

Piyoderma Gangrenozum

Dr. Sıla ŞEREMET (1), Dr. Esmâ İ. YÜKSEL (2), Dr. Mehmet Salih GÜREL (3),
Dr. Ümmühan KİREMİTÇİ (4), Dr. Ash DEMİR (5)

ÖZET

Tümör markırları malinitelerin tanı, takip ve tedavi seçimlerinde yararlı olan kimyasal maddelerdir. Ancak klinik pratikte özellikle malinite taraması amacıyla yaygın olarak yanlış kullanımı mevcuttur. Bu yazıda hekimlerin bu testleri daha uygun istemelerine yardımcı olmak amacıyla tümör belirteçleri ile ilgili son görüşler gözden geçirilmiştir.
Anahtar kelimeler: Tümör belirteçleri

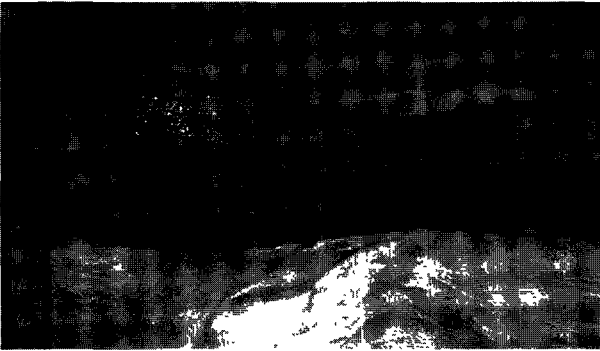
SUMMARY

Tumour markers are chemicals useful for diagnosis, monitoring and therapy of malignancies. But misuse is common in clinical practice especially for cancer screening. In this article, to help physicians to use these tests appropriately, last literature about tumor markers are reviewed.

Key words: Tumour markers

Olgu 1

29 yaşında erkek hasta sol bacakta derin pürülan akıntılı ülser şikayeti ile doktora başvurmuş. Doktor tarafından son 10 gün içinde iki kez cerrahi yara debridmanı yapılmış. Ülserde büyüme olması üzerine hasta dermatoloji kliniğine konsülte edilerek (Resim 1). klinik, histolojik ve laboratuvar bulguları ışığında hastaya piyoderma gangrenozum tanısı konuldu. Gaitada gizli kan



Resim 1: Sol bacakta büyük piyoderma gangrenozum ülseri

SB. Bingöl Devlet Hastanesi Uzmanı (1),

SB. İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dermatoloji Kliniği Asistanı (2)

SB. İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dermatoloji Kliniği Şefi (3)

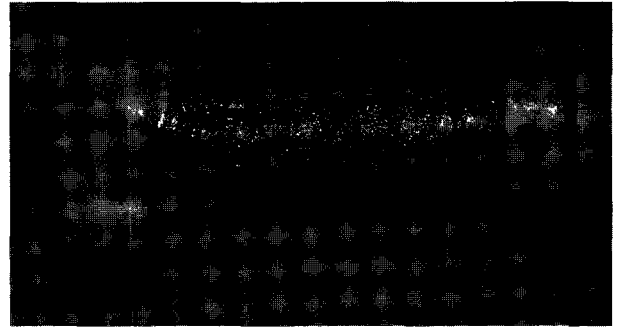
SB. İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dermatoloji Kliniği Şef Yardımcısı (4)

SB. İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Uzmanı (5)

testi pozitif bulunan hastaya kolonoskopi yapıldı ve ülseratif kolit saptandı. Siklosporin 300 mg/gün ve metilprednizolon 80 mg/gün tedavisi başlanarak bir ay içinde ülserde küçülme görüldü (Resim 2). Metilprednizolon dozu kademeli olarak 16 mg/gün doza azaltıldı ve siklosporin tedavisi 3 ay içerisinde kesildi. Gastroenteroloji kliniği tarafından hastaya mesalazine tedavisi başlandı.

Olgu 2

54 yaşındaki bayan hastanın sırtında 6 hafta önce follikülit benzeri yara oluşmuş. Hastanın özgeçmişinde an-



Resim 2: Tedavi sonrası

kilozan spondilit varmış. Genel cerrahi kliniği tarafından cerrahi debridman yapılmış. Yara boyutlarında büyüme olmuş ve nodüloülseratif bir görünüm kazanmış (Resim 3). Kliniğimize konsülte edilen hastaya piyoderma gan-



Resim 3: Sırtta geniş ülser gangrenozum



Resim 4: Tedavi sonrasında isler boyutlarında küçülme izlendi.

grenozum tanısı konuldu. İmmünelektroforezde biklonal IgA ve kappa paraproteinemi saptandı. Kemik iliği biopsisi sonucunda multiple myeloma saptandı. Yapılan X-Ray ve spinal MR incelemede kemiklerde litik lezyon izlenmedi. Siklosporin 200/gün ve metilprednizolon 60 mg/gün tedavisi başlandı. Ankilozan spondilit nedeniyle mesalazine tedavisi eklendi. Metilprednizolon dozu kademeli olarak 16 mg/gün doza azaltılmış ve siklosporin tedavisi 2 ay içerisinde kesildi (Resim 4).

Olgu 3

53 yaşında erkek hasta bacaklarda iki hafta önce başlayan ağrılı ülserasyon şikayetiyle başvurdu. Dermatolojik muayenede bilateral bacaklarda 3-5 cm çaplarında pürülan akıntılı, çevresi kirli kırmızı renkte çok sayıda ülserasyonlar izlendi. Laboratuvar incelemelerinde spesifik bulgu saptanmadı. Histopatolojik incelemede dermiste abse, nekroz, perivasküler nötrofilik infiltrasyon izlendi. Siklosporin 200/gün ve metilprednizolon 80 mg/gün tedavisi başlandı. Metilprednizolon kademeli olarak 64 mg/güne azaltıldı ve siklosporin tedavisi 45 gün sonra kesildi. Hipertiroidiye yönelik propiltiourasil tablet 50 mg 3x2 başlandı. Ülserde hızlı bir şekilde gerileme oldu ancak hasta daha sonra takiplerine gelmedi.

Olgu 4

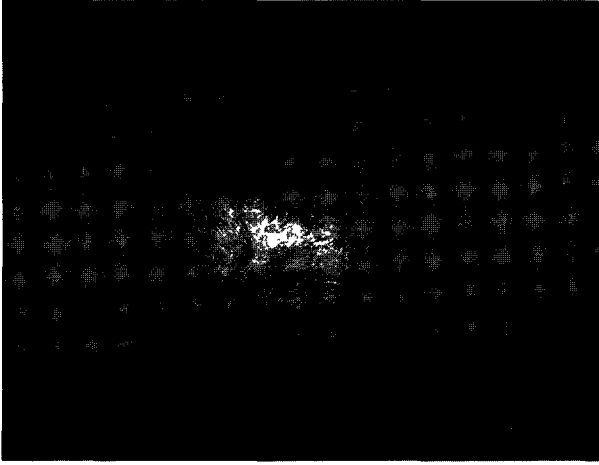
28 yaşındaki bayan hasta bacaklarda böcek sokması benzeri yara şikayetiyle başvurdu. Lezyon hızlı bir şekilde fronküle dönüştü ve derin ülsera bir plak halini aldı (Resim5). Hastaya metilprednizolon 80 mg/gün ve Dapson 100 mg/gün tedavisi başlandı. 5 ay içerisinde ülser tamamen düzeldi (Resim 6). Özgeçmişinde 2 yıl önce de cerrahi debridmanla uzun sürede iyileşen benzer şekilde ülser öyküsü vardı. Önceki ve şimdiki ülserin her ikisi de hasta sigarayı bıraktıktan sonra ortaya çıkmıştı.

Tanım

Piyoderma gangrenozum inflamatuvar, noninfektif, nonneoplastik ve reaktif ülseratif bir deri hastalığıdır. İlk olarak Brunsting ve arkadaşları tarafından 1930 yılında tanımlanmıştır (1). Sweet sendromu, eritema elevatum diutinum gibi deride nötrofilik infiltrasyon ile seyreden reaktif nötrofilik dermatozlar arasında yer alır. Deride lokalize kronik ülser şeklinde olabileceği gibi multisistemik tutulumun gözlemlendiği ağır sistemik hastalık tablosunda görülebilir. İnsidansı 20-50 yaşlarında pik yapar. Çocuklarda nadir olarak ortaya çıkar (2).



Resim 5: Bacakta piyoderma gangrenozum



Resim 6: Tedavi sonrasında ülser tamamen kayboldu.

Etyoloji ve Patogenez

Hastaların en az %17-74' ünde sistemik bir hastalıkla bir assosiyasyon vardır. Başta inflamatuvar barsak hastalıkları olmak üzere romatoid artrit, hematolojik maligniteler ve monoklonal immünglobin A gammapati ve başka birçok hastalıkla ilişkili olarak ortaya çıkabilir (3). (Tablo I) Pyoderma gangrenozum bacaklarda, özellikle pretibial alanlarda sık görülür. Bu yerleşim travmayla hastalık arasında ilişki düşündürmektedir (4). Travmayla ilişkisiz bir şekilde ortaya çıkan spontan ülserasyonlar nadirdir (5). Pyoderma gangrenozum hücre analizi sonucunda nötrofillerde aberan integrin ossilasyonu ve keratinositler tarafından üretilen Elastin düzeylerinde artış ve buna sekonder olarak epidermiste nötrofil infiltrasyonu gösterilmiştir (6).

Klinik

Piyoderma gangrenozumun ülseratif, büllöz, vejetatif ve püstüler olmak üzere 4 ana klinik formu bilinmektedir (2).

Klasik ülseratif formda lezyonlar minör travmalarla ve genellikle alt ekstremitelerde ve gövdede ortaya çıkar. Başlangıçtaki lezyon inflamatuvar püstül, papül veya nodüle benzer. 24 saat içinde mavimtrak renk alır ve daha sonra nekroze olarak kenarları kabarık, viyolase ve dekolle, zemini nemli, eritemli, bazen sarı eksüdalı olabilen ağrılı ülserlere dönüşür. Ülser çevresi koyu kırmızı viyolase mor renkte ve ödemlidir. Multipl lezyonlar olarak başlayabilir ve bunlar birleşebilir. Ülserler çevreden başlayarak iyileşirler ve çökük, kıvrıntılar halinde pigmente sikatrisler bırakır. Artritler, inflamatuvar barsak hastalığı ve monoklonal gamopatilerle assosiyasyonu vardır(2-3,5).

Püstüler formda multipl erüptif, inflamatuvar kutanöz püstüler gelişir. Bu form inflamatuvar barsak hastalıklarında sık görülür. Ülseratif formda püstülle başlamasına rağmen hızla büyük ülserasyona dönüşür.

Büllöz PG' da ağrılı büller ortaya çıkar ve yüzeysel bir erozyon oluşur ve ardından ülserasyona dönüşür. Lezyonlar daha yüzeysel ve daha az destruktiftir. Ülser dekolle değildir ve klasik ülseratif tipten daha az ağrılıdır. Hematolojik malignensiler lösemi ve polistemia vera ile birlikte görülür.

Vejetatif PG en az agressif formudur. Lezyon gövdeye yerleşimli kribriform kronik yüzeysel soliter ülserasyon şeklindedir. Lezyon yavaş genişler ve kenarları hafifçe kalkıktır. Ağrılı değildir.

Atipik formlar sıklıkla el sırtında, ön kol ekstansör yüzde veya yüzde ortaya çıkarlar(3).

Klasik piyoderma gangrenozum stoma ağzında mey-

Sık görülen hastalıklar	Az görülen hastalıklar
<ul style="list-style-type: none">• İnflamatuvar barsak hastalıkları:• Crohn hastalığı• Divertikülit• Ülseratif kolit• Miyeloproliferatif hastalıklar:• Aplastik anemi• Esensiyel trombositopeni• Hodgkin hastalığı• Lösemiler• Monoklonal gamopatiler• Myelofibrosis• Myeloma• Non-Hodgkin lenfoma• Polisitemia vera• Romatolojik hastalıklar:• Osteoartrit• Psoriatik artrit• Relapsing polikondrit• Romatoid artrit• Seronegatif artrit• Spondylitler• Steril kronik multifokal osteomyelit• Sistemik lupus eritematozus	<ul style="list-style-type: none">• Akne konglobata• Kronik aktif hepatit• Kompleman eksikliği• Diabetes mellitus• Eritema elevatum diutinum• Fanconi anemisi• Hemoglobinem• Hepatitis C• Hidradenitis suppurativa• HIV• Kartagener sendromu• Akciğer kistleri• Nekrotizan Sklerokeratit• PAPA sendromu• Paroksizmal nokturnal hemoglobiniüri• Antifosfolipid sendrom• Primer bilier siroz• Sarkoidos• Vaquez hastalığı• Wegener granülomatozu

dana geldiğinde periostomal, genital bölgede vulvar veya penil piyoderma gangrenozum olarak adlandırılır. Hastalığın intraoral formu piyostomatitis vejetans olarak bilinir ve primer olarak inflamatuvar barsak hastalıkları ile meydana gelir.

Malign piyodermada herhangi bir hastalıkla assosiyasyon yoktur. Baş ve boyunda ortaya çıkar. Lezyonda eritemli kenar bulunmaz.

Histopatoloji

Histopatoloji nonspesifiktir. Biyopsi ile fungal, bakteriyel ve neoplazik oluşumla dışlanır. DİF ile damarlarda IgG ve kompleman birikimi gösterilmiştir. Yüzeysel damarlarda nötrofil ve fibrin birikimi görülür. %40 oranında vaskülit gözlenir. Küçük damarlarda tromboz, masif doku harabiyeti, masif PMNL, plazmosit, histiosit dev hücreler görülür (2, 5).

Tanı

PG tanısı klinik özellikler, histopatolojik bulgular ve benzer kutanöz patolojilerin dışlanması ile konulabilir(2-3).

Alevlenmelerle seyreden, kronik ve ilerleyici bir hastalık eğiliminde olup, bu şiddetlenmeler çoğu kez sistemik hastalığın seyri ile paralellik gösterir. Eğer sistemik hastalık tedaviye cevap veriyorsa deri lezyonları da genellikle iyileşir. Progresif olan hastalık nadir olmakla birlikte spontan ve kalıcı düzelmeler de görülebilir.

Nekrotik tabanlı ülser, koyu kırmızı, mor violese kenar ve taze hemorajik püstüller klinik ülser özelliklerdir. Hastaların %30' unda paterji pozitifdir. Laboratuvar bulguları alta yatan hastalığın belirtilerini yansıtır. Hemogram, rutin biyokimya, böbrek ve karaciğer fonksiyonları, serum protein elektroforezi, demir, vitamin B12, folat düzeyleri ölçülmelidir. Tiroid hormonları, kryoglobulinler, otoantikörler, antifosfolipid antikörler, pANCA, cANCA, -1-antitripsin, serum brom, ve iod düzeyleri araştırılmalıdır. Kemik iliği, VDRL, AC grafisi, gastrointestinal kanal kontrastlı incelemesi, angiografi, doppler USG ve lezyondan biyopsi ve kültür incelemesi yapılmamıştır. Tanı klinik olarak fungal vebakteriyel infeksiyon, malignensi, vaskülit, kollajenoz, diabet, travma gibi benzer tabloya neden olabilecek durumların dışlanmasıyla konulur. cANCA pozitif olgular Wegener granulosomatosisinin kutanöz yansımasıdır(2,5).

Ayırıcı tanı

Ayırıcı tanıda bakteriyel (ektima, herpes, impetigo,

tüberküloz, leshmania, sifiliz), derin fungal infeksiyonlar (sporotrikoz, blastomikoz, amibiiazis), yapay ülserler, pannikülitler, Behçet, yumuşak şankr, Churg-Straus hastalığı, lökositoklastik vaskülit, Wegener granulosomatozu, skuamöz hücreli karsinom, halogenoderma, arteriyel-venöz yetmezlik ülserleri ve travmatik ülserler düşünülmelidir. Başlangıç döneminde lezyon insekt bite veya örümcek sokması tarzındadır(2-3).

Tedavi

Tedavide 60-80 mg/gün prednizolon, dapson, sülfasalazin, klofazimin 100-300 mg/gün, siklosporin A 8 mg/kg/gün, azotiopirin 100-150 mg/gün, tacrolimus, mycophenolat mofetil, human Ig IVIG 1 gr/kg verilebilir. İL kortikosteroid, takrolimus yapılabilir (5).

Kaynaklar

1. Brunsting LA, Goeckerman WH, O'Leary PA. Pyoderma gangrenosum. Clinical and experimental observations in 5 cases occurring in adults. Arch Dermatol 1930; 22:655-680
2. Powell FC, Daniel Su WP, Perry HO. Pyoderma gangrenosum. Classification and Management. J Am Acad Dermatol 1996; 34: 395-409
3. Wollina U, Clinical Management of Pyoderma Gangrenosum Am J Clin Dermatol 2002; 3: 149-158
4. Fulbright RK, Wolf JE, Tschen JA. Pyoderma gangrenosum at surgery sites. J Dermatol Surg Oncol 1985; 11: 883-6
5. Schwaegerle SM, Bergfeld WF, Senitzer D, et al. Pyoderma gangrenosum: a review. J Am Acad Dermatol 1988; 18: 559-68
6. Tanaka N, Fujioka A, Tajima S, et al. Elafin is induced in epidermis in skin disorders with dermal neutrophilic infiltration: interleukin-1 beta and tumour necrosis factor-alpha stimulate its secretion in vitro. Br J Dermatol 2000; 143: 728-32)