



# Granülomatöz deri enfeksiyonları

## Granulomatous skin infections

● Didem Dinçer Rota, ● Mehmet Can Emeksiz

Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

### Öz

Granülomatöz deri hastalıkları histopatolojisinde granülom oluşumu ile karakterize heterojen bir hastalık grubudur. Etiyolojik olarak, enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan da (yabancı cisim, malignite, metabolitler ve kimyasallar) dahil olmak üzere çok çeşitli uyarılarla tetiklenebilirler. Her ne kadar patofizyolojik mekanizmalar hala yeterince anlaşılmasa da, hastanın bağışıklık sistemi bir ajanı ortadan kaldıramadığında enfeksiyöz granülom oluşumu meydana gelebilir. Klinik olarak lokalize veya dissemine enfeksiyöz granülom oluşumu, ajanın patojenitesi veya hastanın bağışıklığı ile ilgili olabilir. Enfeksiyöz granülomatöz reaksiyonlara neden olan tipik ajanlar: Mikobakteriler, mantar enfeksiyonları veya laşmanya gibi parazitlerdir. Bu derlemede, klinik deneyimimizde daha sık karşılaşılabilecek enfeksiyöz nedenli granülomatöz deri hastalıklarını özetlemeyi amaçladık.

**Anahtar Kelimeler:** Granülomatöz, deri, enfeksiyon

### Abstract

Granulomatous skin disorders are a heterogeneous group of disorders characterized by granuloma formation on histopathology. They may be triggered by various stimuli, including infectious and non-infectious stimuli (foreign bodies, malignancy, metabolites, and chemicals), of different etiological origins. Although pathophysiological mechanisms are still poorly understood, infectious granuloma formation may occur if the patient's immune system could not eliminate an agent. Clinically, localized or disseminated infectious granuloma formation can be related to the infectious agent's pathogenicity or the patient's immunity. Typical infectious agents causing infectious granulomatous reactions are mycobacteria, fungal infections, or parasites, such as leishmaniasis. This review aims to summarize granulomatous skin diseases encountered more frequently in our clinical experience because of infectious causes.

**Keywords:** Granulomatous, skin, infection

### Giriş

Granülomatöz deri hastalıklarının esas sınıflandırması patojenik özelliklerine dayanmaktadır. Bundan dolayı da birçok kaynak kitapta granülomatöz deri hastalıkları enfeksiyöz ve non-enfeksiyöz olarak iki grupta incelenmiştir. Non-enfeksiyöz granülomların aksine enfeksiyöz granülomlarda etkenler nispeten daha iyi bilinmektedir<sup>1</sup>. Bu derlemede enfeksiyöz nedenlere bağlı olarak oluşan ve klinik deneyimlerimizde daha sık karşılaşılabileceğimiz granülomatöz deri hastalıkları özetlenmeye çalışılmıştır.

Hastanın kişisel immünesine bağlı olarak klinik ve histolojik görünüm çeşitlilik gösterebilir. Enfeksiyöz organizma eş zamanlı olarak hem antijen hem de yabancı cisim olarak algılandığı için iki şekilde de granülom oluşumunu tetikleyebilmektedir. Enfeksiyöz ajanın immün sistem tarafından elimine edilememesine bağlı olarak granülom oluşmaktadır. Granülomatöz reaksiyon oluşmasına esas olarak Th1 lenfositleri neden olmaktadır. Th2 hakimiyeti durumunda granülom oluşma yeteneği bozulur. Elimine edilemeyen patojenin varlığı Th1 hücreler, B-hücre aktivitesi ve

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Dr. Didem Dinçer Rota, Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 312 204 41 79 E-posta: dincer\_didem@hotmail.com **Geliş Tarihi/Received:** 30.10.2019 **Kabul Tarihi/Accepted:** 23.10.2020

**ORCID:** orcid.org/0000-0002-3772-6943

dolaşan immün kompleksler aracılığıyla sürekli immün sistemi uyarır<sup>1-3</sup>. Birçok granülatöz hastalığın histomorfolojik bulgusu birbirine benzer olup çoğu zaman kesin tanı konulabilmesi patojenin tanımlanmasıyla mümkün olabilmektedir. Bazı patojenler özel doku boyaları ile saptanabilmektedir. Enfeksiyöz ajanlara bağlı granülatöz deri hastalıkları ve patojenler Tablo 1'de özetlenmiştir.

## Protozoan

### Layşmanyazis

Layşmanyazis, protozoan parazitlerin tropikal ve subtropikal bölgede yaşayan flebotomlar tarafından iletilmesi ile oluşur. Flebotomlar dış ortam ısısının 10 °C'nin altında olduğu bölgelerde yaşayamazlar. Patojen türleri bölgeye göre değişir ve sık görülen bölgelere seyahat öyküsü tanı koymada önemlidir. Kutanöz layşmanyazis (Resim 1)

lokalize ve yaygın anerjik kutanöz layşmanyazis olarak iki grupta incelenebilir. Ayrıca lokalize form da kendi arasında akut ve kronik olmak üzere iki gruba ayrılır. Granülom formasyonu sıklıkla kronik formlarda gözlenir<sup>1,4</sup>. Kronik kutanöz layşmanyazis (KKL) çok çeşitli klinik tablolar ile karşımıza çıkabilmesi nedeni ile büyük taklitçi hastalıklar arasında yer almaktadır. KKL papülonodüler, plak ve ülseratif olmak üzere üç gruba ayrılmaktadır. Papülonodüler ve plak tip lezyonlar sıklıkla yüzde gözlenir. Papülonodüler tip multipleritematöz papül ve/veya nodül tarzı lezyonlarla karakterize olup sarkoidoz veya granülatöz rozasea ile karışabilir. Papülonodüler tipin özel üç adet subtipi olup, bunlar: Tümöral, verrüköz ve sporotrikoiddir. Tümöral subtip ekrin poroma, amelanotik melanom ve lenfoma ile karışabilirken; verrüköz subtip siğiller, derin mikozlar ve tüberkülozis verrükoza kutis ile; sporotrikoid subtip sporotrikozis ile karışabilir. Plak tarzındaki lezyonlar lupus vulgaris, sarkoidoz, granüloma fasiyale, Sweet sendromu, psoriasis ve psödolenfoma ile ayırıcı tanıya girer. Ülseratif tip en sık alt ekstremitelerde gözlenir ve kronik venöz ülser ile ayırıcı tanıya girer. KKL sadece klinik olarak değil histolojik olarak da büyük taklitçiler arasında yer alır. Histolojik olarak sadece diğer granülatöz hastalıklarla değil, skuamöz hücreli karsinom, mikozis fungoides gibi diğer neoplastik hastalıklarla da karışabilir<sup>4</sup>. Akut fazda histolojik olarak diffüz infiltrate lenfositler, makrofajlar ve plazma hücreleri ile karakterizedir. Özellikle üst dermiste çeşitli yoğunlukta nötrofiller bulunur. Flebotomlar tarafından patojenin transferini takiben, promastigotlar olgun amastigotlara dönüştükleri makrofajlar tarafından fagosite edilirler. Giemsa ile boyandığında makrofajlar içindeki amastigotlar kolaylıkla gösterilir. Epidermis sıklıkla akantotik olup bazen de psödoepitelyomatöz hiperplazi gözlenir.

Layşmanyaziste küçük tüberküloid granülomların hakimiyeti varken sarkoidal ve palisadal granülomlar nadir gözlenir. İleri evrelerde patojenin azlığı nedeniyle amastigotlar gözlenmeyebilir ve şüpheli granülatöz enflamatuvar reaksiyonlarda layşmanyazis polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yapılması gerekebilir. Tedavi planını etkileyebileceği için layşmanyazis alt türlerinin saptanması önemlidir. Subtiplerin morfolojik olarak ayrımı HE ile mümkün değildir. Kültür taze dokuda bakıldığında alt türlerin saptanmasında PCR'ye üstünlük gösterir. Fakat PCR daha pratik bir yöntemdir<sup>1</sup>.

## Bakteriler

### Mikobakteriyel enfeksiyonlar

Mikobakteriler Gram-pozitif, aside dirençli ve hücre duvarlarının yapısından ötürü Gram boyası ile zor boyanan bakterilerdir.



Resim 1. Layşmanyazis (Doç. Dr. Didem Dinçer Rota arşivi)

**Tablo 1. Enfeksiyöz ajanlara bağlı granülatöz hastalıkların sınıflandırılması<sup>1-4</sup>**

Granülatöz hastalıklar	Patojen
<b>Protozoan</b>	
Layşmanyazis	<i>L. tropica</i> , <i>L. major</i> , vb.
<b>Bakteri</b>	
<b>Mikobakteriyel hastalıklar</b>	
Kutanöz tüberküloz	<i>M. tuberculosis</i> , <i>M. bovis</i>
Lepa	<i>M. leprae</i>
Atipik mikobakteriyel enfeksiyon	<i>M. avium</i> , <i>M. marinum</i> , vb.
<b>Cinsel yolla bulaşan bakteriyel hastalıklar</b>	
Granüloma inguinale	<i>Klebsiella granulomatis</i>
Lenfogranüloma venerum	<i>Chlamydia trachomatis</i>
<b>Diğer bakteriyel hastalıklar</b>	
Kedi tirmığı hastalığı	<i>Bartonella henselae</i>
Tularemisi	<i>Francisella tularensis</i>
Aktinomikoz	<i>Actinomyces israelii</i>
Nokardiyoz	<i>Nocardia asteroides</i>
Botriyomikosis	<i>Staphylococcus aureus</i>
Spiroketler	
Sifiliz 2 ve 3. dönemi	<i>Treponema pallidum</i>
<b>Fungal enfeksiyonlar</b>	
Kerion	
Majocchi granülomu	
Kandida granülomu	
<b>Derin fungal enfeksiyonlar</b>	
Sporotrikozis	<i>Sporothrix schenckii</i>
Koksidiomikozis	
Kriptokokozis	<i>Cryptococcus neoformans</i>
Histoplazmozis	<i>Histoplasma capsulatum</i>
Blastomikozis	<i>Blastomyces dermatitidis</i>
Aspergillozis	<i>Aspergillus fumigatus</i> , <i>A. niger</i>
<b>Parazitik enfeksiyonlar</b>	
Demodikosis	<i>D. follicularum</i> , <i>D. brevis</i>

Mikobakteriler taksonomik olarak üç grupta sınıflanır. Birinci grupta *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) ve *M. bovis*'ten oluşan *M. tuberculosis* kompleksi; ikinci grupta Lepra hastalığının patojeni olan *M. leprae*; üçüncü grupta ise tüberküloz dışı mikobakteriler olarak adlandırılan *M. marinum*, *M. chelonae*, *M. abscessus* ve *M. fortuitum* yer alır<sup>1</sup>.

### Kutanöz tüberküloz

Kutanöz tüberküloz en sık enfeksiyöz granülom nedenlerinden biridir<sup>3</sup>. Kutanöz tüberküloz sıklıkla *M. tuberculosis* nadiren de *M. bovis*'e bağlı olarak ortaya çıkar. Kutanöz tüberküloz gelişimi enfeksiyon giriş yolu, maruz kalma süresi, kişinin önceden duyarlanmış olup olmadığı ve hücre aracılı immünite dahil olmak üzere pek çok faktöre bağlıdır. Hücre aracılı immünite cevap yüksek ise basil sayısı az olup kültürde tespit etmek zordur. Hücre aracılı immünite cevap düşük ise birçok mikobakteri Ziehl-Neelsen boyası ile tespit edilebilir. Çok sayıda aside dirençli basil varlığı hücre aracılı immünitenin düşük olduğunu ve tüberküloz dışı Lepra hastalığını düşündürür<sup>5</sup>. Hücre aracılı immünitenin yüksek olduğu durumlarda tüberkülozis verrukoza kutis, lupus vulgaris, tüberküloidler gözlenebilirken immünitenin zayıf olduğu durumlarda tüberküloz şankır, skrofuloderma, tüberkülozis kutis orifisiyalis, miliyer tüberküloz, tüberküloz gomu ile hasta karşımıza gelebilir (Tablo 1)<sup>5</sup>. *M. tuberculosis* granülomu tüberkül olarak adlandırılan merkezi kazeifikasyon nekrozu ile karakterizedir. Tipik olarak merkezinde aside dirençli basillerin bulunduğu, hücre detayların kaybolduğu amorf granülom debris mevcuttur. Bu alan epiteloid hücreler, lenfositler, histiyositler, fibroblastlar ve bazen de Langerhans tipi dev hücreler ile çevrilidir (Resim 2a, b). Granülomda aside dirençli basil tespit edilemezse, biyopsi materyalinin kültürü yardımcı olabilir. PCR, spesifik türlerin belirlenmesinde güncel olarak kullanılmaktadır ve non-tüberküloz mikobakterilerin ayırt edilmesinde önemli bir yer alabilir. İmmünsüpre bireylerde tüberkülozun histopatolojik özellikleri değişebilir. Erken AIDS döneminde granülomlar iyi sınırlı iken, ileri evrede daha az belirgin granülom formasyonu, daha nekrotik görünüm ve daha fazla basil içeriği gözlenebilir<sup>3</sup>.

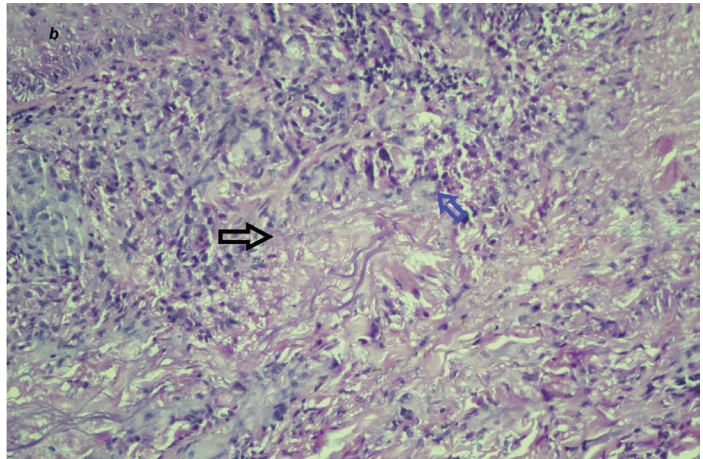
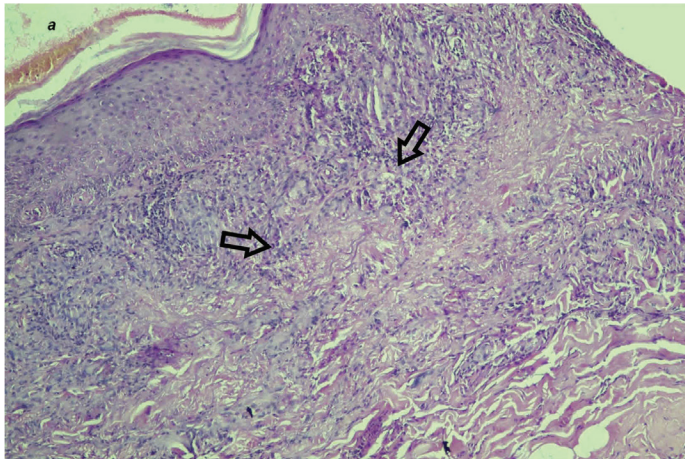
### Lepra

Etken *M. leprae*'dir. Kültürde üremez, zorunlu intrasellüler basil olup bölünme süresi çok yavaştır. *M. tuberculosis*'in tersine *M. leprae* Ziehl-Neelsen boyası ile zor boyanır. Çoğunlukla negatiftir. Fite Fraco

boyası ile boyanır. Periferik sinirleri tutan tek bakteridir<sup>1,3,5</sup>. Genel olarak; tüberküloid, borderline ve lepramatöz lepra olmak üzere üç grupta incelenir. Yelpazenin bir ucunda multipl lezyonlar, yaygın deri ve viseral tutulum, çok sayıda basil içeren diffüz infiltrasyonla birlikte immünitenin düşük olduğu lepramatöz lepra; diğer ucunda ise az sayıda hipopigmente makül veya plaklarla karakterize, lezyonun olduğu bölgede sinir tutulumu olan ve immünitenin yüksek olduğu tüberküloid lepra yer alır. Tüberküloid leprada lezyonlar sıklıkla skuamli, hipostezik ve kıllar dökülmüştür. Lepramatöz leprada başlangıçta lezyonlar hipopigmente veya eritematöz makül şeklindeyken sonradan eritematöz papül veya nodül şekline alır<sup>3,4</sup>. Tüberküloid lepraların deri biyopsilerinde az sayıda aside dirençli basil, dev hücreli granülom, gerçek granülomatöz invazyon, dermal sinir harabiyeti ve çok nadiren de kazeöz nekroz gözlenir<sup>3</sup>.

### Atipik mikobakteriyel enfeksiyonlar

En iyi bilinen mikobakteriyel enfeksiyonlar yüzme havuzu granülomu ile Buruli ülseridir. Yüzme havuzu granülomu etkeni *M. marinum*'dur. Tek, mavi-kırmızı, en sık eller, ayaklar, diz ve dirseklerde görülen nodül veya püstül şeklindedir. Ülsere veya süpüre olabilir. Buruli ülserinin etkeni *M. ulcerans*'tir. Sıklıkla kollar ve bacaklarda hızlı, çevreye doğru genişleyen ülserle karakterizedir. Yüzde bildirilen olgular da vardır. Atipik bakterilerin bir diğer görünüm şekli de servikofasiyal lenfadenittir. *M. avium* kompleksi ve *M. haemophilium*'a bağlı oluşur. Bu hastalık sıklıkla 1-5 yaş arasındaki çocuklarda görülür. Submandibular, servikal ve periaurikular lenf nodları ile karakterizedir. Lenf nodları morumsu eritematöz bir zemin üzerinde gözlenir. Plastik cerrahi ameliyatları, meme implantasyonu, tatuaj, fraksiyonel CO<sub>2</sub> lazer uygulamaları sonrası da atipik mikobakteriyel enfeksiyonların görüldüğü bildirilmiştir<sup>4</sup>. Histolojik olarak akut evrede makrofaj ve granülom formasyonunu takiben epidermis ve üst dermiste nötrofil birikimi (süpüratif granülom) gözlenir. Granülom sınırı genellikle belirsizdir ve ayırt edilmesi güçtür. Klasik tüberküloid granülomlar dışında sarkoidal ve romatoid granülomlar da tanımlanmıştır. Epidermis akantotiktir ve kısmen psödoepitelyomatöz hiperplazi mevcuttur. Bunun yanında daha az spesifik olmakla birlikte likenoid granülomatöz dermatit, interstisyel granülomatöz dermatit ve küçük damar proliferasyonu vardır<sup>1</sup>. Çok sayıda mikobakteri insanlarda enfeksiyon meydana getirdiği için bazı olgularda klinik özellikler ve aside dirençli boyama ile esas organizma tespit edilemeyebilir. Olguların



**Resim 2. (a)** Kutanöz tüberküloz (Lupus vulgaris). Siyah ok ile işaretli kazeifikasyon nekroz ile karakterli granülom formasyonu ve **(b)** siyah ok ile işaretli kazeifikasyon nekrozu ve granülomları çevreleyen mavi ok ile işaretli multinükleer dev hücreler (Prof. Dr. Haldun Umudum arşivi)



1/3'ü Ziehl-Neelsen ile pozitif boyanır. PCR ve kültür yapılmalıdır. Lezyondan alınan biyopsi materyali Löwenstein-Jensen besiyerinde kültüre edildiğinde atipik mikobakteriler 2-4 haftada ürer. Taze doku PCR'ye öncelik verilmelidir. PCR gibi moleküler teknik uygulamalarının geliştirilmesi ile daha doğru, net tanımlar koymak mümkün olacaktır<sup>1,3,4</sup>.

## Cinsel yolla bulaşan hastalıklar

### Granüloma inguinale

Granüloma inguinale, diğer adı ile donovanosis, nadir olarak görülen kronik, genital ülserle karakterize cinsel yolla bulaşan bir hastalıktır. Etken Gram-negatif basil *Klebsiella granulomatis*'tir. Sıklıkla tropikal bölgelerde görülür. İnkübasyon periyodu birkaç günden haftaya kadar değişir. Ortalama 50 gündür. Tek veya çok sayıda papül veya nodül şeklinde başlar sonrasında ülser gelişir ve çevre dokuya yayılabilir<sup>2,6</sup>. Histolojik olarak dermiste çok sayıda plazma hücreleri ve makrofajlar, aralarında nötrofiller gözlenir. Olguların %80'inde Wright veya Giemsa boyası ile tipik olan Donovan cisimciği saptanabilir. Kültüre edilemez<sup>1,6</sup>.

### Lenfogradanüloma venereum

Lenfogradanüloma venereum (LGV) etkeni *Chlamydia trachomatis*'tir. *C. trachomatis*'in bilinen 15 tipinden sadece L1, L2 ve L3 alt tipleri hastalığa neden olmaktadır. Sıklıkla tropikal bölgelerde ve homoseksüel erkeklerde gözlenir. Organizmaya dış genital bölgedeki minör deri çatlaklarından girdiği düşünülmektedir. Enfeksiyon primer olarak lenfatik dokuyu tutar ve lenfatikler ile bölgesel lenf nodlarına ulaşır. Bölgesel lenf nodlarında makrofajlar içinde çoğalarak sistemik hastalık oluşturur. Bulaş genellikle cinsel ilişki esnasında gerçekleşir, nadiren cinsel temas dışı bulaş da olabilmektedir. Klinik seyir hastanın immünitesi ile ilişkilidir. Erkeklerde etken penis yoluyla girerken drenaj inguinal bölgeye, kadınlarda intravajinal veya servikal yolla girişle drenaj intrapelvik, anal ve rektal lenf nodlarına olmaktadır. Hastalık erkeklerde kasıkta şişme ile ortaya çıkarken, kadınlarda genital, anal ve rektal bölgede elefantiazis yapar<sup>1,2,7</sup>.

*C. trachomatis*, primer lezyon, ülser veya bubon sıvısında alınan örneklerde direkt mikroskopi ile gösterilebilir. Biyopsi materyalini etkeni Giemsa veya floresan yöntemler ile boyayıp göstermek de mümkündür. Mikroskopide plazma hücreleri ve lenfosit infiltrasyonu, nadiren de epitelioid makrofajlar gözlenir<sup>1,7</sup>. Geçmişte tanıda gecikmiş tip hipersensitiviteyi ölçen "Frei testi" kullanılırken, günümüzde serolojik testler ön plana çıkmıştır. Serolojik testlerden en sık kullanılanı ise kompleman fiksasyon testidir. Diğer bir kullanılabilir test ise mikroimmünofloresan testidir. Tespit edilen immünglobulin G titrasyonunun 1:128'den yüksek olması LGV'yi düşündürür. PCR yüksek hassasiyeti sayesinde tanıda yardımcı olan bir başka metottur<sup>7</sup>.

## Diğer bakteriyel hastalıklar

### Kedi tırmığı hastalığı

Kedi tırmığı hastalığı diğer adı ile benign lenforetikülozis en sık görülen *Bartonella* enfeksiyonudur. *B. henselae* ile birlikte *B. clarridgeiae* ve *Afipia felis* kedi tırmığı hastalığı etkenleridir. *B. henselae*'nin rezervuarı evcil kedilerdir. Nemli ve sıcak bölgelerde özellikle de çocuklarda ve genç erişkinlerde daha sık gözlenir<sup>8</sup>.

Primer deri lezyonu ısırık ya da tırmık yerinde yaklaşık 1-10 gün sonra papüler ya da püstüler lezyon olarak ortaya çıkar<sup>4</sup>. Lezyon yeri yaklaşık 1-23 gün içinde kabuklanır. Lenfadenopati genellikle bölgesel ve tek taraflı olup primer lezyondan 1-2 hafta sonra ortaya çıkar. En sık üst epitroklear ve aksiller lenfadenopati görülür (%50), bunu servikal (%25) veya inguinal (%18) lenfadenopati izler. Lenfadenopati genellikle tek, mobil ve hassastır. Ateş, halsizlik, baş ağrısı, anoreksi tabloya eşlik edebilir.

Etkilenen lenf nodları ve deri lezyonlarında merkezde yıldızlı nekrozun bulunduğu granülomatöz enflamasyon görülür. Erken dönemde arteriolar proliferasyon gösteren lenfoid hiperplazi görülebilir. Hastalık ilerledikçe anjiyolenfoid nodüller, granülomatöz enflamasyon ve santral nekrozun eşlik ettiği mikroapseler içerir. Histopatolojik özellikler diagnostik olmayıp Warthin-Starry boyaması granülom evresinde ve granülom gelişmeden önceki erken evrede *Bartonella*'ları göstermede faydalıdır<sup>3,8</sup>.

İndirekt floresans tekniği, ELISA, doku kültürü, lenf nodu aspiratından veya biyopsi materyalinden alınan örnekten PCR yapılması son zamanlarda kullanılan yöntemlerdir<sup>3,8</sup>.

### Tularemi

Tularemi, aerobik Gram-negatif *Francisella tularensis*'in neden olduğu zoonotik bir enfeksiyondur. İnsanlar enfekte eklem bacaklılar tarafından ısırılma, enfekte hayvan dokularıyla temas, kontamine su veya gıdaların alınması veya inhale edilmesi ile enfeksiyonu alırken, ülkemizde kontamine suların içilmesiyle hastalık bulaşı sıktır. Tularemi için, küçük kemiriciler ana doğal konakçı ve kan emen ektoparazitler ise en önemli vektörler olarak kabul edilmektedir<sup>9</sup>.

Tularemi, etkenin giriş yoluna göre değişebilen, ülseroglandüler, glandüler, orofaringeal, oküloglandüler, tifoidal ve pnömonik olmak üzere altı ana klinik formda görülebilmektedir (Resim 3). İnkübasyon süresi 1-20 gün arasında değişebilmekle birlikte genellikle 2-6 gündür. Tüm formlarında genellikle ani başlayan yüksek ateş, titreme, baş ağrısı, halsizlik, miyalji ve artralji gözlenmektedir. Hastalığın şiddeti bakterinin alt türüne, alınan bakteri sayısına ve konağın bağışıklık durumuna göre değişebilmektedir<sup>10</sup>. Histopatolojik olarak kedi tırmığı hastalığı ile karıştırılabilir<sup>3</sup>.

Tularemi tanısında rutin laboratuvar testleri tanı koydurucu değildir. Tanıda direkt mikroskopik inceleme, bakterinin üretilmesi, seroloji, antijen tespiti ve moleküler yöntemler kullanılır. Kesin tanı bakterinin sisteinden zengin özel besi yerlerinde üretilmesiyle konulur. Tanıda en yaygın serolojik yöntem kullanılmaktadır. Serolojik testler ile bakteriyeye karşı oluşmuş antikorlar tüp aglütinasyon, mikroaglütinasyon testi, hemaglütinasyon ve ELISA testleri ile gösterilebilir. Tularemi antikorlar ikinci haftadan sonra pozitifleşir ve 4-5. haftalarda en yüksek düzeye ulaşır. Bu nedenle hastalığın erken döneminde serolojinin tanı değeri sınırlıdır. Son yıllarda PCR hastalığın erken dönemlerinde hızlı tanıda kullanılmaya başlanmıştır<sup>11</sup>.

### Aktinomikoz

Aktinomikoz başlıca *Actinomyces israelii*'nin neden olduğu kronik, süpüratif, granülomatöz bir hastalıktır. *A. israelii*, Gram-pozitif, aside dirençli olmayan, anaerobik veya mikroaerofilik, filamentöz dallanma gösteren bir bakteridir. Oral kavitenin normal florasında bulunup genellikle zararsızdır. Fakat mukozanın hasara uğraması ve başka bir patojen varlığında tehlikeli olabilir<sup>1,4,12</sup>. Aktinomikozun başlıca servilkofasiyal, torasik, abdominal ve pelvik formları bulunmaktadır.

Servikofasiyal form en sık görülen formudur. Travma özellikle de diş çekimi sonrasında submandibular veya supramandibular nodül veya şişlik şeklinde görülür. Deri mor ve palpasyonla sıcaktır. Sonradan fistül veya karakteristik sülfür granülleri bulunan sarı renkte eksuda ile birlikte ülserasyon görülebilir<sup>4,12</sup>. Primer kutanöz aktinomikoz oldukça nadir görülen bir formdur. *Actinomyces israelii* eksternal bir travma sonucunda deriye girer<sup>4</sup>.

Tanı histopatolojik olarak ve lezyondaki bakterinin kültür içinde üretilmesi ile konulur. Tanı koymak çoğu zaman güç olup tüberküloz, nokardiyazis, fungal enfeksiyonlar ve diğer kronik granülomatöz hastalıklarla karışabilir.<sup>12</sup>

### Nokardiyazis

Nokardia'lar aerobik, filamentöz, Gram-pozitif, atipik, aside dirençli bakteriler olup immünoşüpre hastalarda lokalize veya sistemik enfeksiyona neden olurlar. Nokardia cinsi, klinik önemi olan birkaç türe sahiptir. Bunların arasında, *N. brasiliensis* primer kutanöz enfeksiyon için ana patojen organizma olup *N. asteroides* ise genellikle fulminan sistemik enfeksiyon nedenidir. Klinik örneklerden nokardiyazisin izole edilmesi ve tür tespiti zordur.

Primer kutanöz nokardiyazisin üç farklı klinik varyasyonu mevcuttur: Süperfişiyal akut deri ve yumuşak doku enfeksiyonu, lenfokutanöz enfeksiyon ve miçetoma gibi derin enfeksiyondur<sup>13</sup>. Süperfişiyal tip yüzeysel inokülasyon sonrası olur ve püstül, apse veya selülit ile kendini gösterir. Miçetoma ise subkütan dokuya derin inokülasyon sonrasında olur ve çok sayıda boşaltma sinüsü vardır. Kronik seyirlidir<sup>4,14</sup>. Miçetoma diğer iki varyanttan daha yaygındır. Yetişkin, yalın ayak gezen erkeklerde miçetoma sık görülür. Lenfokutanöz veya sporotrikoid tipte



Resim 3. Tularemi (Doç. Dr. Didem Dinçer Rota arşivi)

ise inokülasyon bölgesinde papül veya püstül gözlenir. Sonrasında enfeksiyon lenfatikler yolu ile yayılır. Böylece lenfatik yayılım boyunca subkütan eritematöz nodüller ve derin bölgesel lenfadenopati gözlenir. Bu tip sıklıkla bahçıvan ve çiftçilerde üst ekstremitelerde görülür. Sekonder kutanöz nokardiyazis, özellikle pulmoner nokardiyazis olmak üzere viseral nokardiyazisin hematojen veya direkt yayılımı ile oluşur. İmmün sistemi baskılanmış hastalarda tek veya çok sayıda subkütan apse ve püstüllerle karakterizedir<sup>4</sup>.

### Botriyomikozis

Botriyomikozis nadir rastlanan kronik bakteriyel bir enfeksiyondur. Gram-pozitif organizmalar, özellikle de *Staphylococcus aureus* en sık etkenidir. Bunun yanı sıra *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus*, *Proteus*, *Peptostreptococcus* türleri, *E. coli*, alfa-hemolitik *Streptococci* ve *Neisseria catarrhalis*'in de botriyomikozis lezyonlarından izole edildiği bildirilmiştir. Hastalığın deriyi ve iç organları etkileyebilen bilinen iki formu mevcuttur. Kütanöz lezyonlar, soliter nodül, ülser veya drene olan sinüslerle karakterizedir ancak yaygın olan az sayıda olgu da bildirilmiştir.

Botriyomikozis gelişimi için yatkınlık yaratan nedenler tam olarak bilinmemektedir. Alkolizm, diabetes mellitus, travma, AIDS ve immünoşüpresif tedavilerin hastalığın ortaya çıkmasında etkili olabileceği bildirilmiştir.

Lezyonların histopatolojik incelemesinde dermiste yerleşmiş nötrofil lökositlerden zengin bir apse ile çevresinde granülasyon dokusu ve fibrin görülür. Apsede içinde yer alan ve hastalığa da ismini veren, üzüm salkımını hatırlatan granüller yer alır. Bu granülleri oluşturan filamentöz olmayan bakterilerdir. Granüllerin çevresinde yoğun eozinofilik bir materyal göze çarpar. Buna "Splendore-Hoeppli" fenomeni denir. Botriyomikozise özgü değildir.

Deride filamentöz bakteriler ve mantarlar drenaj gösteren kronik lokal enfeksiyonlara neden olabilirler. Klinik ve histopatolojik olarak benzerlik gösteren bu enfeksiyonlar miçetoma adı altında toplanmaktadır. Filamentöz bakterilerin neden oldukları aktinomiyçetoma, mantarların etken oldukları ise miçetoma olarak adlandırılmaktadır. Miçetomalar dermis veya subkütan dokuda süpüratif granümler içerisinde sülfür granüllerinin görülmesi ile karakterizedir. Botriyomikozis de klinik ve patolojik olarak miçetomalara benzerlik göstermektedir. Özellikle deride aktinomikozis ile ayırıcı tanısının yapılması gerekli olabilir. Tanısında ve diğer bahsedilen hastalıklardan ayırımında Gram boyamasında filamentöz olmayan bakterilerin görülmesi en önemli kriterdir. Etkenin kesin olarak belirlenebilmesi ve izole edilebilmesi için ise bakteri kültürleri gereklidir<sup>15</sup>.

### Spiroketler

Spiroketlerden sifiliz etkeni *Treponema pallidum* ve veneryal olmayan Pinta hastalığı etkeni *T. carateum* kronik granülomatöz hastalık nedeni olup diğer granülomatöz hastalıklarla ayırıcı tanıya girer<sup>3</sup>. Sifilizin hem ikinci evresinde hem de üçüncü evresinde granülomatöz reaksiyon görülmektedir. Sekonder sifiliz maküler, papüler veya daha nadir olmak üzere püstüller lezyonlar ile karakterize olup başlangıçta yaygın ve ayrı olan lezyonlar, sonrasında gruptaşmaya ve lokalize olmaya eğilimlidirler. Genellikle genç evredeki sifiliz lezyonları histolojik olarak granülomatöz özellik gösterse de erken evre lezyonlarında da granülomatöz reaksiyon görülebilir. Yüz bölgesi sekonder sifiliz lezyonları için en sık gözlenen lokalizasyondur. Lezyonlar annüler, akneiform, serpiginoz, polisiklik ve büyük şekilli olabilir<sup>4</sup>.



Tersiyer sifiliz lezyonları sifilitik tüberkülid veya gomdur. Tüberkülid, pembe-mor papül veya nodüldür. Haftalar aylar içinde, merkezinde atrofi ve skar bırakıp, periferik yayılım göstererek plağa dönüşür. Gom ise pembe-kırmızımsı, sert, subkütan nodül olarak başlar. Yumuşamadan sonra skar benzeri retraksiyon veya yapışkan sarımsı membranla kaplı ülser oluşabilir. Tüberkülid ve gom için en sık görülen lokalizasyon yüzdür<sup>4</sup>.

Sekonder sifiliz lezyonlarının histopatolojisi minimal infiltrasyondan dermis boyunca granümatöz infiltrasyona kadar değişiklik gösterir. Granümatöz infiltrasyon mononükleer hücre infiltrasyonu ile birlikte endotelial proliferasyon gösterir (Resim 4a, b). Tersiyer sifiliz lezyonlarının histopatolojisinde lenfositler, dev hücreler, fibroblastlar ve plazma hücreleri ile çevrili geniş bir gom nekrozu ve buna ek olarak küçük vasküler proliferasyonla birlikte endotelial ödem gözlenir. Patojen tespiti genelde başarısızdır. Az sayıda patojen tespit edilen durumlarda PCR bakılabilir. Şüpheli durumda serolojik testler önemlidir<sup>1,3</sup>.

#### Fungal enfeksiyonlar

Fungal enfeksiyonlar granümatöz reaksiyonların yaygın nedenleri arasında yer almakta olup lokalize ya da sistemik hastalıklar şeklinde kendini gösterir<sup>3</sup>. Periodic acid-Schiff veya Grocott's boyası ile mantar elemanlarının saptanması için seri doku kesitleri gerekir. Patojenin histolojik olarak alt sınıflamasının yapılması zordur. Bu fungal enfeksiyonların çoğuna PCR ile tanı konulabilmektedir veya kültür yapılabilir<sup>1,3</sup>.

#### Kerion

Kerion sıklıkla *Trichophyton verrucosum* ve *T. mentagrophytes*e bağlı olarak oluşan bir dermatofitozudur. Fungal antijenlere karşı yoğun immünolojik cevap etiopatogenezinde rol oynamaktadır. Püstül, apse, ülser ve skuamli ağrılı plak ve kiteller ile kendini gösterir. Sıklıkla ateş olmadan bölgesel lenfadenopati mevcuttur. Herhangi bir alanda lokalize olabilese de en sık saçlı deride gözlenir. Saçlı derideki olgular tedavi edilmezse skatrisyel alopsiyeye yol açar. Tanı potasyum hidrosit ile direkt

bakı veya kültür ile koyulabilir. Sabouraud dekstroza agarlı besiyerinde 3-4 haftada ürer. Histopatolojik incelemeye nadiren gereksinim duyulur<sup>4,16</sup>.

#### Majocchi granülomu

Majocchi granülomu diğer adı ile granüloma trichophyticum, sıklıkla *Trichophyton rubrum*'un etken olduğu, nadir görülen bir derin fungal enfeksiyondur. Diğer enflamatuvar tineaların aksine granülom ile sonuçlanan süpüratif folikülit olarak başlar. Sıklıkla yüz ve ekstremiteler gibi kıl bulunan alanlarda meydana gelir<sup>4,17</sup>. İki klinik tipi vardır: Foliküler tip sıklıkla bacaklarını tıraş eden genç bayanlarda gözlenir. Subkütan tip ise immün sistemi baskılanmış kişilerde plak, subkütan nodül veya apse şeklinde gözlenir. Mikolojik inceleme sorumlu organizmayı tespit etmek için gereklidir. Histolojik inceleme de tanıya yardımcı olur<sup>17</sup>.

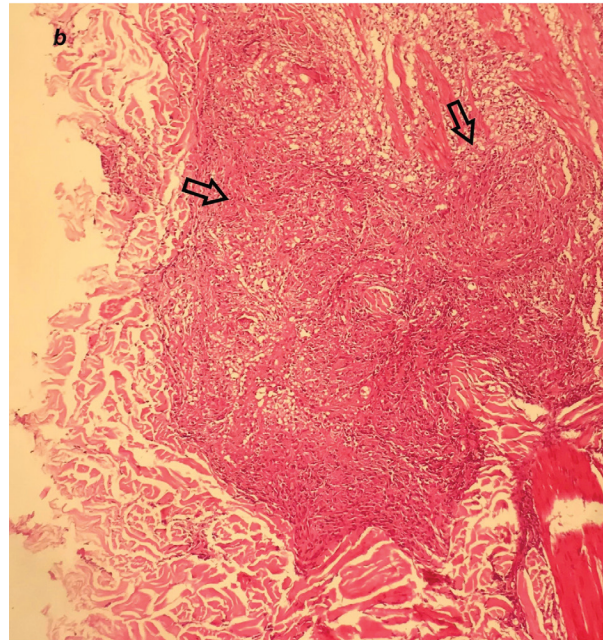
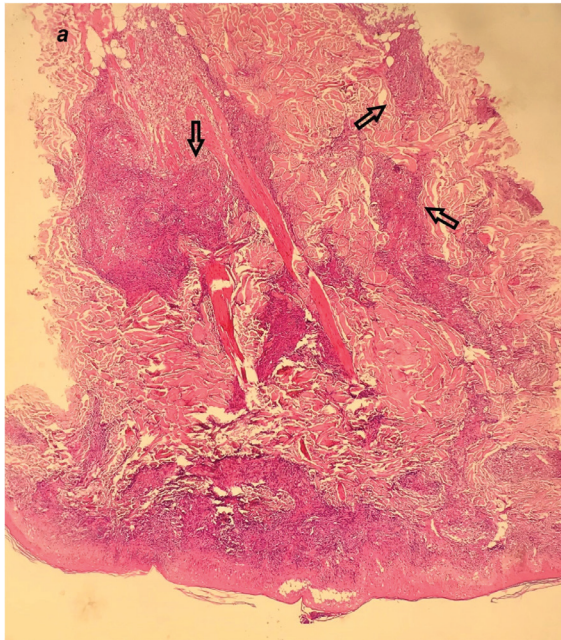
#### Kandida granülomu

Kandida sıklıkla keratinize dokuyu enfekte ederken immün yetmezlikli, diyabetli, veya travmatize olmuş deride subkütan dokuyu da enfekte edebilir. Derin kutanöz kandidiyazis; birinci aşamada kandidanın invazyonu, ikinci aşamada da kan yoluyla yayılması ile olur. *Candida albicans* en sık tespit edilen patojendir. Klinik bulgular ülser ve nodülden subkütan endürasyona kadar değişir. En sık yüz ve skalp bölgesinde gözlenir<sup>18</sup>.

#### Derin fungal enfeksiyonlar

Blastomikoz, koksidioidomikoz, kriptokok, histoplazmoz ve sporotrikoz kutanöz bulgular veren derin mantar enfeksiyonlarıdır. Bu dimorfik mantarlar hem immünitesi sağlam hem de immünitesi bozuk bireyleri etkilerler, fakat immünitesi bozuk bireylerde enfeksiyon daha şiddetli seyredir. Hem lokalize hem de sistemik hastalıklara neden olabilmektedirler. Sporotrikozis dışında derin mantar enfeksiyonları inhalasyon yoluyla da alınabilir.

Endemik bölgelere seyahat blastomikoz için risk oluşturmaktadır. B. dermatitis ilk sırada akciğer ikinci sırada deri olmak üzere bütün organlarda enfeksiyon oluşturur.



**Resim 4. (a, b)** Sekonder sifiliz. Derin dermiste interstisyel ve perifoliküler lokalizasyonlu siyah ok ile işaretli non-kazeifiye granülom formasyonları (Prof. Dr. Haldun Umudum arşivi)

Sporotrikoz, Sporotriks schenckii'den kaynaklanmaktadır. Sıklıkla toprakta ve bitkilerde bulunur. Diğerlerinden farklı olmak üzere deriye girdikten sonra hastalık yapar.

Her bir derin fungal enfeksiyonun nodüler, papüler, ülseratif ve verüköz lezyonlara neden olduğu bildirilmiştir. Lezyonlar yavaş büyümekte ve sıklıkla papül veya nodül şeklinde başlayıp plak şekline dönüşmekte ve ülser olmaktadır. Lezyonlar skar bırakarak iyileşir. Başlangıç lezyonu inokülasyon bölgesindedir. Aynı lenfatik traktus boyunca diğer lezyonlar görülür.

Sabouraud agar kültürü tanıda altın standarttır. Direkt mikroskopi yapılabilir ancak daha az duyarlıdır. Sporotrikozda etkeni göstermek zordur. Fakat özellikle lenfokutanöz formunda astreoid cisimcikler gösterilebilir. Koksidioidomikoz, kriptokokoz, histoplazmoz ve sporotikoz için serolojik testler mevcuttur. Histoplazmozis için idrarda antijen testi yüksek duyarlılığa sahiptir. Lateks aglütinasyon testi kriptokokoz için %90 duyarlılık ve spesifisiteye sahiptir<sup>18</sup>.

## Paraziter enfeksiyonlar

### Demodikoz

Saprotitik ektoparazit olan demodeks akarının *D. follicularum* ve *D. brevis* olarak iki tipi bulunmakta olup, sırasıyla; foliküler infundubulumda ve sebace/meibomian bezlerde yerleşirler.

Bu akarlar, sebace bezlerin yoğun olarak bulunduğu yüz, saçlı deri, boyun gibi bölgelere, yenidoğan döneminden itibaren yaşla artan sayıda kolonize olur. Tüm erişkinlerin %80-%100'ünde kolonize olsa da demodeks yoğunluğunun santimetrekarede 5'in üzerinde olması demodikoz olarak tanımlanır. Başta rozasea olmak üzere birçok hastalıkla karışabilen demodikoz; folikülit (pitriazis folliculorum), papülopüstüler eritem (rozase benzeri demodikoz), blefarokonjonktivit (demodektik blefarit) ve granülomatöz rozase benzeri demodikoz (demodikoz gravis) gibi klinik tablolara yol açar<sup>19</sup>.

Granülomatöz rozasea benzeri demodikozda (Resim 5), parazit (çoğunlukla *D. brevis*) dermis altına invazyonla granülomatöz yabancı cisim reaksiyonuna neden olabilir. Patolojisinde, merkezinde kazeöz nekrozu olan dermal granülomlar ve yabancı cisim dev hücrelerinin fagosite ettiği akar kalıntıları görülür<sup>20</sup>.

## Sonuç

Granülomatöz deri hastalıklarının etiopatogenezinde granülomatöz deri enfeksiyonları önemli bir yer tutmakta olup, granülomatöz deri hastalıklarının geniş ayırıcı tanı yelpazesinde akıldan bulundurulmalıdır.

### Etik

**Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

### Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: D.D.R., M.C.E., Konsept: D.D.R., Dizayn: D.D.R., Veri Toplama veya İşleme: D.D.R., M.C.E., Analiz ve Yorumlama: D.D.R., M.C.E., Literatür Arama: D.D.R., M.C.E., Yazan: D.D.R., M.C.E.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

**Finansal Destek:** Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.



**Resim 5.** Granülomatöz rozasea benzeri demodikoz (Doç. Dr. Didem Dinçer Rota arşivi)

## Kaynaklar

1. Mitteldorf C, Tronnier M: Histologic features of granulomatous skin diseases. *J Dtsch Dermatol Ges* 2016;14:378-87.
2. Guidry JA, Downing C, Tying SK: Deep fungal infections, blastomycosis-like pyoderma, and granulomatous sexually transmitted infections. *Dermatol Clin* 2015;33:595-607.
3. Zumla A, James DG: Granulomatous infections: etiology and classification. *Clin Infect Dis* 1996;23:146-58.
4. Günüşti S, Aksungur VL: Granulomatous disorders. *Clin Dermatol* 2014;32:47-65.
5. Scollard DM, Dacso MM, Abad-Venida ML: Tuberculosis and leprosy: Classical granulomatous diseases in the twenty-first century. *Dermatol Clin* 2015;33:541-62.
6. Basta-Juzbašić A, Čević R: Chancroid, lymphogranuloma venereum, granuloma inguinale, genital herpes simplex infection, and molluscum contagiosum. *Clin Dermatol* 2014;32:290-8.
7. Altınayaz HC: Lymphogranuloma venereum. *Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics* 2014;7:33-5.
8. Polat M, Parlak AH: Infections caused by Bartonella. *Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics* 2010;3:56-64.
9. Kılıç S: Tularemia: The pathogen and epidemiology. *Türkiye Klinikleri J Inf Dis-Special Topics* 2014;7:52-61.
10. Gül S, Yeşilyurt M: Tularemia: Clinical forms and the tularemia cases caused by tick bite. *Türkiye Klinikleri J Inf Dis-Special Topics* 2014;7:62-7.
11. Kaçmaz B: Tularemia: Diagnosis and Treatment. *Türkiye Klinikleri J Inf Dis-Special Topics* 2014;7:68-72.
12. Chatterjee RP, Shah N, Kundu S, Mahmud SA, Bhandari S: Cervicofacial actinomycosis mimicking osseous neoplasm: A rare case. *J Clin Diagn Res* 2015;9:ZD29-31.
13. Inamadar AC, Palit A: Primary cutaneous nocardiosis: A case study and review. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2003;69:386-91.
14. Saoji VA, Saoji SV, Gadegone RW, Menghani PR: Primary cutaneous nocardiosis. *Indian J Dermatol* 2012;57:404-6.

15. Erkin G, Boztepe G, Gököz Ö: Kronik Asemptomatik soliter nodül: Botriyomikozis. Türkiye Klinikleri J Dermatol 2006;16:190-3.
16. Singh S, Sondhi P, Yadav S, Ali F: Tinea barbae presenting as kerion. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2017;83:741.
17. Rallis E, Katoulis A, Rigopoulos D: Pubic Majocchi's granuloma unresponsive to itraconazole successfully treated with oral terbinafine. Skin Appendage Disord 2016;1:111-3.
18. Honda Y, Hattori Y, Terashima T, Manabe T, Tanabe H, Miyachi Y: Plantar wart-like Candida granuloma in a patient with myelodysplastic syndrome. J Dermatol 2017;44:e298-e9.
19. Cordan Yazıcı A, İkizoğlu G: Demodicosis. Türkiye Klinikleri J Med Sci 2019;39:231-6.
20. Hsu CK, Hsu MM, Lee JY: Demodicosis: A clinicopathological study. J Am Acad Dermatol 2009;60:453-62.