

Pediyatristler İçin Dermatoloji: Sık Ve Nadir Gözlenen Deri Hastalıklarında Tanı Ve Tedavide Gelişmeler

Dermatology For The Pediatrician: Advances In Diagnosis And Treatment Of Common And Not-So-Common Skin Conditions

Prof. Dr. Ümit TÜRSEN
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Dermatoloji Anabilim Dalı

Yazışma Adresleri /Address for Correspondence:
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Dermatoloji Anabilim Dalı, Mersin

Tel/phone: +90 0 332 444 06 42
mail: utursen@mersin.edu.tr

Anahtar Kelimeler:
Pediyatrik, deri, hastalık.

Keywords:
Pediatric, skin, disease.

Geliş Tarihi - Received
05/08/2016
Kabul Tarihi - Accepted
05/09/2016

Öz

Sık ve nadir gözlenen dermatolojik durumların tedavi ve anlaşılmasında ilerlemeler olmaktadır. Atopik dermatitli çocuklar seramid nemlendiriciler ve banyolardan fayda görmektedir. Sık gözlenen alerjik kontakt dermatitli çocuklar spesifik prezantasyonlarla başvurabilmektedir. Tinea kapitis terbinafinle etkili bir şekilde tedavi edilmektedir. İnfantil hemanjiyomalar erken evrede tedavi edilmeli ve propranolol tedavisine iyi yanıt verebilmekte iken, herhangi bir ülserasyon belirtisi olan beyazlaşmalar not edilmelidir. Lokalize alopesi areata topikal klobetazole yanıt verirken, intralezyonel enjeksiyonlardan kaçınmak gerekir. Topikal rapamisin tüberoz skleroz tedavisinde kullanılabilir. Pediyatristlerin deri hastalığı tanı ve tedavisi için genetik tabloyu anlaması da gerekebilir.

Abstract

Advances have been made in understanding and treating both common and rare dermatologic conditions. Atopic dermatitis benefits from bathing and ceramide moisturizers. Common allergic contact dermatitis may have specific presentations. Tinea capitis is effectively treated with terbinafine. Infantile hemangiomas should be treated early in the disease course and respond well to propranolol; any white sign of ulceration should be noted. Localized alopecia areata responds well to topical clobetasol, avoiding the need for intralesional injections. Topical rapamycin can be used to treat tuberous sclerosis. Further understanding of genetics will help guide pediatricians to the proper diagnosis and treatment of skin conditions.

Giriş

Pediyatristler sıklıkla hem sık gözlenen hem de nadir gözlenen dermatolojik hastalıklar hakkında soru sormaktadır. Sık gözlenen dermatolojik deri hastalıkları arasında atopik dermatit, alerjik kontakt dermatit, tinea kapitis, infantil hemanjiyoma ve

alopesi areata yer alırken, daha nadir gözlenen durumlar arasında epidermal nevüsler ve tüberoz skleroz gibi hastalıklar yer alır (1,2).

Atopik Dermatit

Atopik egzama olarak ta bilinen atopik dermatit eritem, kaşıntı, soyulma, likenifikasyon ve papüloveziküler lezyonlarla karakterize sık gözlenen bir pediyatrik deri hastalığıdır. Popülasyonda sıklığı %10-20 arası değişen oranda gözlenir. Kontakt alerjenler, stres, gıda, deri florası, nem gibi değişik çevresel faktörler atopik dermatit gelişimini ve şiddetini etkileyebilmektedir. Genetik temelli çalışmalarla da desteklenmiş olan, ebeveynlerden her ikisi atopik dermatit ise çocuklarda atopik dermatit gelişme riski %70'e çıkabilmektedir. Yaklaşık Avrupalıların %50'sinde pediyatrik atopik dermatit varlığında filagrin mutasyonu saptanmıştır. Filagrin geni kromozom 1q21'de yer alan epidermal farklılaşma kompleksi ve profilagrin kodlayan genidir. Defekt sonucu kötü protein-lipid zarfı oluşumu ve doğal bariyer oluşturan filagrin higroskopik aminoasitlerin kaybı ortaya çıkar. Ayrıca bu hastalarda yüzey pH'sı artar. Bu durum önemli olup, *Staphylococcus aureus* inhibisyonunda azalma ile ilişkidir. Seramid metabolizma enzimlerinde azalma oluşur ve su kaybı sonucunda yabancı maddelerin vücuda girişinde artma ortaya çıkar. Atopik dermatitin tedavisinde en iyi yöntem olarak hafif ve kurutucu olmayan sabunlarla günlük banyo almak yer alır. Maalesef çoğu ebeveyn atopik dermatitli çocukların günlük banyo almasının zararlı olduğunu düşünmektedir. Durumlarına zarar vermeyen birçok hafif temizleyici ajan piyasada bulunabilmektedir. Diğer bir etkili egzama tedavi yöntemi nemlendirici uygulamaktır. Önceden kalın pomat şeklinde su kaybını oklüzyonla sağlayan nemlendiriciler mevcut iken, atopik dermatit patofizyoloji sürecindeki çalışmalarla azalmış seramid miktarını kompanse eden, doğal seramid ve psödoseramid gibi ürünler içeren nemlendiriciler piyasaya girmiştir. Seramid içeren nemlendiricilerin banyo alındıktan hemen sonrası uygulanması gerekmektedir. Bu tip nemlendiriciler tezgâh üstü satılmasına karşın nispeten pahalı olabilmektedir. Maliyet aile için önemliyse petrolatum içeren emolyenler de tercih edilebilmektedir. Genetik yatkınlık yüzünden egzama gelişimi önlemek amaçlı bazı öneriler öne sürülmüştür. Anne sütü emmenin atopik dermatite karşı koruyucu olduğu ileri sürülmekte iken, kanıta dayalı çalışmalarda henüz kesin ispatlanamamış bir konudur. Katı gıdalara geçişin ertelenmesinin atopik dermatit riskini azaltmadığı gösterilmiştir. Erken evcil hayvan-

lara temasın atopik dermatitle ilişkisi şüpheli iken, erken antibiyotik alımının atopik dermatit riskini arttırdığı ileri sürülmektedir. Son olarak annenin balık yağı veya probiyotikleri gebelik boyunca kullanmasının atopik dermatit riskini infantlarda değiştirmediği tespit edilmiştir. Bu yüzden basit deri bakımı önerileri ve gerekirse çocuklarda kısa dönem topikal steroid, pimekrolimus ve takrolimus gibi ajanlarla tedavi edilmesi önerilmektedir (3-8).

Alerjik Kontakt Dermatit

Önceki inanışların tersine alerjik kontakt dermatit çocuklarda nadir gözlenmemektedir. Çocuk ve erişkinlerde görülme sıklıkları eşittir. Alerjik kontakt dermatit veya iritan kontakt dermatit, atopik dermatitli hastalarda deri bariyerinde bozulma nedeniyle sık gözlenmektedir. Ayrıca atopik dermatitli hastalar kullandığı değişik topikal preparatlar nedeniyle alerjik kontakt dermatit gelişimine maruz kalabilmektedir (9).

Tuvalet oturakları: Son zamanlarda tuvalet oturaklarının poliüretan veya polipropilen oturaklar yüzünden alerjik kontakt dermatite yol açabilecekleri bildirilmektedir. Diğer bir reaksiyon ihtimali ise tuvalet oturakları için kullanılan kimyasal antiseptik mendillerdir. Alerjik kontakt dermatit kliniğinde büyük çocuklarda posterior uylukta daha yüksek bölgelerde gözlenirken, daha küçük çocuklarda ise daha aşağı bölgelerde gözlenmektedir. Atopik dermatitten sadece posterior bölgeleri tutmasıyla ayırımı yapılabilmektedir (10).

Bebek bezi ve mendili: Bazı bebek mendilleri alerjen metil izotiyazolin veya kombine ve tek başına metil klorozotiyazolin içermektedir. Pahalı market ürünü olan bebek mendilleri bile kimyasal ve diğer tip koruyucu maddeler içermektedir. İlginç olarak bazı ebeveynler bebek mendillerini çocukların yüzü ve vücutlarını temizlemek için de hızlı bir temizleme sağladıkları için kullanabilmektedir. Bundan dolayı yürümeye başlayan veya daha büyük çocuklarda bebek temizleme mendilleriyle gelişen kontakt dermatit anogenital bölgeler dışında da lokalize olabilmektedir. Bu gibi durumların ayırıcı tanısında "dudak yalama" dermatiti de düşünülmelidir (11).

Araba oturakları: Araba oturakları da kontakt dermatitle ilişkili olabilirken, spesifik alerjen kolaylıkla bilinmemektedir. Prezantasyonu tuvalet oturağı dermatitine neden olup posterior bacak bölgesi etkilenirken, bacak ön bölgesi korunmaktadır. Bu tip kontakt dermatit sıkıca dokunmuş ve parlak materyalden yapılan araba oturaklarında daha çok gözlenmektedir. Pamuk bez bariyer-

ler araba oturağı üzerine konup, cilt teması engellenerek çözü üretilebilir (12).

Spor ekipmanı: Alerjik kontakt dermatit dizlik ve neopren dalgıç giysilerinde kullanılan alerjen p-tert- bütül formaldehit reçinelere bağlı gözlenebilmektedir. Etkilenen ve etkilenmeyen deri bölgelerinin varlığı atopik dermatitten ayırma yardım edebilmektedir. Bununla birlikte bu gibi ekipmanları uzun süreli kullanmakla terlemeye bağlı atopik dermatit gelişimi de ortaya çıkabilir. Dizlik ve dalgıç elbisesine bariyer sağlamak deriyi korumaya yardım edebilmektedir (13,14).

Metaller: Nikel ve diğer benzer metaller alerjik kontakt dermatit gelişimine yol açabilmektedir (15,16).

Tinea Kapitis

Bu dermatolojik durumun etkili ve uzun sürmeyen bir tedavisi bulunmaktadır. Eğer tinea kapitis uzun sürerse, inflamatuvar süreç kalıcı alopesiye yol açabilir. Bu durum sıklıkla tirkofiton tonsurans tipi mantarlarla ortaya çıkar. Terbinafin 3-8 mg/kg/gün 2-4 hafta boyunca uygulanması özellikle trikofiton tonsurans enfeksiyonlarında önerilirken, mikrosporum türlerinin neden olduğu tinea kapitis enfeksiyonunda griseofulvin ajanı etkin olduğundan tercih edilmelidir. Tinea kapitisli çocukların sporosit etkili ketokonazol, çinko pritiyon ve selenyum sülfid içeren şampuanlarla yıkanması önerilip, sporların aile, arkadaşlar arası ve okul içinde yayılımı önlenmelidir (17,18).

İnfanıl Hemanjiyomalar

Pediyatrik dermatolojide son yıllarda infanıl hemanjiyomaların tedavisinde propranolol kullanımı artmıştır. Propranolol hidroklorid içeren kremler Amerika Gıda ve İlaç Dairesi tarafından 2014 yılında proliferen infanıl hemanjiyoma tedavisinde kullanım onayı almıştır. Önerilen etki mekanizması vasküler endotelyal büyüme faktörü ve temel fibroblast büyüme faktörünü in vitro hemanjiyoma-deri ve kök hücrelerde baskılamasıdır. Propranolol kompleks kutanöz, visseral, hepatik ve solunum yolu infanıl hemanjiyomalarında endike olarak kullanılmaktadır. Çoğu çocuk için uzun süreli sistemik steroid tedavisi yerine oral propranolol tedavisi kullanılması tercih edilebilmektedir. Eğer propranolol erken hastalık devresinde başlanırsa, özellikle nazal uç, oral mukoza ve yüz gibi önemli bölgelerde yaygın cerrahi müdahale gerektiren bölgelerde cerrahi müdahale ihtiyacını azaltabilmektedir. Geniş hemanjiyomlu çocuklarda ülserasyon meyli mevcut olup, propranolol tedavisinden fayda görebilmektedir. Ülsere hemanjiyomalar oldukça ağırlı ve problemlı olup, iyileşmesi aylarca sürebilmektedir (19,20).

Eşlik eden anormallikler ve PHACE: Visseral değerlendirme çocuklarda 5-6 lezyon varlığında endike olmasına karşın, hemanjiyomanın çapının büyüklüğü de ek testlerin yapılmasında önemi bulunmaktadır. Yüz, saçlı deri veya boyun infanıl hemanjiyoması 5 cm çaptan büyükse beyin ve sıklıkla aort problemleri gibi konjenital kalp defekti açısından görüntüleme çalışmalarının yapılması gerekmektedir. Bu çocukların bir kısmı PHACE olarak kısaltması kullanılan posterior fossa malformasyonu, hemanjiyoma, arteryel lezyonlar, kardiyak anormallikler/aort koarktasyonu ve göz anomalisi belirtileriyle giden sendromdur. Bu hastaların da propranolol tedavisine yanıt verdiği konusunda fikir birliği bulunmaktadır. Bununla birlikte PHACE sendromu bulunan bir hastanın sistemik steroid tedavisi sırasında iskemik inme geçirdiği bildirilmiştir. Bu yüzden propranolol tedavisi öncesi, geniş yüz hemanjiyomu olup PHACE sendromu riski bulunan hastaların manyetik rezonans anjiyografi ile baş, boyun ve kardiyak açıdan aorta dahil incelenmesi yapılmalıdır. Amerika Gıda ve İlaç Dairesi propranolol hidroklorid dozunu 1-3 mg/kg/gün önermektedir. Yan etkileri arasında hipoglisemi, hipotansiyon, astım veya solunum yolu enfeksiyonu atağı, diş çürüğü, ekstremitte solukluğu ve gece kabusu yer alır. Bu yan etkiler özellikle küçük infanılarda kontrol edilmeli, ancak bununla birlikte propranolol nispeten güvenli bir ajan olarak risk/yarar oranı gözetilerek başlanabilmektedir (21).

Yeni patogenez önerileri: İnfanıl hemanjiyomların tedavisinin yanı sıra patogenezini öğrenmek de önemlidir. En hızlı büyüme fazının küçük yaşlarda olduğuna eskiden inanılmakta iken, bugünlerde 5.5-7.5 haftalarda olduğu düşünülmektedir. Tedavi başlanması hızlı büyüme fazında önerilip, sonradan başlanmaya nazaran tedavi başarısını arttırmaya yol açmaktadır. Ayrıca araştırmalarda infanıl hemanjiyomalarda bazı ülserasyon öncesi klinik belirtiler de saptanmıştır. Prolifere lezyonlarda merkezi beyazlaşma alanı olması ülser gelişimine işaret etmektedir. Bu beyazlaşma alanı proliferen evrede, 3 yaşından büyük çocuklarda gözlenen involüsyon fazında gözlenen grileşme alanı ile karıştırılmamalıdır. Erken başlanan propranolol tedavileri hemanjiyomlarda gözlenen ülserasyon gibi komplikasyonların önlenmesinde faydalı gibi gözükmektedir (22).

Alopesi Areatata

Lokalize alopesi areatada intralezyonel steroid tedavisi altın standart tedavi gibi gözlenmektedir. Bununla birlikte çocuklar bu enjeksiyonları tolere edemeyip, topikal ste-

roid kullanımı da lezyonların gelişimini azaltabilmektedir. Son bir çalışmada günde iki kez klobetazol propionat %0.5 krem veya %1 hidrokortizon krem uygulamasının 6 hafta boyunca yapıldığında hidrokortizona kıyasla klobetazol krem grubunda anlamlı olarak üstün bir şekilde alopesi yüzeyini küçültebildiği gösterilmiştir. Bu yanıt sadece lokalize alopesi areatası olan tutulum yüzeyi %10'dan az olan alopesi areata olgularında gözlenip, alopesi totalis veya alopesi universalis olgularında ise gözlenmemiştir (23).

Nadir Gözlenen Hastalıklar

Epidermal Nevüs

Epidermal nevüslerin boyutu ve fenotipi tedavi kararı verme ve tetkik etmede yardımcı olabilmektedir. Epidermal nevüslerin RAS/MAPK mutasyonları nedeniyle oluştuğu düşünülmekte olup, bu yüzden genetik muayene yapılması önemlidir. Genetik mutasyon bilirse klinik belirtiler ve genetik testler çocuğu monitorize etmek, ilişkili mozaik hastalık varlığını araştırmak ve lezyonları tedavi edip uygun tanı verme konusunda yardımcı olabilmektedir. Son yıllarda araştırmacılar bazı çocukların geniş epidermal nevüsle hipofosfatemik raşitizm geliştirip, diğerlerinin niye geliştirmediği üzerinde araştırma yapmışlardır. HRAS veya NRAS mutasyonlarının fibroblast büyüme faktörü-23 artışına yol açıp kemiklerde bu anormalliklere yol açtığını saptamışlardır (24).

Tüberoz Skleroz

Tüberoz skleroz deri, beyin, böbrek, sinir sistemi, kalp, akciğer veya retinada nonkanseroz lezyonlarla karakterize bir hastalıktır. Deri belirtileri arasında açık renkli yamalar, deride kalınlaşma, tırnak altlarında büyümeler ve akneye benzer yüz lezyonları yer alır. "Ash leaf" veya "cafe au lait" makülleri oluşabildiği gibi, geniş plak tarzında anjiyofibromlarda ortaya çıkabilmektedir. Oral rapamisin tüberoz sklerozla ilişkili internal tümörlerin tedavisinde kullanılırken, düşük dozlu topikal formülasyonunun fasyal anjiyofibroma tedavisinde yüzdeki anjiyofibromlarda etkili olduğu gösterilmiştir. Bu yeni tedavi psikososyal gelişimdeki önemli etkinliği olan yüz anormalliklerini gidermede önemlidir. Ayrıca topikal rapamisin daha ağırlı ve daha az etkili lazer tedavisinden kaçınmayı da sağlamaktadır (25).

Sonuç

Sık ve nadir gözlenen deri hastalıklarını anlamak son dekatlarda dikkati çekecek biçimde artmıştır. Dermatolojik tanıda ve tedavide yeni genetik mutasyonlar özel-

likle epidermal nevüslerde tanımlanmıştır. İnfantil hemanjiyomlarda propranolol kullanımı artmıştır. Bu ilerlemeler doğru tanı ve daha iyi tedavi seçeneklerini de genişletmektedir. Daha az invazif tedaviler, alopesi areatada topikal klobetazol krem gibi, tüberoz sklerozda topikal rapamisin krem kullanımı gibi yöntemler daha az yan etkili ve daha etkili tedavi rejimlerini geliştirmeye yardımcı olabilmektedir.

Kaynaklar

1. Laughter D, Istvan JA, Tofte SJ, Hanifin JM. The prevalence of atopic dermatitis in Oregon school children. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: 649–655.
2. Tamburro J. *Dermatology for the pediatrician: Advances in diagnosis and treatment of common and not-so-common skin conditions.* *Cleve Clin J Med* 2015; 82 (11 Suppl 1): S19-23.
3. Hanifin JM, Reed ML; Eczema Prevalence and Impact Working Group. A population-based survey of eczema prevalence in the United States. *Dermatitis* 2007; 18: 82–91.
4. Ruzicka T. Atopic eczema between rationality and irrationality. *Arch Dermatol* 1998; 134: 1462–69.
5. Kondo H, Ichikawa Y, Imokawa G. Percutaneous sensitization through barrier-disrupted skin elicits a TH2-dominant cytokine response. *Eur J Immunol* 1998; 28: 769–79.
6. Hon KL, Leung AK, Barankin B. Barrier repair therapy in atopic dermatitis: an overview. *Am J Clin Dermatol* 2013; 14: 389–99.
7. Halken S. Prevention of allergic disease in childhood: clinical and epidemiological aspects of primary and secondary allergy prevention. *Pediatr Allergy Immunol* 2004; 15 (Suppl 16): 4–5, 9–32.
8. Marini A, Agosti M, Motta G, Mosca F. Effects of a dietary and environmental prevention programme on the incidence of allergic symptoms in high atopic risk infants: three years' follow-up. *Acta Paediatr Suppl* 1996; 414: 1–21.
9. Admani S, Jacob SE. Allergic contact dermatitis in children: review of the past decade. *Curr Allergy Asthma Rep* 2014; 14: 421.
10. Holme SA, Stone NM, Mills CM. Toilet seat contact dermatitis. *Pediatr Dermatol* 2005; 22: 344–45.
11. Heilig S, Adams DR, Zaenglein AL. Persistent allergic contact dermatitis to plastic toilet seats. *Pediatr Dermatol* 2011; 28: 587–90.
12. Litvinov IV, Sugathan P, Cohen BA. Recognizing and treating toilet-seat contact dermatitis in children. *Pediatrics* 2010; 125: e419–e422.
13. Castaneda-Tardana MP, Zug KA. Methylisothiazolinone. *Dermatitis* 2013; 24: 2–6.

14. Ghali FE. "Car seat dermatitis": a newly described form of contact dermatitis. *Pediatr Dermatol* 2011; 28: 321–26.
15. Herro E, Jacob SE. *p*-tert-Butylphenol formaldehyde resin and its impact on children. *Dermatitis* 2012; 23: 86–88.
16. Malajian D, Belsito DV. Cutaneous delayed-type hypersensitivity in patients with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2013; 69: 232–37.
17. Foster KW, Ghannoum MA, Elewski BE. Epidemiologic surveillance of cutaneous fungal infection in the United States from 1999 to 2002. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50: 748–52.
18. Gupta AK, Drummond-Main C. Meta-analysis of randomized, controlled trials comparing particular doses of griseofulvin and terbinafine for the treatment of tinea capitis. *Pediatr Dermatol* 2013; 30: 1–6.
19. Zhang L, Mai HM, Zheng J, et al. Propranolol inhibits angiogenesis via down-regulating the expression of vascular endothelial growth factor in hemangioma derived stem cell. *Int J Clin Exp Pathol* 2013; 7: 48–55.
20. Drolet BA, Frommelt PC, Chamlin SL, et al. Initiation and use of propranolol for infantile hemangioma: report of a consensus conference. *Pediatrics* 2013; 131: 128–40.
21. Tollefson MM, Frieden IJ. Early growth of infantile hemangiomas: what parents' photographs tell us. *Pediatrics* 2012; 130: e314–e320.
22. Maguiness SM, Hoffman WY, McCalmont TH, Frieden IJ. Early white discoloration of infantile hemangioma: a sign of impending ulceration. *Arch Dermatol* 2010; 146: 1235–39.
23. Lenane P, Macarthur C, Parkin PC, et al. Clobetasol propionate, 0.05%, vs hydrocortisone, 1%, for alopecia areata in children: a randomized clinical trial. *JAMA Dermatol* 2014; 150: 47–50.
24. Lim YH, Ovejero D, Sugarman JS, et al. Multilineage somatic activating mutations in HRAS and NRAS cause mosaic cutaneous and skeletal lesions, elevated FGF23 and hypophosphatemia. *Hum Mol Genet* 2014; 23: 397–407.
25. Koenig MK, Hebert AA, Roberson J, et al. Topical rapamycin therapy to alleviate the cutaneous manifestations of tuberous sclerosis complex: a double-blind, randomized, controlled trial to evaluate the safety and efficacy of topically applied rapamycin. *Drugs R D* 2012; 12: 121–26.