

Mikozis Fungoides İçin Uygulanan Fotokemoterapi Sırasında Gelişen Vitiligo Benzeri Lökoderma

VITILIGO-LIKE LEUCODERMA DURING PHOTOCHEMOTHERAPY FOR MYCOSIS FUNGOIDES

Dr. Mustafa KULAÇ,^a Dr. Şemsettin KARACA,^a Dr. Çiğdem TOKYOL^b

^aDermatoloji AD, ^bPatoloji AD, Afyon Kocatepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, AFYON

Özet

8-metoksipsoralen'in oral yoldan alımını takiben UV A radyasyonu uygulanarak yapılan fotokemoterapi (PUVA), tüm dünyada birçok deri hastalığının tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. PUVA tedavisinin akut ya da kronik birçok yan etkisi bildirilmekle beraber, bu tedaviyi takiben ortaya çıkan lökoderma vakaları nadir olarak rapor edilmiştir. Daha önce vitiligo anamnezi olmayan, Mikozis Fungoides nedeni ile PUVA uygulanan bir hastada, tedavi sırasında, iyileşen Mikozis Fungoides plağı alanında, depigmente lezyonlar gelişen bir hastayı sunuyoruz.

Anahtar Kelimeler: Mikozis fungoides, fototerapi, vitiligo

Türkiye Klinikleri J Dermatol 2007, 17:133-137

Abstract

Photochemotherapy with 8-methoxypsoralen followed by ultra-violet A radiation (PUVA) is used worldwide in the treatment of miscellaneous skin diseases. Although, PUVA have many adverse reactions, the leucoderma cases related PUVA were rarely reported. We describe a patient in whom vitiligo-like leucoderma occurred following the resolution of MF lesions during PUVA without previous vitiligo history. The leucoderma was strictly localized to the area of the pre-existing MF lesion.

Key Words: Mycosis fungoides, phototherapy, vitiligo

8-metoksipsoralen'in oral yoldan alımını takiben UV A radyasyonu uygulanarak yapılan fotokemoterapi (PUVA), tüm dünya da birçok deri hastalığının tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır.¹ PUVA tedavisinin akut ya da kronik birçok yan etkisi bildirilmekle beraber, bu tedaviyi takiben ortaya çıkan lökoderma vakaları nadir olarak rapor edilmiştir.^{2,3} Bu yan etkinin ortaya çıkmasını açıklayabilecek mekanizma hakkında, yeterli veri olmamakla birlikte, PUVA henüz açıklanamamış bir yol ile melanositler üzerinde destrüktif etkilere yol açabilir.¹ Vitiligo, fizik-

sel travma, otoimmün hastalıklar,^{3,4} Sezary sendromunu da içine alan maliniteler^{5,6} ve eritrodermik T hücreli lenfoma⁷ ile birliktelik gösterebilir. Daha önce vitiligo anamnezi olmayan, Mikozis Fungoides (MF) tanısı ile PUVA uygulanan ve tedavi sırasında, iyileşen MF plağı alanında, depigmente lezyonlar gelişen bir hastayı sunuyoruz.

Olgu Sunumu

41 yaşında bayan hasta (deri tipi IV), gövde, aksilla ve kollarda, 7 yıldan beri devam eden, eritemli skuamlı plaklar (Resim 1) ile kliniğimize başvurdu. Hastaya, klinik muayene, histopatoloji ve evreleme çalışmalarının sonucuna göre, evre IB MF tanısı konuldu ve haftada 4 gün PUVA tedavisi başlandı. Üç hafta sonunda (12. seans, toplam kümülatif doz 24 joule), aksillada daha önce MF plağı olan alanda, asemptomatik, eritematöz lezyonlar gelişti. PUVA dozu bir basa-

Geliş Tarihi/Received: 19.04.2006 **Kabul Tarihi/Accepted:** 29.08.2006

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Mustafa KULAÇ
Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Dermatoloji AD, AFYON
drmustafakulac@hotmail.com

Copyright © 2007 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Dermatol 2007, 17



Resim 1. Eritemli skuamli mikozis fungoides plağı (fototerapi öncesi)

mak geriye alınarak tedaviye devam edildi. İki hafta içinde eritemli lezyonlar yavaş yavaş solarak yerini depigmente lezyonlara (Resim 2) bıraktı. Depigmente lezyonlardan daha önce MF ön tanısıyla biyopsi yapılan bölgenin hemen yanından biyopsi örneği alındı. Histopatolojik incelemede ilk biyopsi örneğinde tespit edilmiş olan (Resim 3a) MF ile uyumlu bulguların tamamen kaybolduğu ve aynı zamanda vitiligo ile uyumlu olacak şekilde melanositlerin görülmediği izlendi. Fototerapi öncesinde varlığı S100 boyası ile kanıtlanmış melanositlerin (Resim 3b), tamamen kaybolduğu S100 boyası ile doğrulandı (Resim 4). İlerleyen seanslarda depigmente alanlarda yaklaşık %50 oranında parsiyel repigmentasyon gelişmekle birlikte; bu alanlar tamamen kapanmadan, hastanın MF nedeni ile aldığı PUVA tedavisi başarı ile tamamlandı (toplam 73 seansta 482 joule).

Tartışma

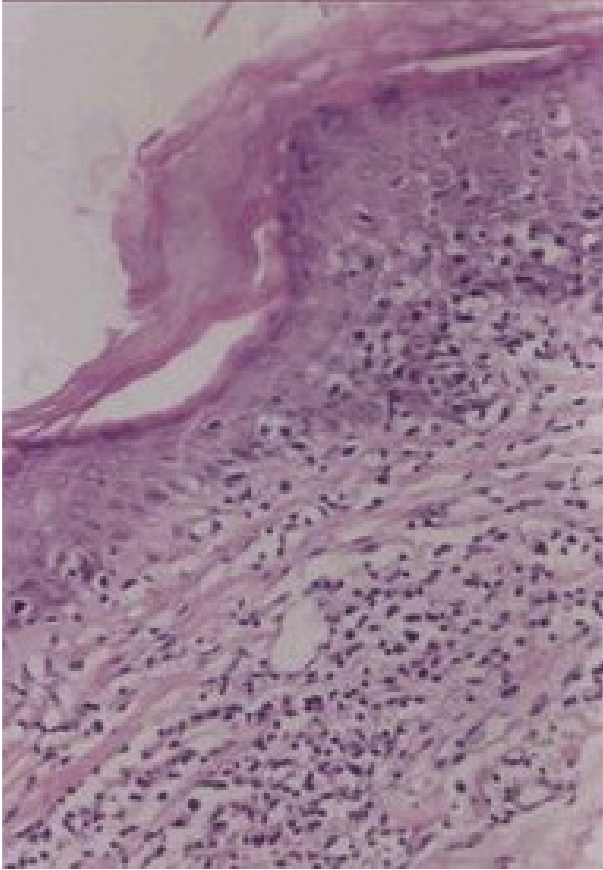
PUVA, eritem, kaşıntı, bulantı, kusma gibi akut yan etkilere; deri kanseri sıklığında artış,

aktinik keratoz, deri yaşlanması ve oftalmolojik bozukluklar gibi kronik yan etkilere yol açabilir. Ayrıca efelid, lentiginöz lezyonlar (PUVA lentigosu), hipopigmentasyon ve vitiligo gibi pigmenter yan etkiler rapor edilmiştir.⁸ Gschnait ve ark.⁹ PUVA tedavisi alan 243 hastanın %2.6'sında hipo ve hiperpigmentasyonun her ikisini de içeren, alışılmamış benek tarzında bir pigmentasyon bozukluğu bildirmişlerdir. Kanerva ve ark.¹⁰ PUVA ile tedavi edilen 61 psoriasis hastasının %41'inde lentiginöz lezyonlar bulmuşlardır. Pierard ve Ackerman, psoriasis için PUVA sonrası hipopigmentasyon ile beraber dermal fibrozis gelişen bir olgu bildirmişlerdir.¹¹ Ayrıca PUVA'nın tırnaklarda pigmentasyona neden olduğu uzun zamandan beri bilinmektedir.

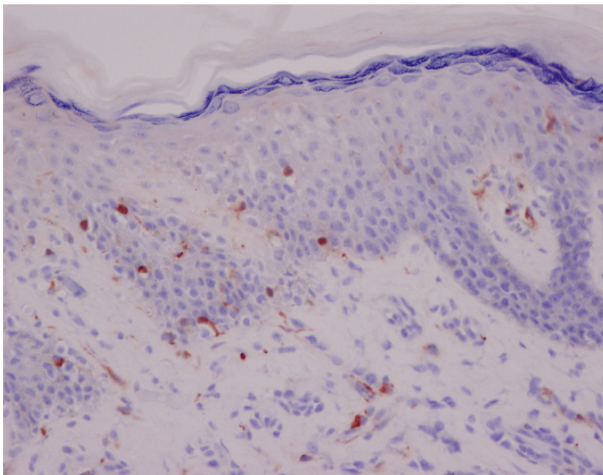
Lökoderma punktata ilk kez Falabella tarafından 1988'de tanımlanan, PUVA'ya bağlı olarak gelişen, çapları 0.5-1.5 mm arasında değişen, çok sayıda punktata hipopigmente ve akromik maküllerden oluşan, nadir görülen ayrı bir antitedir. En sık ekstremiteler, sırt ve göğüste görülür. Akromik lekelerin Dopa ve Fontana-Masson ile boyanmasında, fonksiyonel melanositlerin ve melanin granüllerinin sayısı azalmakla birlikte tamamen yok olmadıkları belirlenmiştir.¹² PUVA ile ilişkili olarak bildirilen diğer hipopigmente bozukluklar, dissemine hipopigmente keratoz ve



Resim 2. Fototerapi sonrasında iyileşen mikozis fungoides plağı yerinde gelişen depigmente lezyonlar.



Resim 3a. Fototerapi öncesi fokal parakeratoz, hafif akantoz ve epidermotrofizmden oluşan tipik mikozis fungoides lezyonu (HE X 20).

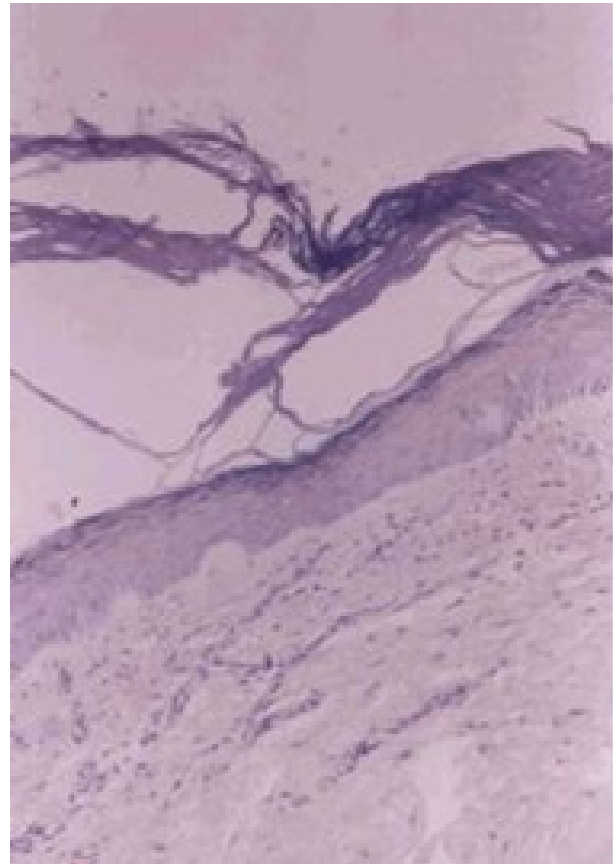


Resim 3b. Aynı biyopsi örneğinin S-100 boyamasında epidermiste izlenen S-100 pozitif melanositler (X20).

hiperkeratozlu konfeti hipopigmentasyondur. Bunlardan ilki literatürde sadece 2 kez, ikincisi bir kez rapor edilmiştir.¹³ Son olarak, mikozis fungoides

için dar bant UVB alan bir hastada idiyopatik guttat hipomelanozis tarif edilmiştir.¹⁴

Fototerapiye bağlı vitiligo vakaları ise tahmin edilen aksine oldukça nadir olarak rapor edilmiştir. Halcin ve ark.² geçmişte vitiligo hikayesi olan psoriazisli bir hastanın, topikal PUVA tedavisi sonrasında, lezyonların iyileşme yerlerinde vitiligo alanlarının ortaya çıktığını ve bunun PUVA ile tetiklenen bazı immün reaksiyonlardan kaynaklanabileceğini bildirmişlerdir. Todes-Taylor ve ark.³ psoriazisli 2 ve mikozis fungoidesli 1 hastada PUVA sonrası vitiligo geliştiğini rapor etmişlerdir. Mimouni ve ark.¹ mikozis fungoides için yapılan fotokemoterapi sırasında vitiligo gelişen 4 olgu bildirmişler ve bunun mikozis fungoidesin PUVA ile tedavi komplikasyonları arasına eklenmesi gerektiğini öne sürmüşlerdir. Bizim olgumuz, mikozis fungoides tedavisi için PUVA alan hasta-



Resim 4. Fototerapi sonrasında aynı alandan alınan biyopsi örneğinin S-100 ile boyanmasında, iyileşen mikozis fungoides lezyonu bölgesinde melanositlerin yokluğu görülüyor (X20).

larda komplikasyon olarak vitiligo benzeri lökoderma gelişen, 6. olgudur.

Lökodermanın ayırıcı tanısında vitiligo, pitriyazis versikolor, postlezyoner hipopigmentasyon, kimyasal lökoderma, tubero skleroz ve idiyo-patik guttat hipomelanozis yer alır.¹³ Ayrıca hastamız fototerapi almakta olduğu için, fototerapi komplikasyonları arasında bahsettiğimiz benekli hipo-hiperpigmentasyon, hipopigmentasyon ile birlikte dermal fibrozis, lökoderma punktata, dissemine hipopigmente keratoz ve hiperkeratozlu konfeti hipopigmentasyon ile ayırıcı tanısının da yapılması gerekmektedir. Klinik olarak pitriyazis versikolor, tuberoz skleroz, guttat hipomelanozis ile ayrımı kolaylıkla yapılabilir. Kimyasal bir etken olmadığı için kimyasal lökodermadan, fibrozis ve hiperkeratoz bulunmaması nedeni ile hipopigmente keratoz ve fibrozisli hipopigmentasyondan ayırt edilebilmektedir. Vitiligo, postinflamatuvar hipopigmentasyondan lezyonların karakteristik kireç taşı beyazı rengi ve histopatolojide melanositlerin ve melanofajların yokluğu ile ayrılır. Postlezyoner hipopigmentasyonda maküller hafif grimsi beyaz renktedir. Histopatolojide bazal tabakada melanositler görülür ve dermiste melanofajlar bulunur.¹ Bu bulguların hiç birisi bizim hastamızda yoktu. Hastamızın histopatolojik incelemesinde tedavi öncesinde S-100 boyası ile melanositlerin varlığı izlenirken, tedavi sonrasında vitiligo ile uyumlu olarak melanositler ve melanofajlar görülmedi.

Mikozis fungoides için fototerapi alan bir hastada gelişen lökoderma, genel olarak 4 teori ile açıklanabilir. Doğrudan MF ile ilişkilendirilebilir. Tedavi edilmeyen Sezary sendromlu ve eritodermik mikozis fungoidesli bazı hastaların alevlenme dönemlerinde vitiligo benzeri lökoderma vakaları bildirilmiş olup, bunların MF lezyonlarındaki yoğun lenfositik infiltrasyonun ya da melanositlere karşı oluşan reaktif lenfositlerin melanositlere hasar vermesinden kaynaklanabileceği ileri sürülmüştür.^{6,7} Ancak olgumuz evre IB mikozis fungoides olup, şiddeti bildirilen bu olgularla uyumlu değildir. İkinci olarak, doğrudan fototerapi ile ilişkili olabilir. İlginç olarak bugüne kadar fototerapi ile ilişkili olabilecek 8 vitiligo benzeri olgu rapor e-

dilmiştir. Bunların beşi MF, üçü psoriasis nedeni ile tedavi görmekteydi. Bir olguda psoriasis nedeni ile PUVA alan hastanın aynı zamanda vitiligo anamnezi mevcuttu. Bugüne kadar literatürde fototerapiye bağlı olarak çok az sayıda vitiligo olgusu sunulmuş olması, fototerapinin lökoderma komplikasyonu açısından oldukça güvenilir olması ile açıklanabileceği gibi, bugüne kadar pek çok vakanın da ihmal edilerek bildirilmemiş olması ile de ilgili olabilir. Özellikle çok fazla sayıda fototerapi alan hastayı kapsayan serilere sahip kliniklerin tecrübelerini paylaşması, bu konuya ışık tutmak açısından çok faydalı olacaktır. Üçüncü olarak, özellikle yoğun lenfositik infiltrasyonun olduğu bölgede, infiltrasyon ile PUVA arasında bugüne kadar tariflenmemiş bazı etkileşim mekanizmaları sonucu ortaya çıkan bir takım melanotoksik ürünler melanosit hasarına yol açabilir. Dördüncü ve son olarak da, bugün için idiyo-patik sayılabilecek bir durumdan da bahsedilebilir. Bugüne kadar bildirilen bu 6 rapora dayanarak bu konuda karar vermek zordur. Biz, Mimouni ve ark.nın¹ 4 vaka ile sunduğu, özellikle MF için, fotokemoterapi alan hastalarda az görülen bir komplikasyonun da lökoderma olabileceği görüşünü benimsediğimizi; ancak bu olayın patogenezinin tam olarak aydınlatılabilmesi için daha çok hastayı içine alan serilerde klinik, histopatolojik ve immunohistokimyasal çalışmaların yapılmasının faydalı olacağını düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

1. Mimouni D, David M, Feinmesser M, Coire CI, Hodak E. Vitiligo-like leucoderma during photochemotherapy for mycosis fungoides. *Br J Dermatol* 2001;145:1008-14.
2. Halcin C, Hann SK, Kauh YC. Vitiligo following the resolution of psoriatic plaques during PUVA therapy. *Int J Dermatol* 1997;36:534-6.
3. Todes-Taylor N, Abel EA, Cox AJ. The occurrence of vitiligo after psoralens and ultraviolet A therapy. *J Am Acad Dermatol* 1983;9:526-32.
4. Kovacs SO. Vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 1998;38:647-66.
5. Banerjee AK, Hudd C, Mee AD. Squamous cell carcinoma of the bladder presenting as vitiligo. *Br J Urol* 1989;63:323.
6. Alcalay J, David M, Shohat B, Sandbank M. Generalized vitiligo following Sezary syndrome. *Br J Dermatol* 1987;116:851-5.

7. Bouloc A, Grange F, Delfau-Larue MH, et al. Leucoderma associated with flare of erythrodermic cutaneous T-cell lymphomas: four cases. *Br J Dermatol* 2000;143:832-6.
8. Park JH, Lee MH. Case of leukoderma punctata after topical PUVA treatment. *Int J Dermatol* 2004;43:138-9.
9. Gschnait F, Wolff K, Honigsmann H, et al. Long-term photochemotherapy: histological and immunofluorescence observations in 243 patients. *Br J Dermatol* 1980;103:11-22.
10. Kanerva L, Niemi KM, Lassus A. Hyperpigmentation and hypopigmentation of the skin after long-term PUVA therapy. *J Cutan Pathol* 1981;8:199-213.
11. Pierard GE, Ackerman AB. Histopathology of remodelling induced by PUVA in the superficial dermis. *Br J Dermatol* 1979;100:251-6.
12. Falabella R, Escobar CE, Carrascal E, Arroyave JA. Leukoderma punctata. *J Am Acad Dermatol* 1988;18:485-94.
13. Loquai C, Metze D, Nashed D, Luger TA, Bohm M. Con-fetti-like lesions with hyperkeratosis: a novel ultraviolet-induced hypomelanotic disorder? *Br J Dermatol* 2005;153:190-3.
14. Kaya TI, Yazici AC, Tursen U, Ikizoglu G. Idiopathic guttate hypomelanosis: idiopathic or ultraviolet induced? *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2005;21:270-1.