



Akral Dermatozlarda Ayırıcı Tanı

Prof. Dr. Ümit Türsen

Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Bölümü, Mersin

Yazışma Adresi: : Dr. Ümit Türsen, Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Bölümü, Mersin
E-posta: utursen@mersin.edu.tr

Özet

Akral Dermatozlarda Ayırıcı Tanı

Akral dağılımlı deri lezyonları değişik durumlarda gözlenip, klinik tanıda ipucu verebilmektedir. Bu derlemede akral dağılımlı geniş grup vaskülitik hastalıkları, dermatitler, deri neoplazmaları ve deri infeksiyonları ve bunların taklitçileri anlatılacaktır.

Anahtar Kelimeler: Akral, dermatoz

Türsen Ü. Akral dermatozlarda ayırıcı tanı *Dermatoz* 2017; 8 (4): dermatoz17084d2

Abstract

Differential Diagnosis in Acral Dermatoses

Skin lesions appear in acral distribution in a variety of conditions and often provide clues to the clinical diagnosis. This review focuses on dermatoses with acral distribution from the large groups of the vasculitic diseases, dermatitis, skin neoplasms, skin infection etc and their mimics.

Keywords: Acral, dermatoses

Giriş

Akral deri eller, ayaklar, burun ucu ve kulakları kapsamaktadır. Bu bölgeleri tutan kontakt dermatit, infektif hastalıklar, vaskülitler, maligniteler, ilaç döküntüleri gibi hastalıkların benzersiz özellikleri bulunmaktadır (1).

Akral Dermatitler

Akral deri bizi çevresel faktörlerden etkileşimleriyle korumaktadır. Akral deri allerjenlerin sıklıkla göz kapağı gibi vücudun diğer kısımlarına transferine yol açabilir. Akral kontakt dermatit, iritan kontakt dermatit (İKD) ve allerjik kontakt dermatit (AKD) olarak iki ana gruba ayrılmaktadır. Diğer reaksiyonlar arasında fototoksik ve foto-kontakt dermatit ile kontakt ürtiker yer alır. Klinik olarak akral kontakt dermatit başlangıçta değişik derecede eritem ve vezikülasyonla başlayıp, tedricen soyulma, likenifikasyon, fissürleşme ile kronikleşmeye başlar. Kaşıntı baskın özelliği olup, taklitçilerinden ayırım sağlayabilmektedir. Hem İKD hem de AKD, iklim, kültürel uğraşlar, meslek, sosyoekonomik durum, coğrafik lokalizasyon, mevzuat ve bazı ürün ve medikasyonların mevcudiyetine göre birçok faktöre bağlı gelişmektedir. Akral dermatit hastanın yaşam kalitesine önemli derecede etki edebilmektedir. Bu durum ciddi kişisel harcamalar, üretim kaybı, hastalık izni ve tıbbi tedaviye yol

açabilir. Ayrıca, alternatif iş ihtiyacı ve hatta işsizliğe yol açabilir. Danimarka çalışmasında mesleksi el dermatitli hastaların yaklaşık %20'sinin hastalık izni ve iş kaybına yol açtığı, %23 hastanın ise beş haftadan daha fazla hastalık izni kullandıkları ve işlerini kaybettikleri saptanmıştır. Gıda ilişkili mesleksi el dermatiti, uzun hastalık izni ve iş kaybının en sık nedeni olarak saptanmıştır. Alman çalışmasında el dermatiti olan 151 hastada ortalama 76 gün (11 hafta) iş kaybı olduğu gözlenmiştir. Bu çalışmada toplumsal maliyetler olarak direkt tıbbi maliyetler ve indirekt maliyetler şeklinde hesaplandığında hasta başına yaklaşık 10 bin dolar olarak tespit edilmiştir. İlginç olarak, el dermatitli hastalarda parmak izlerinde değişiklik saptandığı, parmak izi merkezlerinde tanınmada güçlükler yol açarak işe girilmedi ve güvenlik noktalarında parmak izi alınmasında zorlanma gözlenmiştir. Histopatolojik incelemede spongiyotik reaksiyon paterni gözlenir. Hem İKD hem de AKD patolojik muayenede benzer bulgular verir. İntraepidermal spongiyoz seviyesi hafiften şiddetliye değişebilen dermal ödemle birlikte gözlenir. İKD'te bireysel keratinosit nekrozu oluşabilirken, AKD'te ise vezikülasyon, hafif ekzositosis ve eozinofil varlığı ortaya çıkabilmektedir. Literatür derlemlerinde kanıt seviyesi ve güçlü öneri adlandırmalarında seviye 1, 2 ve 3 kanıtlar, yüksek kalitede çalışmalar, orta-düşük kalitede çalışmalar, yeterli kalite eksikliği gibi sırasıyla kanıt gücü azalarak adlandırma yapılabilmektedir. Benzer şekilde güçlü kanıtlar A seviyesi iyi kalitede kanıt uyumu, B seviye

uyumsuz veya düşük kalitede kanıtlar, C seviye ise tüm önerilen kriterleri taşımayan kanıtları yansıtır (2).

Etyoloji, patofizyoloji ve risk faktörleri: Stratum korneum deri bariyeri olarak transepidermal su kaybını ve iritan veya allerjenlerin geçişini önleyerek iki kontrol noktası görevi görmektedir. Bireysel korneositler, stratum korneum yakınlığında paketli şekilde kompleks seramid, kolesterol ve serbest yağ asitlerini içeren tabakaya sahiptir. Korneositler, ayrıca “doğal nemlendirici faktör (NMF)” içerir ve kompleks lipitlerle derinin nemli kalmasını sağlar. Stratum korneum hafif asidik ortamıyla etkili bariyer fonksiyonunu sağlamaktadır. Nazik asidik bariyeri bozan ajanlar normal lipit enzimatik metabolizmasında değişikliklerle deri bariyerinde bozulma, sebase ve ektrin sekresyonlarda değişikliklere ve bakteri üremesine yol açabilmektedir. İKD, derinin rejeneratif kapasitesinde dengesizlikle, bariyer özelliğinde bozulma sonucu iritan barajının bozulması sonucu oluşmaktadır. Nemli işler ve deterjanlar lipit tabakası ve NMF bozukluğuna yol açarak deri pH'sını değiştirmektedir. Nemli işler veya el hijyeninin sık olduğu durumlarla el kontakt dermatiti ilişkisi, sağlık çalışanlarında da İKD tanısının konma sıklığını arttırmaktadır. Kromozom 1q21'de lokalize filagrin geninde eşit olmayan nokta mutasyonlar atopik dermatitli hastalarda saptanmıştır. Normal gen ekspresyonunda, profilagrin molekülleri filagrin monomerlerine çevrilip, epidermiste keratin filamanlarını organize eder. Ayrıca NMF fromu metaboliti, deri hidrasyonunda önemlidir. Danimarka çalışmasında 730 hastada R501X ve 2282 del4 fonksiyon kaybı mutasyonları PCR ile saptanmıştır. Filagrin null mutasyonlar fissüre el ve parmaklarla anlamlı ilişkili bulunurken, veziküler el dermatiti ile ilişkisi ise saptanmamıştır. İlginç olarak null mutasyonlu el dermatitli hastalarda atopik dermatit riski, mutasyonlardan bağımsız olarak artmıştır. Diğer çalışmalarda homozigot veya heterozigot filagrin mutasyonları olan atopik dermatitli hastalarda, persistan el ve ayak dermatitiyle ilişki saptanmıştır. Filagrin null mutasyonu, nikel duyarlılığı gelişimiyle de ilişkili bulunmuştur. Filagrinin nikel iyonlarıyla şelasyon yaptığı düşünülmektedir. Kulak piercingleri, bu koruyucu mekanizmayı bypass yapıp, nikelin direkt Langerhans hücrelerine dermiste temasına izin verip, filagrin mutasyonu olmayan hastalarda duyarlanmaya yol açar (3).

Hikaye ve klinik muayene: Baştan sona ve titiz hikaye almak, çevresel, mesleki veya sosyal maruziyetlerin dermatite katkıda bulunup bulunmadığını anlamak için önemlidir. Atopi hikayesi sorgulanmalıdır. El dermatit şiddetini değerlendirmek için farklı skorlama sistemleri bulunmaktadır. El ekzeması şiddet indeksi, lokalizasyon, erupsiyonun şiddetini içerip, inter- ve intra-gözlemcilerle güvenilirliği bildirilmiştir. Gözlemsel el dermatiti için Osnabrück El Ekzema Şiddet İndeksi ve Manuscore Sistemi, gözlemciler arasında güvenilir saptanmıştır. Bu skorlama sistemleri primer olarak epidemiyolojik ve klinik çalışmalarda kullanılır

makta ve günlük pratikte kullanımı kısıtlı olmaktadır. Literatürde diğer akral bölgeler için benzer skorlama sistemleri bulunmamaktadır (4).

Yama testi: Akut ve kronik akral dermatitlerde hem erişkin hem de çocuklarda yama testi yapılmalı, gecikmiş hipersensitiviteye yol açan şüpheli allerjen bulunmalıdır ve seviye A öneri olarak kabul edilmektedir. Tedaviye dirençli akral dermatitlerde de önerilmektedir. Farklı yama testi panelleri bulunmakta olup, Amerika Birleşik Devletleri'nde yama testi genellikle 36-panelli TRUE test (İnce tabakalı hızlı kullanımlı epikutanöz test) kullanırken, Kuzey Amerikan Kontakt Dermatit Grubu (NACDG), 10 grubun 8 serisini içeren 80 panelli çekirdek allerjen grubunu kullanmaktadır. Seri 1 ve 4, TRUE test içeriğine benzerken, bazı küçük farklılıkları bulunmaktadır. Diğer seriler (5-8) ise klinik bulgular ve hastanın maruziyetine bağlı eklenebilmektedir. İllüstratif amaçla, fragrance miks-2 ve iyodopropinil butilkarbammat gibi 10 ve 14. sıklıkta saptanmakta olan bazı allerjenler TRUE test içeriğinde bulunmamakta ve 2011-2012 yılında NACDG yama testi sonucu olarak bildirilmektedir. NACDG 80-panelli çekirdek allerjen serisinin neden yapıldığının bir nedeni olarak açıklanmaktadır. Tüm kılavuzlar çoklu okumayı tavsiye etmektedir. Avrupa Kontakt Dermatit Derneği kılavuzu minimum iki, tercihen üç okuma önermektedir: 2. gün, 3. veya 4. gün ve 7. gün. 3. veya 4. gün okumak zorunlu iken, 7. gün tercihe bağlıdır ve geç okuma yapılmazsa gecikmiş reaksiyonların %7-30'u kaçınılabilmektedir. Gecikmiş reaksiyonun sık etkenleri arasında altın, civa, kobalt ve palyadyum gibi metaller, gentamisin, neomisin, basitrasin gibi topikal antibiyotikler, kokular, koruyucular, kolofoni, disperse blue gibi boyalar, akrilatlar, metilkloroizotiyazolinon/metilzotiyazolinon, fenilendiamin, diazolidinil üre ve kortikosteroidler bulunmaktadır. Kozmetik seri gibi geniş paneller negatif sonuçlarda, persistan belirtiler veya yüksek klinik şüphede kullanılabilir. Yama testi sonucunun gecikmesinde sınırlı senaryolar bulunmaktadır: Şayet uygulama bölgesinde aktif dermatit varsa, hasta belirgin miktarda immunosupresif tedavi alıyorsa, eğer tedavi alanı topikal steroidle yeni tedavi edilmişse veya tedavi alanı ultraviyole ışınına maruz kalmışsa ortaya çıkabilir. Günümüzde topikal kortikosteroid, antihistamin veya düşük doz immunosupresyon tedavilerin yama testi için kontrendike olmadığı düşünülmektedir. Prick testin akral dermatitlerde kullanımı kısıtlıdır. Lateks veya diğer protein allerjenlerle oluşan IgE bağımlı kontakt ürtiker gibi hastalarda düşünülebilir (2).

Sık düşünülen allerjen ve iritanlar: Son NACDG yama testi sonuçlarına göre kontakt dermatitli bireylerin %20'sinde el ve %4 kadarında bacak tutulumu gözlenmektedir. Tüm hastaların %10 kadarında mesleki ilişki bulunmaktadır. Yaklaşık 2/3 hastada ise yama testinde poli-sensitizasyon ortaya çıkar. Bu çalışmada allerjenle tutulum bölgesi ilişkisi tanımlanmamış olup, akral bölgelerde

kontakt dermatit etkeni araştırırken en sık gözlenen allerjenler ipucu olarak akılda tutulmalıdır. Tanımlanan en sık 15 allerjen arasında nikel (no 1), kobalt (no 6), fragrance miks 1 (no 2), fragrance miks 2 (no 10), Peru balsamı (no 4) ve sinnamal (no 15) gibi kokular, formaldehit (no 7), kuatereniyum-15 (no 8), metilklorozotiyazolinon (no 11) ve iyodoproponil bütilkarbamat (no 14) gibi koruyucular, lanolin alkol gibi yün alkoller (no 13), karbamiks gibi lastik kimyasalları (no 12) ve parafenilendiamin (no 9) yer alır. Sık kullanılan 36-panelli TRUE test ile karşılaştırılınca, sensitivitesi 70-75 arası değişmektedir. Pediyatrik hastalarda da AKD gözlenebilir ve yama testi potansiyel allerjenleri tespit için kullanılabilir. Prospektif İtalyan çalışmasına göre üç yaşından küçük 321 çocukta nikel sülfat (%27), potasyum di kromat (%9), kokamidopropil betain (%7), kobalt klor id (%6), neomisin sülfat (%5) ve metilklorozotiyazolinon/metikizotiyazolinon (%4) en sık saptanan allerjenler olarak bulunmuştur. Atopik dermatitli veya atopik dermatitsiz benzer hastalarda kontak duyarlılık sıklığı sırasıyla %63 ve %61 bulunmuştur. Kokamidopropil betain, deterjan olup sıklıkla şampuan, duş jelleri ve sıvı sabunlarda bulunur (4).

El Dermatiti: El dermatitinin nokta sıklığı %4 oranında bulunurken, bir yıllık yaklaşık prevalans %10 olarak hesaplanmıştır. Son literatür derlemesinde Kuzey Amerika ve Batı Avrupa'da bu bölgede en sık kontak allerjenler olarak nikel, fragrance miks ve timerosal tespit edilmiştir. En sık kontakt dermatit nedeni olan İKD, en sık olarak da ellerde gözlenmektedir. Kadınlar el dermatiti için risk altında iken, en fazla iki ve üçüncü dekatlarda gözlenmektedir. AD, el dermatit gelişiminde en önemli risk faktörü olup, 1/3 hastanın öyküsünde atopi bulunmaktadır. Atopili bazı hastalarda el dermatiti sadece tek belirti olabilmektedir. Diğer risk faktörleri arasında filagrin mutasyonları, nikel dermatiti, sigara kullanımı, deterjanlar, su ve mesleksi maruziyet yer almaktadır. Nikel kontakt dermatiti, kadınlarda el dermatiti ile ilişkili gözlenmekte ve bazı çalışmalarda nikel allerjisi %81.5 gibi yüksek sıklıkta saptanabilmektedir. Elde sık irritanlar arasında sabun ve su yer alır. Mesleksi İKD, AK'den daha sık gözlenir. Sık irritanlar arasında ıslak çalışma, eldivenler, mekanik travma ve yağlar yer alır. İKD ve pulpiti olguları akrilat veya metil-akrilatlara bağlı diş hekimi, yazıcılar ve fiberglas çalışanlarında gözlenmektedir. Son zamanlarda akrilatlar, yapay tırnaklara bağlı İKD'nin önemli nedenlerinden biri olarak çoğu tırnak teknisyeninde gözlenmektedir. Yama testiyle 2-hidroksietil metilakrilat sensitivitesi %80 olarak tespit edilmişken, bu allerjen TRUE test içeriğinde bulunmamaktadır. Bu yüzden gerçek akrilat allerjisi şüphesinde yama testini genişletmek gerekir. Sağlık çalışanlarında kontakt el dermatitinin en sık nedeni lastik eldivenlerdir. Sık duyarlandırıcılar olarak sağlık merkezlerinde latekssiz alternatif eldivenlerle değiştirilmeye başlanmıştır. İrlanda çalışmasında farmasötik endüstride lateks eldiven içindeki tiuram allerjisi yedi olguda tespit edilmiş

ve nitril eldivenlerle de tanımlanmamış allerji oluşabileceğine dikkat çekilmiştir. Diğer çalışmalarda lastik hızlandırıcılardan karbamat, tiuram, 2-merkaptobenzotiyazol (MBT) ve 1,3-difenilguanidin azalan sıklıkta sık gözlenen duyarlandırıcılar olarak tespit edilmiştir. Vinil eldiven, hızlandırıcı-nitrilsiz eldivenler ve neopren eldivenler gibi bazı alternatif eldivenler hastalara önerilebilmektedir. Çapraz kesitli, çok merkezli İtalyan çalışmada gıda işleyiciler, sağlık profesyonelleri, inşaat ve bina imarında çalışanlar (su tesisatçısı, elektrikçi, inşaat işçisi), kuaförler, güzellik işinde çalışanlar, profesyonel el sanatı ile uğraşanlarda kronik el dermatitinin sık gözlendiği saptanmıştır. Farmasötik endüstrisi işçilerinde de İKD gelişme riski fazladır. Hastalarda soyulma, hiperkeratoz, fissür ve vezikülasyon gibi değişik klinik bulgular gözlenebilir. Çok merkezli, çapraz kesitli Danimarka çalışmasında el dermatitli 710 hasta altı klinik gruba ayrılmış ve veziküler (nadir ve tekrarlayan erupsiyon), kuru fissürlü, palmar hiperkeratotik, numuler, pulpiti veya sınıflanmamış olarak ayrılmıştır. Dinamik erupsiyon gidişatına göre nadir, rekürren, veya kalıcı erupsiyonlar olarak da sınıflanmıştır. Azalan sıklığa göre en sık gözlenen kuru fissürlü (%36), tekrarlayıcı veziküler erupsiyonlar (%31), sınıflanmamış (%8.8), numuler (%7.9), palmar hiperkeratotik (%7.4), nadir veziküler erupsiyonlar (%5.9) ve pulpiti (%2.2) tipi saptanmıştır. İKD, kuru fissürlü tip (%44.3), pulpiti (%41.7) ve numuler dermatitli (%40.9) olguların en sık etyolojik nedeni olarak saptanmıştır. AKD, hem veziküler tekrarlayıcı döküntünün (%35), hem de nadir veziküler döküntünün (%24.2) en sık etyolojik nedeni olarak bulunmuştur. İlginç olarak atopik dermatitle ilişkili subtipinin varlığı çok açık olmayıp, bu hastaların %21.7'sinde kişisel atopik dermatit öyküsü bulunmaktadır. Yazarlar tarafından farklı klinik subtip olarak İKD veya AKD ile ilişkili olmayan yaşlı erkeklerde hiperkeratotik palmar tip tanımlanmıştır. Sorun olarak, bu erupsiyonun psoriasisden ayırım gerekliliği olduğu ve karakteristik psoriasis soyulması olmaması, ayrıca diğer bölgelerde psoriatik plakların gözlenmemesi yardımcı olmaktadır. Retrospektif Danimarka Kontakt Dermatit Grubu çalışmasında önceki çalışma genişletilip, el dermatit altı subtipine ayrılarak kronik fissürlü el, rekürren veziküler el dermatiti, hiperkeratotik palmar dermatit, pulpiti, inter-dijital dermatit ve numuler dermatit olarak belirtilmiştir. Yama testiyle nikel sülfatı (%18.8) en sık allerjen şeklinde tespit etmişlerdir. Diğer çalışmalarla uyumlu olarak pozitif yama testi sıklıkla rekürren veziküler el dermatitinde gözlenmektedir. Tersine, hiperkeratotik palmar dermatit ve pulpiti subtiplerinde yama testinde daha az oranda pozitif reaksiyon bulunur. Atopi öyküsü ise el dermatitiyle sıklıkla ilişkili değildir. En sık saptanan allerjenler nikel sülfat, kobalt klorid gibi metaller, kokular ve koruyuculardır (metil klorisotiyazolin /metilisotiyazolin, metildibromoglutaronitril). İnflamatuvar olmayan, şeffaf vezikül ve bül parmak lateralleri, avuç içi ve ayak tabanında pomfoliks veya dishidrotik dermatit şeklinde gözlenir. Geleneksel olarak

endojen bir tablo olduğu düşünülmesine karşın, prospektif Fransız çalışmasında pomfolikslü hastaların %67.5'inde yüksek oranda kontakt allerjen saptanmıştır. Bu çalışmada kozmetik veya kişisel hijyen ürünleri olarak duş jelleri, şampuanlar, kokular, metal olarak ise nikel duyarlılığı saptanıp kontakt pomfoliks şeklinde sırasıyla %31.7 ve %16.7'sinde tespit edilmiştir. Bu bulgular temelinde yama testi bu hastalarda avantaj sağlayabilir (2).

Ayak Dermatiti: Ayak dermatitinin sıklığı çok değişmekte, %1.5-24 arası sıklıkta bildirilebilmektedir. Sık suçlanan ajanlar arasında deri, lastik, tekstil, yapıştırıcı ve tutkal gibi ayakkabı materyalleri, çorap, topikal ilaçlar ve kozmetikler yer alır. Ayak dermatitini arttıran diğer faktörler arasında staz dermatiti, oklüzyon, terleme, ısı ve friksiyon bulunur. Geniş 10 binden fazla hastanın tespit edildiği retrospektif çalışmada NACDG yama testi paneliyle 154 hastada İKD reaksiyonu tespit edilmiştir. Lastik, yapıştırıcı ve deri en sık saptanan allerjenler olarak bulunmuştur. Tümünde potasyum dikromat (%31.5), p-tertbutilfenol formaldehit reçinesi (%17.1) ve kobalt klorid (%12.9) azalan sıklıkta olmak üzere sorumlu allerjen şeklinde tespit edilmiştir. Ayrıca kolonofoni, merkaptomiks ve MBT allerjik reaksiyonlarda suçlanmıştır. Pediyatrik hastalarda, retrospektif çalışmada MBT, merkaptomiks ve potasyum dikromat ayak tabanının etkileyen en sık suçlanan allerjenler olarak bulunmuştur. Potasyum dikromat, deri ayakkabılarda tabaklama/boyama için kullanılır. Yapıştırıcı ve tutkallar ayakkabı endüstrisinde kullanılıp, p-tert-butilfenol formaldehit reçinesi ve kolofonyum içermektedir. Merkaptomiks ve MBT, lastiğin sertleştirilmesinde hızlandırıcı olarak kullanılmaktadır. Çoğunlukla pamuklu çorapların yıkanma ve kaynatılması sırasında MBT ile kontamine olarak, önemli allerjik kontakt reaksiyonlara yol açabilmektedir. Mantıklı olarak ayakkabı değiştiren hastaların, bu sırada çoraplarını da değiştirmesi önerilmektedir. Kobalt, deri boyama endüstrisinde artan şekilde kullanılan metal olarak, ayak dermatitlerinde suçlanmaktadır. Dimetil fumarat uçucu toz şeklinde ayakkabı ve ayakkabı kutularında nem önleyici saşe olarak kullanılmaktadır. Avrupa'da şiddetli kontakt dermatit salgınları şeklinde genellikle ayak ve parmak dorsallerini etkilemiş olarak gözlenmektedir. Ayrıca şayet saşeler fiziksel olarak alınsa bile, ayakkabı ve kutusunda eser miktarda dimetil fumarat bir yıla kadar kalabilmektedir. Sık suçlanan lastik allerjenleri arasında 4,4-ditiyodimorfolin, tiuram miks ve difenil guanidin yer alır. Dishidrotik dermatit, tinea pedis ve psoriasis, ayak dermatiti ayırıcı tanısında düşünülmelidir. Pediyatrik hastalarda ise juvenil plantar dermatoz da ayırıcı tanıda düşünülmelidir (5).

Kulak Dermatiti: Metal takılar, kulak dermatitinin en sık nedenidir. Özellikle nikel allerjisi adolesanların %15 kadarında bildirilmiştir. Geleneksel kulak delme oranı fazla olduğundan dolayı kadınlarda daha sık gözlenir. Kulak delme adolesan kızlarda nikel duyarlılığı ile ilişkili olup, ilginç şe-

kilde kulak delme sıklığıyla da bağlantılıdır. San Francisco çalışmasında, düşük fiyatlı küpe taşımayla nikel duyarlılığı varlığı tespit edilip, lokal dükkanlarda satılan küpelerde %69 ve turistik mağazalarda ise dimetilgloksim pozitifliği %42.9 oranında saptanmıştır. Dimetilgloksim testi, nikel tuzları içeren maddeye temasında rengin açık kırmızı renge değişmesiyle pozitifleşir ve nikel 0.5 µg/cm²/wk üzerinde ise saptanır. Yanlış pozitif sonuçlar demir içeren ürünler, yanlış negatif reaksiyonlar ise kobalt içeren ürünlerde gelişebilir. Çünkü kobalt nikelin dimetilgloksime bağlanmasını önler. Palladyum ve titanyum gibi metaller nikel yerine kullanılabilir. Çünkü dermatite yol açmazlar. Oral nikel alımını kısıtlamak, kulak nikel AKD'li hastalarda belirtileri azaltmadığı bulunmuştur. Avrupa Birliğinde Temmuz 2001 yılında mücevherlerde nikel varlığı kısıtlanıp 0.5 µg nikel/cm²/wk altında olması tavsiye edilmiştir. Bu zamandan beri AKD sıklığı azalmıştır. Altın sık gözlenen allerjen olup, 2001 yılı allerjeni olarak adlandırılmıştır. NACDG'na göre altınla pozitif reaksiyon %9.5 hastada saptanmaktadır. Lokalize kontakt dermatit el ve kulaklarda, mücevhere maruziyetle sıklıkla kadınlarda ortaya çıkar. Ayrıca altın madeni, kaplama ve eritme işçilerinde de mesleki oluşabilir. Kutanoz altın reaksiyonları allerjen alındığında yavaş geriler. Ayrıca yama testi sonucu üç hafta kadar geç oluşabilen reaksiyon vermektedir. Hastaların %31 kadarında altın sodyum tiyosülfat hapteni yama testinde kullanıldığında pozitiflik saptanmaktadır. Bazı yazarlar bu reaksiyonların klinik ilgisini sorgulamakta, hastaların altın tuzu ile reaksiyon verip, bunlar altın mücevher ve kaplamalarda olmadığını düşünmektedir. Bu faktörlerle altın reaksiyonları oldukça değişkendir. Dental implant öyküsü olanlarda da ilişkili altın içeren yama testi kullanışlı olabilir (6).

Tedavi: El kontakt dermatitinde bazı mükemmel kılavuzlar bulunmaktadır. El dermatit üzerine bazı çalışmalara ayak dermatitli hastalar da alınmıştır. Ancak diğer akrall bölgeler için spesifik bir kılavuz varlığı yetersizdir. El dermatiti üzerine çalışmalar diğer akrall bölgeler üzerinde de yapılmalıdır (2).

Genel önlemler: Hekimler sıklıkla hikaye veya yama testi doğrulaması sonrası tespit edilen allerjenden hastanın sakınmasını önerirken, nazik deri bakımı önerileri olarak düzenli emolyen, soğuk veya ılık su kullanımı, nemli işleri minimize etmek, koruyucu eldiven kullanmak ve deterjanlar yerine

dezenfektanlar kullanmanın el dermatitli sağlık çalışanlarında el ekzema şiddet indeksini düzelttiği saptanmıştır. Özellikle el dermatitli bazı olgularda bu tavsiyeler kolay olmayıp, bireysel atopik dermatit durumuyla ilgisiz bir şekilde çoklu allerjenlere poliduyarlılık gelişebilmektedir. Nemli işler kısıtlanmalı, stratum korneumun pH'sına uyumlu pH 5.5 gibi hafif asidik, narin temizleyiciler kullanılarak deri bariyerinde bozulma önlenmelidir. Ana tedavi emolyen ve

humektan özellikli nemlendiriciler olup oklüzyonla veya oklüzyonsuz uygulanabilir. Emolyenler oklüziv tabaka sağlayarak transepidermal su kaybını önler. Gliserol veya üre gibi humektanlar su muhafazasına yardım ederek deriyi nemlendirir. Düzenli ve bol nemlendirici uygulamaları İKD'e karşı koruyucu olabilir. Yoğun merhemler genellikle kremlere oranla tercih edilirken, ara formdaki petrolatum, kremlerde bulunan koruyucu ve emülsifiyer içeriğe göre daha az duyarlanmaya yol açmaktadır. Bireysel nemlendirmeler, transepidermal su kaybını değişen derecelerde önleyebilmektedir. Bir randomize kontrollü çalışmada %5 üre kremi, hidrokarbon içeren kremlere oranla daha fazla transepidermal su kaybını önlediği gösterilmiştir. Üstelik nemlendiriciler farklı epidermal genleri kontrol ederek deri bariyerini direkt olarak etkilemektedir. Cochrane derleminde 894 kişilik dört randomize kontrollü çalışmada narin deri bakım önerisi eğitiminin mesleksi el dermatiti riskinde rolü araştırılmıştır. Düzenli bariyer krem ve nemlendirici, eldiven kullanımı ve diğer deri bakımları önermenin mesleksi İKD önlenmesinde pozitif etkisinin olduğu, ancak sonuçların istatistiksel anlamlı seviyeye ulaşmadığı belirtilmiştir. Eldiven ve koruyucu ekipman kullanımı bazı İKD olgularında faydalı olmasına karşın, uzun süreli eldiven kullanımının el dermatitini aktive edebileceği için bu olgularda pamuk astarlı eldivene geçilmesi önerilmektedir. Bu önermeler bazı hastalarda yetersiz kalabildiğinde, topikal steroidler, oral kortikosteroidler, oral retinoidler, siklosporin, fototerapi ve radyoterapi gibi immunsupresif ajanlar önerilebilmektedir. Bu yöntemlerin kanıt günü değişken olup, iyi kalitede randomize kontrollü çalışma eksikliği mevcuttur (2).

Topikal kortikosteroidler: Akral dermatitte topikal kortikosteroidler ilk seçenek öneri olarak seviye A öneri şeklinde, çok sayıda çalışmada el dermatitinde düzelme sağladığı için kanıt seviyesi bir olarak belirtilmektedir. Klobetazol gibi potent kortikosteroidler kısa dönem kullanıldığında bile deri bariyerinde bozukluk yaparak iyileşmeyi geciktirebilmektedir. Nemlendiricilerle epidermal lipidlerin eklenmesi, bu etkiyi tersine döndürebilmektedir. Günde iki kez yerine bir kez uygulama bu yan etkileri azaltabilir. Açık randomize çalışmada yaklaşık %50 hastanın altı hafta boyunca günlük mometazon furoat kullanımıyla el dermatitini kontrol edebildiği gösterilmiştir. Hastaların %27'sinde toplam altı hafta, diğer %25'inde ise toplam dokuz hafta uygulama gerekmiştir. Bu hastalarda düzelme sonrası üç gruba ayrılıp, bir grupta intermittant haftada üç gün uygulama, diğerinde hafta sonu uygulama ve üçüncü grupta ise sadece emolyen kullanımı önerilmiştir. İntermittan dozlama relaps oranını (%17 ve % 32), sadece emolyen kullanan gruba göre (%74) azaltmıştır (3).

Topikal kalsinörin inhibitörleri: Bunlar arasında topikal takrolimus ve pimekrolimus bulunmaktadır. Akral derma-

titlerde topikal kalsinörin inhibitörlerinin kullanımı azdır. İKD'de takrolimusun etkinliği şüpheli olup, bazı çalışmalarda iritasyonunun yüksek olduğu saptanmıştır (Kanıt seviyesi 2). Randomize karşılaştırmalı çalışmada kronik el dermatiti ve ilgili allerjenlere karşı pozitif yama testi olan 30 erişkin topikal %0.1 takrolimus merhem veya %0.1 mometazon furoat merhem ile tedavi edilmiştir. Her iki grupta düzelme gözlenirken, istatistiksel farklılık saptanmamıştır. Bu yüzden kronik el kontakt ekzemalarında topikal kortikosteroidlerle ilişkili yan etkilerde, takrolimus kullanışlı bir seçenek olabilir. Orta ve şiddetli el ekzeması olan hastalarda yapılan randomize kontrollü bir çalışmada hastalara üç hafta oral prednizon başlanıp, topikal takrolimus veya plasebo kullanıp kullanmadığı sorgulanmıştır. Klinik belirtilerden özellikle indurasyon ve soyulmada istatistiksel olarak anlamlı düzelme saptanırken, istatistiksel olmadan takrolimus grubunda rekürrens süresinde uzama bulunmuş, ancak hastaların %69'unda relaps gözlenmiştir. Bu çalışma hasta örnekleme sayısı ile kısıtlı görülmüştür. Benzer şekilde çift-kör randomize kontrollü çalışmada pimekrolimusla remisyonunda olan atopik el dermatitli hastalar başlangıçta üç haftalık mometazon furoat %0.1 merhem kullanıp, idamede pimekrolimus veya plasebo kullanmıştır. Pimekrolimus tedavisi, taşıyıcı içeren kontrol grubundan üstün bulunmamıştır (2).

Retinoidler: Sistemik retinoidler topikal kortikosteroidlere dirençli özellikle hiperkeratotik el dermatiti subtiplerinde etkili bir seçenek olabilmektedir (Seviye 1 kanıt düzeyi). İstenmeyen yan etkiler, kontrasepsiyon ihtiyacı ve kadınlarda gebelik izlemi nedeniyle kullanımı kısıtlıdır. Avrupa'da çok merkezli çift-kör randomize kontrollü çalışmada alitretinoin (9-cis retinoik asit) 319 hastaya 10 mg, 20 mg veya 40 mg/gün dozlarda uygulanmıştır. Tedavinin üçüncü ayında doz ilişkili tama yakın veya tamamen düzelme 40 mg kullanan grupta %53, 20 mg kullanan grupta %41 ve 10 mg kullanan grupta ise %39 saptanmıştır. Plaseboda yanıt oranı ise %27 oranında bulunmuştur. Yan etkiler 40 mg kullanan grupta daha fazla olmak üzere baş ağrısı, dudak kuruluğu, flushing, ağız kuruluğu, hiperlipidemi, hemogloblin azalması, serbest tiroksin seviyesinde azalma şeklinde bildirilmiştir. Benzer şekilde geniş çok merkezli plasebo kontrollü randomize kontrollü çalışmada 1033 hasta 1:2:2 oranında plasebo, 10 mg veya 20 mg/gün alitretinoin 24 hafta kullanmış. Tam veya tama yakın düzelme 30 mg kullananlarda %48, 10 mg kullananlarda %27 ve plasebo kullananlarda ise %17 oranında tespit edilmiştir. Alitretinoin kullanımı şiddetli el dermatitlerinde, diğer geleneksel tedavilere yanıt alınmadığında Evre A öneri şeklinde kullanılabilir. Amerika Birleşik Devletleri'nde kullanım endikasyonu bulunmamaktadır. Tek-kör randomize kontrollü çalışmada avuç içi hiperkeratotik dermatitli 14 hastaya 30 mg/gün asitretin ve 15 hastaya plasebo uygulandığında dört hafta sonra asitretinle tedavi edilen hastalarda istatistiksel anlamlı

olarak düzelme sağlanmıştır. Asitretin bu dozlarda iyi tolere edilip, kan analizlerinde bozukluk gözlenmemiştir (2).

Siklosporin: Çift-kör randomize kontrollü bir çalışmada oral siklosporin ve topikal betametazon krem 41 hastada karşılaştırılmıştır. Oral siklosporin 3 mg/kg dozda günde iki kez, plasebo kapsül ve topikal betametazon dipropionat krem ise diğer gruba olmak üzere altı hafta uygulanmıştır. Her iki grupta düzelme gözlenirken, siklosporin grubunda hastalık aktivite skorlarında %57, betametazon dipropionat grubunda ise %58 bulunup, istatistiksel farklılık gözlenmemiştir. Oral siklosporin topikal steroidlere yanıtız hastalarda evre iki kanıt düzeyiyle etkili olabilir. Ancak hipertansiyon ve renal fonksiyon bozukluğu dikkatli monitörize edilmelidir. (2)

Steroid azaltıcı ajanlar: Siklosporin mevcut olmayan bir seçenek ise, azatiyopurin, mikofenolat mofetil veya metotreksat gibi diğer steroid azaltıcı ajanlar kullanılabilir. Ancak akral dermatitte bu ajanların güvenilirliği ve etkinliği henüz randomize kontrollü çalışmalarda kanıtlanmamış olup, kanıt seviyesi üç bulunmuştur. Retrospektif çalışmada düşük doz metotreksat (5-10 mg artışla maksimum 20 mg/haftalık dozda) el dermatitini 8-12 hafta içinde %36.7 oranında kontrol etmiştir. En etkili yanıt hiperkeratotik el dermatitli olgularda saptanıp, %47.6 oranında düzelme sağlamıştır. Yan etkileri ve yanıtızlık en önemli tedavi kesme nedenleridir. Kesilmeden ortalama metotreksat kullanım zamanı 5.2 ay olarak saptanmıştır (2).

Fototerapi: Hem UVB hem de PUVA, topikal tedaviye dirençli hastalarda kullanılabilir ve seviye iki kanıt düzeyi bulunmaktadır. Karşılaştırmalı dokuz haftalık çalışmada lokal darbant UVB ve topikal PUVA haftada üç kez uygulandığında eşit etkide el dermatitini kontrol ettiği ve istatistiksel farklılık gözlenmediği tespit edilmiştir. Mantıklı olan darbant UVB ile başlamak ve daha sonra yanıt yoksa PUVA'ya geçmek önerilmektedir (Seviye B öneri). Ofislerde uygulanan ışık tedavilerini istemeyen hastalarda ev-temelli UVA bronzlaşma üniteleri kullanılabilir. Açık randomize kontrollü çalışmada 158 hastada ev-temelli fototerapi seanslarında, ticari yüz bronzlaşma üniteleriyle, oral metotreksat kapsül başlanıp, trioksalen banyo ile PUVA seanslarına benzer şekilde şiddetli el dermatitlerinde karşılaştırılmıştır. Tedavinin 10. haftasında ev-temelli haftada üç fototerapide %41 düzelme, hastane temelli haftada iki fototerapide ise %31 düzelme tespit edilmiştir. Bu durum ofis-bazlı fototerapi ünitelerine gelmek istemeyen hastalar için iyi bir alternatif olabileceğini gösterebilir. Başlangıç tedavide ofis bazlı tedavilerin kullanımı ve hasta sigortasından faydalı olduğu görüldükten sonra ev fototerapi ünitelerinin kişisel finansla alımı önerilebilir. UV-A tedavileri 8-metoksipsoralen ve topikal 8-metoksipsoralen banyolar gibi fotoduyarlandırıcılar kullanılarak dermatit akral bölgelerde lokalize

ise uygulanabilmektedir. 8-metoksi psoralen içeren jeller palmoplantar dermatitlerde iyi yanıt verebilmektedir. Düşük yan etki insidansı, maliyetlerde düşüklük ve daha az organizasyon ihtiyacı nedeniyle banyo veya sistemik tedaviye göre ilgi çekici olabilmektedir (2).

Grenz-ışın tedavisi: Grenz ışını tedavisi kronik şiddetli el dermatitlerinde kullanılabilir. Retrospektif Oregon çalışmasında bu tedaviyle minimal yan etkiyle hastaların %73 kadarında orta derecede düzelme tespit edilmiştir. Ortalama 5.5 seans ve 21 Gray dozda kullanılmıştır. Bu hastaların yarıdan fazlası psoriasis veya palmoplantar püstüloz tanısıyla takip edilmiş olup, deri kanseri gelişimi açısından yeterli süre takipleri yapılmamıştır. Şu anda bu tedavi modaliteleri önerilmemektedir (2).

Vaskülitler

Deri sistemik vaskülitlerin belirtisini açığa çıkarma dışında, vaskülitik tutulumun da olduğu bir organdır. Bazı vaskülitler deriyle sınırlı iken, diğerleri sistemik hastalıklarla ilişkili olabilir. Örneğin nodüler vaskülit mikobakteriyum tüberkülozis, eritema elevatum diutinum gamopatiyle ilgili olabilir. Deri lezyonlarının lokalizasyon ve tipi vaskülit tipi hakkında değerli bilgi verebilir. Subkutanöz livedoid raze-moza ile çevrili ülser nodüller poliarteritis nodozayı düşündürürken, alt ekstremitelerde palpabl purpura lezyonları IgA vaskülit veya kutanöz lökositoklastik vaskülit gibi immun kompleks vaskülitleri, akral bölgelerde gözlenen hemorajik papüller ve nekrotik plaklar soğuk sonrası oluşan kriyoglobulinemik vaskülit, kötü hissetme ve ateş sonrası gelişen hemorajik papül ve nekrotik plaklar septik vaskülit, alt ekstremitelerde predileksiyon göstermeyen ülser nodül ve hemorajik papüllerin aynı anda varlığı ANCA-ilişkili vaskülit düşündürmektedir. Değişik vaskülitlerdeki farklı morfolojik belirtiler primer tutulan damarın boyutu ve yaygınlığıyla ilişkilidir (7-15).

Sınıflanmamış Vaskülitlerde Akral Bulgular:

Akral iskemi ve nekroz konnektif doku hastalığı ve diğer hastalıklarda oluşabilirken, akral iskemik lezyonlara primer ve sekonder vaskülitlerde bazen karşılaşılmaktadır. Literatürde sınıflanmamış ve sistemik tutulum gözlenmeyen vaskülitlerde akral tutulum olabileceği bildirilmiştir. Dijital nekroz gözlenen 30 civarı sistemik tutulumsuz vaskülit hastası bulunmuştur. Bu hastalara immunsupresif tedaviler

uygulanmıştır. Akral iskemik lezyonlar vaskülitin başlangıç bulgusu veya izole belirtisi olabilir. Histolojik incelemelerde farklı bulgular oluşabilir (8).

Akral Vasküler Dermatolojiler: Purpura ve Vaskülit

Purpurik lezyonlar akral dağılımlı değişik durumlarda gözlenebilir ve klinik tanıda ipucu oluşturabilir. Akral hemorajik lezyonlar değişik vaskülitik hastalıklar ve taklitçilerinde ortaya çıkabilir. Purpura hemorajik lezyon anlamında basınçla solmayan lezyonlar için kullanılır. Tabloda akral dağılımlı bu durumlar sunulmaktadır (Tablo 1). Vaskülit sınıflaması tartışmalı bir konu olup, nozolojik antiteler birçok overlap özellikle gösterebilir ve farklı sınıflama ve tanı kriterleri içerebilmektedir. Revize Chapel Hill Konsensus sınıflaması daha çok tercih edilmektedir⁷.

Kutanöz küçük damar vaskülit

Bu durum hipersensitivite vaskülit veya anjiiti, kutanöz nekrotizan vaskülit, nekrotizan venülit, IgA-negatif küçük damar vaskülit ile sinonim olup, dermatoloji pratiğinde en sık gözlenen vaskülit formunu oluşturmaktadır. Deriye sınırlı olup, temel

olarak postkapiller venülleri tutar ve belirgin bulgusu palpabl purpurayı oluşturmaktadır. Çoğu hastada ilişkili durum antibiyotik ve NSAİİ (nonsteroid antiinflatuvar ilaç) gibi ilaç kullanımı veya üst solunum yollarının viral ve streptokok gibi bakteriyel infeksiyonu ve viral hepatitler olmaktadır. Kutanöz küçük damar vaskülit genellikle gruplar halinde gözlenir. En tipik olarak üzeri düz palpabl purpurik lezyonlar ortaya çıkar. İğne ucundan birkaç mm çapa kadar değişen çaplarda gözlenebilir. Başlangıç lezyonlar ürtikeryal veya makülopapüler erupsiyon şeklinde olabilir. Progresyonla birleşip geniş plaklara dönüşebilir. Hızlıca kısmen veya tamamen hemoraji gelişip, basınçla solmaz. Nekroz gelişip, nekrotik vezikül, bül, ülserasyon gözlenebilirken, genellikle yüzeyeldir. Bacağın alt yüzü sık etkilenip, parmaklar gibi basınç alanlarında da lezyonlar oluşabilir. Erupsiyon kalça ve kollara, nadiren gövdeye yayılabilir. İntertriginöz alanlar tipik olarak korunur ve mukozalar nadiren etkilenir. Lezyonlarda kaşıntı ve yanma oluşabilip, ateş, sinovit, miyalji ve karın ağrısı gibi sistemik belirtiler gözlenebilir. Deride sınırlı vaskülit gözlenmesiyle, sistemik vaskülit dışlanması yapılmazdır. Bu durum genellikle kendi kendine geriler. Ancak küçük bir hasta grubunda rekürrens gözlenebilir. Lezyonlar genellikle birkaç hafta içinde post-

Tablo 1. Vasküler dermatolojiler

A-İmmün-kompleks bağımlı küçük damar vaskülit
1. Kutanöz küçük damar vaskülit
2. HSP (IgA vaskülit)
3. Kriyoglobulinemik vaskülit
4. Ürtikeryal vaskülit
B-Diğer küçük damar vaskülitleri
1. Kollajen vasküler hastalığı ilişkili vaskülit
2. Septik vaskülit
C-ANCA küçük damar vaskülit
1. ANCA vaskülit
2. Mikroskopik polianjit
3. Polianjiitli granülomatosis (Wegenr granülomatosis)
4. Polianjiitli eozinofilik granülomatosis (Churg-Strauss sendromu)
D-Orta damar vaskülit
• Poliarteritis nodoza
Önemli Vaskülit Taklitçileri
1. Purpura fulminans
2. Embolik durumlar (Septik emboli, sağ atriyal miksoma, kolesterol embolisi), endotelial ve riketsiyal infeksiyonlar, ektima gangrenozum
3. Lenfositik vaskülit (Liken aureus ve Schamberg hastalığı gibi pigmente purpuralar) (9)

lezyonel hiperpigmentasyon veya ülser alanlarda atrofik skatris bırakarak geriler. Majör histolojik özellikleri karyoreksis (lökositoklazi) ile birlikte segmental transmural nötrofilik infiltrasyon, fibrinoid nekroz ve eritrosit ekstrasvazasyonudur. Taze lezyonlardan bakılan direkt immunfloresan incelemede perivasküler IgM ve C3 depolanması ortaya çıkabilir. IgA immun kompleksleri gözlenmesi HSP olarak adlandırılmasına yol açar. Artmış eritrosit sedimentasyon hızı ve CRP seviyeleri, genellikle hipokomplementemi olmadan gözlenir. Trombositopeni ve antinötrofil sitoplazmik antikorların (ANCA) varlığı dışlanmalıdır. İdrar incelemesi ve diğer uygun testlerle otoimmün konnektif doku hastalıkları, disproteinemi veya neoplazmlar dışlanıp, etyolojik faktörler araştırılmalıdır. Kutanöz küçük damar vaskülit tanısı, sistemik tutulumun dışlanmasıyla birlikte dikkatli hikaye ve uygun testlerden sonra konmalıdır. Sistemik belirtilerin varlığı HSP, mikroskobik polianjiit, PAN veya Wegener granülomatosisi başlangıç fazıyla uyumlu olabilir. Kutanöz küçük damar vaskülit, bir tek-organ vaskülit olup, sınırlı sistemik vaskülitlerden ve tam gelişmiş sistemik vaskülit formu başlangıçlarından ayrılmalıdır. Bu ayırım retrospektif yapılabilir ve zamanla progresyon gözlenmemesiyle kesinleştirilir. Eğer altı aylık takipte progresyon yoksa tanı kutanöz küçük damar vaskülit şeklinde konur. Purpurik lezyonlar bazen palpabl olup, nonvaskülitik TTP (çok nadiren palpabl olabilir), trombositopenili ilaç erupsionları, purpura fulminansla birlikte DIC, embolik durumlar (septik emboli, sağ atriyal miksoma ve kolesterol embolisi), bazen infeksiyonlar (Kayalık Dağlar Benekli Ateşi etkeni riketsiyal infeksiyonlarla gelişen küçük damar endotel hücrelerinin infeksiyonu) gibi durumlarda da oluşabilir. Şayet uyarıcı ajan tespit edilirse alınmalı veya tedavi edilmelidir. Destekleyici bakım, istirahat, bacak elevasyonu ve ısıtma hafif olgular için yeterlidir. Antihistamin veya NSAİİ'ler semptomatik rahatlama sağlar. Yaygın olgularda sistemik steroidler endike olup diğer seçenekler arasında dapson ve kolşisin bulunmaktadır. Alternatif olarak azatiyopurin, metotreksat veya siklofosamid bulunurken, genellikle oral steroidlerle kombine uygulanmaktadır (8). Bu durum hipersensitivite vaskülit veya anjiiti, kutanöz nekrotizan vaskülit, nekrotizan venülit, IgA-negatif küçük damar

vaskülit ile sinonim olup, dermatoloji pratiğinde en sık gözlenen vaskülit formunu oluşturmaktadır. Deriye sınırlı olup, temel olarak postkapiller venülleri tutar ve belirgin bulgusu palpabl purpurayı oluşturmaktadır. Çoğu hastada ilişkili durum antibiyotik ve NSAİİ (nonsteroid antiinflamatuvar ilaç) gibi ilaç kullanımı veya üst solunum yollarının viral ve streptokok gibi bakteriyel infeksiyonu ve viral hepatitler olmaktadır. Kutanöz küçük damar vaskülit genellikle gruplar halinde gözlenir. En tipik olarak üzeri düz palpabl purpurik lezyonlar ortaya çıkar. İğne ucundan birkaç mm çapa kadar değişen çaplarda gözlenebilir. Başlangıç lezyonlar ürtikeryal veya makülopapüler erupsiyon şeklinde olabilir. Progresyonla birleşip geniş plaklara dönüşebilir. Hızlıca kısmen veya tamamen hemoraji gelişip, basınçla solmaz. Nekroz gelişip, nekrotik vezikül, bül, ülserasyon gözlenebilirken, genellikle yüzeyledir. Bacağın alt yüzü sık etkilenip, parmaklar gibi basınç alanlarında da lezyonlar oluşabilir. Erupsiyon kalça ve kollara, nadiren gövdeye yayılabilir. İntertriginöz alanlar tipik olarak korunur ve mukozalar nadiren etkilenir. Lezyonlarda kaşıntı ve yanma oluşabilip, ateş, sinovit, miyalji ve karın ağrısı gibi sistemik belirtiler gözlenebilir. Deride sınırlı vaskülit gözlenmesiyle, sistemik vaskülit dışlanması yapılmalıdır. Bu durum genellikle kendi kendine geriler. Ancak küçük bir hasta grubunda rekürrens gözlenebilir. Lezyonlar genellikle birkaç hafta içinde postlezyonel hiperpigmentasyon veya ülser alanlarda atrofik skatris bırakarak geriler. Majör histolojik özellikleri karyoreksis (lökositoklazi) ile birlikte segmental transmural nötrofilik infiltrasyon, fibrinoid nekroz ve eritrosit ekstrasvazasyonudur. Taze lezyonlardan bakılan direkt immunfloresan incelemede perivasküler IgM ve C3 depolanması ortaya çıkabilir. IgA immun kompleksleri gözlenmesi HSP olarak adlandırılmasına yol açar. Artmış eritrosit sedimentasyon hızı ve CRP seviyeleri, genellikle hipokomplementemi olmadan gözlenir. Trombositopeni ve antinötrofil sitoplazmik antikorların (ANCA) varlığı dışlanmalıdır. İdrar incelemesi ve diğer uygun testlerle otoimmün konnektif doku hastalıkları, disproteinemi veya neoplazmlar dışlanıp, etyolojik faktörler araştırılmalıdır. Kutanöz küçük damar vaskülit tanısı, sistemik tutulumun dışlanmasıyla birlikte dikkatli hikaye ve uygun testlerden sonra konmalıdır. Sistemik belirti-

lerin varlığı HSP, mikroskobik polianjiit, PAN veya Wegener granülo-matosisi başlangıç fazıyla uyumlu olabilir. Kutanöz küçük damar vaskülit, bir tek-organ vaskülit olup, sınırlı sistemik vaskülitlerden ve tam gelişmiş sistemik vaskülit formu başlangıç-larından ayrılmalıdır. Bu ayrım retrospektif yapıla-bilir ve zamanla progresyon gözlenmemesiyle kesinleştirilir. Eğer altı aylık takipte progresyon yoksa tanı kutanöz küçük damar vaskülit şeklinde konur. Purpurik lezyonlar bazen palpabl olup, non-vaskülitik TTP (çok nadiren palpabl olabilir), trom-bositopenili ilaç erupsiyonları, purpura fulminansla birlikte DIC, embolik durumlar (septik emboli, sağ atriyal miksoma ve kolesterol embolisi), bazen in-feksiyonlar (Kayalık Dağlar Benekli Ateşi etkeni ri-ketsiyal infeksiyonlarla gelişen küçük damar endotel hücrelerinin infeksiyonu) gibi durumlarda da oluşa-bilir. Şayet uyarıcı ajan tespit edilirse alınmalı veya tedavi edilmelidir. Destekleyici bakım, istirahat, bacak elevasyonu ve ısıtma hafif olgular için yeter-lidir. Antihistamin veya NSAİİ'ler semptomatik ra-hatlama sağlar. Yaygın olgularda sistemik steroidler endike olup diğer seçenekler arasında dapson ve kolşisin bulunmaktadır. Alternatif olarak azatiyopu-rin, metotreksat veya siklofosfamid bulunurken, ge-nellikle oral steroidlerle kombine uygulanmaktadır (8).

Henoch-Schönlein purpurası

HSP, IgA vaskülit, Schönlein-Henoch purpurası, ve anafilaktoid purpurası sinonimleri olan, immun kompleks bağımlı küçük damar vaskülit olarak özellikle çocukları ve bazen de erişkinleri etkileyen, deri, eklem, böbrek ve gastrointestinal sistemi tutan bir hastalıktır. Sadece IgA tipi immun kompleks içe-ren vaskülitler HSP olarak sınıflandırılır. Çocuklukta en sık gözlenen vaskülit olan HSP'de %50'den fazla olgu beş yaşından küçüktür. Diğer yazarlar erişkin-lerdeki insidansının beklenenden yüksek olduğunu belirtmişlerdir. Sıklıkla grup A streptokoklar gibi üst solunum yolu infeksiyonlarını takip eder. Mevsimsel sıklığı değişip, en sık Ocak-Mart arası gözlenir. La-tent periyodu 1-3 hafta arası değişirken, sağlık çalı-şanlarında az görülür. IgA, patogeneze merkez düşünülür. Aberran IgA1 glikozilasyon ve onun ka-racığerde temizlenmesinde aksaması IgA1 ve IgA1 içeren immun komplekslerin birikimini kolaylaştırır.

HSP çok nadiren malignite ile ilişkili olup, çoğu ça-lışmada dışlanmıştır. Genellikle akut başlar ve en sık başlangıç belirtileri erupsiyon, artralji ve kolik tarzda karın ağrısıdır. Kutanöz belirtiler daima varken, eklem, böbrek ve gastrointestinal gibi hedef organ-lar her zaman tutulmaz. Deri belirtileri küçük erite-matöz makül ve ödematöz papüller şeklinde bacakların ve daha nadir kolların ekstansör yüzl erinde yayılıp, genellikle hemorajik palpabl purpura lezyonları halinde gözlenirken, 3-10 gün içinde solar. Bu lezyonlar gruplar halinde proksimale yayı-lıp kalça ve gövdeye ulaşabilir ve kutanöz küçük damar vaskülitine benzeyebilir. Lezyonların yukarı doğru yayılması daha şiddetli böbrek tutulumu ris-kini gösterirken, diğer belirteçler arasında ise ateş ve artmış eritrosit sedimentasyon hızı yer almaktadı-r. Diğer deri belirtileri olarak ürtiker, eritem veya anjiyoödem gözlenebilir. Lezyonlar veziküler ve bü-löz karakter alıp, nekrotik ülserlere dönüşebilir. Eklem belirtileri genellikle artralji veya artrit şek-linde, sıklıkla diz ve bileklerde ödem olarak gözle-nip, sekelsiz geriler. Gastrointestinal sistemde karın ağrısı, bulantı, kusma ve mukuslu ve kanlı dışkıyla beraber diare, en son ise konstipasyon gözlenebilir. Gastrointestinal belirtiler hastalık gidişatından sonra başlayabilir. Böbrek tutulumu genellikle hafif glo-merulonefrit şeklinde idrar sedimentinde hafif pro-teinüri, mikroskobik hematüri, eritrosit hücre kalıntıları saptanabilir. Glomerulonefrit kendini sı-nırlarken, bazen tekrarlayabilir. Hastaların %1-5 k adarında progresif olup, son dönem böbrek hasta-lığına yol açabilir ve bu durum erişkinlerde daha sık-tır. Diğer belirtiler arasında skrotal ödem ve orşit yer alır. IgA gamopati hastalarda orta damar tutu-lumu gözlenebilir. Histolojik incelemede küçük da-marlarda nekrotizan vaskülit bulguları, kutanöz küçük damar vaskülitine benzer şekilde gözlenir. Direkt immunfloresan incelemede IgA ve C3 depo-lanmaları gözlenir. Laboratuvar çalışmaları nonspe-siftir. Artmış eritrosit sedimentasyon hızı böbrek tutulumu için prognostiktir. Serum IgA seviyeleri artabilir. Ayırıcı tanı küçük damar kutanöz vaskülit-leri ve diğer sistemik vaskülitlerle yapılmalıdır. HSP tanısı IgA-bağımlı vaskülit olarak konabildiği için, IgA depolanmasıyla diğer vaskülitlerde ayırım sağla-nabilir. Çoğu olguda özellikle çocuklarda direkt immun floresan yapılmaksızın klinik olarak tanı

konmaktadır. Birçok olguda semptomatik ve destekleyici bakım yeterli iken, hastalar sistemik komplikasyonlar açısından genellikle ilk dört hafta için monitörize edilmelidir. Şiddetli sistemik ve renal tutulumlu olgularda kortikosteroid endikasyonu olmasına karşın, purpura, hastalık süresi ve rekürrens üzerine etkinliğine dair kanıt bulunmamaktadır. Progresif hastalığı önlemez. Kresentik nefrit agresif olarak yüksek doz kortikosteroidle yalnız veya immunsupresanlar ve yüksek doz immunglobulin ile kombine şekilde kullanılmaktadır. Anektodal olgu şeklinde dapsonun hastalık süresini kısalttığı bildirilmiştir (9).

Kriyoglobulinemik vaskülit

Genellikle tip 2 ve 3 kriyoglobulinemide soğukla presipite olan immun komplekslerin küçük damarlarda birikimiyle seyreden tablodur. Kronik HCV enfeksiyonu mikst kriyoglobulinemide majör etyolojik faktör iken, HIV gibi diğer enfeksiyonlar, SLE, Sjögren sendromu, sistemik skleroz ve romatoid artrit gibi konnektif doku hastalıklarıyla da ilişkilidir. Lenfoproliferatif hastalıklar ve hematolojik maligniteler de mikst kriyoglobulinemiye yol açabilir. Tip 2 kriyoglobulinler (monoklonal IgG'ye karşı IgM'ler) ve tip 3 kriyoglobulinler (poliklonal IgG'ye karşı IgM) birlikte mikst kriyoglobulinleri oluşturur. Vücutta immun kompleks olarak kan damarlarında depolanıp kompleman aktivasyonu ve sistemik vaskülitte yol açabilir. Genellikle palpabl purpura, hemoraji, ürtikeryal lezyonlar, artralji ve kırgınlıkla başlar. Lezyonlar soğukla uyarılıp, sıklıkla akral bölgeler ve alt ekstremiteleri tutar. Akral tutulum geniş hemorajik nekroz ve gangrene yol açabilir. Soğuk objelere temas, soğuk hava ve bahar ayları gibi ani iklim değişiklikleri presipitasyonu tetikleyebilir. Periferik nöropati ve nefritik sendrom veya membranoproliferatif glomerulonefrit gibi böbrek tutulumu sıktır. Tip 1 kriyoglobulinemi (monoklonal Ig ve hafif zincirleri, RF aktivitesi olmaksızın, genellikle malign hematolojik hastalıklarla ilişkili) daha az belirgin inflamasyon uyarıp, vasküler oklüzyon önde gelen patojenik faktördür. Livedo retikularis, kutanöz nekroz ve gangren, Raynaud fenomeni ve soğuk-ilişkili akrosiyanoz (psödo-Raynaud fenomeni olarak adlandırılıp, Raynaud fazları gözlenm eyip, ağrı ve akral ülserasyon oluşabilir) tip 1 kriyog-

lobulinemide sıktır. Ancak mikst kriyoglobulinemideki vaskülit belirtileri oluşabilir. Tip 1 kriyoglobulineminin vaskülopati yerine vaskülit yapabileceği konusu tartışmalıdır. Kriyoglobulinemik vaskülit için tanı kriterleri önerilmiştir. Mikst kriyoglobulinemi histopatolojisinde nekrotizan lökositoklastik vaskülit tablosunda dermisten subkutan yağ dokuya kadar damarlar etkilenmiştir. Tip 1 kriyoglobulinemide eozinofilik presipitatlarla damar oklüzyonu oluşur. Bu presipitatlar PAS boyası ile fibrinden ayrılmaktadır. Tedavi direkt alttaki primer hastalığa yöneliktir. Alttaki primer durumu tanımak önemli olup, idyopatik (esansiyel) form da olabileceği akılda tutulmalıdır. Destekleyici ve semptomatik tedaviler, antiinflamatuvar ilaçlar önerilir. Plazmaferez immunglobulin sayısını azaltmak için kullanışlıdır. Rituksimab mikst kriyoglobulinemide etkili olabilmektedir (8).

Ürtikeryal vaskülit: Kronik ürtiker, ürtika plaklarının 24 saatten uzun kalması, hiperpigmentasyon bırakması ve histolojik incelemede lökositoklazi gözlenmesiyle karakterize bir tablodur. Ürtikeryal vaskülit SLE, Sjögren sendromu gibi konnektif doku hastalıklarıyla güçlü ilişkidir. Diğer etyolojik ilişkili durumlar arasında serum hastalığı, HCV, HBV gibi enfeksiyonlar, ilaçlar, soğuk, solar gibi fiziksel ürtikerler, hematolojik maligniteler, kolon kanseri, gamopatiler gibi tablolar vardır. Serum hastalığı gibi tip üç immun kompleks bağımlı hipersensitivite reaksiyonudur. Normo ve hipo komplementemik ürtikeryal vaskülit olarak iki grupta incelenir. Normokomplementemik tip daha sık gözlenir. Ürtikeryal vaskülit, geniş spektrumlu durumdur. Bir ucunda deriye sınırlı normokomplementemik ürtikeryal vaskülit yer alırken, diğer ucunda sistemik tutulumlu hipokomplementemik form ve en sonunda ise tanı kriterlerini doldurmuş SLE olguları yer alır. Bu dağılıma göre cinsiyet farkı bulunup, normokomplementemik ürtikeryal vaskülit kadınlarda daha baskın iken, hipokomplementemik form hemen hemen daima kadınlarda gözlenir. Ürtikeryal plaklar gövde ve proksimal ekstremitelerde sık gözlenir. Ödematöz, kabarık, kaşıntıdan çok yanma ve ağrı olan plaklar ürtiker plaklarına benzer. Ancak 24 saatten uzun sürmesi, yavaşça şekil değiştirmesi, purpurik lezyon içermesi, solarken purpura, çok veya az belirgin hiperpigmentasyon bırakması ile

ayrım yapılabilir. Anjiyoödem oluşabilir. Artralji ve eklem şişliği gibi sistemik belirtiler, ateş, karın ağrısı, diare, kusma ve dispne sıklıkla hipokomplementemik formda gözlenir. Normokomplementemik form genellikle deride sınırlı olmasına karşın, glomerulonefrit, göz belirtileri (irit, episklerit, üveit), lenfadenopati, bronkospazm, obstrüktif pulmoner hastalık hipokomplementemik formda gözlenebilir. Hastalığın gidişatı tahmin edilemez, ancak genellikle ürtikeryal erupsiyon epizotları rekürren ve kronik olabilir. Ürtikeryal vaskülit tanısı için histolojik doğrulama veya serumda C1q antikoru tespiti gerekir. Biyopsi için taze lezyonlara ihtiyaç olup, tanıyı doğrulamak için biyopsi tekrarı gerekebilmektedir. Histolojik incelemede interstisyel ve perivasküler nötrofilik infiltrasyon gözlenir. Vasküler hasar ve lökositoklazi genellikle minimaldir. Eritrosit sedimentasyon hızı sıklıkla yükselir. Hipokomplementemik ürtikeryal vaskülit sendromunda anti-C1q antikoru bulunur. Bu tabloda hipokomplementemi daima belirgin olmayabilir. ANA ve diğer lupus serolojik belirteçleri gözlenebilir. Bazı olgularda mikrohematüri ve proteinüri gözlenebilir. Ayırıcı tanıda kronik ürtiker, serum hastalığı ve diğer vaskülitler ekarte edilmelidir. Ürtikeryal vaskülitte ilişkili hastalıklar düşünülmelidir. Hafif olgular kendini sınırlar. H1 ve H2 reseptör blokörleri gibi, NSAİİ'ler de faydalıdır. Kortikosteroidler etkilidir, ancak rekürrens düşünüldüğünde, kolşisin, hidroksiklorokin, dapson gibi ilaçlar düşünülüp, steroid kullanımı yan etkiler açısından azaltılmalıdır. Mikofenolat mofetil ve sitotoksik ajanlar da kullanılabilir (8).

Kollajen vasküler hastalık-ilişkili vaskülitler:

Vaskülitik değişiklikler SLE, Sjögren sendromu, romatoid artrit, sistemik skleroderma, CREST sendromu gibi otoimmün hastalıklarda gözlenebilir. SLE'de herhangi bir damar çapı etkilenebilirken, küçük damarlar daha çok tutulmaktadır. Lezyonlar genellikle palpabl purpura, ürtiker ve dijital infarktler şeklindedir. Splinter hemorajiler, tırnak yatağında longitudinal purpura şeklinde dijital mikroinfarktler olarak gözlenirken, çok nonspesifik olan bu durum travmaya bağlı bile birçok dermatolojik hastalık sonucu da oluşabildiğinden dolayı tanı koydurucu değeri kısıtlıdır. Konnektif doku hastalığıyla ilişkili sistemik vaskülitler şiddetli olabilir. Sjögren sendromu

munda geniş ve küçük damarlar da etkilenebilir. Kutanöz lezyonlar alt ekstremitelerde palpabl purpura, ürtiker ve hemoraji, Raynaud fenomeni, eritematöz nodüller şeklinde gözlenir. Romatoid artritte genellikle hastalarda ileri hastalık ve yüksek RF seviyesi ile beraber vaskülit gelişir. Deri ve periferik sinirler (mononöritis multipleks) tipik olarak tutulur. Deri lezyonları olarak tırnak yatağı infarktı, purpura, livedo retikularis, livedo rakemoza, nodül ve ülserler oluşur. Eozinofilik vaskülit, Churg-Strauss sendromu ve diğer eozinofilik durumlardan ayrılır. Hastalarda kaşıntılı papül ve ürtiker plakları ile anjiyoödem gözlenir. Hipokomplementeminin romatoid artrit ve kollajenozlarla ilişkisi sıktır (7).

Septik Vaskülit

Sepsis ve bakteriyeminin klinik ve histopatolojik belirtileri arasında gerçek immün kompleks vaskülit olabilir. Genellikle vasküler hasar yaratan patojenik süreçle tromboz, koagülopati veya embolizasyon gelişir. Bununla birlikte geniş spektrumlu antibiyotik veya kortikosteroid seçimi konusu açık değildir. Klinik olarak palpabl purpura veya hemorajik nodüller hastanın genel durumunun bozulmasıyla birlikte gözlenir. Püstüller hemorajik lezyonlarla birlikte gelişebilir ve etken mikroorganizma deri lezyonlarından da izole edilebilir. Deri belirtileri purpura fulminansa ilerleyebilir. Histolojik olarak az ve hiç olmayan nükleer debrisle birlikte nötrofilik vaskülit tablosu görülür. Dermis ve subkutiste yüzeysel ve derin yerleşimli küçük ve orta çaplı damarlar tutulur. Ayrıca perivasküler fibrin ve fibrin trombusu gözlenir. Kan kültürleri bu gibi hastalarda yapıp, klinisyen ateş, kan basıncı düşüklüğü, taşikardi ve uyku hali gibi belirtiler açısından uyanık olmalıdır (8).

ANCA Vaskülitleri

ANCA vaskülitleri bir grup ANCA-ilişkili vaskülitleri içeren, damarda direk immünfloresan incelemede çok az veya tespit edilemeyen antikor ve kompleman varlığıyla seyreden bu yüzden "pauci-immun" olarak adlandırılan vaskülitlerdir.

1. Mikroskobik polianjit: Başlıca küçük damarları, ancak orta damarları da etkileyebilen sistemik nekrotizan vaskülitir. Klasik PAN'ın tersine mikros-

kobik polianjiitte sıklıkla pulmoner belirtiler ve nekrotizan glomerulonefrit bulunur. Perinökleer ANCA patogenezi de rol alır. İnflamasyon kan damarlarında granülom oluşmadan bulunup, doku veya kan eozinofilisi bulunmaz. Deri tutulumu hastaların %65'i kadarında bulunup, sıklıkla küçük damar kutanöz vaskülit veya HSP'ına benzer purpura gözlenirken, livedo ve nodüller de saptanmaktadır.

2.Granülomatöz vaskülit: Polianjiitli granülomatosis (Wegener granülomatosisi=GPA) ve polianjiitli eozinofilik granülomatosis (Churg-Strauss hastalığı) ANCA-ilişkili granülomatöz vaskülitler arasındadır. GPA sistemik granülomlu küçük-orta çaplı damar nekrotizan vaskülit olarak üst solunum yolları ve böbrekleri etkiler. Hastalık progresyonunda sınırlı GPA, şiddetli akut multiorgan hastalığına ilerleyebilir. Sınırlı GPA hastalarının %15'e kadar oranında kutanöz tutulum oluşabilip, palpabl purpura ve ülseler gözlenebilir. Deri lezyonları şiddetli multiorgan hastalığında sık olup, %50'ye varan oranda gözlenebilir. Tutulan damar çapına göre palpabl purpura küçük damar vaskülit, subkutan nodül, livedo, ülser ve dijital infarktlar orta çaplı damar vaskülit, polimorf nekrotik papül ve nodüller (papülonekrotik lezyon) ise alt ekstremitayı tercih ederek gözlenmektedir. Ek bulgular arasında ağız ülserleri ve gingival hiperplazi bulunabilir. En önemli belirtisi piyoderma gangrenozum-benzeri ülserle nodüllerle diğer vaskülitlerden GPA'ın ayrımı sağlanmalıdır. GPA'lı hastaların %80'den fazlasında c-ANCA pozitifdir. Deri lezyonlarının histolojik tanısı için hastalığın fazına bağlı derin biyopsi gerekir. Tipik nötrofilik vaskülit ve granülomatöz inflamasyon değişiklikleri farklı fazların karakteristiği olarak genellikle ayrı bulunur. Polianjiitli eozinofilik granülomatöz, Churg-Strauss hastalığı, sendromu veya allerjik granülomatosis olarak adlandırılan, tipik olarak astım ve eozinofili ile ilişkili sistemik vaskülitlerdendir. Polianjiitli eozinofilik granülomatosis yıllar veya dekatlar boyunca üç fazda gözlenir. İlk fazında allerjik rinit, nazal polip ve astım gözlenip, uzun gidişatlı olabilir. Bununla birlikte nadiren non-astmatik olgular veya geç-başlangıçlı astım da tanımlanmıştır. İkinci fazda kan, bir veya daha fazla organı etkileyebilen eozinofilik pnömoni gibi doku eozinofilisi gözlenir. Sık relapslar tipiktir. Üçüncü

fazda ise vaskülit multipl organları tutar, ancak diğer vaskülitlerdeki gibi böbrekten çok kalbi etkileyerek ölüme neden olabilir ve en sık ölüm nedenini oluşturur. Deri %50 oranında tüm fazlarda yaklaşık olarak tutulur. Vaskülit fazında deri tutulumu genellikle mononöritis multiplks gibi nörolojik tutulumla birlikte. Palpabl purpura, subkutan nodüller, livedo, ayrıca GPA gibi papülonekrotik lezyonlar oluşabilirken, saçlı deri ve ekstremita ekstansör yüzleri sık etkilenir. Daha nadiren ürtikeryal lezyonlar, yeni başlangıçlı Raynaud fenomeni tanımlanmıştır. Histolojik olarak eozinofilden zengin nötrofilik vaskülit, granülomatöz dermatit ve doku eozinofilisiyle beraber bulunurken, granülomatöz ve vaskülitik özellikler aynı biyopsi preparatında sıklıkla vardır. Hastaların sadece %25'inde ANCA pozitif iken, herhangi bir böbrek tutulumu olanlarda %75, nekrotizan glomerulonefritte ise %100 saptanmaktadır (7).

Poliarteritis nodoza (PAN)

BPoliarteritis nodoza, periarteritis nodoza veya Kussmaul-Maier hastalığı olarak tanımlanan nadir multisistem ve sıklıkla orta çaplı damarları etkileyen segmental nekrotizan vaskülitir. Etiyoloji bilinmemekle birlikte, streptokok ve viral hepatitler (HBV, HCV) gibi infeksiyonlardan şüphelenilmektedir. PAN patogenezi arterlerin bifurkasyon bölgelerinde mekanik stresin tamamen rol oynadığı düşünülmektedir. Etkili aşılardan ve viral hepatitin tedavisi ile sıklığının azaldığı düşünülmektedir. PAN multisistemik vaskülit olduğundan dolayı, genellikle ateş, kırılgılık, artralji, kilo kaybı ve karın ağrısı gibi belirtiler bulunur. Etkilenen organ ve sistemlere bağlı kas-iskelet (kas güçsüzlüğü ve myalji), sinir (motor ve duyuşsal karışık belirtiler, mononöritis multiplks, serebrovasküler olaylar), kardiyovasküler (konjestif kalp yetmezliği ve hipertansiyon) ve gastrointestinal (gastrointestinal kanama ve infarkt) belirtiler oluşabilir. Klasik PAN genellikle akciğerleri etkilemez. Renal tutulum olduğunda, tipik olarak preglomeruler arterleri tutarak renal hipertansiyon, renal yetmezlik, artmış BUN, azalmış kreatinin klirensi oluşurken, glomerulonefritsiz ise daha küçük damarların belirtisini yansıtır. Testiküler ağrı ve hassasiyet daha çok hepatit-ilişkili PAN için tipiktir. Deri

lezyonları PAN hastalarının %60'ına varan oranlarda gelişir (Çoğu kaynakta %15-50). Bazı olgularda sistemik PAN'ın ilk belirtisi olabilir. Kutanöz lezyonlar tipik olarak bacaklarda, daha az kol ve gövdede gözlenir. Palpabl purpura oluşabilir, ancak küçük damar tutulumu sonucudur. Tipik livedo retikularis ve livedo rakemoza (fiks solmayan livedo veya "yıldız patlaması" paternde livid-hemorajik retiküler çizgiler) lezyonlar oluşabilir. Livid alanlar sıklıkla el ve ayak parmaklarını da tutar. Subkutanöz nodüller 0.5-2 cm çapında olup, tutulan yüzeysel damarlar boyunca ilerleyen nodül kümeleri tipiktir ve "pinched out=Çimdik" ülserlere yol açar. Üstteki deri açık kırmızı-mavi veya normal olabilir. Bu nodüller tipik alt ekstremitte ve ayak sırtında gözlenir. Dijital nekroz ve gangren, orta çaplı el ve ayak parmağı damarlarının tutulumu sonucudur. Histolojik incelemede damar duvarında fibrinoid nekroz, polimorf panarteritis ve periarteritis oluşup, tromboz ve oklüzyona yol açar. Histolojik sonuçlar en tipik derin subkutan nodül alınımında elde edilir. Yoksa küçük damar lökositoklastik vaskülit şeklinde damar duvarında nekroz ve tromboz bulguları saptanabilir. Sıklıkla nötrofilik lökositosis, anemi, artmış eritrosit sedimentasyon hızı, hematüri, proteinüri saptanır. Birçok hastada arteriyel inflamasyon hepatik, renal ve visseral damarlarda anevrizmal dilatasyonlara yol açarak anjiyografide gözlenebilirken, bu durum PAN için spesifik değildir. P-ANCA erken çalışmalarda PAN hastalarında bulunabilirken, daha sık mikroskobik polianjiitte gözlenir. Şimdiki sınıflamada PAN'ın ANCA ile ilişkili olmadığı kabul edilmiştir. ANCA, RF ve ANA negatif saptanır. Ayırıcı tanıda diğer sistemik vaskülit ve pannikülitler dışlanmalıdır. Akciğerin nongranülomatöz vaskülit bulunduğunda veya nekrotizan glomerulonefrit varlığında mikroskobik polianjiit tanısı düşünülmelidir. Sistemik kortikosteroidler ana tedavi iken, şiddetli olgularda siklofosamid eklenebilir. Viral hepatit ilişkili olgularda antiviral tedavi sonrası uygulanabilir (7).

Kutanöz PAN: Benign kutanöz PAN veya nodüllü livedo olarak PAN'ın iyi prognozlu nadir varyantı şeklinde adlandırılmaktadır. Kutanöz PAN, başlıca deriyi tutar. Bazı olgularda başlangıçta veya daha sınırlı sistemik PAN formu ortaya çıkabilir. Sistemik

PAN gibi ateş, kırgınlık, artralji, hafif muskuler ve periferik nöral tutulum olabilirken, diğer sistemler etkilenmez. Deri lezyonları sistemik PAN gibidir, ancak subkutan nodüller daha sık olup, sıklıkla alt bacaklarda lokalizedir ve bazen proksimallere ve kollara yayılabilir. Nodüller ağrılı olup, ülser olabilir. Nodüller bazı olgularda daha az belirgindir. Ek bulgular olarak "yıldız patlaması" livedo retikularis lezyonlarıyla birlikte aktif nodül ve livedo içinde inflamasyon gözlenir. Prognoz iyi olup, bazen uzun sürerek tekrarlayabilmektedir. Histolojik inceleme sistemik PAN gibidir (16).

Psödovaskülitler

Purpura fulminans: Bu terim literatürde farklı, ancak üst üste binebilen durumlar için kullanılmaktadır. Genellikle DİC (dissemine intravasküler koagülasyon) veya septik şokun deri belirtilerinde kullanılmasına karşın, geniş spektrumlu antibiyotik ve cerrahi tedavi gereken nekrotizan fasiit, Fournier gangreni gibi dissemine nekrotizan infeksiyonlarda da kullanılabilir. Şimdiki sınıflamada üç grup gerçek purpura fulminans tablosu olup; DİC ile birlikte akut infeksiyon, infeksiyonsuz protein C ve S eksikliği nedeniyle oluşan neonatal purpura fulminans ve idyopatik postinfeksiyöz purpura fulminansdır. Septik purpura fulminansa geniş spektrumlu mikroorganizmalar neden olurken, en sık Neisseria meningitidis, takiben streptokok ve stafilokokus aureus türleri ve değişik gram-negatif mikroorganizmalar etken olabilir. Purpura fulminans başlangıçta palpabl purpura şeklinde olabilirken, hızlıca akral bölgelerde geniş alanları tutar ve deri tutulumundan önce yaklaşık %50 hastada pnömokokal sepsis gibi septik şok başlangıcı olabilir. Peteşi, hemorajik papül ve plaklar, vezikül, bül, püstül ve nodüller gözlenebilir. Hemorajik alanlarda ekimoz tüm parmak veya eli etkileyip morumsu veya siyah nekroz oluşabilir ve bunlar kuru nekroz (eskar) veya gangrene ilerleyebilir. Bu alanlar tipik olarak orta çaplı vaskülitlerden daha geniş olup, genellikle simetrik (simetrik gangren), keskin sınırlı ve coğrafik dağılımlı irregüler formda gözlenebilmektedir. Sadece akral alanları tutmayıp, basınç alanları, dudak, yanak, gövdeyi de geniş bir şekilde etkileyebilir. Septik purpura fulminansta farklı paternde deri nekrozu

gözlenebilir, distal uçlar veya akral alan kısmı şeklinde parmaklar, kulak veya burundan başlayarak proksimale doğru ilerler. İdyopatik purpura fulminans, uyluk, kalça ve gövdeyi tercihen etkiler. Laboratuvarında fibrinojen, D-dimer, platelet, protrombin zamanı, aktive tromboplastin zamanı, protein C, protein S ve antitrombin 3 seviyeleri gibi koagülasyon parametreleri istenir. Purpura fulminans yüksek mortalite oranı olan, amputasyon, parmak ve ekstremitelere kaybı gibi sekel bırakabilen ciddi bir durumdur (7).

Embolik durumlar: Septik emboli, sepsisin akut başlangıcı dışında, subakut endokardit gibi genel durumun daha iyi olduğu tablolarda da oluşabilir. Ağrılı hemorajik nodüller parmaklarda genellikle distal falankslarda endokarditten köken alan infekte trombotik embolizasyon sonucu gözlenmektedir. Bunlar Osler nodülleri olarak bilinir. Diğer akral belirtileri, avuç içi ve ayak tabanında gözlenen peteşiler olan Janeway makülleridir. Bu gibi peteşiler splinter hemorajilere de yol açar. Küçük peteşiler akral alanlar dışında konjunktiva gibi mukoz membranlarda da gözlenir. Herhangi bir bakteriyel ajan deride septik trombüse yol açabilir veya hematojenik yayılımla deriye ulaşım merkezi nekroz ve ülserasyona meyilli hemorajik papül veya nodüllere neden olabilir. Bu palpabl purpuraya benzeyebilir ve septik vaskülitteki gibi histolojik incelemede gerçek vaskülit gözlenebilir. Geniş spektrumlu mikroorganizmalar bu gibi lezyonlara neden olabilir. Örneğin dissemine gonokok infeksiyonunda birkaç dissemine maküller ile birlikte hemorajik papül veya püstüller merkezi nekroz göstererek hemorajik olabilir. Bunlar ateş ataklarıyla birlikte akral dağılımının baskın olduğu şekilde gözlenir. Diğer bir örnek ise ektima gangrenozum olup, genellikle immunsuprese veya nötropenik bireylerde gelişirken, perianal gibi diğer vücut alanlarında da makül ve plaklar şeklinde başlayıp, hemorajik nekroz ve ülserlere dönüşebilir. Psödomonas aeruginosa sık etken iken, geniş spektrumlu bakteri ve mantarlar da benzer klinik tabloya yol açabilir. Embolik durumlar noninfeksiyöz etyolojide kolesterol embolisi veya atriyal miksomada gözlenebilir, akral dağılımlı hemorajik lezyonlara yol açabilir ve vaskülit ayırıcı tanısında çok önem taşıyabilmektedir (7).

Pigmente purpurik dermatozlar

1896'dan beri, bir grup pigmente purpurik erupsiyon dermatolojik literatürde tanımlanmaktadır. D eğişik klinik özellikte, benzer histopatolojik değişikliklerin bulunduğu tablolar kapillarit, purpura simpleks, vaskülitiz inflamatuvar purpura olarak tanımlanmaktadır. Nadir kronik benign dermatoz olarak peteşi, purpura ve deri pigmentasyonunda artış ile karakterizedir. Portakal-kahverengi, benekli, kırmızı biber benzeri diskolorasyondur. Nedeni bilinmemekle birlikte, hücrel immunité rol almaktadır. Geleneksel olarak beş klinik antite şeklinde; Schamberg purpurası (tipik alt ekstremitelerde kırmızı biber benzeri lekeler yapar), Majocchi purpurası (purpura annularis telenjektodes olarak adlandırılır), liken aureus (soliter altın-renkli purpuralı plak), Gougerot-Blum purpurası (tipik alt ekstremitelerde likenoid papüllerle seyreden purpura) ve ekzema-benzeri Doucas-Kapetanakis'in purpurası (kaşıntılı turuncu-renkli pigmentasyon) olarak ayrılır. Diğer farklı subtiplerinden Lowenthal'in kaşıntılı purpurası, liken purpurikus, geçici pigmente purpurik dermatoz, lineer pigmente purpurik dermatoz ve granümatöz PPD olarak tanımlanan varyantları bulunmaktadır. En sık alt ekstremitelerde bulunup, asemptomatik veya pruritik olabilir. Dermoskopik incelemede çok sayıda kırmızı-mor globüller veya noktalar purpurik ve sonra portakal-kahverengi zemin üzerinde gözlenir. Tüm kronik PPD'lar tabiatı gereği inflamatuvardır. Yaygınlığı, yoğunluğu ve inflamatuvar infiltratın dağılımının değişebilmesine karşın, daima üst dermiste lenfosit ve makrofaj yoğun infiltrasyon vardır. Lenfositler baskın olarak CD4+ helper fenotipinde olup, bazen CD1a+ dendritik hücreler de bulunur. Plazma hücreleri ve nötrofiller sporadik olarak bulunabilir. Kronik PPD'un lenfositik vaskülit veya en azından lenfositik kapillarit olup olmadığı konusu tartışmalıdır. Vasküler değişiklikler genellikle çok hafif, endotelial hücre proliferasyonu ve ödem, fokal karyorektik debris ve damar lümeninin daralması bazen aktif lezyonlarda gözlenir. Belirgin lökositoklastik vaskülit özellikleri (lökositoklazi ve damar duvarı fibrinoid nekrozu) yoktur. Kırmızı kan hücresi ekstrasvazyonu erken lezyonlarda papiller dermiste, matür lezyonlarda dermal papillada makrofajlarda değişik dereceli hemosiderin depolanması tipik bulgular olup histolo-

jik tanı için önemli kriterlerdir. Hemosiderin depolanmasının değişik derecelerde olabileceği ve erken lezyonlarda minimal olduğu düşünülmelidir. Tanı için histokimyasal Perls boyası ile demir (hemosiderin) ve Masson-Fontana ile melanin pigmenti varlığı dışlanması ile doğrulama yapılır. Dermiste hemosiderin depolanması sadece üst dermiste oluşurken, staz dermatitinde tüm dermal tabakalarda olup ayırımıda kullanılır. Diğer kullanışlı ayırım ise staz dermatitinde yüzeysel dermiste tipik kalın duvarlı damar proliferasyonudur. Hemoraji, lökositoklastik vaskülit varlığı sıklıkla ayırıcı tanıda düşünülürken, lökositoklastik vaskülitte inflamatuvar infiltrat nötrofil ve eozinofille birlikte lökositoklazi içerip, damarlarda fibrin depozitleri ve bazen belirgin nekroz gözlenir. PPD'un histolojik görünümü yama-evre Kaposi sarkomuna benzeyebilir, ancak önde gelen belirtisi dermal lenfanjiektazi ve peritümöral plazmositoz ile PPD'lardan ayırım sağlanabilir ve endotelial hücrelerde HHV-8 bulunur. Mikozis fungoides bazen purpurik lezyonlarla seyrederek ve nadiren başlangıçta PPD olarak gözlenip belirgin mikozis fungoidese dönüşüm sağlar. Hem mikozis fungoides hem de PPD'te epidermis alt yarısında soliter lenfositler, çok küçük birikimler şeklinde oluşabilirken, geniş intraepidermal lenfosit grupları epidermisin herhangi bir yerinde ve çoğu lenfosit ise üst spinöz tabakada bulunursa MF tanısını doğrular. MF'te intraepidermal lenfositler normalden daha büyük olup, kural olarak değişen derecede nükleer atipi içermektedir. PPD, histopatolojik olarak genellikle yama-dönem MF'ten ayrılırken, bazen ikisi arası ayırım güç bir şekilde yapılır. PPD'li 43 hastalık seride araştırmacılar monoklonalite ve azalmış CD7 ekspresyonunu 18 katılımcıda yüzey tutulum alanıyla korele bir şekilde saptamışlardır. Yaklaşık hastaların %40 kadarında ise MF ile uyumlu histopatolojik bulgular gözlenip, yaygın hastalıkta prognostik değerlendirmeler için T hücre gen rearanjmanları yapılması önerilmiştir. Histolojik farklılık kronik PPD'larda sayı, patern, lenfosit dağılımı ve siderofaj sayısı ile belirtilir. Schamberg hastalığı ve purpura annulare telanjiektodes veya Majocchi hastalığında, hafif-orta perivasküler ve interstisyel lenfositik infiltrat, mikst eritrosit ve siderofaj ekstrasvazasyonu saptanır. Epidermis genellikle değişmez, ancak bazen hafif spongiyoz gözlenebilir. Persistan ve yaygın olgularda spongiyoz ekzema

benzeri Doucas-Kapetanakis purpurasında olur. Bu tipte sıklıkla parakeratoz alanları eşlik eder. Bantbenzeri inflamatuvar infiltrat ve yoğun olarak liken aureus ve Gougerot-Blum'un likenoid purpurasında bulunur. İkinci varyantta belirgin lenfosit ekzositozu hafifçe spongiyotik epidermisin alt tabakalarında gözlenebilir. Halbuki liken aureusta sıklıkla ince tabaka şeklinde altta tutulmamış konnektif doku üzerinde epidermal yüzeyde inflamatuvar infiltrat (Grenz zone) bulunur. Nadir granülomatöz histolojik varyantı da tanımlanmıştır. Klinik ve histolojik farklılıkla PPD'lar arasında az olup, sıklıkla overlap gözlendiğinden dolayı ayırım güç olabilmektedir (7).

Schamberg hastalığı: Schamberg'in progresif pigmenter dermatozu, purpura pigmentosa progresiva veya Schamberg purpurası olarak adlandırılan en sık gözlenen PPD tipidir. Antite, ünlü Philadelphia dermatoloğu Jay Frank Schamberg tarafından (1870-1934) 1901 yılında purpura pigmentosa olarak tanımlanmıştır. Schamberg 15 yaşında bir erkek çocukta beş yıldır olan "diffüz, kırmızı-kahverengi, eleve olmayan, irregüler oval plaklar şeklinde iğne ucu boyutunda, kırmızı-kahverengi, nadiren eleve veya kırmızıbiber benzeri benekler şeklinde lezyonlar tanımlamıştır. Tüm yaşları etkileyebilen bu tablo, nadiren puberteden önce gözlenir ve erkeklerde siktir. Nadiren ailesel olgular tanımlanıp, küçük bir hasta grubunda genetik faktörler suçlanmıştır. Bazı olgularda ilaçlar, venöz hipertansiyon, yerçekimsel bağımlılık, kapiller frajilite, yün ve giysi boyaları gibi kontakt allerji, travma veya egzersiz suçlanmıştır. Tipik olarak bacaklarda oluşurken, bazen diğer vücut alanlarına yayılabilir. Genellikle irregüler her iki tarafta birkaç veya daha fazla lezyon şeklinde tanımlanır. Deri değişiklikleri multipl oval veya irreregüler plak ve yamalar olarak portakal rengi-kahverengi lezyonlar şeklindedir. Bazen plaklar koyulaşırken, bazen de spontan geriler. Renk hemosiderine bağlı, kırmızıbiber şeklinde maküller olarak eski lezyonların kenarlarında ortaya çıkabilir. Maküller peteşi şeklinde diyaskopiyle persiste olabilir. Hastalık kronik olup, yıllar içinde gerilerken, genellikle asemptomatiktir. Schamberg hastalığının subgrubu geçici PPD veya Schamberg-benzeri dermatit olarak adlandırılıp, geçici PPD kaşıntılı ve başlangıçtan birkaç ay sonra gerileme eğilimi bulunmaktadır. Birçok topikal ve sistemik ilaçlar tutarlı sonuç bırakmaksı-

zın denenebilir. Kolşisin tedavisi klinik belirtilerin rekürrensini önlemek için başarılı bir şekilde kullanılmaktadır. Anektodal olgularda yüksek doz vitamin C'nin başarılı bir şekilde kullanılabileceği bildirilmiştir. Pentoksifilin başarılı bir şekilde kullanıldığı saptanmıştır. Darbant-UVB tedavisinin etkili olabileceği düşünülmüştür. Bir olguda PUVA'ya dramatik yanıt alınmıştır. Pulse light floresan teknolojisine ileri evre beş hastanın iyi yanıt verdiği gözlenmiştir (17).

Majocchi purpura: Majocchi'nin purpura annularis telanjiektodesi veya purpura annularis telanjiektodes, Majocchi kapillaritisi, Majocchi hastalığı veya Majocchi purpurası PPD'unun daha nadir gözlenen varyantıdır. Domenico Majocchi (1849-1929) 1896 yılında 21 yaşındaki erkek hastada alt ekstremitelerde nadir gözlenen yavaş ilerleyen bir hemorajik erupsiyon tanımlamıştır. Hastalığı "purpura annularis telanjiektoides" olarak tanımlamıştır. PATM çoğunlukla çocuk ve genç erkekleri etkilerken, kadınlarda daha nadirdir. Nedeni bilinmemektedir. Viral veya bakteriyel infeksiyonlar bu durum için risk faktörüdür. Hastalığın orjininde bazı ailelerde tanımlandığı için genetik faktörler düşünülmüştür. Aspirin, karbamazepin, asetaminofen gibi ilaçlar sık etken olarak gözlenebilir. Yerçekimi ve artmış venöz basınç da düşünülmüştür. Lezyonlar her iki bacakta simetrik gözlenip, punktat telanjiektatik maküller annuler, hiperpigmente plaklara ilerleyip, merkezi temizlenme ve nadiren atrofi ortaya çıkar. Plaklar iyi sınırlı 1-3 cm çaptadır. Zamanla lezyonlar yayılıp kalan vücut kısımlarını kaplayabilir. Lezyonlar ağrılı veya kaşıntılı değildir. Tedavi güç olup, ana tedavi topikal steroidlerdir. Eğer lezyonlar yaygınsa sistemik steroidler kısa süre verilebilir. Bazı yazarlar darbant-UVB ve PUVA tedavisinin etkin olduğunu saptamıştır. Dirençli olgularda askorbik asit, antihistamin, stanozolol, griseofulvin, siklosporin, kolşisin, destekleyici çoraplar ve karbondioksit kar kullanımı önerilmektedir. Metotreksat konservatif tedaviye yanıt vermeyen hayli semptomatik olgularda alternatif yöntem olarak kullanılabilir. Prognozu genellikle iyi olmasına karşın, lezyonlar yıllarca kalabilir (7).

Doucas and Kapetanakis'in Ekzema-benzeri purpurası: EPDK veya ekzematoid purpura, ekze-

matoid-benzeri purpura, kaşıntılı purpura veya dissemine pruriginöz anjiyodematit, PPD'in subtipi olup, purpurik yüzeyde ekzematöz değişiklikler gözlenir. Christoforus Doucas (1890-1974) ve Joanis Kapetanakis (1913-1987) ilk kez 1953 yılında tanımlamıştır. Klinik bulguları benzer, ancak Gougerot Blum'un pigmente purpurik likenoid dermatiti ve Schamberg purpurasının aynısı olmayan 49 hastada tanımlamışlardır. PPD'li 174 olgunun retrospektif analizinde Doucas and Kapetanakis'in ekzema-benzeri purpurası olguların %10'unda tespit edilmiştir. Aynı derlemede ortalama yaş 54.2 ve hafif kadın baskınlığı saptanmıştır. EPDK çocuklarda nadirdir. Risk faktörleri ise bilinmemektedir. Artmış venöz basınç, kapiller frajilite, anilin boyasına bağlı kontakt dermatit, egzersizler, fokal infeksiyonlar, kimyasal gıdalar ve alkol tüketimi suçlanmıştır. İnflksimabın EPDK'yi uyardığı gösterilmiştir. Doucas and Kapetanakis subtipi olan PPD, klinik olarak benzeri ancak yayılımı geniş, ekzematöz görünümde, plak yüzeyleri kepekli ve kaşıntılı olarak tanımlanmıştır. Gövde sıklıkla ekstremitelerle birlikte tutulur. Doucas ve Kapetanakis lezyonları birbirine yakın hemorajik noktalar olarak tanımlayıp, her birinin kırmızı renkte, iğne ucu boyutunda basınçla solmadığını bildirmiştir. Daha sonra erupsiyon kahverengi-sarı rengine dönüp, tedricen kaybolur. Bununla birlikte yeni erupsiyonlar açık kırmızı renkte benzer gidişatı takiben gözlenebilir. Lezyonlar oldukça kaşıntılı olup, likenifikasyon gelişebilir. Değişik tedavi seçenekleri EPDK'ta denenmiş olup, darbant-UVB ve PUVA tedavileri etkili bulunmuştur. Diğer tedaviler arasında topikal steroidler ve takrolimus bulunur. Sistemik ajanlar arasında oral siklosporin, griseofulvin, oral biyoflavonoid ve askorbik asit yer alır. Semptomatik tedavide antihistamin, kortikosteroid ve destekleyici çoraplar bulunur (7).

Liken aureus: Liken purpurikus veya lokalize pigmente purpurik dermatit varyantı olarak tanımlanan bu nadir durum, PPD olarak sınıflanmaktadır. İlk liken aureus olgusu 1958 yılında tanımlanmıştır. Sonra lokalize persistan PPD formu olarak adlandırılmıştır. Genellikle genç bireylerde olmasına karşın, yaşlılarda da gözlenebilir. Hem erkek hem de kadınlar etkilenebilir. Bununla birlikte erkeklerde yüksek sıklıkta gözlenebileceği ileri sürülmüştür. Tüm dünyada gözlenebilen bu durum, ırksal veya

etnik baskınlık göstermez. Etiyolojisi bilinmemekle birlikte, risk faktörleri arasında variköz venler, travma öyküsü düşünülmekte, ancak tüm olgularda bunlara rastlanmamaktadır. İlaçlar da nedenlerden biri olabilir. IFN-alfa ve ribavirin kombinasyonu kullanılan bir olguda gelişmiştir. Aniden başlayıp, genellikle alt ekstremiteleri tutar. Sıklıkla variköz venlerin üzerindedir. Nadiren kol ve gövdede oluşur. Unilateral, genellikle soliter lezyon veya lokalize grup yapan hiperpigmente lezyonlar şeklinde gözlenir. Deri lezyonları makül, papül veya plak şeklinde değişik çaplarda altın rengi-kahverengi, pas, bakır rengi veya mor gözlenebilir. Plaklar iyi sınırlıdır. Peteşi plakların etrafında gözlenebilir. Lineer veya segmental liken aureus formları bildirilmiştir. Lezyonlar çoğu olguda asemptomatik olup, etkilenen alanlarda lokal ağrı veya kaşıntı olabilir. Dermoskopide diffüz bakır rengi zemin (dermal lenfositik infiltrat), kırmızı globüller, yuvarlak veya oval noktalar şeklinde plaklar (dilate kan kapillerleri), bazı gri noktalar ve ağ şeklinde bağlantılı pigment çizgiler (bazal tabakada hiperpigmentasyon ve pigment inkontinansı) saptanır. Ayırıcı tanıda diğer pigment purpurik erupsionlar, travmatik morarmalar, ilaca bağlı purpura, kontakt dermatit, mikozis fungoides ve atipik histiositoz formları düşünülebilir. Liken aureusta topikal tedavide potent kortikosteroid kremler kullanılır. Bazı yazarlar inepektif bulmaktadır. Diğer tedavi yöntemleri arasında günde iki kez lokal kalsinörin inhibitörleri ve PUVA bulunur. Venöz stazla ilişki saptanırsa tedavi edilmelidir. Şiddetli kaşıntılı olgularda oral antihistaminler topikal tedaviye eklenmelidir. Prognoz genellikle iyi olmasına karşın, bazen tedaviye rağmen kronik ve rekürren olabilir. Yüzü etkilenen olgularda kozmetik kaygıyla emosyonel stres oluşabilir. Bazı yazarlar liken aureusun klonal dermatoz spektrumunda olabileceği ve MF'in ekarte edilmesi gerektiğini düşünmektedir. Hastaların yakın takibi önerilmektedir (18).

Gougerot-Blum sendromu: Pigmente purpurik likenoid dermatit veya Gougerot-Blum'un pigment purpurik dermatiti olarak adlandırılan, PPD formudur. Bu kapillarit nadir, benign ve genellikle kaşıntılı olarak gözlenir. Gougerot-Blum sendromu, kronik remisyon ve ataklarla seyreder. Henri Gougerot (1881-1955) ve Paul Blum (1878-1933), 1925 yılında

bu nadir antiteyi ilk kez bildirmiş ve "purpura angioscleroux prurigineux avec elements lichenoides" olarak tanımlamıştır. 1929 yılında ek dört olgu şeklinde pigment ve purpurik likenoid dermatit, ayrı bir klinik antite olarak kabul edilmiştir. Erkek baskınlığı olup, 40-60 yaşlar arasında sık etkilemektedir. Diğer PPD'in tersine etyopatogenezi açık değildir. Bir olguda diltiyazem hidroklorid ile lezyonlar kaybolmuştur. Alt ekstremiteleri sık etkiler. Bazı olgularda bir bacak tutulurken, diğerlerinde kol ve gövdeye yayılabilir. Gougerot-Blum sendromu, progresif pigment purpuraya benzer, ancak karakteristik parlak hafifçe kabarık likenoid papüller birleşir ve kalınlaşır. Wickham çizgileri bulunmayıp, lezyonlar kaşıntılıdır. Likenoid terimi histolojik özellikten çok, klinik görünümü tanımlar. Birçok olguda topikal steroidlere hızlı klinik yanıt bildirilmiştir. Gougerot-Blum hastalığı olan yedi olguda, PUVA tedavisi ile tam gerileme sağlanmıştır. UV ışığı lenfositlerin fonksiyonunu ve dağılımını değiştirip epidermal Langerhans hücrelerini azaltır. Diğer imkan ise darbant-UVB tedavisi olup, daha az yan etkiyle uygulanabilir (7).

Granüloamatöz pigment purpurik dermatoz varyantı: Bu varyant ilk kez 1996 yılında tanımlanmıştır. Bu zamandan beri 17 ilave olgu bildirilmiştir. Etiyolojik teoriler arasında hiperlipidemi bulunmaktadır. Diğer PPD'lar gibi kronik olup, lezyonlar bacakta gözlenir. Konvansiyonel tiplerin tersine ayak dorsallerinde en sık tutulum yeri olarak tanımlanmış, ancak diğer vücut alanlarında da gözlenmiştir. Klinik görünümde persistan kırmızı-kahverengi makül ve papüller vardır (7).

Lowenthal'in kaşıntılı purpurası: Alphonse Lowenthal (1903-1983), Lowenthal'in kaşıntılı purpurası veya dissemine pruriginös anjiodermatit, 1954 yılında "oldukça ani başlangıçlı purpura" olarak tanımlamıştır. Bu durum simetrik olarak ayak bileklerinin ön ve yanlarında başlayıp yukarı doğru yayılır. Kaşıntılı purpura oldukça nadir olup, çoğu yazar Schamberg hastalığının kaşıntılı varyantı olduğunu düşünmektedir (7).

Unilateral lineer kapillaritis: Kuadrantik kapillaropati veya unilateral pigment purpurik erupsion olarak da tanımlanan bu tabloda yaygın lineer veya

segmental pigmente purpurik maküller gözlenir ve iyi prognozlidir (9).

LE'da Akral Deri Bulguları

Lupus eritematosus (LE) değişik kutanöz belirtileri olan bir hastalıktır. Fotosensitif reaksiyonlar, oral ülserler, alopesi, ürtiker, vaskülit, vezikülo-büllöz lezyonlar, akral değişiklikler, kutanöz müsinöz ve kutanöz kalsinosis gibi bazı deri belirtileri lupus eritematosus için spesifik değildir. Diğer deri bulguları ise spesifik olup, sadece lupus eritematosus hastalarında gözlenir. Bu LE spesifik hastalıklar arasında akut kutanöz LE, subakut kutanöz LE, diskoid LE gibi bazı kronik formlar yer alır. Deri biyopsisi LE-spesifik deri lezyonlarını taklit eden diğer hastalıklardan ayırım yapmaya yardım etmektedir. Akral deri lezyonları LE'da spesifik ve nonspesifik olarak iki grupta incelenebilmektedir (15).

Spesifik Akral LE Lezyonları: Akut kutanöz LE ekstremitelerde genellikle güneş gören alanlarda gözlenir. Kızarıklık sıklıkla sistemik hastalık aktivitesiyle ilişkilidir. Bazı olgularda viral ekzantem, ilaç erupsiyonu veya dermatomyozite benzeyebilir.

Subakut kutanöz LE ise sikatrissiz, fotosensitif bir dermatozdur. Fotosensitivite subakut LE hastalarının %85'inde bulunur. Lezyonlar güneş gören alanlarda özellikle kol ve el dorsallerinde gözlenir. Ayırıcı tanıda eritema annulare sentrifigum, eritema multiforme, pitriyasis rozea, eksfoliyatif eritroderma, toksik epidermal nekroliz düşünülmelidir. Rowell sendromu subakut kutanöz LE ile birlikte eritema multiforme beraberliği olup La/SS-B antikoru saptanmaktadır (8).

Diğer spesifik lezyonlar akral annuler lezyonlardır. Annuler formda lezyonlar periferil ilerleyip, eritem kenarlarında ince skuam saptanır (9).

Kronik kutanöz LE (Diskoid LE=DLE), en sık gözlenen LE tipi olup, olguların %60-80'ini oluşturur. DLE olgularının %25'inde SLE gözlenirken, SLE olgularının %20 kadarında DLE lezyonu bulunmaktadır. DLE lezyonları sıklıkla saçlı deri, yüz ve kulaklarda bulunur. Bazen de akral bölgelerde oluşabilir. Klasik DLE lezyonları sıklıkla bu olgularda vardır. Nadiren hipertrofik/verruköz DLE,

siğil-benzeri-DLE, arkuat plantar plaklar, rekürren palmar hipertrofik lezyonlar, ülserle plantar keratoderma, livedoid palmoplantar keratodermayla ilişkili akkiz iktiyozis, LE profundus/LE panniküliti, liken benzeri lezyonlar da oluşabilir (9).

LE/Liken planus overlap sendromu: Bu nadir durum klinik, histolojik ve immunpatolojik olarak hem LE hem de liken planus özelliklerini gösterir. Palmoplantar tutulum sıklıkla ağırlı, merkezi atrofik, mavi-kırmızı veya hipopigmente, geniş, skuamli plaklarla karakterizedir (7).

Chilblain LE: Bu morumsu plak/nodüller ve ödematöz deriyle karakterize olup, sıklıkla akral bölgelerde soğuk temasıyla oluşur. Sporadik iki ailede otozomal dominant kalıtmıli chilblain LE tanımlanmıştır. Ailesel chilblain LE'da iki adet 3'-5'ekzonükleaz onarım enzimi kodlayan missense mutasyon tanımlanmıştır (8).

Neonatal LE: Oldukça nadirdir. Deri bulguları subakut LE'a benzerdir. Neonatal LE'lu dört haftalık bir erkek çocukta ayağın plantar yüzlerinde nodül ve papüller tanımlanmıştır. Diğer iki olgu bildirisinde ise güneşten korunan genital deri ve ayak tabanında eritematöz papüller gözlenmiştir (9).

Nonspesifik LE deri bulguları

LE'da nonspesifik deri bulguları akral bölgelerde oluşabilir.

Kutanöz vasküler hastalık: Vaskülit (Lökositoklastik vaskülit, PAN-benzeri), vaskülopati (Degos hastalığı-benzeri lezyonlar, sekonder atrofi blans), periungual telenjektazi, livedo retikularis, tromboflebitis, Raynaud fenomeni, eritromelalji, bacak ülserleri, dijital nekroz ve diğer bulgular olarak ise sklerodaktili, romatoid nodül, kalsinosis kutis, LE-nonspesifik büllöz lezyonları, ürtiker, papülonodüller musinosis, kutis laksa, anetoderma, akantosis nigrikans, liken planus, fotosensitivite, chillblain (perniyö) gözlenebilir (15).

Sklerodermada Akral Lezyonlar

Sistemik skleroz veya mikst konnektif doku hastalıklarında akral ülserler sık gözlenen belirtiler olup,

ampütasyon, fonksiyon kaybı gibi Raynaud fenomenine sekonder bulgulara yol açabilmektedir. Bu yüzden tüm mevcut medikal ve destekleyici tedbirler alınmalıdır. Adjuvan tedaviler arasında hiperbarik oksijen, bölgesel sempatik blokaj gibi iskemide kritik önemde olan oksijenizasyonu düzeltmek ve analjezi sağlamak için gerekli interdisipliner önlemler alınmalıdır (13).

Sklerodermanın klinik belirtileri arasında elde Raynaud fenomeni, kalsinosis kutis, sklerodaktili ve telenjiektazi gözlenmektedir. Hastalığın ilerlemesiyle kutanöz ve eklem kontraksiyonları, akro-osteoliz, parmak ucu nekrozu ve yaygın dijital ülserasyonlar oluşabilir. Bu ağrılı ve sıklıkla ilerleyen lezyonlar fonksiyon kaybı ve şekil bozukluğuna yol açabilip, el cerrahisi müdahalesi gereken romatolojist ve fizyoterapistle optimal tedavinin sağlanabileceği durum ortaya çıkabilir. İlaç tedavisi fizik tedaviyle birlikte yapılmalıdır. Cerrahi tedavi öncesi ve sonrası da devam ettirilmelidir. Cerrahi tedaviler arasında infeksiyon tedavisi, kalsinosisin eksizyonu, atrodez, özellikle proksimal interfalangiyal eklemler için yapılabilmekte olan sempatektomi de içermektedir. Ampütasyon son seçenek olabilirken, zamanla yeterli tedaviyle ampütasyondan kaçınılıp fonksiyon düzelmesi ve semptomların azaltılması başarılabilir. Nonoperatif tedavi seçenekleri arasında davranışsal tedavi, kalsiyum antagonistleri, prostosiklin deriveleri, topikal nitratlar, pleksus anestezisi, stellat bloklar etkili olabilir. Son ilaç tedavileri arasında endotelin reseptör antagonistleri dijital ülserleri önlemede, fosfodiesteraz 5 antagonistleri Raynaud fenomeninde ve ülser iyileşmesini hızlandırmada kullanılmaktadır. Skleroderma tedavisinde multidisipliner tedavi konsepti geliştirilmesi önemlidir. Skleroderma hastalarında en erken klinik belirti Raynaud fenomeni iken, sonradan ekstremitelerde ödematöz şişlikler ve daha şiddetli olgularda sıklıkla ağrılı dirençli akral nekrozlar meydana gelmektedir. Topikal transdermal PG-E1 etil esterleri yama şeklinde bu tip lezyonların gerilemesinde faydalı olabilmektedir (14).

Skleroderma generalize veya lokalize olabilir. Sistemik sklerosis, generalize sklerodermanın eş anlamı olup, sklerodermanın diffüz kutanöz ve sınırlı

kutanöz formu olarak iki kısımda incelendiği göze çarpmaktadır.

Sistemik Sklerozda Akral Lezyonlar: En önemli deri belirtisi deri sklerozudur. Diffüz kutanöz sistemik skleroz daha hızlı seyrederken, sınırlı formu daha yavaş gelişir. Deri bulguları üç fazda incelenip, ödematöz, induratif ve atrofik faz şeklinde gözlenir. Ödematöz faz ağrısız, yumuşak doku şişliği ve sosis şeklinde parmaklarla seyrederek. İnduratif fazda parlak, sıkı, kalın deri yapısı tedricen gelişip, subkutanöz dokuya yapışıklıklar gözlenir. Bu nedenle kas, tendon ve eklem hareketleri kısıtlanıp, el parmaklarında fleksiyon kontraktürü gözlenir. Ayrıca telenjiektazi, ülserasyon, hiper veya hipopigmentasyon, kalsifikasyon, pulpa atrofisi ve deri eklerinde kayıp meydana gelir. Akral deri bulguları skleroderma üç klinik tipte oluşur (8).

Preskleroderma: Klinik olarak Raynaud fenomeni, tırnak yatağında telenjiektazi ve dijital iskemi (7).

Diffüz kutanöz sistemik skleroz: Akut deri bulguları arasında Raynaud fenomeni, el ve ayaklarda şişlik ve generalize kaşıntı gözlenir. Deri sertliği hızlı gelişip, akral bölgelerden gövdeye yayılır. Tırnak yatağı kapillerleri dilate veya görünmez olabilirken, elde telenjiektaziler oluşabilir (8).

Sınırlı kutanöz sistemik skleroz: Deri tutulumu sadece yüz, boyun ve ekstremitelerde distal bölgelerinde sınırlıdır. Bu tipte Raynaud fenomeni, deri bulgularında önce başlar. Tırnak yatağı telenjiektazileri ellerde oluşur. CREST sendromu (Kalsinosis, Raynaud fenomeni, özefagus dismotilitesi, sklerodaktili ve telenjiektazi) bu subgrupla ilişkilidir (14).

Raynaud fenomeni ise trifazik renk değişikliği ile giden, parmak uçlarında epizodik iskemiye bağlı tipik olarak soğuk havalarda gözlenen bir durumdur. İlk olarak vazospazma bağlı siyanoz sonunda ise hiperemi oluşur. Ağrı, uyuşukluk ve yanma gelişebilir. Raynaud fenomeni genellikle sistemik sklerozlu hastalarda oluşup, bu hastaların %95'inde bulunmaktadır. Sistemik sklerozlu hastalarda şiddetli Raynaud fenomeni, dijital ülser, iskemik demarkasyon bölgeleri ve dijital ampütasyona yol açabilir (8).

Lokalize Sklerodermada Akral Lezyonlar: Lokalize skleroderma heterojen bir grup hastalık olup, lineer veya lokal deri tutulumuyla seyreden, tipik sistemik sklerozun serolojik ve iç organ tutulumunun olmadığı bir tablodur. Lokalize sklerodermada akral lezyonlar arasında morfea, lineer skleroderma ve eozinofilik fasit yer alır (14).

Morfea: Lokalize deri kalınlığıyla karakterize birkaç cm çapında gövde, ekstremiteler veya yüz lezyonlarıyla seyreden tablodur. Morfeada akral bölgeler korunur. Ekstremitelerde lezyonlar oluştuğunda ise bileklerin distal bölgelerinde tutulum olmaz (8).

Lineer skleroderma: Bu nadir antite yüz veya ekstremitelerde sklerotik bant ve hiperpigmentasyonla karakterizedir (13).

Eozinofilik fasiit: Nadir bir hastalık olan fasiitin lokalize fibrotizan hastalığı olan bu durum ekstremitelerde şişlik ve ağrı şeklinde başlar. Sonra kol ve bacaklarda subkutan doku endurasyonu oluşup, nadiren el, ayak ve gövdede de ortaya çıkabilir. İç organ tutulumu ve Raynaud fenomeni ise gözlenmez (13).

Dermatomyozitte Akral Bulgular: Dermatomyozit nadir gözlenen inflamatuvar hastalık olup, sık gözlenen belirtileri arasında karakteristik deri bulguları ve kas güçsüzlüğü yer alır. Kırmızımsı veya mavimsi-mor yamalar güneş gören alanlarda bulunur. Bu tip lezyonlar eklem üzerinde ise Gottron papülleri olarak bilinir. Tırnak kıvrımı telenjiektazileri ve Raynaud fenomeni olabilirken, özellikle eklemler ve parmaklar üzerinde kalsinosis bulunabilir (9).

Romatoid Artrit Akral Bulgular: Romatoid artritte spesifik veya nonspesifik bir çok deri bulgusu oluşmakta, bunlar inflamatuvar hücrelerin aktivasyonu (nötrofil, lenfosit, makrofajlar), vaskülopati, vaskülit, akral deformite, ilaçlar gibi nedenlerle oluşabilmektedir. Spesifik bulgular, vasküler bozukluk bulguları, immun disfonksiyon bulguları, nötrofilik durumlar ve karışık durumlar gözlenebilir. Diğer yandan bazı spesifik durumlarda nekrobiyozla birlikte palizatik granülomlar oluşabilir. Romatoid artrit tedavisiyle ilişkili bazı sık ve nadir deri belirtileri de gözlenebilir. Romatoid nodüller, Raynaud fenome-

ni, romatoid vaskülit, piyoderma gangrenozum ve romatoid nötrofilik dermatoz akral bölgelerde oluşabilir.

Romatoid nodül: Romatoid artritli hastaların %25-50'sinde gözlenir. Romatoid nodüllere, yüksek romatoid faktör seviyesi eşlik ederken, romatoid artrit aktivitesi veya progresyonunu göstermez. Patogenezi bilinmemekle birlikte, pozitif HLA-DR4 varlığı genetik eğilimi göstermektedir. İlginç olarak metotreksat romatoid artrit tedavisinde kullanılmasına karşın, romatoid nodül gelişimine yol açabilmektedir. Lezyonlar deri renginde, mobil, birkaç mm veya cm çapında, bir veya birkaç sayıda sert ve ağrısız şekilde gözlenir. Nadiren ülserasyon veya infeksiyon lezyonlarda oluşabilir. Sıklıkla kol, parmak, saçlı deri, aşil tendonu ve sakral protrüzyonda ekstansör yüzlerde gözlenir.

Raynaud fenomeni: Romatoid artritte, Raynaud fenomeni %2.7-17.2 arası değişen oranlarda gözlenmektedir.

Romatoid vaskülit: Romatoid vaskülit, romatoid artritli hastaların %2-5'inde gözlenmekte iken, bazı otopsi serilerinde hastaların %25-31'inde saptandığı bildirilmiştir. Romatoid vaskülit başlangıçta 10-14 yıl sonra kan damarlarının inflame olup, güçsüzlük ve çaplarında artış nedeniyle ortaya çıkar. Lezyonlar arasında bacaklarda ülserasyon, periferik gangren ve tırnak yatağı infarkları bulunur. Sıklıkla romatoid faktör titresi artar. Romatoid vaskülit veya nöropati varlığı mortaliteyi artırır.

Romatoid nötrofilik dermatoz: Nadir ve kadınlarda sık gözlenir. Patogenezi açık olmayıp, şiddetli romatoid artritte lezyonlar en az beş yıl süreyle devam eder. Papül, ürtikeryal lezyonlar, plak ve eritematöz nodüller el ve kolların eklem ekstansör yüzlerinde ortaya çıkar (11).

Pigmentasyon Hastalıkları

Retiküler pigmentasyon hastalıkları nadir olup, literatürde 20'ye yakın Kitamura'nın retiküler akropigmentasyonu olgusu ve 10 civarı Dowling-Degos hastalığı bildirilmiştir. Benzer şekilde nadiren Dohi'nin akropigmentasyonu bildirisi bulunmaktadır. Kitamura'nın retiküler akropigmentasyonunda

palmar pit ve/veya çatlaklar olguların çoğunda saptanırken, bazen periorbital, genital koronal glans penis ve prepisyum pigmentasyonları da oluşur. Bazen bu pigmentasyonlar overlap şeklinde birlikte de görülebilmektedir (19). Benzer şekilde albinizm ve lip-tip vitiligo olgularında da akral depigmente maküller gözlenebilir (20,21).

4-Genodermatozlar

a-Darier-White Hastalığı: Keratosis follicularis olarak bilinen bu nadir deri hastalığı otozomal dominant kalıtmıdır. Bundan 120 yıl önce hem Darier hem de White tarafından ilk olarak tanımlanmış olup, sıklığı 1-9/ 100 000 arası değişmektedir. Başlangıcı genellikle 8-15 yaş arası olur. Klasik Darier hastalığında kötü koku, kahverengi, keratotik, siğimsi papüller özellikle seboreik bölgelerde gözlenirken, palmoplantar çukurcuklar, tırnak distrofisi ve özellikle yaz aylarında aktivasyon ortaya çıkar. Unilateral ve segmental varyanti nadiren oluşur. Çok az akral yüzeyleri tutan hemorajik Darier hastalığı olguları tanımlanmıştır. Çoğu hastada diğer özelliklerle birlikte hemorajik bül gelişimi gözlenmektedir. Hastalık tükrük bezi tıkanıklığı, renal ve testiküler agenezi, kemik kisti ve nöropsikiyatrik bozukluk ile birliktelik gösterebilir. Tanı papüler lezyonların biyopsisinde hiperkeratoz, papillomatoz, akantoliz, diskeratoz (crops ronds ve grains), epidermiste bazal tabakada küçük yarıklar (suprabazal kleft) gözlenmesiyle konur. Darier hastalığı, sarkoplazmik/endoplazmik retikulum kalsiyum pompası fonksiyon bozukluğuyla seyreden SERCA2 kodlayan ATP2A2 (ATPaz Kalsiyum transporte eden kardiyak kas yavaş seğirme 2) gen mutasyonu olup, kalsiyum iyonlarını sitozolden sarkoplazmik/endoplazmik retikuluma transferini sağlamakta ve kalsiyum transferinde ATP çifti hidrolizini katalize etmektedir. ATP2A2 mutasyonları Darier hastalarının %50 kadarında oluşabilmektedir. Bu gen kromozom 12q24.1 bölgesinde lokalizedir. Ekzon 15 mutasyonları en sık akral hemorajik tip Darier hastalığında saptanmaktadır. Lokalize Darier hastalığı tedavisinde genellikle emolyen, topikal retinoidler yeterli iken, sistemik retinoidler diffüz Darier hastalığında ilk seçenek tedavi olarak önerilmektedir (22-24).

b-Simetrik akral keratoderma: Simetrik akral keratoderma Çin'de ilk olarak tanımlanmış bir dermatoz olup, epidermal bariyer bozukluğu ile seyretmektedir. Simetrik, akral bölgelerde keratinizasyon bozukluğu ile karakterize olup, mevsimsel değişiklikler göstermektedir. Kahverengi hiperkeratotik plaklar el dorsumu, avuç içi, ayaklar, parmak dorsalleri, bilekler, diz ve dirseklerde gözlenir. Lezyonlar dramatik olarak beyazımsı şişlikler halinde suda ıslanma sonrası ortaya çıkar ve kışları spontan düzelme gözlenir. Hastalarda orta derecede transepidermal su kaybı artmaktadır. Benzer şekilde orta derecede deri hidrasyonu azalmıştır. Histopatolojik incelemede epidermal hiperkeratoz, akantoz, papillomatöz hiperplazi ve dermal lenfosit infiltrasyonu gözlenir (25).

c-Soyulan Deri Sendromu (Peeling Skin Sendromu): Bu sendrom, nadir resesif kalıtmıli iktiyo-ziform genodermatoz olup, yüzeysel deri soyulmasıyla karakterizedir. İki subtipi olup akral (APSS; OMIM 609796) ve generalize form (OMIM 270300) olarak adlandırılmaktadır. Generalize formu tip A (noninflamatuvar) ve tip B (inflamatuvar) olarak ayrılır. Son beş yıldır dört ailede sekiz soyulan deri sendromlu olgu tanımlanmıştır. Tanı klinik ve histopatolojik olarak konmaktadır. Hastalık başlangıç yaşı doğumdan çocukluk yaşına kadar değişmekle birlikte (ortalama 5.2 yaş), 7-35 yaşları arasında da (ortalama 23 yaş) gözlenebilmektedir. Erkeklerde daha fazla gözlenip erkek/kadın oranı 5/3 bulunmuştur. Çoğu noninflamatuvar generalize hastalık tip A olarak gözlenmektedir. Generalize tipte akral bölge tutulum şiddeti fazla olup, ihtimali otozomal dominant kalıtım paterni olup, yaşla birlikte düzelme saptanabilmektedir. Hastalık oral retinoid tedavisine kötü yanıt verir. Sıklığının bildirilenden daha fazla olduğu düşünülmekte ve mutasyonel analiz yapılmasının önemli olduğu düşünülmektedir (26).

d-Akro-renal-oküler sendrom: Bu sendromda akral, renal ve oküler defektler oluşurken, akral anomaliler arasında hafif hipoplastik başparmağın distal kısmı, interfalangiyal eklemde hareket kısıtlılığı, şiddetli baş parmak hipoplazisi ve preaksiyal polidaktili oluşabilmektedir. Böbrek anomalileri arasında hafif malrotasyonlu veya füzyon olmadan

çapraz renal ektopi, vezikoüretal reflü, mesane divertikülü gibi diğer üriner yol anomalileri yer alır. Oküler belirtiler arasında tam göz kolobomu, optik sinir kolobomu, pitoz ve Duane anomalisi bulunmaktadır. Bu sendromlar otozomal dominant yüksek penetranslı ve değişken ekspresyonda kalıtmalıdır. Dermatogliflikler anormal olup, triradyus anomalisi tüm hastalarda mevcut olup, bazı olgularda yüksek TCR kombinasyonu, tenar A line çıkışı ve nadir interdijital alan dört paterni saptanmaktadır (27).

e-Palmoplantar keratodermalar: Fokal, diffüz ve punktat konjenital palmoplantar keratodermalar da akral hiperkeratoz ayırıcı tanısında düşünülmelidir (28).

Malig niteler

A-Yumuşak Doku Tümörleri: Morfogenezine göre benign, ara ve malign neoplazm potansiyeline göre fibröz tümörler akral bölgelerde oluşabilir (29).

I-Fibröz ve İlişkili Benign Lezyonlar: Benign lezyonların ontojenik sınıflaması fibroblastik veya fibroblast-benzeri morfogenezine dayanır. Daha spesifik olarak bu proliferasyonlar fibroblast veya dendritik stromal hücreleri değişen oranlarda içerir. Dermal dendritik hücreler, CD34+ ve F-13a+ olarak iki gruba ayrılabilirken, histolojik olarak fibroblastlara benzeyip, çentikli veya yıldızlı hücre benzeri, ince, amofilik sitoplazmalı, ince kromatinli dikdörtgen nükleuslu, bir veya bir nokta-benzeri nükleoluslu yapılarla karakterizedir. Spesifik immunofenotip eksikliği olmasına karşın, fibroblastlar aktive olduğunda düz kas aktini (SMA) eksprese eder ve myofibroblast olarak isimlendirilir. CD34, F-13a ve SMA kombinasyonu eksprese eden tümörler bu başlık altında incelenmektedir. Fibroblastlardan kollajen senteziyle fibröz yoğunluk sonucu klinik olarak palpasyonda sert ve makroskopik olarak gri-beyaz veya beyaz-esmer sert kesit yüzeyi göstermesine yol açar. Bu antitelerde metastatik potansiyel olmayıp basit eksizyon yeterlidir (29).

a-Tendon kılıfının fibromu: Tenosinoviyal fibrom olarak da bilinen bu tümör, derin doku planında tendon kılıflarını tutar. Geniş yaş aralığını etkilerken, en sık 3-5 dekatlar arasında gözlenir ve

erkekler sık etkilenir. Lezyonlar parmaklardaki tendonları (%49) ve özellikle baş parmağı tutarken, taban eller (%20) ve bilekleri (%12) etkiler. Hastalar yavaş büyüyen, hafifçe hassas ve iki cm'den büyük olmayan kitleler ile başvururlar. En sık klinik tanı gangliyon kisti olarak konur. Beş olgudan birinde tümör tekrarlayabilir. Mikroskopik muayenede düşük konsantrasyonda işi hücrelerle birlikte iyi sınırlı kollajenöz lezyon izlenir. Bazen işi hücreler C veya S şeklinde patern yapıp, nodüler fasiite benzebilir. En belirgin bulgusu yarık-benzeri, elonge çizgili kleft veya periferik damarlar olup, SMA ekspresyonu beklenir. Kısıtlı moleküler verilerde t(2;11) translokasyonu desmoplastik fibroblastomdaki gibi gözlenip neoplastik olduğu desteklenirken, bazıları reaktif patogenezi kabul etmektedir (30).

b-Akral anjiyofibroma (Fibrokeratoma): Klinik olarak farklı, mikroskopik özellikleri birleşen bir antitedir. Literatürde aynı hastalık için "akkiz dijital fibrokeratoma", "akkiz periungual fibrokeratoma" ve "sarımsak dişi fibromu" gibi gereksiz birçok terim kullanılmaktadır. Tüberosklerozla ilişkili fibromların bile aynı spektrumda olduğu iddia edilmektedir. Klinik olarak bu lezyonlar genellikle tek kubbe şeklinde veya boynuz şeklinde birkaç mm çapta ve özellikle parmaklarda bulunur. Çok sayıda veya multilobüle fibromlar tüberosklerozda subungual veya periungual olabilir. Klinik olarak klinik horn veya ekstra parmak olarak tanımlanabilirken, ekstraparmak genellikle doğumda beşinci parmak tabanında ve epidermise dikey olarak saptanır. Çok sayıda ince duvarlı damarlar içerir. Yıldızlı fibroblast benzeri hücreler tüm lezyon boyunca baskın bir şekilde yayılır. Bu lezyonlarda sinir uçları olmayıp, ekstra parmaktan ayırımı yapılabilir. İmmunohistokimyasal olarak bazı F-13a ekspresyonları gözlenir. Moleküler genetik veriler eksik olup, nadir olgularda Rb aberasyonları saptanabilir. Zor lezyonların eksizyonu için değişik teknikler bulunur (31).

c-Parmakların fibro-osseöz psödötümörü: Bu tablo miyozitis ossifikans terimini tamamen koruyan ve mikroskopik olarak neredeyse idantik bir durumdur. Geleneksel literatürde parmakların fibro-osseöz tümörü hızlı büyüyen, sıklıkla ağrılı lezyonlar şeklinde proksimal falanksta orta ve işaret parmaklarında fuziform şişlik oluşturan genç eriş-

kinlerde gözlenen bir tablodur. Çok nadiren ayak parmakları da etkilenir. Sıklıkla travma öyküsü bulunurken, çoğu hastada ağrısızdır. Klinik ayırımı ekzositoz, nadiren ülser ve çok ekzotik ihtimal ?? olarak düşünülür. Kesi yüzeyinde kırmızı-esmer ve kumlu kalsifikasyonlar, diğer fibröz tümörlerden ayırım sağlamaktadır. Mikroskopik görünüm subkutanöz, multinodüler, fibroblastik proliferasyonlar kısa, gelişigüzel lifler şeklinde kemik dokumasında irregüler dikensi çıkıntılar arasında gözlenir. Kemik, osteoblastlarla kaplıdır. Mitotik figürler çok sayıda gözlenebilir. Lezyonel hücrelerin bazıları SMA eksprese eder. Moleküler genetiği bilinmemektedir (32).

d-Yüzeysel akral fibromiksoma: Bu antite “hüresel dijital fibrom” denilen, yüzeysel akral fibromiksoma olarak WHO tarafından sınıflandırılan tablodur. Hastalar yavaş büyüyen, soliter ve ağrılı olabilen lezyonlarla başvurur. Açık cinsiyet baskınlığı olmadan, geniş yaş aralığını etkileyebilir. Etkilenen parmakların %80’inde tırnağın proksimalinde bulunup, avuç içi ve ayak tabanı da etkilenir. Klinik tanı sıklıkla siğil veya fibrom olarak düşünülürken, 1/5 olguda lezyonlar tekrarlayabilir. Mikroskopik muayenede dermal veya subkutanöz proliferasyon iğnemi ve yıldızlı hücreler arasında miksoid veya kollajenöz stroma içinde baskın damar ve mast hücreleri arasında gözlenir. Hücreler rastgele, gevşek storiform veya fasiküler büyüme paterni gösterir. İnceksiyonda lezyon nöral veya fibrohistiyositik gözlenebilir ve immunhistokimyasal inceleme gerektirir. Bu tümörde CD34 ekspresyonu oldukça ayırıcıdır. CD4 ekspresyon paterni tek başına yumuşak doku tümörlerinde akral tümör tanımını yapmayı sağlayabilir. Moleküler incelemelerde kesin bir sonuç alınamamasına karşın, intramuskuler veya hüresel miksomalarda GNAS1 aberasyonları saptanabilmektedir (29).

II-Fibröz ve İlişkili Ara Lezyonlar: Ara lezyonlar “metastaz yapmayan ancak cerrahi eksizyon sonrası lokal invazyonla tekrarlayabilen” fibröz tümörleri kapsar. Anahtar eleman hücre miyofibroblastlar olup, erken çalışmalarda aktive fibroblastlardan SMA ekspresyonu olduğu kabul edilmektedir. Sitoplazmada aktin filamanları biriktiği için, hücre sınırları rijit olup, hücre şekilleri bipolardan trianguler şekle değişebilir. Nükleer özellikler hafifçe fibrob-

lastlardan daha geniş ve yuvarlak formlara dönüşebilir. Tümörün kaba görünümü fibröz tümörlere benzer. Palmar ve plantar fibromatosislerde değişik mitotik figürler oluşabilir. Ara tümör biyolojileri nedeniyle eksizyon önerilir. Dev hücreli tendon kılıfı tümörü ise farklı kategoride incelenmektedir (29).

a-Palmar-plantar fibromatozlar: Palmar (Dupuytren) ve plantar (Ledderhose) fibromatosisler 30 yaşından büyük erişkinlerin akral volar yüzlerini etkileyen, erkeklerde sık gözlenen durumlardır. Tümörler genellikle ağrısız subkutanöz nodüller veya ip-benzeri indurasyonlar şeklinde parmaklar arasında başlayıp, sonunda el ve ayakta parmak kontraktürüne yol açar. Palmar lezyonlar 4 ve 5. parmak volarinde başlarken, plantar lezyonlar ayak arkının medyalini tutar. Yaklaşık hastaların yarısında bilateral lezyon olurken, selektif fasyotomi seçilecek tedavidir. Bu lezyonların eksizyonu subkutis ve aponözroza küçük nodüller birikimler, genç lezyonların sarı-esmer, eski lezyonların ise gri-beyaz görünüm verdiğini açığa çıkarır. Bu yaş bağımlı farklılık ışık mikroskopide tümör içeriğini yansıtır. Genç lezyonlarda hüresel artış, aktive fibroblast veya myofibroblast belirginken, yaşlı lezyonlarda daha yoğun kollajenize (sıklıkla hyalinize) ve daha fazla yaşlı fibroblastlar gözlenir. En karakteristik yapı özelliği, myofibroblastik hücre fasikülleri sıklıkla periferde çevre dokuyu infiltre eder. İnce ve dik damar yapıları sıktır. Mitotik aktivite sınırlı olmalıdır. Ayırıcı tanıda yaşa bağlı; erken veya proliferatif fazda nodüler fasiit, taklit edebilir (doku-kültürü benzeri lezyonlar); sonra daha kollajenöz ve eski lezyonlarda az hüresel ve kollajenize değişiklikler olduğundan fibromlar düşünülmelidir. Beta-katenin nükleer ekspresyonu olguların kabaca yarısında bulunur. Moleküler testlerde nodüler fasiitte gözlenen translokasyonlar özellikle garip hikayesi olanlarda yardımcı olabilir (29).

b-İnküzyon cisimciği fibromatosisi: WHO bu terimi inküzyon vücut fibromatosisi olarak kullanmayı tercih etmesine karşın, “infantil dijital fibroma/fibromatosis” “Reye tümörü” eponimi de kullanılabilir. Değişik isimlendirmelere karşı, en ayırıcı özellik inküzyon cisimidir. Bu antitenin benign kategoride regresyon potansiyeli olduğu tartışılmasına karşın, belirgin rekürrens potansiyeli bu-

lunmaktadır. Gerçekte 69 hastalık uzun dönem takip çalışmasında hastaların %74'ünde persistan veya rekürrens tanımlandığı gösterilmiştir. Tümörler cinsiyet baskınlığı olmadan, gizemli olarak el ve ayak başparmağını tutmayan, infantlarda iki ve dördüncü parmak distal orta kısımlarının dorsolateralini etkiler. Dorsal yüzeyin tutulumu, diğer fibromatozlarla kıyaslandığında ayırıcıdır. Asemptomatik, kubbe şeklinde veya polipoid, sert, kırmızımsı-pembe nodüller, bazen farklı parmaklarda eş veya farklı zamanlı olarak gözlenebilmektedir. Lezyonlar sıklıkla ilk ayda yavaş büyür, takip eden yıl ise patlayıcı büyüme meydana gelir. Düşük büyütme ışık mikroskopide fibromatöz-benzeri fibrokollajenöz proliferasyonda anahtar ayırım ancak yüksek büyütmede saptanır. Bu tümörün ismi farklı eozinofilik (hyalin) sitoplazmik inklüzyonların varlığı nedeniyle konmuştur. Bazı lezyonlarda tam eksizyonun kabul edilebilir tedavi olduğu gözlenmiştir (32).

c-Kalsifiye (juvenil) aponörotik fibrom: Orijinal tanım, çok az sayıda çocuk hastanın ayak tabanı ve avuç içinde yapılmış, ancak belirgin sayıda sonradan ileri yaş ve akral olmayan bölgelerde de lezyonlar tanımlanmaya başlanmıştır. Tümör soliter, asemptomatik, kötü sınırlı, fikse, sert kitle şeklinde deriye yapışmayan ve kontraktüre yol açmayan şekilde gözlenir. Kalsifikasyonlar X-ray muayenede kabaca kumlu şekilde gözlenir. Histopatolojik muayenede fibromatoz-benzeri lezyonlarla iki farklılığı bulunur: kalsifikasyon adalarını çevreleyen epiteloïd hücreler bulunur. Lezyonla hücreler devamlı yaprak benzeri planda büyür. Kartilajinöz bölgelerde gözlenebilir ve dev hücreler eşlik edebilir. Moleküler inceleme temeli henüz açığa çıkarılmamıştır (29).

d-Tendon kılıfının dev hücreli tümörü (lokalize tip): Nodüler sinovit olarak da adlandırılan tendon kılıfının lokalize tipte dev hücreli tümörü, fibrohistiyositik tümör olarak tanımlanıp, fibroblast ve histiyosit-benzeri hücreler içerir. Fibröz komponenti "fibröz ve ilişkili tümörler" başlığında incelenmesini sağlar. Tendon kılıfının dev hücreli tümörü terimi bu tümörün daha agresif diffüz tipini (pigmente vilonodüler sinovit) de içerip, ortak patogenezi içermektedirler. Lokalize tipi özellikle parmakların tendonları üzerinde ve ellerde gözlenir. Erişkinlerde ve kadınlarda sık olup, yavaş büyüyen, birkaç cm

çapta genellikle ağrısız şişlikler şeklinde gözlenir. Makroskobik muayenede kısmi fibröz kapsülü çevreleyen gri-beyaz (fibröz)-sarı esmer iyi sınırlı nodül ve kitleler şeklinde gözlenir. Histopatolojik bulgular arasında karakteristik zeminde osteoklast-benzeri dev hücreler, ksantoma hücreleri, hemosiderin bulunup, ana özellikle histiyosit-benzeri hücreler ve daha geniş veziküler nükleuslu dual hücre popülasyonu varlığı olup, bazıları desmin ekspresyonu göstermektedir. Bu son hücre yakın histolojik taklitçi olan dev hücreli reperatif granulomadan ayırımı sağlar. Geri kalan tümör hücreleri değişen oranda CD68 ekspresyonu gösterir. Erken çalışmalarda bu neoplazmin altında COL6A3-CSF1 gen füzyonu (kromozom 1p13 translokasyonu) saptanmıştır. Yaklaşık %20 olgu nondestrüktif seyredir. Tipik olarak yeterli normal doku ile birlikte eksizyon önerilmektedir (29).

B-Vasküler ve İlişkili Tümörler

a-Akral anjiyoosteoma kutis: Bu durum oldukça tartışmalı olup, klinikopatolojik olarak piyojenik granüloma veya fibro-osseöz lezyon derivesi olmayabileceği de düşünülmektedir. Çoğu literatür ve kitapta değinilmemektedir. Bu terim 2006 yılında 11 olgu serisi şeklinde literatüre girmiş ve en az üç olgu daha bu adla bildirilmiştir. Bu lezyonlar herhangi bir akral bölgede ve sıklıkla periungual gözlenir. Klinik ve mikroskobik olarak piyojenik granülomaya benzer ve ülserasyon ile epidermal yaka içerir. Ana farklılık mikroskobik olarak kapiller-çaplı damarların lobüler proliferasyonundan çok diffüz proliferasyon gözlenmesi ve osteoblast veya osteoklast olmaksızın veya olarak kemik dokuma dizileri varlığıdır. Histopatolojik bulgular yüzeysel olarak parmakların fibroosseöz tümörlerine benzer. Ancak kapiller içerik ve fibröz komponentle kolaylıkla ayrılır. İmmunohistokimyasal veriler bulunmamaktadır. Bildirilen olgularda benign gidişat tanımlanmıştır (33).

b-Glomus Tümörü: Oldukça ağrılı ve yaş farkı bildirilmeyen bir tümördür. Çoğu olguda küçük (yaklaşık bir cm) morumsu nodüller şeklinde gözlenir. Klasik prezentasyonu spontan ağrı (%80), noktamsı hassasiyet (%100) ve soğuk sensitivitesi (%63) triadı gözlenir. Bazı klinik testler glomus tümörü tanısında sensitif ve spesifik olup, bunlar arasında pin testi,

soğuk sensitivitesi testi (Hildreth testi) bulunmaktadır. Bu testler ağrı yanıtını direkt basınç, soğuk dereceler ve kan basıncı değişiklikleri gibi dış uyarılarla değişimini değerlendirmektedir. Dermatoskopik muayenede homojen kırmızı-mavi tümör alanlarında içinde çok sayıda dallanan damar yapıları gözlenir. Bu araçlar klinik tanı için kesin olabilmesine karşın, histopatolojik muayenenin yerini alamamaktadır. Glomus tümörü değişik derecelerde yenileyebilirken, glomus aparatı normalde akral bölgelerde dermiste bulunur. Glomus aparatı arteryovenöz bileşmelerde bulunup, termoregülasyon boyunca termasta glomus hücreleri bunları perdelemektedir. Vasküler ve glomus hücre komponentleri mikroskopik olarak klinik anlamı olmamasına karşın, glomanjiyoma, glomanjiyomiyoma gibi değişik derecelerde isimler almaktadır. Glomus hücre komponenti yuvalar ve kılıflar içinde, küçük, yuvarlak, uniform keskin sınırlı amfofilik sitoplazma ve koyu keskin sınırlı nükleuslu hücreler içerir. İnce duvarlı damarlar lezyon boyunca dağılır. SMA ekspresyonları miyoid özellikler ve kollajen 4 zarfları içeren bireysel hücreler içerir. Artmış mitotik aktivite (>5/50 HPF), artmış boyut >2 cm ve derin lokalizasyon (muskuler fasya arasında) malign potansiyel sinyalidir. Simplastik değişiklikler glomus tümörlü bazı organlarda tanımlanmış ve malign özellik olarak yorumlanmamıştır. Temel ayırım adneksiyal tümörlerle yapılmalı ve ileri inceleme glomus tümör ailesi karakteristikleri için konulmalıdır. Basit eksizyon ana tedavi olarak kalmaktadır (34).

C-Karışık Benign Proliferasyonlar

a-Dijital müköz kist: Tek bir klinikopatolojik antiteden çok, mukus içeren lezyonlar arasında sayılabilir. Bu spektrumun en ucu fokal müsinosis, esas olarak agreve versiyonu (miksomatöz tip) iken, diğer ucunu iyi sınırlı fibröz duvarlı bazen eklem aralıklarıyla ilişkili gangliyonik tip oluşturur. Tipik klinik senaryo erişkin kadın hastalarda yoğun, düz yüzeyle, tam dolu nodüllerin el ve ayak dorsallerinde gözlenmesidir. Eklem üzerinde daha fibröz duvarlı (gangliyonik tip) olma eğilimi bulunur. Dermatoskopik muayenede lineer dallar ve kıvrımlı damarlar lezyona basıldığında kaybolur. Miksoid materyal stromal musin olup, koloidal demir ve Alçıyan ma-

visi (pH:2.5) ile boyanır. Eksizyon kesin tedavi sağlar (35).

b-Sklerozan peninöroma: Elleri tercih eden, kadın ve erkekleri neredeyse tüm yaşlarda etkileyebilen bir durumdur. Lezyonlar tipik olarak soliter, parmaklarda ve avuçlarda ağrısız, deri renginde papül, nodül ve üç cm civarında küçük tümörler şeklinde gözlenir. Kabaca, tümörler fibröz, yoğun yansıtıcı ve sklerotik kollajen içeriği ile karakterizedir. Lezyonal hücreler bireysel olarak veya küçük kümeler veya yuvalar halinde girdapsı veya ipsi konfigürasyondadır. Sitomorfoloji iğnemsiden epiteloide değişen nükleer morfolojidedir. Sitoplazma zor farkedilen amid ve kollajen matriks içerir. Histolojik ayırıcı tanıda sklerotik dermatofibroma veya kollajenöz fibroma düşünülmelidir. EMA immunhistokimyası ayrımı yapıp, perinöromadaki lezyonal hücrelerde diffüz ekspresyonu gözlenir. Bunlar benign neoplazmlardır (28).

D-Diğer Malign Neoplazmlar

Küçük, fakat değişik antiteler malign neoplazm başlığı altında olup, geniş lokal eksizyon (çoğu otör geniş lokal eksizyonu intakt fasyal tabaka veya normal çevre dokunun bir cm dışına kadar yapılmasını önerir) bu tümörler için minimum tedavi yöntemidir. Daha agresif bakım ise epitelooid ve şeffah hücreli sarkomlar için gerekli olup, hastaların yarısından fazlasında tanıdan 10 yıl sonra ölüm gözlenir ve genellikle progresif rekürrensler acımasızca ortaya çıkmaktadır. İlginç olarak her iki tümör belirgin bölgesel lenf nodu metastazı yapma eğiliminde olup (hastaların yaklaşık yarısı), sarkomalarda nadir gözlenen bir özellik iken, burada genellikle akciğerlere hematojen yolla disseminasyon gözlenir. Sonuçta radyografik olarak bölgesel sentinel lenf nodlarının biyopsisi veya lenfadenektomi önerilmektedir. Epitelooid veya şeffah hücreli sarkoma kemosenitif olup, radyoterapiden orta derecede faydalanır ve radyoterapi sıklıkla yumuşak doku sarkomlarının standart tedavi yaklaşımlarının bir kısmını oluşturur. İleri hayatta kalım endikasyonu için uygulanır, çünkü dekatlar boyunca rekürrensler gözlenebilir (28).

a-Akrak miksoinflamatuvar fibroblastik sarkoma: Miksoinflamatuvar fibroblastik sarkomun akrak terimini atma eğilimi bulunmakta, çünkü non-akrak o lgular açığa çıkartılmaktadır. “İnflamatuvar miksohyalin tümör” bu antitenin önceki ismi iken, şimdiki adı biyolojik potansiyeli ve açık morfogenezi sonucunda kullanılmaya başlanmıştır. Miksoinflamatuvar fibroblastik sarkoma fibroblastik fenotipte düşük dereceli sarkom olup, sıklıkla erişkinlerde ekstremite distallerinde gelişir. Özellikle el gibi parmaklar ve parmak araları en sık tutulmaktadır. Lezyonlar sinsice kötü sınırlı, genellikle ağrısız, yavaş büyüyen kitleler şeklinde infiltrasyon gösterip, özellikle yumuşak doku bölgelerinde transvers ilerler. Nadiren tümör yüzeysel yayılıp, epidermiste ülserasyonlara ve derin yayılarak kemik dokuda kesişmelere yol açabilir. El lokalizasyonu sıklıkla dev hücreli tendon kılıfı tümörü tanısını alır. Metastatik potansiyeli düşük (%2) iken, rekürrensler oldukça sıktır ve hastaların %67’sinde bildirilmiştir. Radyoterapi bazı olgularda geniş lokal eksizeyonla yapılırken, verileri kısıtlıdır. Kaba muayenede multinodüler lezyonlar birkaç cm çapta ölçülür ve değişen derecede miksoid ve fibröz kesi yüzeyi içerir. Mikroskopik bulgulara paralel şekilde multinodüler lezyonlar fibröz ve miksoid bölgeler halinde değişim gösterir. Tümör hücreleri iğnemsiz veya epiteloid olabilir. Mikst inflamatuvar infiltrat klasik olup, çok olursa inflamatuvar lezyon tanısını yanlışlıkla alabilir. Mitotik oran genellikle düşük olup, düşük-dereceli biyolojik davranış oranı tespit edilir. En farklı bulgu gangliyon-benzeri hücre ve virosit-benzeri hücre sitomorfolojisidir. Ayrıca geniş, vasküler “psödolipoblast” hücreler sıklıkla miksoid alanlarda bulunur ve miksofibrosarkomayı andırır. İmmunhistokimyasal çalışmalarda değişen oranlarda CD68, CD34 ve SMA ekspresyonları saptanır. Moleküler çalışmalarda belli olgularda, t(1;10)(p22;q24) translokasyonu genetik imza olarak saptanmıştır. Bu translokasyon, aynı bölgeyi kapsadığı için miksoinflamatuvar sarkomu hemosiderik fibrohistiyositik lipomatöz tümör ile ilişkisini gösterir. Hemosiderik fibrohistiyositik lipomatöz tümör erişkin kadınlarda ayaklarda gözlenen benign bir tümördür. Hem miksoinflamatuvar sarkom hem de hemosiderik fibrohistiyositik lipomatöz tümörde hemosiderin depolanması, inflamatuvar hücreler ve fibrohistiyosit hücreler bulunurken, hemosiderik

fibrohistiyositik lipomatöz tümörde yağ komponent ile virosit-benzeri hücreler gözlenmeyip, güçlü CD34 ekspresyonu ortaya çıkar. Miksoinflamatuvar sarkom ve hemosiderik fibrohistiyositik lipomatöz tümör overlapı olan olgular tanımlanmıştır. Altta yatan patobiyoloji bilinmemektedir (28).

b-Epiteloid sarkoma: Genç erişkin erkeklerde özellikle el ve kol gibi distal ekstremiteelerde gözlenmektedir. Klasik veya distal olarak iki subtipi bulunmaktadır. Proksimal subtipi tek bir klinikopatolojik varyanttır. Tümör yüzeysel ve derin lokasyonda olabilir. Yüzeysel lezyonlar “tahta sertliğinde düğüm” olarak tanımlanıp, genellikle mobilitiyi kısıtlamaz, ancak ülser olabilir. Abse, infekte siğil veya granüloma annulare ile karışabilir. Daha derin lezyonlar sıklıkla daha geniş alanlarda sertlik veya lokalize ağrıya neden olur. Genç hastalarda gözlenmesi, sıklıkla benign tanı almasına yol açarak birkaç ay tanı gecikmesine neden olur. Epiteloid sarkoma iki nedenle bu ismi alır. Karsinomayı taklit ederek lenf nodlarına metastatik yayılım paternine yol açar. Mikroskopik ve immunohistokimyasal olarak da karsinomayı taklit eder. Mikroskopik incelemede değişen oranlarda koheziv, poligonal hücreler hacimli sitoplazmada yer alıp, bazen nekroz bölgesi etrafında dalgalar halinde gelişme gösterirler. Epiteloid fenotipte immunhistokimyasal olarak genellikle diffüz formda açık bir şekilde sitokeratin veya EMA ekspresyonu saptanır. Olguların yaklaşık yarısından fazlasında CD34 ekspresyonu gözlenir. Anahtar belirteç tüm tümör boyunca diffüz ekspresyon kaybı gözlenen INI1 iken, normal hücrelerde ise ekspresyonu saptanır. INI1 ekspresyon kaybı immunhistokimyasal olarak 22. kromozomda SMARCB1/INI1 gen aberrasyonunu yansıtır ve SMARCB1/INI1-eksik neoplazm ailesinin karakteristik özelliğidir (28).

c-Şeffaf hücreli sarkoma: Geçmişte “yumuşak kısımların melanoması” olarak tanımlanan bu durum, translokasyon içeren sarkom olduğundan dolayı şeffaf hücreli sarkom olarak bilinmektedir. Şeffaf hücreli sarkom, sık gözlenen epiteloid sarkom olup, genç erişkinlerde ekstremiteelerde bulunur ve açık bir cinsiyet baskınlığı bulunmayan bu tablo üst ekstremiteelerden çok alt ekstremiteeleri tutmaktadır. Ayak en sık tutulan bölge olup, non-fluktant, hafifçe

mobil şişlik veya kitle şeklinde genellikle tendon veya aponörozları tutar. Bazı hastalar hassasiyetten şikayet eder. Kitleler yavaş büyüyüp, bazen oluştuktan yıllar sonra tanı konur. Yavaş büyümeyle birlikte çepeçevre ve ortalama çapta (genellikle <4 cm) olmasıyla kolaylıkla benign lezyon olarak tanı alır. Mikroskopik incelemede epitelioid veya fuziform hücrelerin değişik şeffaf sitoplazmayla kılıf ve yuvalar oluşturmaları göze çarpar. Sıklıkla sitoplazma, şeffaf olmaktan çok eozinofilikten amfofilik görünüme değişebilmektedir. Hassas fibröz septalarla sıklıkla tümör yuvaları ayrılır. Nükleus veziküler ve nükleolus baskındır. Melanin olabilir. Multinükleer hücreler oluşabilirken, melanomada bu saptanmaz. Sıklıkla translokasyon-içeren sarkomlarda neoplastik hücreler monotoni ve uniformite, melanomun tersine bulunup, genellikle daha çok pleomorfizm gözlenir. Şeffaf hücreli sarkom tüm melanom panelini SOX10 dahil ekspres eder. EWSR1 gen translokasyonu %90'dan fazla olguda gözlenirken, hiçbir melanom olgusunda saptanmamıştır. Nadiren translokasyon taşıyan şeffaf hücreli sarkom olgularında BRAF veya NRAS mutasyonları tespit edilebilmektedir. Şeffaf hücreli sarkom ve melanom arasında fenotipik overlap olabildiğinden dolayı, tüm ekstrakutanöz melanotik tümörlerde EWS gen rearanjmanı yapılmalıdır (28).

e-Mikozis Fungoides: Mikozis fungoides en sık gözlenen primer kutanöz T hücreli lenfomadır. Bu tablo geniş spektrumlu klinikopatolojik belirtilerle farklı dermatozları taklit edebilir. Histopatolojik varyantları arasında spongiyoz nadir bulgu olup, spongiyotik mikrovezikülasyon özellikle az gözlenmektedir. Müsinöz depolanma, follikülotropik MF varyantında follikülosebase ünitede sık ortaya çıkarken, epidermiste nadir tanımlanmıştır. Literatürde ekzematöz palmoplantar erupsiyon şeklinde başlayan histolojik, immunokimyasal ve moleküler çalışmalarla MF tablosu olduğu gösterilen ve epidermal mikrovezikülasyonda müsinözün eşlik ettiği tablolar bulunmaktadır. Hafif spongiyoz yama ve plak evre MF olgularında oluşabilir. Yoğun mikrovezikülasyon ve belirgin spongiyoz ise nadirdir. Saphiro 222 MF biyopsisinde %6 oranında orta dereceli spongiyoz saptarken, belirgin spongiyoz gözlenmemiştir. Epidermal müsin depolanması spongiyoz derecesiyle orantılı bulunmuştur. Erica ve ark, ekzematöz

palmoplantar lezyonlarla karakterize follikülotropik MF olgusu bildirmişlerdir. Akral MF tanısı atipik CD4+ lenfositik infiltrasyon ve monoklonal TCR gama rearanjmanı piki ile konulabilir. Müsin üretimleri MF olgularında spongiyoz ve mikrovezikül oluşumuna neden olabileceği düşünülmektedir. Epidermal müsin üretimleri de transforme T lenfositlere migrasyon yolağı sağlayabileceği düşünülmektedir (36).

f-Akral Lentiginöz Melanoma: Akral lentiginöz melanom Asyalılar'da en sık gözlenen melanom tipidir. Geleneksel olarak agresif seyri yüzünden diğer subtiplere göre kötü seyrettiği düşünülmektedir. Klinik olarak ALM koyu, kahverengi siyah plaklar şeklinde değişik renklerde, düzensiz sınırlı, çoğunlukla avuç içi, ayak tabanı veya tırnak matrisinde gözlenmektedir. Histopatolojik olarak ALM tipik geniş atipik melanosit proliferasyonu şeklinde dermoepidermal bileşke boyunca lentiginöz saçılmış paternde diffüz yayılım gösterir. Özellikle erken dönem ALM'da sadece atipik lenfosit proliferasyonu epidermiste sınırlı olarak varsa ALM in situ tabiri kullanılır. Reed, ALM olgularında üç yıllık sağ kalım oranını %11 olarak tespit etmiştir. Kötü sağ kalım oranının, ALM'un agresif davranışıyla ilişkisi bulunmaktadır. Ayrıca son çalışmalarda geç tanı koymanın kötü prognoza yol açtığı saptanmıştır. Erken evrede ALM'u tespit etmek prognozu düzeltebilir, ancak radyal büyüme fazı gösteren bu hastalarda nadiren yapılabilmektedir. Histopatolojik olarak çoğu örnekte belirgin hücreli atipi veya dermal invazyon olmaksızın atipik melanositlerin saçılmış proliferasyonu gözlenir. Bununla birlikte bazı lezyonlar uzun bir süre sonra papiller dermise inerek invaziv evreye geçer. Melanositlerde sitolojik atipi gözlenmesi, ALM in situ tanısı için yeterli değildir. Melanositik proliferasyon paterni, dermal inflamasyon ve klinikle korelasyon ALM in situ tanısının doğru tanısı için gerekmektedir. Bu olgularda diğer alanlarda daha fazla biyopsi alınıp tam tanı konması ve erken tam eksizyonun ALM in situ tanısıyla uyumlu olabileceği tavsiye edilmektedir. Klinik öykü, histopatolojik ve immunohistokimyasal incelemeler de tanıda önemlidir. Histopatolojide melanositik proliferasyon paterni, pagetoid yayılım, reaktif epidermal hiperplazi ve dermal inflamasyon aranırken, tam melanositik proliferasyon paternini

doğrulamak için Melan-A, HMB-45 ve anti-S-100 antikorları ile immunhistokimyasal boyama yapılabilmektedir. Reed 1976 yılında ALM'ü akral pigmente lezyonlar şeklinde, lentiginöz büyüme fazının aylar veya yıllar sürdüğü ve dermal invaziv evresiyle çok agresif malign kutanöz tümör şeklinde tanımlamıştır. ALM, lentigo malign melanomun (LMM) bazı özelliklerini taşımasına karşın, biyolojik davranışının daha agresif olduğu düşünülmektedir. LMM, 10-20 yıl gibi uzun radyal büyüme fazı olan bir durum iken, ALM'da radyal büyüme fazı çok kısa olup hızlıca vertikal büyüme fazına geçer. Asyalılar'da nadir olgular şeklinde akral deride atipik melanositik lezyonlar olarak histolojik ince melanositik değişiklikler gösterirken, klinik olarak açık melanom şeklinde gözlenebilmektedir. Nogita ve ark, Japon dört kadında ayakta malign pigmente lezyon tanımlayıp, klinik olarak irregüler kenarlı ve farklı pigmentasyonlarla ALM in situyu taklit eden ve histolojik olarak sadece fokal melanositik hiperplazi ve bazal tabakada minimal sitolojik atipi gözlemişler ve ayağın atipik melanosisi (AMOF) olarak adlandırmışlardır. Sonra benzer olgular uzun klinik öyküde ardışık olarak tanımlanmaya başlamıştır. Kılınç Karaarslan ve ark, 10 yıllık öyküye sahip ayak tabanı lezyonu olan 62 yaşında olguda, lezyonu klinik ve dermoskopik olarak melanomla uyumlu bulmuşlardır. Bununla birlikte histopatolojide ince saçılmış atipik melanositlerle melanoma in situ tanısı konmamıştır. Chiu ve ark, 39 yaşında bir kadında benekli pigmente lezyonu 10 yıldan fazla sürede olduğunu gösterip, klinik melanom olgusu olmasına karşın, histopatolojik incelemede minimal atipili melanosit sayısında artış saptamışlardır. Chiu ve ark, AMOF olgularını ALM in situunun öncül fazı olduğunu düşünmektedir ve bu olguların klinik ve dermoskopik ALM kriterlerini karşıladığını ileri sürmektedir. Klinik ALM tanı kriterleri yedi mm çaptan büyük akkiz, düz ve yoğun pigmente lezyon varlığıdır. Histopatolojide, dağınık minimal atipik melanosit proliferasyonu varlığı patoloji uzmanının ALM in situ tanısı yerine atipik melanosit proliferasyonu tanısı koymasına yol açar. Yazarlar AMOF'ü invaziv tümör büyüme fazının bir bölümü olarak çok erken evre ALM in situ şeklinde adlandırmaktadır (37).

g-Metastatik tümörler: El ve bileklerde metastatik tümörler nadir olup, iskelet metastatik lezyonlarının %0.1'ini oluşturmaktadır. Biyokimyasal bağımlı yollaklarla kemik metastazları, elin distal ekstremitelerinde el ve bilek üzerinde küçük kitleler şeklinde akrometastaz olarak meydana gelir. Eldeki dermatolojik ve yumuşak doku değişiklikleri gizli malignitenin paraneoplastik belirtisi olabilir (38).

h-Paraneoplastik akral dermatozlar: İç organ malignitelerinde spesifik deri bulguları arasında kutanöz metastazlar ve paraneoplastik dermatozlar yer almaktadır. Paraneoplastik dermatozlar bazen akral bölgelerde gözlenip, altta yatan maligniteden önce, sonra veya maligniteyle birlikte oluşabilir. Sık gözlenen paraneoplastik akral dermatozlar aşağıda belirtilmektedir (38,39).

a-Akantosis nigrikans maligna: Akantosis nigrikans nadiren maligniteyle birlikte oluşabilir ve bu durumda akantosis nigrikans maligna tabiri kullanılır. Akantosis nigrikans genç erişkinlerde maligniteye eşlik etmiyorsa yavaş ilerlerken, yaşlılarda gözlenip ani ve yaygın bir şekilde ortaya çıkarsa malignite eşlik etmesi sıktır. Yaygın lezyonlar akral bölgelere yayılabilir. Akral akantosis nigrikans malignite sık oluşup, dirsek, diz, eklem sırtları ve ayak dorsallerine doğru yayılır (38).

b-Akkiz pakidermatoglifi (Tripe palm, işkembe avuç içi, akantosis palmaris): Akkiz pakidermatoglifi sıklıkla gastrik ve pulmoner malignitelerde, daha nadiren ise meme ve genitoüriner kanserlerde ortaya çıkar. Lezyonlar sarımsı, kadifemsi, palmar bölgede diffüz hiperkeratozla karakterizedir. Lezyonlar intestinal villözitelere benzediğinden "tripe palm" yani "işkembe avuç içi" olarak adlandırılır. Hastalık akantosis nigrikans maligna ile birlikte olabilir. Akkiz pakidermatoglifi erkeklerde herhangi bir yaşta predileksiyon gösterebilir (38).

c-Akrokeratozis paraneoplastika Bazex (APB): Nadir bir hastalık olup, zorunlu paraneoplastik dermatozlar içinde yer alan, sıklıkla üst solunum yolu skuamöz hücreli kanseri ve metastatik servikal lenfadenopati ile ilişkili bir tablodur. Hastalık akral bölgelerde morumsu eritemoskuamöz değişiklikler ile karakterizedir. Bu tablo ilk olarak 1965 yılında Bazex tarafından tanımlanıp, şimdiye kadar 160

üzeri olgu bildirisi yapılmıştır. Deri değişiklikleri bu malignite değişikliklerinden birkaç yıl önce olabilmektedir. Alttaki hastalığın spesifik belirteci olmadığından tanısı önemlidir. Sıklıkla ağız, larinks, farinks, trakea, özefagus ve akciğer skuamöz hücreli kanserli olgularda olur. İzole duktal meme kanseri, kolanjiyosarkom, kolon adenokanseri ve Hodgkin hastalığında da tanımlanmıştır. Kanserden 2-6 ay önce belirtiler oluşurken, nadiren birlikte gözlenir. Akrokeratozis paraneoplastik sıklıkla erkeklerde 40 yaşlarında oluşur. Lezyonlar viyolase keratoderma şeklinde olup, bazen bül gözlenir. Başlangıç lezyonlar el ve ayak distalinde gözlenirken, sonradan tüm el, ayak ve tırnaklar etkilenir, subungual hiperkeratozis, onikoliz ve onikodistrofi gelişebilir (39).

d-Palmoplantar keratoderma (tiylosis): Akkiz veya kazanılmış olabilir. Lezyonlar palmoplantar hiperkeratozis ile karakterizedir. Sıklıkla özefagus skuamöz hücreli kanseri eşlik eder. Bu gibi ilişkiler herediter olabilir, olgularda 17q24 gen lokusu tespit edilmiştir (38).

e-Diğer akral paraneoplastik dermatolojiler: Diğer paraneoplastik akral dermatolojiler geniş olup, akkiz iktiyozis, paraneoplastik pemfigus, malignite eşlik eden pemfigus, piyoderma gangrenozum, pitriyazis rotunda, Sweet sendromu, lupus eritematosus, skleroderma, dermatomyozit, akkiz reaktif perforan kollajenozis, vitiligo ve generalize kaşıntı yer almaktadır (38).

f-Malignitede Tırnak Değişiklikleri: Malignite ile ilişkili tırnak değişiklikleri arasında çomak parmak yapısı parmağın yumuşak dokusunun distal segmentlerinde bulboz genişlemesi şeklinde gözlenebilir. Akciğer hastalığıyla sık ilişkili bir bulgudur. Akkiz çomak parmak gastrointestinal veya akciğer kanserinde gözlenir. Patogenezi bilinmemekle birlikte, nörojenik, hormonal ve şant gelişimi nedeniyle parmak ucu damarlarında vazodilatasyon sonucunda oluştuğu düşünülmektedir. Sarı tırnak sendromu nadir gözlenip, tırnak değişiklikleri, lenfödem, plevral efüzyon ve kronik respiratuvar yol enfeksiyonları ile karakterizedir. Tırnak değişiklikleri arasında sarı renk değişiklikleri, kalınlaşma ve uzamada yavaşlama yer alır. Bu gibi sarı renk değişiklikleri akciğer kanseri, meme kanseri, non-Hodgkin

lenfoma, melanoma ve endometriyal kanserlerde gözlenebilir (38).

f-Paraneoplastik akral vasküler sendrom: Maligniteye eşlik eden akral vasküler sendrom nadir bir tablodur. Literatürde 70 civarı olgu bildirilmiş olup, bunların 40 tanesinde gangren, 16 tanesinde akrosiyanoz ve 12 tanesinde ise Raynaud fenomeni saptanmıştır. Erkek/kadın oranı 0.9 civarı ve ortalama yaş ise 60 civarıdır. El parmakları %95 olguda etkilenirken, en sık adenokarsinom saptanır (%40) ve metastaz ise %40 olguda mevcuttur. Olguların yarısında tümör tedavisinden sonra akral vasküler sendrom gerilemektedir. Hastaların %45 kadarı iki yıl içinde kaybedilirken, altı olgu prostosiklin infüzyonunda fayda görmüştür. Özellikle yaşlı erkeklerde genel nedenler altta yatmıyorsa akral vasküler sendromun neoplastik orijinli olabileceği akılda tutulmalıdır (38).

g-Akral persistan müsinosis: Nadir gözlenen bu tabloda dermisin medyal tabakalarında müsin depozitleri gözlenmektedir. Rongioletti ve Rebora sınıflamasında spesifik kutanöz müsinözler arasında yer alır. Erken çocukluk çağlarında başlayabilen bu tabloya ANA pozitifliği de eşlik edebilmektedir. Laboratuvar inceleme yapılması zorunludur (40).

h-Akral iktiyoziform müsinosis: Literatürde iki Japon kadında alt ekstremite lateralinde iyi sınırlı iktiyoziform plak gelişimi tanımlanıp, müsin depolanmaları pretibiyal miksödemde gözlenen bölgenin tersine papiller dermis boyunca gözlendiği tespit edilmiştir. Bu iki olguda Sjögren sendromu birlikteliği de gösterilmiştir. Bir olguda anti-mikrozomal ve anti-troglobulin antikoru saptanıp Hashimoto tiroiditi tanısı konulmuştur. Kutanöz müsinöz tablosu akral bölgelerde ve iktiyoziform görünümde papiller dermiste olduğu da belirtilmiştir (41,42).

6-Akral Belirtili İlaç Erupsiyonları

a-Mor eldiven (Purple glove) sendromu: Fenitoin 1956'dan beri konvülsiyon tedavisinde kullanılmaktadır. Acil servisler ve hastanelerde intravenöz olarak izole konvülsiyon veya nörocerrahi işlemlerinde, oral medikasyon almayan kişilerde tercih edilmektedir. İntravenöz fenitoin uygulamasının kutanöz yan etkileri olduğu bilinmesine rağmen,

1984 ve 1992 yılında ilişkili olarak “mor eldiven sendromu” şeklinde Hanna tarafından tanımlanan tablo bulunmaktadır. Nadir gözlenmesine karşın, intravenöz fenitoin uygulamasında korkulan komplikasyon olabilir ve ekstremitelerde eldiven tarzında şişlik ve mor renk değişikliğine yol açabilir. Prospektif çalışmada bu sendromun sıklığı intravenöz fenitoin kullanımında %1.7 bulunmuş, ancak fenitoin enjeksiyonlarında %1.7-5.9 arası sıklığında değişiklik saptanmıştır. Tam fizyolojik mekanizması bilinmemekte birlikte, doku hasarı, ekstremitelerde veya trombotik olay nedeniyle gelişebileceği açıklanmıştır. En açık ihtimal olan fenitoin ekstremitelere, venöz sisteme intravenöz girişle dislokasyon, uygun olmayan intravenöz çizgi gibi damarda dislokasyona yol açabilecek durumlar düşünülmesine karşın, bu sendromda damara uygun giriş ve çizgi dışına taşımama gibi bulgular vardır. Bu spekülasyonu dışlayan, oral fenitoin alımında da bu mor eldiven sendromu tablosunun görülebilmesidir. Bir teoride fenitoinin eriyebilirliğinin eksikliği bulunup, hasta kanına temastan sonra presipitasyon oluşabilmesidir. Bu presipitasyon tıkanma ve ilacın yumuşak dokulara göllenmesiyle vazokonstriksiyon ve nekroza yol açabilir. Diğer teori ise fenitoinin pH'sı olup, zayıf asidik olmasıdır. Formülasyon yalnız yüksek pH değerlerinde eriyebilir olup, suda erimez. Sodyum hidroksit solüsyona bu nedenle eklenir. Üstelik propilen glikol ve etanol eriyebilirliği artırabilir. Alkalın solüsyon vazokonstriksiyonu ve damar trombozunu uyarabilir, endotel hücre bileşkelelerinde interstisyel kırılmalara yol açan göllenmeye neden olabilir. Yumuşak dokuya nasıl maruz kalmasına bakılmaksızın, fenitoin proteinlere bağlanabilir ve interstisyel onkotik basıncı artırarak irritasyon ve doku ödemeine yol açar. Mor eldiven sendromunda doku hasarının ilerlemesi üç basamakta oluşur. İlkinde karakteristik mavimsi-mor deri değişikliği intravenöz uygulamadan 2-12 saat sonra oluşur. İkinci evrede infüzyondan 12-24 saat sonra, diskolorasyonun tüm parmaklara, el ve kola periferik yayılması gözlenip, deride bül gelişimiyle birlikte gözlenebilen ödem, soyulma ve ülser ortaya çıkabilir. Üçüncü evrede belirtileri haftalar veya aylar içinde genellikle gerileyip, gerileme diskolorasyon dış bölgelerden başlayıp hasarın orijinal başlama bölgesine doğru ilerler. Nadiren mor eldiven sen-

dromu, nekroz, iske mi, vasküler kompresyon veya kompartman sendromuna ilerleyebilir. Mor eldiven sendromunu tanımak, erken tedavinin başlanması, fenitoinin erken kesilmesi yumuşak doku hasarını ve sekel bırakmasını önleyebilir. Mor eldiven sendromunda ayırıcı tanıları arasında sellülit, nekrotizan fasiit, intravenöz damar malfonksiyonu ve ilaç toksisitesi, arteryel oklüzyon, venöz tromboz, tromboflebit, Raynaud fenomeni, Buerger hastalığı ve poliarteritis nodoza bulunur. Başlangıç destekleyici tedavileri arasında fenitoin infüzyonunu hemen kesmek, ağrı tedavisi, etkilenen ekstremitenin eleasyonu, kompresyon, masaj ve narince ısıtma yer alır. Erken konservatif tedaviler ciddi nekroz gelişimini önler. İntradermal hyaluronidaz, topikal nitroglicerinin ve brankiyal pleksus bloğu konservatif tedavilerle kombine uygulandığında orta derece başarı sağlayabilir. Ciddi mor eldiven sendromunda deri greftleri, fasyektomi veya amputasyon gerekebilir. Doğru dozda ilaç uygulama (15-20 mg/kg vücut ağırlığı), oranı 20 mg/dakikadan düşük tutmak (yavaş infüzyon hızı), geniş kanülle (20 gauge veya daha geniş) geniş çaplı vene uygulama (el sırtı gibi küçük ven içeren distal ekstremitede değil) gibi uygulamalar düşük mor eldiven sendromu riskiyle ilişkilidir. Fenitoinin normal serum fizyolojik dilüsyonu (konsantrasyonu 6.7 mg/ml'de tutmak) flebit sıklığını düşürüp, mor eldiven sendromu riskini azaltır. Fosfenitoin kullanımı, fenitoinin ön ilacı olup, yüksek riskli hastalarda tercih edilebilir. Çünkü fenitoinden daha az toksik olup, ekstremitelere daha az ağrılı, daha az alkalın ve propilensiz kendi kendine eriyebilir bulunmuştur. Yaygın fenitoin kullanımı yüzünden sağlık bilimi öğrencileri, pratisyenler ve hemşireler bu antiteyi öğrenmeli ve fenitoin uygulayıcıları bu yan etkiyi önlemek için dikkatli uygulama eğitimleri almalıdır (43).

b-Kemoterapi ajanı reaksiyonları: Kemoterapi ajanları iyi tanımlanmış mukokutanöz yan etkiler yapabilirken, bazen akral bölgeleri de etkiler (Tablo 2). Çoğu olguda kutanöz reaksiyonlar potansiyel hayat kurtarıcı tedavileri durdurmayı gerektirmez. Bununla birlikte bu reaksiyonların tespiti hem dermatolog hem de onkologlar için uygun tedavi ve kemoterapiyi kesintiye uğratmamak için kanserli hastalar açısından önem taşımaktadır (44).

Akral Eritem (El-ayak sendromu veya akral eritrodistestezi): Bazı ilaçlar parmaklarda eritem, şişlik ve ağrıya neden olabilir. El-ayak sendromu simetrik, iyi sınırlı palmoplantar eritemle karakterize olup, bül ve ülser gelişimi gözlenebilir. Patojenik mekanizması açık değildir. En önemli etkenler arasında 5-fluoro urasil, sitarabin, doksorubisin, hidroksiüre, metotreksat, merkaptopurin, siklofosfamid, doketaksel ve mitotan yer alır. Eller ayaklara göre daha yaygın tutulur. Reaksiyon tedavi sonrası 1-14 gün sonra başlayıp 1-2 hafta içinde sonlanır. Etki doz ilişkili olup, tedavinin her siklusunda tekrarlamasına karşın, zararsızdır. İnfiltrat plaklar de skuamasyon ve postinflamatuar hiperpigmentasyonla spontan geriler. Sorafenib ve sunitinib gibi multikinaz inhibitörler hafifçe el-ayak reaksiyonlarından farklı, el-ayak deri reaksiyonu şeklinde ödem, hiperkeratotik lezyonlar ve yüzeysel büllerle tipik eritemli periferik halo ile çevrili lezyonlara yol açabilmektedir. Lezyonlar sıklıkla parmakların fleksural yüzeylerini, avuç içi ve ayak tabanı basınç noktalarını ve topukları etkiler. Tam mekanizması bilinmemektedir. İnsan keratinositleri üzerindeki platelet-derive büyüme faktörü reseptörü (PDGFR) ve c-KIT reseptörlerinin multihedefli kinaz inhibitörleriyle (MKIs) inhibisyonu nedeniyle oluştuğu düşünülmektedir. Ter bezlerinden ekskresedilen MKIs deride direkt toksisiteye yol açıp, el ve ayaklarda hassasiyetle seyreden bu reaksiyonlara neden olur. Kemoterapiyle uyarılan akral eritem yüksek doz kemoterapi uygulamasında nadir gözlenen bir deri reaksiyonu olup, el ve ayak tabanlarında ağrılı eritemli lezyonlar şeklinde gözlenmektedir. Dosetaksel gibi antikanser ilaçlar bu tip akral eritem benzeri döküntülere yol açabilir. Bazen yaygın olup, ağrı ve hissizlik gibi eritrodistestezi tablolarına da yol açabilmektedir. Tolere edilmeyen ağrı nedeniyle hastalar tedavi ihtiyacı duyabilmektedir. Tedavi seçenekleri arasında topikal veya sistemik steroidler, bacak elevasyonu, lezyonlara soğuk kompres uygulaması yer alır. Topikal steroidler oklüzyonla da verilebilir (43).

Akral pigmentasyon değişiklikleri: Geniş bir grup akral pigmentasyon değişiklikleri kemoterapi ajanlarıyla oluşabilir. Özellikle bleomisin, siklofosfamid ve doksorubisin gibi bazı ajanlar akral hiperpigmentasyona neden olurken, diğerleri güneş gören bölgelerde koyulaşma ve fotosensitiviteye yol

çababilmektedir. En dramatik değişiklik bleomisinle ilişkili kamçı şeklinde hiperpigmentasyon olup, dermal melanin depozisyonu kamçı şeklinde geniş ahtapot saldırısı benzeri izlere yol açar. Diğer kafa karıştırıcı reaksiyon 5-fluorourasil ile tedavi edilen hastalarda gözlenen ven üzerinde yerleşen kutanöz hiperpigmentasyondur. Bazı hastalarda tedavi boyunca yeni melanositik nevüs gelişimi gözlenir. Diğerlerinde ise multipl longitudinal pigmente tırnak çizgileri gözlenip, tırnak kıvrımlarında melanosit aktivitesi özellikle bleomisin ve metotreksatla artabilmektedir. Tırnak değişiklikleri tablo 1'de verilmiştir (43).

Ekstravazasyon reaksiyonları: Birçok tedavi ajanı hayli toksik olup, şayet intravenöz infüzyon sırasında ekstravaze olursa belirgin hasar meydana gelebilir. En kötü reaksiyonlar doksorubisin ve daunorubisin ile gözlenirken, vinkristin, vinblastin ve aktinomisin D ile de oluşabilir. Ağrı, eritem ve şişlik ilk belirti iken, bu belirtiler infüzyon sırasında olursa işlem durdurulmalıdır. Ekstravazasyonun minör varyantı toksik flebittir. Kutanöz reaksiyonların kanser hastalarında önlenmesi ve tedavisi, hastaların yaşam kalitesini düzeltip, gereksiz tedavi verilmesini önleyebilmektedir. IgE-ilişkili hipersensitivite reaksiyonları en iyi intradermal testlerle önlenmekte, antihistamin ve kortikosteroidler gibi premedikasyonla birlikte uygulanmaktadır. Makülopapüler dermatit topikal steroidler ve yaygın tutulumda kısa süreli oral steroidlerle kolayca tedavi edilebilir. Yüksek potent topikal steroidler el-ayak sendromunda kullanışlı olup, topikal üre gibi keratolitikler veya ağrı kesicilerle kombine edilebilir. El ve ayakları soğutma için buz paketleri doksorubisin veya taksan kemoterapisi öncesi ve sırasında uygulandığında el-ayak sendromunu ve tırnak değişikliklerini vazokonstriksiyon ile azalttığı saptanmıştır. Kemoterapiye bağlı hiperpigmentasyon değişiklikleri renk açıcı ve güneş koruyucu ajanlarla tedavi edilebilir (44).

Asitretinle İlişkili Akral Hemorajik Lezyonlar: Darier-White Hastalığı otozomal dominant kalıtmı genellikle seboreik bölgelerde lokalize keratotik papüllerle karakterize bir tablodur. Zavattaro ve ark, hipertrofik Darier-White hastalığı olan 84 yaşındaki bir bayan olguda asitretin tedavisi başladıktan birkaç

Tablo 2. Kemoterapi ve Kanser Hedefleyen Tedavi Ajanlarının Kutanöz Reaksiyonları

Medikasyon	Reaksiyon
Alkilleyici ajanlar	Hiperpigmente plaklar (siklofosamid, ifosfamid, tiyotepa)
Antrasiklinler	Hiperpigmente plaklar (pilatinyum ajanlar; sis-platin, karboplatin, oksaliplatin) Akral eritem (El-ayak sendromu veya akral eritrodisestezi; doksorubisin, yüksek dozda daunorubisin, idarubisin) Akral pigmenter değişiklikleri (doksorubisin) Pigmente tırnak bantları (idarubisin)
Antimetabolitler	Akral eritem (kapesitabin, gemisitabin, tegafur, 5-fluoro urasil) Palmoplantar keratoderma (tegafur) Akral pigmentasyon (kapesitabin, gemisitabin, tegafur, 5-fluoro urasil) Tırnak değişiklikleri: Diffüz melanonişi, transvers bant, yarım-benzeri tırnak, onikoliz, paronişi, tırnak kalınlaşması (5-fluorourasil); longitudinal melanonişi (tegafur); longitudinal melanonişi, onikoliz ve onikomadezi (kapesitabin)
Bleomisin	Tırnak değişiklikleri; tırnak kıvrımı ve basınç noktalarında hiperpigmentasyon, tırnak distrofisi, horizontal veya vertikal tırnak pigmentasyonu Akral pigmentasyon değişiklikleri Flajelat dermatit Raynaud fenomeni
Siklofosamid	Akral eritem Akral pigmentasyon değişiklikleri
Sitarabin	Akral eritem
Gen Tedavisi	Paronişi, plantar hiperkeratoz (vemurafenib, dabrafenib)
Hidroksiüre	Akral eritem
Merkaptopurin	Akral eritem
Metotreksat	Akral eritem Tırnak bantları
Mitotan	Tırnak bantları
Mitotik inhibitörler • Taksanlar • Vinka alkaloidleri (Vinkristin, vinblastin, vinorelbin)	• Tırnak anormallikleri; onikoliz, Beau çizgileri, onikomadesis, subungual eritem, subungual hemoraji, hiperpigmentasyon (dosetaksel), onikoliz (paksitaksel), ağırlı el-ayak dermatiti (dosetaksel) • Akral eritem, makülopapüler dermatit (vinblastin), eritema multiforme benzeri dermatit (vinblastin)
Sinyal ileti inhibitörleri • Multihedefli kinaz inhibitörleri • Epidermal büyüme faktörü reseptörü inhibitörleri	• El-ayak deri reaksiyonu (sorafenib, sunitinib) • Akral eritem (sorafenib, sunitinib, dasatinib) • Subungual splinter hemoraji (sorafenib, sunitinib) • Tırnak distrofisi, tırnak pigmentasyonu (imatinib) • Makülopapüler dermatit • Pigmenter değişiklikler: hipopigmentasyon, depigmentasyon (imatinib), hiperpigmentasyon • Piyojenik granuloz/granulomöz paronişi, tırnak diskolorasyonu, pitting, paronişi, çatlak ve şiş tırnak kıvrımı ve kutikula, tırnak batması, parsiyel veya tam tırnak kaybı
Topoizomeraz 2 inhibitörleri (Etoposit, teniposit, amsakrin)	Akral eritem Paronişi (43)

ay sonra palmoplantar bölgede hemorajik vezikül gelişimi gözlemişler ve tedavi kesilmesinden sonra lezyonlarda gerileme saptamışlardır. Benzer şekilde etretinatla ayak tabanı ve el dorsallerinde hemorajik bül gelişimi olan olgular da Darier hastalarında tanımlanmıştır. Psoriasis hastalarında da retinoidle ilişkili hemorajik lezyonlar oluşabilmektedir. Retinoid asitin VEGF gen ekspresyonu transkripsiyonunu aktive ettiği ve VEGF'in endotelial hücrelerde permeabiliteyi değiştirerek buna yol açabildiği düşünülmektedir. Darier hastalarında da boş intraepidermal lakünelara, oral retinoidle ilişkili endotelial permeabilite artışı sonucu serum ve kırmızı kan hücreleri geçerek hemorajik bül gelişimine yol açabileceği düşünülmektedir. Bu tip hemorajik lezyonlar asitretinin potansiyel yan etkileri arasında düşünülmesi gerektiği ileri sürülebilir (22).

d-Akrodini (Pembe hastalık): İdrarda artmış civa seviyesiyle tanısı konan akrodini tablosunda gingivitis, el ve ayaklarda soyulma ile karakterize akral erupsiyon tipiktir (45,46).

İnfeksiyonlar

I-Fungal İnfeksiyonlar

Fungal infeksiyonlar vücutta farklı anatomik bölgeleri ve derinin farklı tabakalarını etkileyip yüzeysel, subkutanöz ve derin dokular, ayrıca tırnak plağı ve tırnak yatağı gibi alanları etkilemektedir. Ayaktan hasta kliniklerine %10 kadar fungal infeksiyon başvurmaktadır. Yüzeysel fungal infeksiyonlar, dermatofit, kandida, Malessezia türleri gibi değişik fungal organizmalarla ortaya çıkar. Dermatofitler deri ve tırnak gibi keratin içeren yapıları invaze edebilir. Dermatofitlerin yol açtığı infeksiyonlar dermatofitoz veya tinea olarak adlandırılır. Subkutan ve derin fungal infeksiyonlar yüzeysel infeksiyonlardan farklı klinik belirtilere yol açabilir. Dermatofitler tipik olarak Trikofiton, Mikrosporum ve Epidermofiton şeklinde üç sınıfta olmak üzere Amerika Birleşik Devletleri'nde en sık fungal infeksiyon nedenini oluşturur. Yaklaşık 50 dermatofit türü insanlarda infeksiyona yol açarken, yaşadığı ortama göre antropofilik, zoofilik ve jeofilik üç tipe ayrılmaktadır. Zoofilik ve jeofilik dermatofitler daha akut ve inflamasyonlara yol açmasına karşın, antropo-

filik dermatofitler daha hafif klinik belirtilere yol açar. Konakta inflamatuvar yanıt fungusu karşı gelişen doğal immunité ile belirlenirken, organizmanın derin invazyonu inflamasyonu arttırmaktadır. Antikorlar ve gecikmiş hücreli immün yanıt inflamatuvar süreçte birlikte rol oynar. İnflamasyonun şiddeti yaş, cinsiyet, sağlık durumu, aldığı medikasyon ve konağın genetik yatkınlığı ile ilişkilidir. Aşağıda akral dağılımlı kutanöz yüzeysel infeksiyonlar anlatılacaktır (47).

Yüzeysel Fungal İnfeksiyonlar

Tinea manum: El ve ellerin fungal infeksiyonu olan bu tabloda, farklı klinik bulgular bulunabilmektedir. En sık gözlenen avuç içi ve parmakların diffüz hiperkeratozudur. Olguların yarısında unilaterale tutulum ortaya çıkar. Fleksural kıvrımlar tipik olarak tutulur. Tinea manum çocuklardan çok erişkinleri tutar ve genellikle unilaterale tutulum bilaterale tinea pedis ile birlikte gözlenir. Bu dermatofitik infeksiyon, "iki ayak-bir el sendromu" olarak bilinmekte olup, ilk kez 1936 yılında ulusal bir dergide tanımlanmıştır. Yazarlar "Trikofiti palmari et plantari" olarak bilinen el içi ve ayak tabanında trikofiton formu olarak tespit etmişlerdir. Sonradan, yazarlar mikroskopik muayene ve organizma kültürü uygulamış, ancak tek bir eli tutma mekanizmasını açıklayamamışlardır. Dorsal ve palmar el yüzeylerinin iki tarafı da etkilenir. Elin dorsal yüzeyinin klinik özellikleri tinea korporise benzerken, avuç içi tinea infeksiyonu tinea pedisin keratotik formuna benzer. Tipik olarak tinea manum hafif eritem ve el palmar yüzeylerinde diffüz soyulma gösterir. Tinea manumlu hastalarda kaşıntı oluşabilir. Tinea manum çoğunlukla mokasen tip tinea pedise eşlik eder. Avuç içi ve parmaklarda diffüz hiperkeratoz varken, çoğunlukla bir elde bulunur. T. rubrum, T. mentagrofites ve Epidermofiton flokkosum temel yol açan ajanlardır. Deri belirtilerine ilave olarak, etkilenen elde tırnak tutulumu olabilir ve bu bulgu tanyaya yardımcı olabilmektedir. Kontakt dermatit, dishidrotik ekzema, atopik dermatit ve psoriasis gibi inflamatuvar hastalıklardan ayrılmalıdır. Bazı yazarlara göre her iki elde birden fazla veya tüm tırnaklarda tutulum varsa, özellikle proksimal onikomikoz subtipinde hastalar immunsupresyon ihtimalini düşünmelidir. Tinea manum, saç-sakal bölgesi dışında, en sık yüzeysel

dermatofit infeksiyonlarında kullanılan ketokonazol, ökonazol, oksikonazol, sulkonazol, klotrimazol, terbinafin, siklopiroks ve butenafin gibi topikal antifungallerle tedavi edilebilir. Nistatin dermatofit infeksiyonlarında etkili olmamasına karşın, kandida türlerine karşı etkilidir. Topikal antifungaller krem, jel, sprey ve toz olarak bulunur. Etkilenen alanlara günde iki kez 1-2 cm lezyon dışını içerecek şekilde lezyonlar kaybolana kadar kullanılması önerilmektedir. Sistemik tedavi nadiren gereklidir. Araştırmacılar bir haftalık 2x200 mg itrakonazolün çok etkili olduğunu saptamışlardır. Diğerleri dört hafta 100 mg itrakonazol ve 400 mg bir haftalık itrakonazol tedavilerini tinea manumda etkili ve iyi tolere edilebilir bulmuşlardır. Araştırmacılar ilk kez bildirilen T. Verrukozum'un yol açtığı tinea manum bülloza olgusunu bir ay günde 250 mg terbinafin tedavisiyle tedavi etmişlerdir. Gebelik boyunca topikal antifungaller oral antifungallere göre daha güvenlidir. Kategori B sınıfında topikal antifungallerden oksikonazol, klotrimazol, naftifin, butenafin, terbinafin, siklopiroks ve nistatin tinea manum tedavisinde tercih edilebilir. Tinea manumu önlemek için hastalar hijyene dikkat etmeli, fungusla enfekte tırnak ve ayaklarına dokunmamalı ve çok geç olmadan tinea pedislerini tedavi etmelidirler (48).

Tinea pedis: Tinea pedis genellikle atlet ayağı olarak bilinen, en sık gözlenen dermatofitik infeksiyon olup, genellikle ayağın intertriginöz alanlarını ve alt yüzünü etkilemektedir. Tüm dünyada yaygın bir infeksiyondur. Prepubertal çocuklardan ziyade erişkinlerde bulunur. Erkekler, kadınlardan daha çok etkilenir. Yüzme havuzu, atlet ayakkabıları, spor malzemeleri, soyunma odaları ve ev eşyalarıyla bulaşabilir. Bu çevresel faktörlere ilave olarak, psoriasis ve atopik dermatit gibi bazı hastalıklar tinea pedis sıklığını artırır. Patogen organizmalar, T. rubrum, T. mentagrofites (antropofilik türler), E. flokkosum ve T. tonsurans gibi antropofilik dermatofitlerdir. Tinea pediste en sık tespit edilen dermatofit T. rubrum'dur. T. mentagrofites farklı türlere sahip olup, sadece T. interdijitale tipi (önceden T. mentagrofites var interdijitale olarak adlandırılan) ve T. mentagrofites tinea pedise yol açabilir. T. interdijitale hemen hemen sıkı bir antropofilik olup, T. mentagrofites primer zoofiliktir ve inflamatuvar tinea pedise yol açabilir. T. tonsurans çocuklarda en sık tinea pedise

yol açan ajan olup, sıklığı erişkinliğe doğru artmaktadır. Bu dermatofitlere ilave olarak, Neoskitalidium dimidiatum gibi nondermatofitik küller Afrika, Asya, Karayipler, Santral ve Güney Amerika, bazı Birleşik Devlet eyaletlerinde ayakta tedaviye dirençli tinea infeksiyonlarına yol açabilmektedir. Tinea pedisin insidansı son 30 yıldır artmaktadır. Popülasyonun %30-70 kadarını etkilemesine karşın, tinea pedisin etyolojisi ve patogenezi hala kesin değildir. Araştırmacılar lezyonal derinin antioksidan savunmasının nonlezyonel deriden daha fazla olduğunu interdijital tip tinea pediste göstermişlerdir. Diğerleri de lezyonel tinea pedis bölgesinde oksidatif stres ve eser element dengesizliği arasında ilişki olduğunu belirtmişlerdir. Tinea pedis ve oksidatif stres arasında ilişki olabilmesine karşın, bu ilişkiyi kanıtlamak için yeterli veri bulunmamaktadır. Majör dört formu olup, bunlar interdijital, mokasen, inflamatuvar ve ülseratif tiplerdir. Klinik görünüm patojen spesifik değildir. Çoğu hasta asemptomatik ve bazıları hastalığın farkında olmamasına karşın, bazılarında şiddetli kaşıntı, kötü koku ve ağrı özellikle bakteriyel süperinfeksiyon durumunda mevcuttur. İnterdijital tip tinea pedis en sık gözlenen form olup, soyulma, eritem ve masere deride interdijital alanda fissürler gözlenir. En sık üç veya dördüncü ayak parmaklarının arasını tutar. Sıcak, nemli ortam ve hiperhidrozla sıkı ilişkisi bulunmaktadır. HIV/AIDS, organ nakli, kemoterapi, steroidler gibi immunsupresif ilaçlar, parenteral beslenme hasta direncini dermatofit infeksiyonlarına karşı düşüren en önemli faktörlerdir. Çoğu olguda etken ajanlar T. rubrum ve E. flokkosumdur. Bazı şiddetli masere olgularda S. aureus ve grup A streptokoklar gibi gram + veya Ecsherichia coli, Klebsiella türleri, P. aeruginosa ve Proteus türleri gibi gram – bakteriyel infeksiyon gelişebilir ve bu durum dermatofitoz kompleksi olarak bilinir. Mokasen tipi, en sık gözlenen ikinci tinea pedis formu olup, topuklar, ayak plantar ve lateral yüzlerinde diffüz eritem ve soyulmalarla seyreder. Etken dermatofit, tipik olarak T. rubrum'dur. Çoğu olguda semptomatik iken, nadiren yoğun hiperkeratotik soyulma ve fissürler oluşabilir. Aynı anda tinea manumla beraber olabilir ve bu durum iki ayak-bir el sendromu olarak adlandırılır. Şayet tedavi edilmezse onikomikoz gelişebilir. İnflamatuvar tip tinea pedis, dishidrotik tip olarak bilinip, genellikle

hayvanlardan geçen, ayak tabanı medyalinde vezikül, püstül ve büllöz lezyonlarla karakterize bir tablodur. Bu form en az gözlenen tinea pedis formu olup, en sık T. mentagrofites tespit edilir. Lezyonlar klinik olarak eritematöz alanlarda küçük, yüzeysel, kaşıntılı veziküllerle seyredip, stratum korneumdaki soyulmalar ağrıya neden olabilir. Ülseratif tip tinea pedis nadir gözlenip, interdijital alanlarda yaygın erozyon ve ülserlerle seyreder. Çoğu hastada eşlik eden diyabet, immunsupresyon ve periferik vasküler hastalık gibi sistemik hastalık bulunur. Ülseratif tip tinea pedisli hastalarda sellülit, lenfanjit ve ateş gözlenebilir. Tanı klinik olarak konurken, Wood lambası muayenesi, direkt mikroskopik inceleme ve mantar kültürü tanı için kullanışlı olabilir. Wood lambasının rolü, mikroskopik incelemeden daha az önemlidir. Çünkü çoğu dermatofit floresanda gözlenmez, ancak Korinobakteriyum minutissimum'un yol açtığı eritrazmadan ayrımını sağlayabilir. Direkt mikroskopik inceleme, kolay ve çabuk yapılıp, yüksek spesifik ve sensitiflikle dermatofit tespitine yardımcı olur. Materyal tinea pedis şüphelenilen aktif lezyon alanından kazınarak alınmalıdır. Deri soyulması ideal olarak periferik yüksek kenardan alınmalıdır. Sonra, %10-20 potasyum hidroksit solüsyonu damlatılıp mikroskop altında bakılmalıdır. Potasyum hidroksit dışında, tetraetilamonyum hidroksit alternatif olarak kullanılabilir. Fungal hifa görmek, tedavi başlamak için yeterlidir. Fungal kültür rutin yapılmaz, ancak tanıdan emin olmayıp, tedavi direnci varsa uygulanabilir. Sabouraud deskroz agar, %4 pepton, %1 glukoz, agar ve su içerip, dermatofit izolasyon medyumu olarak en sık kullanılan besiyeridir. Kültürler, 26-32 °C'de, optimal 28°C'de üç veya dört haftada inkübe edilir. Moleküler teknik olarak polimeraz zincir reaksiyonu ve kitle spektrometrisi de kullanılabilir. Dermatofit Test Strip alternatif bir tanı testi olup, direkt mikroskopi yapılmadığında dermatofit tespitini destekleyen bir yöntem olarak kullanılabilir. Tinea pedis diğer enfeksiyöz ve nonenfeksiyöz ayak hastalıklarından ayrılmalıdır (Tablo 3). Tinea pedis hem topikal hem de sistemik antifungallerle kombine bir şekilde etkili olarak tedavi edilebilir. Ancak Amerika Dermatoloji Akademisi kılavuzunda komplike olmayan dermatofit enfeksiyonlarında başlangıçta sadece topikal tedavi önerilmektedir. Bununla birlikte interdijital

tinea pediste sıklıkla yetersiz kalıp, mokasen ve inflamatuvar tiplerde de sistemik tedavi gerekebilmektedir. Bakteriyel koinfeksiyon varsa, sistemik antibiyotik, antifungal tedaviye ilave olarak verilmektedir. Gerekliyse hastaların hepatotoksitesisi araştırılmalıdır. Ökonazol, oksikonazol, sertakonazol, ketokonazol, sulkonazol ve klotrimazol gibi azol sınıfı, naftidin, butenafin ve terbinafin gibi alilamin sınıfı ajanlar kullanılabilir. Ketokonazol, itrakonazol, terbinafin, griseofulvin ve flukonazol sistemik tedavi seçenekleri olarak, topikal tedavi yetersiz ve etkisiz ise eklenebilir. Griseofulvin, itrakonazol ve terbinafinden hafif daha az etkilidir. Flukonazol, haftada tek doz olarak alındığı için hasta uyumu avantajı vardır. Terbinafin 250 mg/gün tinea pediste 2-6 hafta boyunca kullanılmaktadır. İtrakonazol farklı doz ve sürelerde olmak üzere, 100 mg/gün bir ay, 200 mg/gün 2-4 hafta ve 400 mg/gün bir hafta uygulanabilir. Flukonazol en sık 150 mg/hafta olmak üzere 2-6 hafta süreyle kullanılmaktadır. Griseofulvinin, 660-750 mg/gün 6-8 hafta kullanımı önerilmektedir. Ketokonazol rejimi 200-400 mg/gün 4-8 hafta kullanılabilirken, hepatik yan etkileri tinea pediste kullanımını sınırlar. İtrakonazol 100 mg dört hafta ve itrakonazol 400 mg bir hafta tedavi rejimleri etkili olup, tinea pedisli hastalarda iyi tolere edilmektedir. Bazı yeni antifungal ajanlar tinea pedis tedavisi için geliştirilmiştir. Lulikonazol yeni antifungal ajan olarak 2013 yılında FDA tarafından onaylanmış olup, interdijital tip T. rubrum ve Epidermofiton flokkosum'un yol açtığı tinea pediste günde bir kez iki hafta boyunca uygulandığında fungal temizlenme sağlamaktadır. Bir çalışmada %1 lulikonazol krem interdijital tip tinea pediste iyi tolere edilip, etkili bulunmuştur. Naftifin %3 krem diğer yeni bir krem olup FDA tarafından interdijital tip tinea pediste günde bir kez iki hafta kullanımı onaylanmıştır. Ayrıca diğer bir bildiride yeni iki basamaklı kit, topikal solüsyon (%0.5 klimbazol ve %14 glikolik asit) ve krem (%0.5 klimbazol ve %2 üre) içerip, orta ve şiddetli tinea pediste etkili ve iyi tolere edilir bulunmuştur. Topikal kortikosteroidler tinea pediste fungal proliferasyona yol açması nedeniyle uzun peryotlu kullanılmamasına karşın, başlangıç fazında şiddetli belirtileri olan hastalarda uygulanabilir. Yeşil çay polifenollerini içeren ayak banyoları interdijital tip tinea pedisin belirtilere

rini düzeltmede etkili bulunmuştur. Fotodinamik tedavi fungusları tahrip ederek tinea pedis gibi yüzeysel mantarların tedavisinde etkili olabilmektedir (47).

Onikomikoz: Onikomikoz sık gözlenen yüzeysel mantar enfeksiyonu olup, dermatofitler, mayalar ve nondermatofit küfler yol açabilir. Eğer etken ajan dermatofit ise tinea unguium olarak adlandırılır. Erişkinlerde çocuklardan daha sık olmasına karşın, çocuklarda görülme sıklığı artmaktadır. Çocuklarda genellikle birinci derece yakınlarında tinea pedis veya onikomikoz öyküsü bulunur. Yaklaşık $\frac{3}{4}$ onikomikoz olgusuna dermatofitler yol açarken, bunlar arasında en sık *T. rubrum*, *T. mentagrofites* ve *E. flokkosum* izole edilir. Dermatofitlere ilave olarak, *Kandida*, *Asperjillus*, *Skopulariopsis brevikülaris*, *Siktalidium dimidiatum* ve *Fusarium* olmak üzere nondermatofit funguslar onikomikozların %5-15'inden sorumludur. *Asperjillus spp* ve *Skopulariopsis brevikülaris* onikomikoz hastalarında en sık izole edilen oportunistik küflerdir. Bunlara ilave olarak nadiren feohifomikozis ile unguinal aparat tutulumu ve Onikokola kanadensise bağlı diğer enfeksiyonlar da bildirilmiştir. Onikomikoz yaklaşık Amerika popülasyonunun %12'sini etkiler. Almanya'da Ayak Kontrol Çalışmasına göre %12.4 sıklıkta saptanırken, 0-18 yaş arası kabul edilen pediatrik toplumda daha nadir gözlenmiş ve prevalansı %0.2-2.6 olarak bulunmuştur. Bir grubun çalışmasında 1999-2009 yılları arasında tüm onikomikozların %2.3'ünün çocuk olduğu tespit edilmiştir. Enfeksiyonun çocuklarda erişkinlerden daha nadir gözlenmesinin nedeni bilinmemektedir. Ancak çocuklarda daha hızlı tırnak büyümesi, onikomikotik patojenlere maruz kalan daha küçük yüzey alanı, kümülatif travma eksikliği ve toplumsal alanlardaki çevresel maruziyetin az olması düşünülmektedir. Onikomikozda altta yatan birçok risk faktörü bulunmaktadır (Tablo 4) (48).

Onikomikoz ayak tırnaklarında, el tırnaklarından daha sık gözlenir. Tırnak ünitesindeki fungal enfeksiyon, tinea pedis için rezervuar olabilir. Yaklaşık onikomikozlu hastaların %30-40 kadarının özellikle interdigital formu tinea pedisi bulunmaktadır. Klinik olarak onikomikoz beş farklı prezentasyona ayrılır; distal lateral subungual onikomikozis, proksimal subungual onikomikozis, yüzeysel beyaz oniko-

mikozis, kandidal onikomikozis ve total distrofik onikomikozis. Erişkin ve çocuklarda en sık gözlenen onikomikoz tipi distal lateral onikomikozistir. Bu tip etkilenen tırnağın serbest ucundan başlar ve proksimal tırnak kıvrımına doğru yayılır. Klinik olarak tırnak plağında sarı-beyaz diskolorasyon ve subungual debris yol açan subungual hiperkeratoz gözlenir. En sık yol açan ajan *T. rubrum*'dur. Proksimal subungual onikomikozis etkilenen tırnağın proksimal alanından başlar ve distal olarak yayılır. Bu form genellikle HIV pozitif hastalarda bulunur. Periungual inflamasyon oluşur. El ve ayak tırnakları eşit oranda etkilenir. *T. rubrum* en sık patojendir. Yüzeysel beyaz onikomikozis tırnak plağının yumuşak ve beyaz alanlarında başlayıp, tedricen tüm tırnak yüzeyine yayılır. Sıklıkla *T. mentagrofites* yol açıp, başparmak tırnağı primer hedefdir ve inflamasyon ise minimaldir. Diğer bir antite kandidal onikomikoz olup, kandida albicans en sık patojendir. *Kandida* tırnak plağını direkt invaze edip, üç subtipi bulunur. *Kandida paronişisi* proksimal ve lateral tırnak kıvrımında inflamasyonla oluşup, kandida paronişisi olarak adlandırılır. Tırnak matrisine invazyon sonucunda transvers depresyon şeklinde Beau çizgileri oluşabilir. Kandidal granulom ise diğer nadir tipi şeklinde immun yetmezliği olanlarda bulunur. Lateral ve proksimal tırnak kıvrımı psödoçomak görünümü yaratır. Kandidal onikoliz ise tırnak yatağından tırnak plağının ayrılmasında ortaya çıkar. Total distrofik onikomikozis ise tırnak plağının tam destrüksiyonu olup, tüm onikomikoz tablolarının son döneminde meydana gelir. Genelde ana patojenler arasında *T. mentogrofites*, *T. rubrum*, *Kandida türleri* ve *E. flokkosum* yer alır. Hastalık sıklıkla lateral tırnak plağından başlayıp, renk değişikliği oluşur. Tanı tedavi öncesi doğrulanmalıdır. Potasyum hidroksit ve fungal kültür düşük sensitivitede iken, peryodik asit-Schiff boyaması %90-95 gibi yüksek sensitivitededir. Onikomikozis psoriasis, subungual siğil, pakionişi konjenita, trakionişi, kronik paronişi, travmatik, ilaçlara-bağlı veya postinfeksiyöz onikolizis tablolarından ayrılmalı, tanı şüpheli olgularda histopatolojik inceleme veya fungal kültür ile doğrulanmalıdır. Karakteristik histolojik özellikleri arasında subungual hiperkeratoz, nötrofilik infiltrat, parakeratoz, hemoraji ve serum krutları yer alır. Tırnak plağının ventral yüzü

en sık mantar tarafından etkilenir. PAS ve Gomori metenamin gümüş boyaları onikomikozda yapılmazdır, çünkü psoriasis tırnağı onikomikoza benzeyebilir ve fungal hifalar uygun tedavi için gösterilmelidir. Eğer hafif-orta onikomikoz varsa (%50'den az distal tırnak tutulumu) topikal tedavi tercih edilir. İki topikal tırnak cilası olarak hazırlanmış preparatın onikomikozda monoterapi olarak kullanılabilirliği kabul edilmektedir. Siklopiroks tırnak cilası %8 solüsyon şeklinde günde bir kez 48 hafta uygulandığında mikolojik kürenin %33-67 arasında elde edilebileceği bildirilmektedir. Amorolfın %5 tırnak cilası haftada 1-2 kez 6-12 ay kullanıldığında mikolojik kür oranları %60-76 arasında bulunmuştur. Sistemik tedavide kullanılan ilaçlar tinea pedistiklerle aynıdır. Önerilen terbinafin dozu 250 mg/gün 12 hafta ayak tırnağı, altı hafta ise el tırnağı içindir. İtrakonazol 200 mg günde iki kez bir hafta pulse tedavi (takip eden üç hafta ilaçsız) el tırnağında iki pulse, ayak tırnağında ise üç pulse şeklinde önerilmektedir. Flukonazol sıklıkla 150-300 mg haftalık 3-6 ay el tırnağında, 9-12 ay ise ayak tırnağında önerilmektedir. Griseofulvin ve ketokonazol düşük etkinlik (griseofulvin) ve yüksek hepatik yan etkileri (ketokonazol) nedeniyle kullanımdan kaçınılmaktadır. Efinakonazol yeni triazol antifungal olarak, özellikle distal lateral subungual tipte onikomikoz topikal tedavisi için geliştirilmiş olup, %10 efinakonazol solüsyon günde bir kez onikomikoz tedavisinde etkili bulunmuştur. Tavaborol FDA tarafından 2014 yılında ayak tırnağı onikomikozu tedavisinde onaylanmıştır. Klinik çalışmalara göre %5 tavaborol solüsyonu diğer topikal antifungallere alternatif olabilir. Lulikonazol, onikomikozda diğer ümit verici ilaç olup, yeterli klinik çalışması bulunmamaktadır. Tırnak plağı eksizyonu ve matrisektomi nadiren seçici olgularda uygulanır. Son yıllarda NdYag, diyet, karbondioksit ve erbiyum glass gibi değişik lazer cihazları onikomikoziste alternatif tedavi yöntemleri

şeklinde kullanılmaktadır. Etki mekanizmaları bilinmemektedir. Çoğu çalışmalar NdYag lazerler hakkındadır. NdYag lazerler spesifik olarak onikomikoz tedavisinde ilk dizayn edilen cihazlardır. Ancak gi-dişat hala tartışmalıdır. Bir çalışmada hedef tırnakta hastaların %78'inde görünümde düzelme saptanmış, etkilenen tırnak plağında en az %50 oranında gerileme hastaların %48'inde gözlenmiştir. Ancak diğer bir grupta 1064 NdYag lazer onikomikoz tedavisinde etkili bulunmamıştır. İki klinik çalışmada ise fraksiyonel karbondioksit lazer onikomikoz tedavisinde etkili bulunmuştur. Fraksiyonel karbondioksit lazerle fotodinamik tedavi kombinasyonunun etkili olduğu bir çalışmada gözlenmiştir (48).

Tinea İnkognito: İlk kez 1968 yılında topikal veya sistemik steroidler, kalsinörin inhibitörleri ve diğer immunosupresif ajanlarla ilişkili olarak gelişmiş fungal infeksiyon olarak tanımlanmıştır. Bu ilaçların uzun kullanımı fungal elemanların hızlı proliferasyonuna neden olur. Karakteristik klinik bulgular sıklıkla gözlenmez. Bu yüzden psoriasis, piyoderma ve kontakt dermatit gibi el ve ayak tutulumu olan hastalıklara benzeyebilir. Tipik tinea lezyonu baskılanır, aktif kenar ve skuamalar azalır, fizik muayenede nodüller gözlenir. Tinea lezyonu daha yaygın, püstüller, kaşıntılı ve ağrılı olur. Histolojik kesitlerde PAS boyama, potasyum hidroksit testi ve fungal kültürle laboratuvar mikolojik doğrulama, tedavi öncesi önerilmektedir. Terbinafin, itrakonazol ve flukonazol gibi sistemik antifungaller tercih edilip, steroid kullanımının kesilmesi önerilir (47).

Erozyo interdigitalis blastomikotika: El parmak aralarını etkileyen yüzeysel kandidiyal infeksiyondur. En sık yol açan *Candida albicans*'tır. Bu hastalar genellikle açıcılık, barmen, hizmetçi, dişçi ve bulaşıkçı gibi nemli ortamda çalışanlardır. Klinik olarak beyaz ve maşere deride erozyonlar ve nemli zemin gözlenirken, bazen ağrılı olabilir (48).

Tablo 3. Tinea Pediste Ayırıcı Tanı

İnfeksiyöz Hastalıklar	Non-infeksiyöz hastalıklar
Kandida infeksiyonu Pitted Keratolizis İmpetigo Eritrazma	Dishidrotik ekzema Kontakt dermatit Atopik ayak dermatiti Plantar psoriasis Gamborg-Nielsen tipi palmoplantar keratoderma (47)

Tablo 4. Onikomikozda Risk Faktörleri

Genetik yatkınlık Erkekler Kapalı ayakkabı giyme Kötü ayak hijyeni İleri yaş Aile öyküsü Altta tinea pedis, tırnak psoriasis ve tırnak hasarı gibi durumların varlığı	Obezite Kanser Sigara içimi Uzun süre suya maruziyet İmmun yetmezlik Travma Diyabetes mellitus Kötü venöz ve lenfatik drenaj (47)
---	--

Kronik paronişi: Periungual deri ve tırnağın proksimal kısmını etkileyen, son yıllara kadar *Candida albicans*'ın etyolojide rol aldığı düşünülen, bugün el dermatitinin rol oynadığı kabul edilen bir tablodur. Bozulmuş bariyer, hastalığın gelişmesinde en önemli faktördür. Eğer bariyer fonksiyonu tekrar düzelirse, izole *Candida* türleri birçok hastada kaybolabilir. Kronik paronişili hastalarda metilpredizolon asepomat %1 krem, oral itraconazol 200 mg/gün veya terbinafin 250 mg/günden daha etkili bulunmuştur. Tüm hastalara su temasını azaltma ve mümkünse epidermal bariyer fonksiyonunu restore etmek önerilmelidir (47).

Tinea nigra: *Hortaea werneckii*'nin yol açtığı yüzeysel mikozdur. İlk kez 1891 yılında Bahia Brezilya'da gözlenmiştir. Genellikle tropikal ve subtropikal iklimlerde gözlenip, 20 yaşından genç kadınları etkiler. Ektrin bezler en çok etkilenen yapılarıdır. Fungus insan derisine lipofilik adezyon sergiler ve sadece stratum korneumda bulunur. *Tinea nigra* sıklıkla pediyatrik ve adolesan popülasyonda gözlenip, 10-15 günlük inkubasyon dönemi sonrası keskin sınırlı açık kahverengi-siyah marjinali ağrısız tek veya çok sayıda maküller oluşturur. Asemptomatik bu infeksiyonda kahverengi-siyah maküller keskin sınırlıdır. Palmoplantar alanlar en sık tutulan bölgeler olup, vücudun herhangi bir kısmında gözlenebilir. Genellikle unilaterale tutulum oluşur. Melanom, melanositik nevüs gibi melanositik lezyonlar ve ekzojen pigmentasyonlar *tinea nigraya* benzeyebilir. Tanı potasyum hidroksitle direkt mikroskopik muayenede veya fungal kültür ile konabilir. Elektron mikroskopisi *tinea nigra* tanısında kullanışlı olabilir. Bazen spontan gerilemesine karşın, değişik izokonazol, ketokonazol, bifonazol, terbinafin, Whitfield merhemi, butenafin gibi topikal antifungal ajanlar etkili olabilmektedir (48).

Derin Fungal İnfeksiyonlar

Kutanöz ve subkutanöz fungal infeksiyonlar travma veya hematojen yolla immün yetmezliği olan hastalarda gelişebilmektedir. Transkutanöz travma, fissürasyon veya laserasyon fungal ajanın girişine yol açabilir. Eğer konak immün reaksiyonu adapte olursa infeksiyon başlar. Endemik alanlar dışında, değişik dünya bölgelerinde de artış gözlenmektedir (47).

Miçetoma: Madura ayağı olarak bilinen ömiçetes (fungus) ve aktinomiçeteslerin (filamentöz bakteri) yol açtığı derin mikozdur. Bu infeksiyon derin dermis ve subkutan dokuda granülomatöz inflamatuvar yanıtı yol açıp alttaki kemik dokuya ilerleyebilir. Tropikal ve subtropikal bölgelerde yaşayan bireyler daha sık etkilenir. Ömikotik miçetomalar Kuzey Hindistan'da daha sıktır, ancak aktinomiçetomaların sıklığı da bu bölgede artmaktadır. En sık gözlenen ömiçetik organizmalar arasında *Madurella*, *Psödallesiya*, *Akremonium* ve *Leptosferya* yer alırken, *Aktinomadura*, *Streptomiçes* ve *Nokardiya* aktinomiçetik organizmalar arasındadır. *Nokardiya* türlerinin yol açtığı bakteriyel aktinomiçetomalar Orta Amerika ve Meksika'da en sık gözlenir. Dünyanın diğer bölgelerinde ise *Madurella miçetomatis* en sık gözlenen ömiçetoma ajanıdır. Çoğu lezyon alt ekstremitelerde lokalizedir. Miçetoma klinik olarak papül, nodül, perilezyonel ödem, sinüs traktı oluşumu ve granüller içeren pürülan sekresyonla karakterizedir. Bazı yayınlarda erkeklerde kadınlardan daha sık olduğu belirtilmektedir. En sık ayakta gözlenir. İlerlemiş hastalık periostit, osteomyelit ve kemik destrüksiyonuna yol açabilir. Toprak temasıyla diğer vücut alanları da etkilenebilir. Hastalık lenfatiklere ve yüzeysel planlar yoluyla yayılabilir. Kan yoluyla yayılım oluşabilir. Lenfatik yayılım ömiçetomadan çok aktinomiçetomada yaygındır. Sinüs

oluşumu ve derin birleşen yollarla hastalık daha fazla yayılabilmektedir. Görüntüleme teknikleri arasında bilgisayarlı tomografi, ultrason, X-ışını ve manyetik rezonans görüntüleme tanıya yardımcı olabilir. Mikroskopik tespit için en sık kullanılan boyalar hematoksilen ve eozindir. İmmunofloresan antikor ve immunhistokimyasal teknikler, organizma ve konak reaksiyonlarının histolojik tespitini iyileştirmede kullanılabilir. Histolojik olarak psödoepite lyomatöz hiperplazi gözlenir. Granüller sıkı toplanmış organizma kolonilerini yansıtır. Filamentlerin kalınlığı ömikotik ve aktinomikotik miçetomaların ayırımı sağlayabilir. Cerrahi eksizyona ilave olarak, itrakonazol, vorikonazol ve posakonazol miçetoma tedavisinde etkili olabilir. Ancak rekürrens oluşabilir. En başarılı tedavi ömiçetomada günlük iki kez 200 mg itrakonazoldür. Araştırmacılar amiksin, kotrimoksazol ve rifampisin ile düzenli cerrahi debridman kombinasyonunun iyi klinik sonuç verdiğini bildirmişlerdir (48).

Sporotrikosis: çürümüş bitki örtüsü, bataklık yosunu ve topraktan Sporotriks schenckii bulaşımı sonucu oluşan subkutanöz fungal hastalıktır. En sık etkilenen alanlar immun yeterli hastalarda yüz ve ekstremitelerdir. Patojen, nötrofilik infiltrasyon içeren granülatöz formasyona yol açar. Hastalık genellikle çiftçi ve bahçıvanlarda gül dikenini veya kıymığı hasarından sonra başlar. Başlangıç lezyonlar eritematöz papül olup, sonradan verrüköz plağa dönüşür. Tek bir papül deri hasarından sonra inokülasyonu takiben yaklaşık üç hafta içinde başlar. Ancak hasar ve belirgin infeksiyon bulguları görülmesi arası altı ay kadar süre de olabilir. Klinik bulgular arasında lenfokutanöz, fikse kutanöz, dissemine ve ekstrakutanöz sporotrikoz yer almaktadır. Yaklaşık %75-80 olguda sporotrikozun lenfokutanöz formu gözlenir. Bu formda başlangıç lezyonlar çoğunlukla gerileyip, lenfatik damarlar boyunca yeni nodül oluşumu meydana gelir ve bu durum sporotrikoid patern olarak adlandırılır. Fikse kutanöz formu, lokalize kutanöz form olarak da bilinir ve etkilenen alanda bir veya iki lezyonla seyr eder. Multifokal veya dissemine kutanöz sporotrikosis çok nadir formu olup, immunsupresyon gibi predispoze faktörler yoktur. Çoğu travmatik implantasyon veya bazen hematojen yayılımla oluşur. Ekstrakutanöz form ise immun yetmezliği olanlarda gözlenir. Di-

rekt mikroskopi bu ajanın tespiti için nadiren kullanışlıdır. Çünkü S. schenckii infekte dokularda nadiren bulunur. Floresan-ışaretili antikor boyaması bazen puro şeklinde maya formunu tanımaya yardımcıdır. İtrakonazol, terbinafin, potasyum iyodür ve lokal hipertermi sporotrikozu tedavi etmede kullanışlı olabilir. İtrakonazol kutanöz hastalık için seçilecek ilaçtır. Amfoterisin B sistemik hastalıkta seçilecek ajan olmasına karşın, son literatürlerde itrakonazol veya terbinafinin amfoterisin B'nin yerini aldığı gösterilmiştir. Potasyum iyodür kutanöz hastalıkta seçilecek üçüncü seçenek ilaçtır (47).

Kriptokokkosis: en sık Kriptokokus neoformans ve Kriptokokkosis gatii tarafından oluşturulur. Mantar enkapsüle mayadır. Primer kutanöz kriptokokkosis direk deri inokülasyonu ile hastanın immun durumu ile ilişkisiz sporotrikoid paternde gözlenir. Sıklıkla travma, toprak veya kuş teması öyküsü lezyon gelişmeden önce alınır. İnfeksiyonun ana tutulum alanları merkezi sinir sistemi, kan ve akciğer olmasına karşın, deri tutulumu da olabilir. Çoğu hastada deri lezyonu hematojen yayılım sonrası gelişir. Ancak bazen kutanöz kriptokokkosis sistemik tutulum olmadan yalnız başına primer kutanöz kriptokokkosis olarak gözlenebilir. Kriptokokkosis HIVli hastalarda veya solit organ nakli hastaları gibi immunsuprese kişilerde daha sık gözlenir. İmmunsupresyon beyin, menenjiyal ve akciğer invazyonuna ve fungal tomurcukların inhalasyonuna bağlı deri lezyonlarına sekonder yol açabilir. Makülopapüller, püstüller, ülserler ve apseler alt ekstremitelerde dissemine tutulumu olan hastalarda gözlenebilir. Flukonazol primer kutanöz kriptokokkosisde etkili olabilir. Ancak dissemine hastalarda amfoterisin B ve flusitozin, flukonazolu takiben kullanılabilir (48).

Kromoblastomikozis: nadir, deri ve subkutanöz dokuların kronik granülatöz fungal infeksiyonu olup, plak, nodül veya verrüköz, ekzotik lezyonlarla karakterizedir. En sık gözlenen patojenler Fonsecaea pedrosoi, Fonsecaea compacta, Phialophora verrucosa ve Cladophialophora carrionii'dir. Distal ekstremitenin korunmamış alanları en sık etkilenmektedir. İnokülasyon sonrası hastalık yavaşça ilerler ve spontan rezolüsyon tedavi olmadıkça gözlenmez. Genellikle hastalık başlangıç infeksiyon

alanı veya komşu deride lokalize kalmasına karşın, lenfatik ve hematojen disseminasyon oluşup metastatik lezyonlara yol açabilir. Annuler lezyon merkezi skatris bırakarak geriler. Bazı lezyonlarda multinodüler kitle oluşabilir. Nadiren yüzde fajadenik ülser oluşturabilir. Klinik olarak diğer derin fungal infeksiyonlar, atipik mikobakteriyosis, kutanöz tüberkülozis, leishmanyasis, skuamöz hücreli kanser ve sarkoidozise benzeyebilir. Kromoblastomikozisin karakteristik histolojik özellikleri arasında mikroabseler ve psödoepitelyomatöz hiperplazi yer alır. Cerrahi eksizyon lezyon küçük ve ilerlememişse önerilebilirken, ilerlemiş hastalıkta cerrahi eksizyon, kriyoterapi, elektrokoter gibi fiziksel tedaviler, itra-konazol, terbinafin, flusitozin, amfoterisin B ve posakonazol gibi farmakolojik ajanlar kullanılır. Rekürrensler ise sıktır (47).

Lobomikozis: deri ve subkutan dokuları *Lacazia loboi* (eskiden *Loboa loboi* olarak bilinen) tarafından oluşturulan kronik granüloematöz infeksiyonudur. Lobomikozis Orta ve Güney Amerika'da gözlenir. En karakteristik lezyonları asemptomatik, sert, keloid-benzeri nodül ve papüller iken, verrüköz veya ülseratif olabilir. Fizik muayenede parlak, atrofik ve renk değişikliği gözlenebilir. Lezyonlar özellikle ekstremitelerde, gövde ve yüz gibi lokal travma oluşabilen bölgelerdedir. Histolojik olarak kalın duvarlı, maya benzeri hücreler, ince ve tüp benzeri köprülerle birleşir. En etkili tedavi geniş kenarlı cerrahi eksizyondur (47).

Histoplazmosis: diğer bir derin fungal infeksiyonudur. Etken ajan Histoplazma kapsülatum var kapsülatum'dur. Çevresel rezervuar kuş, yaras ve kümes hayvanı dışkılarıyla kontamine topraktır. Çoğu deri lezyonu primer pulmoner odaktan başlar. İmmun yetmezliği olan hastalarda dissemine hastalık mukokutanöz erozyonlar ve ülserlere yol açabilir. Histopatolojik olarak, mayalar makrofajların sitoplazmalarında lokalizedir. Mantar PAS veya metenamin gümüş boyasıyla gözlenebilir. İtrakonazol veya amfoterisin şiddetli veya diffüz hastalığın genel tedavisi kullanılabilir (48).

Blastomikozis: endemik fungal infeksiyon olup, dimorfik mantar *Blastomyces dermatidis* tarafından oluşturulur. İn hale spor yüklü tozların alımıyla oluşur. Kişiden kişiye bulaş oluşmaz. Çoğu hastada

blastomikozis kliniği pnömoni şeklinde olup, alveoller veya kitlesel infiltrasyon şeklinde radyografide gözlenir. Bununla birlikte hastalık eritematöz verrüköz veya ülseratif lezyonlar şeklinde pyoderma gangrenozuma benzer bulgularla da seyredebilir. Ekstrapulmoner bulgular olguların %25-40'ında gözlenir. İmmun yetmezliği olan hastalarda dissemine hastalık kemik, merkezi sinir sistemi ve deriyi tutabilir. Deri lezyonları en sık yüz, boyun ve ekstremitelerde gözlenir. Erken hastalık gidişatında lezyonlar keskin sınırlı papül veya püstüller veya subkutanöz nodüller şeklinde gözlenebilir. Nodüller ülser veya pürülan olabilir. Haftalar veya aylar içinde primer lezyonlar ülser olabilir. Tipik olarak kenar arkiform veya serpiginoz olup, çok sayıda küçük püstül içerir. Lezyonların merkezi skatrisle iyileşir. Deri lezyonları "şankriform" olarak tanımlanıp, nodüler lenfanjit eşlik eder. Mikroskopik olarak geniş-temelli tomurcuklanan ve çifte duvarlı yapısıyla diğer sistemik fungal infeksiyonlardan ayrılır (47).

Koksidyomikozis: (vadi ateşi olarak ta bilinir), *Coccidioides* türlerinin (*C. immitis* ve *C. posadasii*) sporları (atrokonidya) inhalasyonuyla oluşan, sıklıkla asemptomatik bir tablodur. Diğer taraftan, grip benzeri belirtiler tek bulgusu olabilir. Konak immunitesine bağlı dissemine olabilir. Kutanöz lezyonlar abse, granulom, ülser ve akıntılı sinüs şeklinde gözlenirken, eritema multiforme, eritema nodozum, toksik eritem gibi hipersensitivite reaksiyonları oluşabilir. PAS ve metenamin gümüş boyası immatür sferülle birlikte endosporları tespit etmeye yardımcı olabilir (48).

Parakoksidyomikozis: topraktan konidyalardan inhalasyonuyla oluşabilir. Ana organizma *Paracoccidioides brasiliensis* olup, mukozaları, lenf nodları ve iç organları hedefler. Pulmoner tutulum en sık gözlenen klinik bulgudur. Lezyonlar histoplazmosis ve tüberkülozdan ayrılmalıdır. Kronik infeksiyonun geç reaktivasyonu deri ve oral mukozaların tutulumuna neden olabilir. Dissemine hastalık ülserasyon veya ağrılı verrüköz erupsiyon gibi mukokutanöz belirtilere neden olabilir. Damak ve nazal septum perforasyonu oluşabilir. Lenfadenopatiler bukkal tutulumlu hastalarda sıktır. Hematojen veya lenfatik yayılım subkutan abselere yol açabilir. Histolojik in-

celemede granüloamatöz reaksiyon ve psödoepitel-yomatöz hiperplazi blastomikozise benzer şekilde gözlenmektedir. Çok sayıda band-temelli tomurcuklar “gemi dümenine” benzer bulgu verebilir (47).

Primer kutanöz mukomikozis: ellerde lokalize olup, penetre travmadan sonra direkt inokülasyonla oluşur. Etken ajan Rizomukor, Absidya ve Rizopus’tur. İnvazyon paternleri anjiyoinvaziv olup, nekrotik deri lezyonlarına yol açar. Diyabetes mellitus ve immunsupresyon ana predispozisyonlardır. Primer infeksiyon rinoorbitoserebral, pulmoner, gastrointestinal veya kutanöz olabilir. Patolojik muayenede röfle veren, geniş, septasız, 90 derece dallanan hifalar gözlenir (48).

Asperjillozis: nonspesifik deri belirtileri bulunmaktadır. Asperjillus fumigatus ve Asperjillus flavus temel sorumlulardır. Primer kutanöz tutulum deri maserasyonu sonrası oluşurken, primer akciğer infeksiyonu konidya inhalasyonu tarafından oluşturulur. İleri hastalıkta ülseratif lezyonlara ilave olarak, böbrek, kalp ve santral sinir sistemi tutulumu oluşabilir. Önemli histolojik bulgusu, 45 dereceli diskomotoz dallanan, hiyalin septalı hifalardır (47).

Feohifomikozis: diğer bir derin fungal infeksiyon olup, papül, püstül, nodül ve ülser gibi nonspesifik belirtileri bulunur. Etken ajan laboratuvar testlerle izole edilmelidir. Fungal kültür, Sabouraud besiyeri agarında altın standart olarak yapılırken, itrakonazol ve flukonazol hafif ve orta olgularda tedavide etkili olabilir ve bu ilaçlar şiddetli ve dissemine olgularda amfoterisin B ile kombine verilebilir (48).

Nondermatofitik Tırnağın Küf İnfeksiyonları

Anormal tırnakta dermatofitler genellikle etken olmasına karşın, dermatologlar tedavi yetersizliği ve mikrobiyologlar da kültürde üretmemesi problemi yaşayabilmektedir. Bu durum sıklıkla Skitalidium türleri, Skopulariopsis, Fuzarum, Akremonium ve Asperjillus gibi nondermatofit küflerle ilişkilidir. Ayırıcı tanıda önemli etyolojik ajan olmalarına karşın, tesadüfi kontaminasyon ve sekonder kolonizasyon nedeniyle genellikle tedavi gidişatını etkileyen durumlar değildir (48).

Viral İnfeksiyonlar

Virusler zorunlu intrasellüler yaşayan nükleik asit RNA veya DNA içeren organizmalardır. Proteinleri kodlama kabiliyeti ile viral replikasyon ve konak hücrelerde koruyucu kılıf üretirken, konak ribozom ve mitokondriye translyasyon için ihtiyaç duymaktadır. Herpesviridae, Poksviridae, Papovaviridae ve Pikonaviridae aileleri en sık kutanöz viral hastalık yapanlar olmasına karşın, Adenoviridae, Togaviridae, Parvoviridae, Paramiksoviridae, Flaviviridae ve Hepadnaviridae aileleri de deriyi infekte edebilir. Normal durumda sağlıklı deri virüs geçişi için uygun değildir. Çizik, travma veya böcek ısırığı virüs geçişine yol açar. Virüsler deriye direkt inokülasyon veya ana lokasyonundan yayılabilir. Viral ajanların deri belirtileri hafiften şiddetli formlara değişirken, inokülasyon bölgesinde lokalize infeksiyondan sistemik hastalığa kadar değişik klinik belirtiler verebilir. Viral infeksiyonların kutanöz belirtilerine karşın, virusun tipi, geçiş yolu ile ilişkili olarak viral deri hastalığı hemen tüm vücut bölgelerini tutabilir. Birçok viral ekzantem akral deriyi infeksiyon boyunca etkileyebilir (43).

a-Herpes simpleks virüsü infeksiyonları:

Herpesvirus grubu çift-sarmallı DNA virüsü olup, 80’den fazla herpes virüsü tespit edilmiş ve bunların sadece sekiz tanesi insanı infekte edebildiği saptanmıştır. Bunlar; HSV-1, HSV-2, VZV, EBV, CMV, HHV-6, HHV-7 ve HHV-8 olduğu saptanmıştır. HSV infeksiyonlarının karakteristik özelliği epitelyal mukozal hücreler veya lenfositleri infekte edebilme kapasitesidir. Primer infeksiyonda, infeksiyon önceden seronegatif konakta sıklıkla subklinik kalır. Diğer karakteristik HSV infeksiyonu özelliği primer infeksiyon klinik olarak iyileştikten sonra bile virüs eliminasyonunun olmamasıdır. Gerçekte virüs hastada yaşam boyu persistan kalır ve bu yüzden genellikle rekürren infeksiyon gerçek reinfeksiyondan çok, viral reaktivasyon sonucu oluşan bir tablodur. Klasik olarak antijenik özelliklerine göre HSV-1 ve 2 olarak sınıflandırılır. Genellikle HSV-1 çocukluk boyunca kazanılıp, nongenital kişi-kişi temasıyla fasyal infeksiyonlarla kazanılırken, HSV-2 genital infeksiyon sonucu seksüel aktivite başlamasından sonra bulaşır. Semptomatik primer HSV infeksi-

yonlu hastalarda klinik belirti ve bulgular hafiften çok şiddetliye doğru değişebilir. Primer infeksiyondan sonra, virüs orolabiyal herpes için trigeminal gangliyonda, genital herpes için lumbosakral gangliyonda kalıp, immun durumdaki değişikliklerle bağlı rekürren infeksiyonlar olabilir. Virüs rekürren hastalıkta periferik sinir uçlarıyla deriye ulaşır, epitel hücrelerde tekrar ürer. Rekürren HSV infeksiyonları genellikle primer infeksiyondan daha az şiddetli ve daha az lezyonlu olup, belirtilerin görülme süresi hafifçe daha kısadır. Humoral ve hücreli immuniteye karşını reinfeksiyon veya rekürren hastalıktan tam koruma olmayıp, HSV-spesifik hücre bağımlı immunitede eksiklik sonucu mukokutanöz HSV lezyonlarının normal hızlı temizlenmesi gecikir. İmmünyetmezlikli hastalarda HSV infeksiyonları daha yaygın ve kronik olabilir, nekrotik gözlenebilir ve virusun disseminasyon riski bulunmaktadır (43).

I-Herpetik paronişi: Herpetik parmak infeksiyonu ilk olarak 1909 yılında bildirilmiştir. Araştırmacılar herpetik labiyal lezyonu olan iki çocukta parmak emmeye bağlı olduğunu düşünmüşlerdir. 1959 yılında herpetik parmak infeksiyonunun ağrılı ve pürülan akıntıya yol açarak sağlık personeline “herpetik paronişiye” neden olduğu bildirilmiştir. Herpetik paronişi terimi “whitlow” olarak bilinen tırnak etrafının hassas veya hasarlı olması anlamında olan kelimeden türetilmiştir. Herpetik dolama genellikle distal falanks pulpasını tutan infeksiyonlarda kullanılmasına karşın, elin diğer alanlarını tutan infeksiyonlarda da kullanılabilir. Yıllık 100 000 kişiden 2.5 tanesini etkiler. Herpetik dolama sıklıkla eller, nadiren ayaklarda gözlenebilir. 1988 yılında eldeki herpetik infeksiyonların %69 gibi büyük kısmının parmaklarda ve 1/5 hastada ise başparmakta gözlendiği bildirilmiştir. En sık gözlenen alanlar dijital aralık iken, tırnak kıvrımı ve parmak lateralleri de tutulabilir. Hastalık en sık mesleki hastalık şeklinde sağlık bakım personelleri, kuaförler, dişçilerde gözlenir, primer herpetik lezyonlu çocuklar ve genital tutulumlu erkeklerde de gözlenebilir. Normal deriden virüse geçemezken, hastalık direkt sekresyonlarla aşınmış deriden temas sonucu bulaşabilir. Çocuklarda primer geçiş yolu, primer herpetik gingivostomatit boyunca el ve parmakların emilmesi ve otoinokülasyondur. Bu 1-3 yaş arası çocuklarda göz-

lenir. Mesleki olarak sağlık personeline HSV-1’li hastaların oral sekresyonlarının personel parmağına temasıyla meydana gelir. Adolesan ve genel popülasyonda sıklıkla genital bölgeye temas sonucu oluşur. Bu hastalar genç kadınlar olup, sıklıkla genital ve parmaklarda eş zamanlı HSV-2 infeksiyonu oluşabilir. Ayaklara geçiş yolu tam bilinmemektedir. Bazen ayak parmağı emilimi ile ilişkilidir. Bazı olgularda geçiş oral veya genital temasla oluşabilir. Hem HSV-1 hem de HSV-2 ile meydana gelebilir. Herpetik paronişide çocuklarda majör etken HSV-1 iken, erişkinlerde hem HSV-1 hem de HSV-2 patojen olabilir. Sağlık personeline majör patojen HSV-1 olup, elin lezyon veya sekresyonlara temasıyla ortaya çıkar. HSV-2 herpetik paronişide eldiven kullanımıyla daha baskın hale gelmiştir. İnkübasyon periyodu 2-20 gün arası değişir. Nadiren bazı hastalarda gripbenzeri belirtiler, eritem, ödem, vezikül, yüzeysel ülser ve şiddetli ağrı saptanabilir. Erken dönemde eritematöz zeminde veziküller gözlenirken, veziküller kısa zamanda tek bül oluşumuna dönüşebilir. Hastalık kendi kendine iyileşir. Parmaklar ve kolları tutulurken, semptomatik nöritis nadiren problem olur. Erişkinlerde ateş ve sistemik belirtiler nadir iken, ateş ve kırgınlık infantlarda gözlenebilir. Başlangıç döneminde iki haftada satelit lezyonlar ana lezyon uzağında oluşabilir. Viral saçılmaya bağlı bu peryot oldukça bulaşıcıdır. Disseminasyon sonlanınca veziküller hemorajik olabilir. Birkaç gün içinde beyaz kan hücreleri depolanmasıyla bulanık görünüm alabilir, ancak pürülan akıntı bakteriyel süperinfeksiyon olmadıkça hiçbir zaman gelişmez. Bakteriyel infeksiyonlarda ise başlangıçtan beri süperinfeksiyon bulunur. Lokalize lenfadenopati veya lenfanjit herpetik dolamaya eşlik edebilir. Rezolüsyon 3-4 haftayı bulabilir. Klinik polimorfizm immun yetersizliği olan herpetik hastalarda gözlenebilir. Ülseratif lezyonlar daha derin, daha yavaş iyileşen, tedavi edilmedikçe kolayca düzelmeyen şekilde ortaya çıkabilir. Kronik prezentasyon bakteriyel infeksiyonla süperpoze olan durumlarda gözlenebilirken, sıklıkla yanlış tanı konabilir. Herpetik paronişi AIDS ile ilişkili olabilirken, hücreli immunité özellikle 100 hücre/L altında CD4+ hücre sayısı varlığında belirgin bozulursa gözlenebilmekte, ancak bazen hastalığın erken döneminde de ortaya çıkabilmektedir. Herpetik infeksiyonlar bir aydan daha uzun sürerse

AIDS sendromu tanısı konmaktadır. Bu herpetik enfeksiyonlar genellikle genital bölgede lokalizedir. Tanı klinik bulgularla doğrulanır. Şüpheli durumlarda viral kültürler, serum antikor titreleri faydalı olabilir. Vezikül insizyonundan kaçınılmalıdır. Veziküller sıvı, dikkatli iğne aspirasyonu ile PCR veya kültür incelemesine gönderilebilir. Klinik ayırıcı tanıda bakteriyel parmak enfeksiyonu ve herpetik paronşi arası zorluk yaşanabilir. Pediatrik popülasyonun %65'i başlangıç başvuruyla yanlış tanı almaktadır. İmmüsuprese bireylerde herpetik paronşinin sistemik tedavisi gerekli olup, standart tedavi algoritması bulunmamaktadır. Topikal asiklovirin etkinliği şüphelidir. Ayrıca genel yaklaşım antiviral tedaviyi primer herpetik enfeksiyonlar gibi vermektedir. İmmün yetmezlikli bireylerde antiviral tedavi şiddetli ve rekürren olgularda gereklidir. Cerrahi müdahale iyileşmeyi geciktirip, morbiditeyi arttırabilir. Komplikasyonlar arasında oküler enfeksiyon, tırnak kaybı, skatris, hiperestezi veya hipoestezi, bakteriyel enfeksiyon, viremi veya ensefalit yer alır. Rekürrens diğer herpetik enfeksiyonlarda %20-50 arası gözlenebilmektedir. HSV-2 enfeksiyonlarında rekürrens eğilimi, HSV-1 ile kıyaslandığında daha sıklıktır. İmmüsuprese bireylerde viremi riski bulunmaktadır (49).

II-Palmar Püstüllerle Karakterize HSV İnfeksiyonu: HSV enfeksiyonları parmaklar üzerinde düzensiz dağılan birkaç püstüler lezyonların varlığında da akılda tutulmalıdır. Bu prezentasyon genellikle genital lezyonu olan hastalarda oluşup, hem HSV-1 hem de HSV-2 ile ilişkili olabilmektedir. Genital lezyon sıklığının primer genital enfeksiyon boyunca olup olmadığı bilinmemektedir. Bir çalışmada ekstragenital lezyonlar HSV-1 ile infekte genital enfeksiyonluların %25'inin HSV-1 ve %9'unun ise HSV-2 ile infekte olduğu gözlenmiştir. Parmaklardaki hastalıkta %1'den az olguda ekstragenital lokalizasyon bulunur (43).

III-Herpetik Palmar Bül: HSV-1 enfeksiyonu palmar bölgede rekürren tek bül şeklinde de gözlenebilir. Bu hastada bül tabanındaki sürüntüde HSV DNA'sı izole edilmiştir (43).

IV-Herpetik Vaskülit: Eritematöz makülle birlikte herpetik vaskülit plantar bölgede gözlenebilmektedir. HSV-2 enfeksiyonları PCR ile tespit edilip, hi-

stopatolojik özellikleriyle lökositoklastik vaskülit bulgularıyla ilişkili saptanmıştır (43).

V-Herpetik Psödolenfoma: Sağ elde rekürren nodüler lezyonu olan hasta histopatolojik özellikleriyle psödolenfoma tanısı almış. Rekürren herpetik enfeksiyonla ilişkili psödolenfoma tanısıyla düşük doz asiklovir tedavisine yanıt vermiştir (43).

VI-Herpetik Lenfödem: Herpetik enfeksiyonlar kadınlarda elde sıklıktır. Herpetik enfeksiyonların birinde kolda ödem, eritem ve lenfadenopati veya lenfanjitin disseminasyonu eşlik etmiştir. Bazı olgularda persistan akkiz lenfadenopati gelişebilir. Herpetik enfeksiyonlarda lenfanjit ve lenfödem gibi komplikasyonlar gelişebilir, kutanöz enfeksiyondan 2-3 hafta sonra spontan regrese olabilir, ancak tedavisiz hastalarda persistan sekel kalabilir. Rekürren herpetik enfeksiyonlar özellikle HIV ve immün yetmezlikli bireylerde bulunabilirken, hücrel immün yetmezliğe bağlı atopik dermatitli kişilerde de artmış sıklıkla rastlanabilir. Rekürren enfeksiyonlar, herpetik lenfatik komplikasyonlara daha sık yol açabilir. Literatürde birkaç adet olmasına karşın, herpetik enfeksiyonlar lenfatik komplikasyonlara neden olabilir. Klinik olarak bakteriyel sellülite benzemesine karşın, elde herpetik enfeksiyon öyküsü, antibiyotiklere yanıt vermemesi gibi bulgularla ayırım yapılabilir ve herpetik lenfödem başlangıç enfeksiyonda geliştiği için rekürren enfeksiyon tanısı konamayıp, bu hastaların çoğu yanlış antibiyotik tedavisi alır. Rekürren enfeksiyonlarda persistan lenfödemin gelişimi, bazı hastalarda uygun tedavi almamaya yol açar. Doğru tanı, erken herpetik enfeksiyon tedavisi, herpetik lenfatik komplikasyonları önleyebilir. Sonuçta lenfödem nedenleri arasında herpes mutlaka düşünülmelidir. Şayet farkındalık artarsa, gereksiz radyolojik tetkik ve cerrahi tedavilerden kaçınılır. Önerilen tedavi 2 gr/gün asikloviri 10 gün uygulamaktır. Gerçekte yıllık altıdan fazla atak geçiren hastaların düzenli asiklovir tedavisiyle %70'inde hastalık tekrarı gözlenmez ve %30'unda ise daha az şiddetli atak geçirilir (50).

b-Papovavirus enfeksiyonları

HPV, Papovaviridae ailesi içinde sınıflandırılmaktadır. HPV ailesi zarfsız, çift-sarmal DNA virüsü

olup, nükleusta replike olur. Yaklaşık 200 HPV sub-tipi olup, moleküler hibridizasyon teknikleri veya DNA amplifikasyonu teknikleriyle izole edilebilir. PCR rutin olarak HPV tiplendirme için rutin kullanılmaktadır. HPV, deri-deri, deri-mukoza ve mukoza-mukoza temasıyla yayılabilir ve HPV geçişi seksüel veya nonseksüel temasla oluşabilir. HPV geçişi için, HPV'nin bazal epidermal tabakaya inokülasyonu gerekip, bu durum mikrodermabrazyon riski altındaki bölgelerde sık gerçekleşir. Viral replikasyon epidermis üst tabakalarında tam keratinosit farklılaşması olan bölgelerde gerçekleşip, hastalık boyunca viremik faz olmaz. HPV infeksiyonlarının iki karakteristik ve spesifik özelliği bulunup, birinci olarak özel HPV genotipleri özel klinik ve histolojik özellikler göstererek verruka plana gibi deprese papüller ve verruka vulgaris gibi eleve papüller oluşturabilir. Bu özellik HPV tip-spesifik sitopatik aktivite olarak adlandırılır. İkinci olarak özel HPV genotipleri farklı anatomik bölgeleri ve dokuları tercih eder. Verruka sık gözlenen deri hastalığı olup, ilkokul çocuklarının 1/3 kadarını etkiler ve genel popülasyonda doktorlara %2 oranında verruka tanısıyla tedavi amaçlı başvururlar (43).

Verruka vulgaris: Çok sık gözlenen ve genellikle HPV-1,2,4,27 ve 57'nin yol açtığı bir tablodur ve yaklaşık %95 olguda elde lokalizedir. Klinik olarak sıklıkla maruz kalan yüzeyler olan el dorsali ve parmaklarda gözlenir. Avuç içi, ayak tabanı, yüz ve saçlı deri daha az etkilenirken, oral mukoza nadir gelişim bölgesidir. Sert, soliter veya multipl, 1-10 mm çaplı verrüköz papüller şeklinde gözlenir. Tek veya çok sayıda oluşabilip, birleşerek tek bir plka ta yapabilir ve lezyonlar spontan gerileyebilir (51).

Verruka plana: Lezyonlar bazen açık renkli, bazen hafif hiperpigmente, hafifçe eleve ve dış yüzeyden hafif deprese gözlenen ve tüm siğillerin %5'ini oluşturan tablolardır. Lezyonlar 2-5 mm çaplı düz yüzeyli ve multipl gözlenir. Spontan iyileşme özelliği verruka vulgarisle kıyaslandığında daha sıktır. Yüz ve el sırtında oluşabilir ve çocuklukta daha fazla gözlenir. Verruka plana HPV-2, 3 veya 10 genotipleriyle ilişkilidir. HIV infeksiyonlarında ise nadiren HPV-5 gözlenebilir. Durum erişkin HIV-ilişkili immun yetmezliklerde multipl olabilir. Multipl verruka plana ve ailesel yatkınlıkta epidermodisplazya

verrüsiformis düşünülmelidir. Tinea versikolor benzeri lezyonların yokluğu, verruka plananın epidermodisplazya verrüsiformisten ayrımında, özellikle travmatize bölgelerde dissemine lezyonların varlığıyla birlikte önemlidir (43).

Periungual ve subungual verruka: Verruka tırnak ve tırnak yatağında onikomikoz benzeri klinik belirtilerle oluşabilir ve tırnak plağının görünümünü etkileyebilir. En önemli problem, tedaviye dirençtir. Yaygın doku hasarı yapan tedavilerle tırnak yatağı etkilenebilir (43).

Palmoplantar verruka: Adından anlaşılacağı gibi avuç içi ve ayak tabanında gözlenir. Genellikle ağrılıdır. Basınç noktalarında olduğunda, kallusları taklit edebilir. Palmoplantar verruka genellikle HPV-1 ve 4 ile ilişkilidir. Ayrıca farklı genotiplerden HPV-45, 57, 60, 63, 65 ve 66'da bulunabilir. Palmoplantar siğiller arasında yüzeysel olanları mozaik tip olarak sınıflandırırken, derin olanları myrmecia tipi olarak adlandırılır. Verruka plantariste HPV tiplerinin hastalığın doğal gidişatı ve tedaviye etki ettiği üzerine çalışmalar bulunmaktadır. Ayrıca verruka vulgariste tedavi yanıtı HPV tipi veya kallus ve diğer konak immun yanıtı gibi faktörlerle ilişkisi olabilir. Bekle ve gör tedavisi HPV-1 ilişkili plantar siğilleri, HPV-2, 7 ve 57 ilişkili plantar siğillere göre sekiz kat daha fazla yanıt verebilmektedir. HPV infeksiyonlarında değişik tedaviler bulunmasına karşın, rekürrens hemen hepsinde oluşur. Şimdi bulunan konvansiyonel tedaviler arasında dokunun tahribi veya alınması, antiproliferatif tedavi ve immunomodülatör tedaviler yer almaktadır. İnfekte doku cerrahi eksizyon, kriyoterapi, fotodinamik tedavi ve lazer tedavisiyle alınabilirken, podofilotoksin ve podofilin uygulamaları, sinekateşinler, potasyum hidroksit, TCA, immunoterapi, intralezyonel vitamin D enjeksiyonları, sidofovir ve imikimod değişik başarı oranlarıyla HPV infeksiyonu tedavisinde kullanılmaktadır. İmikimod yalnız veya salisilik asit kombinasyonu ile dirençli plantar siğillerde etkili olarak kullanılabilir. Hipertermi tedavisi 44 derecede çok lezyonlu hastanın tek lezyonuna 30 dakika boyunca 1, 2, 3, 7 ve 8. günlerde allerjik kontakt dermatit patofizyolojisine benzer şekilde kullanılabilir. İyi tolere edilen bu tedavi tüm lezyonlara uygulanamayabilir. FDA tarafından onaylanan iki aşı bulun-

maktadır. Bivalan ve kuadrivalan HPV aşısı profilakside kullanılmaktadır, çünkü infeksiyon veya hastalık için küratif bir tedavi bulunmamaktadır. Gerçekte aşılar genital siğillerde önerilmekte, ancak plantar siğillerde tedavi seçeneği olarak da kullanılmaktadır. Benzer şekilde plantar siğil profilaksisinde de kullanılabilir. Aşılar ümit verici sonuç vermekte, ancak hem immun yetmezlik hemde immun eksiklik açısından hastaların test edilmesi gerekmektedir (43).

Kasap Siğili: Kasapların ve balıkçıların ellerinde gözlenebilen bu tablo, HPV-7 içeren et veya balıklara temasla oluşurken, HIV hastalarında yüzde de gözlenebilir. Klinik olarak HPV-7 karnabahar benzeri veya hafifçe dikensi çıkıntılı lezyonlar şeklinde ortaya çıkar (43).

Parmak arası Siğil: Uzun süreli tinea pedis ve nemli alanlarda HPV infeksiyonu proliferasyonu daha kolaylaşır. Parmak arası siğillerin HPV-7 sonucu olduğu düşünülmektedir (43).

Keskin sınırlı (demark) palmo-plantar hipokeratosis: Bu tablo ilk olarak 2002 yılında tanımlanmış olup, klinik olarak akkiz, tek, demarke, yuvarlak, eritematöz, deprese alanlar şeklinde ve orta yaş kadınlarda sık gözlenmektedir. Lezyonlar palmar, tenar ve hipotenar alanları, ayak tabanında ise medyal kısmı tutar. Histopatolojik olarak epidermal alanlarda depresyon gözlenip, bu bulgu normal deriden ayırım yapmayı sağlar. Komşu normal deriyle kıyaslandığında ince boynuzsu tabaka ve bazen granüler tabakada bozukluk bu deprese epidermal alanlarda saptanır. Porokeratozdan farklı olarak lameller keratinizasyon yoktur. Hastalık epidermal malformasyonlar grubunda tanımlanıp, sonraki yıllarda 50'den fazla olgu sunusu gösterilmiştir. Diğer bir grup ise PCR ile HPV-4 saptanıp, palmoplantar bölgenin verruka vulgaris formu olduğu ileri sürülmüştür (52)

.c-Poxviridae İnfeksiyonları

Poxviridae ailesi birçok subgruba ayrılır. Bu çift-sarmallı DNA virüsleri sığır çiçek hastalığı, suçiçeği, çiçek, maymun çiçek hastalığı, molluskum kontagiyozum, sütçü nodülü ve orfa yol açabilir (43).

-Molluskum kontagiyozum virüsü: MCV infeksiyonu çiçek eradike edildikten sonra en sık gözlenen poksivirus infeksiyonudur. Direk deri-deri teması, infekte madde teması ve cinsel temasla bulaşabilir. Çocuklarda 2-5 yaş arası sık olup, adolesan ve genç erişkinlerde de görülebilir. Klinik olarak MCV infeksiyonu soliter veya çok sayıda kubbe şeklinde, umblike, mumsu papüller ortalama 2-8 mm çapta gözlenir. MCV infeksiyonu herhangi bir vücut bölgesini etkileyebilmesine karşın, baş-boyun, gövde ve fleksural alanlarda daha sık oluşabilir. Plantar ve mukozal lokalizasyon nadir gözlenir. Lezyonlar genellikle kendini immun yeterli konakta sınırlayıp, spontan olarak 6-12 ay içinde sikatris kalmadan kaybolur. Klinik görünümüyle MCV özellikle umblike papül varlığıyla tanı alır. Tedaviler arasında steril cımbızla, küretajla ve kriyoterapiyle ablasyon, kantaridin, TCA solüsyonu, salisilik asit preparatları, tretinoin krem ve potasyum hidroksit solüsyonları yoğun bir şekilde değişik başarı oranlarıyla kullanılabilir (43).

Orf: Koyun ve keçilerin viral hastalığıdır. Orf virüsleri paramiksovirus ailesine ait çift sarmallı DNA virüsleridir. İnsan geçişi direkt infekte hayvan veya et ürünlerinin temasıyla olur. Çiftçiler, kasaplar, veterinerler ve bireysel etle temas edenler risk gruplarıdır. İnsan orfu 2-3 cm çaplı tipik soliter nodül şeklinde gözlenir. Lezyonlar sıklıkla el, bilek ve kollarında, nadiren yüzde lokalizedir. Hastalık süreci altı evrede olup, herbir evre bir hafta civarında sonlanır. Klinik olarak ilk lezyon kırmızı makülopapüler lezyon şeklinde temastan bir hafta sonra başlar. Bu lezyon bir hafta içinde hedef-benzeri görünümde büllöz nodüle dönüşür. Lezyonun merkezi kırmızı olup, etrafında eritemli halka bulunur. Bu evrede lezyon ödematöz ve hassas olup, kolayca kanar. Nodül üzerinde ince bir kabuk oluşur. Sonunda küçük papillomlar üst kısımda oluşup, ince krutlarla birlikte tüm yüzeyde gözlenir ve spontan olarak 6-8 hafta içinde skatris bırakarak iyileşir. Sağlıklı bireylerde orf sıklıkla ağrılı ve ödem eşlik ederek gözlenir. Bazı olgularda hastalığa sistemik ateş ve yorgunluk eşlik edebilir. Sekonder bakteriyel infeksiyon varlığı iyileşmeyi geciktirebilir. Rekürrens sık olup, özellikle bireysel risk altındakiler etkilenir. Lezyonlar daha büyük, ekzofitik kitleler şeklinde atopik dermatit, nakil alıcıları, immunosuprese ilaç alan ve

diğer immun yetmezlikli kişilerde tekrarlayıp, persiste olabilir. Bu komplikasyonlar genellikle immun yetmezlikte gözlenirken, bazen sağlıklı bireylerde de oluşabilir. Komplikasyonsuz hastalarda lezyonlar tedavisiz iyileşebilir. Ancak tedavide sekonder baktériyel infeksiyonu önlemek için tedavi önerilmektedir. Bireysel risk eldiven kullanımıyla önlenir. Komplikasyonsuz olgularda, lokal antiseptik kapama ve nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar ağrı ve inflamasyonu minimize edebilir. Traşlama eksizyon ve sidofovir, idoksüridin ve imikimod tedavileri de kullanılmaktadır (43).

Sütçü nodülü: Paravaksinya virüsü olup, infekte ineklerden ve kontamine eşyalardan bulaşabilmektedir. Lezyonlar sıklıkla kırmızı-mor, bazen eroziv veya krutlu 0.5-2 cm çapta nodüller şeklindedir. Klinik gidişata ve histolojik benzerliklerle çiftlik-bahçesi poks infeksiyonu terimi hem sütçü nodülü hem de orf yerine kullanılabilir (43).

d-HIV İnfeksiyonları

Bir retrovirus olan HIV temel olarak CD4 T lenfositlere saldırıp hücrel immunitiyi bozar. AIDS ileri evre HIV infeksiyonu evresidir. WHO sınıflamasında HIV infeksiyonu dört evrede olup, evre birde primer HIV infeksiyonu, evre ikide asemptomatik infeksiyon, evre üçte persistan generalize lenfadenopati ve evre dördte ise semptomatik evre gözlenir. Hastaların %90'dan fazlasında HIV infeksiyonu gidişatında kutanöz belirtiler gelişebilir. Akut primer HIV infeksiyonu klinik olarak asemptomatik olabilir veya %50-70 olguda makülopapüler erupsiyon gözlenebilir. Mononükleoz benzeri hastalık ateş, yorgunluk, baş ağrısı, lenfadenopati, farinjit, artralji, myalji, bulantı, diare, gece terlemesi, öksürük ve anoreksi gibi belirtilerle infeksiyon başlangıcından 3-6 hafta sonra kendini belli edebilir. Genel klinik belirtiler birkaç hafta sonra spontan gerilerken, immun yetmezlik gelişimiyle ilgili bulgulardan önce aylar-yıllar boyunca asemptomatik seyredebilir. HIV-1 infeksiyonunun diğer dermatolojik bulguları arasında oral ve anogenital ülserler, ürtikeryal döküntü, veziküller ve püstüller ekzantem, el içi ve ayak tabanı deskuamasyonu ve alopesi yer alır. HIV infeksiyonu akut ekzantemi, birçok viral nospesifik infeksiyon bulgularına benzerdir. Yüksek şüphe de-

recesi olmaksızın primer HIV infeksiyonu tanısı kaçınılmazdır. Diğer yandan virüs seviyeleri primer HIV infeksiyonu boyunca en yüksek seviyelere ulaşırsa, hastalar en infeksiyöz devreye geçer ve bu yüzden erken tanı gerekli olup klinik olarak atipik prezentasyonların farkındalığı erken tanı konmasına yardımcı olabilir. Akut primer HIV infeksiyonu tanısı PCR ile plazmada HIV RNA saptanması ve negatif veya eşit HIV antikör testlerinin yapılmasıdır (43).

e-İnsan parvovirus infeksiyonları

İnsan parvovirus B19 (PVB19) tek sarmallı zarfsız küçük DNA virüsü olup, ilk olarak serumda 1975'te saptanmıştır. PVB19'un ana hedefi kemik iliği eritroid progenitor hücreleri olup, virüs kırmızı küre üretimini baskılar. İnsan PVB19 infeksiyonu tüm dünyada yaygın olup, seroprevalansı yaşlar artar ve yaklaşık 50 yaşla birlikte %80 insanda virüse karşı immunité gelişir. İnfeksiyon hava yoluyla respiratuar damlacıklar yoluyla geçer ve infeksiyöz erupsiyon sonrası azalır. Genellikle asemptomatik olmasına karşın immun yetersiz konakta kutanöz hastalık gelişebilir, şiddetli kronik anemi, aplastik anemi gibi hematolojik hastalıklar meydana gelebilir. İntrauterin PVB19 infeksiyonu fetal anemi, hidrops fetalis ve fetal ölüme yol açabilir. Seroloji PVB19 laboratuvar tanısı için kullanılabilir. Serumda pozitif PCR bulgusu akut veya persistan infeksiyonu gösterir. Zamanla döküntü gözlenip, kanda virüs hızla kandan kaybolurken, tanı PVB19'a karşı IgM spesifik antikorlarının tespit edilmesiyle konur. İnfeksiyon sonrası PVB19 IgM'ler genellikle 10-12. günlerde oluşur ve 3-4 ay persiste kalabilir. Primer PVB19 infeksiyonunun en sık kutanöz belirtisi çocuklarda gözlenen eritema infeksiyözum ve genç erişkinlerde ortaya çıkan papüler-purpurik eldiven-çorap sendromudur (53).

Papüler pruritik "eldiven-çorap" sendromu: Papüler-purpurik eldiven-çorap sendromu (PPGSS), yeni ve nadir gözlenen, kendi kendini sınırlayan sendrom olarak 1990 yılında tanımlanmıştır. Ağrılı, kaşıntılı ödem ve eritemle karakterize lezyonlar distal ekstremitelerde papüler-purpurik lezyonlara eldiven-çorap şeklinde dönüşürken, hastalığa ateş ile peşesi, vezikülopüstüller ve küçük erozyonlar şeklinde oral lezyonlar eşlik eder. Çoğu olguda parvovirus

B19 etyolojik faktör olarak suçlanmaktadır. Bazen von Willebrand hastalığı gibi başka hastalıklara eşlik edebilir. Nadir gözlenen bu hastalıkta genellikle infeksiyöz etyoloji bulunmaktadır. İsviçreli beş hastada eritem ve ödemle karakterize el ve ayaklarda lokalize peteşiyal purpurik lezyonlar şeklinde eldiven-çorap karakteristiğinde ateş ve oral lezyonların eşlik ettiği papüler dermatoz tanımlanmıştır. Etiyoloji bilinmemesine karşın infeksiyöz orjin suçlanmıştır. Parvovirus B19, 1991 yılında bu sendromun etyolojisinde düşünülmüş ve birçok çalışmada %50'den fazla olguda gösterilmiştir. Diğer olgularda kızamık, EBV, kızamıkçık, herpes virüs 6 ve 7, HBV, CMV ve koksaki B6 virusu veya Arkanobakteriyum hemolitikum gibi bakteriler etyolojide suçlanmıştır. Patogenezi tam açıklanmamış, ancak parvovirus infeksiyonlarında viral partiküller damar endoteli ve epidermis bazal hücrelerinde ekzantem sırasında gösterilmiştir. Buna karşın klinik belirtilerin viremiye veya dolaşan immün komplekslere bağlı olup olmadığı bilinmemektedir. Hastalık çocuk veya 20-40 yaş arası genç erişkinleri etkilerken, kadın/erkek oranı eşit olup, genellikle bahar ve yaz dönemleri gözlenir. Dermatit evresi boyunca bulaşıcıdır. Sendrom başlangıçta dorsal ve palmar distal ekstremite yüzeylerinde el ve ayak bileklerinde keskin sınırlı ödem ve eritemle karakterize olarak başlar. Takiben pruritik ve bazen ağrılı multipl 1-3 mm eritemli-papüler ve purpurik lezyonlar aynı bölgelerde simetrik lokalizedir. Benzer lezyonlar daha az sıklıkla vücudun yanak, dirsek, diz, gövde, kalça ve uyluk iç yüzleri gibi bölgelerde de oluşabilir. Dermatit genellikle ateş, asteni, anoreksi, artralji, miyalji, lenfadenopatiye eşlik edip, kendini sınırlayan döküntü 1-2 hafta içinde hafifçe deskuamasyonla geriler. Oral mukozada sert ve yumuşak damakta peteşi, enanem gelişerek oral mukoza ve dilde küçük erozyonlara yol açarken, komissural keilit eşlik edebilir. Nonspesifik üretrit diğer bir mukozal tutulumdur. İmmünkompeten hastalar genellikle nontoksik görünümde iyi prognozlu iken, immun-suprese bireylerde daha ciddi komplikasyon oluşabilir. Bu sendromun tanısı klinik dermatolojik özellikleri ve ELISA veya PCR ile parvovirus B19 spesifik serolojisi ile doğrulanır. Aktif infeksiyonda yüksek IgM titreleri 2-4 hafta içinde IgG artışıyla birlikte geriler. Bu sendromun kutanöz ve oral mu-

koza ayırıcı tanısında kan hastalıkları (trombositopenik purpura, aplastik anemi, agranüloitoz, siklik nötropeni), viral infeksiyonlar (herpetik infeksiyonlar, infeksiyöz mononükleoz, herpanjina, el-ayak ağız hastalığı, atipik kızamık), Gionatti-Crosti sendromu, erişkin başlangıçlı Kawasaki hastalığı, ilaçlara bağlı allerjik reaksiyonlar (ürtiker, anjiyoödem), Kayaklı Dağlar benekli ateşi veya diğer riketsiyal hastalıklar, meningokoksemi, Henoch-Schölein purpurası, Behçet hastalığı ve sifiliz) yer alır. Sadece semptomatik tedavi gerekirken, relapslar tanımlanmamıştır. Papüler-purpurik eldiven-çorap sendromu, akut, kendini sınırlayan pruritik bir dermatoz olup, ekstremite distallerini eldiven ve çorap tarzında etkiler. Başlangıçta eritem ve papüler ödem oluşup, purpura ve nadiren peteşi eşlik edebilir. Erupsiyon perioral ve perianal deriyi veya diğer bölgeleri hastaların yarısında tutabilmektedir. Genç erişkinlerde tanımlanmış olup, şimdiye kadar 70 üzeri olgu bildirisi bulunmaktadır. PVB19 olguların çoğunda etken ajan olmasına karşın, diğer virüsler de neden olabilmektedir. Ateş, asteni, myalji, artralji, lenfadenopati, respiratuvar veya gastrointestinal belirtiler gibi konstitüsyonel belirtiler döküntü öncesi veya sırasında gözlenebilir. Çoğu olguda hafif anemi, retikülositopeni, lökopeni, trombositopeni ve hafif transaminaz seviyelerinde artış gelişebilir. Sağlıklı çocuk ve erişkinlerde oldukça iyi seyirlidir. Tedavisi yatak istirahati, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar ve topikal steroidleri içermektedir. El ve ayaklarda sınırlı ani gelişen kaşıntılı, yanma tarzı ödem, keskin sınırlı peteşiyal eritem genel hafif veya şiddetli belirtilere eşlik ediyorsa papüler-purpurik eldiven-çorap tarzı sendroma eşlik edebilir (53).

f-Pikornaviridae

Önemli bir zarfsız RNA virüsleri ailesi olup poliovirus, koksaki virüs ve echo virüsleri içerir. Enterovirusler feka-oral ve oral-oral temas, respiratuvar yolla geçer. Farinkse ve alt gastrointestinal yola başlangıç implantasyonundan sonra virüs bölgesel lenf nodları ve nadiren santral sinir sistemi, deri ve diğer dokulara geçer. Minör ve majör viremi infeksiyondan sonra gelişebilir, bu durumu viral yük tespit eder. Minör viremi hastanın yaşıyla tespit edilir. Viremi iki yaşından genç hastalarda sonlanırken, sadece erişkinlerde geçici viremi oluşabilir. Majör

viremi bununla birlikte deri, santral sinir sistemi, kalp ve birçok diğer organ gibi sekonder infeksiyon replikasyonu boyunca oluşabilir. Major viremi boyunca vücudun farklı kısımlarında viral yük artışı klasik el-ayak-ağız hastalığı infeksiyonuna yol açar. Gerçekte viral saçılma miktarı ve süresi, klinik bulguların etkinliği bireyin immun durumuyla ilişkisi bulunmaktadır. Farklı pikarnoviruslere temas öyküsü varsa, viral saçılma bu bireylerde belirgin azabilmektedir. Oral sürüntü, deri kazıntısı ve akut fazda serum PCR incelemesi için kullanılabilir. Virüs akut viremi fazından sonra 4-8 hafta boyunca tespit edilebilmektedir (43).

El-ayak-ağız hastalığı: Temel olarak Pikarnovirus ailesi Enterovirus genusundan iki RNA virüsü olan koksaki A16 ve enterovirus 71 tarafından oluşturulur. Diğer insan enterovirus A serotipi sadece sporadik el-ayak-ağız hastalığı olgularında bulunur. El-ayak-ağız hastalığı tüm dünyada iklim değişiklikleriyle dönemsel değişiklikler gösterir. Bu lokalizasyonlarda bireysel olgular ve bölgesel salgınlarla genellikle bahar ve yaz aylarında gözlenir. El-ayak-ağız hastalığı çocuklarda sık gözlenen bir hastalık olup, tipik 10 yaşından küçük olgularda gözlenir. Diğer enteroviruslerin çocukluktaki immünolojik hafıza nedeniyle çapraz immunité oluşumuyla nadiren erişkinlerde oluşur. Asya'da epidemiktir. İnsanlar hastalığın tek rezervuarı olup, aile içi yayılma esas geçiş yoludur. Enterovirusler fekal-oral, oral-oral ve respiratuvar yolla geçebilir. İnkubasyon periyodu genellikle 3-6 gündür. Virüs hastalık başlangıcından sonra dışkıda 4-8 hafta saçılabilirken, tükürük sekresyonunda daha kısa viral saçılım bulunur. Olgularda fatalite oranı komplikasyonsuz el-ayak-ağız hastalığında %0.6-0.11 arası değişir. Komplike enteroviral infeksiyonlarda mortalite oranları %10-25.7 arasındadır. En sık gözlenen sistemik bulgular ateş, miyalji ve kızgınlıktır. Bu prodromal periyottan bir iki gün sonra mukokutanöz lezyon görülüp, 7-10 günde spontan gerileme olur. Kutanöz bulgular arasında papül, küçük vezikül, el içi, ayak tabanı, distal ekstremitelerde ve kalçada eroziv lezyonlar yer alır. Ayrıca el-ayak-ağız hastalığında özellikle damak ve faringeal mukoza gibi oral mukoza lezyonları gözlenir. Ağrılı oral ülserler ekzantemden sonra gelişip, dehidratasyon neden olur. Orofaringeal lezyonların varlığına karşın, el-ayak-ağız hastalığı diğer ekzan-

temlerden ayrılarak sadece kutanöz tutulumlu seyredip orofaringeal tutulum olmadan gözlenebileceği akılda tutulmalıdır. Koksaki virüsü A16 ile kıyaslandığında (el-ayak-ağız hastalığının önde genel nedeni), enterovirus 71 daha şiddetli klinikle seyredip, hastalarda üç günden fazla 39 C°den daha yüksek ateşle gider. Ayrıca enterovirus 71 ve yeni olarak enterovirus 68 infeksiyonu aseptik menenjit, akut flak-sit paralizi ve beyin sapı ensefaliti gibi nörolojik ve kardiyopulmoner tutulumla seyreder. Atipik formları değişik ve nadir kutanöz belirtiler verince diğer inflamatuvar ve infeksiyöz hastalıklara karışabilir. 2008'den beri Koksaki A6 serotipi dünyada ciddi el-ayak-ağız hastalığı salgınlarına yol açmaktadır. Bu virüs el-ayak-ağız hastalığı için en baskın virüs olup, Tayland ve Çin'de Koksaki A16 ve Enterovirus 71'ini yerini almıştır. Koksaki-A6 ilişkili el-ayak-ağız hastalığı daha şiddetli ve yaygın dermatite neden olup, erişkinlerde ve kış aylarında sık gözlenen, iyileşme sonrası onikomadesis oluşma eğilimi olan bir tablodur. Koksaki-A6 ilişkili el-ayak-ağız hastalığının son salgınlarının önceden tanımlanmayan şekilde seçkinlerde de oluştuğu gözlenmiştir. A6 subtipi farklı olarak yaygın vezikülobüllöz erupsiyon yapıp, tipik palmar ve plantar yayılımla tipik el-ayak-ağız hastalığına yol açar. Periorifisyal, trunkal ve ekstremité tutulumu tipik tutulum bölgelerine ilave olurken, mukozal lezyonlar daha az gözlenir. Ayrıca, Koksaki-A6 atopik dermatit predileksiyon alanları olan antekubital ve popliteal fossada da oluşup, "ekzema koksakium" olarak adlandırılan tabloya yol açabilir. Bu alanlardaki infeksiyon, atopik dermatit-teki herpetik veya varisella süperinfeksiyonunu taklit edebilir. Ayrıca Koksaki-A6'ya sekonder lezyonlar travma ve irritasyon alanları şeklinde önceden güneş yanığı, diaper dermatiti ve fungal infeksiyonla etkilenen alanları daha sık tutar. Lezyonlar Gianotti-Crosti sendromuna benzer şekilde yanak, kalça, trunkal bölgeyi tutmayan ekstensör yüzlerde yayılım gösterebilir. Belirsiz peteşiyal ve purpurik lezyonlar özellikle akral bölgelerde tipik olarak oluşabilir. Bül-ler, bu subtipin kutanöz belirtisi olarak şiddetli olabilir ve geniş hemorajik bül oluşumuna ilerleyebilir. Bu hastaların ayırıcı tanısında büllöz impetigo, primer büllöz dermatozlar, ekzema herpetikum ve varisella bulunur. Hastalığın akut fazından sonra, deri ve trnakta gecikmiş değişiklikler (Beau çizgileri veya

onikomadesis) gözlenebilir. El ve ayak tabanında soyulmalar gecikmiş belirtilerdir. Ayrıca diğer Koksaki virüs dizileri; A5, A7, A9, A10, B2 ve B5 de suçlanmaktadır. Hafif el-ayak-ağız hastalığı olgularında laboratuvar testleri gereksizdir. Testler genellikle şiddetli olgularda ve salgın araştırmaları için Halk Sağlığı uzmanları tarafından yapılmaktadır. Viral kültür el-ayak-ağız hastalığı için altın standarttır. Ancak bir hafta sonunda sonuç alınabilmektedir. PCR inceleme daha hızlı iken, bir günden az sürede sonuç alınır. Viral RNA'yı tespit ederek, santral sinir sistemi enfeksiyonunun tespiti için hayli sensitiftir. Serum viremi, deri ve mukoza invazyonundan önce olduğundan, plazma testi yapılabilir. Vücut içine enterovirusler başlangıçta gastrointestinal yolda replike olarak girmesine karşın, rektal sürüntü veya gayta örneği biriktirmek problem çıkarabilmektedir. Boğaz ve vezikül örnekleri tanı amaçlı en kullanışlı kaynaklardır. Yeni geliştirilen IgM-capture-ELISA Koksaki-A16 ve enterovirus 71 için el-ayak-ağız hastalığı tanısı için oldukça ümit verici görülmektedir. Bu testler pahalı olmayıp, erken ve hastaların büyük bir yüzdesinde IgM antikorlarını tespit etmektedir. Hastalığın ilk haftasında IgM tespiti enterovirus-71 için %90.2 ve Koksaki-A16 için %68 oranında bulunur. Bu virüsler arası çapraz reaktivite ELISA testi için geçmişte problem gösterip, gerçekte Koksaki-A16 enfeksiyonu olanlarda enterovirus-71 tespitine yol açmıştır. Problem VP1 gibi, yeni versiyonlu spesifik enterovirus 71 proteinleri kullanılarak çözülmüştür. El-ayak-ağız hastalığı ayırıcı tanısında, herpes simpleks enfeksiyonlarının neden olduğu eritema multiforme yer alıp, benzer oral ve akral lezyonlara yol açar. Bununla birlikte primer HSV lezyonları daha şiddetli olup, hasta kendini kötü hisseder ve rekürren HSV lezyonları dudığı tutarken, damak etkilenmez. Ayrıca eritema multiforme lezyonları genellikle iris veya hedef şeklinde ellerde gözlenir. Herpanjina ise tonsiller süntunları tutup, akral kutanöz lezyonlar görülmez. Erken varisella lezyonları el-ayak-ağız hastalığına benzeyebilir. El-ayak-ağız hastalığını erken tanımak önemli olup, klinik tanıyı erken koymak şiddetli hastalık riskini tespit edilmesi ve gelecek kontakları koruyarak epidemiyi riskini azaltmaya yardımcı olur. Ne kemoprofilaksi ne de aşılama el-ayak-ağız hastalığını önlemez. Çoğu olgunun kendini sınırlama

özelliğiyle hidrasyon, ateş ve ağrı kontrolü gibi gerekli destek tedaviler uygulanmaktadır. Ayrıca gebe gibi hassas bireylerde gözlem yapılmalıdır. El hijyeni ev halkına ve ofis çalışanlarına önerilmelidir. Hastanelerde sıkı temas önlemleri uygulanıp, hastalara da tavsiye edilmelidir. Asiklovir tedavisinin, el-ayak-ağız hastalığının ilk 24 saatinde başladığında 13 hastayı içeren bir çalışmada faydalı olduğu bulunmuştur. Bu anekdotal sonuçlar tekrarlanmamış ve asiklovir el-ayak-ağız hastalığı için önerilen tedavi olmamıştır. Asiklovirin hastanın kendi interferonuyla antiviral etkinliği arttırabileceği öne sürülmüştür. İntravenöz immunglobulin Asya salgınlarında şiddetli olgularda kullanılıp, retrospektif değerlendirmelerde kardiyopulmoner yetmezlik gelişmesini önleyebildiği düşünülmüş. Ancak prospektif çalışma yapılmadığından dolayı rutin önerilmemektedir. El-ayak-ağız hastalığı, insan enterovirus 71, koksaki-A, koksaki-B ve ekoviruslerin yol açtığı hayli bulaşıcı bir hastalıktır. En sık ajanlar insan enterovirus-71 ve Koksaki-A16 olmasına karşın, son bir çalışmada insan olmayan enterovirus-71 ve non-koksaki A16 dizilerinin de artan oranda tespit edildiğini saptamıştır. Klasik olarak el-ayak-ağız hastalığı 2-10 yaş arası çocukları özellikle beş yaş altındakileri etkiler. Transplasental geçen antikorların koruyuculuğuna bağlı el-ayak-ağız hastalığı bir yaşından önce oldukça nadirdir. Diğer enteroviral enfeksiyonların mevsimsel geçişine bağlı, el-ayak-ağız hastalığının ısı ve nem artışıyla sıklığı artabilmektedir. Hastalık şiddeti geç çocuklarda, tropikal bölgelerde ve kötü hijyende artabilmektedir. El-ayak-ağız hastalığının inkübasyonu 3-7 gün olup, palmar ve plantar bölgelerde vezikül ve püstüller başlayıp, dil, diş etleri ve bukkal mukozada ülserler oluşabilir ve 7-10 gün içinde skatrissiz iyileşirler. Hastalık bu üç lokalizasyon dışında herhangi bir yeri tutmamasına karşın, nadiren tüm vücuda dissemine olabilir. Erupsiyonlara hafif ateş eşlik edebilirken, döküntüler genellikle ateşin ikinci gününden sonra gözlenir. El-ayak-ağız hastalığı genellikle iyi prognozlidir ve spontan iyileşme eğilimi bulunmaktadır. Kontamine eşyaların dezenfeksiyonu ve içme suyu ile havuz sularının klorinasyonu yüksek bulaştırıcılık riski nedeniyle önerilmektedir. Son yıllarda el-ayak-ağız hastalığı epidemileri artmış ve daha şiddetli olgular tanımlanmıştır. Koksakivirüs A16 nadiren kompli-

kasyonlara yol açar. Enterovirus-71 ilişkili el-ayak-ağız hastalığı nörolojik ve kardiyopulmoner komplikasyonlara yol açabilmektedir. Ensefalit, aseptik meninjit, akut paralizi, miyokardit, pulmoner ödem ve hemoraji nadiren bu bulgulara eşlik edebilir. Koksaki A6 bir enterovirus olup herpanjina etkenidir. Bununla birlikte el-ayak-ağız hastalığı etyolojisi içinde de bulunur. El-ayak-ağız hastalığı ve koksakivirus 6 ilk olarak 2008'de Finlandiyalı çocuklarda tespit edilmiştir. Bu hastalıkta klasik tipin tersine tüm vücutta vezikülobüllöz lezyonlar gözlenip, iyileşme fazında onikomadesis, tırnak matriksi büyümesinde durma şeklinde gözlenir. Hospitalizasyonda gözleme ihtimali fazladır. Bu varyantta ateş daha uzun sürüp, progresyon sıktır ve küçük papüloveziküler lezyonlar vezikülobüllöz lezyonlara ve büle dönüşür. Bu büller tüm vücutta bulunabilirken, özellikle ekzematize bölgelerde lokalizedir. Püstül veya krut oluşmaz. Diffüz palmoplantar erupsiyon ekzematize lezyonlar şeklinde ekzema herpetiformis gibi ekzema koksakium olarak tanımlanmıştır. Bu durum başlangıçta çocuklarda tanımlanmasına karşın, erişkin HIV ve sınırlı sayıda sağlıklı erişkinlerde gözlenebilmektedir. Görünüm Gianotti-Crosti sendromuna veya purpurik lezyonlara benzeyebilir. Atipik olguların %65'inde krutlanma gözlenebilir. Erişkin hastalığın klasik pediatrik varyanttan ayrımında perioral tutulum varlığı, el ve ayak dorsumunda erupsiyonun lokalizasyonu, purpurik olabilen palmoplantar lezyonlar ve geç fazında fungal hastalığı andıran soyulmalar gelişmesi akılda tutulmalıdır (43).

g-Flaviviridae

HCV RNA virüsü olarak altı farklı genotipte yaklaşık 50 nm çapında bir virüsdür. Flaviviridae ailesinin Hepasidivirüs genusuna aittir. HCV, 1989 yılında keşfinden beri kronik hepatite yol açmasının önemi farkedilmiştir. Bu hastalarda mikst kriyoglobulinemi, porfiry kutanea tarda, liken planus, lökositoklastik vaskülit, pruritus, poliarteritis nodoza, ürtiker, eritema nodozum, eritema multiforme, prurigo nodularis, Sjögren sendromu ve nekrolitik akral eritem gelişebilir (54).

Nekrolitik Akral Eritem: İlk 1996 yılında tanımlanmış, nadir gözlenen bir dermatolojik hastalıktır.

Bir bildiride 300 HCV-pozitif hastada %1.7 sıklıkta olduğu tespit edilmiştir. Klinik olarak eritematöz papül, büle veya erozyonlar erken fazda gözlenirken, ileri evrede iyi sınırlı hiperkeratotik, hedef benzeri likenifiye plaklar ve hiperpigmentasyon gözlenir. Plakların kenarında maküler, eritematöz sınır bulunur. Plak üzerinde ince nekrotik pelikül gözlenir. Bu hastalık tipik olarak el ve ayak dorsumunu tutup, alt bacak ve dizlerde tutulum ortaya çıkabilir. Ağrı, kaşıntı ve karıncalanma hissi oluşabilir. Nekrolitik migratuvar eritemin tersine, periorifisyel tutulum olmaz. Patogenezi bilinmemektedir. Değişik HLA gruplarıyla ilişkisi tanımlanmıştır. Nekrolitik akral eritem HCV enfeksiyonu için patognomonik olduğu düşünülmekte iken, enfeksiyonun erken evresi için tanı koydurucu olabilir. Ayrıca sınırlı sayıda hastada HCV enfeksiyonu olmadan da görülmüştür. Çinko eksikliğinin, HCV enfeksiyonu tarafından uyarılan bozulmuş metabolizmasının etyolojide rol aldığı düşünülmektedir. Klinik bulguları psoriasise benzemesine karşın, literatürde anti-TNF ajanlar gibi anti-psoriatik tedavi alanlarda da tanımlanmıştır. Bazı yayınlarda dermatolojik hastalık ve hepatit tutulum şiddeti arasında korelasyon olabileceği bildirilmiştir. Çoğu olguda oral çinko, aminoasit, interferon ve ribavirin de değişik oranlarda başarılı olabileceği saptanmıştır. HCV sık gözlenen kanla bulaşan viral bir hastalıktır. HCV enfeksiyonunun deri belirtileri arasında poliarteritis nodoza, porfiry kutanea tarda, tip 2 kriyoglobulinemi-ilişkili vaskülit, kaşıntı, eritema nodozum, ürtiker ve ürtikeryal vaskülit, liken planus ve eritema multiforme yer alır. İlk kez 1996 yılında nekrolitik akral eritem tanımlanmış olup, HCV enfeksiyonu ile ilişkili kutanöz akral döküntü olarak düşünülmüştür. Çoğu hastada kronik, akral, eritematöz ve psoriasiform lezyonlar oluşur. Akut başlangıçlı nadir olup, hastalar atipik klinik özellikler gösterebilir. Çoğu olguda HCV enfeksiyonu varlığı bulunur. Sadece deri bulguları varlığında HCV tanısı açısından dermatoloji uzmanlarına büyük görev düşmektedir. HCV ile ilişkili kutanöz erupsiyonlar kan nakli, damar içi ilaç kullanıcıları, organ nakli ve hemodiyaliz hastalarında izole olgu bildirimleri şeklinde yayınlanmaktadır. Yapılan bir çalışmayla bu erupsiyonların biyopsilerinin histopatolojisinde RT-PCR ile HCV RNA'sı incelenmiştir. Kutanoz lezyonlar arasında dermatomyozit benzeri

fotodağılımlı erupsiyonlar, palpabl purpura, follikülit, morumsu ve perniyotik akral lezyonlar, ülser, nodül ve ürtiker bulunurken, histopatolojik olarak nötrofilik, lenfositik, granüloematöz vaskülit ve seyrek inflamatuvar subtip 15 hastada, palizatlı granülom üç hastada, steril nötrofilik follikülit beş hasta, dermatitis herpetiformis ise bir hasta, nötrofilik lobuler pannikülit iki hasta, benign kutanöz PAN bir hasta, nötrofilik ürtiker, nötrofilik ekrin hidradenit ve piyoderma gangrenozum üç hastada, interfaz dermatiti üç hasta, düşük dereceli lenfoproliferatif B hücre marjinal bölge lenfoması bir hasta, klonal plazmosellüler infiltrat ise bir hastada saptanmıştır. Endotelial hücre genişlemesi gibi endotelial değişiklikler, kromatinin heterokromatin silinmesi ve nükleer membrana marjinasyonu şiddetli olgularda mevcut iken, benzer sitopatik değişiklikler persiti, ekrin düktüler hücre veya keratinositlerde bulunmuş. RT-PCR incelemeye 20 olgunun sekiz tanesinde HCV RNA'sı fokal, zayıf olarak endotel ve perivasküler inflamatuvar hücrelerde vaskulopatik değişikliklerle beraber gözlenmiştir. Endotelde viral parazitizm HCV infeksiyonunun kutanöz lezyonlarında önemli bir bulgudur. Endojen ve viral antijenlerle çapraz reaksiyonlar hücreler ve/veya tip 2 immün reaksiyonlara yol açması, B lenfositlere viral tropizm, B hücre ekspansiyonu sonucu otoantikör üretiminde artış, monoklonal kriyoglobulin içeren dolaşan immün komplekslerin patojenik önemi vardır. B hücreler virusun tropizmi düşük dereceli B hücre lenfoproliferatif hastalığı gelişimini sağlayabilir (54).

Akrodermatitis papulosa eruptiva infantilis (Gianotti-Crosti sendromu=GCS): GCS, tüm dünyada gözlenen, ancak tanı konamaması yüzünden tam sıklığını saptamanın imkansız olduğu bir durumdur. Hemen hemen tüm hastalar 3 ay-15 yaş arası olup, 1-6 yaş arası pik yapar. Diğer yandan erişkinlerde de çok sayıda olgu bildirisi bulunup, özellikle kadınları etkilediğinden dolayı hormonal faktörler suçlanmaktadır. Çocuklarda ırksal ve cinsiyet farklılığı bulunmaz. Mevsimsel değişiklikler ve hastalığın doğası viral infeksiyonunun tetiklediğini düşündürmektedir. Başlangıçta, 1955 yılında Fernando Gianotti tarafından tanımlandığından beri (1920-1984 arası), GCS sınıflaması dekatlar sonra sofistike viroloji metodlarında artışla değişmiştir.

GCS tanısı bazen klasik kitaplarda olmayıp, klinik spektrumu oldukça değişkendir. GCS patogenezi, HBV ilişkisinin kurulduğu yarım yüzyıl önceden daha az açıktır. Viral infeksiyonlar anahtar faktör olup, çoğu kişi infeksiyöz-allerjik yolağı düşündürmektedir. Majör HBV subtipleri ard, ayr, adw ve ayw olup, son iki subtipi Avrupa'da sık ve ayw subtipi ise Güney Avrupa'da GCS ile en sık ilişkili tipi oluşturur. Tersine Güneydoğu Asya'da adr ve adw subtipleri genellikle sorumludur. Bugün, sık gözlenen gelişmekte olan ülkelerde bile HBV, GCS'unun etyolojisinde EBV'unun arkasında yer almaktadır. HBV ve EBV'unun yanı sıra HAV, CMV, HHV-6, Koksaki virüs-A16, B4 ve B5, rotavirus, parvovirus B19, molluskum kontagiyozum, RSV, kabakulak, parainfluenza tip 1 ve 2 virüsü gibi diğer birçok virüslerle de ilişki saptanmıştır. Açıkça HIV de akral papüllerle ilişkili olabilir. Bakteriler de GCS'u tetikleyebilmesine karşın, oldukça nadirdir. Bartonella henselae, Mikoplazma pnömonia ve β -hemolitik streptokoklar etken olarak bildirilmiştir. Borelliosis direkt veya infeksiyon veya immunizasyon gibi kombinasyonlarla tetikleyici olabilmektedir. Immunizasyon ve GCS arası ilişki uzun süredir bilinmektedir. Boyanov 1960 yılında çiçek aşısından sonra GCS gelişimi olan bir çocuk bildirmiştir. Daha sonra aşılamadan günler, haftalar sonra bu fenomenin geliştiği bildirilmiştir. Bu çocukların birçoğu, aşılama sırasında klinik olarak belirgin veya subklinik viral infeksiyon geçirmiştir. Bir deneyim çalışmasında, GCS gelişimi sadece başlangıç aşılamasından sonra gözlenip, diğer aşılamalarda saptanmamış ve bundan dolayı aşılama için tam kontrendikasyon oluşturmadığı düşünülmüştür. HBV ve GCS arası açık bir ilişkiye rağmen, HBV'ye immunizasyon çok nadiren GCS'na yol açabilmektedir. Patogenezi GCS'unun hala açık değildir. Birçok hipotez öne sürülmüş olup, bunlar arasında viral infeksiyonlar en önemli faktör iken, ikinci faktör immunostimülasyon veya immunomodülasyondur. Belki de dolaşan virüsler veya immün kompleksler deri bulgularından sorumludur. Bazı yazarlar, dermal infiltratta aktive CD4 T hücre sayısının arttığını ve virusla uyarılmış gecikmiş tipte hipersensitivite reaksiyonunun ihtimal mekanizma olduğunu öne sürmüşlerdir. Birçok grup hem elektron mikroskopi hem de immunhistokimyasal çalışmalarda ne viral partikül ne de viral

antijen GCS deri örneklerinde tespit edememişlerdir. Bugün lezyon gelişiminde kabul edilen mekanizma deride viral antijen ve immunkompetan hücreler arasında direkt lokal etkileşimle lezyon gelişimi olduğudur. Hastalık genellikle kutanöz lezyonlarla birlikte aniden başlar. Bazen prodromal farenjit, üst solunum yolu infeksiyonu veya diare ile başlar. Deri belirtileri ve bulguları etken virüsten çok, bireysel karakteristikle oluşur. Klasik bulguları çok sayıda, monomorf pembe-kırmızı-kahverengi papül veya papüloveziküller olup, hafifçe kaşıntılı veya kaşıntısız olabilmektedir. Bireysel lezyonlar 1-5 mm çapında, nadiren 10 mm'yi geçebilen, düz yüzeyle bazen hemorajili veya daha az skuamli olabilmektedir. Papüller simetrik yanak, ekstremitelerdeki ekstensörleri ve kalçada gözlenebilmektedir. Haftalar içinde geriler. Gövde, diz, dirsek, avuç içi ve ayak tabanı genellikle korunurken, bazen birkaç lezyon görülebilir ve GCS tanısını bu ekarte ettirmez. Bazen birkaç papül diğer alanları tutabilir ve bu durum tanıyı zorlaştırabilir. Hastalığın erken fazında, Koebner fenomeni görülebilir. Mukozal yüzeyler etkilenmez. Sistemik bulgulardan kızgınlık, düşük dereceli ateş ve diare gözlenirken, hastaların %25-35 kadarında genellikle servikal, aksiller veya inguinal lenfadenopati bulunabilir. Hepatit GCS ile nadiren ilişkili olup, en önemli bulgusu hepatomegalidir. Eğer hepatit varsa, genellikle aniktiriktir. Karaciğer biyopsisi endike değildir. Splenomegali daha da nadirdir. Periferik kanda orta derecede lenfositoz veya lenfopeni gözlenebilir. Bazen monositler artarken, EBV ile ilişkili hastalarda bu durum daha sıktır. Klinik görünüm genellikle ilk bakışta GCS tanısı için yeterlidir. Ayırıcı tanıda atipik, çok erken ve iyileşen olgularda liken planus, likenoid ilaç reaksiyonları, friksiyonel likenoid dermatit, Langerhans hücreli histiyositozis, eritema multiforme, skabiyez, papüler ürtiker (prurigo simpleks akuta veya strofulus) ve atopik dermatit gibi birçok hastalık ayırıcı tanıda düşünülmelidir. GCS hem kendini sınırlayan hem de birkaç belirtisi olduğundan dolayı çoğu olguda tedavi gerekmez. Lezyonlar günde bir kez orta potent steroid tedavisiyle 7-14 gün içinde solabilirken, bu topikal tedavi asla yeni lezyon başlangıcını kontrol edemez. Topikal kortikosteroidlerle kötüleşen olgular tanımlanmasına karşın, bu durum çok nadir olup kontren-

dikasyon teşkil etmez. Sistemik kortikosteroid pulse tedavisi şiddetli olgularda önerilmektedir. Eğer lezyonlar kaşıntılı ise oral antihistamin veya topikal antipruritikler (polidokanol) kullanışlı olabilir. Gidişat benign, ancak sıklıkla uzundur. Lezyonlar skatrissiz 10-60 günde iyileşebilirken, beş gün gibi oldukça hızlı, 12 ay gibi oldukça uzun da seyredebilir. Nadiren postinflamatuvar hipopigmentasyon veya hiperpigmentasyon oluşabilir. Rekürrensler olabilir, ancak nadirdir. Lenfadenopati birkaç ay kalabilir. Benzer şekilde hepatosplenomegali kutanöz lezyonların gerilemesinden sonra kaybolur. En önemli ebeveynlere söylenecek şey, dramatik gerileme olmayıp, deri değişikliklerinin uzayabileceği, ancak %99 olguda bu hastalığın benign, zararsız bir hastalık olduğudur (43).

h-Birçok İnfeksiyon ve İlaçlarla Oluşan Hastalıklar

Eritema Multiforme: Akut, immun bağımlı mukokutanöz durum olup, akral dağılımlı, konantrik renk değişiklikleriyle farklı targetoid lezyonlara yol açan, bazen oral, genital veya oküler mukozal erozyon veya bunların kombine bulgularına yol açabilen tablodur. Mukozal tutulumlu olgular EM majus, mukozal hastalık olmayan olgular EM minus olarak adlandırılır. EM genellikle kendini sınırlayan bir hastalık olmasına karşın, bazı hasta gruplarında rekürren hastalık gözlenebilir. Tam sıklığı bilinmemekle birlikte, %0.1-1 arası gözlendiği tahmin edilmektedir. Genç erişkinlerde, hafifçe kadınlarda sık gözlenirken, ırksal farklılık saptanmaz. Literatürde değişik faktörlerle ilişkisi tanımlanıp, bunlar arasında infeksiyonlar, ilaç alımı, malignite, otoimmün hastalık, radyasyon, immunizasyon ve menstrüasyon saptanmıştır. Bu faktörler arasında infeksiyonlar yaklaşık %90 olguda saptanıp, en sık HSV-ilişkili EM (HAEM) gözlenmiştir (Tablo 5). HSV-1 en sık ilişkili tip iken, HSV-2 de EM'ye yol açabilir. Diğer bir açık ilişkisi tanımlanan infeksiyon, özellikle çocuklarda gözlenen Mikoplazma pnömonia'dır. İlaça bağlı-EM %10'dan daha az olguda saptanır. Birçok suçlu tetikleyici ilaç tanımlanmışken, en sık NSAİİ, sulfonamidler, antiepileptikler ve antibiyotikler ile ilişkisi gözlenmiştir (43).

Tablo 5. Herpes ve İlaç ilişkili Eritema Multiforme İlişkisi

	Herpes İlişkili Eritema Multiforme	İlaç İlişkili Eritema Multiforme
Etken Ajan	HSV-1/2	İlaçlar
Hastalık gidişatı	Akut, kendini sınırlayan, rekürren (Her HSV atağından 7-21 gün sonra)	Akut, kendini sınırlayan, rekürren olmayan ve HSV lezyonlarını takip etmeyen
Prodrom	Yok/Orta	Var
Predileksiyon bölgesi	Akral ekstremiteler	Akral ekstremiteler, yüz
Deri lezyonları	Hedef lezyon (sık)	Hedef lezyon (nadir), bül
Mukozal tutulum	Yok/minimal	Baskın
Konstitüsyonel belirtiler	Yok/minimal	Var/Şiddetli
Komplikasyonlar	Yok	Nadir (pnömoni, hemoraji, gastrointestinal, böbrek yetmezliği)
Mortalite	Yok	%5-15
Laboratuvar Bulgular	Lezyonal deri HSV DNA PCR ile pozitif	Lezyonal deri HSV DNA PCR ile negatif

1-Diğer İnfeksiyonlar

Sharp Sendromu: Bazen sepsisle başvuran Sharp sendromlu hastalarda ellerde distal falanksları ve burun uçlarını tutan akrall nekrozlar oluşabilir. Laboratuvar incelemelerde CRP, lökositöz gibi inflamatuvar belirteçlerde artma, prokalsitonin, D-dimer artışı, antitrombin-3 seviyesinde azalma oluşabilir. Pnömoni, dalak çapında küçülme, kan kültüründe bakteri üremesi oluşabilir. Fonksiyonel asplenizm ve immunsupresif tedavi alan bu hastalara antibiyotik tedavisi, hidrasyon, protein C takviyesi yapılabilir. Gerekli durumlarda geçici katekolamin tedavisi ve oksijen desteği sağlanırken, alprostadil gibi ajanlar akrall dolaşım bozukluğu için başlanabilir. Bu tip organ belirtileri olabilen otoimmün hastalıklarda profilaktik aşılamalar primer otosplenektomi olduğu için yapılması gerekmektedir (55).

8-Metabolik ve Endokrin Hastalıklar

a-Akrodermatitis enteropatika: çinko eksikliği ile oluşan, akrall ve periorifisiyel keskin sınırlı eritematöz, eksfoliyatif ve eksudatif yama tarzı döküntülerle karakterize kalıtsal olabilen bir tablodur. Akkiz eksikliğinde de benzer klinik bulgular gözlenir (56).

b-Fabry hastalığı: X'e bağlı geçişli lizozomal depolama hastalığı olup, alfa-galaktozidaz A enziminin kısmi veya tam eksikliği sonucu gelişmektedir. Bu defekt sonucu parçalanmamış glikosfingolipitler vasküler endotel ve visseral dokularda birikir. Mukokutanöz anjiyokeratomlar yaklaşık %80 civarı hastada saptanmakta olup, ortalama 13 yaş civarı baskın olarak genital, sırt, dirsek ve diğer travmatize alanlarda gözlenir. Hemizigot mutasyonlu hastaların hepsinde hipohidroz saptanırken, heterozigotlarda gözlenmez. Tüm hemizigotik erkeklerde çocuklukta akrall ağrı bulunur. Akrall anjiyokeratomların ve hipohidrozun erken tanınması şiddetli ve progresif bu hastalıkta önem taşımaktadır (57).

c-Yeme hastalıkları: önemli morbidite ve mortalite nedeni şeklinde adolesan ve genç kadınlarda gözlenen bir tablodur. Şiddetli medikal ve psikolojik sonuçları olup, ölüm, osteoporoz, büyüme ve gelişme geriliği gözlenebilmektedir. Dermatolojik belirtiler daima şiddetli anoreksiya nevroza ve bulimia nevroza tablolarında gözlenebilir, gizli anoreksiya veya bulimia tablosu farkındalığı için önemlidir. Deri belirtileri arasında açlık, kusma, laksatif veya diüretikler gibi ilaç suistimalleri ve psikiyatrik morbiditenin tıbbi ekspresyonları yer alır. Bu belirtiler arasında kserosis, lanugo-benzeri vücut kılları, telogen effluvium, karotenoderma, akne, hiperpigmentasyon, seboreik dermatit, akrosiyanoz, perniyö,

peteşi, livedo retikularis, interdijital intertrigo, paronişi, generalize kaşıntı, akkiz stria distansiya, yavaş yavaş iyileşmesi, prurigo pigmentoza, ödem, lineer eritema krakuale, akral soğukluk, pellegra, skorbüt ve akrodermatitis enteropatika bulunur. En karakteristik deri belirtisi kismaya bağlı Russel belirtisi olarak adlandırılan eklem yastıklarında gözlenen kalluslardır. Laksatif veya diüretik suistimaline bağlı ilaç reaksiyonu belirtileri gelişebilir. Belirtiler psikiyatrik morbidite sonucu artefakt şeklinde kendi kendine yapılan travmayla oluşur. Dermatologların yeme bozukluklarında erken tanı için gizlenmiş hastalık belirtilerini tanıyarak, hastalığını minimize veya inkar eden kişilerde bu deri belirtileriyle karakterize diğer hastalıklar açısından yanlış tedaviden kaçınmayı sağlaması gereklidir. Yeme bozukluğu hastalarında kilo alımını takiben deri bulgularının düzelişip düzelenmediği gözlenmelidir. Kserosis, nemlendirici pomatlar ve çevreyi nemlendirme ile çözülebilir. Akne, topikal benzoil peroksit, antibakteriyel veya azaleik asitle tedavi edilebilirken, bu ajanlar monoterapi veya kombinasyon olarak verilebilir. Antibakteriyel kombinasyonlar arasında eritromisinle çinko preparatı yeme bozukluğu olan hastalarda çinko eksikliği ihtimaline karşı önerilmelidir. Antiandrojen siproteron asetat ve 35 µgr etinil estradiol kombinasyonu anoreksiyalı akneli hastalarda düzelmeye sağlayabilir ve 2-4 ay boyunca verilmelidir. Keilit, anguler stomatit ve tırnak fragilitesi topikal tokoferol (vitamin E) tedavisine yanıt verebilir. Russel belirtisi ise üre içeren merhemlerin uygulaması sonucu gerileyebilmektedir. Düzenli diş tedavisi sonucu da diş kaybından kaçınılabilmektedir (58).

d-Diğer Endokrin Hastalıklar: Dermatologlar altta yatan endokrin hastalığı deri lezyonlarını göreyerek tanıyabilir. Endokrinopatiji tespit etmek çok önemli olup, hastalar semptomatik tedaviden çok doğrulayıcı tedavi almaktadır. Alttaki endokrin patoloji nedeniyle deri bulgusu veren hastalıklar arasında tirotoksikoz, hipotiroidizm, Cushing sendromu, Addison hastalığı, akromegali, hiperandrojenizm, hipopituitarizm, primer hiperparatiroidi, hipoparatiroidi, psödohipoparatiroidi ve diyabet yer alır. Tirotoksikoz saç kaybı, pretibiyal miksödem, onikoliz ve akropaki gibi birçok kutanöz belirtiyeye yol açar. Hipotiroidi hastalarında saç kaybı, deride soğukluk ve solukluk, özellikle el ve periorbital böl-

gede miksödematöz değişiklikler gözlenir. Cushing sendromunda sentripedal obezite, ay dede yüzü, buffalo hörgücü, supraklaviküler yağ petleri ve abdominal stria gözlenir. Addison hastalığında ise özellikle yüz, boyun ve el dorsallerinde deri hiperpigmentedir. Akromegalili tüm hastalarda akral ve yumuşak dokularda aşırı büyüme karakteristik bulgu iken, makrognati ve genişlemiş el ve ayaklar gözlenir. Deri kalınlaşmış ve yüz yapısı kabalaşmıştır. Büyüme hormonunun fazla üretimiyle karakterize sistemik bir sendromdur. Kutanöz, endokrin, kardiyovasküler, iskelet ve solunum sistemini etkiler. Kutanöz belirtileri çok çeşitli olup, genellikle hastalığın ilk belirtisidir. Akromegali hastalarının %40'ı üçüncü basamak sağlık hizmetlerinde dermatoloji muayenesi geçirir. Erkeklerde %45, kadınlarda %55 oranında gözlenirken, hastalığın başlangıç yaşı kadınlarda daha geçtir. Çoğu hastada akral büyüme, geniş trianguler burun, kaba yüz, kalınlaşmış alt dudak ve prognatizm gözlenir. Hastaların %30 kadarında çok sayıda kiraz anjiyomlar, %5'inde alt ekstremitelerde varisi ve %4 kadarında ise psoriasis oluşabilir. Detaylı dermatolojik muayene, sistemik değerlendirmede akromegali hastalarında önemlidir. Hiperandrojenizm hastalarında akne, hirsutizm, temporal alopesi ve kliteromegali gibi virilizasyon bulguları gözlenir. Hipopituitarizmin baskın özelliği olarak deride sarımsı renkte solukluk gözlenir. Deri ince olup, göz ve ağız etrafında ince kırışıklıklar hastayı daha yaşlı gösterir. Primer hiperparatiroidide nadiren kaşıntı ve kronik ürtiker gözlenir. Hipoparatiroidide ise deri kuru, kepekli ve kabarıktır. Tırnaklar kırılabilir, saç ise kaba ve seyrek olur. Psödohipoparatiroidinin özel somatik tipi Albright osteodistrofisi olarak bilinir. Kısa boy, kısa boyun, brakidaktili ve subkutanöz kalsifikasyon ile karakterizedir. Diyabetin kutanöz belirtileri arasında nekrobiosis lipoidika diyabetikorum, diyabetik dermopati, skleredema adultorum ve akantosis nigrikans yer alır (59, 60).

9-Hematolojik Hastalıklar

a-Trombotik trombositopenik-hemolitik üremik (TTP-HUS) sendrom: Bu sendrom trombotik mikroanjiyopati olup, end-organ vasküler yataklarını tutar. Mikrosirkülasyonu tromboz sonucu

Özellikle santral sinir sistemi ve renal sistem gibi tüm organlarda iskemik değişiklikler ortaya çıkar. Kas-iskelet sistemi tutulumu az tanımlanmış olup, oluştuğunda akral iskemi şiddetli olabilir. TTP-HUS tablosu organ nakli, ilaç tedavisi, gebelik gibi tabloların komplikasyonu olabilir ve kronik, tekrarlayıcı konjenital hastalık şeklinde gözlenebilir. Bakteriye sepsis, santral sinir sistemi ve böbrek sistemi tutulumu sonucunda oluşabilir. TTP-HUS sendromunda ekstremitelerde nekrotik belirtiler de gözlenebilir. Trombotik mikroanjyopati tabloları trombotik trombositopenik purpura ve hemolitik üremik sendromu içeren, trombositopeni, arteriyel mikrodolaşımda platelet aglütinasyonu sonucu multisistemik mikroanjyopatik hemolitik anemi ve iskemik belirtileri olan tablolardır. Akral nekroz, el veya ayak parmaklarında genellikle şiddetli Raynaud fenomeni sonucu, endotel hücre disfonksiyonu ile ilişkili vaskülopatik hastalık neticesinde oluşur. Literatürde TTP-HUS sendromu olan hastalarda kinin tedavisiyle uyarılan akral nekroz olguları da bulunmaktadır. Bu tablolar sistemik steroid tedavisinden fayda görebilmektedir (61).

b-Trombositemi: Trombositosis reaktif bir süreç (sekonder trombositosis) veya klonal kemik iliği hastalığı sonucu oluşabilmektedir. İkinci kategori esansiyel trombositemiyi içerip, kanama ve trombotik komplikasyonları hastalığın ana belirtisi ve mortalite nedenlerini oluşturur. Literatürde akral bölgelerden özellikle ayak parmaklarında morarma ve soğuma nedeniyle başvuran olgular bulunmaktadır. Tedavisinde asetil salisilik asit, intravenöz prostanooidler, düşük moleküler ağırlıklı heparin bulunmaktadır (62,63).

c-Nötrofilik Dermatozlar: Robert Douglas Sweet (1917-2001) 1964 yılında ilk olarak “nötrofilik dermatoz” terimini kullanarak, kısa sürede Sweet sendromunu tanımlamıştır. 1988 yılında bir çalışmada nötrofilik reaksiyonlar ayrı, fakat ilişkili antiteler olarak gösterilmiştir. 1991 yılında Daniel Wallach “nötrofilik hastalık” terimini kutanöz ve sistemik bulgulardan; derinin normal nötrofiller tarafından infiltrasyonu, infeksiyon etkeninin bulunmaması, ilişkili farklı kutanöz belirtilerin olması, üst üste binen ve geçiş formlarının olması, ekstrakutanöz belirtilerin varlığı, ilişkili sistemik hastalık ve ste-

roid veya diğer antiinflatuvar ilaçlara duyarlılık şeklinde kriterlerin varlığıyla kullanılabileceğini belirtmiştir. Birçok diğer hastalık nötrofilik dermatoz içine alınıp, deride temel olarak nötrofil infiltrasyonu ile giden üç prototip sınıflandırılmıştır: yüzeysel (epidermal, püstüller; örnek subkorneal püstüller dermatoz), dermal (plak; örneğin Sweet sendromu) ve derin (örneğin pyoderma gangrenozum) (64).

Sweet sendromu (Akut febril nötrofilik dermatoz): 1986 yılında Robert Sweet (1917-2001)’in orijinal tanımından 20 yıldan fazla sonra sendromun majör ve minör tanı kriterleri önerilip, hafif modifikasyonlarla hala kullanılmaya devam edilmiştir. Tanı için en az iki majör ve üç minör kriter varlığı gereklidir. Majör kriterler arasında; 1) Ani hassas veya ağrılı eritematöz veya morumsu plak ve nodüllerin Sweet sendromuyla uyumlu olarak varlığı 2) Dermiste lökositoklastik vaskülit olmaksızın baskın olarak nötrofilik infiltrasyon yer alırken, minör kriterler arasında 1) Dermal belirtilerden önce ateş veya infeksiyon varlığı 2) Dermal belirtilerin ateş, artralji, konjunktivit veya altta yatan malign lezyonlara eşlik etmesi 3) Sistemik steroidlere mükemmel yanıt 4) Laboratuvar anormallikler arasında lökositoz ($>8 \times 10^9$, $>70\%$ nötrofil varlığı) veya artmış eritrosit sedimentasyon oranı veya CRP seviyeleri yer almaktadır. Sweet sendromu klasik veya idyopatik (olguların %50’si), malignite-ilişkili (çoğunlukla hematolojik olmak üzere %35’e kadar hastada saptanır) ve ilaca bağlı olmak üzere üç sınıfta incelenir. Klasik veya idyopatik tip, tipik üst solunum yolu infeksiyonundan birkaç gün sonra oluşur ve deride ani başlangıçlı plak ve nodüllerin varlığıyla seyreder. Plakların yüzeyi veziküler/şeffaf görünümde olup, vezikül-ülüzyonu fenomeni olarak tanımlanan üst dermiste yoğun ödem sonucu “vezikül-benzeri” durum meydana gelir. Lezyonlar genellikle baş, boyun, üst ve alt ekstremitelerde dağılır. Bazı atipik Sweet sendromu formları da gözlenebilir. İnflamatuvar barsak sendromu olan hastalarda eritematöz papüller üzerinde püstüllerle karakterize “püstüler varyantı” gözlenebilir. İkinci varyantı subkutanöz prezentasyonu olup, ekstremitelerde eritematöz ve hassas dermal nodüllerle karakterize iken, üçüncü varyant ise büllöz veya püstüler lezyon varyantıdır. Son yıllarda, Sweet sendromunun, Sweet sendromu-ilişkili lösemi kutis, histiyositoid ve nö-

rofilik pannikülit gibi yeni histopatolojik varyantları tanımlanmıştır. Akral varyantı “el dorsalinin nötrofilik dermatozu” olarak adlandırılmaktadır (64).

Akral Sweet sendromu (Ellerin nötrofilik dermatozu): Bu nadir lokalize varyant, iki dekat önce altı bayan olguda ellerin radyal dorsalinde morumsu papülonodüler lezyonlar olarak histopatolojik nötrofilik dermatoz ve lökositoklastik vaskülit şeklinde tanımlanıp, steroid tedavisine iyi yanıt alınmıştır. Yazarlar “elin püstüler vaskülit” olarak adlandırılmasını önermiştir. Sonradan 2000 yılında yapılan bir çalışmada klinik ve histolojik olarak benzer üç olgu tanımlanıp, gerçek vaskülit varlığı tespit edilmeyerek “el dorsalinin nötrofilik dermatozu” şeklinde adlandırılması önerilmiştir. Olguların çoğu el dorsalini tutmasına karşın, az sayıda olguda lateral ve palmar yüz tutulumuyla seyrettiği için, dorsal teriminin düşmesi uygun görülmüştür. Literatürde 100 olgudan az elin nörofilik dermatozu olgusu bulunmasına karşın, bu kadar nadir olmadığı düşünülmektedir. Bu tablo ve Sweet sendromu lezyonlarının benzer olduğu ilk Strutton ve ark tarafından gösterilmiştir. Her iki tablo da akut ateş, lökositoz, hassasiyet gösteren eritematöz infiltrate plaklarla karakterizedir. Elin nötrofilik dermatozunda bül ve ülserasyon oluşabilirken, Sweet sendromunda bül gelişimi özellikle hastalığın erken evrelerinde nadirdir. Bununla birlikte vezikül benzeri lezyonlar Sweet sendromunda dermis üst kısmında yoğun ödemle şeffaf vezikül benzeri görünüme yol açabilmektedir. Elin nötrofilik dermatozunda kenarlarının altı oyuk morumsu ülsere plaklar olarak görülebilir; büllöz, hemorajik ve ülsere; nekrotik piyoderma benzeri psödovezikülasyonlu lezyonlar; ve hemorajik bül formları ortaya çıkabilir. Sweet sendromu ve elin nötrofilik dermatozu lezyonları arası temel farklılık lokalizasyondur. Sweet sendromunda lezyonlar temel olarak yüz, kol ve boyunda görülmesine karşın, ellerin nötrofilik dermatozu tablosundaki gibi ellerin dorsal ve palmar yüzleri gibi alanlarda da oluşabilir. Sweet sendromuna benzer olarak ellerin nötrofilik dermatozu hastalarının çoğu (%69) kadındır. Ellerin nötrofilik dermatozu hastalarında ateş, periferik nötrofili, lökositoz, ve/veya artmış eritrosit sedimentasyon oranı veya CRP seviyeleri oluşmasına karşın, Sweet sendromundan daha nadirdir (%33).

Histolojik olarak ellerin nötrofilik dermatozunda vaskülit varlığı üzerinde tartışma bulunmakta olup, lezyonlarda benzer yoğun dermal nötrofil infiltrasyonu genellikle subepidermal ödem ve lökositoklastik debris varlığıyla birlikte bulunur. Orijinal olanlar birlikte çok sayıda olguda histolojik vaskülit varlığı gözlenmiştir. Bu bulgular ve Sweet sendromunun tersine ülser ve vezikülasyon göstermesi gibi morfolojik özelliklerle bazı uzmanlar elin nötrofilik dermatozunun Sweet sendromunun varyantı olmadığını ve farklı bir tablo olduğunu düşünmektedir. Bu tabloda lökositoklastik vaskülit varlığı, Sweet sendromunun majör tanı kriteri olan “dermiste lökositoklastik vaskülit olmaksızın baskın nötrofil infiltrasyonu” bulgusuna tezat oluşturmaktadır. Bazı otörler, Sweet sendromunun histopatolojik tanı kriterlerinin primer immun kompleks ilişkili lökositoklastik vaskülit olarak tanımlanmasını istemektedir. Gözlemsel sekonder lökositoklastik vaskülit (fibrinoid değişiklik ve damarlarda intradermal inflamasyon) elin nötrofilik dermatozunda da oluşup, Sweet sendromu kriterlerinin ayrımının yapılamayacağını düşündürür. Kısaca her iki tabloda vaskülit primer olmayıp, immun bağımlı süreç şeklinde nötrofillerden salınan zararlı ürünlere sekonder oluşmaktadır. Hasarlanan damarlar “masum seyirci” rolünde, vaskülitik epifenomen olup, varlığı veya yokluğu elin nötrofilik dermatozu tanısında sekonder önemdedir. Elin nötrofilik dermatozu tanısının ipuçları, Sweet sendromu gibidir. Tanıda farkındalık, gereksiz medikal ve cerrahi tedaviyi önleyip, başlangıçta steroid gibi hızlı yanıt alınan ajanlar başlanması gerekir. Ancak özellikle malignitenin ekarte edilmesi gerekir. Birçok olgu infeksiyon hastalığı tanısı alır. Derlemlerde elin piyoderma gangrenozumu olarak tanımlanan yedi hastanın gerçekte bu tablo olduğu, 13 yanlış tanı almış hasta görüldüğü, 16 hastada gereksiz cerrahi işlem yapıldığı, dört amputasyon ve iki deri grefti rejeksiyonu gözlemlendiği bildirilmiştir. Ortalama klinik düzelme medikal tedaviden sonra beş gündür. Tam mekanizması bilinmemektedir. Sweet sendromuna benzer şekilde malignite (özellikle hematolojik en sık AML), inflamatuvar barsak hastalığı (%19), ilaç ve aşı-ilişkili döküntü, bakteriyel ve viral infeksiyonlar ve romatolojik hastalıklarla ilişkili gözlenebilir. Tedavi Sweet sendromundaki gibidir. Sistemik steroid veya dapsonla hızlıca geriler. Küçük

lezyonlarda topikal steroidler etkili olabilir. Diğer Sweet sendromundaki gibi tedavi ajanları arasında potasyum iyodür, kolşisin, klofazimin, azatiyopurin, tetrasiklin ve siklosporin steroid kontrendikasyonu olan hastalarda denenebilmektedir (64).

10-Böbrek Hastalıkları

Erişkin hastaların %1 kadarı kronik böbrek yetmezliği geçirip, üremi veya tedaviye bağlı deri belirtileri oluşabilmektedir. Özellikle çocuklarda da son evre böbrek yetmezliğinde deri bulguları gözlenmekte olup, hastaların %100'ünde üremi, ilaçla ilişkili veya infeksiyöz nedenli ortaya çıkabilmektedir. Kserosis en sık gözlenen bulgu olup, sıklıkla kaşıntı eşlik etmektedir. Steroid azaltıcı ajanlar birlikte kullanılmasına karşın Cushingoid görünüm steroide bağlı sık ortaya çıkar. Siklosporinle tedavi edilen hastalarda jinjival hipertrofi ve hipertirkoz sırasıyla %70 ve %100 sıklıkta gözlenebilmektedir. Akral siğiller ve nevüs sık gözlenen bulgular olup, nevüslerin görülmesi immunsupresyonun uzunluğuyla ilişkili bulunmuştur. Cushingoid yüz, hipertrikoz ve jinjival hipertrofi gibi kozmetik bozuklukların sıklığı yüksek olup, tüm tedavi kategorilerinde primer ilaçla ilişkili gözlenmektedir (65).

Sonuç

Akral dağılımlı vasküler dermatozlar arasında 20'den fazla antite birçok sinonimle, farklı klinik karakteristikler ve farklı histopatolojik değişikliklerle bulunmaktadır. Hepatik paronizi akral bölgelerdeki viral infeksiyonlarında ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken ve cerrahi insizyonun önerilmediği bir tablo iken, verruka plantaris tedaviye dirençli bir hastalık olarak HPV aşısı gibi yeni tedavilerin araştırılması gereken bir tablodur. HIV makülopapüler döküntüsü ve palmoplantar deskuamasyonu, orf ve sütçü nodülünün nodüler lezyonları, papüler pruritik eldiven-çorap tarzı lezyonlarla tipik prezentasyonu, çinko ile ilişkili nekrolitik akral eritem, el-ayak-ağız hastalığının infeksiyon özellikleri ve yüksek riskli komplikasyonları akılda tutulmalıdır. Akral dermatitler, tanı ve tedavisi benzersiz tablolardır. Titiz ve detaylı hikaye ihtimali irritan veya allerjeni tespit etmede esas teşkil eder. Deri kazıntısı, tinea infeksiyonunu ekarte etmek için daima yapılmalıdır.

Mümkünse yama testi sık gözlenen allerjenleri tespit etmek için uygulanmalıdır. Negatif test ve yüksek klinik şüpheye yama testini genişletmek gerekir. Hastaya irritan ve allerjenlerden kaçınma önerilmelidir. Ayrıca narin deri bakımı üzerine geniş eğitim, nemlendirici ve emolyen kullanımı önerilmelidir. Topikal kortikosteroidler tedaviye başlamak için mantıklıdır. Yanıt yoksa fototerapi, sistemik retinoid, steroid azaltıcı ajanlar klinik durum ve hasta komorbiditelerine göre kullanışlı alternatif olabilmektedir. Akral bulgular bazen alttaki hastalığın veya malignitenin tek belirtisi olabilir. El ve ayaklarla ilgili belirti ve bulgular diğer organları etkileyebilen alttaki hastalığın tespitinde önemli olabilir.

Kaynaklar

1. Wolf R, Tüzün Y. Acral manifestations of Sweet syndrome (neutrophilic dermatosis of the hands) Clin Dermatol 2017; 35: 81-84
2. Bangash HK, Petronic-Rosic V. Acral manifestations of contact dermatitis. Clin Dermatol 2017; 35: 9-18
3. Proksch E, Dähnhardt D, S Dähnhardt-Pfeiffer, Fölster-Holst R. Epidermal barrier disorders in dermatoses. Hautarzt 2016; 67: 907-921
4. Kasemsarn P, Bosco J, Nixon RL. The Role of the Skin Barrier in Occupational Skin Diseases. Curr Probl Dermatol 2016; 49:135-43.
5. Brans R, Hübner A, Gediga G, John SM. Prevalence of foot eczema and associated occupational and non-occupational factors in patients with hand eczema. Contact Dermatitis 2015; 73(2): 100-7
6. Brandão MH, Gontijo B, Girundi MA, de Castro MC. Ear piercing as a risk factor for contact allergy to nickel. J Pediatr (Rio J) 2010; 86(2):149-5
7. Kazandjieva J, Antonov D, Kamarashev J, Tsankov N. Acrally distributed dermatoses: Vascular dermatoses (purpura and vasculitis). Clin Dermatol 2017; 35: 68-80.
8. Gül Ü. Acral manifestations of paraneoplastic and collagen vascular diseases. Clin Dermatol 2017; 35: 50-54
9. Sunderkötter C. Skin manifestations of different forms of vasculitis. Z Rheumatol 2013; 72:436-44.
10. Herink AK, Köthe L, Girndt M, Keysser G. Treatment options of acral ulcers in MCTD. Med Klin (Munich) 2010; 105(11):837-40.
11. Yamamoto T. Cutaneous manifestations associated with rheumatoid arthritis. Rheumatol Int 2009; 29(9):979-88.
12. Pipitone N, Holl-Ulrich K, Gross WL, Lamprecht P. Unclassified vasculitis with acral ischemic lesions: "forme fruste" or idiopathic vasculitis? Clin Exp Rheumatol 2008; 26: S41-46.

13. Daigeler A, Meyer M, Joneidi-Jafari H, Möcklinghoff C, Steinau HU, Lehnhardt M. Manifestations of scleroderma at the hand--options for hand surgery in an interdisciplinary concept]. *Handchir Mikrochir Plast Chir* 2007; 39: 128-134.
14. Schlez A, Kittel M, Scheurle B, Diehm C, Jünger M. Transdermal application of prostaglandin E1 ethyl ester for the treatment of trophic acral skin lesions in a patient with systemic scleroderma. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002; 16: 526-528.
15. McCauliffe DP. Cutaneous lupus erythematosus. *Semin Cutan Med Surg* 2001; 20: 14-26.
16. Türsen U, Api H, Kaya TI, Cinel L, Ikizoglu G. Rapid healing of chronic leg ulcers during perilesional injections of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor therapy in a patient with cutaneous polyarteritis nodosa. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; 20: 1341-1343.
17. Zalaudek I, Ferrara G, Brongio S, Giorgio CM, Argenziano G. Atypical clinical presentation of pigmented purpuric dermatosis. *J Dtsch Dermatol Ges* 2006; 4: 138-144.
18. Portela PS, Melo DF, Ormiga P, Oliveira FJ, Freitas NC, Bastos Júnior CS. Dermoscopy of lichen aureus. *An Bras Dermatol* 2013; 88: 253-255.
19. Dhar S, Kanwar AJ, Jebraili R, Dawn G, Das A. Spectrum of reticulate flexural and acral pigmentary disorders in northern India. *J Dermatol* 1994; 21: 598-603.
20. Kurtulus PI, Türsen U, Erdal ME. Microchimerism in vitiligo. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013; 27: 795-796.
21. Montoliu L, Marks MS. A new type of syndromic albinism associated with mutations in AP3D1. *Pigment Cell Melanoma Res* 2017; 30: 5-7.
22. Zavattaro E, Celasco M, Delrosso G, ve ark. Acitretin-Induced Acral Hemorrhagic Lesions in Darier-White Disease. *Cutis* 2014; 94: E1-E5.
23. Pećina-Slaus N, Milavec-Puretić V, Kubat M, ve ark. Clinical case of acral hemorrhagic Darier's disease is not caused by mutations in exon 15 of the ATP2A2 gene. *Coll Antropol* 2003; 27: 125-133.
24. Türsen U, Erdem E, Ustunsoy D, Cinel L, Ikizoglu G. Darier's disease associated with horseshoe kidney. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; 20: 235-236.
25. Li CX, Han CL, Zeng K, Zhang XB, Ma ZL. Clinical, demographic and histopathological features of symmetrical acral keratoderma. *Br J Dermatol* 2014; 170: 948-951.
26. Sarma N, Boler AK, Bhanja DC. Peeling skin syndrome in eight cases of four different families from India and Bangladesh. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2012; 78: 625-631.
27. Halal F, Homsy M, Perreault G. Acro-renal-ocular syndrome: autosomal dominant thumb hypoplasia, renal ectopia, and eye defect. *Am J Med Genet* 1984; 17: 753-762.
28. Türsen U, Ustunsoy D, Api H, Polat A, Ikizoglu G. Concordance of striate palmoplantar keratoderma and brachyphalangia in monozygous twins. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; 20: 1343-1345.
29. Paral KM, Petronic-Rosic V. Acral manifestations of soft tissue tumors. *Clin Dermatol* 2017; 35: 85-98.
30. Özkan A, Topkara A, Özcan RH. A rare cause of carpal tunnel syndrome: Fibroma of the tendon sheath. *Kaohsiung J Med Sci* 2016; 32: 436-437.
31. Agaimy A, Michal M, Giedl J, Hadravsky L, Michal M. Superficial acral fibromyxoma: clinicopathological, immunohistochemical, and molecular study of 11 cases highlighting frequent Rb1 loss/deletions. *Hum Pathol* 2017; 60: 192-198.
32. Zelger B. Connective tissue tumors. *Recent Results Cancer Res* 2002; 160: 343-350.
33. Won CY, Cho BK, Park HJ. Acral Angioosteoma Cutis on the Great Toe Mimicking Pyogenic Granuloma. *Ann Dermatol* 2015; 27: 480-481.
34. Nadimi S, Leonetti JP, Marzo SJ, Anderson DE, Mahmood G, Bumgarner D. Glomus faciale tumors: A report of 3 cases and literature review. *Ear Nose Throat J* 2017; 96: E7-E12.
35. Salerni G, González R, Alonso C. Dermatoscopic pattern of digital mucous cyst: report of three cases. *Dermatol Pract Concept* 2014; 4: 65-67.
36. Erica RF, Yolanda R, Maria G, Pablo ORL, José Luis RP. Acral Mycosis Fungoides With Epidermal Microvesiculation Mucinosi. *Am J Dermatopathol* 2015; 37: 632-624.
37. Yong KJ, Mira C, Jin JS, Sook MH, Hyun CK. Acral Lentiginous Melanoma: Indolent Subtype With Long Radial Growth Phase. *Am J Dermatopathol* 2014; 36: 142-147.
38. Hayden RJ, Sullivan LG, Jebson PJ. The hand in metastatic disease and acral manifestations of paraneoplastic syndromes. *Hand Clin* 2004; 20: 335-343.
39. Medenica L, Gajić-Veljić M, Skiljević D, Pesko P. Acrokeratosis paraneoplastica Bazex syndrome associated with esophageal squamocellular carcinoma. *Vojnosanit Pregl* 2008; 65: 485-487.
40. Barba A, Maruccia A, D'Onghia FS. Persistent acral papulous mucinosi. *Ann Dermatol Venereol* 1996; 123: 256-258.
41. Yamazaki S, Katayama I, Satoh T, Yokozeki H, Nishioka K. Acral ichthyosiform mucinosi in association with Sjögren's syndrome: a peculiar form of pretibial myxedema? *J Dermatol* 1993; 20: 715-718.
42. Poszepczynska-Guigné E, Viguier M, Chosidow O, Orcel B, Emmerich J, Dubertret L. Paraneoplastic acral vascular syndrome: epidemiologic features, clinical manifestations, and disease sequelae. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: 47-52.
43. Caccavale S, Ruocco E. Acral manifestations of systemic diseases: Drug-induced and infectious diseases. *Clin Dermatol* 2017; 35: 55-63.
44. Katoh M, Kadota M, Nishimura Y. A case of docetaxel-induced erythrodysesthesia. *J Dermatol* 2004; 31: 403-406.
45. Halpern AV, Peikin SR, Ferzli P, Heymann WR. Necrolytic acral erythema: an expanding spectrum. *Cutis* 2009; 84: 301-304.

46. Dinehart SM, Dillard R, Raimer SS, Diven S, Cobos R, Pupo R. Cutaneous manifestations of acrodynea (pink disease). *Arch Dermatol* 1988; 124: 107-109.
47. Kutlubay Z, Yardımcı G, Kantarcıoğlu AS, Serdaroğlu S. Acral manifestations of fungal infections. *Clin Dermatol* 2017; 35: 28-39
48. Caretta G, Del Frate G, Picco AM, Mangiarotti AM. Superficial mycoses in Italy. *Mycopathologia* 1981; 76): 27-32.
49. King M. Prophylaxis and Treatment of Herpetic Infections. *J Clin Aesthet Dermatol* 2017; 10: E5-E7
50. Howard WR, Taylor JS, Steck WD. Lymphatic complications of manual herpes simplex infection. *Cutis* 1979; 23: 580-583.
51. Finley C, Korownyk C, Kolber MR. What works best for nongenital warts? *Can Fam Physician* 2016; 62: 997
52. Cribier B, Fabre F, Merlio C, Antoni-Bach N. Acral circumscribed hypokeratosis of plantar and dorsum of the finger localization: two cases. *Ann Dermatol Venereol* 2009; 136: 32-36.
53. klavounou-Andrikopoulou A, Iakovou M, Paikos S, Papanikolaou V, Loukeris D, Voulgarelis M. Oral manifestations of papular-purpuric 'gloves and socks'syndrome due to parvovirus B19 infection: the first case presented in Greece and review of the literature. *Oral Dis* 2004; 10: 118-122.
54. Crowson AN, Nuovo G, Ferri C, Magro CM. The Dermatopathologic Manifestations of Hepatitis C Infection: A Clinical, Histological, and Molecular Assessment of 35 Cases. *Hum Pathol* 2003; 34: 573-579.
55. Silbernagel G, Schmalzing M, Riessen R, Koetter I. Sepsis with acral necrosis in a patient with Sharp syndrome- case 8/2010. *Dtsch Med Wochenschr* 2010; 135: 1741
56. Cohen JB, Janniger CK, Piela Z, Szepietowski JC, Samady JA, Schwartz RA. Dermatologic correlates of selected metabolic events. *J Med* 1999; 30: 149-156.
57. Larralde M, Boggio P, Amartino H, Chamoles N. Fabry disease: a study of 6 hemizygous men and 5 heterozygous women with emphasis on dermatologic manifestations. *Arch Dermatol* 2004; 140: 1440-1146.
58. Strumia R. Dermatologic signs in patients with eating disorders. *Am J Clin Dermatol* 2005; 6: 165.
59. Akoglu G, Metin A, Emre S, Ersoy R, Cakir B. Cutaneous findings in patients with acromegaly. *Acta Dermatovenerol Croat* 2013; 21 :224-229.
60. Jabbour SA. Cutaneous manifestations of endocrine disorders: a guide for dermatologists. *Am J Clin Dermatol* 2003; 4: 315-331.
61. Bibbo C, Davis WH. Foot manifestations of the thrombotic thrombocytopenic purpura hemolytic-uremic syndrome: a review and case report. *J Foot Ankle Surg* 2005; 44: 301-306.
62. Husmann MJ, Romer GS, Amann-Vesti BR, Spada S, Koppensteiner R. Acroparesthesia and acral arterial occlusions as first manifestations of essential thrombocythemia. *Vasa* 2005; 34: 53-56.
63. Agarwal N, Cherascu B. Concomitant acral necrosis and haemolytic uraemic syndrome following ingestion of quinine. *J Postgrad Med* 2002; 48: 197-198.
64. Türsen U, Bocekli E, Kaya TI, Dusmez D, İkizoglu G. Sweet's syndrome in a woman with a prothrombin gene (G20210A) mutation. *Int J Dermatol* 2002 ;41: 596-597.
65. Silverberg NB, Singh A, Laude TA. Cutaneous manifestations of chronic renal failure in children of color. *Pediatr Dermatol* 2001; 18: 199-204.