

Dermatolojik Acil Durumlar

Uzm. Dr. Belma Türsen¹, Prof. Dr. Ümit Türsen²

1 Mersin Devlet Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği, Mersin

2 Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, Mersin

Yazışma Adresi: Prof Dr Ümit Türsen, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi

Dermatoloji AD, 33079, Mersin Tel: (0324) 337 43 00 Fax: (0324) 337 43 05 E-mail: utursen@mersin.edu.tr

Özet

Dermatolojik Acil Durumlar

Dermatolojik acil durumlar çok sık değildir. Ancak bazı ilaç erupsiyonları hospitalize hastaların %2 kadarında gözlenebilmektedir. Toksik şok sendromu, eritroderma, anjiyoödem, bazı deri infeksiyonları, inflamatuvar hastalıklar, konnektif doku hastalıklarının erken tanı ve tedavisi gerekebilmektedir. Bu derlemede dermatolojik acillerin tanı ve tedavisi tartışılacaktır.

Anahtar kelimeler: Dermatoloji, acil, durumlar

Dermatoz 2014; 5(1): 1451d2

Abstract

Emergent Conditions in Dermatology

Dermatological emergency is not so frequent. But some cutaneous drug eruptions are frequent, occurring in 2% of hospitalized patients. There are a lot of important diseases such as toxic shock syndrome, erythroderma, angio-edema, some cutaneous infections, inflammatory diseases, connective tissue diseases need early diagnosis and treatment. In this review, the diagnosis and treatment of dermatological emergencies are discussed.

Key words: Dermatology, emergency, conditions

Giriş

Dermatolojide karşılaşılan acil durumlar, bazen 24 saat hizmet veren acil birime gereksinim duyabilmektedir. Vücut yüzeyinin %20'sini tutabilen bir yanık olgusu nasıl acil bir yaklaşım gerektirebilirse, vücut yüzey alanının %20'sini tutabilen toksik epidermal nekroliz, pemfigus vulgaris gibi otoimmün büllöz hastalıklar, yenidoğanın viral infeksiyonları, eritrodermiler, sellülit ve erizipel gibi piyodermiler, anjiyoödem ve jeneralize ürtiker gibi durumlar da acil yaklaşım gerektirebilmektedir. Septik purpura, vaskülitler, geniş deri nekrozları ve akut konnektif doku hastalıkları gibi ciddi sistemik tablolar da acil yaklaşım yapılmasını gerektirebilir. Deri organizmanın koruyucu örtüsü olarak mekanik bariyer görevi bulunmaktadır. Bu bariyer çevre tehlikelerden vücudumuza koruyarak biyolojik sıvı kaybını önlemektedir. Dermatolojide primer olarak deriyi tutabilen hastalıkların yanı sıra, alta yatan sistemik hastalık deride sekonder belirtileri de oluşabilmektedir. Derinin hormonal ve

biyolojik işlevi ile birlikte 2 fonksiyonu homeostaz açısından önemlidir. Bu yüzden dermatolojik acil hastalıkların erken dönem tanısı ve tedavisi letal sonuçlanabilecek pek çok hastalığın önlenmesini mümkün kılabilir. Akut deri yetmezliği tablosunda sıvı kaybı, infeksiyon gelişme riski, termoregülasyon bozukluğu, topikal ilaçların absorpsiyonunda artış, kan akımının artması gibi sonuçlara yol açar. Yaygın yanıklar, eritrodermiler, toksik epidermoliz ve otoimmün büllöz hastalıklarda infeksiyon gelişmesi mortaliteyi arttırabilen en önemli nedendir. Prognozu etkileyen diğer faktörler ise deri lezyonlarının yaygın oluşu, hastanın yaşının ileri oluşu, 5 günden fazla süren veya hızlı gelişen granülositopeni ve kan üre düzeyinin yüksek oluşudur. Acil dermatolojik duruma prognozu ağırlaştırılan etkenler eklenirse, hastalığın seyri kötüleşebilir. Deride en sık rastlanan infeksiyöz ajanları Staphylococcus aureus ve gram negatif basillerdir. Yüksek doz kortikosteroid ve geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımında ise daha ender rastlanan infeksiyon ajanlarına bağlı komplikasyonlar oluşabilmektedir (1-3).

Singapur'da 2007 yılında yaklaşık 4000 dermatolojik acil hastasını inceleyen bir çalışmada, hastaların %20 kadarında suçiçeği ve herpes zoster, %10 kadarında ekzema (dermatit), %10 kadarında ürtiker, %10 kadarında tırnak travma ve enfeksiyonu, %10 kadarında ise ilaç erupsiyonu tespit edilmiştir. Venereyal hastalıklar ise %1 oranında gözlenerek nadir oldukları bulunmuştur. İlginç bir bulgu olarak ise acile başvuran dermatolojik hastalığı bulunan bireyler çoğunlukla erkek hastalar olarak tespit edilip, kadın hastaların 2 katı sıklıkla olduğu gözlenmiştir (4). Kuzey Kıbrıs' ta 2012 yılında yapılan bir çalışmada ise yaklaşık 10.000 acil servis hastasının %2 kadarında dermatolojik sorun saptandığı ve bunlardan da en sık ürtiker olgularının gözleendiği tespit edilmiştir. Böcek ısırıklarının literatür verilerine göre dikkat çekici sıklığı olduğu da ayrıca belirtilmiştir⁵. Aşağıda bazı acil müdahale gereksinimi olan dermatolojik durumlardan bahsedilecektir.

1-TOKSİK EPİDERMAL NEKROLİZ

• Çok yaygın deri ve mukoza tutulumu ile sistemik komplikasyonların ortaya çıktığı bir tablodur. Derinin en şiddetli ilaç reaksiyonudur. İlaç kullanımından 1-45 gün, ortalama ise 14 gün sonra ortaya çıkar. Genellikle gövdede eritematöz maküller ve %30' un üzerinde büllöz lezyonlar gözlenir. Mukozalar sık tutulur. Nüks nadir olup seyri kötüdür. İleri yaş sık görülüp, %75 oranındaki hasta 40 yaşın üzerindedir (6, 7).

Etyoloji

• Etkeni genellikle ilaçlardır. En sık sülfonamidler, antiepileptik, nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar ve allopürinol neden olur. Etyolojik ajanlar:

1. İlaçlar: %80-95 oranında yol açabilmektedir.
 - Antibiyotik: Sülfonamidlerden özellikle trimetoprim sülfametaksazol, kloramfenikol, makrolidler, penisilin, sefalosporin ve kinolonlar neden olur.
 - Nonsteroid antiinflamatuarlar: Fenilbutazon, oksibutazon, oksikamlardan piroksikam ve tenoksikam, ibuprofen, indometazin ve tolmetin yol açar.
2. Antikonvülzan: Fenobarbital, karbamazepin ve valproik asit yol açabilmektedir.
 3. İnfeksiyonlar: Mikoplazma pnömonisi, viral infeksiyonlardan adenovirus, HBV, koksaki virüs infeksiyonları.
 4. İmmun sistem aktivasyonuna neden olan durumlardan aşılama, konnektif doku hastalıkları, maligniteler ve greft versus host hastalığı.
 5. İdyopatik
- Alınan ilacın detoksifikasyon işlemi sırasında haptan özelliği kazanması ve keratinositlerde antijen olarak eksprese edilmesiyle immunolojik reaksiyon başlar. İlaç veya metabolitleri haptan işi görerek keratinosit yüzeyine bağlanarak antijenik özellik kazanır. Özellikle ilaca bağlı olgularda TNF- α düzeyleri belirgin olarak artar. Doğrudan veya apoptosisi uyarıp hücre hasarına neden olabilir.

Özellikle ilaca bağlı olgularda apoptosiz oranı %90 kadardır. Epidermal apoptosiz ve nekrozdan sorumlu diğer moleküller, inflamasyonda artan nitrik oksittir.

• Deri ve karaciğerde detoksifikasyon bozukluğuna bağlı antikonvülzanlarla aren oksit, sülfonamidlerle hidroksilamin metabolitleri ortaya çıkar ve hücreye toksik etkiyle antijenik özelliklerini değiştirip TNF- α oluşumunu tetikler. Aren oksidaz eksikliğinde hipersensitivite reaksiyonu da oluşabilmektedir. HIV enfeksiyonunda ise glutatyon eksikliğine bağlı ilaç erupsiyonu ve toksik epidermal nekroliz riski artmaktadır.

• Yabancı antijenleri taşıyan keratinosit destrüksiyonunu hedefleyen sitotoksik bir reaksiyon olabilir. Humoral immunitenin rolü azdır. Toksik epidermal nekrolizde epidermin tüm tabakalarında nekroz ortaya çıkar. Epidermisteki aşırı TNF- α buna neden olabilir. Hem aktive makrofajlardan (dermiste inflamatuvar hücreler az bulunurken, olanların çoğu da makrofajdır) ve hem de keratinositlerden (X-ışını, ultraviyole ve travma ile uyarım artıp Köbner fenomeni gözlenebilir) salınmaktadır. Direkt apoptosizi indükleyerek veya sitotoksik T hücrelerini uyararak epidermal destrüksiyonda rol oynar. Erken biyopsilerde epidermal infiltrasyonda CD8, ve dermal infiltrasyonda CD4 hücreler görülür. Bazı akantolizli toksik epidermal nekroliz olgularında antidesmoplakinler, paraneoplastik pemfigusta rastlandığı gibi ortaya çıkabilmektedir.

• Olgularda HIV enfeksiyonunda sıklık artarken, CD8 (+) hücre sayısının 460/mm³ altına düşmesi ve 36 yaş altı ilaç reaksiyonu için risktir. İlaçtan 1-3 hafta sonra toksik epidermal nekroliz ortaya çıkarken, relaps ise 48 saat içinde oluşabilmektedir. HLA-A29 ve B12 (+) ise toksik epidermal nekroliz riski 13.5 kat kadar artmaktadır (7).

Klinik

• Prodromal ateş, konjunktivit, farenjit ve kaşıntı oluşup, 2-3 gün kadar sürebilir. Ateşe epidermal nekroz sonrası oluşan pirojenler neden olabilmektedir. Konjunktivada yanma, deri duyarlılığı, bölgesel eritem, ateş, artraljiyi takiben, arada bazen hedef tarzı lezyonların olduğu morbiliform döküntü şeklinde başlayıp tüm vücudu kaplar ve eritemli alanda veziküller belirip, büyük, gevşek büllere döner ve açılıp kırmızı erode alanlar ortaya çıkar. Nikolsky fenomeni genellikle (+) saptanır. Olgularda %97 oranında mukozal lezyon oluşurken, 3 mukoza tutulumu şeklinde oral mukoza, göz ve genital mukozanın birlikte tutulumuna %40 oranında rastlanırken, daha nadiren özefagiyal mukoza ve respiratuvar mukozalar tutulabilmektedir. Deri ekleri tutulup alopesi, kirpik dökülmesi ve tırnak bozuklukları ortaya çıkabilir. Genellikle eritem yüz veya göğüs üst kısmında ve merkez gövdede başlarken prodromal belirtilerden 1-14 gün sonra ortaya çıkabilmektedir. Etken ilaç ise genellikle ortalama 14 gün sonra gözlenir.

• Noktasız toksik epidermal nekroliz adı verilen varyantı

ise eritrodermik başlayan olguları gösterip yaşlı kadınlarda kötü prognozlu klinik tipi oluşturur ve alta ilaçlarla greft versus host hastalığı yatabileceği gibi idyopatik tablo şeklinde de gözlenebilmektedir (6).

Sistemik bulgular

• Staphylococcus aureus ve Pseudomonas aeruginosa ile infeksiyon oluşabilir. Sepsis ve pnömoniye yol açabilmektedir. Gastrointestinal sistem, solunum sistemi ve böbrekler etkilenebilir. Solunum sistemi tutulup bronşiyal obstrüksiyon, göllenme, soyulma, bronkopnömoni, pnömotoraks ve respiratuvar distres oluşabilmektedir. Göz, gastrointestinal sistem ve genitoüriner sistem mukozası tutulabilir. Gastrointestinal sistem tutulumu şeklinde ileum, özefagus mukozaları tutulumuyla diyare, karın ağrısı, kanama ve perforasyon oluşabilmektedir. Böbrek tutulumu şeklinde akut tübüler nekroz veya glomerulonefrit gözlenebilmektedir. Miyokardit veya miyokard infarktüsü gözlenebilmektedir. Ateş, artralji, yorgunluk ve genel durum bozukluğu olur. Bronkopnömoni, pulmoner ödem, böbrek yetmezliği, sıvı-elektrolit dengesizliği, toksik dehidratasyon, şok, koma ve sepsis ile ölüme yol açabilir (6).

Komplikasyonlar

• Geç komplikasyonlar şeklinde infeksiyon oluşabilir ve en sık ölüm nedenini oluşturmaktadır. Ayrıca %30 oranında göz, özefagus, bronşiyal mukoza, vajina ile anal mukozada oluşabilen kontraktür ve striktürler gözlenebilmektedir. Deri ekleri tutularak alopesi ve anonişi oluşabilmektedir. Genellikle asemptomatik olmasına karşın pulmoner sistem, mide ve trakea gibi iç organlarda fibrinoid nekroz ortaya çıkabilmektedir.

• Septisemi, pnömoni, gastrointestinal sistem kanaması, sıvı-elektrolit dengesizliği ve böbrek yetmezliğine yol açabilir. Sepsis en sık ölüm nedenidir ve %15-40 oranında hasta bu nedenle ölür. En önemli komplikasyonlardan biri de oküler skar ile görmenin azalmasıdır (6).

Laboratuvar bulgular

• Sedimentasyon artışı ve orta derecede lökositöz ortaya çıkar. Özellikle nötrojeni tarzında lökopeni varsa prognoz kötüdür. Periferik kanda CD4 (+) hücre sayısı azalmaktadır. Eozinofili, anemi, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri artışı, albumin ve total protein azalması, proteinüri ve hematüri olur. İmmün kompleks oluşumu ve kompleman düzeyinde azalmaya rastlanabilmektedir. Akciğer grafisinde pnömonik bulgular rastlanabilir (7).

Histopatoloji

• Histopatolojik incelemede epidermal nekroz ve subepidermal bül gözlenir. Dermoepidermal bileşkede seyrek nekrotik keratinositler ortaya çıkar. Erken evrelerde bu

satellit hücre nekrozu tipiktir. Epidermal nekroza karşın, inflamatuvar hücreler azdır. Ödem ve spongiyoza ise rastlanmamaktadır (7).

Ayrıcı Tanı

1. Eritema multiforme major: Vücutta %10'un altında lezyon olması, hedef lezyonlar, palmoplantar bölge tutulumu ve HSV infeksiyonu etyolojisi düşündürür. Ayrıca eritema multiforme majörde toksik epidermal nekrolizin tersine deride hassasiyet bulunmamaktadır.
2. Stevens Johnson sendromu: Vücutta %10' un altında büllöz lezyon ve gövdede atipik hedef tarzı lezyonlar düşündürür.
3. Stevens Johnson sendromu/Toksik epidermal nekroliz overlap sendromu: Vücutta %10-30 arası lezyon ortaya çıkmaktadır.
4. Generalize fiks ilaç erupsiyonu: Öyküde nüks saptanır ve olguların genel durumu iyi olup mukozaları genellikle normaldir. Özellikle noktasız toksik epidermal nekroliz olguları karışır. Jeneralize fiks ilaç erupsiyonu histopatolojisinde inflamatuvar hücre fazla iken, sistemik semptom izlenmez.
5. Stafilokoksik haşlanmış deri sendromu: Çocuklarda sık olup, tabloda stafilokok infeksiyonu ve subkorneal ayrışma bulunmaktadır. Hedef lezyonun gözlenmediği bu duruma epidermolitik toksin yol açar. Toksik epidermal nekrolizde tüm epidermiste, stafilokoksik haşlanmış deri sendromunda ise yalnız stratum korneum ve granulozumda ayrışma vardır. Toksik epidermal nekrolizde Nikolsky fenomeni sadece eritemli alanda pozitif iken, stafilokoksik haşlanmış deri sendromunda ise lezyonlar yüz, boyun, aksilla ve kasık bölgesi şeklinde sırayla başlayıp, mukozalar tutulmaz ve sağlam deride de Nikolsky fenomeni pozitifdir.
6. Pemfigus vulgaris: Yavaş başlayan bir kliniği bulunmaktadır.
7. Yanık: Hastanın öyküsünde yanma vardır (7).

Tedavi

- Son 4 haftada başlanan tüm ilaçlar kesilmelidir. Olgularda %30'un üzerindeki epidermal kayıpta yanık ünitesinde takip edilir. Isı, sıvı-elektrolit dengesinin ayarlanması, protein dengesinin sağlanması ve sepsis profilaksisi ile yüksek mortalite azaltılabilir. İnfeksiyon profilaksisinde profilaktik penisilin tedavisi verilip, HSV ve kandida infeksiyonları açısından sıkı takip yapılmalıdır. Topikal ajanlar için dermis normal olup reepitelizasyon için problem teşkil etmediğinden dolayı hidrokolloid ve gazlı bez emdirilmiş epitelizan madde kapamaları uygulanabilmektedir.
- Kortikosteroidler: Akut dönemde yüksek doz kortikosteroid tedavisi kullanılabilir. Kortikosteroidler ilk 3 günde verilirse lezyon artışını önleyebilir ve 1-2 mg/kg olmak üzere ortalama 80-100 mg dozda metil prednizolon tedavisi kullanılabilir. Sepsisi kolaylaştırabileceğinden dolayı, dozu hızla azaltılmalıdır. Yanıkta da kullanılmadığından dolayı toksik epidermal nekrolizde de steroid tedavisinin uygulanmaması gerektiğini belirten yazarlar da bulunmaktadır.
- Plazmaferez: İlaç ve metabolitlerini vücuttan uzaklaştırarak etki eder. Diyaliz amaçlı olarak ilacı süzmek için uygulanan

bu yöntemin pek başarısı bulunmamaktadır.

- İntravenöz immunglobulin: Bu tedavi 3-5 gün boyunca, günde 400 mg/kg dozda uygulandığında reepitelizasyonu hızlandırıp, sistemik belirtileri hafifletir ve hastanede kalış süresini azaltır. Etkisini adezyon molekülleri ekspresyonunu azaltıp süpresör T hücrelerini arttırarak ve sitokin aktivasyonunu inhibe ederek gösterir. Ayrıca CD95 Fas-liganda bağlanıp, Fas reseptör blokajı sonucu apoptosisi önleyici özelliği bulunmaktadır.
- Siklosporin: Siklosporin 3 mg/kg 2 hafta boyunca verilirse faydalı olabilir. Tam reepitelizasyon sonrası doz azaltılır.
- Siklofosfamid: Sitotoksitesiteyi inhibe etmesine karşın kendisinin de toksik epidermal nekrolize yol açabileceği gösterilmiştir. Talidomid tedavisi de benzer şekilde TNF- α 'yı arttırarak toksik epidermal nekrolizi aktive edebilmektedir.
- N-asetil sistein: Hücre içi glutasyonu arttırıp, TNF- α 'yı inhibe ederek etkili olabileceği düşünülmektedir (6).

Prognoz

- İleri, yaş, HIV enfeksiyonu, lökopeni, malignite, üre artışı ve bikarbonat azalması sonucu oluşan asidoz gibi böbrek fonksiyon bozukluğu bulguları, glukoz artışı ve %10'dan fazla alanın tutulması gibi deri lezyonu genişliğinin fazla olması prognozu kötü etkiler. Bu mortaliteyi arttıran bulgular SCORTEN şiddet skorunu oluşturmaktadır; Laboratuvar bulguları olarak 1. BUN artışı, 2-Glikoz artışı, 3- Bikarbonat azalması, 4-Nötropeni, ayrıca 5-İleri yaş, 6-Kanser eşlik etmesi ve 7-Başlangıç tutulumu %10'un üzerinde olması bu şiddet skorlamasının basamaklarını oluşturur.
- Genellikle hastalar 1-2 ay içinde iyileşirken, Stevens-Johnson sendromunda %1-5 mortalite olabilirken, toksik epidermal nekrolizde mortalite oranları %10-30 arası değişebilmektedir. Sepsis en sık mortalite nedeni iken, diğer nedenler arasında kanama, kalp yetmezliği ve miyokard infarktüsü sayılabilmektedir (6).

2. ERİTEMA MULTIFORME MİNÖR VE STEVENS JOHNSON SENDROMU

- Akut başlangıçlı, genellikle kendini sınırlayabilen, buna karşın bazen hayatı tehdit edici olabilen, tip 4 hücreyel sitotoksik reaksiyon ve sirkulatuvar immun kompleksler aracılı ile oluşan bir hastalıktır. Ağır formu genellikle ilaçlara, hafif formu ise HSV enfeksiyonu, ilaçlar ve mikoplazma pnömonisine bağlı olabilen bu tablo, %30 oranında fatal olabilmektedir. Eritema multiformenin 3 tipi tanımlanmıştır (8-11).

A-Eritema multiforme minor

- Çeşitli antijenlere karşı hipersensitivite reaksiyonudur. Gençlerde fazla olan sık tekrarlayabilen bu tablo, 3 yaş altı ve 50 yaş üzeri seyrek olarak gözlenmektedir. Nonspesifik prodromal belirtiler sonrası hedef tarzı lezyonlar, 0.5-1 cm çapında, yuvarlak, mavimsi-kırmızı, ortası daha koyu, bazen purpurik, çevreye göre kabarık veya çökük lezyon şeklini alır. Eritema multiforme minörde hedef lezyon eleve iken, Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekrolizde eleve değildir. Merkezde bazen vezikül ve bü

oluşabilir. Merkezde bü, daha sonra da eritemli halka oluşması tablosuna Bateman'ın Herpes İris' i adı verilmektedir. Minör formda vücudun %10'un altında tutulum olur ve akral tutulum ön plandadır. Bazen mukozalar, özellikle de oral mukoza %25 olguda tutulabilir. Sadece mukozal tutulum olduğu tabloya ektodermosis pluriorifisyalis adı verilmektedir. Bazen Köbner fenomeni pozitifliği gözlenebilir (10).

- Minör formda büllöz lezyonlar sadece ağız mukozasında (anterior bölge) oluşabilir ve az sayıdadır. Ayrışma subepidermal olup, sığ ülserlere yol açabilir. Olgular 1-3 haftada sikatrissiz ve hiperpigmentasyon bırakarak iyileşir. Sıklığı zamanla azalır ve devamlı kortikosteroid kullanımında overlap atak ta gözlenebilir (11).

Etyoloji

- Etyolojide sıklıkla HSV rol alabilirken, HSV-1 ve 2 olguların %90'ında etken olarak saptanabilmektedir. HSV antijeni eksprese eden keratinositlerin hasarına karşı bir hücreyel immun yanıt olarak kabul edilir. Genellikle HSV enfeksiyonu başlangıcından 7-10 gün sonra başlarken, her HSV enfeksiyonunda klinik tekrarlamayabilir. Bu durumda antiviral tedaviler baskılama şeklinde verilebilir (11).
- Diğer etyolojik ajanlardan sülfonamid, penisilin, hidantoinler, fenolftalein, barbitüratlar, progesteron gibi ilaçlar, mikoplazmalar, HBV, HCV, kızamık, EBV, adenovirus, koksaki virusler gibi viral hastalıklar, klamidya enfeksiyonları, tüberküloz, akut eklem romatizması, pnömoni, menenjit, yersiniosis gibi bakteriyel ve histoplazmosis gibi fungal enfeksiyonlar, neoplaziler, endokrinopatiler, gebelik, sistemik lupus eritematosus gibi kollajen doku hastalıkları yol açabilmektedir. Aşılardan difteri, boğmaca, tetanoz ve hemofilus influenza aşısı, ayrıca radyoterapi ve sitotoksikler de neden olabilmektedir. İlaça bağlı olgular kadınlarda siktir (11).
- Temas yoluyla da eritema multiforme benzeri reaksiyon oluşabilmektedir. Eritema multiforme benzeri dermatitik erupsiyon adı verilen bu tablo kontakt dermatit tipi olup, kauçuk eldiven, bisfenol-A, parafenilen diamin, primula, rhus, DNCB, sülfonamidler ve antihistaminler yol açabilmektedir (10).

Dermal tip eritema multiforme

- Işık sensitif eritema multiforme kliniğinde de oluşabilip, bu olguları ultraviyole ışığı tetiklemektedir ve Köbner fenomeni (+) olgulardır. Kliniği bu olguların polimorf ışık erupsiyonu ile karışabilmektedir. Olguların %50'sinde ise herhangi bir neden bulunmamaktadır (11).

Histopatoloji

- Histopatolojik incelemede epidermiste diskeratoz, satellit hücre nekrozu, bazal hücre vakuolizasyonu ve dejenerasyonu sonucu kleft ve bü oluşumu, dermal papilla ödemi, az miktarda spongiyoz ve perivasküler yoğun mononükleer hücre infiltrasyonu, dermoepidermal bileşkede lenfositler ve eozinofilik keratinosit nekrozu, dejenere keratinosit çevresi suprabazal lenfositler

oluşurken, keratinositler yoğun eozinofilik sitoplazma ve piknotik, uzamış nükleuslarıyla puro şeklinde gözlenmektedir. Toksik epidermal nekrolizde dermiste yoğun mononükleer hücre infiltrasyonu ise gözlenmez.

Ayrırcı Tanı

• Ayrırcı tanıda hedef tahtası benzeri lezyonlara yol açan annuler ürtiker, Henoch-Schönlein purpurası varyantı olduğu düşünülen infantil hemorajik ödem, sistemik lupus eritematosusla eritema multiforme kombinasyonu olan Rowell sendromu ve dissemine kontakt dermatit düşünülürken, gene ayrırcı tanıları arasında ise ürtiker, Sweet sendromu, büllöz pemfigoid, figüre eritemler ve lupus eritematosus gibi hastalıklar da girmektedir. Fiks ilaç erupsiyonunda ise infiltratın daha derin ve daha baskın olmasıyla ayırım yapılabilmektedir (10,11).

Tedavi

• Tedavide topikal kortikosteroidler HSV partikülleri canlı olmadığı için uygulanabilmektedir. Sistemik kortikosteroid tedavisi ise labiyal HSV infeksiyonu aktivasyonuna yol açabileceğinden kaçınılmalıdır. Analjezik ve antihistaminler az semptomatik hastalarda uygulanabilmektedir. Profilaktik tedavide ise en az 6 ay asiklovir tablet 2x400 mg uygulanabilirken, atak öncesi verildiğinde genellikle başarısız olmaktadır. Dapson, talidomid ve antimalaryaller kullanılabilen diğer ajanlardır (10,11).

B-Eritema Multiforme Major (Stevens-Johnson sendromu)

• Çoğunlukla ilaçlarla oluşur ve multisistemik tutulumuna neden olur. Sıklıkla HSV ve mikoplazma infeksiyonları etken olarak saptanabilir. Yüz, ekstremiteler, kalça ve gövdede yaygın lezyonlar oluşur. Akral yerleşimli hedef şeklinde lezyonlar ve vücudun %10'un altını tutan büller ortaya çıkar. Özellikle mukozalarda vezikülobüllöz lezyonlar belirgin olup genel durum bozukluğu, ateş ve iç organ tutulumuna neden olurken, tablo nadiren tekrarlayabilmektedir. Kataral ve pürülan konjunktivit tarzı göz tutulumu çok siktir. Korneal bül oluşumu ve körlüğe nadiren yol açabilmektedir. Genital mukoza tutulumuna bağlı balanit, üretrit, vulvar ülserler, farinks, larinks ve respiratuvar traktüste büllöz lezyonlar gözlenebilir.

• Dermatopatolojik incelemesinde epidermiste eozinofilik görünümde nekrotik keratinositler, üst 1/3 dermiste perivasküler lenfositik infiltrasyon, papiller dermiste ödem ve subepidermal bül yapısı gözlenir.

• Etken çoğunlukla ilaç, ayrıca HSV ve mikoplazma infeksiyonudur. İlaçlar %95 nedeni iken, sülfonamidler en sık etken olup, diğer sıklığı azalacak şekilde antikonvülsanlardan özellikle barbitüratlar, çocuklarda ise hidantoinler, nonsteroid antiinflatuarlar, penisilinler ve allopurinol gözlenmektedir. İnfeksiyon ajanlarından mikoplazmaya en sık rastlanırken, HIV, HAV, adenovirusler, infeksiyöz mononükleoz, zona, gram (-) sepsis, koksaki virusüne ise daha nadiren rastlanmaktadır. Ayrıca radyoterapi, greft

versus host hastalığı, konnektif doku hastalıkları, lenfoma ve aşılardan gibi immun sistemi uyarıcı durumlar altta yatabileceği gibi, idyopatik olarak da gözlenebilmektedir. Greft versus host hastalığına bağlı ise %100 fatal seyreden bir tablo ortaya çıkar.

• Birden fazla mukoza tutulumuna bağlı skar ve sekel oluşumu gözlenebilmektedir. Genellikle ilaca bağlı ilk maruziyette oluşmuşsa daha şiddetli seyreder. Yüksek ateş, bronşit, pnömoni, perikardit, sıvı-elektrolit bozukluğu ve böbrek yetmezliği oluşabilirken, mortalitesi %5 kadardır. Tanıda intrakutanöz testler ve yama testi uygulanabilmektedir. Tedavide sistemik kortikosteroidler verilebilir (8,9).

C-Stevens Johnson sendromu/Toksik Epidermal Nekroliz Overlap

• Etken çoğunlukla ilaçlardır. Genellikle gövdede eritematöz makül ve %10-30 oranında büllöz lezyonlar ortaya çıkarken, mukozalar da tutulur. Nüks nadir olup seyir çok kötü değildir. Deri hassasiyeti, prodromal belirtiler ve konstitüsyonel semptomlar oluşup histopatolojik incelemesinde masif nekroz olmasına karşın dermiste az oranda mononükleer hücre infiltrasyonu bulunmaktadır (9).

3- STAFİLOKOKSİK HAŞLANMIŞ DERİ SENDROMU (RITTER HASTALIĞI)

Eksfoliyatif toksinin neden olduğu en şiddetli tablodur. Toksik şok sendromunun hafif bir varyantı olabileceği de düşünülmektedir. Büllöz impetigoda infeksiyon deride, burada ise küçük bir bölgededir. Epidermolitik bir hastalık olarak epidermiste granüler tabakada ayrılma olur. Genellikle 6 yaş altında yenidoğan çocuklarda ve immun direnç düşüklüğünde siktir. Böbrek imatüritesi ve toksine karşı spesifik immunité gelişmemesi nedeniyle çocuklarda sık gözlendiği düşünülmektedir. Öncesinde stafilokokal bir infeksiyon (farenjit, rinore, pürülan konjunktivit, osteomyelit veya büllöz impetigo vb) veya burunda, kulakta, farinkste veya konjunktivada asemptomatik bir taşıyıcılık bulunmaktadır (12).

Birkaç gün sonra diffüz makülopapüler eritem ve belirgin deri hassasiyeti ortaya çıkar. Ateş, 12-24 saatte Nikolsky belirtisi (+) olan büyük, gevşek büller ve eksfoliyasyon oluşur. Ritter hastalığı olarak adlandırılan stafilokoksik haşlanmış deri sendromuna grup 2 stafilokok epidermolitik (eksfoliyatif) ekzotoksin A ve B neden olmaktadır. Eksfoliyatif toksin D ise yeni tanımlanmıştır. Hem büllöz impetigoda hem de stafilokoksik haşlanmış deri sendromunda rol oynamaktadır. Staphylococcus aureus faj 2 tip 55, 71-3A, 71-3B ve 72 sorumlu olup, bu bakterilerin toksinleri akantoliz ve subgranüler ayrılmaya yol açar. Epidermolitik toksin antikorları 10 yaş üzerinde %75 oranında (+) bulunmaktadır. İleri yaşta bu yüzden az oluşmaktadır. Ekstrasellüler madde ve desmozomların harabiyeti ile granüler tabaka altında ayrılmaya neden olur. Eksfoliyatif toksinlerin bilinen substratlarından birini desmoglein 1 oluşturmaktadır. Toksik etkisiyle

stratum korneum altından deriye yayılır. Genellikle burun, boğaz, umblikus, kasık ve konjunktivada stafilokokus aureus infeksiyonu vardır. Bu alanlarda lokalize krutlu lezyonlar oluşur. Bunu fleksural, periorifisiyal alanlarda daha belirgin olan canlı eritem izleyerek 24 saat içinde jeneralize olur. El ve ayak tabanı, ayrıca mukozalar hastalıkta tutulmamaktadır. Ateş artıp, genel durum bozukluğu ortaya çıkar ve 1-2 gün içinde büller açılıp, minör basınç ile ayrışma oluşarak 36-72 saatte yaygın deskuamasyon görülür. Tablo 7-10. günlerde kızıla benzer deskuamasyonla iyileşmektedir. Ayrışma düzeyi üstte olduğu için çabuk gerilemektedir. Büllöz impetigo ile lokalize stafilokoksik haşlanmış deri sendromu ile karışabilmektedir. Lokalize olan lezyonlara büllöz impetigo neonatorum adı verilir ve yaşamın 4-10. günlerinde yüz ve ellerde gözlenmektedir (13).

Birkaç gün sonra diffüz makülopapüler eritem ve belirgin deri hassasiyeti ortaya çıkar. Ateş, 12-24 saatte Nikolsky belirtisi (+) olan büyük, gevşek büller ve ekfoliyasyon oluşur. Ritter hastalığı olarak adlandırılan stafilokoksik haşlanmış deri sendromuna grup 2 stafilokok epidermolitik (eksfolyatif) ekzotoksin A ve B neden olmaktadır. Ekspolyatif toksin D ise yeni tanımlanmıştır. Hem büllöz impetigoda hem de stafilokoksik haşlanmış deri sendromunda rol oynamaktadır. Staphylococcus aureus faj 2 tip 55, 71-3A, 71-3B ve 72 sorumlu olup, bu bakterilerin toksinleri akantoliz ve subgranüler ayrılmaya yol açar. Epidermolitik toksin antikorları 10 yaş üzerinde %75 oranında (+) bulunmaktadır. İleri yaşta bu yüzden az oluşmaktadır. Ekstrasellüler madde ve desmozomların harabiyeti ile granüler tabaka altında ayrılmaya neden olur. Ekspolyatif toksinlerin bilinen substratlarından birini desmoglein 1 oluşturmaktadır. Toksik etkisiyle stratum korneum altından deriye yayılır. Genellikle burun, boğaz, umblikus, kasık ve konjunktivada stafilokokus aureus infeksiyonu vardır. Bu alanlarda lokalize krutlu lezyonlar oluşur. Bunu fleksural, periorifisiyal alanlarda daha belirgin olan canlı eritem izleyerek 24 saat içinde jeneralize olur. El ve ayak tabanı, ayrıca mukozalar hastalıkta tutulmamaktadır. Ateş artıp, genel durum bozukluğu ortaya çıkar ve 1-2 gün içinde büller açılıp, minör basınç ile ayrışma oluşarak 36-72 saatte yaygın deskuamasyon görülür. Tablo 7-10. günlerde kızıla benzer deskuamasyonla iyileşmektedir. Ayrışma düzeyi üstte olduğu için çabuk gerilemektedir. Büllöz impetigo ile lokalize stafilokoksik haşlanmış deri sendromu ile karışabilmektedir. Lokalize olan lezyonlara büllöz impetigo neonatorum adı verilir ve yaşamın 4-10. günlerinde yüz ve ellerde gözlenmektedir (13).

Histopatolojik incelemesinde dermiste inflamatuvar hücreler yoktur. Giemsa boyamada kızarmış yumurta (fried eggs) olarak adlandırılan akantolitik hücreler gözlenir. Eritematöz deride hassasiyet vardır. Eritemli alan üzerinde deri buruşuk olup hafif basınç ile kaldırıldığında erode zemin oluşur. Lezyon çevresindeki normal deride de Nikolsky (+) ise, intakt bülden yapılan kültür (-) ise stafilokoksik haşlanmış deri sendromudur (12,13). Stafilokoksik haşlanmış deri sendromunda kültür deri ve nazofaringeal mukozadan alınmaktadır. Büller toksinle

oluştugu için, büllöz lezyonlardan kültür alınmamalıdır. Mukozalar stafilokoksik haşlanmış deri sendromunda tutulmaz. Yetişkinlerde immunsupresyon ve böbrek yetmezliği varsa ortaya çıkabilir. Epidermolitik toksin glomerullardan filtre edilir ve proksimal tubulden reabsorbe edilerek proksimal tubul hücrelerince katabolize edilir. Bebeklerde glomerul filtrasyon hızı yetişkinlerin %50' si kadardır. Bu nedenle bebeklerde sık oluşur. Böbrek yetmezliği olan ve hemodiyaliz alan erişkinlerde risk artar. Histopatolojik incelemede epidermiste stratum granulosum altında ayrışma ve seyrek inflamatuvar hücreler ortaya çıkar. Deri ve kan kültürü genellikle (-) olup, yetişkinde (+) olarak saptanabilmektedir (12).

Ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken toksik epidermal nekrolizde ayrışma dermoepidermal bileşkede olup, yoğun inflamatuvar infiltrat ortaya çıkar. Ayrıca ilaç kullanma öyküsü bulunup, mukozalar da hastalığa katılır ve %25-50 oranında mortalitesi bulunmaktadır (13).

Sistemik antibiyotik tedavisi verilir. İntravenöz penisilinaza dirençli antistafilokoksik antibiyotikler verilmelidir. Birkaç gün içinde oral antibiyotiğe geçilir. Topik antibiyotik ise verilmez. Deri kurumamalıdır. Mortalite ve sıvı-elektrolit dengesizliği oluşabilir. Çocuklarda spontan gerileyebilirken, özellikle yenidoğan ve erişkinlerde fatal seyredebilmektedir. Lezyonlar sikatrissiz iyileşmektedir (12,13).

4- TOKSİK ŞOK SENDROMU (TSS)

- Stafilokokus aureus pirojenik ekzotoksinleri bu tabloya yol açar. Stafilokokus aureus 5 farklı enterotoksin (A, B, C, D, E) ve TSS-toksini 1 salgılar. Tampon kullanımı veya agraive edilen mukozal ülserasyonlar giriş yoludur. En sık TSST-1 ve enterotoksin B' nin etken olduğu, genellikle 38°C üzerinde ateş, diffüz maküler veya kızıl benzeri döküntü, farengiyal eritem, çilek dili, konjunktivit, gastrointestinal bulgular, hastalık başlangıcından sonra oluşan deskuamasyon, hipotansiyon 3 veya üzerinde sistem tutulumu ile karakterize bir tablodur. Avuç içi ve ayak deskuamasyonu eritemden 1-2 hafta sonra gözlenmektedir (14).

- Yüksek absorpsiyonlu tampon kullanan kadınlarda en sık gözlenir. Süperabsorban tampon kullanımıyla gözlenen epidemiler bugün için çok azdır. Nonmens olgularda da %20-30 oranında oluşabilir. Cerrahi olmayan deri infeksiyonu, minör cerrahi girişimler, yanık, travma, burun tamponları, kontraseptif süngerler ve abrazyonla gelişen sekonder S. aureus infeksiyonları yol açabilir.

- Tampon vajende magnezyum konsantrasyonunu iyon değişimi yolu ile azaltıp, stafilokokus aureusta TSS-toksin 1 salınımını artırır. İnfluenza ile ilişkili gözlenebilir. Mukozal hasarla stafilokokus aureus proliferasyonu, TSS toksin 1 ve enterotoksin B salınımını artırır.

- Histopatolojik incelemesinde süperfisiyal perivasküler mikst hücre infiltrasyonu (nötrofil, eozinofil), nötrofil içeren spongiyoz odakları, epidermis içinde tek tük, bazen gruplar halinde nekrotik keratinositler ortaya çıkmaktadır.

• Generalize eritematöz erupsiyon + hipotansiyon + en az 3 organ sisteminde fonksiyon bozukluğu (gastrointestinal sistem, kas, mukoz membran, böbrek, hepatik, hematolojik ve santral sinir sistemi) + skarlatiniform erupsiyonu takiben deskuamasyon oluşmasıyla tanı konur. Kasıklardan başlayan yaygın maküler eritematöz erupsiyon dışında, el içi-ayak tabanı deskuamasyon, farinkste kızarıklık, çilek dili, konjunktiva hiperemisi, vajinal hiperemi, ishal ve kusma oluşabilir (15).

Deri Bulguları

- 1-Eritroderma ve diffüz skarlatiniform döküntü
- 2-El ve ayak parmaklarında deskuamasyon
- 3-El ve ayak ödemi (nonpitting, siynovitle ilişkisiz)
- 4-Peteşi (esas ekstremitelerde)
- 5-Konjunktival injeksiyon (bilateral nonpürülan)
- 6-Orofaringeal hiperemi (çilek dil, bazen punktat çok sayıda ülser)
- 7-Vajinal hiperemi (dış genital hassasiyet)
- 8-Saç, tırnak kaybı: 2-5 ay sonra telojen effluvium (14)

Sistem Bulguları

- 1-Kas, iskelet sistemi: Miyalji, rabdomiyoliz
- 2-Santral sinir sistemi: Toksik ensefalopati
- 3-Böbrek: Azotemi
- 4-Karaciğer tutulumu: Bilirubinde artış
- 5-Hematolojik bulgular: Trombositopeni (14)

Toksik Şok Sendromu Tanı Kriterleri

A)Majör;

- 1-Ateş 38.9 °C üzerinde olmalı
 - 2-Döküntü
 - 3-Mukoz membran bulgusu
 - 4-Hipotansiyon olmalıdır (Hepsi Olmalıdır)
- B) Multi-sistem tutulumu (3 ve üzerinde olmalıdır)
- 1-Gastrointestinal sistem bulgular: Kusma ve ishal
 - 2-Kas bulgusu: CPK 2 ölçümde yüksek olmalıdır.
 - 3-Santral sinir sistemi bulguları: Desoryantasyon
 - 4-Renal bulgu: BUN, kreatinin, 2 kere üzerinde yüksek çıkmalı, idrarda hücre, protein olmalıdır.
 - 5-Karaciğer tutulumu: Total bilirubin ve SGPT artışı 2 ölçümde yüksek olmalıdır.
 - 6-Hematolojik bulgular: Trombositopeni (100.000/mm³ altında)
 - 7-Kardiyopulmoner bulgular: Respiratuvar distress, miyokardit, ritm bozukluğu
 - 8-Metabolik: Hipokalsemi, hipofosfatemi ve total serum proteini azalır (14).

Tedavi

• Tedavide β-laktamaza dirençli penisilinler en az 2 hafta boyunca verilmelidir. Yabancı cismi uzaklaştırmadan sonra penisilinaza dirençli antistafilokoksik antibiyotik başlanır. Sistemik kortikosteroidler ve intravenöz immunoglobulin tedavisi eklenmesi tartışılmalıdır (15).

5- EKSFOLYATİF DERMATİT

• Epidermal komponentlerin çoğu enzimatik hidroliz sonucu reabsorbe olur. Kaybedilen maddeler çözünmeyen

protein, keratin, hücre membranı ve hücre zarıdır. Günde 500-1000 mg madde kaybedilir. En fazla eksfoliyasyon el içleri, saçlı deri ve alındadır. Hastaların %75' i erkek ve 50 yaş civarındadır. Son çalışmalarda ise erkek/kadın oranı 2/1 olarak bulunmuştur (16).

Klinik

• İlk bulgu vazodilatasyon sonucu eritem olup, genellikle genital bölge, gövde ve baştır. Redman sendromu tablosu vankomisine bağlı oluşan bir durum olup, klinik olarak eritemi kepeklenme izler. Akut olaylarda kepekler iri, kronik olaylarda küçüktür ve %25 olguda alopesi gözlenebilir. Dalgalı tırnak görünümü de izlenebilir ve ilaca bağlı eritrodermalarda ilacın kullanıldığı dönemlere uygun lökonishi bantları ortaya çıkar. Transfüzyona bağlı eksfoliyatif dermatit tablosu greft versus host hastalığının bir varyantı şeklinde gözlenebilir ve tranfüze edilecek kan bu yüzden mutlaka ışınlanmalıdır.

• Lenfadenopati, hepatosplenomegali, eozinofili, IgE artışı, kardiyak output artışı, hipervolemi, madde kaybı ve hipervolemi nedeniyle hipoalbuminemi ve negatif nitrojen dengesi oluşur. Hastalarda 17 gr/m²/24 saat üzerinde kepeklenme varsa negatif nitrojen dengesi ve potasyum dengesizliği oluşmaktadır (17).

Komplikasyonlar

• Komplikasyon olarak eritrodermada tırnaklarda kayıp, dalgalı tırnak yapısı, saçlarda azalma, ektropiyon, eklabium, palmoplantar keratoderma, palmoplantar soyulma, dispigmentasyon, anhidrosis, piyojenik granülom ve ksantom gibi kutanöz bulguların yanında sistemik olarak ısı kaybı ile ateşlenme nöbetleri, sıvı kaybı nedeniyle dehidratasyon bulguları ve kan üre nitrojeninde artış, yaygın vazodilatasyon sonucu yüksek kardiyak output ile kalp yetmezliği, kompensatuvar hipermetabolizma, hipokalemi ve folik asit eksikliği, protein kaybı nedeniyle hipoalbuminemi, kalsiyum düşüklüğü, ödem, pulmoner kapillerlerde göllenme ve solunum sıkıntısı ortaya çıkabilir (16).

Histopatoloji

• Histopatolojik bulgular %50 olguda diagnostik olup, akantoz, retelerde uzama, hiperkeratoz, parakeratoz, epidermiste incelleme, dermal papillalarda uzama, genişleme, perivasküler lenfosit, histiyosit, plazma hücresi, eozinofil ve mast hücresi infiltrasyonu gözlenebilir. Eğer Sezary hücreleri %10'un altında ise nonspesifik bulgu olarak kabul edilir ve Sezary sendromu tanısı için yeterli değildir.

• Histopatolojik incelemeler sonucunda eritrodermaların %25 kadarı idyopatik, %23' ü psoriatik, %16' sı spongiyotik, %16' sı mikosis fungoides ve %15' i ise özellikle HIV' lı olgularda olmak üzere ilaç erupsiyonu paterniyle uyumlu bulunmuştur(17).

Etyoloji

• Etyolojide bulunan hastalıkların incelendiği bir çalışmada

%25 oranıyla en sık idyopatik, daha sonra psoriasis, daha sonra spongiyotik, sonra ilaç ve en son ise lenfoma grubu hastalıkların alta yattığı gösterilmiştir. En sık eritrodermik ilaç erupsiyonu etkenleri allopurinol, altın, lityum, kalsiyum kanal blokerleri, karbamazepin, simetidin, fenitoin ve kinidinlerdir.

• Konjenital gözlenen eritroderma nedenleri ise lameller iktiyoz, büllöz konjenital iktiyosiform eritroderma, Netherton sendromu, immun yetmezlik sendromları iken, infant eritroderma nedenleri arasında ise stafilokoksik haşlanmış deri sendromu, seboreik dermatit, psoriasis ve toksik eritem tabloları olabilmektedir.

Etyolojide bulunan hastalıklar tablosu:

1. Deri Hastalıkları:

- Eritemli-skuamli hastalıklar: Psoriasis, Reiter sendromu, liken planus, pitriasis rubra pilaris, pitriasis rosea ve eritema giratum repens
- Büllöz hastalıklar: Pemfigus folyaseus, paraneoplastik pemfigus, büllöz pemfigoid ve Hailey-Hailey hastalığı
- Dermatitler: Kontakt dermatit, atopik dermatit, seboreik dermatit, staz dermatiti ile otosensitizasyon dermatitleri, kronik aktinik dermatit ve radyasyon dermatiti
- İlaç erupsiyonları: Toksik epidermal nekroliz, akut jeneralize ekzantematöz püstüloz, makulopapüler erupsiyon, kırmızı adam (red man) sendromu
- Diğer dermatozlar: Ofuji' nin papuloeritroderması ve folliküler müsünöz

2. Tümörler

- T hücreli lenfomalar
- B hücreli lenfomalar
- Lösemiler: Kronik lenfositler lösemi ve miyelomonositer lösemiler
- Mastositozlar
- Letterer-Siwe histiyositoz

3. İnfeksiyon hastalıkları

- Mantar hastalıkları: Dermatomikoz, konjenital kandidiyazis ve histoplazmozis
- Bakteriyel hastalıklar: Stafilokoksik haşlanmış deri sendromu, toksik şok sendromu ve konjenital sifiliz
- Viral hastalıklar: HIV ve HHV-6 infeksiyonları
- Paraziter hastalıklar: Norveç uyuzu, toksoplazmozis ve leishmaniasis

4. Genetik hastalıklar:

- İktiyozlar: Lameller iktiyoz, büllöz konjenital iktiyosiform eritroderma, nonbüllöz konjenital iktiyosiform eritroderma, Netherton sendromu, KID sendromu ve Sjögren-Larsson sendromu
- Metabolik hastalıklar: Esansiyel yağ asidi eksikliği, nötral lipid depolama hastalıkları, Mapple-Syrup Urine hastalığı ve holokarboksilaz sentetaz eksikliği
- İmmun yetmezlik tabloları: Chanarin-Dorfman hastalığı, şiddetli kombine immün yetmezlik, hipo- γ -globulinemi, Omen sendromu, selektif IgA eksikliği ve Wiscott-Aldrich sendromu.

5. Sistemik hastalıklar:

- Leiner sendromu (C5 eksikliği)
- Reiter hastalığı

- Graft versus host hastalığı
- Dermatomiyozit, subakut kutanöz lupus eritematosus, sarkoidoz ve Vogt-Koyanagi-Harada sendromu (16,17)

Tedavi ve prognoz

• Eritrodermi gelişen olgular mutlaka hastaneye yatırılmalıdır. En zor tedavi idyopatik eritrodermidir. İdyopatik kırmızı adam sendromlu erkek olguların ¼ kadarı mikosis fungoidese ilerleyebilmektedir. Mortalite ortalama %20 olup, kanser, şiddetli ilaç erupsiyonu ve pemfigus folyaseuslu hastalarda bu oran daha yüksek olabilmektedir. Eritrodermada kortikosteroid tedavisinin riskleri arasında sıvı retansiyonu ve hipokaleminin artışıyla zemindeki püstüller psoriasis rebound aktivasyonu yer almaktadır. Tedavide topikal steroidler ve ıslak pansumanlar fayda sağlayabilir. Asitretin ve siklosporin psoriatik eritrodermide kullanılmaktadır. Sistemik steroidler ve azatiyoprin, metotreksat eritrodermi tedavisinde kullanılabilir (17).

6- EDİNSEL VE HEREDİTER ANJİYOÖDEM

• Hereditör anjiyoödem enzim eksikliği sonucu ortaya çıkarken, edinsel olarak ise akut oluşur ve sıklıkla allerjik veya idyopattir. Hereditör anjiyoödemli olguların %75-85' inde aile öyküsü vardır. Anjiyoödem ataklarında ürtiker plağı ve pruritus yoktur. Antihistaminikler, steroidler ve adrenaline yanıt azdır veya yanıt alınmaz. Hereditör anjiyoödem genellikle 2-4. dekadlarda ortaya çıkmaktadır. Ataklar ise ortalama 2 haftada bir oluşur. Şişme genellikle asimetric olup, kaşıntı ve ürtika plağı ise nadir gözlenmektedir. Gastrointestinal ödem sıklıkla ortaya çıkar. Otozomal dominant geçişlidir (18-20).

Etyopatogenez

• C₁ inhibitörü (C₁INH) başlıca hepatositlerde, ek olarak kan monositleri, deri fibroblastları ve umbilikal endotel hücrelerinde sentezlenir. Sentezi invitro interferon- γ ile artar. Ataklarda C₁ düzeyi artıp, C₂ ve C₄ düzeyleri ise kullanıma bağlı azalır. C₁ faktör 12 ve plazmin tarafından aktive edilebilir. C₁, anjiyoödem neden olurken, intradermal uygulandığında ağrısız ve kaşıntısız lokal ödeme yol açmaktadır. C₂ yetmezliğinde ise bu tablo olmaz. Ataklarda C₁, C₂ ve bradikininle sinerjistik etkide bulunabilir.

• C₁ esteraz inhibitörü, karaciğer ve fibroblastlardan sentezlenen proteaz inhibitörü olup, östrojenler, doğum kontrol hapları ve mens gibi tablolarda sentezi azalmaktadır. Bu yüzden hereditör anjiyoödem bu gibi durumlarda aktive olabilmektedir. Ayrıca C₁ esteraz inhibitörü, C₂, C₄ yolağında C_{2a}, C_{4a} ve C_{2b} oluşumunu inhibe eder ve eksikliğinde C_{2b} aktivasyonu anjiyoödem oluşabilmektedir.

C₁ esteraz inhibitörü, Hageman faktör aktivasyonunu inhibe ederek faktör-12a oluşumunu önler ve bu yüzden plazminden fibrin oluşumu ve sonuçta C₁ C_{2a} oluşumu önlenir. Hereditör anjiyoödemde bu yüzden antifibrinolitik tedaviler olan transeminik asit ve ϵ -aminokaproik asit verilmesi faydalıdır. C₁ esteraz inhibitörü inhibisyonu kallikreinden bradikinin oluşumunu kolaylaştırıp esas olarak anjiyoödem tablosunu ortaya çıkarır.

- Herediter anjiyoödem, otozomal dominant geçiş gösteren anjiyoödem tablosudur. Kompleman sisteminin aktive edilen ilk komponenti olan C₁' in protein inhibitörünün fonksiyonel yetmezliği olur iken, %15-20 olguda fonksiyon bozukluğu olabilir. Herediter anjiyoödemli hastalar ve akrabalarında hem eksik hem de nonfonksiyonel serum C₁ esteraz α₂ globulin inhibitörleri (C1INH) vardır. C₁ fonksiyonunun bozulması C₄ ve C₂ üzerine kontrolsüz C₁ aktivitesine neden olur. İnaktive edilmeyen C₁, C₄ ve C₂ düzeylerini tüketir. C₁ esteraz inhibitörü, Hageman faktör aktivasyonunu inhibe eder. Eksikliğinde Hageman faktör yolunun aktivasyonu ile bradikinin oluşumu ve deri damarlarında vazodilatasyon ve ödem olur. Ataklarda C₄ ve C₂ düzeyleri ise genellikle normaldir.
- Serum kompleman sistemi bozuklukları ise sıklıkla altta yatan kutanöz venülit, sistemik lupus eritematosus veya kan ürünleri, tanısal radyokontrast ajanların uygulanmasını takiben ortaya çıkmaktadır. Nadir olarak aktive C₁ inhibitörü eksikliği genetik veya akkiz defekte bağlı da oluşabilmektedir. Akkiz C₁INH eksikliği geç dönemde monoklonal B hücre hastalığına veya C₁INH' ne karşı otoantikör gelişimine bağlı olarak oluşur. Genetik ve akkiz C₁INH eksikliğinde görülen anjiyoödeme ürtiker eşlik etmemektedir ve normal anjiyoödemde dudak ve göz kapağını tutan anjiyoödem herediter anjiyoödem tablosunda tüm yüzde oluşabilmektedir (18, 19).

Sınıflama

- Kompleman düşüklüğü olan olgularda herediter anjiyoödem ve akkiz anjiyoödem düşünülmekte iken, herediter olgularda tip 1 varyantta tek alel bozukluğu sonucu oluşan düşük protein seviyeleri bulunur. Tip 2 herediter anjiyoödemde ise disfonksiyonel protein bulunmaktadır.
- Akkiz olan kompleman düşüklüğü olan anjiyoödem ise tip 1 varyantta lenfoproliferatif maligniteler ve düşük seviyede protein yapısı teşkil ederken, tip 2 de otoantikörler ve disfonksiyone proteinler saptanmaktadır.
- Normal C1INH seviyesi ise serum hastalığı, transfüzyon reaksiyonları, vaskülitler ve idyopatik anjiyoödemlerde saptanmaktadır (19).

A-Edinsel (Akkiz) Anjiyoödem

- İleri yaşta, C₄ düzeyleri düşük ve nonpruritik anjiyoödemde edinsel C₁ esteraz inhibitör eksikliği düşünülmelidir. Dolaşımda düşük molekül ağırlıklı IgM, C₁ esteraz inhibitörü ve C₁-C₄ düzeyinde azalma saptanıp, lenfoma gibi lenfoproliferatif hastalıklarda sık gözlenir. İmmun komplekslerle reaksiyon girme veya tümoral hücre yüzeyindeki immunglobulinlere bağlı anti-idyotipik antikörlere C₁ esteraz inhibitörünün afinitesi yoluyla C₁ esteraz inhibitörü inaktive olur. Sistemik lupus eritematosus ve kanserlerde IgG antikörları C₁ esteraz inhibitörünü hedef almış konnektif doku hastalıklarında da C₁ esteraz inhibitör yetmezliği oluşur. Genellikle C₁ esteraz inhibitörü düzeyleri normaldir. Androjen tedavisi C₁ esteraz inhibitör düzeyini arttırdığı için edinsel yetmezliğinin tedavisinde faydalıdır (20).

a) Akut anjiyoödem: Allerjik IgE bağımlı (ilaç, gıda ve böcek), kontrast boyalar, serum hastalığı ve soğuk ürtikeri olarak oluşabilmektedir. Şiddetli tip 1 aşırı duyarlılık

sonucu ortaya çıkabilmektedir. IgE, antijen ile (gıda, ilaç, venom ve polene karşı) mast hücre yüzeyinde birleşir ve aşırı bir histamin salınımı olur. Radyokontrast madde, aspirin, anjiyotensin konverting enzim inhibitörü ile nonimmünolojik mekanizma ile de oluşabilmektedir. Radyokontrast maddeler alterne kompleman yolunu aktive ederek anjiyoödeme yol açmaktadır. Anjiyotensin konverting enzim inhibitörü alınımından aylar veya yıllar sonra bile ortaya çıkabilmektedir. Kısa etkili kaptopril ile nadir olup, uzun etkili enalapril ve lizinopril ile ciddi oluşabilmektedir. Kaşıntı daha az olup, yanma ve ağrı belirgin olabilirken genellikle baş veya boyun bölgesinde anjiyoödem tablosu gözlenmektedir. Anjiyotensin konverting enzim bradikininini degrade ettiğinden dolayı, bu enzimin inhibitörleri bunu engelleyerek anjiyoödeme yol açmaktadır. Dispne, hipotansiyon ile anafaksi ve larinks ödemi oluşabilir. Tedavisinde adrenalın 1/1000 0.3-0.5 ml subkutan ve 30-60 mg dozda intravenöz prednizolon verilir. Birinci basamak tedavisinde hasta 10 kg ise 0.1, 20 kg ise 0.2, 30 kg ise 0.3cc, olmak üzere çocuklarda 0.01 cc/kg dozda adrenalın uygulanmalıdır. Erişkinlerde ise 1/1000' lik adrenalın 0.3-0.5 ml 10-20 dakikada bir verilmelidir. Ayrıca nebülizatörle metoprolenol, oksijen ve gerekirse trakeostomi uygulanmalıdır. İkinci basamak tedavide ise antihistaminiklerden 6 saatte bir 25-50 mg hidrokortizon, difenhidramin, kortikosteroidlerden 250 mg dozda hidrokortizon veya 50 mg metil prednizolon 6 saatte bir 2-4 dozda uygulanabilmektedir. Aminofilin ise intravenöz 6 mg/kg dozda olmak üzere verilebilmektedir. Kardiyovasküler bulgular varlığında ise sıvı replasmanı, kolloid desteği ve subkutan adrenalın uygulanır ve yanıt alınmaz ise intravenöz adrenalın, antihistaminikler ve glukagon uygulanabilmektedir (20).

b) Kronik rekürren anjiyoödem: İdyopatik (çoğu olgu), edinsel C₁ inhibitör eksikliği (lenfoproliferatif hastalık, IgG otoantikörları) ve anjiyoödem-eozinofili sendromunda oluşabilir. Kadınlarda ve 40-50 yaş arasında siktir. Geç başlayan rekürren bir anjiyoödem C₁q esteraz inhibitörünün edinsel eksikliği ile oluşabilir. Fonksiyonel C₁ inhibitör aktivitesi, CH₅₀, C₁q, C₁, C₄ ve C₂ azalır. Kronik rekürren anjiyoödem tipleri aşağıda belirtilmektedir;

-Akkiz anjiyoödem tip 1: Lenfoproliferatif hastalıklardan miyeloma, Waldenström makroglobulinemisi, B hücreli lenfoma ve kronik lenfositer lösemi gibi monoklonal B hücre hastalığı eşlik edebilir. Altta yatan hastalığın tedavisi ile azalır. B hücreli lenfoproliferatif hastalıklarda B hücrelerinin sentezlediği monoklonal immunglobuline karşı dolaşımda antiidiyotipik antikörler saptanır. Paraneoplastik hastalıklardaki bu antiidiyotipik antikörler kendi immunglobulinleriyle birlikte C₁ bağlar ve bu yüzden C₁ düzeyi azalmaktadır. Herediter anjiyoödemde ise C₁ seviyesi normal iken, C₄ azalmaktadır. Sonuçta kompleman yolağı erken kompleman komponentlerinin aktivasyonu ile C₁ inhibitör tüketimi artar. C₁ inhibitör sentezi normal veya artmıştır (20).

-Akkiz anjiyoödem tip 2: C₁ esteraz inhibitörü antikoru bulunan bu tipte ilişkili hastalık yoktur. IgG1 sınıfı idiyotip-antiidiyotip antikör etkileşimi yol açar ve C₁INH kompleksi proteinaz regülatör kapasitesini kaybeder. Bazen lenfoproliferatif hastalık olmaksızın IgG

otoantikörleri, anti-C₁ inhibitörü olup C₁ inhibitörünün C₁'e bağlanmasını engeller. B hücre hastalığı eşlik etmeden, konnektif doku hastalığı gibi C₁INH proteinine karşı otoantikörler oluşur. Her 2 tiptede herediter formdan farklı, C₁ düzeyi azalır. Lenfoproliferatif hastalıkta danazol tedavisi de etkilidir. C₁ inhibitör antikörleri olanlarda sistemik kortikosteroid tedavisi verilir. Aile öyküsü yoktur. Aile bireylerinde C₁INH düzeyi normaldir. Herediter olgularda C₁ düzeyi normaldir. Hem akkiz hem de herediter olgularda C₂ ve C₄ düzeyi azalır. Tedavisinde antikör titrelerini azalttığından dolayı kortikosteroidler ve plazmaferez uygulanabilmektedir (20).

-Akkiz anjiyoödem tip 3: Akkiz anjiyoödem 3. tipi hipogonadizmi bir olguda tanımlanmıştır. Androjen tedavisi ile bu erkek olgu normale dönmüştür. Çoğu olgu ise idiyopatik akkiz C₁INH eksikliği şeklindedir (19).

-Anjiyoödem-eozinofili sendromu: Periyodik ataklar halinde anjiyoödem, ürtiker, miyalji, oligüri ve ateş ortaya çıkmaktadır. Ataklar sırasında vücut ağırlığı artar. Beyaz küre artar ve %88 kadarı eozinofildir. Tedavide kortikosteroid verilebilir (19).

-Caldwell sendromu: Akkiz anjiyoödem tip 1'e lenfoproliferatif hastalıklar eşlik etmektedir ve genellikle B hücreli lenfoma gözlenmektedir (19).

-Schintzler sendromu: Kronik kaşıntısız ürtiker, ateş, kemik ağrısı, hiperostoz, sedimentasyon artışı ve genellikle IgM-κ tipi makroglobulinemiler eşlik etmektedir. Tedavisinde sistemik kortikosteroidler uygulanabilmektedir (20).

B-Herediter Anjiyoödem (Genetik C1INH Eksikliği)

• Hastalarda intrakutan kallikrein enjeksiyonuna karşı aşırı reaksiyon oluşmaktadır. C₁INH serpin adı verilen proteaz inhibitörü ailesinden olup, hem C₁ hem de kallikreini, ayrıca C_{1r}, faktör-11a, faktör-12a (Hageman faktör), faktör-12f ve plazmini de inhibe etmektedir. C₁INH proteini geni 11. kromozomun uzun kolundadır. Bu olgularda C₁INH yanı sıra bradikinin-2 reseptör gen bozukluğu da gözlenmektedir. C₁ esteraz inhibitörü eksikliğine bağlı C₁ aktivasyonu engellenemez ve bundan dolayı C₁ artışı ve C₂ ile C₄ tüketimleri meydana gelir. Hageman faktör aktivasyonu ile bradikinin artışı dolayısıyla vazodilasyon ortaya çıkmaktadır (18).

Klinik

• Klinikte tekrarlayan, sınırlı ve gode bırakmayan subepitelyal ödem oluşur. Deri saatler içinde şişip 12-18 saatte şişlik artar ve 48-72 saat içinde normale döner. Ürtiker plağı saptanmayıp tüm ekstremitelerde anjiyoödem tablosu oluşabilmektedir. Perioral ve periorbital tutulum ise daha az oranda ortaya çıkmaktadır. Yüz, el, kol, bacak, genital bölgeler, kalça, iç organlardan mide, barsak, mesane ve üst solunum yolları tutulabilmektedir. Üst solunum yolu obstrüksiyonu oluşabilir. Ancak

herediter anjiyoödem atağında pulmoner ağaç asla tutulmayıp, sadece üst solunum yolları tutulmaktadır. İntestinal semptomlar olur. Barsak ödemiyle karın ağrısı ve ince barsak anjiyoödem ile kolik tarzı şiddetli ağrı olabilir. Kalın barsak tutulumunda diyare ve hemokonsantrasyon oluşabilir. Üriner sistem retansiyonu, santral sinir sistemi tutulumu ile geçici afazi ve hemipleji gözlenebilir. Çoğu erken çocuklukta başlar ve pubertede şiddetlenip, genellikle 50 yaş üzerinde atak sıklığı azalarak kaybolur.

• Minör travma, cerrahi girişim, sıcak, soğuk, egzersiz ve infeksiyonlar tetikleyebilir. Travma ve operasyon Hageman faktör ve sonuçta C₁ aktivasyonuna yol açmaktadır. Bazı kadınlarda mens dönemi ve oral kontraseptif kullanımı ile şiddetlenip, gebelikte son 2 trimesterde gerileyebilir. Östrojen, danazolün tersine C₁INH düzeyini azalttığından dolayı ürtikere yol açabilmektedir. Antian-drojen etkili ilaçlar östrojeni inhibe edebilmektedir. Otozomal dominant geçen bu tabloda, %10 olgu yeni mutasyondur. En fazla şişlik ekstremitelerde (%96), yüz (%85), orofarinks (%64) ve gastrointestinal sistemde (%80-100) oluşmaktadır. Kadın hastalarda polikistik over sendromu ve plazmada β-endorfin düzeyinde artış gözlenmektedir. Fonksiyonel C₁ esteraz inhibitörü eksikliğinde de oluşmaktadır. Yapımı azalır veya biyolojik olarak inaktif form yapılır. Her 2 tipte de CH₅₀, C₄ ve C₂ düzeyleri azalır. İlk aşamada C₄ düşük ise, C₁ esteraz inhibitör serum testi ve C₁ esteraz inhibitör fonksiyonel ölçümü ayırım için yapılır (18,19).

2 varyantı vardır;

a)Tip 1: %85 oranında olarak daha sık görülür. C₁ inhibitörü yoktur veya %35'in altında oranda normal C₁INH kanda bulunabilir.

b)Tip 2: %15 oranında olarak daha nadir oluşur. C₁ inhibitörü nonfonksiyoneldir. Normal veya protein düzeyi anormal disfonksiyone C₁INH proteini bulunmaktadır (18).

Laboratuvar inceleme

• En iyi yöntem fonksiyonel C₁INH düzeyi ölçülebilmesidir. Laboratuvar incelemede C₁INH Tip 1 herediter anjiyoödem hastalarında (%85) azalırken, tip 2 hastalarda ise normaldir. C₄ düzeyi ise hepsinde azalmaktadır. Akkiz tipte C₁ azalırken, herediter tipte ise normaldir. CH₅₀ ve C₂ ise akkiz tipte düşük, herediter anjiyoödemde normal veya az düşük olarak bulunabilmektedir.

• Herediter anjiyoödem tanısı düşünüldüğünde öncelikle C₄ düzeyi bakılmalıdır ve C₄ düzeyi düşük ise C₁INH düzeyi istenmelidir (19).

Ayrırcı tanı

• Herediter tip anjiyoödem ayrırcı tanısında IgE bağımlı anjiyoödemler düşünülmelidir. IgE bağımlı anjiyoödemde dakikalar içinde anjiyoödem ortaya çıkmaktadır¹⁸.

Tedavi

• Ölüm en sık hava yolu tıkanmasına bağlı ortaya çıkmaktadır.

Travma ve cerrahi girişimler Hageman aktivasyonu ve C₁ düzeyini etkilediğinden dolayı bu riski arttırmaktadır.

- Tedavide androjenler, antifibrinolitikler ve taze plazma veya pürifiye C₁ inhibitörü konsantrasi, taze donmuş plazma verilir. Danazol ve stanazolol gibi zayıf androjenlerde C₁ esteraz inhibitör sentezini artırıp herediter anjiyoödem önler.

- Akut atakta en efektif yöntem olan intravenöz rekombinan pürifiye C₁ inhibitörü konsantrasyonu tercih edilirken, taze donmuş plazma C₄ düzeyini azalttığından dolayı kullanılmamalıdır. Çünkü taze donmuş plazma C₁, yanı sıra C₄ ve C₂' te içermektedir. Çocuklarda ise daha çok antifibrinolitik ajan tercih edilmelidir.

- Proflekside danazol veya stanazolol verilebilir. Bu zayıf androjenler hepatik sentezi indükleyip, azalmış C₁ esteraz inhibitörü ve C₄ düzeylerini normale dönüştürür. Fonksiyonel anormal C₁ esteraz inhibitörünü artırır. Mens bozukluğu, kilo alma, kas ağrısı, kramp ve karaciğer fonksiyon testleri artışına yol açabilmektedir. Bunu azaltmak için 1 ay her gün, sonra 5 gün günde bir, 5 gün kesilme şeklinde şema uygulanır. Danazol 50-600 mg/gün ve stanazolol ise 0.5-2mg/gün verilir. Bu ajanların 5 gün sonra etkisi başlar ve akut atak tedavisinde etkisiz bulunmaktadır. Stanazolol 2 mg/gün başladıktan sonra dozu gün aşım 1 mg/güne kadar düşülebilmektedir. Cerrahi profilaksi için 5 gün önceden danazol veya stanazolol başlanmalıdır. Çocuklarda kısa süreli kullanım dışında androjen kullanımı kontrendikedir.

- Ameliyat için profilaktik ε-aminokaproik asit preoperatif 2-3 gün, günde 15 gram veya cerrahiden önce C₁ esteraz inhibitör düzeylerini normalleştirmek amacıyla taze donmuş plazma 2-3 ünite kadar da verilebilir. Akkiz tipte daha yüksek dozlarda verilir. Taze donmuş plazma, C₄ içerebildiğinden sakıncalı olabilir. Pürifiye intravenöz C₁INH tercih edilir ve dakikalar içinde etki gösterir. Epinefrin fazla etkili değildir ve ancak 1:1000' lik tekrarlayan saatlik dozlarda etkili olabilmektedir. Abdominal ataklardaki ağrıda petedin veya meperidin etkili olabilir.

- Akkiz tip 2 anjiyoödem olgularında otoantikorlar bulunduğundan dolayı sistemik kortikosteroidlere yanıt alınabilmektedir. Diğer tiplerde ise yanıt alınmamaktadır (18-20).

7- PEMFİGUS VULGARİS

Pemfigus vulgaris deri ve mukozaları tutan nadir gözlenen derinin otoimmün büllöz dermatozlarından. Tedavi edilmediği zaman ölüme sonuçlanabilmektedir. Hastalık Yahudi popülasyonunda daha sık gözlenirken, genellikle bazı HLA tiplerinden daha sık ortaya çıkmaktadır (21).

Klinik

- Çoğunlukla %50' nin üzerinde olguda ilk oral mukozada lezyon ortaya çıkar. Oral mukozada da %80 yumuşak damaktan başlangıç olur. Lezyonlar yanak mukozası, diş eti (deskuamatif gingivite neden olur), dil ve dudakta da gözlenebilir. Nikolsky fenomeni (+) bulunup, en sık orta yaşlarda başlar. Ancak paraneoplastik pemfigus ve ilaca

bağlı pemfiguslar daha erken yaşlarda oluşabilmektedir. Nikolsky fenomeni akut generalize ekzantematöz püstüloz ve toksik epidermal nekroliz gibi herhangi bir aktif büllöz hastalıkta da (+) olarak saptanabilmektedir. Nikolsky fenomeni Asbo-Hansen belirtisi olarak ta tanımlanan üstten basınca genişleme, patates belirtisi olarak adlandırılan bül artığını kenardan tutup kaldırma, veya yan kısma basınca ayrılma sonucu bülün kayması şeklinde bakılabilmektedir.

- Hastalarda çoğunlukla sağlam bül görülmez. Lezyonlar saçlı deri, göbek, sırt, yüz, aksilla ve kasıkta sık yerleşir. Keskin sınırlı erozyonlar oluşur. Farinks, larinks tutulup ses boğuklaşabilir. Konjunktiva, özefagus, ön nazal mukoza, anal mukoza, rektum, üretra, vajina, serviks tutulabilir. Epistaksis, disfaji, defekasyon ve miksiyon güçlüğü oluşabilir.

- Mukozal lezyonların tedavi direnci fazladır. Ağız dışı mukoza tutulumu daha şiddetli seyredir. Oral lezyonlar deri lezyonlarından ortalama olarak 5 ay önce başlayıp, genellikle büller 4-12 ay içinde tüm vücudu tutabilir. Ağız içinde en sık tutulan yer bukkal mukoza bölgesidir. Sıvı-elektrolit dengesizliğine yol açabilir. Olgularda %10 ölüm gözlenebilir. Hiperpigmentasyona neden olabilirken, genellikle sikatris bırakmaz (21,22).

Etyopatogenezi

- Hastalıkta hedef glikoprotein yapısındaki desmogleinlerdir. Pemfigus vulgaris antijeni 130 kDA, pemfigus foliaceus antijeni 160 kDA'nda olup desmoglein 1 ve 3 ile idantiktir. Pemfigus vulgariste desmoglein 1 ile birlikte desmoglein 3'te ko-ekspresyone olabilmektedir. Pemfigus foliaceus olgularında ise sadece desmoglein 1 ekspresyone edilmektedir. Epidermin üst tabakalarında desmoglein 1 egemen iken, alt tabakaları, mukozalar ve bebek epitelinde desmoglein 3 egemen olup, neonatal pemfiguslarda bu yüzden pemfigus vulgaris tipi klinik gözlenebilmektedir. Pemfigus vulgariste stratum spinosumda IgG birikimi ortaya çıkar. Serum IgG aktivitesiyle koreledir.

- Ayrıca 85 kDA'nda pemfigus vulgaris-pemfigus foliaceus antijeni plakoglobulin, desmozom ve adherans bölgelerinde bulunan bir moleküldür. Pemfigus vulgariste 210-130-85 kD, pemfigus foliaceusta 260-160-85 kD'luk desmoglein ve plakoglobuline karşı serumda antikorlar nadiren ortaya çıkabilmektedir. Dolaşan IgG düzeyi remisyona kadar 2-3 haftada bir, sonra 1-6 ayda bir bakılır. Stafilokokların eksfoliyatif toksinlerinin hedefi de desmoglein 1 olup, stafilokoksik büllöz döküntülere yol açabilmektedirler.

- Hastalıkta yalnızca antikorla uyarılmış akantoliz oluşurken kompleman ve inflamatuvar hücrelerin primer olarak hastalığa katılımı yoktur. Kompleman immunfloresanda depolanmasına karşın hastalık komplemana ihtiyaç duymadan oluşmaktadır. Pemfigus vulgaris ve pemfigus foliaceus antikorları proteaz ve plazminojen salınımına neden olup akantolize yol açabileceği düşünülmektedir. Pemfigus akantoliz faktör (PAF) olarak adlandırılan bu otoantikor komplemana gerek duymaksızın epitelyal hücrelerdeki proteolitik enzimleri aktive etmektedir ve kan düzeyi indirekt immunfloresan testlerle ölçülebilmektedir. Plazminojen aktivasyonu kesin kanıtlanamamasına

karşın büyük oranda patogeneizde düşünülmektedir. Otoantikolar bağlanınca, plazminojen aktivatörü yapım ve salınımı artar. Plazminojen plazmine döner ve enzimatik yıkım başlar. Plazmin de desmoglein ve desmokolin gibi hücre yüzey moleküllerini degrade eder ve hücre adezyonu kaybolur. Sonuçta desmozomların kopmasıyla akantoliz ve boşluğa sıvı dolarak intraepidermal ve supra-bazal büller oluşur.

- Pemfiguslularda HLA-DR₄ ve DRW₆ haplotipi siktir. Yahudilerde HLA-DR₄ ve-DQ₈, olmayanlarda ise HLA-DR₄, DQ₈, DR₆, DQ-B₁ ve DQ₅ ile ilişkili olup, ortalama 6. dekatta başlar. Yahudilerde görülme sıklığı 1/100.000 gibi yüksek orandadır (21).

İlişkili hastalıklar

- Pemfigusla ilişkili hastalıklar arasında myastenia gravis, timoma, timik hiperplazi, romatoid artrit, kolitis ülseroza, sistemik lupus eritematosus, pernisiyöz anemi bulunmaktadır. Timik tümörlerin pemfigus seyriyle ilişkisi saptanabilirken, miyastenia gravisin seyirle ilişkisi bulunamamıştır (22).

Tanı

- Tzanck testi ile akantolitik hücre görülmesi en hızlı tanı yöntemidir. Tzanck yaymada yuvarlak, geniş, hiperkromatik nükleuslu ve homojen bazofilik sitoplazmalı hücreler gözlenmektedir. Yanık ve herpes simpleks infeksiyonunda da gözlenen bu hücrelere, çelik grisi nükleuslu mavi dev hücreler de eşlik edebilmektedir (22).

Histopatolojik inceleme

- Histopatolojik incelemede akantoliz, suprabazal vezikül, vezikül boşluğunda akantolitik keratinositler, mezar taşı görünümü şeklinde bazal hücrelerin bazal membrana tutunduğu ancak komşuları ile temasın kaybolduğu görünüm saptanmaktadır. Üst epiderminin intakt olduğu gözlenmektedir. Hafif veya orta eozinofil infiltrasyonu ortaya çıkabilmektedir (22).

İmmunfloresan incelemeler

- Direkt ve indirekt immunfloresan incelemede epidermal hücre yüzeyinde IgG ve C3 birikir. Hem pemfigus vulgaris hem de pemfigus foliaceusta tüm epidermis boyandığından dolayı immunfloresan incelemeyle ayrımları mümkün değildir. Direkt immunfloresanda IgG birikimi %100'e varan oranlarda saptanabilmektedir.
- İndirekt immunfloresan inceleme antikor titrasyonu takibinde önemlidir. İndirekt immunfloresan inceleme substrata bağlı olarak %80 pozitif sonuç verirken, erken lokalize hastalıkta ve remisyonunda sonuç negatif bulunur. İndirekt immunfloresanda maymun hücreleri pemfigus vulgariste, kobay hücreleri pemfigus foliaceusta substrat olarak kullanıldığında iyi sonuç vermektedir. Mesane epiteli hücreleri ise paraneoplastik pemfigusta substrat olarak tercih edilmektedir. İmmunblot ile pemfigus antijeni saptanabilir. Tanı kesinleştirilip tip tayin edilebilir. Son yıllarda ELISA ve Western-Blot ile antijen titreleri indirekt immunfloresan yöntemden daha sağlıklı bir şekilde saptanabilmektedir (21).

Ayrıcı tanı

- Ayrıcı tanıda Nikolsky fenomeni pozitifliği olan pemfigus foliaceus, toksik epidermal nekrolisis, Steven-Johnson sendromu ve epidermolisis büllöza gibi hastalıklar, ayrıca büllöz pemfigoid, Dühring hastalığı düşünülmelidir. Pemfigus foliaceus eritemli zeminde oluşabilen ve eritrodermiye de yol açabilen bir hastalıktır. Büllöz pemfigoidde daha gergin büller, ileri yaşta gözlenmesi, eritemli zeminde ortaya çıkması, oral mukoza tutulumunun daha nadir olması, pensilin, furosemid ve 5-fluoro-urasil gibi ilaçların da yol açabilmesi akılda tutulmalıdır. Dühring hastalığında kaşıntı gözlenip, grube simetrik veziküllerin varlığı, kan ve bül sıvısında eozinofil gözlenmesi ayırıcı olabilirken, çocukluk çağı Dühring hastalığında gruplaşma olmayıp, simetri daha az belirgin olabilmektedir (21).

Tedavi

- Genel olarak pemfigus vulgaris tedavisinde 100-120 mg prednizolon başlanıp lezyon çıkmaması durumunda 10-14 günde bir ilaç dozu %10-15 azaltılır. Son yapılan bir çalışmada hafif olgularda 40-60 mg gibi düşük doz, şiddetli olgularda ise 60-100 mg gibi yüksek doz kortikosteroid tedavisi başlanması önerilmektedir. Eğer yüksek doz başlanan şiddetli olgularda 7 gün içerisinde yanıt alınamazsa, steroid dozu %50-100 arası artırılır ve bu gibi çok yüksek doz ihtiyacında pulse intravenöz uygulama tercih edilmelidir. Kortikosteroidler genellikle 2-3 hafta içinde bül oluşumunu kesmektedir. İmmünesupresif olarak azatiyopurin, metotreksat, siklofosamid, siklosporin A, antiinflamatuar ajanlardan altın, dapson, hidroksiklorokin, nikotinik asit, ve dirençli olgularda da plazmaferez veya rituksimab bu tedaviye eklenebilir.
- Remisyonunda ayda bir 10 mg kortikosteroid azaltılır. Günlük doz 20 mg olunca adjuvan, 15 mg/hafta metotreksat veya 100 mg/gün siklofosamid tedavisi eklenebilir. Kortikosteroidler sonra ayda 2.5 mg azaltılır ve 1 yıl sonra adjuvan tedavi dozu azaltılıp kesilir. Majör relapsta (vücut yüzeyinin %50'sinin üzerinde) başlangıç dozuna tekrar geri dönlür. Diğer tüm relaplarda kortikosteroid dozu ikiye katlanır (21,22).

8-GENERALİZE PÜSTÜLER PSORİASİS

Genellikle ani olarak başlayan tüm vücutta yaygın püstüler lezyonlar ve eritemle karakterize nadir gözlenen bir psoriasis varyantıdır. Bu psoriasis tipinden yüz genellikle tutulmaz ve jeneralize erupsiyon olmadan önce fleksural bölgelerde eritem gelişir. Fleksural bölgelerde eritemli zemin üzerinde nonfolliküler püstül kümeleri ortaya çıkar. Kaşıntı ve yanma hissi şiddetlidir. Vulgar formdaki intraepidermal mikropüstüllerin (Kogoj'un spongiform püstülleri) yerini makropüstüller alır. Ateş yükselmesi, genel durum bozukluğu, kaşeksi, sedimentasyon artışı, hipokalsemi ve lökositoz oluşabilir. Mukozalarda da püstüller gözlenebilir. Püstüller açılıp sarı-kahverengi krutlar oluşur. Mukoza tutulumu siktir. Dilde ülserasyon ve coğrafya dili görünümü ortaya çıkabilir. Katran, antralin gibi topikal ajanlar veya steroid tedavisi kesilmesi ile tetiklenebilir. İyot içeren ilaçlar, terbinafin, minosiklin,

hidroksiklorokin, asetazolamid ve salisilatlar da aktive edebilmektedir. Olgularda HLA-B27 görülme riski artar ve tırnak matriks püstülü sonucu anonişi tablosu sık gözlenmektedir. Vücutta deri yoluyla su ve elektrolit kaybı gelişebilir. Diğer sistemik komplikasyonları arasında pnömoni ve kalp yetmezliği yer almaktadır. Histopatolojik incelemede üst epidermiste spongiform püstüller ve püstül içerisinde epidermal hücreler ile polimorfonükleer lökositler gözlenir. Hastalığın tedavisinde retinoidler (etretinat veya asitretin 0.6 mg/kg) kullanılabilir. Diğer alternatif tedaviler arasında ise siklosporin, metotreksat (oral veya parenteral) ve dapson yer almaktadır (23,24).

9-AKUT KONTAKT EKZEMA

Kontakt ekzemalar allerjik kontakt ekzema ve irritan kontakt ekzema olarak başlıca 2 tip olarak bulunmaktadır. Allerjik ekzematöz kontakt dermatit dışarıdan birtakım maddelerin deriye teması sonucunda oluşan ve gelişiminde tip 4 hipersensitivite reaksiyonunun rol aldığı bir ekzema tipidir. Tanısında sorumlu alerjenler yama testi uygulanarak tespit edilebilmektedir. İrritan kontakt ekzema ise deride hasar oluşturabilen birçok ajan maddeye karşı gelişen, önceden duyarlanma gerektirmeyen ve patogenezinde allerjik mekanizmaların rol almadığı kabul edilen inflamatuvar bir yanıtıdır. İrritan kontakt dermatitler akut olarak toksik bir ajanın deriyi etkilemesi sonucunda oluşabilmektedir (25).

Bazen de daha az etkili fiziksel veya kimyasal ajanların tekrarlayan veya kümülatif harabiyetine bağlı olarak da oluşabilir. Acil tedavi gerektiren kontakt dermatitlerin en sık görülen zehirli sarmaşık (poison ivy) dermatitidir. Bitki ile temastan yaklaşık 24-36 saat sonra yoğun kaşıntı, eritem, vezikül veya büller oluşur. En sık tutulan bölge el ve kollarıdır. En önemli tanı koydurucu özelliği lezyonların lineer özellik göstermesi ve antijenin parmaklarla diğer bölgelere bulaştırılmasıyla ekzemanın yayılmasıdır. Tedavide kontakten su ve sabunla uzaklaştırılmalıdır. Bu işlem yapıldıktan sonra antijenin yayılma olasılığı azaltılır. Islak pansuman, sistemik antihistaminler, ve topikal kortikosteroidler tedavi amaçlı uygulanabilmektedir. Ciddi ve generalize olgularda 2-3 hafta süreyle 1 mg/kg/gün olmak üzere sistemik kortikosteroidler verilebilir (26).

10-DİĞER NADİR GÖZLENEN DERMATOLOJİK ACİLLER

a. Meningokokal ve fungal sepsis: Meningokokal septiseminin akut formu mevsimsel epidermi yapan ve çocukları etkileyen ciddi bir tablodur. Klinik olarak yaygın purpurik lezyonlar ve histopatolojik olarak sıklıkla trombüsle ilişkili lökositoklastik vaskülit tablosu gözlenmektedir. Gram (+) diplokoklar olan Neisseria meningitidis bakterisi bu kesitlerde gözlenir. Fungal septisemi özellikle AIDS gibi immunsuprese ve nötropenik hastalarda oluşmaktadır. En sık etkeni kandidalardır. Dissemine kandidiyasis altta yatan odaktan hematogen yolla yayılır. Kutanöz lezyonları arasında makül, papül, peteşi, hemorajik bül ve nodüller yer almaktadır. Histopatolojik olarak ise maya ve hifa içeren fibrinöz eksuda ve psödohipofalar izole edilebilmektedir.

dir. Karakteristik olarak inflamatuvar hücreler nadir gözlenir. Bazen lezyonlara lökositoklastik vaskülit eşlik edebilir. Fungal eleman PAS boyası ve metenamin boyaları ile izole edilebilir. Her iki tablonun tedavisinde sistemik antibiyotik ve antifungallerin acilen başlanması gerekmektedir (3).

b. Nekrotizan fasiit: Nekrotizan fasiit yumuşak dokuların nadir gözlenen bakteriyel infeksiyonudur. Klinik gidişat dramatik biçimde çok hızlı gelişebilen, yaygın, destrüktif lezyonlarla fatal olabilir. İlk başta grup A beta-hemolitik streptokoklar etyolojide tespit edilmiş iken, bugün için etkenler arasında streptokok, stafilokok, koliform bakteriler, enterokoklar ve anaeroblar tespit edilip, polimikrobiyal olduğu düşünülmektedir. Sellülit gibi başlayıp, 4-5 günlerde nekroz ve gangrenler gelişir. Cerrahi yara ve ülser giriş kapısı olabilir. Özellikle estetik cerrahi liposuction sonrası gelişebilmektedir. Çoğu hasta orta yaşlarda olup, diyabet ve immunsupresyon gibi eşlik eden hastalıklara sık rastlanmaktadır. Skrotumdaki özel tipine Fournier gangreni adı verilmektedir. Penis, perine ve karın duvarına yayılabilir. Alttaki kasların tutulması ile nekrotizan sinerjistik gangren tablosu olan nekrotizan kutanöz miyozite neden olabilmektedir. Alt ekstremitelerde, karın ve perine en sık tutulan bölgelerdir. Krepitasyon alınabilir. Kliniği akut, subakut veya fulminan gelişebilir. Minör infeksiyon sürecinden, gecikmiş tanı ve tedavi sonucu hayatı tehdit eden generalize tabloya kadar kliniği değişebilir. Tam gelişmiş lezyonlarda derin ülserler, yaygın nekroz ve etraf dokularda endüre ödem ortaya çıkabilir. Daima şiddetli ağrı ve sepsisin sistemik belirtileri ortaya çıkabilmektedir. Tedavide agresif cerrahi debridman ve sistemik antibiyotik tedavisi uygulanmalıdır. Histopatolojik incelemede yaygın nekroz, ödem, hemoraji, deri, subkutan doku ve derin fasyada değişik oranda inflamatuvar infiltrat bulunur. Kas tutulumu da sıklıkla oluşur. Genellikle sayısız bakteriyel invazyon nedeniyle dokuda bazofili gözlenebilir. Bakteriler gram boyaması ile gösterilebilirken, kesin tanı için mikrobiyolojik kültür gereklidir. Histolojik tanı için subkutan doku ve fasyal alanları içeren derin doku biyopsisi gerekmektedir. Bakteriyel çoğalma nedeniyle doku otolizisi nekrotizan fasiitin histolojik özelliklerini taklit edebilmektedir (27).

c. Barbitürat ve koma bülleri: Sedatif ilaçlar yüksek doz kullanıldığında kutanöz büllere yol açabilmektedir. Barbitüratla ilişkili komada oluşan büller en bilinen örnektir. Komatöz ilaç ilişkisiz hastalarda da kronik jeneralize basınç bağlı büller özellikle basınç bölgelerinde gelişebilmektedir. Fokal persistan hipoksi ve iskemi patolojik mekanizma olarak düşünülmektedir. Histolojik incelemede subepidermal bül ve sıklıkla üst epidermiste iskemik nekroz gözlenir. Ek olarak ter bezlerinde de nekroz gelişebilir. Bazı yazarlar epidermisle karşılaştırıldığında erken adneksiyal epitelde hasarın oluşmasını, ilaçla ilişkili komada vaskülitik lezyonların rolü olabileceğini düşünmüşlerdir. İlaçla ilişkisiz koma hastalarında ise ek olarak trombüs varlığı gözlenmiştir. Koma bülleri kendini sınırlayan benign seyirli bir durum olup, antiseptik topikal tedavi ve nekrotik eskarlar için debridman gibi tedavi yöntemleri uygulanabilmektedir (28).

d. Kalsiflaksi: Kalsiyum-fosfat metabolizma dengesizliği olan hastalarda deri ve subkutan dokularda sekonder iskemik hasara yol açan kalsifikasyonlarla seyreden bir tablodur. Klinik olarak kalsiflaksi iyi sınırlı, livedoid ve viyolese plak ile nodüllerle karakterize orta derecede veya şiddetli ağrının eşlik ettiği bir tablodur. Ülserasyon ve nekroz alttaki dokularda daimi bir özelliktir. Lezyonlar sıklıkla bilateral ve simetrik olup, genellikle alt ekstremiteyi etkilemektedir. Gövde, meme, kalça, karın ve penis tutulumu da gözlenebilmektedir. Kalsiflaksi ciddi bir hastalık olup, yüksek morbidite ve mortalitesi vardır. Bir yıllık hayatta kalım süresi yaklaşık %45 olarak tespit edilmiştir. En önemli hayati tehdit eden komplikasyonu sekonder infeksiyondur. Klasiflaksi sıklıkla kronik böbrek yetmezliği ve sekonder hiperparatiroidizmde gözlenebilirken, çoğu hasta diyaliz almaktadır. Bununla birlikte hemen hemen hiçbir zaman primer hiperparatiroidizm eşlik etmemektedir. Diğer risk faktörleri arasında obezite, karaciğer hastalığı, sistemik kortikosteroid kullanımı, kalsiyum fosfat üretiminin 70 mg/dl üzeri ve serum alüminyumunun 25 ng/ml olması yer alır. Kalsiflaksinin tam patogenezi bugün için bilinmemektedir. En mümkün olan hiperkalsemi hipotezi de tek başına doğru olmayıp, multifaktöryel nedenlerle vasküler kalsifikasyon oluşması daha ihtimali bir nedendir. Histolojik olarak küçük ve orta çaplı arterlerde damar duvarı kalsifikasyonu derin dermis ve subkutanöz dokularda saptanmaktadır. Mural kalsifikasyona ek olarak, intimal fibroblastik proliferasyon, ve luminal tromboz da bulunur. Daha nadiren diffüz ince granüler kalsiyum depozitleri yağ dokuda lobüler kapiller içinde saptanmaktadır. Sekonder hemoraji ve iskemik nekroz da tespit edilebilir. Damar duvarında kalsiyum depolanmasıyla birlikte klinik görünüm tanı koydurucudur. Kalsiflaksiste protein-C eksikliği alta yatabilmektedir ve tedavi edilmelidir. Ayrıca paratiroidektomi, böbrek nakli, hiperbarik oksijen tedavileri, kortikosteroidler, simetidin ve fosfor bağlayıcı tedaviler uygulanabilmektedir. Soliter lezyonlar kalsinosis kutiste eksize edilebilmektedir. Diğer destrüktif elektrokoter ve kriyoterapi gibi ajanlar da uygulanabilmektedir (29).

e. Pankreatik pannikülit (Enzimatik yağ nekrozu): Alkolik erkeklerde fazla olup, pankreas kanseri ile birlikte oluşabilir ve olguların %65'i kronik alkoliktir. Lipaz, amilaz ve tripsin düzeyleri deri lezyonlarında da artmaktadır. Bu enzimlere bağlı direkt olarak subkutan yağ dokuda enzimatik nekroz gelişir. Omentum ve mezenterde de yağ nekrozu oluşabilmektedir. Pankreatit, pankreas kanseri, pankreas psödokisti, travmatik pankreatit ve kolelitiazis ile ilişkili ortaya çıkabilir. Kanser ve buna bağlı pankreatiti olan olguların %3'ünde deri bulguları ortaya çıkabilmektedir. Ağrılı, eritemli ve fluktan nodüller en sık pretibiyal alanda gözlenir. Bazen lezyonlardan yağlı maddeler drene olur. Artrit %60 olguda özellikle ayak bileklerinde oluşurken, ayrıca plörit, perikardit gibi serozit bulguları ve siynovit tarzında tutulum gözlenebilir. Laboratuvar bulguları olarak, eozinofili, lipaz ve amilaz düzeylerinde artış gözlenir. Pankreastan salınan enzimlere bağlı kahverengi yağlı akıntıyla birlikte sabunlaşma nekrozu ve nötrofilik lobuler pannikülit tablosu ortaya çıkar. Histopatolojik incelemede lobuler bölgede fokuslar halinde yoğun kalsiyum tuzlarıyla

saponifikasyonu temsil eden bazofilik liposit dejenerasyonu ve nükleer boyanmanın kaybolması ile kalın duvarlı, nükleussuz hayalet hücreleri (liposit kalıntıları) oluşur. Kalsifikasyon da eşlik edebilir. Nekroz alanları etrafı polimorfik lobuler infiltratlar oluşur. Neonatal pannikülit şeklinde de nadiren başlayabilmektedir (30).

f. Eritema nodozum: Eritema nodozum 20-30 yaş kadınlarda siktir. Kadınlarda erkeklere göre 3 kat daha fazladır ve olguların %50' si idyopatik olup, familial olgular da oluşabilmektedir. Genel olarak en sık streptokoksik farenjit ve oral kontraseptif gibi ilaçlar etyolojide saptanır. Çocuklarda ve yaşlılarda streptokok infeksiyonu ve tüberküloz, erişkinlerde ise streptokok ve sarkoidoz en sık etyolojik nedenlerdir. Koksidiyomikoz, histoplazmoz, blastomikoz ve lenfogramuloma venerium neden olabilir. Eritema nodozum leprosum klinik olarak benzer, ama bu olgularda histopatolojik incelemede lökositoklastik vaskülit tablosu vardır. Psittakoz, kedi tırmığı hastalığı, ülseratif kolit, rejyonel enterit, yersinia, salmonella ve kampilobakter infeksiyonları ile oluşabilir. Sülfonamid, bromidler ve oral kontraseptifler eritema nodozuma en sık neden olan ilaçlardır. Antibiyotik, barbitürat ve salisilatlar da yol açabilir. Sarkoidoz, gebelik, Hodgkin hastalığı ve dental infeksiyon odağı da eritema nodozuma yol açabilir. Olguların %50-70' inde artralji gözlenir. Destruktif değişiklikler görülmeyp, romatoid faktör (-) olarak saptanmaktadır. Eklemlerde eritem, şişme, hassasiyet ve efüzyon oluşabilir. Deri lezyonları geriledikten sonra da devam edebilir. Episkleral lezyonlar ve hiler lenfadenopati de eşlik edebilir. Genellikle eritemli nodüler lezyonlar ekstremite ekstensör yüzleri ve ekstremite uzun eksenine paralel olup süpürasyon olmayıp 1-2 haftada deskuamasyonla geriler. Eritem nodozumda renk önce kırmızı, pembe, sonra mor, daha sonra sarı ve en son ise yeşil renge dönüşür. Son oluşan derinin çürük görüntüsü tipiktir. Eritema kontisiformis denir ve 3-6 hafta içinde iyileşir. Çürük deri görüntüsü aylarca devam eder. Artralji ise yıllarca sürebilir. Tedavisinde salisilatlar verilebilir. Özellikle kronik formlarda faydalı olan potasyum iyodür 300mg x 3doz verilmesiyle 24 saatte lezyonlar gerileyebilir. Su veya portakal suyu içinde 2-10 damla satüre potasyum iyodür günde 3 kez veya 400-900/gün verilebilmektedir. Burun akıntısı ve baş ağrısına yol açabilmektedir. Akut olgularda daha etkilidir. İndometazin (100-150 mg/gün), oksifenobutazon (400 mg/gün) ve naproksen (500 mg/gün) tedavileri aspirinden daha etkilidir. Sistemik kortikosteroid tedavisine ise nadiren başlanabilir. İntralezyonel 10 mg/ml dozda olacak şekilde kortikosteroid de uygulanabilir. Kolşisin ve hidrosiklorokin 2x200 mg dozlarında verilebilir (31).

g. Degos hastalığı (Malign atrofik papulosis): Multisistemik lenfositik vaskülit olup deri, gastrointestinal sistem, göz, santral sinir sistemi, akciğer, kalp, böbrek, mesane ve prostat tutulumuyla karakterizedir. Beyaz ırkta sık olup, genellikle genç erişkin erkek hastalar da gözlenmektedir. Endotel sisternalarında tespit edilen yapılarla yavaş virus infeksiyonu olabileceği son zamanlarda düşünülmektedir. Elektron mikroskopik incelemelerde paramiksovirus benzeri sisternalar tespit edilmiştir. Lenfositik vaskülit

sonucu fibrinoliz azalmasıyla arteriyel trombozlarla klinik bulguları ortaya çıkmaktadır. Deride az sayıda veya sayıları 600' e kadar çıkabilen 2-5 mm çapındaki küçük papüller özellikle gövde ve ekstremitelerde gruplar halinde asemptomatik olarak ortaya çıktıktan sonra göbekenir. Soluk gül rengi, yuvarlak ödematöz papüller, daha sonra umblike olup, santrali deprese, beyaz, porselen benzeri, periferi mor-kırmızı, telenjiyektatik ve atrofik sikatrile sonlanır. Eritematöz kenarla çevrili sınırdaki telenjiyektaziler gözlenebilir. Kutanoz bulgular visseral tutulumdan önce oluşur ve hastalarda sadece deride sınırlı ise prognozu iyi seyretmektedir. Mukozalardan en sık oküler tutulum gözlenirken, olguların 1/3' ünde ortaya çıkabilmektedir. Oküler tutulum %30 olguda ortaya çıkabilirken, konjunktiva, sklera, retina ve optik sinirde avasküler plaklar oluşabilmektedir. Oral mukozada da lezyonlar gözlenebilir. Gastrointestinal sistem hastaların %60'ında tutulmakta olup, hastalar kanama, perforasyon nedeniyle akut karın tablosuyla başvurabilir ve prognozunu kötü olduğunu göstermektedir. Yaygın avasküler lezyonlar oluşabilmektedir. Ölüm genellikle barsak perforasyonuna sekonder fulminan peritonit sonucu oluşur. Santral sinir sistemi ise %20 oranında tutulabilmektedir. Nörolojik tutulumla birlikte hemiparezi, afazi, ve bayılma ortaya çıkabilmektedir. Beyin-omurilik sıvısında hücre ve protein düzeyleri artmaktadır. Beyin, serebellum ve spinal kordda infarktlar gözlenebilir. Beyin tutulumuna bağlı ölümün ortaya çıkabilmesi de yavaş virus enfeksiyonu olabileceğini desteklemektedir. Diğer organlardan akciğer, karaciğer, kalp ve böbrek tutulumları da malign atrofik papulosisli hastalarda bildirilmiştir. Histopatolojik incelemede atrofik epidermis altında dermal nekroz, damar duvarında kalınlaşma, fibrinoid nekroz, lenfositik vaskülit, damar içi ve çevresinde fibrin depositleri ortaya çıkmaktadır. Erken dönemde lenfositik vaskülit bulguları baskın iken, geç dönemde trombozla nekrobiyotik alanlar ve epidermal atrofik ön plana geçmektedir. Direkt ve indirekt immunfloresan incelemeler (-) olarak saptanmaktadır. Laboratuvar incelemede kan plazma fibrinojen düzeyi artışı, platelet agregasyon artışı, fokal ve sistemik fibrinolitik aktivitede azalma ve antikardiyolipin lupus antikoagülan pozitifliği ortaya çıkabilmektedir. Hastalığın ayırıcı tanısında pitriasis likenoides kronika, lenfomatoz papulosis ve diğer nekrotizan vaskülit nedenleri düşünülmelidir. Tedavide kortikosteroidlerin kullanımı etkisizdir. Heparin, aspirin, pentoksifilin ve dipiridamol verilebilmektedir. Fenformin, etilestrenol ve dekstran perfüzyonu ise etkisiz olarak bulunmuştur. Etilestrenol ve danazol tedavileri ise fibrinolitik aktiviteyi arttırdığından dolayı uygulanabilmektedir (32).

Dermatolojik Acilde Pratik Davranış Yönelimleri

Yayma preparat hazırlanması pratik önem sahip olabilmektedir. Acil şüpheli dermatolojik durumun herpes enfeksiyonuna bağlı olup olmadığını anlamak önemlidir. Balonize hücreler ve/veya multinükleer dev hücreler herpes enfeksiyonunu gösterebilmektedir. Akantolitik hücreler varsa daha çok pemfigus vulgaris lehinedir. Bakteriolojik incelemeler, enfeksiyöz dermatozlardan sorumlu etken ile yaygın bir dermatit üzerinde gelişen süperenfeksiyonun ayırıcı tanısı açısından önemlidir. Açık lezyonlar için sürüntü kültürü

alınmalıdır. Sellülit ve erizipel gibi kapalı lezyonlarda deri altı ponskiyon tekniğiyle büyük kalibreli bir enjektör yardımıyla birkaç kez 1-2 cc serum fizyolojik injekte edip yeniden aspire edilerek enjektör bakteriyolojik kültüre gönderilmelidir. Bazen doku biyopsi kültürü gerekebilmektedir. Histopatolojik inceleme için alınan doku biyopsi örneklerinde toksik epidermal nekrolizde dermoepidermal ayrışma, stafilokoksik haşlanmış deri sendromunda ise subkorneal intraepidermal ayrışma gözlenerek ayırıcı tanı yapılır (1-4).

Acil Dermatolojik Tedavi Yaklaşımı

Antibiyotikler (penisilin G veya eritromisin), antiviraller (asiklovir, gangsiklovir), antialerjikler (adrenalin önce anjiyödem ve anafilaktik şokta), antihistaminikler (oral veya parenteral H1 antihistaminikler) tedavide kullanılır. Kortikosteroidler hipersensitivite durumları için düşünülen adrenalin ve antihistaminikler arasında bir yerde bulunan ajanlardır. Çok özel bir durum olan ciddi kalp yetmezliği ile birlikte olan eksfoliyatif dermatitte kortikosteroid tedavisi kullanmak gerekebilmektedir. Hipovolemi durumlarında ise makromoleküler destek tedavisi başlanmalıdır (1,2).

Acil Dermatolojik Yaklaşımında Kaçınılması Gerekenler

Yaygın bir dermatozla karşılaşıldığında eritrodermi ayırıcı tanısının iyi yapılması, acil hipersensitivite durumları dışında kortikosteroid tedavisinin özellikle viral enfeksiyon şüphesi durumunda kullanımı, lezyonlu deri üzerine damar yolu açılması, kesin tanı olmaksızın antibiyotik tedavisinin kullanılması ve renkli antiseptik solüsyonlarla dermatolojik ayırıcı tanıyı zorlaştıracak müdahalelerden kaçınması gerekmektedir. Ancak erizipel, sellülit, meningokoksemi ve impetigo durumlarından kültür sonucu beklemeden antibiyotik tedavisine başlamak gereklidir (1,2).

Sonuç

Dermatolojik acil durumlara çok sık rastlanmamaktadır. Ancak hastanelerde yatan hastaların %2 kadarında ilaç erupsiyonları gözlenebilmektedir. Toksik epidermal nekroliz, stafilokoksik haşlanmış deri sendromu, toksik şok sendromu, eritrodermi nedenleri, anjiyödem, bazı deri enfeksiyonları, inflamasyonları ile konnektif doku hastalıkları erken tanı konarak uygun tedavi yaklaşımı gereken hastalıklardır. Öte yandan dermatoloji pratiğinde oldukça geniş bir spektrumu içeren otoimmün hastalıklar da acil yaklaşım kapsamında değerlendirilmektedir.

Kaynaklar

1. Terzi E, Narcı H, Parlak İ, Uğur M. Dermatolojik Aciller JAEM 2004; 4: 14-22.
2. Ünal G. Dermatological emergencies. Cerrahpaşa J Med 2002; 33: 132-137.
3. Peralto JLR. Emergency Dermatopathology. Int J Surg Pathol 2010; 18: 88-93.

4. Wang E, Lim BL, Than KY. Dermatological conditions presenting at an emergency department in Singapore. *Sigapure Med J* 2009; 50: 881-4.
5. Kaptanoğlu AF, Özgöl Y, Tınazlı M. Kuzey Kıbrıs'ta Üniversite Acil servisine dermatoloji başvuruları. *JAEM* 2012; 11: 137-140.
6. Schwartz RA, McDonough PH, Lee BW. Toxic epidermal necrolysis: Part II. Prognosis, sequelae, diagnosis, differential diagnosis, prevention, and treatment. *J Am Acad Dermatol* 2013; 69: 187.e1-187.e16
7. Schwartz RA, McDonough PH, Lee BW. Toxic epidermal necrolysis: Part I. Introduction, history, classification, clinical features, systemic manifestations, etiology, and immunopathogenesis. *J Am Acad Dermatol* 2013; 69: 173.e1-173.e13.
8. Sawicki J, Ellis AK. Stevens-Johnson syndrome: a review of 14 adult cases with one fatal outcome. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013; 110: 207-209.
9. Sotelo-Cruz N. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children. *Gac Med Mex* 2012; 148: 265-75.
10. Kempton J, Wright JM, Kerins C, Hale D. Misdiagnosis of erythema multiforme: a literature review and case report. *Pediatr Dent* 2012; 34: 337-42.
11. Namba M, Tsunemi Y, Kawashima M. Sorafenib-induced erythema multiforme: three cases. *Eur J Dermatol* 2011; 21: 1015-6.
12. Berk DR, Bayliss SJ. MRSA, staphylococcal scalded skin syndrome, and other cutaneous bacterial emergencies. *Pediatr Ann* 2010; 39: 627-33.
13. Kapoor V, Travadi J, Braye S. Staphylococcal scalded skin syndrome in an extremely premature neonate: a case report with a brief review of literature. *J Pediatr Child Health* 2008; 44: 374-6.
14. Al-ajmi JA, Hill P, O' Boyle C, Garcia ML, Malkawi M, George A, Saleh F, Lukose B, Ali BA, Elsheikh M. Group A Streptococcus Toxic Shock Syndrome: An outbreak report and review of the literature. *J Infect Public Health* 2012; 5: 388-93.
15. LeRiche T, Black AY, Fleming NA. Toxic shock syndrome of a probable gynecologic source in an adolescent: a case report and review of the literature. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2012; 25: 133-7.
16. Sarkar R, Garg VK. Erythroderma in children. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2010; 76: 341-7.
17. Kotrulja L, Murat-Susić S, Husar K. Differential diagnosis of neonatal and infantile erythroderma. *Acta Dermatovenerol Croat* 2007; 15: 178-90.
18. Meşçi B, Tınazlı M, Oğuz A. Herediter anjiyoödem Göztepe Tıp Dergisi 2011; 26: 39-41.
19. Cüre E, Şahin M. Herediter anjiyoödemli bir olgu. *Genel Tıp Derg* 2006; 16: 191-194.
20. Kılıç G, Güler N, Tamay Z. Alerjinin bilinmez sorununa tanısal yaklaşım: Kronik ürtiker ve anjiyoödem. *Çocuk Dergisi* 2009; 9: 68-75.
21. Tsuruta D, Ishii N, Hashimoto T. Diagnosis and treatment of pemphigus. *Immunotherapy* 2012; 4: 735-45.
22. Venugopal SS, Murrell DF. Diagnosis and clinical features of pemphigus vulgaris. *Immunol Allergy Clin North Am* 2012; 32: 233-43.
23. Sofen HL, Moy RL, Lowe NJ. Treatment of generalised pustular psoriasis with isotretinoin. *Lancet* 1984; 1: 40.
24. David M, Abraham D, Weinberger A, Feuerman EJ. Generalised pustular psoriasis, psoriatic arthritis and nephrotic syndrome associated with systemic amyloidosis. *Dermatologica* 1982; 165: 168-71.
25. Mose M, Sommerlund M, Koppelhus U. Severe acute irritant contact dermatitis presenting as exfoliative erythroderma. *Contact Dermatitis* 2013; 69: 119-21.
26. Dogan S. Severe contact dermatitis due to camomile: a common complementary remedy with potential sensitization risks. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2013; 9: 26.
27. Vayvada H, Demirdöver C, Menderes A, Karaca C. Necrotizing fasciitis: diagnosis, treatment and review of the literature. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2012; 18: 507-13.
28. Waring WS, Sandilands EA. Coma blisters. *Clin Toxicol (Phila)* 2007; 45: 808-9.
29. Yalin AS, Altıparmak MR, Trabulus S, Yalin SF, Yalin GY, Melikoglu M. Calciphylaxis: a report of six cases and review of literature. *Ren Fail* 2013; 35: 163-9.
30. Lyon MJ. Metabolic panniculitis: alpha-1 antitrypsin deficiency panniculitis and pancreatic panniculitis. *Dermatol Ther* 2010; 23: 368-74.
31. Gilchrist H, Patterson JW. Erythema nodosum and erythema induratum (nodular vasculitis): diagnosis and management. *Dermatol Ther* 2010; 23: 320-7.
32. Theodoridis A, Makrantonaki E, Zouboulis CC. Malignant atrophic papulosis (Köhlmeier-Degos disease) - a review. *Orphanet J Rare Dis* 2013; 8: 10-4.