

Topikal Takrolimus Tedavisine Çok İyi Yanıt Veren Skar Sarkoidozu

Scar Sarcoidosis with an Excellent Response to Treatment with Topical Tacrolimus

Berna Aksoy, Hasan Mete Aksoy*, Onat Akın**, İsmail Yüksekol***

Özel Konak Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği, *Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Kliniği ve

***Göğüs Hastalıkları Kliniği, Kocaeli, Türkiye

**Patomed Patoloji Laboratuvarı, İstanbul, Türkiye

Özet

Büyük taklitçilerden birisi olan kutanöz sarkoidoz hala patogenezi tam olarak anlaşılamamış ve klinikte çok farklı şekillerde karşımıza çıkabilen bulmaca gibi bir klinik antitedir. Elli sekiz yaşında kadın hasta 35 yıl önce oluşan skarlarda 5 aydır ortaya çıkan kabarma yakınması ile polikliniğimize başvurdu. Dermatolojik muayenede farklı bölgelerdeki skarlarda kabarıklık şeklinde lineer bakır kırmızımorumsu plaklar ve diaskopide elma jölesi bulgusu tespit edildi. Alınan punch biyopsinin histopatolojik incelemesinde non-kazeifiye multifokal granulomatöz yapılar tespit edildi. Olguya yapılan incelemeler sonucunda evre I akciğer tutulumlu kutanöz skar sarkoidozu tanısı konuldu. Başlanan topikal takrolimus tedavisi ile altıncı haftadaki kontrolde lezyonlarda belirgin gerileme gözlemlendi ve 5 ay sonra nüks saptanmadı. Eski skarlarda infiltrasyon ile başvuran hastalarda skar sarkoidozu akla gelmesi gereken bir tanıdır ve mutlaka histopatolojik inceleme ile doğrulanmalıdır. Benzer hastalar sistemik tutulum açısından ayrıntılı inceleme yapıldıktan sonra kutanöz sarkoidoz için literatürde genelde bildirilen sistemik kortikosteroid yerine topikal takrolimus ile güvenli ve etkili bir şekilde tedavi edilebilir. (Türkderm 2011; 45: 219-21)

Anahtar Kelimeler: Sarkoidoz, skar, takrolimus, tedavi, topikal

Summary

As a great imitator, sarcoidosis is a puzzling clinical entity that can present with diverse clinical pictures and its pathogenesis is still unknown. A 58-year-old woman applied to our outpatient clinic with a complaint of swelling of scars in her body present for 5 months and her scars were present for 35 years. On dermatological examination, enlargement of scars was observed in different areas of the patient's body and these were seen as linear copper red-violaceous plaques with apple-jelly sign on diascopy. Histopathological examination of a punch biopsy specimen revealed non-caseating granulomatous structures. Following detailed examinations, the case was diagnosed as having scar sarcoidosis with stage I lung involvement. Significant regression of lesions was detected at 6th week follow-up examination after commencement of topical tacrolimus treatment and there was not any relapse of the lesions after 5 months of treatment. The diagnosis of scar sarcoidosis should be remembered in cases who apply with the finding of infiltration of old scars and this diagnosis must be confirmed by using histopathological examination. Instead of using systemic corticosteroids, which is reported frequently for the treatment of cutaneous sarcoidosis in the literature, such cases can be treated safely and effectively with topical tacrolimus following a detailed examination for detection of systemic involvement. (Türkderm 2011; 45: 219-21)

Key Words: Sarcoidosis, scar, tacrolimus, therapy, topical

Giriş

Sarkoidoz ilk olarak 1899 yılında Boeck tarafından deri lezyonları ile tanımlanmış ve sonrasında sistemik granulomatöz bir hastalık olduğu anlaşılmıştır.¹ Sarkoidoz patogenezi hala

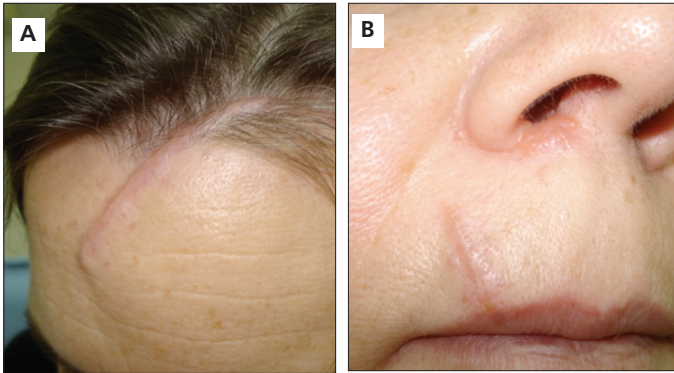
tam olarak anlaşılamamıştır.^{1,3} Büyük taklitçilerden birisi olan sistemik sarkoidozda görülen deri tutulumu olan kutanöz sarkoidoz ise pratikte çok farklı şekillerde karşımıza çıkabilen bulmaca gibi bir klinik antitedir.^{2,3} Kutanöz sarkoidoz lezyonları sıklıkla hastalığın başlangıcında mevcut olup tüm sarkoidoz has-

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Berna Aksoy, Özel Konak Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği, Kocaeli, Türkiye
Tel.: +90 262 318 70 70/1146 E-posta: bmaxsoy@myynet.com **Geliş Tarihi/Received:** 12.10.2010 **Kabul Tarihi/Accepted:** 23.11.2010

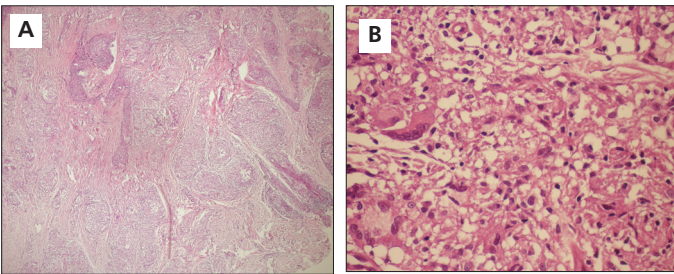
Türkderm-Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.
Türkderm-Archives of the Turkish Dermatology and Venerology, published by Galenos Publishing.



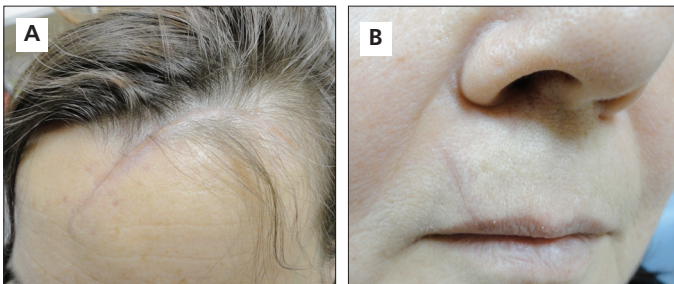
malarının %9-37'sinde görülür¹. Kutanöz sarkoidoz lezyonları özgül ve özgül olmayan kutanöz lezyonlar olarak sınıflandırılır.¹ Özgül olmayan sarkoidoz deri lezyonları genelde sarkoidozun akut bir bulgusu olup sistemik sarkoidozun daha iyi bir seyir sergileyebileceğini gösterir¹. Buna karşılık özgül olan deri lezyonları daha kötü bir prognozu belirler¹. Sarkoidozda asemptomatik olan deri lezyonlarının varlığı hastalığın daha erken dönemde ve kısa sürede tanı almasını sağlamaktadır¹. Skar sarkoidozu ise ender görülen özgül bir kutanöz sarkoidoz formudur.^{1,4} Sarkoidoz tedavisinde amaç semptomatik rahatlama, hastalık aktivitesini gösteren objektif parametrelerde düzelleme ve hastalık ilerlemesinin neden olacağı kronik maluliyetin önlenmesidir.⁵ Kortikosteroidler, antimalaryal ilaçlar ve metotreksat gibi standart tedavi seçeneklerine cevabın değişken olması ve toksisite riski nedeniyle alternatif tedavi seçenekleri araştırılmaktadır.⁵ Bunlardan kalsinörin inhibitörü olan takrolimusun topikal kullanımının özgül kutanöz sarkoidoz lezyonlarının tedavisinde etkili olabileceği daha önce bildirilen az sayıda olgu ile gösterilmiştir.⁶⁻¹¹



Resim 1. Olgunun alın (A), burun sağ vestibülde ve üst dudakta (B) bulunan kabark skar dokusu şeklindeki skar sarkoidozu lezyonları görülmektedir.



Resim 2. Histopatolojik incelemede tüm dermisi dolduran non-kazeifiye granülom yapıları (A) içinde lenfositik multinükleer dev hücreler içeren infiltrasyon (B) görülmektedir. [hematoxilen-eozin, X100 (A), X400 (B)]



Resim 3. Olgunun 6 haftalık topikal takrolimus tedavisi sonrası alın (A), burun sağ vestibülde ve üst dudakta (B) bulunan lezyonlarında belirgin gerileme görülmektedir.

Bu yazıda topikal takrolimus tedavisine iyi yanıt veren, ender görülen bir kutanöz sarkoidoz formu olan skar sarkoidozlu bir olgu sunulması amaçlanmıştır.

Olgu Sunumu

Elli sekiz yaşında kadın hasta polikliniğe yüzde ve dizde kabarıklık şikayetiyle başvurdu. Olgu aynı bölgelerde 35 yıl önce trafik kazası sonucu çeşitli skar oluştuğunu ve bu skarlarda son 5 yıldır kabarıklık geliştiğini belirtti. Bu kabarıklık gelişen skarlarda acıma ve hassasiyet mevcutken kaşıntı gibi başka bir şikayet bulunmamaktaydı. Olguya farklı merkezlerde hipertrofik skar tanısıyla çeşitli tedaviler önerilmişti. Olgunun sorgulamasında halsizlik ve unutkanlık varken öksürük, gece terlemesi, kilo kaybı gibi sistemik bulguları yoktu. Olgunun tıbbi öyküsünde guatr, serebral arter darlığı, boyunda herniye nukleozus pulpozus mevcuttu ve kendisi menopozdaydı. Dermatolojik muayenede alında, burun kökü sağda, üst dudakta, sağ burun girişinde ve sağ dizde bulunan tüm skarlarda kabarıklık ile kendisini gösteren lineer bakır kırmızı-morumsu renkte plak ve papüller mevcuttu (Resim 1). Tüm lezyonların diaskopisinde elma jölesi görünümü mevcuttu. Hastanın sağ dizde bulunan lezyonlarından kutanöz sarkoidoz ön tanısı ile biyopsi alındı. Histopatolojik incelemede dermiste non-kazeifiye multifokal granülomatöz alanlar içinde lenfositler ve histiositler mevcuttu (Resim 2). Olguya bu klinik ve histopatolojik özellikleri ile kutanöz skar sarkoidozu tanısı konuldu. Sistemik tutulum açısından yapılan değerlendirmelerde, parankim tutulumu olmamasına karşın bilateral hilar lenfadenopatilerle seyreden (radyolojik evre I) pulmoner sarkoidoz saptandı. Olguda bu bulgularla sistemik steroid tedavisi indikasyonu saptanmadığı için akciğer tutulumu açısından 6 aylık düzenli kontroller önerildi. Olgunun takiplerinde sistemik tutulumda ilerleme saptanmadı. Kutanöz lezyonlara yönelik başlangıçta mometazon furoat %0,1 merhem günde iki defa kullanması önerildi. Bir ay sonraki kontrolde olgu bu tedaviden hiç fayda görmemişti ve tüm lezyonları aynen devam etmekteydi. Bu nedenle topikal %0,1 takrolimus tedavisi başlandı. Altı hafta sonraki kontrolde herhangi bir yan etki olmadan olgunun tüm lezyonlarının kabarıklığında azalma ve elma jölesi görünümünde kaybolma saptandı (Resim 3). Olgu 5 ay sonrasında hala takip altındadır ve skarlarda tekrarlayan kabarma ya da akciğer bulgularında ilerleme saptanmamıştır.

Tartışma

Sarkoidoz sistemik bir hastalık olup herhangi bir organ ya da dokuyu tutabilir³. Sarkoidoz İskandinavlar ve Afrika kökenli Amerikalılarda en yüksek prevalansta ve kadınlarda biraz daha sık görülmektedir. Sarkoidoz insidansı her iki cinste 20 ila 29 yaş arası ve kadınlarda 50 yaş üstü olmak üzere iki pik gösterir. Günümüzde kabul edilen son etyopatogenetik mekanizmaya göre sarkoidoz genetik olarak yatkınlığı bulunan bir kişide henüz tam olarak tanımlanamamış çevresel bir antijenik uyarana maruziyet ile gelişen kronik bir immünolojik yanıt sonucunda oluşmaktadır. Sarkoidozda granülomatöz inflamasyon alanlarında yardımcı Th1 aracılı immünolojik yanıt belirginken periferik immün yanıtlar paradoks olarak baskılanmıştır.²

Kutanöz tutulum tüm sarkoidoz hastalarının kabaca üçte birinde görülür ve bu tutulum morfoloji, yayılım, seyir, klinik ilişki ve tedaviye yanıt açısından hastalar arasında belirgin şekilde heterojendir.^{3,12} Kutanöz sarkoidoz lezyonları non-kazeifiye granülomlar içeren özgül ve bu granülomları içermeyen, reaktif olduğu düşünülen özgül olmayan deri lezyonları şeklinde sınıflandırılmaktadır.^{2,4,12} Kutanöz sarkoidoz lezyonları

klirik ve histopatolojik olarak pek çok hastalığı taklit edebildiği için tanisal yaklaşım tam bir muammadır.³ Kutanöz sarkoidozda tanı uyumlu klinik ve radyolojik bulguların ışığında histopatolojik olarak nekrotizan olmayan, epitelioid hücreli granülomların varlığında diğer potansiyel etyolojiler dışlanarak konulabilir.^{3,4,12} Tüm biyopsi materyalleri mutlaka mikobakteriyel ve fungal ajanlar açısından değerlendirilmelidir.¹ Ayrıca sarkoidal granülomların histopatolojik olarak yabancı cisim tipi granülomlardan da ayırt edilmesi gerektiği unutulmamalı ve biyopsi materyallerine polarize ışık mikroskopisinin uygulanması bu nedenle yararlı olacaktır.¹³ Olgumuzda yabancı cisim granülomasını dışlayan bulgular arasında mevcut çok çekirdekli dev hücrelerin Touton veya Langhans tipinde olması, yabancı cisim tipi dev hücrelerin saptanmaması ve polarize ışık mikroskopisi ile yapılan incelemede herhangi bir yabancı cisim veya kristal polarizasyonu görülmemesi bulunmaktadır. Mevcut bulguların ışığında olgumuzda tanı sarkoidoz ile uyumlu olarak görülmektedir.

Başlangıçta sistemik tutulum bulunmasa da tüm kutanöz sarkoidoz hastalarında tanıyı takibeden 3 yıl içinde iç organ hastalığı gelişir.⁴ Bu nedenle tüm hastalar başlangıçta sistemik tutulum açısından değerlendirilmeli ve düzenli aralıklarla bu açıdan takip edilmelidirler.⁴ Kutanöz sarkoidozda tedavi genelde topikal, intralezyoner veya sistemik steroidler ile yapılır.^{4,12} Kutanöz sarkoidoz tedavisinde ayrıca tetrasiklin türevleri, antimalaryal ilaçlar (klorokin ve hidroksiklorokin), metotreksat, biyolojik ajanlar (Tümör Nekrozis Faktör- α inhibitörü olan talidomid, infliksimab, etanersept ve adalimumab), izotretinoin ve pentoksifilin de başarılı sonuçlar vermektedir.^{4,12} Olgumuzda da olduğu gibi saptanan akciğer tutulumu her zaman tedavi gerektirmeyebilir.⁵ Olgumuza da akciğer sarkoidozu için herhangi bir sistemik tedavi önerilmedi ve takiplerinde de akciğer tutulumunda ilerleme saptanmadı.

Skar sarkoidozu var olan bir skar dokusunun sarkoidal granülomlar tarafından infiltre edilmesi sonucunda skar dokusunun kalınlığının artması ile daha eritemli veya viyolese renk alması ile karakterizedir ve %2,9 gibi bir oranla ender görülür.^{4,14} Skar sarkoidozu sadece travmatik ya da cerrahi skarlarda reaktivasyon şeklinde değil aynı zamanda eskiden yapılan kan alma, intramusküler enjeksiyon, alerji tedavisi noktalarında, dövmelelerde ve hepes zoster skarlarında da görülebilir.^{4,14,15} Skar sarkoidozu tanısı çoğunlukla hipertrofik skarlarla karıştırıldığı ve sarkoidozun da intralezyoner steroid tedavisine yanıt vermesi nedeniyle atlanır.⁴ Bu nedenle ender görülen bu sarkoidoz türü eğer inaktif bir skarda beklenilmeyen bir değişime veya genişleme görüldüğünde şüphelenilmeli ve histopatolojik inceleme ile mutlaka değerlendirilmelidir.^{4,15} Geniş olgu çalışmaları eksikliğine rağmen bu sarkoidoz çeşidi sistemik hastalık ile daha az ilişkilidir.⁴ Skar sarkoidozu sıklıkla yavaş ve spontan olarak gerileme gösterir.¹ Ancak olgumuzun topikal kortikosteroid tedavisine hiç yanıt vermeyen lezyonlarının 6 hafta gibi bir sürede topikal takrolimus tedavisi ile gerilemesi bu durumun spontan bir gerileme olamayacağını açıkça göstermektedir. Topikal takrolimusun olgumuzda var olan skar sarkoidozunda hızlı, güvenli ve etkili bir tedavi seçeneği olduğu görülmüştür.

Topikal takrolimus tedavisinin topikal steroid tedavisine yanıt vermeyen yüzde yerleşmiş^{6,9}, dizde yerleşmiş likenoid tipte¹⁰ ve sistemik steroid tedavisine yanıt vermeyen kaşa uygulanmış dövme skarında yerleşmiş¹¹

kutanöz sarkoidoz lezyonlarında etkinliği gösterilmiştir. Topikal takrolimus tedavisinin kutanöz sarkoidozda etkisini yardımcı Th1 hücrelerinin aktivasyonu, sitokin salınımı ile T hücreler ve makrofajlar tarafından TNF- α salınımını engelleyerek gösterdiği düşünülmüştür.⁶ Ancak son zamanlarda sarkoidoz gibi granulomatöz hastalıkların biyopsilerinde artmış Gli-1 onkogen sunumu gösterilmiştir.¹⁶ Gli-1 Hedgehog sinyal yolağında rol alan bir transforme edici transkripsiyon faktörüdür ve bazal hücreli karsinoma patogenezinde yer almaktadır.¹⁶ Gli-1 inhibitörü olan topikal takrolimus gibi kalsinörin inhibitörlerinin olgu sunumları ile kutanöz sarkoidozda gösterilen etkininin temelinde bu mekanizma yatıyor olabilir.^{2,16} Var olan eski skarlarda kısa zamanda gelişen infiltrasyonu ile başvuran hastalarda skar sarkoidozu akla gelmesi gereken bir tanıdır ve mutlaka histopatolojik inceleme ile doğrulanmalıdır. Sunulan olgudan da görüldüğü gibi benzer hastalarda sistemik tutulum açısından inceleme yapıldıktan sonra kutanöz sarkoidoz için literatürde genelde bildirilen sistemik kortikosteroid tedavisinin yerine topikal takrolimus güvenli ve etkili bir tedavi yöntemi olabilir.

Kaynaklar

1. Marchell RM, Judson MA: Chronic cutaneous lesions of sarcoidosis. Clin Dermatol 2007;25:295-302.
2. Ali MM, Atwan AA, Gonzalez ML: Cutaneous sarcoidosis: updates in the pathogenesis. J Eur Acad Dermatol Venereol 2010;24:747-55.
3. Tchernev G, Patterson JW, Nenoff P, Horn LC: Sarcoidosis of the skin-a dermatological puzzle: important differential diagnostic aspects and guidelines for clinical and histopathological recognition. J Eur Acad Dermatol Venereol 2010;24:125-37.
4. Lodha S, Sanchez M, Prystowsky S: Sarcoidosis of the skin: a review for the pulmonologist. Chest 2009;136:583-96.
5. Badgwell C, Rosen T: Cutaneous sarcoidosis therapy updated. J Am Acad Dermatol 2007;56:69-83.
6. Katoh N, Mihara H, Yasuno H: Cutaneous sarcoidosis successfully treated with topical tacrolimus. Br J Dermatol 2002;147:154-6.
7. De Francesco V, Cathryn AS, Piccirillo F: Successful topical treatment of cutaneous sarcoidosis with macrolide immunomodulators. Eur J Dermatol 2007;17:454-5.
8. Gutzmer R, Völker B, Kapp A, Werfel T: Successful topical treatment of cutaneous sarcoidosis with tacrolimus. Hautarzt 2003;54:1193-7.
9. Green CM: Topical tacrolimus for the treatment of cutaneous sarcoidosis. Clin Exp Dermatol 2007;32:457-8.
10. Vano-Galvan S, Fernandez-Guarino M, Carmona LP, Harto A, Carrillo R, Jaén P: Lichenoid type of cutaneous sarcoidosis: great response to topical tacrolimus. Eur J Dermatol 2008;18:89-90.
11. Landers MC, Skokan M, Law S, Storrs FJ: Cutaneous and pulmonary sarcoidosis in association with tattoos. Cutis 2005;75:44-8.
12. Metin A, Uğraş S, Çalka Ö, Cesur Y: Çocukluk çağında görülen bir kutanöz miliyer sarkoidoz olgusu. Türkderm 2002;36:138-41.
13. Fernandez-Faith E, McDonnell J: Cutaneous sarcoidosis: differential diagnosis. Clin Dermatol 2007;25:276-87.
14. Sorabjee JS, Garje R: Reactivation of old scars: inevitably sarcoid. Postgrad Med J 2005;81:60-1.
15. Hong YC, Na DJ, Han SH, Lee YD, Cho YS, Han MS: A case of scar sarcoidosis. Korean J Intern Med 2008;23:213-5.
16. Macaron NC, Cohen C, Chen SC, Arbiser JL: gli-1 Oncogene is highly expressed in granulomatous skin disorders, including sarcoidosis, granuloma annulare, and necrobiosis lipoidica diabetorum. Arch Dermatol 2005;141:259-62.