

Dapson Tedavisine Yanıtsız Bir Eritema Diskromikum Perstans Olgusu

INEFFICACY OF DAPSON TREATMENT IN A PATIENT WITH ERYTHEMA DYSCHROMICUM PERSTANS

Sevgi AKARSU¹, Turna İLKNUR¹, Yaşar YILMAZ¹, Banu LEBE², Emel FETİL¹

¹ Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı

² Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı

ÖZET

Eritema diskromikum perstans gövde, ekstremiteler, yüz ve boyunda simetrik dağılım gösteren, asemptomatik ve yavaş ilerleyen kül grisi renğinde maküllerle karakterize nadir görülen, benign, kronik ve idiyopatik bir pigmentasyon bozukluğudur. Bu hastalıkta tamamen etkili olan bir tedavi seçeneği henüz mevcut değildir. Birçok tedavi seçeneğinin denendiği görülmüş, ancak klofazimin ve dapson dışındaki tedavilerin büyük çoğunluğunun etkisiz olduğu bildirilmiştir. Burada dapson tedavisine yanıtsız EDP'lu 36 yaşında bir erkek olgu sunulmaktadır.

Anahtar sözcükler: Pigmentasyon bozuklukları, dapson

SUMMARY

Erythema dyschromicum perstans is an uncommon, benign, chronic, idiopathic pigmentary disorder characterized by asymptomatic, slowly progressive, ashy-gray macules over the trunk, extremities, face and neck with symmetrical distribution. No consistently effective treatment is yet available for this disease. Many therapeutic options have been tried, but the majority of them have been ineffective except clofazimine and dapson. Herein, we report a 36-year-old male of EDP who did not response to dapson treatment.

Key words: Pigmentation disorders, dapson

Sevgi AKARSU
Dokuz Eylül Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Deri ve Zührevi Hastalıkları AD
35340, İnciraltı İZMİR
Tel: (232) 4123860 - 4123851
GSM: (530) 9269520
e-posta: sevgi.akarsu@deu.edu.tr

Eritema Diskromikum Perstans (EDP) gövde ve ekstremitelerde kül renğinde maküllerle karakterize nedeni bilinmeyen kronik bir pigmentasyon bozukluğudur. Deri bulguları dışında herhangi bir sistemik semptomu veya bilinen bir iç organ tutulumu olmayan hastalık dış görünüm nedeniyle kozmetik kaygıya ve tedavi arayışlarına yol açmaktadır (1-5).

EDP tedavisine yönelik pek çok topikal ve sistemik ajan denenmiş olsa da, sadece çok az sayıda olguda klofazimin ve dapson tedavisinden kısmi veya belirgin fayda görüldüğü bildirilmiştir (6-8). Burada polikliniğimize başvurarak EDP tanısı alan ve dapson tedavisine yanıt vermeyen bir erkek olgu, dapsonun farklı dönemlerdeki EDP lezyonlarındaki etkinliğinin değerlendiril-

Bu makale daha önce herhangi bir dergide yayınlanmamıştır. 19-23 Ekim 2010 tarihleri arasında 23. Ulusal Dermatoloji Kongresi'nde yazılı bildiri olarak sunulmuştur.

mesi ve literatürdeki diğer olgularla karşılaştırılması açısından sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

Vücutundaki gri-kahverengi lekeler yakınması ile polikliniğimize başvuran 36 yaşındaki erkek olgu, bu lezyonlarının yaklaşık iki ay önce boyun ve gövde arka yüzden başlayarak zamanla gövde ön yüze, kollara ve bacakların üst kısımlarına yayıldığını tanımlamıştır. Olgunun özgeçmişinden bu yakınmalarına yönelik düzenli olarak kullanmış olduğu prednikarbat krem tedavisinden fayda görmediği öğrenilmiştir. Bu yakınmaları başlamadan önce herhangi bir deri döküntüsü, topikal veya sistemik ilaç kullanım öyküsü tanımlamayan olgu, özellikle lezyonların başlangıç evresinde ara sıra olan hafif bir kaşıntı olduğunu tarif etmiştir. Özgeçmişinde başka bir özellik belirlenmeyen olgunun soygeçmişinde ve sistem sorgulamasında herhangi bir özellik saptanmamıştır.

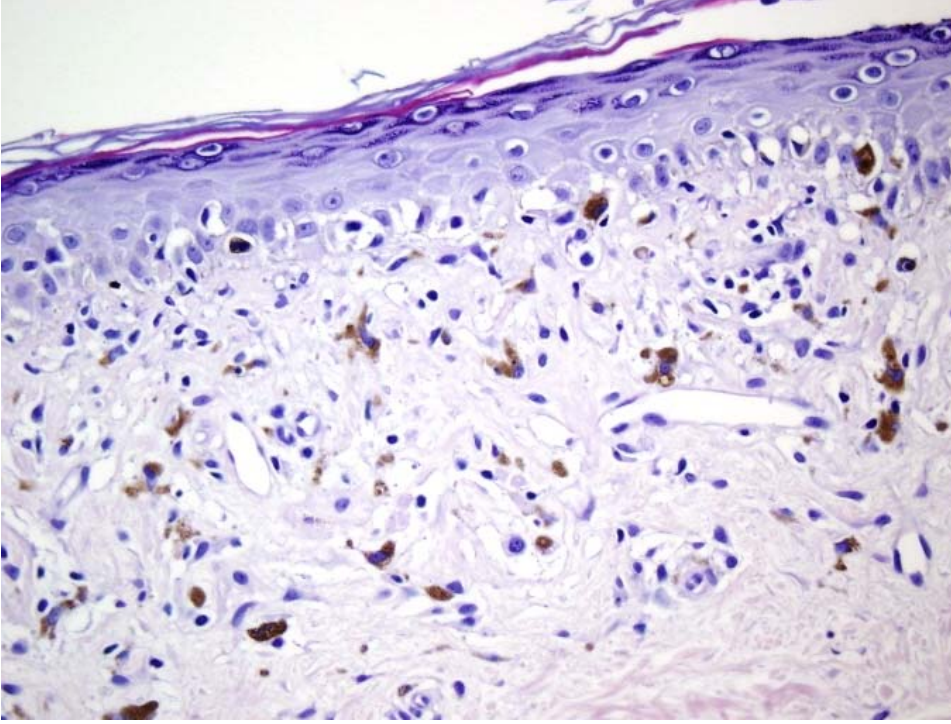
Fitzpatrick deri tipi IV olan olgunun dermatolojik bakımında yüz, boyun, gövde ön-arka yüz ve ekstremitelerin

proksimal kısımlarında simetrik, silik sınırlı, çapları 0,3 - 1 cm arasında değişen, özellikle boyun, gövde arka yüz ve kollarda bazıları hafif eritemli ve kabarık kenar özelliği gösteren gri-mavi veya gri-kahverengi renkli maküler lezyonlar saptanmıştır (Resim 1). Mukozalar, tırnaklar ve palmoplantar alanlar ise normal olarak belirlenmiştir.

Yapılan laboratuvar incelemelerinden tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, kan elektrolitleri, tiroid fonksiyon testleri, tam idrar analizi normal sınırlarda saptanmış, anti-HBs, anti-HCV, anti-HIV, VDRL ve ANA olumsuz olarak belirlenmiştir. Epidermal yama testinde erken ve geç dönemde herhangi bir reaksiyon saptanmamıştır. Olgunun abdominal bölgesindeki aktif lezyondan alınan insizyonel deri biyopsisinin histopatolojik incelemesinde epidermiste ortokeratoz, retelerde kayıp ve silinme, bazal tabakada vakuoler değişiklikler ile dermiste hafif-orta decerede perivasküler lenfositler, histiyositler ve çok sayıda melanofaj izlenmiştir (Resim 2).



Resim 1. Tedavi öncesindeki bazıları aktif kenar özelliği gösteren gri-mavi renkli maküllerin görünümü



Resim 2. Bazal tabakada vakuoler değişiklikler, dermiste perivasküler infiltrasyon ve çok sayıda melanofaj (H&E X 40)

G6PD enzim düzeyi normal aralıkta saptanan olguya bilgilendirilmiş onam alınmasını takiben 100 mg/gün dozunda sistemik dapson tedavisi başlanmış ve lezyonların boyutu, rengi, yeni lezyon çıkışı ve ilaç yan etkileri açısından aylık periyotlarla izlem yapılmıştır. Tedavi boyunca yeni lezyon çıkışı gözlenmese de, mevcut lezyonlarında gerileme izlenmeyen olgunun dapson tedavisi 4. ay sonunda kesilmiştir. Tedaviden sonraki altı aylık izlem süresince mevcut lezyonların hiperpigmentasyonunda herhangi bir değişiklik izlenmeyen olguda yeni lezyon çıkışı belirlenmemiştir.

TARTIŞMA

İlk kez 1957 yılında Ramirez tarafından tanımlanan ve nadir görülen bir dermal melanozis olan EDP genellikle koyu derili Latin Amerikalıları ve Asyalıları etkilemekle birlikte ülkemizden de az sayıda olgu bildirilmiştir (8-10). Erişkinlerde spontan gerileme eğilimi göstermeyen kül rengindeki maküler lezyonlar kalıcı olup, yıllar içerisinde Özellikle erken dönemde eşlik edebilen hafif kaşıntı

yeni lezyonlar gelişebilmektedir (1-4). Puberte öncesi çocuklardaki EDP lezyonlarının ise erişkinlerden farklı olarak 2-3 yıl içinde kendiliğinden gerilediği bildirilmiştir (5).

Etyolojisi kesin olarak bilinmeyen hastalığın oluşumuna eğilim yaratan bazı olası faktörlerden bahsedilmiştir. Sindirim yolu ile amonyum nitrat alımı, kamçılı kurt tedavisi için ditiazid iyodid kullanımı, bir fungusid olan klorotalonil maruziyeti, X ışını kontrast madde uygulanması, mesleksi kobalt alerjisi, endokrinopatiler, vitiligo, HIV enfeksiyonu ve kronik hepatit C ile birliktelik gösteren bazı olgular bildirilmiştir. Bu hastalığın erken dönemde bir kimyasal maddeye veya sindirim yolu ile alınan ya da deriye temas eden bir maddeye karşı inflamatuvar bir reaksiyon olarak başladığı ve daha sonra kalıcı bir renk değişikliğine neden olduğu ileri sürülmüştür. Ayrıca patogeneğinde yer alan hücre adezyon ve aktivasyon moleküllerinin etkilenmesi nedeniyle hücreli immunitede bir bozukluk olabileceği düşünülmüştür (2-6).

yakınması dışında genellikle asemptomatik olan lezyonlar

sıklıkla gri-mavi maküller şeklinde başlamasına rağmen nadiren eritemli lezyonlar da görülebilmektedir. Bazı olgularda erken dönemde görülen 1-2 mm genişliğinde hafifçe kabarık eritemli kenar özelliği birkaç ay içerisinde kaybolarak hiperpigmente maküler karakter almaktadır (4). Büyüklükleri oldukça değişken olan yuvarlak, oval veya polisiklik şekilli lezyonlar esas olarak gövde ve ekstremitelerin proksimal kısımlarını, daha az oranda da yüz ve boyun bölgesini tutmakla birlikte, avuççıkları, ayak tabanları, saçlı deri, tırnaklar ve mukozalar dışında tüm vücudu etkileyebilmektedir (11). Bizim olgumuzun yukarıda tanımlanan klinik özelliklerin tümünü gösterdiği belirlenmiştir.

Histopatolojik bulgular karakteristik olmakla birlikte patognomonik değildir. Bizim olgumuzda da izlendiği gibi aktif lezyonun histopatolojik incelemesinde bazal tabaka keratinositlerinde vakuoler değişiklikler, dermal papillalarda ödem ile birlikte pigment inkontinansı ve dermal mononükleer hücre infiltrasyonu görülmektedir. İnaktif lezyonlarda ise epidermal atrofi, hafif perivasküler lenfositik infiltrat ve yüzeysel dermiste melanofajlar izlenmektedir (4,12).

EDP'in ayırıcı tanısında başta liken planus pigmentozus olmak üzere, multipl fiks ilaç erüpsiyonu, figüre eritemler, Pinta hastalığının birinci ve ikinci dönem lezyonları, argirya, karbamazepin gibi medikasyonlardan kaynaklanan pigmentasyon, Addison hastalığı, maküler amiloidoz, postinflamatuar hiperpigmentasyon ve diğer kutan diskromiler düşünülmelidir (1,2,12). Ayırıcı tanıda en çok karışıklık ve tartışma yaşanan liken planus pigmentozusta yüz ve fleksural bölgelerde yerleşimli aktif eritemli sınır özelliği göstermeyen, kaşıntılı, koyu kahverengi renkli maküllerin olması, bazen tipik liken planus papüllerinin ve mukoza tutulumunun da görülebilmesi klinik olarak ayırt edicidir. Histopatolojisinde EDP'dan farklı olarak band tarzında lenfositlerden zengin infiltrasyon, kama şeklinde hipergranüloz ve kompakt ortokeratoz görülmekle birlikte bazı histopatolojik ve direkt immunofloresan özelliklerin her ikisinde de bulunması ve bazı hastalarda bu iki hastalığın birlikte görülebilmesi nedeniyle EDP'in idiyopatik liken planusun bir alt tipi veya likenoid bir ilaç erüpsiyonu olabileceği de düşünülmüştür (2). Olgumuzun mevcut öykü, klinik, histopatolojik ve

laboratuar bulgularına dayanarak EDP ile karışabilecek diğer hastalıklardan ayırımı yapılabilmektedir.

Tam olarak etkili bir tedavisi bulunmayan EDP'ta ultraviyole ışınlarından korunma, antibiyotikler, antihistaminikler, griseofulvin, keratolitikler, kimyasal soyucular, hidrokinon, topikal ve sistemik kortikosteroidler, vitaminler, izoniazid, klorokin, dapson, östrojen, lazer tedavisi, psikoterapi ve plasebo gibi bir çok tedavi seçeneği denenmiş olmakla birlikte, klofazimin ve dapson dışında çoğunun başarısız olduğu görülmüştür (2,4,6). Klofazimin tedavisinin deriyi sarı renge boyama özelliği nedeniyle mevcut lezyonları maskeleyebileceği de düşünülmele birlikte, muhtemelen antiinflamatuar ve immunomodulator etkileriyle faydalı olduğu ileri sürülmüştür (6). Dapsonun ise antimikrobiyal etkisinin yanında polimorfonükleer lökositler ve lenfositlerden zengin dermatozlarda inflamatuar reaksiyonu inhibe ederek antiinflamatuar etki de gösterdiği bildirilmiştir. Nötrofil kemotaksisi, prostoglandin ve lökotrienlerin salınımı ile serbest oksijen radikallerinin oluşumunu azaltarak etki gösteren dapsonun EDP patogenezindeki immun yanıtların düzenlenmesinde bir rolü olabileceği düşünülmüştür (7,8,13).

Literatürdeki ilk bildirimlerde dapson tedavisinin EDP'ta başarısız olduğuna dair görüşler olmakla birlikte, son zamanlardaki olgu bildirimlerinde dapsonun klinik etkinliği ile ilgili çelişkili sonuçlar alınmıştır (7-9) Dapson tedavisine yanıt veren üç olguda üç ay içinde yeni lezyon çıkışının durduğu, ayrıca aktif kenar özelliklerinin ve / veya pigmentasyonun tamamen gerilediği bildirilmiştir (7,8). Bununla birlikte daha sonra bildirilen diğer üç olguda ise herhangi bir değişiklik görülmediği ya da yeni lezyon çıkışlarının durmasına rağmen mevcut lezyonlarda gerileme olmadığı gözlenmiştir (9,10). İnflamatuar hücre infiltrasyonunun hastalığın erken dönem lezyonlarının patogenezinde anahtar rol oynadığı ve histopatolojik olarak lezyonlar eskidikçe inflamatuar infiltrasyonun yoğunluğunun azaldığı göz önünde bulundurulacak olursa, antiinflamatuar etkili dapson gibi ajanların erken dönemde daha etkili olabileceği düşünülebilir. Fakat mevcut olgu bildirimlerine bakıldığında kısa süreli ve aktif kenar özellikleri gösteren erken dönem lezyonları bulunan bazı olgularda dapson tedavisine yanıt alınırken, bazılarında hiçbir gerileme olmadığı veya sadece yeni lezyon çıkışının

durduğu görülmüştür (7-10). Klinik özellikleri ve başlanğıç süresi itibariyle erken dönem özellikleri gösteren olgumuzda dapson tedavisi ile yeni lezyon çıkışları dursa da, mevcut klinik tabloda bir değişiklik olmadığı gözlenmiştir.

Sonuç olarak, EDP olgularının az görülmesi yüksek olgu serili çalışma yapmayı zorlaştırmaktadır. Bu nedenle tedavi etkinliğini değerlendiren olgu bildirilerinin artmasının literatüre ek katkı sağlayabileceğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Knox JM, Dodge BG, Freeman RG. Erythema dyschromicum perstans. Arch Dermatol 1968;97:262-272.
2. Schwartz RA. Erythema dyschromicum perstans: the continuing enigma of Cinderella or ashy dermatosis. Int J Dermatol 2004;43:230-232.
3. Karaarslan IK, Türkmen M, Kandilođlu G, Kazandı AC, Alper S. Erythema dyschromicum perstans: a case report (Bir eritema diskromikum perstans olgusu). Türkiye Klinikleri J Dermatol 2008;18:199-202.
4. Osswald SS, Proffer LH, Sartori CR. Erythema dyschromicum perstans: a case report and review. Cutis 2001;68:25-28.
5. Silverberg NB, Herz J, Wagner A, Paller AS. Erythema dyschromicum perstans in prepubertal children. Pediatr Dermatol 2003;20:398-403.
6. Baranda L, Torres-Alvarez B, Cortes-Franco R, Moncada B, Portales-Perez DP, Gonzalez-Amaro R. Involvement of cell adhesion and activation molecules in the pathogenesis of erythema dyschromicum perstans (ashy dermatitis). The effect of clofazimine therapy. Arch Dermatol 1997;133:325-329.
7. Kontochristopoulos G, Stavropoulos P, Panteleos D, Aroni K. Erythema dyschromicum perstans: response to dapson therapy. Int J Dermatol 1998;37:796-798.
8. Bahadır S, Cobanođlu U, Cimsit G, Yaylı S, Alpay K. Erythema dyschromicum perstans: response to dapson therapy. Int J Dermatol 2004;43:220-222.
9. Ergin Ş, Erdođan BŞ, Evliyaodđlu D, Bir F. An evaluation of dapson therapy in two patients with erythema dyschromicum perstans (Eritema diskromikum perstans tanılı iki olguda dapsona yanıtın değerlendirilmesi). Fırat Tıp Dergisi 2007;12: 73-75.
10. Polat M, Yalçın B, Öztaş P, et al. Erythema Dyschromicum Perstans: report of five cases and review of the literature. Türkiye Klinikleri J Dermatol 2007;17:201-204.
11. Pandya AG, Guevara IL. Disorders of hyperpigmentation. Dermatol Clin 2000;18:91-98.
12. Vega ME, Waxtein L, Arenas R, Hojyo T, Dominguez-Soto L. Ashy dermatosis and lichen planus pigmentosus: a clinicopathologic study of 31 cases. Int J Dermatol 1992;31:90-94.
13. Zhu YI, Stiller MJ. Dapsone and sulfones in dermatology: overview and update. J Am Acad Dermatol 2001;45:420-434.