**ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**

**2015-2016 EĞİTİM-ÖĞRETİM YILI**

**DERS NOTU FORMU**

**DERSİN ADI:Bağ Dokusu Hastalıklarının Deri Bulguları**

**DERSİ VEREN ÖĞRETİM ÜYESİ:** Prof. Dr. Pelin Koçyiğit, Prof. Dr. Nisa Akay

**DÖNEM:** V

**DERSİN VERİLDİĞİ KLİNİK STAJ:** Deri ve Zührevi Hastalıkları

|  |
| --- |
| **KLİNİK STAJLAR İÇİN;**  **DERSİN DÜTF ÇEKİRDEK EĞİTİM PROGRAMINDAKİ ÖĞRENME DÜZEYİ:**  **T TT□ XÖn tanı □A □İ K□** |

|  |
| --- |
| **DERS İÇİN BİLİNMESİ GEREKEN ÖN BİLGİLER**   1. Elemanter lezyon bilgisi 2. Epidermisin ve dermisin histolojik yapısı |

|  |
| --- |
| **ÖĞRENME KAZANIMLARI**  Erken bulgusunu deride veren sistemik bağ dokusu hastalıklarını tanır ve hastaları ilgili bölümlere yönlendirir. |

|  |
| --- |
| **DERSİN İÇERİĞİ**  Lupus eritematosus (Diskoid lupus eritematosus, subakut lupus eritematosus, sistemik lupus eritematosus)  Dermatomyozit,  Morfea ve progresif sistemik sklerozda deri bulguları. |

|  |
| --- |
| **DERS NOTU**  LUPUS ERİTEMATOZUS  Lupus Eritematozus kutanöz lupus eritematozus ve sistemik lupus eritematozus olmak üzere 2’ye ayrılır. Kutanöz lupus eritematozus ise kronik kutanöz lupus eritematozus, subakut lupus eritematozus ve akut kutanöz lupus eritematozus olmak üzere 3 farklı şekilde karşımıza çıkabilir.  DLE kutanöz lupus eritematozusun en sık görülen formudur. Kadınlarda erkeklere oranla 2-4 kat daha fazla görülür. Hastalığın başlangıcı sıklıkla 20-40 yaş arasındadır. Olguların çok büyük bir kısmında hastalık deride lokalize kalır ancak %5 oranında olgularda zaman içinde sistemik lupus eritematozus gelişebilir.  DLE’un etyopatogenezi henüz açıklığa kavuşturulamamıştır. Bugün üzerinde durulan görüşlerden biri DLE’un genetik predispozisyonu olan olgularda UV ışınları başta olmak üzere çeşitli çevresel faktörlerin etkisi ile epidermal hücre ölümü görülen, ve bu hücre ölümünü takiben çeşitli intranükleer antijenlerin açığa çıkması ve bunlara karşı otoantikorların oluşması ile karakterli bir otoimmün hastalık olduğudur. Hastalıkta Ro, La, snRNP, dsDNA gibi intranükleer antijenlere karşı gelişen antikorlar ANA testi ile saptanmaktadır.  Diskoid lupus eritematozusda lezyonlar çoğunlukla yüzde özellikle alın, burun ve yanaklarda daha nadir olarak göz kapakları ve kulaklarda lokalizedir. Daha nadir olarak bazı olgularda hastalığın yüz dışında gövde ve ekstremitelerde de yaygın olduğu gözlenir. Yaygın lezyonu olan olgularda SLE gelişme şansı biraz daha yüksektir.  Lezyonlar eritem, hiperkeratoz ve atrofi ile karakterizedir. Lezyonlar eritemli papül ve plaklar olarak başlarlar. Plaklar periferal olarak çevreye doğru büyüyerek diskoid lezyonlar oluştururlar. Ortalarında sıkıca yapışık skuamlar vardır. Bu skuamlar üzerine bastırıldığında veya kaldırılmaya çalışıldığında ağrılıdır. Skuam kaldırıldığında folikül ağızlarına doğru hiperkeratotik tıkaçların olduğu görülürki bu görüntüye çivi belirtisi adı verilir. Zamanla lezyonların ortası deprese atrofik görünüm alır. Pigment değişiklikleri ve telenjiekteziler görülür. Baş saçlı deriye yerleştiğinde skatrisyel alopesi nedenidir. DLE lezyonlarının atrofik skatrislerinin üzerinde yıllar sonra skuamöz hücreli karsinoma gelişebileceğinden hastaların bu yönden de takibi gereklidir.  Bazı lezyonlar ise nodüler üzerleri hiperkeratotik olup bu görünümleri ile keratoakantomayı veya hipertrofik aktinik keratozu andırırlar bunlara hipertrofik lupus eritematozus adı verilir.  Diskoid lupus eritematozus oral mukoza başta olmak üzere mukozalara da yerleşim gösterebilir. Oral mukozada en sık bukkal mukoza ve damak etkilenir. Eritemli hiperkeratotik lezyonlar ve erozyonlar görülebilir.  Diskoid lupus eritematozusda lezyonlardan yapılan immunhistokimyasal yöntemle dermoepidermal bileşkede IgG ve c3 depolanması gözlenir. Normal deride ise immun depolanma gözlenmez. Normal deride saptanan immun depolanma SLE göstergesidir.  Laboratuar bulgular sistemik lupus eritematozusdaki kadar zengin değildir. %25 oranında ANA pozitifliği saptanabilir. DLE’lu olgularda %5 oranında SLE gelişirken, SLE’lu olgularda %20 oranında diskoid lezyonlar görülür. Genellikle DLE lezyonu olan SLE’lu olgularda prognoz iyidir. Raynaud fenomeni ve artrit sıklıkla birlikte görülürken renal tutulum nadirdir.  AT: Polimorf ışık erüpsiyonu, akne rosacea, seboreik dermatit, psoriasis, aktinik keratoz, pemfigus eritematozus, tinea corporis, lupus vulgaris, sarkoidoz ile yapılmalıdır. Baş saçlı deriye yerleştiğinde ise liken planus başta olmak üzere skatrisyel alopesiye neden olabilen tüm diğer hastalıklar düşünülmektedir.  Tedavi:  Standart sistemik tedavi antimalaryal tedavidir. Hidroksiklorokin 200 mg/gün veya klorokin sülfat 250mg/gün verilir. Retinal toksisite yönünden hastaların dikkatli takibi ve 3 ayda bir göz bölümünce değerlendirilmeleri gereklidir. Asitretin ve isotretinoin tedavisi ile de başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Sistemik steroid tedavisi günümüzde tartışmalıdır. Genel kanı sistemik tutulum olmadıkça sadece kutanöz lezyonlar için kullanılmamaları yönündedir. Bazı olgularda kısa süreli olarak kullanılabilir.  Topikal tedavide topik steroid tedavisi faydalıdır. Erken dönem lezyonların skatris oluşmadan tedavi edilmesi gerektiği için yüz lokalizasyonunda bile olsa yüksek potent steroidlerin kullanılması gereklidir. Steroid tedavisi intralezyonel olarak da yapılabilir. Triamcinolone acetonide içeren kenakort amp (40mg) 5-10 mg/ml olacak şelikde sulandırılarak intralezyonel olarak uygulanır.  Tüm hastalarda proflaktik olarak UVA ve UVB için yüksek koruma faktörü içeren güneşten koruyucuların kullanılması gereklidir. Subakut kutanöz lupus eritematozus Fotosensitivitenin fazla olduğu, skatris bırakmadan iyileşen yaygın lezyonlarla seyreden, annuler ve psöriasiform papüloskuamöz lezyonlarla karakterize lezyonların izlendiği kutanöz lupus eritematozusdur. Omuzlar, sırt, göğüs, üst ekstremitelerin ekstansör yüzeyleri sıklıkla etkilenen bölgelerdir. Olgularda yüksek oranda antiRoSSA ve antiLaSSB antikor pozitifliği vardır. Artralji, myalji, halsizlik, subfebril ateş, izlenebilir. Olguların %50’si SLE kriterlerini tamamlar. Sistemik tutulum DLE’a göre daha sıktır ancak prognoz SLE’a göre daha iyidir. Tedavide antimalaryaller ve dapson kullanılır. Akut kutanöz lupus eritematozus Aktif sistemik lupus eritematozusu olan olgularda yüzde malar bölgede veya güneş gören diğer bölgelerde görülen eritemli lezyonlardır. Dermatomyozit, akne rosacea, kontakt dermatit, erezipel gibi hastalıklarla ayırıcı tanı yapılmalıdır. Sistemik lupus eritematozus Sistemik lupus eritematozus genetik (monozigotik ikizlerde sık görülüyor), viral(bazı retrovirüsler), hormonal ve çevresel (UV)faktörlerin etkisi ile ortaya çıkan çeşitli immunolojik değişikliklerle kendini gösteren bir sistemik vaskülittir. Hastalığın tanısında çeşitli otoantikorların varlığı büyük önem taşır ancak bu antikorların patogenezdeki yerleri henüz açık değildir. Genel olaral antidsDNA içeren immunkomplekslerin böbrek, SSS, deri ve serosalardaki vaskülitten sorumlu olduğu düşünülmektedir.  American Collage of Rheumatology’nin SLE tanı kriterlerine göre aşağıda belirtilen 11 kriterden 4’ü SLE tanısı için yeterlidir.  Sistemik lupus eritematozus tanısında ARA kriterleri  Klinik bulgular   1. Malar rash 2. Diskoid lezyonlar 3. Fotosensitivite 4. Oral ülserasyonlar 5. Artrit.(olguların büyük kısmında artralji vardır. Eklemde genellikle ağrı vardır şişlik yoktur ancak poliartrit tablosu da görülebilir). Sıklıkla proksimal interfalangial ve metakarpafalangial eklemler etkilenir. 6. Serozit (pleurit veya perikardit) 7. Renal yetmezlik (günde >0.5g dan fazla proteinüri) 8. SSS bozukluğu (epilepsi veya psikotik reaksiyon)  Laboratuar bulgular  1. Hematolojik bozukluk (hemolitik anemi, lökopeni(<4000), lenfopeni(<1500) veya trombositopeni) 2. İmmunolojik bozukluk ( Anti dsDNA pozitifliği-oldukça spesifik, olgularda %40-90 oranında saptanır-, yalancı VDRL pozitifliği) 3. ANA pozitifliği 4. Hastalarda bu tanı kr,terleri dışında periungual telenjiekteziler, difüz nonskatrisyel alopesi, digital gangrenler, raynaud fenımeni, lökositoklastik vaskülit ve ürtikeryal vaskülit bulguları olabilir.   Laboratuar olarak sedimentasyon yüksekliği vardır. Poliklonal hipergamaglobulinemi izlenir. Kryoglobulin pozitifliği, RF pozitifliği saptanabilir. Akut faz reaktanları artmıştır. Özellikle CNS ve renal tutulumu olanlarda dolaşımda immunkompleksler saptanabilir. Bu olgularda özellikle kompleman düzeylerinde düşüklük görülür. Antikardiolipin antikor pozitifliği ve antifosfolipid antikor pozitifliği izlenir.  Tedavide UV ışınlarından, fiziksel ve emosyonel stresden korunmak, özellikle aktivasyon dönemlerinde yatak istirahati önemlidir. Önemli organ tutulumu yoksa deri bulguları, artrit ve serozit bulguları varsa antimalaryaller ve nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar yeterli olabilir. Ancak eğer renal veya CNS gibi önemli tutulumlarda sistemik steroidler ve azatioprin, siklofosfamid gibi immunsupresiflerle tedavi edilir.  **DERMATOMYOZİTİS**  Dermatomyozitis genellikle 40-60 yaşlarında başlayan kadınlarda 2-3 kat daha fazla görülen deri ve kasda inflamatuar değişikliklerle seyreden oldukça nadir otoimmün bir hastalıktır. Hedef organlar kas ve deridir. Polimyozitle birlikte tipik deri değişikliklerinin izlendiği bir hastalıktır. Viral enfeksiyonların kas liflerinde dejenerasyon yaparak yeni antijenleri açığa çıkardığı ve bunların immun yanıtı tetikleyebileceği üzerinde durulmakla birlikte etyopatogenez çok net değildir.  Dermatomyozitle internal malignite arasındaki ilişki üzerinde uzun yıllardır durulmaktadır. Genellikle özellikle 45 yaş üzerindeki hastaların malignite açısından yüksek risk taşıdığı kabul edilmektedir. Malignite dermatomyozit klinik bulguları ortaya çıkmadan saptanabilir bazen her iki hastalığın başlangıçı birliktedir bazen de malignite dermatomyozitten sonra gelişebilir. Malignite ve dermatomyozitilişkisini kanıtlayan bulgu malignitenin tedavisi ile dermatomyozit bulgularının gerilemesi ve relapsda tekrar aktivasyon göstermesidir. Erkeklerde AC ve GİS maligniteleri en sık görülürken kadınlarda meme ve over tümörlerine en sık rastlanır.  Klinik bulgular: Hastaların çoğunda fotosensitivite gözlenir. Yüzde simetrik yerleşimli eritem ve ödem tipiktir. Klasik bir klinik bulgu üst gös kapaklarını içine alan mor renkli eritem ve ödemdir ki bu bulguya heliotrop işareti denilir. Eritem ve ödem şal şeklinde göğüse ve sırta iner. Periorbital bölge, yanaklar diz dirsek el sırtları ve tırnak yatağında da mor renk değişikliği izlenebilir. Zamanla parmakların dorsal yüzünde metakarpafalangial ve interfalangial eklemlerinin üzerinde kırmızı-mor renkli papül ve plaklar gelişir ki bu karakteristik lezyonlara Gottron papülleri ismi verilir. Periungual eritem ve telenjiektaziler vardır. Güneş gören bölgelerde difüz poikilodermik değişiklikler meydana gelebilir. Hastalıkta başlangıç döneminden itibaren periartiküler subkutan kalsifikasyonlar görülür. Sklerodermada ise bu kalsifikasyonlar ileri dönemlerde olur.  Sistemik bulgular: Genellikle başlangıç ateş, halsizlik ve güçsüzlük şeklindedir. Ekstremitelerin proksimal kasları ilk etkilenen kaslardır. Başlangıç şikayetleri genellikle saçını tarayamama, oturduğu yerden kalkmada zorlanma, merdiven çıkamama şeklindedir. Yine kas tutulmasına bağlı olarak disfaji, dispne, disfoni görülebilir. Myokardit, kardiomyopati ve aritmiler görülebilir.  Laboratuar bulgusu olarak sedimentasyon yüksekliği vardır. Ancak daha önemlisi kas hasarını gösteren kas enzimlerinde artış olmasıdır. ANA %50 oranında pozitif bulunur. AntiMi-2 antikorları hastalık için spesifiktir ancak hastaların ancak %10-30’unda pozitiftir.  Dermatomyozitin tanı kriterleri   1. Proksimal kaslarda kuvvet kaybı 2. Kreatin fosfokinaz, aldolaz, laktik dehidrogenaz ve transaminaz düzeylerinde artış 3. Kas biopsisinde myozit bulguları 4. Elektromyelografide myozit ile uyumlu bulgular 5. Karakteristik deri lezyonları   Bu bulguların en az 3’ünün bulunması tanı için yeterlidir.  Dermatomyozitis en çok fotoallerjik reaksiyonlar, SLE başta olmak üzere diğer otoimmün hastalıklarla karışır.  Tedavide 1-2 mg/kg steroid tedavisi verilir. Prednisiolon tercih edilmelidir çünkü deksametazon ve triamsinolon gibi uzun etkili kortikosteroidlerin myozit yapıcı etkisi daha fazladır. Kas enzimlerinin düzeyine göre doz ayarlaması yapılır. Steroidle kombine olarak MTX, azatioprin ve siklofosfamid kullanıldığında daha başarılı sonuçlar elde edilmektedir.  Deri lezyonaları için topikal steroid tedavisi faydalı olabilir. Profilaktik olarak mutlaka güneşten koruyucuların kullanılması gereklidir. Hastalığın aktif olduğu dönemde yatak istirahati gereklidir ancak inflamasyon azaldıktan sonra fizik tedavi ve rehabilitasyon hastanın yaşam kalitesini arttıracaktır.  Skleroderma  Sklero yunancada skleros: sert derma: deri sert deri anlamına gelmektedir. Skleroderma derinin kalınlaşması ve fibrozisi ile karakterize bir konnektif doku hastalığıdır. 2 formu vardır. Lokalize skleroderma (morfea) ve progresif sistemik skleroz. Morfeada sklerotik değişiklikler sadece deri ve subkutan doku ile sınırlıdır ancak bazı olgularda kas hatta kemik dokusu bile etkilenebilir.  Lokalize skleroderma kadınlarda 3 kat daha fazla görülür. En çok 20-40 yaşları arasında izlenir. Morfea lezyonların morfolojik özelliklerine ve dağılımına göre 6 tipe ayrılır. En çok görülen klinik tipi plak tip morfeadır.   1. Plak tip morfeada lezyonlar yuvarlak veya oval endure lezyonlardır, birleşerek irregüler konfigurasyonlar oluşturabilir. Plak tip morfea vücudun herhangi bir yerine yerleşebilir. Eritemli ödemli bir makul olarak başlar zamanla bu makulun ortası balmumu gibi sararır, zamanlada ortası fildişi gibi beyazlaşır. Kenarında izlenen leylak rengi halka oldukça tipiktir. Pembe-kırmızı renktedir. Eğer plak tip morfea baş saçlı derisine yerleşirse skatrisyel alopesiye neden olur. 2. Guttat tip morfea: Vücudun heryerine yerleşebilir. Lezyonlar küçük ve yüzeyeldir. Mum damlası şeklinde lezyonlardır. Etraflarındaki leylak renkli halka çok iyi görülmez. 3. Lineer tip morfea en çok alt-üst ekstremitelere ve başın frontal bölgesine yerleşir.Ekstremitelerde ise subkutan doku ve kaslarda atrofi ve deride skleroz ile trofik bozukluklara ve kontraktürlere yol açar. Çocuklarda ekstremitenin normal gelişmesini etkileyebilir. Yüzde alında olduğunda ise kılıç darbesi görüntüsü verir(en caup de sabre). Baş saçlı derisine doğru lezyon ilerlerse skatrisyel alopesi yapar. 4. Segmenter tip morfea: Yüzün bir yarısına yerleşir. Yüzde hemiatrofi ve asimetri yapar. 5. Generalize morfea: Burda 4 klinik tip birarada bulunabilecek şekilde vücutta yaygın lezyonlar izlenir. 6. Subkutan morfea çok nadir görülür. Plakların sınırları çok belirgin değildir. Deri kalınlaşmış ve alttaki fascia ve kasa yapışmıştır, yüzey düz ve parlaktır.   AT: Rengi nedeni ile vitiligo ile karışabilir ancak vitiligoda skleroz yoktur ve çevresinde hiperpigmentasyon vardır. Skleroz nedeni ile skatrislerle karışabilir. Örn: Skatrisyel tip BCC ile karışabilir.  Tedavide kenardaki aktif kısıma topik veya intralezyonel kortikosteroid, kolşisin, D-penisillamin kullanılabilir.  Progresif Sistemik Sklerosis  Progresif sistemik sklerozda deri ve subkutan dokunun yanında viseral organlarda da tutulum vardır. Çoğunlukla Raynaud fenomeni ile başlar. Raynaud fenomeni deri lezyonlarından aylar veya yıllar önce başlayabilir. Ekstremitelerde başta soğukta beyazlaşma sonra siyanoz daha sonra da reaktif hiperemi gelişir. Deride skleroz morfeadaki gibi lokalize ve keskin sınırlı değildir. Yüz ve ellerden yani akral bölgelerden başlayan skleroz zamanla önkollara doğru yayılım gösterir Erken dönemde deride gode bırakmayan ödem ve zamanla skleroz gelişir.. Hastaların 1/3’ünde eklem ağrıları vardır. Zamanla yüzde doğal çizgiler silinir. Dudaklar, alın derisi incelir. Burun sivrilir. Ağızda daralma meydana gelir. Ağız etrafında çevreye doğru radial çizgiler oluşur. Yüzde maske yüzü vardır. Mimikler kaybolur. Yüzde telenjiektaziler, dudak ve dilde hemanjiomlar oluşur. Ellerde sertlik ve sklerodaktili olur zamanla kontraktürler ve pençe eli görünümü oluşur. Parmak uçları ve interfalangial eklem üzerlerinde ülserasyonlar gelişir. Yaygın hiperpigmentasyon meydana gelir. Periungual kapiller dilatasyonlar gözlenir. ileri dönemlerde falanksların palmar yüzünde ve dirseklerde kalsinizis kutisler meydana gelir.  PSS de sadece deride değil çeşitli organlarda da bulgular vardır. Ösefagusun tutulması ile yutma güçlüğü gelişir. Ösefagusda submukozal fibrozise bağlı ösefagusun motilitesi bozulmuştur. GİS lezyonları sonucunda malabsorbsiyon ve ileus tablosu gelişebilir. AC de interstsiyel fibrozis, dispne ve cor pulmonale gelişir. En ciddi etkiler böbrek tutulumuna bağlı görülür. Arterlerde adventisyal fibrozis ile hipertansiyon, üremi, ve renal yetmezlik gelişir. Fatal seyredebilir. Myocard tutulumu görülebilir.  Sklerodermanın patogenezi de SLE gibi henüz açıklığa kavuşmamıştır. Hastalıkta vasküler bulgular, kollagen matrix değişiklikleri ve serolojik bulgular saptanmakla birlikte etyopatogenezdeki yerleri ve önemleri çok iyi bilinmemektedir.  Vasküler değişiklikler: Prekapiller arteriollerde endotel proliferasyonu ve lumende daralma saptanır.  Perivasküler mononükleer hücre infiltrasyonu vardır. Bugün için geçerli bir düşünce vasküler hasar sonucu ortaya çıkan inflamatuar mediatörlerin fibroblastları indüklediği ve artmış kollajen yapımına neden olduğudur.  PSS hastaların >%90’ı morfealı olguların ise %50’sinde ANA pozitifliği vardır. PSSlu olgularda Scl 70 antikoru (+) antitopoizomeraz Ab.  CREST sendromu: Daha iyi seyirli sklerozun akroskleroz şeklinde daha sınırlı olduğu bir tablodur. Calcinosis cutis, Raynaud fenomeni, Esophagial dismotilite, Sclerodaktili, eller ve yüzde telenjiektazilerle seyreder. Visceral tutulum ve fatal seyir bu olgularda pek görülmez. Serolojik olarak Antisentromer Ab pozitifliği ile seyreder.  Normokrom, normositer anemi, hiperglobulinemi, antinükleer Ab pozitifliği, RF(+) liği vardır.  AT: Sklerödema: Streptokok enfeksiyonu sonrasında boyun ve gövde üst kısmında ortaya çıkan sertliktir.  Leprada da pençe eli görünümü vardır ancak leprada his kusuru vardır.  Tedavide soğuk, stres, ve sigaradan uzak durmalıdır.  Raynaud tedavisi verilir  D-penisilamin, interferon, siklosporin ve ekstrakorporeal fotokemoterapi gibi sistemik tedavi yöntemleri vardır. |

|  |
| --- |
| **ÖNERİLEN KAYNAKLAR:**  Basılı Kaynaklar:  1. Tüzün Y, Gürer MA,Serdaroğlu S., Oğuz O, Aksungur VL. Dermatoloji  2. Fitzpatrick 'in Renkli Klinik Dermatoloji Atlası ve Özeti, Çeviri Editörü: Prof. Dr. Neslihan ŞENDUR, 6.baskı, McGraw Hill, ISBN : 9789752773806  3. Dermatoloji, Jean L Bolognia çeviri. Prof.Dr. Hayriye Sarıcaoğlu, Prof. Dr. Emel Bülbül Başkan, Nobel Tıp Kitapevleri, 1.baskı, ISBN:9789754209034  Elektronik Kaynaklar:  1. **emedicine**.medscape.com  2. www.uptodate.com  Diğer Kaynaklar: |