

Hazırlayan: İlgen Ertam

Literatür Seçmeleri / Literature Selections**Atopik Dermatitli Çocuklarda Sistemik Siklosporin Kullanımından Sonra Relapsların Retrospektif Değerlendirilmesi**

Retrospective Review of Relapse After Systemic Cyclosporine in Children with Atopic Dermatitis

Sibbald C, Pope E, Ho N, Weinstein M.

Pediatr Dermatol. 2014 Jul 24. doi: 10.1111/pde.12367.

Özet

Siklosporin çocuklardaki ciddi atopik dermatit olgularında kullanılan sistemik bir tedavidir. Geleneksel olarak 6 ay boyunca 5 mg/kg/gündoza önerilse de, aktif ve ciddi hastalık durumunda daha uzun sürelerde de kullanılması gerekebilmektedir. Daha uzun tedavinin uzun ve kısa dönemli yan etkileri ile ilgili az veri bulunmaktadır. 2000-2013 yılları arasında Kanada hastanelerine bağlı kliniklerde tedavi edilen çocukların retrospektif tablosunda yeterli takibi olan on beş hasta tanımlandı. On iki (%80) hasta erkekti ve siklosporine ortalama başlama yaşı 11,2±3,4 yıldır. Ortalama siklosporin tedavisi 2,8±0,6 başlangıç dozunda olmak üzere 10,9±2,7 aydır (7-15 ay aralığında). On iki hasta (%80) siklosporine yanıt verirken, 5 hastanın (%42) takiplerinde 22,7±15,0 ayda nüks görüldü. Nüksü olan hastalarda (17,7±10,7 ay) olmayanlara (10,2±2,7 ay) göre tedavi süresi daha uzundu (p=0,06). Yan etki 3 hastada (%20) tedaviye devam edilememesine sebep oldu. Bunlardan ikisi enfeksiyon ilişkili bir yan etkiyiken birisi böbrek toksisitesi nedeniyle idi. Tüm bu sonuçlar topikal tedavilere dirençli ciddi atopik dermatitli hastalarda düşük doz siklosporinin daha uzun süre kullanımının nüks riskini azaltmaya yardımcı olabileceğini göstermektedir.

tercih edilmemektedir. Çocuk hastalarla ilgili olgu serileri literatürde az sayıda. Bu araştırmada ise, 13 yıllık sürede siklosporin kullanan 15 hastanın verileri derlenmiş. Ortalama bir yıllık sürede tedavinin kesilmesini gerektiren yan etki üç hastada saptanmıştır.

Endoplazmik Retikulum Stresi: Rozase Patogenezinin Anahtar Düzenleyicisi

Endoplasmic Reticulum Stress: Key Promoter of Rosacea Pathogenesis

Melnik BC

Experimental Dermatology 21 JUL 2014 doi: 10.1111/exd.12517.

Özet

Son yıllarda rozase patogenezinde ilgi, yüz derisinde yüksek katelisin düzeyleri ve tripsin benzeri serin proteaz kallikrein 5'e (KLK5) odaklanmıştır. KLK5, katelisin prekürsör proteini önemli bir proinflamatuvar, anjiyojenik ve antimikrobiyal aktivitesi olan LL-37'ye parçalar.

Ayrıca, rozasede deride Toll-benzeri reseptör 2'nin (TLR2) artmış ekspresyonu doğal immün sistemin de patogenezde yerini göstermektedir. Özellikle, TLR'ler duyuşal nöronlar üzerinde bulunur ve TLR sinyaline bağlı nöronal uyarılabilirlik, nöroinflamatuvar yanıtların iletimini artırır. Bu bakış açısı, UV radyasyon, ısı, deri iritanları ve özel gıdalar gibi rozase'nin bilinen tüm klinik tetikleyici faktörleri bağlayan birleştirici bir kavramı hedef gösterir: Artmış endoplazmik retikulum (ER) stresi, protein cevabını (UPR) uyarır. Transkripsiyon faktörü ATF4'ün upregülasyonu yoluyla ER-stresi, proinflamatuvar, anjiyojenik ve antimikrobiyal sinyal mediyatörleri katelisin ve KLK5'in üretimine yol açan TLR2 ekspresyonunu artırır. Derinin ER-stres yanıtına sebep olan çevresel stresörler gibi rozase tetikleyici faktörleri bulunmaktadır. Derinin aşırı ER-stresi; sebositler, keratinositler, monosit-makrofajlar ve derinin duyuşal nöronlarını içeren TLR2 odaklı inflamatuvar yanıtı uyarır.

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Deri ve Zührevi Hastalıkları
Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

**Yazışma Adresi/
Correspondence:**

İlgen Ertam,
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Deri ve Zührevi Hastalıkları
Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
Tel: +90 232 390 38 31
E-posta: ilgen.ertam@ege.edu.tr

@Telif Hakkı 2014 Türk Dermatoloji
Derneği Makale metnine www.
turkdermatolojidergisi.com web
sayfasından ulaşılabilir.

@Copyright 2014 by Turkish Society
of Dermatology - Available on-line
at www.turkdermatolojidergisi.com

Editör Yorumu

Şiddetli atopik dermatitte sistemik kortikosteroidler dışında diğer tedavi seçeneği siklosporin olmakla beraber yan etki profili nedeniyle çocuk hastalarda sık

Son olarak, bütün anti-rozase ilaçlar birkaç noktada ER-stres sinyali azaltmak için tasarlanmıştır. ER-stres sinyalinin, Kuzey Kelt popülasyonunun UV-B ışınlarına düşük maruziyeti sonucu D vitamini ve LL-37-aracılı antimikrobiyal savunmadaki eksikliği kompensatuar mekanizma ile dengelemek için oluşturduğu ileri sürülmektedir.

Editör Yorumu

Rozase etiyopatogenezine yeni bir bakış. Çeşitli çevresel faktörlerin endoplazmik retikulum stresine yol açarak çeşitli transkripsiyon faktörlerin uyarılmasına yol açtığı bildirilmekte. Ayrıca, bu faktörlerin de proinflatuar, anjiyogenik faktörleri uyararak rozaseninin oluşmasına katkıda bulunduğu ileri sürülüyor.

%0,05 İngenol Mebutat Jel ile Başarıyla Tedavi Edilen Yüzeysel Bazal Hücreli Karsinom

Superficial Basal Cell Carcinoma Successfully Treated with Ingenol Mebutate Gel 0.05%

Cantisani C, Paolino G, Cantoresi F, Faina V, Richetta AG, Calvieri S. Dermatologic Therapy 2014 Jul 22. doi: 10.1111/dth.12148.

Özet

Bazal hücreli karsinom dünyada en sık görülen kanser türüdür. Tipik olarak yavaş büyüyen, nadiren metastaz yapan ve genellikle cerrahi ile kontrol altına alınabilen bir kanserdir. Yine de bazı Bazal hücreli karsinomlu (BHK) hastalar cerrahi tedavi için uygun olmayabilir, öte yandan multipl lezyonu olan hastalar da cerrahi tedaviyi istemeyebilir. Halihazırda bilinen diğer topikal tedavilerin arasında Euphorbia peplus bitkisinden elde edilen topikal ingenol mebutate jel günümüzde italyan marketlerine gelmiş ve yüzeysel BHK'lerin tedavisinde etkinliğini göstermeye başlamıştır.

Burada 79 yaşında deri tipi 2 olan bir erkek hasta sunulmuştur. Ciddi güneş hasarı olan deri ve multipl nonmelanom deri kanseri nedeniyle başvuran hastanın ciddi aktinik keratozlarına ve sırtındaki diğer büyük BHK'lere %0,05'lik ingenol mebutate jel uygulandı. Jel 2 gün boyunca direkt olarak uygulanmış ve ilk gün gözlenen hafif eritem ikinci günde artış gösterdi. Üçüncü günden itibaren hasta uygulama bölgesinde ciddi pullanma, soyulma ve kuruluk gözlendi. Ciddi olmayan potansiyel tedavi ile ilişkili etkiler, uygulama bölgesi sınırlarını aşan eritem, uygulama bölgesinde ağrı ve baş ağrısı gibi şikayetler iken bu lokal reaksiyonlar 2 hafta süre içerisinde sonlandı ve tedavi sonrası 3 ay süre ile tam yanıt elde edildi.

Nonmelanom deri kanserlerinin insidansı dünya çapında güçlü bir artış göstermektedir. Noninvaziv tedavi seçenekleri ile ilgili yapılan çalışmalar yeni terapötik ajanlar geliştirilmesi konusunda cesaret vericidir. Etki mekanizmasının anlaşılması, yeni geliştirilen tedavilerle ilgili yapılan çalışma kanıtları klinisyenlere de hasta ile birebir görüşerek en uygun tedavi metodunu seçmede yardımcı olmaktadır.

Ingenol mebutate E. peplus isimli bir bitkinin latex özünden elde edilen, kemoablatif ve immunstimulan özelliklere sahip yeni bir topikal ajandır. E. peplus bitki özü, İngiltere'de adı sütleğen, Avustralya'da ise radyum otu olarak bilinen ve birçok kanserde geleneksel tedavi yöntemi olarak kullanılan bir maddedir. 2012'de aktinik keratozlarda alan tedavisi olarak FDA onayı almış ve klinik çalışmalarla güvenilirliği ve etkinliği kanıtlanmış olmasına rağmen lokal deri reaksiyonlarının insidansı yüksektir. Ingenol bu gibi lezyonlarda halihazırda uygulanan birçok ürün arasında yeni bir tedavi seçeneği sunmaktadır. Bu ajanın ikili etki mekanizması, tümör hücrelerinin primer nekrozu ile inflamasyonun hızlı şekilde induklenmesi bunu takiben reziduel hücrelerin nötrofil ilişkili antikor bağımlı sitotoksitesi ve en son da protein kinaz C aktivasyonu ile reziduel malign hücreleri yok ederek relapsı azaltmasını içermektedir. Literatürde BHK'lerin tedavisinde topikal ingenol mebutat ile başarılı sonuçların bildirilmesi az sayıdadır.

Bu hastada topikal %0,05'lik ingenol mebutate'in ardışık iki gün uygulaması lezyonun remisyona girmesinde yeterli olmuştur ki bu yaşlı hastalarda önemlidir. Kısa uygulama süresi, uzun süreli bağlı kalmak istemeyen hastalar için veya özel anatomik bölgede lezyonu olan hastalar için önem teşkil edebilir. Bu yüzden ingenol mebutate özellikle diğer topikal ajanlarla kıyaslanınca BHK'lerde uygulanabilir kısa süreli tedavi seçeneği sunan bir ajandır. Yine de diğer topikal tedavilerle karşılaştırma yapabilmek için bu ajanın uzun dönem etkinliği hakkında çalışmalara gereksinim vardır.

Editör Yorumu

Letter şeklinde sunulan bir olgu. İngenol mebutate'nin ticari ismi Picato gel.Yapılacak çalışmalarla kullanımının yaygınlaşması, yaşlı, opere olamayacak hastalar için alternatif olabilir. Bu olguda 2 gün gibi kısa süre kullanılmış ve 3 ay süre ile tam yanıt elde edilmiş. Ancak iyileşmenin histopatolojik konfirmasyonu ile ilgili veriye rastlamadım.

IgG4 İlişkili Deri Hastalıkları

IgG4-Related Skin Disease

Tokura Y, Yagi H, Yanaguchi H, Majima Y, Kasuya A, Ito T, Maekawa M, Hashizume H.

Br J Dermatol. 2014 Jul 26. doi: 10.1111/bjd.13296.

Özet

Immunglobulin G4 (IgG4) ile ilişkili hastalık (IgG4-RD), kanda IgG4 düzeyi ve dokuda infiltrate IgG4 (+) plazma hücrelerinin yüksek seviyede olması ile karakterize, son zamanlarda belirlenmiş klinik bir antidedir. IgG4-RD; pankreas, tükrük ve gözyaşı bezleri gibi birçok organı tutan, kendine özgü fibroinflatuar değişiklikler göstermektedir. IgG4-RD'nin deri lezyonlarının özellikleri yetersiz olarak tanımlanmıştır ve bu deri lezyonları plazma hücrelerinin direk infiltrasyonuna ek olarak IgG4 ilişkili inflamasyondan da kaynaklanmaktadır. Bizimkiyle birlikte diğer dökümanite edilen olgular baz alındığında, deri lezyonlarını 7 alt tipe kategorize ettik;

- (1) Kutanöz plazmasitoz (multiple papül nodüller ya da gövde ve ekstremitelerin proksimal kısımlarında endurasyonlar),
- (2) Eozinofili ile birlikte psödolenfoma ve anjiyolenfoid hiperplazi (özellikle periaurikuler, yanak ve mandibula alanında plaklar ve papül nodüller),
- (3) Mikulicz's hastalığı (gözkapaklarında şişlik, sikka sendromu ve ekzoftalmus),
- (4) Psoriasis benzeri erüpsiyon (dikkat çekici şekilde psoriasis vulgarise benzeyen),
- (5) Belirtilmemiş makulopapüller veya eritematöz erüpsiyon,
- (6) Hiperagamaglobulinemik purpura (alt ekstremitelerde bilateral, asimetrik, palpable purpurik lezyonlar) ve ürtikeryal vaskülit (bazen purpuranın eşlik ettiği uzamış ürtikeryal lezyonlar),
- (7) İskemik parmak (Raynaud's fenomeni ve dijital gangren).

Birden 3'e kadar olan alttıplerin IgG4 (+) plazma hücrelerinin direk infiltrasyonu ile indüklendiği düşünülürken, 4'ten 7'ye kadar olan diğer alttıplerin ise, sekonder mekanizmalarla oluştuğu düşünülmektedir. IgG4-ilişkili deri hastalığı; plak, nodül veya tümörden oluşan IgG4(+) plazma hücre infiltrasyonu olan deri lezyonları (1-3) olarak tanımlanmaktadır, fakat IgG4 (+) plazma hücreleri ve/veya IgG4'ün neden olduğu sekonder lezyonlarla da görülebilir (4-7).

Editör Yorumu

Yeni tanımlanan ve birçok klinik tablo ile ortaya çıkabilen IgG4-ilişkili hastalıklarla ilgili bir derleme. Yazarlar IgG4 ilişkili hastalıkları sınıflandırmışlar. Kanda IgG4 düzeyinin yüksekliği ve dokuda IgG4+ plazma hücrelerinin pozitifliği ile tanı konmakta. Psoriasis vulgarise benzeyen deri lezyonlarının da olabilmesi ilgi çekici. Ancak, bu hastalarda papiller dermişte plazma hücresi infiltrasyonunun belirgin olduğu ifade edilmiş. Çeşitli organlarda (pankreas gibi) fibroinflamatuvar değişikliklerle karakterize bir hastalık. Derleme, IgG4 ve hastalık ilişkisinin patogeneze de ayrıntılı yer veriyor.

Pyoderma Gangrenozum, Akne, Psoriasis, Artrit, Hidradenitis Süpürativa (PAPASH)- Sendromu : Otoinflamatuvar Sendrom Spektrumunda Yeni Bir Antite

Pyoderma Gangrenosum, Acne, Psoriasis, Arthritis and Suppurative Hidradenitis (PAPASH)-Syndrome: A New Entity Within the Spectrum of Autoinflammatory Syndromes?

Garzorz N, Papanagiotou V, Atenhan A, Andres C, Eyerich S.

Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology 28 JUL 2014 doi: 10.1111/jdv.12631

Özet

Otuz dokuz yaşında bayan hasta klinikte psoriasis tanısı ile izlenmekte olup ek olarak her iki alt ekstremitede 3 yıldan uzun süredir yavaş büyüyen süreklilik gösteren yaraları mevcuttu. Ayrıca hastanın hidradenitis süpürativa ile yüzde ılımlı düzeyde akne vulgaris lezyonları mevcuttu. Fizik muayenesinde, her iki alt ekstremitede multipl violase plaklar ve ülserler, aksiller, inguinal bölgede masif skar dokuları, yüzde yer yer papül ve püstüllerin bulunduğu ılımlı akne lezyonları mevcut. Bacaktaki bir ülserden alınan biyopsinin histolojisi pyoderma gangrenosum ile uyumlu saptandı. Bu bulgular pyoderma gangrenosum, akne, hidradenitis süpürativa (PASH) sendromunu düşündürmektedir. Hasta siklosporin ile başarılı şekilde tedavi edildi fakat ülserler tamamen kapandıktan sonra siklosporin aşamalı olarak düşülmeye başlandığında hastanın hidradenitis süpürativa lezyonlarının nüks etti ve hasta el ve ayak eklemlerinde ağrı tarifledi. Romatoid faktörü negatif saptanan hastanın 3 fazlı kemik görüntülemesi seronegatif artrit ile uyumlu saptandı. Pyoderma gangrenosum, akne ve pyojenik artrit (PAPA) sendromundan şüphelenilen hastada yapılan PSTPIP1 gen analizinde mutasyon saptanmadı. PAPA ve PASH sendromlarının hastalarda eş zamanlı ortaya çıkması durumu Bruzzena tarafınca pyoderma gangrenosum, akne konglobata, süpüratif hidradenit, aksiyel spondilartirit (PASS) sendromu olarak adlandırılmıştır. Hasta bu tabloya uymakla beraber hastalık sürecinde saçlı deri psoriasis de alevlenmektedir. Hastalar genelde TNF alfa blokeri adalimumab ve saçlı deriye topikal steroid tedavisi altında tamamen stabil seyretmektedir. IL-1 beta ve TNF-alfa düzeylerinde artışla karakterize otoinflamatuvar sendromlar olan PAPA, PASH, PASS TNF-alfa blokerleri ile başarılı şekilde tedavi olmaktadır. Daha önce tanımlanan PAPA ve PASH sendromlarının aksine ilk defa bu 2 sendromun birlikteliğine ek olarak saçlı deri psoriasis ile de birlikteliği tanımlandı. Bu yeni antite PAPASH sendromu olarak adlandırıldı. Th17, TNF-alfa yolağı sonucu nötrofil aktivasyonu psoriasis, akne, hidradenitis süpürativa, artrit ve pyoderma gangrenosum patogenezinde rol oynamaktadır. Bu hastalardan alınan punch biyopsilerin immunohistokimyasal incelemelerinde IL-17 pozitif immun hücrelerin infiltrasyonda ağırlıklı olarak saptandı. TNF alfa blokerleri ve IL-17 antagonistlerinin kombinasyon tedavisi (COVA322 - bispesifik TNF alfa/IL-17 antikor) PAPASH ve diğer otoinflamatuvar sendromlarda umut vericidir.

Editör Yorumu

Burada yeni bir antite tanımlanıyor. Psoriasis, akne, hidradenitis süpürativa, artrit ve pyoderma gangrenozumdan oluşan PAPASH sendromu. Histopatolojisinde IL-17 pozitif immun hücrelerin saptanması, patogenezinde Th17 ve TNF alfa'nın yer alması nedeniyle tedavisinde TNFalfa ve IL-17 antagonistlerinin kombine kullanılabileceği bildirilmiş. Letter şeklinde sunulan bu yayında hem yeni bir sendrom tanımlanmış hem de tedavi için yeni bir kombinasyon önerilmiş.