

Dar Band UVB Tedavisine Yanıt Veren Bifazik Amiloidoz

A CASE OF BIPHASIC AMYLOIDOSIS: RESPONSE TO NARROW BAND UVB

Dr. İlkin ZİNDANCI,^a Dr. Emek KOCATÜRK,^a Dr. Melek KOÇ,^a
Dr. Nesimi BÜYÜKBABANI,^b Dr. Mukaddes KAVALA^a

^aDermatoloji Kliniği, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
^bPatoloji AD, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İSTANBUL

Özet

Primer kütane amiloidozlar, deride amiloid birikimi ile karakterize, sistemik hastalığın eşlik etmediği bir grup dermatozdur. Klinik olarak liken amiloidoz, maküler amiloidoz ve nodüler amiloidoz olarak görülür. Maküler ve liken amiloidoz formlarının aynı hastada görülmesi bifazik amiloidoz olarak adlandırılır. Liken amiloidoz bacak ön yüzlerinde yerleşen hemisferik papüllerin oluşturduğu plaklarla karakterize iken, maküler amiloidoz daha çok sırtta lokalize dağınık retiküle pigmentasyonla seyrederek.

Kronik seyreden primer kütane amiloidoz, sıklıkla tedavilere direnç gösterir. Burada, sırtta yaygın hiperpigmente maküllere, ekstremitelerde liken amiloidozun eşlik ettiği, dar band UVB tedavisine iyi yanıt veren bir olgu sunulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Bifazik amiloidoz, dar band UVB

Türkiye Klinikleri J Dermatol 2006, 16:76-80

Abstract

Primary cutaneous amyloidoses are a group of dermatoses characterized by deposition of amyloid in the skin without accompanying systemic disease. Clinical manifestations are lichenoid, macular and nodular amyloidosis. The association of macular and lichenoid forms is termed as biphasic amyloidosis. While lichenoid form is characterized by hemispheric papules forming plaques on the lower extremities, macular amyloidosis is located primarily on the back with pigmented macules in a reticulate pattern.

The chronic course of primary cutaneous amyloidosis is frequently recalcitrant to treatment. Herein we report a case with hyperpigmented macules on the back associated with lichen amyloidosis on the extremities who responded well to treatment with narrow band UVB.

Key Words: Biphasic amyloidosis, narrow band UVB

Primer kütane lokalize amiloidoz (PKLA), eşlik eden bir sistemik hastalık veya dermatoz olmaksızın deride amiloid depolanması ile karakterize bir grup hastalıktır. Maküler amiloidoz, liken (papüler) amiloidoz ve nodüler amiloidoz olmak üzere 3 gruba ayrılır.¹ Liken amiloidoz ve maküler amiloidoz tablolarının aynı hastada görülmesi ise 'bifazik amiloidoz' olarak adlandırılır.¹⁻³

Tedavide çeşitli ilaç ve yöntemler önerilmekle birlikte, PKLA sıklıkla tedaviye direnç gösterir ve kronik bir seyir izler. Geniş yayımlı lezyonları

darband UVB tedavisine iyi yanıt veren bir bifazik amiloidoz olgusu sunulmaktadır.

Olgu Sunumu

Kırk dokuz yaşında kadın hasta ilk olarak 18 yıl önce her iki bacak ön yüzünde kabarıklıklar şeklinde başlayarak zamanla tüm vücuduna yayılan yaygın kaşıntılı lekeler şikayeti ile polikliniğimize başvurdu. Soygeçmişinde özellik bulunmayan hastanın sorgulamasında hipertansiyon ve astım bronşiyale hastası olduğu, gövdesindeki lezyonlara maküler amiloidoz teşhisi konarak başlanan PUVA tedavisinden yarar görmediği ve acitretin tedavisini tolere edemediği öğrenildi. Sistemik muayenesinde özellik bulunmayan hastanın dermatolojik muayenesinde her iki aksilla, göğüs altları ve palmopantar bölgeler dışında tüm vücutta ve yüzde ekskoriyasyon izlerinin eşlik ettiği jeneralize retiküle hiperpigmentasyon, alt ve üst ekstremitelerin ekstansör

Geliş Tarihi/Received: 02.09.2005 **Kabul Tarihi/Accepted:** 20.01.2006

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Emek KOCATÜRK
Göztepe Eğitim Araştırma Hastanesi
Dermatoloji Kliniği, Göztepe, İSTANBUL
emekozgur@yahoo.com

Copyright © 2006 by Türkiye Klinikleri



Resim 1. Sol bacak ekstansör yüzünde foliküler yerleşimli hiperkeratotik papüller.



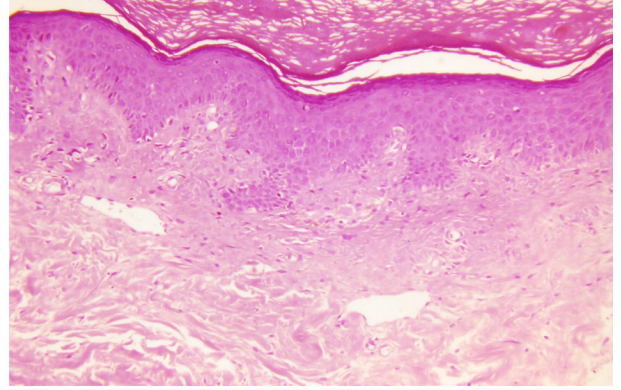
Resim 2. Sırtta yaygın retiküle pigmentasyon.

yüzlerinde 2-5 mm çaplarında hiperkeratotik koyu kahve rengi papüller ve bu papüllerin birleşmesi ile oluşan plaklar gözlemlendi (Resim 1, 2).

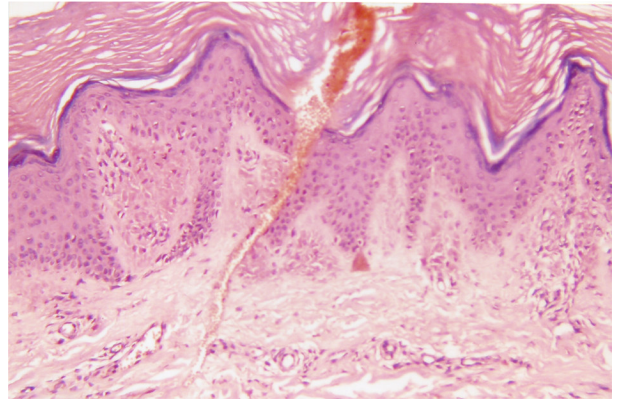
Yapılan laboratuvar incelemelerinde total IgE düzeyinde yükseklik (508,7 IU/mL; Normal:1.5 - 100 IU/mL) dışında patolojik bulgu saptanmadı. Hastanın maküler lezyonlarından alınan biyopsinin histopatolojik incelemesinde papiller dermisde küçük amorf gruplar halinde eozinofilik madde birikimi ve perivasküler melanofajlar gözlemlendi. Yapılan kristal viyole ve Kongo kırmızısı boyaları ile bu maddenin pozitif reaksiyon verdiği saptanarak maküler amiloidoz tanısı kondu (Resim 3). Bacak ön yüzündeki papüler lezyonlar ise, histopa-

tolojik incelemede epidermisde ortokeratotik hiperkeratoz, dermiste verrüsiform akantoz, papiller dermiste oldukça geniş yer kaplayan, kristal viyole ve Kongo kırmızısı boyaları ile pozitif reaksiyon veren madde birikimi saptanarak, liken amiloidoz tanısı aldı (Resim 4). Sistemik tutulum açısından yapılan tetkiklerden radyolojik incelemelerde patolojik bulgu saptanmadı. Yutma güçlüğü nedeniyle yapılan endoskopik biyopside amiloid birikimine rastlanmadı. Klinik ve histopatolojik olarak maküler ve liken amiloidoz bulgularının birlikte görülmesi nedeniyle hastamıza bifazik amiloidoz tanısı kondu.

Hastanın yaygın lezyonları ve şiddetli kaşıntı şikayeti sistemik antihistaminik ve topikal



Resim 3. Hafif hiperkeratoz ve akantoz, papiller dermiste eozinofilik küçük topluluklar halinde madde birikimi (HE x100).



Resim 4. Papiller dermiste biriken maddenin amiloid için pozitif reaksiyonu (Kongo kırmızısı x100).



Resim 5. Sol bacak ekstansör yüzdeki papüllerin belirgin ölçüde azalması.

kortikosteroidlerden oluşan semptomatik tedaviden fayda görmedi. Potent kortikosteroidli pomadların kapalı uygulamalarına ise yanıt sınırlı oldu. Bunun üzerine haftada 3 gün olmak üzere uygulanan darband UVB tedavisi ile öncelikle kaşıntı şikayeti belirgin ölçüde azalırken, 3. ayın sonunda (kümülatif doz 52.600J/cm²) ekstremitelerin ekstansör yüzlerindeki papüler lezyonların gerilediği görüldü (Resim 5).

Tartışma

Amiloidoz amiloid fibril proteinlerinin deri, mukoza ve iç organlarda ekstraselüler alanda depolanması sonucu oluşan yapısal ve fonksiyonel bozukluklarla seyreden bir hastalık grubudur. Klinik tipleri amiloidin sistemik veya lokalize birikimine bağlı olarak belirlenir. Kütane amiloidoz sadece deriye sınırlı amiloid birikimi ile karakterizedir. Sekonder formları aktinik keratoz, intradermal nevüs, ekrin ter bezi tümörleri, bazal hücreli karsinom, PUVA tedavisi gibi altta yatan bir nedene bağlı olarak gelişirken, PKLA'da eşlik eden bir neden saptanmaz. PKLA maküler, nodüler ve liken amiloidoz olmak üzere birbirleri ile benzer özellikler gösteren 3 alt gruba ayrılır. Bifazik amiloidoz aynı hastada maküler amiloidoz ve liken amiloidoz formlarının birlikte görülmesini ifade eden klinik bir terimdir.¹⁻⁴

PKLA'da etyopatogenez tam olarak aydınlatılamamıştır. Dermisteki amiloidin nekrotik keratinositlerden köken aldığı düşünülmektedir. Histopatolojik incelemelerde nekrotik keratinositlerin görülmesi ve immünohistokimyasal çalışmalarda sitokeratin antikorları ile pozitif reaksiyonun saptanması bu görüşü destekler niteliktedir. Keratinosit dejenerasyonuna kronik friksiyona bağlı mekanik travmanın neden olabileceği ileri sürülmekle birlikte, tekrarlayan friksiyon ile amiloidoz arasındaki bağlantı tam olarak aydınlatılamamıştır.^{5,6} Dermise dökülen dejenerasyon keratinositlerin içerdiği keratin filamentlerinin histiyositler tarafından fagosite edildikten sonra değişime uğrayarak amiloide dönüştüğü düşünülmektedir.^{7,8} Maküler ve liken amiloidozda amiloid ile reaksiyon veren antikeratin antikorlarının boyanma paternleri arasında farklılık olmadığı, bu tabloların aynı hastalığın farklı klinik formları olduğu ileri sürülmüştür.⁹ Kronik friksiyonla maküler amiloidoz lezyonları üzerinde liken amiloidozun papüler lezyonlarının görülmesi bu görüşü destekler niteliktedir.¹ Ancak fibrilin ve amiloid birikimleri arasındaki ilişkinin araştırıldığı bir çalışmada antifibrilin antikorları ile maküler amiloidozlu hastaların tümünde pozitif reaksiyon saptanırken, liken amiloidozlu hastalarda fibrilin reaktivitesi çok zayıf veya negatif bulunmuş ve bu iki tablonun patogenezinin farklı olduğu görüşü ileri sürülmüştür.¹⁰ PKLA'nın Güneydoğu Asya ve Güney Amerika'da daha fazla görülmesi, hastalığın gelişiminde genetik predispozisyon ve çevresel faktörlerin etkili olabileceğini düşündürmektedir.^{5,6}

Liken amiloidoz daha çok tibial ön yüzü olmak üzere ekstremitelerin ekstansör yüzlerinde yerleşen, deri renginde-pigmente, kubbe şeklinde birleşerek plaklar yapabilen, hiperkeratotik papüllerle karakterizedir. Kaşıntılı papüler lezyonlar el ve ayak bileği, ayak dorsumu, göğüs duvarı ve abdomene de yayılabilir. Maküler amiloidoz ise daha çok interskapular alan ve kalçalarda dağınık yerleşen retiküle hiperpigmentasyonlarla seyreder.¹ Hastamızın alt ve üst ekstremitelerde ekstansör yüzlerindeki papüler ve tüm gövdedeki pigmente

maküler lezyonlar klinik olarak liken ve maküler amiloidoz ile uyumlu idi.

Histopatolojik olarak her iki tabloda da kristal viyoletil ile ve Kongo kırmızısı ile boyanan, papiller dermise sınırlı amiloid birikimleri görülürken, pigment inkontinansı ve nekrotik keratinositler tabloya sıklıkla eşlik eder. Amiloid birikimleri maküler amiloidozda genellikle daha küçük olmakla birlikte, bu bulgu patolojik ayırım için yeterli değildir. Dermal amiloid depozitlerine ek olarak epidermiste hiperplazi ve hiperkeratoz gibi epidermal değişikliklerin görülmesi ile liken amiloidoz tanısı konur.¹¹

PKLA'da tanı koydurucu spesifik laboratuvar bulgusu yoktur. Literatürde, bizim hastamızda da da olduğu gibi, IgE düzeyinin yüksek bulunduğu olgular bildirilmiştir.³

Kronik bir seyir gösteren kütanöz amiloidozlarda tedaviler genellikle yetersizdir. Topikal steroid ve sistemik antihistaminiklere yanıt sınırlıdır.¹ Dermabrazyon, dimetil sülfoksit, isotretinoin ve asitretin ile iyi sonuçlar alındığı bildirilmiştir.^{1,3,12} Literatürde kütane amiloidoz tedavisinde fototerapinin etkinliğini bildiren az sayıda yayın mevcuttur. İlk olarak Hudson geniş band UVB tedavisine iyi yanıt veren bir maküler amiloidoz olgusu bildirmiştir.¹³ Liken amiloidozda topikal PUVA ve geniş band UVB tedavisinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, PUVA ile kaşıntı şikayeti, UVB ile de papüler deri lezyonlarının daha iyi baskılandığı gösterilmiştir.¹⁴

Parsi ve ark. liken amiloidozun termosensitif bir dağılım göstererek vücut sıcaklığının yüksek olduğu bölgeleri tutmadığını, lezyonların nispeten daha soğuk olan ekstremitelerde ekstansör yüzlerine yerleştiğini ileri sürmüşlerdir. Liken amiloidozda dar band UVB'nin kabin içi ve vücut sıcaklığını anlamlı derecede yükselterek tedavide etkili olabileceğini bildirmişlerdir.⁶ Yapılan diğer çalışmalarda da amorf agregatların matür amiloid fibrillerine transformasyonunun termosensitif bir süreç olduğu ve sıcak-şok proteinlerinin amiloid benzeri fibrillerin birikimini inhibe ettiği gösterilmiştir.¹⁵⁻¹⁷

Ancak halen UVB'nin kütanöz amiloidoz tedavisinde etki mekanizması tam olarak açıklanamamıştır.

Bifazik amiloidoz olgularında klasik tedavinin yetersiz kaldığı veya tolere edilemediği durumlarda dar band UVB'nin etkili bir tedavi seçeneği olabileceği düşüncesindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Breathnach SM. Amyloidosis of the skin. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, eds. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 6th ed. New York: McGraw-Hill Medical Publishing Division; 2003. p.1428-35.
2. Brownstein MH, Hashimoto K, Greenwald G. Biphasic amyloidosis: Link between macular and lichenoid forms. Br J Dermatol 1973;88:25-9.
3. Hernandez-Nunez A, Dauden E, Moreno de Vega MJ, Fraga J, Aragües M, Garcia-Diez A. Widespread biphasic amyloidosis: Response to acitretin. Clin Exp Dermatol 2001;26:256-9.
4. Satti MB, Azzopardi JG. Amyloid deposits in basal cell carcinoma of the skin. A pathologic study of 199 cases. J Am Acad Dermatol 1990;22:1082-7.
5. Jih MH. Biphasic cutaneous amyloidosis. Dermatol Online J 2001;7:15.
6. Parsi K, Kossard S. Thermosensitive lichen amyloidosis. Int J Dermatol 2004;43:925-8.
7. Drago F, Ranieri E, Pastorino A, Casazza S, Crovato F, Rebora A. Epstein-Barr virus-related primary cutaneous amyloidosis. Successful treatment with acyclovir and interferon-alpha. Br J Dermatol 1996;134:170-4.
8. Kobayashi H, Hashimoto K. Amyloidogenesis in organ-limited cutaneous amyloidosis: an antigenic identity between epidermal keratin and skin amyloid. J Invest Dermatol 1983;80:66-72.
9. Ortiz-Romero PL, Ballestin-Carcavilla C, Lopez-Esteban JL, Iglesias-Diez L. Clinicopathologic and immunohistochemical studies on lichen amyloidosis and macular amyloidosis. Arch Dermatol 1994;130:1559-60.
10. Dahlback K, Sakai L. Immunohistochemical studies on fibrillin in amyloidosis, lichen ruber planus and porphyria. Acta Derm Venereol 1990;70:275-80.
11. Maize J, Maize J Jr, Metcalf J. Metabolic diseases of the skin. Lever's histopathology of the skin. Elder D, Elenitsas R, Johnson BL Jr, Murphy GF. 9th ed. Philadelphia: Lippincott-Williams & Wilkins Publishers; 2005. p.437-9.
12. Kint A, Naeyaert JM, Vermander F, De Bersaques J. Lichen amyloidosis. Dermatologica 1985;171:507-8.
13. Hudson LD. Macular amyloidosis: Treatment with ultraviolet B. Cutis 1986;38:61-2.

14. Jin AG, Por A, Wee LK, Kai CK, Leok GC. Comparative study of phototherapy (UVB) vs. photochemotherapy (PUVA) vs. topical steroids in the treatment of primary cutaneous lichen amyloidosis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2001;17:42-3.
15. Olofsson A, Ippel HJ, Baranov V, Horstedt P, Wijmenga S, Lundgren E. Capture of a dimeric intermediate during transthyretin amyloid formation. *J Biol Chem* 2001; 26:276:39592-9. Epub 2001 Aug 22.
16. Kakimura J, Kitamura Y, Takata K, et al. Microglial activation and amyloid-beta clearance induced by exogenous heat-shock proteins. *FASEB J* 2002;16:601-3.
17. Muchowski PJ, Schaffar G, Sittler A, Wanker EE, Hayer-Hartl MK, Hartl FU. Hsp70 and hsp40 chaperones can inhibit self-assembly of polyglutamine proteins into amyloid-like fibrils. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97: 7841-6.