitomegalovirus (28) ve insan herpesvirusu 6 (29) ve 7 (30)'nin de rol oynadığı öne sürülmüştür. Trimetoprim/sulfametoksazol kullanımı sonrasında bu sendromun ortaya çıkması, etiolojide ilaçların da rol oynayabileceğini düşündürmüştür (31).

Unilateral laterotorasik ekzantem

Çocukluk çağının asimetric perifleksural ekzantemi (32) olarak da bilinir. En sık aksilla olmak üzere fleksuralara yakın bir bölgede

unilateral olarak başlayıp sentrifugal olarak yayılan, 4-6 hafta sonunda spontan iyileşmenin izlendiği bir hastalıktır. Vücudun bir yarısında başlayan ekzantem, hastaların çoğunda ikinci haftada minör lezyonlar şeklinde vücudun diğer yarısında da gözlenir ve bilateral karakter kazanır (33,34). Ekzantem erken dönemde morbiliform görünümde iken, zamanla ekzema benzeri lezyonlar ortaya çıkabilir. Etiyolojide viral bir ajanın rol oynayabileceği üzerinde durulmaktadır (35). Pauluzzi ve arkadaşları parvovirus B19 enfeksiyonunun ekzanteme neden olabileceğini öne sürmüşlerdir (36). Çoğunlukla 8 yaşından küçük çocuklarda bildirilmiş olan bu hastalık erişkinlerde de gözlenmiştir (36-38). Histopatolojik olarak, ektrin duktuslar çevresinde lenfositik yapıdaki bir infiltrasyonun saptanması hastalık için karakteristiktir (37,39). Olguların bir kısmında ekzantem öncesinde veya sırasında ateş, üst solunum yolu enfeksiyonları, otit, konjunktivit, kusma ve diare izlenmiştir (35,39).

Vasküler Lezyonlar

'Tufted'(kümeli) anjiyoma (anjiyoblastoma)

Nadir görülen bu benign vasküler proliferasyon, kapiller damarların ve venüllerin pyojenik granulomada olduğu gibi dermiste yaygın şekilde lobüller oluşturması sonucu ortaya çıkar. Klinikte pembe bir zeminde açık pembe-kırmızı papüller izlenir. Genellikle prepubertal dönemde, ensede veya sırtın üst kısmında gözlenir. Patogeneizde, altta yatan vasküler bir malformasyonun rolü üzerinde durulmaktadır. Progresif bir yayılım gösterebilir, ancak benign karakterlidir. Histolojik özelliklerinin bilinmesi Kaposi sarkomu veya anjiyosarkoma gibi yanlış tanımlanmalarını önler (40).

Eruptif psödoanjiyomatozis

Çocuklarda viral üst solunum yolu enfeksiyonu sırasında ortaya çıkan, günler içinde spontan iyileşmenin izlendiği 'hemanjiyoma benzeri' papüllerdir. Dermal kan damarlarında dilatasyon, endotel hücrelerinde belirginleşme ve bazılarında 'çivi görünümü' dikkati çeker (41). Eruptif psödoanjiyomatozis son iki yıl içinde erişkin hastalarda da bildirilmiştir (42,43).

'Targetoid' (hedef benzeri) hemosiderotik hemanjiyoma

Akut başlangıçlı, genellikle 1 cm'den küçük çaplı ekimotik bir halka ile çevrili mor renkli bir papül şeklinde ortaya çıkar. Kalıcıdır, ancak kendini sınırlar. Klinik olarak benign seyirli olmakla birlikte, histolojik olarak Kaposi sarkomunu andıran değişiklikler izlenir (44). Bu edinsel vasküler malformasyonun, daha önceden varolan bir hemanjiyom veya lenfanjiyomun travmaya maruz kalması sonucu geliştiği düşünülmektedir (45). Ayrıca östrojen ve progesteronun vazoaktif hormon olarak etki ederek bu lezyonun ortaya çıkışında rol oynayabileceği öne sürülmüştür (46).

Saç Hastalıkları

'Loose'(gevşek) anagen saç sendromu

Yeni tanımlanmış bu sendromda, anagen dönemdeki saçların skalpe gevşek tutunması nedeniyle saç dökülmesinde artış gözlenir, 'hair-pull' testi ile anagen saçlar çekildiğinde ağrısız olarak kolaylıkla ele gelir. Hastaların çoğu 2-9 yaşlarında, açık tenli kız çocuklarıdır. Saçlar tipik olarak kısa, değişik boylarda ve mat görünümündedir. Yer yer alopesik alanların görülebilmesi, alopesi areata ile karıştırılmasına yol açar. Başka bir ektodermal anomali bulunmaz. Aile öyküsü pozitif olabilir. Saçlar mikroskopik olarak incelendiğinde bulbusa yakın kısımda kutikulada dalgalanma, kıl gövdesinde bükülmeler ve oluklar izlenebilir. İç ve dış kök kılıfı yoktur. Histolojik olarak iç kök kılıfında prematür keratinizasyon saptanır. Hücrelerarası sinyal mekanizmasındaki bir anormalliğin patogeneizde rol oynadığı düşünülmektedir. Saçlar zamanla daha az dökülebilir (47).

Foliküler dejenerasyon sendromu

Önceden 'sıcak tarak alopesisi' olarak bilinen bu sendrom, primer olarak siyah ırktan kadınlarda izlenen bir skatrizan alopesi tipidir. Saç boyalarına bağlı olarak ve saçların sıkı örülmesiyle de ortaya çıkabilir. Erkek hastalarda etyoloji bilinmemektedir. Histolojik olarak foliküllerde değişik evrelerde dejenerasyon izlenir. Erken dönemde iç kök kılıfının bütünlüğü bozulur ve prematür deskuamasyon gözlenir. Daha sonra perifoliküler inflamasyon, foliküllerin tam yıkımı ve çevrele-

rinde granülatöz reaksiyonun izlendiği 'çıplak' saç gövdeleri ortaya çıkar. Alopesi en belirgin olarak vertekste gözlenir, tipik olarak alopesik alanın periferi ve frontal saç çizgisi etkilenmez (48).

İlaç Reaksiyonları

Akut jeneralize ekzantematöz püstülozis (AJEP)

Genellikle ilaçların tetiklediği akut püstüler bir dermatozdur. Hastalarda yüksek ateş, lökositoz ile birlikte yaygın eritematöz bir erüpsiyon izlenir. Vücutta ilaç kullanımından sonraki 1-2 gün içinde yüzlerce, ufak, yüzeysel, folliküler yerleşimli olmayan püstüller ortaya çıkar. Erüpsiyon 1-2 hafta sürdükten sonra deskuamasyon ile birlikte kendiliğinden iyileşir. Hastaların %20'sinde psoriasis öyküsü vardır. Bu reaksiyonu von Zumbusch tipi akut püstüler psoriazisten ayırdetmek önemlidir. AJEP'te püstüler psoriaziste görülmeyen eritema multiforme benzeri hedef lezyonlar, veziküller, büller veya purpura izlenir. Histopatolojik incelemede psoriazisten farklı olarak, papiller dermiste ödem, polimorfik yapıda perivasküler infiltrasyon veya lökositoklastik vaskülit göze çarpar. Bu reaksiyona en sık β -laktam ve makrolid grubu antibiyotiklerin neden olduğu bildirilmiştir. Patogenezi henüz bilinmemektedir (49).

İnterstisyel granülatöz ilaç reaksiyonu

Histopatolojik olarak granüloma anülarenin erken lezyonlarını andıran şekilde, interstisyel histiyositik infiltrasyonla birlikte kollajen ve elastik fibrillerde dejenerasyonun izlendiği bir ilaç reaksiyonu paternidir. Klinik olarak çoğu kez kol ve bacakların iç kısımlarında, intertriginöz bölgelerde eritematöz-mor renkli, kaşıntısız, sıklıkla anüler yapıda plaklar gözlenir. Kalsiyum kanal blokörleri, anjiyotensini dönüştürücü enzim inhibitörleri, beta-blokörler, hipolipidemik ajanlar, antihistaminikler, antikonvülzanlar ve antidepresanların bu tip ilaç reaksiyonuna neden olabileceği belirtilmiştir (50).

Vezikülobüllöz Hastalıklar

Paraneoplastik pemfigus

Pemfigusun bu formunun lenfoproliferatif hastalıklar, timoma ve sarkomalarla birlikteliği bildi-

rilmiştir. Deri lezyonları eritema multiforme ve liken planus pemfigoidesin bulgularına benzerlik gösterir. Şiddetli mukozal erozyonlar ile birlikte, deride büller, erozyonlar ve palmoplantar yerleşimli hedef lezyonlar izlenir. Histopatolojik olarak keratinositlerde nekroz, epidermisin bazal tabakasında vakuoler değişiklikler, epidermiste lenfositik infiltrasyon, epidermal akantolizis ve suprabazal ayrılma saptanır, ancak bu bulguların özgüllüğü tartışmalıdır. Direkt immüno Floresans ile epidermiste interselüler alanlarda IgG ve kompleman, ayrıca sıklıkla epidermal bazal membran boyunca granüler veya lineer tarzda kompleman birikimi saptanır. İndirekt immüno Floresans hem deri ve mukoza epitelinde, hem de pemfigus vulgaristen farklı olarak mesanein değişici epitelinde pozitifdir (51,52). Serumdaki otoantikorlar, desmoglein 3 ve 1, 'plakin ailesi' olarak bilinen bir grup protein (desmoplakin I ve II, büllöz pemfigoid antijeni 1, envoplakin, periplakin ve plektin) ve 170 kDa antijen ile immüno presipitasyon oluşturur (52-54). Benign tümörlerin (timoma ve Castleman hastalığı gibi) cerrahi eksizyonu ile paraneoplastik pemfigus görülürken, malign neoplazmların saptandığı hastalar genel olarak tedaviye dirençlidir (51-54).

IgA pemfigus foliaceus

Nadir görülen bu vezikülopüstüler hastalık, *IgA pemfigus foliaceus*, *intraepidermal nötrofilik IgA dermatozu* veya *interselüler IgA veziküler püstüler dermatoz* olarak adlandırılmaktadır. Hastalık klinik olarak en çok pemfigus foliaceus veya subkorneal püstüler dermatozu benzer. Pruritus sıktır. Müköz membran tutulumu nadirdir. Histopatolojik olarak 2 paternden biri izlenir: **1.** nötrofiller ve seyrek akantolitik hücreler ile dolu subkorneal püstül veya **2.** nötrofiller veya tek tük eozinofiller ile dolu intraepidermal püstül ve nadiren akantolizis. Her iki formda da stratum spinosumda interselüler IgA depolanması vardır (52,55,56). Desmocollin I ve II'ye karşı otoantikorlar saptanır (53,56). Hastalarda dapson, sistemik retinoid veya kortikosteroid tedavisine genellikle iyi yanıt alınır (53).

Antiepiligrin skatrisyel pemfigoid (AeSP)

Skatrisyel pemfigoid, tek bir hastalık olmayıp farklı bazal membran zon antijenlerine karşı değişik antikorların geliştiği bir hastalık fenotipidir. AeSP'te lamina lusida ile lamina densa arasında yer alan, epidermal hücreler için majör bir integrin ligandı olan ve epitelyal bütünlüğü sağlayan 'epiligrin'e karşı otoantikorlar gelişir. Nisein, kalinin olarak da bilinen epiligrinin, bugün için laminin 5 ile aynı protein olduğu bilinmektedir. Bu hastalıkta, direkt immüno Floresans incelemede bazal membran zonunda lineer tarzda IgG ve C3 birikimi izlenir. İndirekt immüno Floresans incelemede, serumdaki IgG tuz ile ayrıştırılmış derinin (*salt-split skin*) dermal tarafına bağlanır (57). AeSP, skatrisyel pemfigoid fenotipi gösteren hastalar içinde önemli bir alt grubu oluşturmaktadır (58). Hastalık ile malign tümörler arasında muhtemel bir ilişkiden söz edilmektedir (59).

Anti-200-kDa büllöz pemfigoid benzeri hastalık

İlk kez 1996 yılında Zillikens ve arkadaşlarının tanımladığı bu hastalıkta hedef şeklinde lezyonlarla seyreden büllöz pemfigoid benzeri, dermatitis herpetiformis veya lineer IgA büllöz hastalık benzeri lezyonlar izlenir (60). Müköz membranlar (oral veya genital) tutulur veya tutulmayabilir. Skar veya milia oluşumu gözlenmez. Sıklıkla psoriazisin eşlik ettiği hastalıkta histopatolojik özellikler dermatitis herpetiformisi andırır. Bazal membran zonunda lineer IgG ve C3 birikimi saptanır. İndirekt immüno Floresans incelemede serumdaki IgG dermal tarafa bağlanır. Immunoblotting yapıldığında hasta serumunun 200 kDa ağırlığındaki alt lamina lusida antijeni ile reaksiyona girdiği gözlenir. Hastalık tedaviye hızla yanıt verir (61,62).

Anti-p105 pemfigoid

Ani ortaya çıkan yaygın büller ve erozyonlar nedeniyle klinik olarak toksik epidermal nekrolizisi andıran bu hastalıkta derinin yanısıra oral müköz membranlar da tutulur. Histopatolojide dermatitis herpetiformis benzeri bulgular saptanır. Bazal membran zonunda lineer IgG ve C3 birikimi izlenir, antikorlar tuzla ayrıştırılmış deride dermal

tarafında gözlenir. Hastalıkta hedef antijen alt lamina lusidada yeralan, epidermal keratinositler ve dermal fibroblastlar tarafından üretilen 105-kDa antijendir. Hastalığın aktivitesi ile serum antikor titresi arasında bağlantı saptanmıştır. Tedaviye iyi yanıt alınır ve skar oluşmaz (63,64).

Artrit İle Seyreden İnterstisyel Granülomatöz Dermatit

İlk kez 1993 yılında Ackerman ve arkadaşları tarafından tanımlanan, nadir görülen, deri ve kas-iskelet sistemini tutan bir hastalıktır. Ekstremitelerde eritematöz, anüler, indure plaklar veya baş ve boyun bölgesinde eritemli papüller erüpsiyonların izlendiği hastalar bildirilmiştir. Lezyonlar granüloma anulare, eritema kronikum migrans, eozinofilik selülit, ürtikeryal vaskülit veya morfeanın inflamatuvar evresini taklit edebilir. Belirgin lineer kütanöz bantların tanımlanmasında '*halat belirtisi*' terimi de kullanılmıştır, bu bulgu saptandığında hastalık için patognomoniktir. Miyalji ve ekstremitelerde migratuvar poliartralji ile birlikte çeşitli serolojik anormalliklerin saptanması (romatoid faktör, antinükleer antikor, borrellia antikorlarının pozitifliği gibi), hastalığa bir konnektif doku hastalığının da eşlik edebileceğini düşündürmektedir. Histopatolojik olarak, özellikle retiküler dermiste diffüz interstisyel mononükleer hücre infiltrasyonu vardır, dejenere kollajen demetleri çevresinde bu hücreler palizadlar oluşturur. Vaskülit izlenmez (65). Lezyonların lupus eritematozus, romatoid artrit ve dolaşan immün komplekslerin saptandığı diğer hastalıklarda gözlenebilmesi ve '*artrit ile seyreden interstisyel granülomatöz dermatit*' isminin sadece artrit ile olan bağlantıyı göstermesi nedeniyle, bu hastalığı '*immün kompleks hastalığının palizad oluşturan nötrofilik ve granülomatöz dermatiti*' olarak tanımlanan bir grup hastalık içinde değerlendirmek isteyenler de vardır (66).

Sklerozan Pannikülit

Bu terim ilk kez Jorizzo ve arkadaşları tarafından, bir atrofik pannikülit formunu daha doğru bir şekilde tanımlamak ve daha önce *lipodermatosklerozis* veya *hipodermatitis sklerodermaformis*

olarak adlandırılan hastalıkları biraraya getirmek için kullanılmıştır. Alt ekstremitelerde iyi sınırlı, indure, inflamatuvar plaklarla seyreden bu hastalıkta, histopatolojik olarak lobüler pannikülit, skleroz ve yağ nekrozu saptanır. Patogenezi bilinmemektedir, ancak venöz staz veya geçirilmiş tromboflebitin neden olabileceği üzerinde durulmuştur (67).

IgM Anti-Bazal Membran Otoantikör Dermatozu

Yeni tanımlanan kaşıntılı bir gebelik dermatozudur. Eritemli, papüler ve/veya ürtikeryal erüpsiyonu olan hastalarda, 1 M NaCl ile ayrıştırılmış derinin epidermal yüzüne bağlanan, dolaşan IgM otoantikörleri saptanmıştır. İlginç olarak, direkt immünofloresans ile epidermal bazal membranda immün depolanma izlenmemiştir (68).

Birt-Hogg-Dubé Sendromu

Otozomal dominant geçiş gösteren, multipl fibrofolliküloma, trikodiskoma ve akrokordon triadı ile karakterize bu sendromda kolonda polipler ve renal karsinoma da bildirilmiştir. Birt-Hogg-Dubé sendromu olan hastalar ve akrabaları renal tümörlerin gelişimi açısından risk grubu içindedirler. Bu nedenle tanı alan hastalarda ve akrabalarında renal ultrasonografi ve abdominal bilgisayarlı tomografi yapılması gereklidir (69). Genetik çalışmalar, bu sendroma ait gen lokusunun 17. kromozomda (17p12-q11.2) yereldiğini göstermiştir (70). Bu sendromun saptandığı bazı hastalarda multipl lipomlar, anjiyolipomlar, kollajenomalar ve oral fibromlar da izlenmiştir (69,71). Literatürde renal hücreli karsinomun yanı sıra, meduller karsinom, kolon karsinomu, parotid onkositoma ve paratiroid adenomu olan olgular bildirilmiştir (71-73). Hastalarda sıklıkla pulmoner kistler saptanır ve spontan pnömotoraks gelişir (69). Iranzo ve arkadaşları, tuberosklerozlu iki ailede Birt-Hogg-Dubé sendromu gözlemleri nedeniyle, bu sendromun tuberosklerozun bir ekspresyon şekli olabileceğini öne sürmüşlerdir (74).

KAYNAKLAR

1. Whitmore SE, Simmons-O'Brien E, Rotter FS. Hypopigmented mycosis fungoides. *Arch Dermatol* 1994; 130: 476-80.
2. Akaraphanth R, Douglass MC, Lim HW. Hypopigmented mycosis fungoides: treatment and a 6 ½-year follow-up of 9 patients. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 33-9.
3. Lacour JP, Castanet J, Perrin C, Ortonne JP. Follicular mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol* 1993; 29: 330-4.
4. Pereyo NG, Requena L, Galloway J, Sangüeza OP. Follicular mycosis fungoides: a clinicopathologic study. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36: 563-8.
5. Jakob T, Tiemann M, Kuwert C, Abeck D, Mensing H, Ring J. Dyshidrotic cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34: 295-7.
6. Yoon TY, Lee HT, Chang SH. Nasal-type T/natural killer cell angiocentric lymphoma, Epstein-Barr virus-associated, and showing clonal T-cell receptor γ gene rearrangement. *Br J Dermatol* 1999; 140: 505-8.
7. Bastian BC, Ott G, Müller-Deubert S, Bröcker EB, Müller-Hermelink HK. Primary cutaneous natural killer/T-cell lymphoma. *Arch Dermatol* 1998; 134: 109-11.
8. Haycox CL, Back AL, Raugi GJ, Piepkorn M. Subcutaneous T-cell lymphoma treated with systemic chemotherapy, autologous stem cell support, and limb amputation. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37: 832-5.
9. Perniciaro C, Zalla MJ, White JW, Menke DM. Subcutaneous T-cell lymphoma: report of two additional cases and further observations. *Arch Dermatol* 1993; 129: 1171-6.
10. Kadin ME. Cutaneous $\gamma\delta$ T-cell lymphomas-how and why should they be recognized? *Arch Dermatol* 2000; 136: 1052-4.
11. Toro JR, Beaty M, Sorbara L, Turner ML, White J, Kingma DW, Raffeld M, Jaffe ES. $\gamma\delta$ T-cell lymphoma of the skin: a clinical, microscopic, and molecular study. *Arch Dermatol* 2000; 136: 1024-32.
12. Ball NJ, Golitz LE. Melanocytic nevi with focal atypical epithelioid cell components: a review of seventy-three cases. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30: 724-9.
13. Seab JA, Graham JH, Helwig EB. Deep penetrating nevus. *Am J Surg Pathol* 1989; 13: 39-44.
14. Rapini RP. "New" diseases in dermatopathology. *Adv Dermatol* 1997; 12: 213-35.
15. Ackerman AB, Magana-Garcia M, DiLeonardo M. Naming acquired melanocytic nevi: Unna's, Miescher's, Spitz's, Clark's. *Am J Dermatopathol* 1990; 12: 193-209.
16. Steiner A, Konrad K, Pehamberger H. Verrucous malignant melanoma. *Arch Dermatol* 1988; 124: 1534-7.
17. Lowe L, Rapini RP. Newer variants and simulants of basal cell carcinoma. *J Dermatol Surg Oncol* 1991; 17: 641-8.
18. Nelson BR, Johnson TM, Waldinger T, Gillard M, Lowe L. Basaloid follicular hamartoma: a histologic diagnosis with diverse clinical presentations. *Arch Dermatol* 1993; 129: 915-7.
19. Ackerman AB, DeViragh PA, Chongchitnant N. Neoplasms with Follicular Differentiation. Philadelphia, Lea & Febiger, 1993, pp 18, 359-422, 661-75.
20. Swanson PE, Marrogi AJ, Williams DJ, Cherwitz DL, Wick MR. Tricholemmal carcinoma: clinicopathologic study of 10 cases. *J Cutan Pathol* 1992; 19: 100-9.
21. Sau P, Lupton GP, Graham JH. Pilomatrix carcinoma. *Cancer* 1993; 71: 2491-8.
22. Harms M, Feldmann R, Saurat JH. Papular-purpuric 'gloves and socks' syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1990; 23: 850-4.
23. Grilli R, Izquierdo MJ, Farina MC, Kutzner H, Gadea I, Martin L, Requena L. Papular-purpuric "gloves and socks" syndrome: polymerase chain reaction demonstration of parvovirus B19 DNA in cutaneous lesions and sera. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41: 793-6.
24. Guibal F, Buffet P, Mouly F, Morel P, Rybojad M. Papular-purpuric gloves and socks syndrome with hepatitis B infection. *Lancet* 1996; 347: 473.
25. Segui N, Zayas A, Fuertes A, Marquina A. Papular-purpuric 'gloves-and-socks' syndrome related to rubella virus infection. *Dermatology* 2000; 200: 89.
26. Perez-Ferriols A, Martinez-Aparicio A, Aliaga-Boniche A. Papular-purpuric 'gloves and socks' syndrome caused by measles virus. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30: 267-8.
27. Drago F, Parodi A, Rebora A. Gloves-and-socks syndrome in a patient with Epstein-Barr virus infection. *Dermatology* 1997; 194: 374.
28. Carrascosa JM, Bielsa I, Ribera M, Ferrandiz C. Papular-purpuric gloves-and-socks syndrome related to cytomegalovirus infection. *Dermatology* 1995; 191: 269-70.
29. Ruzicka T, Kalka K, Diercks K, Schuppe HC. Papular-purpuric 'gloves and socks' syndrome associated with human herpesvirus 6 infection. *Arch Dermatol* 1998; 134: 242-4.
30. Ongradi J, Becker K, Horvath A, Hidvegi E, Mezey I. Simultaneous infection by human herpesvirus 7 and human parvovirus B19 in papular-purpuric gloves-and-socks syndrome. *Arch Dermatol* 2000; 136: 672.
31. van Rooijen MM, Brand CU, Ballmer-Weber BK, Yawalkar N, Hunziker TK. Drug-induced papular-purpuric gloves and socks syndrome. *Hautarzt* 1999; 50: 280-3.
32. Taieb A, Mégraud F, Legrain V, Mortureux P, Maleville J. Asymmetric perilesional exanthem of childhood. *J Am Acad Dermatol* 1993; 29: 391-3.
33. Gelmetti C, Caputo R. Asymmetric perilesional exanthem of childhood. Who are you? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001; 15: 293-4.
34. Coustou D, Léauté-Labrèze C, Bioulac-Sage P, Labbé I, Taieb A. Asymmetric perilesional exanthem of childhood: a clinical, pathologic, and epidemiologic prospective study. *Arch Dermatol* 1999; 135: 799-803.
35. Bodemer C, de Prost Y. Unilateral laterothoracic exanthem in children: a new disease? *J Am Acad Dermatol* 1992; 27: 693-6.
36. Pauluzzi P, Festini G, Gelmetti C. Asymmetric perilesional exanthem of childhood in an adult patient with parvovirus B19. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001; 15: 372-3.

37. Gutzmer R, Herbst RA, Kiehl P, Kapp A, Weiß J. Unilateral laterothoracic exanthem (asymmetrical periflexural exanthem of childhood): report of an adult patient. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37: 484-5.
38. Bauzá A, Redondo P, Fernández J. Asymmetric periflexural exanthem in adults. *Br J Dermatol* 2000, 143: 224-6.
39. McCuaig CC, Russo P, Powell J, Pedneault L, Lebel P, Marcoux D. Unilateral laterothoracic exanthem: a clinicopathologic study of forty-eight patients. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34: 979-84.
40. Wilson Jones E, Orkin M. Tufted angioma (angioblastoma): a benign progressive angioma, not to be confused with Kaposi's sarcoma or low-grade angiosarcoma. *J Am Acad Dermatol* 1989; 20: 214-25.
41. Prose NS, Tope W, Miller SE, Kamino H. Eruptive pseudoangiomatosis: a unique childhood exanthem? *J Am Acad Dermatol* 1993; 29: 857-9.
42. Guillot B, Dandurand M. Eruptive pseudoangiomatosis arising in adulthood: 9 cases. *Eur J Dermatol* 2000; 10: 455-8.
43. Mazereeuw-Hautier J, Cambon L, Bonafe JL. Eruptive pseudoangiomatosis in an adult renal transplant recipient. *Ann Dermatol Venereol* 2001; 128: 55-6.
44. Santa Cruz DJ, Aronberg J. Targetoid hemosiderotic hemangioma. *J Am Acad Dermatol* 1988; 19: 550-8.
45. Christenson LJ, Stone MS. Trauma-induced simulator of targetoid hemosiderotic hemangioma. *Am J Dermatopathol* 2001; 23: 221-3.
46. Morganroth GS, Tigelaar RE, Longley BJ, Luck LE, Leffell DJ. Targetoid hemangioma associated with pregnancy and the menstrual cycle. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32: 282-4.
47. Baden HP, Kvedar JC, Magro CM. Loose anagen hair as a cause of hereditary hair loss in children. *Arch Dermatol* 1992; 128: 1349-53.
48. Sperling LC, Sau P. The follicular degeneration syndrome: 'hot comb alopecia' revisited and revised. *Arch Dermatol* 1992; 128: 68-74.
49. Roujeau JC, Bioulac-Sage P, Bourseau C, Guillaume JC, Bernard P, Lok C, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis: analysis of 63 cases. *Arch Dermatol* 1991; 127: 1333-8.
50. Magro CM, Crowson AN, Schapiro BL. The interstitial granulomatous drug reaction: a distinctive clinical and pathological entity. *J Cutan Pathol* 1998; 25: 72-8.
51. Anhalt GJ, Kim SC, Stanley JR, Korman NJ, Jabs DA, Kory M, et al. Paraneoplastic pemphigus: an autoimmune mucocutaneous disease associated with neoplasia. *N Engl J Med* 1990; 323: 1729-35.
52. Robinson ND, Hashimoto T, Amagai M, Chan LS. The new pemphigus variants. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 649-71.
53. Nousari HC, Anhalt GJ. Autoimmune bullous diseases. *Curr Probl Dermatol* 2000; 1: 17-24.
54. Nousari HC, Anhalt GJ. Pemphigus and bullous pemphigoid. *Lancet* 1999; 354: 667-72.
55. Beutner EH, Chorzelski TP, Wilson RM, Kumar V, Michel B, Helm F, et al. Ig A pemphigus foliaceus: report of two cases and a review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1989; 20: 89-97.
56. Nousari HC, Anhalt GJ. Bullous skin diseases. *Curr Opin Immunol* 1995; 7: 844-52.
57. Domloge-Hultsch N, Anhalt GJ, Gammon WR, Lazarova Z, Briggaman R, Welch M, et al. Antiepiligrin cicatricial pemphigoid: a subepithelial bullous disorder. *Arch Dermatol* 1994; 130: 1521-9.
58. Leverkus M, Schmidt E, Lazarova Z, Bröcker EB, Yancey KB, Zillikens D. Antiepiligrin cicatricial pemphigoid: an underdiagnosed entity within the spectrum of scarring autoimmune subepidermal bullous diseases? *Arch Dermatol* 1999; 135: 1091-8.
59. Taniuchi K, Takata M, Matsui C, Fushida Y, Uchiyama K, Mori T, et al. Antiepiligrin (laminin 5) cicatricial pemphigoid associated with an underlying gastric carcinoma producing laminin 5. *Br J Dermatol* 1999; 140: 696-700.
60. Zillikens D, Kawahara Y, Ishiko A, Shimizu H, Mayer J, Rank CV, et al. A novel subepidermal blistering disease with autoantibodies to a 200-kDa antigen of the basement membrane zone. *J Invest Dermatol* 1996; 106: 465-70.
61. Chen KR, Shimizu S, Miyakawa S, Ishiko A, Shimizu H, Hashimoto T. Coexistence of psoriasis and unusual IgG-mediated subepidermal bullous dermatosis: identification of a novel 200-kDa lower lamina lucida target antigen. *Br J Dermatol* 1996; 134: 340-6.
62. Mascaró JM, Zillikens D, Giudice GJ, Caux F, Fleming MG, Katz HM, Diaz LA. A subepidermal bullous eruption associated with IgG autoantibodies to a 200 kd dermal antigen: the first case report from the United States. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 309-15.
63. Chan LS, Cooper KD. A novel immune-mediated subepidermal bullous dermatosis characterized by IgG autoantibodies to a lower lamina lucida component. *Arch Dermatol* 1994; 130: 343-7.
64. Chan LS, Fine JD, Briggaman RA, Woodley DT, Hammerberg C, Drugge RJ, Cooper KD. Identification and partial characterization of a novel immune-mediated subepidermal blistering disease. *J Invest Dermatol* 1993; 101: 262-7.
65. Long D, Thiboutot DM, Majeski JT, Vasily DB, Helm KF. Interstitial granulomatous dermatitis with arthritis. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34: 957-61.
66. Chu P, Connolly K, LeBoit PE. The histopathologic spectrum of palisaded neutrophilic and granulomatous dermatitis in patients with collagen vascular disease. *Arch Dermatol* 1994; 130: 1278-83.
67. Jorizzo JL, White WL, Zanolli MD, Greer KE, Solomon AR, Jetton RL. Sclerosing panniculitis: a clinicopathologic assessment. *Arch Dermatol* 1991; 127: 554-8.
68. Zurn A, Çelebi CR, Bernard P, Didierjean L, Saurat JH. A prospective immunofluorescence study of 111 cases of pruritic dermatoses of pregnancy: IgM anti-basement membrane zone antibodies as a novel finding. *Br J Dermatol* 1992; 126: 474-8.

69. Toro JR, Glenn G, Duray P, Darling T, Weirich G, Zbar B, et al. Birt-Hogg-Dubé syndrome: a novel marker of kidney neoplasia. Arch Dermatol 1999; 135: 1195-202.
70. Khoo SK, Bradley M, Wong FK, Hedblad MA, Nordenskjold M, Teh BT. Birt-Hogg-Dubé syndrome: mapping of a novel hereditary neoplasia gene to chromosome 17p12-q11.2. Oncogene 2001; 20: 5239-42.
71. Chung JY, Ramos-Caro FA, Beers B, Ford MJ, Flowers F. Multiple lipomas, angioliomas, and parathyroid adenomas in a patient with Birt-Hogg-Dubé syndrome. Int J Dermatol 1996; 35: 365-7.
72. Birt AR, Hogg GR, Dubé J. Hereditary multiple fibrofolliculomas with trichodiscomas and acrochordons. Arch Dermatol 1977; 113: 1674-7.
73. Liu V, Kwan T, Page EH. Parotid oncocyoma in the Birt-Hogg-Dubé syndrome. J Am Acad Dermatol 2000; 43: 1120-2.
74. Iranzo P, Martin E, del Olmo JA, Mascaro JM. Birt-Hogg-Dubé syndrome as an expression of tuberous sclerosis: apropos of 2 personal cases in 2 sisters. Med Cutan Ibero Lat Am 1985; 13: 145-9.

Geliş Tarihi: 23.10.2001

Yazışma Adresi: Dr.Deniz SEÇKİN

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
Dermatoloji AD, ANKARA
deseckin@hotmail.com

¶Bu yazının içeriği kısmen 17-21 Ekim 1999 tarihlerinde Ankara'da düzenlenen XIV. Prof. Dr. A. Lütfü Tat Sempozyumu 'nda sunulmuştur.