

PARAPSORİASİS PLAĞINDA TOPIKAL FOTODİNAMİK TEDAVİ

PHOTODYNAMIC THERAPY IN PLAQUE PARAPSORIASIS

Can CEYLAN Fezal ÖZDEMİR Alican KAZANDI

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı, Bornova, İzmir

Anahtar Sözcükler: parapsoriasis, fotodinamik tedavi

Key Words: parapsoriasis, photodynamic therapy

ÖZET

Fotodinamik tedavi, aktinik keratoz, Bowen hastalığı, melanom dışı deri kanserleri gibi epitelyal prekanseröz ve kanseröz lezyonlarda etkili bir tedavi yöntemidir. Işığa duyarlandırıcı madde ile ışığın etkileşimi sonucu ortaya çıkan reaktif oksijen ara ürünlerinin hastalıklı dokuyu tahrip etmesi prensibine dayanır. Büyük plak tipi parapsoriasis, mikozis fungoidese dönüşebilen bir lezyondur. Bu çalışmanın amacı büyük plak tipi parapsoriasisde fotodinamik tedavinin etkinliğini saptamaktır. Çalışma kontrol grubu olmayan pilot çalışma olarak yapılmıştır. Bu amaçla 70 yaşındaki plak parapsoriasisli hasta tedavi edildi. Tedavi öncesinde histopatolojik ve klinik değerlendirme yapıldı. Daha sonra lezyon, yerel 5-aminolevülinik asit uygulamasını takiben inkoherent ışık kaynağı ile ışınlanmak suretiyle tedavi edildi. Işınlama sırasında 580-720 nm dalga boyunda kırmızı ışık bandı kullanıldı. Onsekiz aylık takip sonucu rekürrens bulgusu saptanmadı.

SUMMARY

Photodynamic therapy is a treatment modality mainly effective in epithelial precancerous and cancerous lesions like actinic keratoses, Bowen's disease and nonmelanoma skin cancer. The method is based on the destruction of diseased tissue by reactive oxygen intermediates generated through the interaction of light with a photosensitizer agent. The large plaque parapsoriasis is a lesion that may progress to mycosis fungoides. The goal of this study was to determine the effectiveness of photodynamic therapy in large plaque parapsoriasis. This study was performed as a pilot study without control group. A case of 70-year-old male with plaque parapsoriasis was treated. Histopathological and clinical evaluation were performed before treatment. Then, the lesion was successfully treated by photodynamic therapy using the topical application of 5-aminolevulinic acid, followed by irradiation with incoherent visible light. The red light band was used during irradiation in the wave length of 580-720 nm. Eighteen months of follow-up revealed no recurrence finding.

GİRİŞ

Parapsoriasis, nedeni bilinmeyen, tedaviye dirençli, kronik, deskuamasyon gösteren psoriasis benzeri makülopapüler deri döküntüsü ile karakterize bir grup deri hastalığını ifade eder. Parapsoriasis terimi ilk kez "Brocq" tarafından kullanılmıştır. Hastalık daha sonra küçük plaklı, büyük plaklı ve pitriyazis ilkenoides grubu olarak

Yazışma adresi: Can Ceylan, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı, Bornova, İzmir

Makalenin geliş tarihi: 06. 11. 2001 ; kabul tarihi: 15. 01. 2002

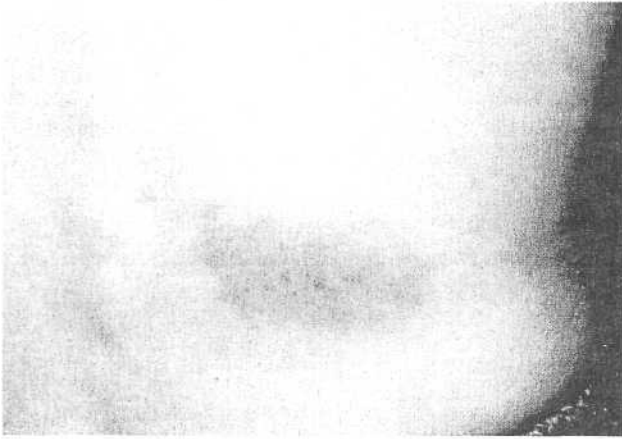
üzere üç gruba ayrılmıştır (1,2). Hastalığın klinik önemi, büyük plaklı parapsoriasis olgularının %10-30'unun mikozis fungoidese dönüşebilmesinden kaynaklanmaktadır (2,3). Poikiloderma ve atrofinin ön planda olduğu olgular ile büyük plaklı parapsoriasisin alt grubu olarak kabul edilen retiform parapsoriasis olgularında bu dönüşüm riski daha fazla olmaktadır (3-4). Plaklar üzerinde endürasyon ve şiddetli eritem gelişmesi tehlike işareti olarak bildirilmektedir. Büyük plaklı parapsoriasisde

kullanılan UVB fototerapisi, PUVA, topikal nitrojen mustard gibi agresif tedavi modelleri olası mikozis fungoidese dönüşümü baskılamayı amaçlamaktadır (1,2).

Fotodinamik tedavi, ışığa duyarlandırıcı ajanların topikal ya da sistemik yolla uygulanmasından sonra ilgili bölgenin lazer ve lazer olmayan ışık kaynakları ile ışınlanması prensibine dayanan bir tür fotokemoterapidir. Işınlama sırasında oluşan fotoaktivasyon, sitotoksik serbest oksijen radikalleri oluşumu ile istenmeyen dokunun yok edilmesini sağlar (5,6).

OLGU

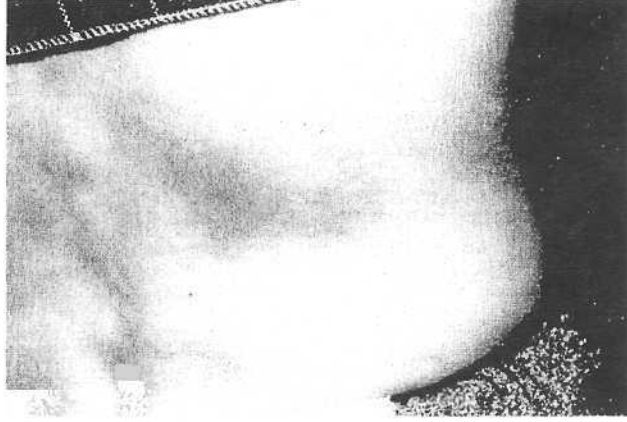
70 yaşındaki erkek hasta son bir yıldır belinde zamanla büyüme gösteren hafif kaşıntılı plak yakınması ile başvurdu. Ayrıca sol kulak heliksi ön yüzünde 1.5 cm çapında üzeri hiperkeratozik nodul saptandı. Nodüler lezyondan alınan insizyonel biyopsi histopatolojik olarak incelendiğinde keratoakantoma ile uyumlu bulundu. Sağ dorsolomber bölgedeki lezyon, 8 cm çapında, oval, yüzeyi deskuamasyon ve sekonder ekzematizasyon gösteren, kahverenkli pigmente plak olarak tanımlandı (Şekil 1). Lezyondan alınan insizyonel biyopsi örneği histopatolojik olarak incelendiğinde (prot.no:1739/98); yüzeyde kalın yer yer parakeratozik keratin tabakası, epidermiste irregüler psoriaziform hiperplazi ve perinükleer halo formasyonu gösteren genelde tek, arada birkaç hücreden oluşan lenfositik ekzositoz ile yüzeyel dermada damar proliferasyonu ve lenfositlerden zengin mikst yangısal hücre infiltrasyonu gözlemlendi (Şekil 2). Lezyon mevcut histopatolojik özellikler ve klinik lezyon morfolojisi ışığında büyük plaklı parapsoriasis olarak değerlendirildi.



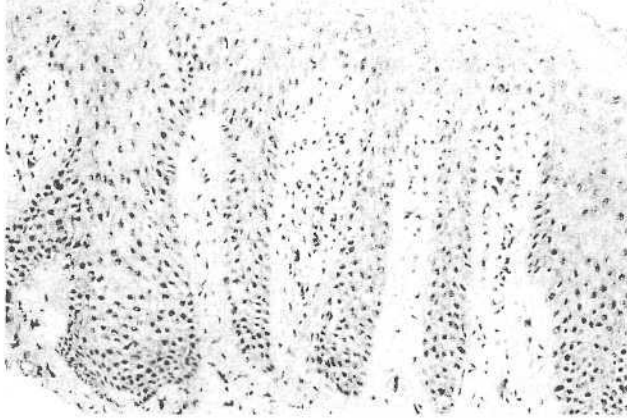
Şekil 1. Lezyonun klinik görünümü

Tedavi amacıyla plak şeklindeki lezyona fotosensitizan madde olarak %20 5-aminolevülinik asit içeren krem 6 saat süre ile oklüziv olarak uygulandı. Tedavi sahası ışık almaması için önce alüminyum folyo, daha sonra da adeziv bant ile kapatıldı. Bu süre sonunda mavi ışık bandı

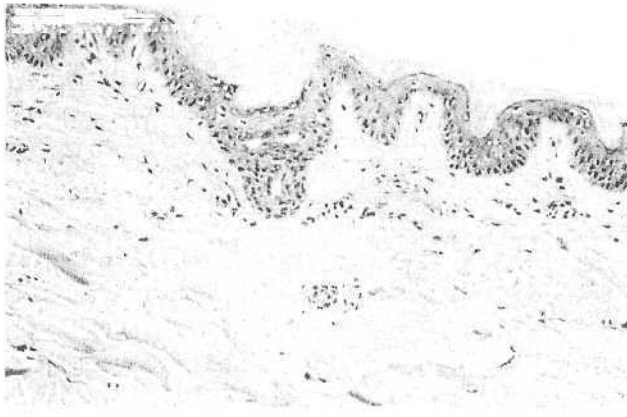
kullanılarak sağlıklı deri ve lezyon floresanları optik olarak monitorize edildi (Şekil 3). Lezyon floresanı sağlıklı deri floresanının 10 katı olarak belirlendi. Gerekli lezyon floresanı sağlandıktan sonra inkoherent ışık kaynağının kırmızı bandı ile (dalga boyu:580-720 nm, ışık şiddeti:100 mW/cm²) 20 dakika ışınlama yapıldı. Bu süre sonunda lezyon floresanının sağlıklı deri seviyesine düşmesiyle tedavi sonlandırıldı. Total ışın dozu 100 Joule/cm² olarak belirlendi.



Şekil 1. (a) Tedavi sonrası klinik iyileşme

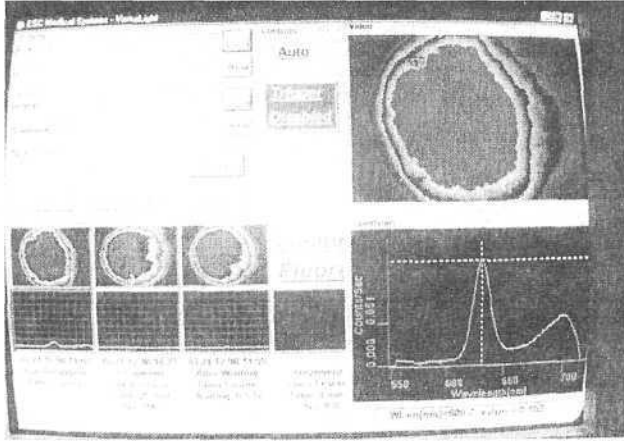


Şekil 2. Tedavi öncesi histopatolojik görünüm (HEx200)



Şekil 2. (a) Tedavi sonrası histopatolojik iyileşme (HEx100)

Spektroskopik değerlendirmede protoporfirin floresansı 632.9 nm dalga boyunda pik oluşturdu. Işınlama bittikten 0.5 saat sonra derin dokulardan kaynaklanan protoporfirin floresansı dikkate alınarak son bir floresan kontrolü daha yapıldı. Floresan düzeyinde patolojik artış görülmediğinden ışınlama tekrarlanmadı. Işınlama sırasında hastada tedavinin sonlandırılmasını gerektirmeyecek düzeyde yanma ve ağrı yakınması ile ışınlamadan sonra 4 gün kadar devam eden eritem ve ödemle karakterize lokal inflamasyon gözlemlendi. İnflamasyon geriledikten sonra yüzeysel deskuamasyon 4 hafta kadar devam etti ve hafif postinflamatuar kahverenkli pigmantasyonla iyileşme sağlandı (Şekil 1 a). Tedaviden 11 ay sonra alınan kontrol biyopsisinin histopatolojik incelemesinde yüzeysel ortokeratoz kalın keratin tabakası, epidermiste ince ondulan görünüm ile bazal hücre hiperplazisi yanısıra melanositlerde sayısal artış izlenmektedir. Ayrıca yüzeysel dermada fibrozis ve minimal perivasküler mikst yangısal hücre infiltrasyonu saptanırken lenfositik ekzositoz gözlenmedi (Şekil 2A). Olgu histopatolojik yönden tam şifa olarak değerlendirildi. Tedavi sonrası 18 aylık takip sonucu hastada nüks bulgusu saptanmadı.



Şekil 3. Protoporfirin birikimine bağlı kırmızı floresan

TARTIŞMA

Fotodinamik tedavi (FDT), topikal ya da sistemik ajanlarla ışına duyarlı hale getirilen lezyonun uygun dalga boyuna sahip ışık kaynakları ile ışınlanarak tahrip edilmesi prensibine dayanan bir fotokemoterapi tedavisidir. Aktinik keratoz, aktinik keilit, Bowen hastalığı gibi premalign lezyonlar yanısıra yüzeysel tipte bazal hücreli karsinoma ve skuamöz hücreli karsinomalarda FDT ile başarılı sonuçlar elde edilmiştir (6-8). Bu çalışmalarda ışık kaynağı olarak lazer ve lazer olmayan ışık kaynakları kullanılmıştır. Lazer ışık kaynakları pahalı ve komplike olmasının yanısıra özel donanım ve deneyimli ekipman gerektirmektedir. Yine uygulanan ışık kaynağı dalga boyunun duyarlı maddenin absorpsiyon pikine olabildiğince yakın olma prensibi gözönüne alındığında da lazer ve

lazer olmayan ışık kaynakları arasında önemli bir fark bulunmamıştır. Bu nedenle bizim de olgumuzda kullanmış olduğumuz inkoherent ışık kaynakları daha pratik ve daha kullanışlı olma özelliğine sahip görünmektedir.

Bu çalışmada fotosensitizan olarak topikal 5-aminolevülinik asit (ALA) kullanılmıştır, invivo olarak glisin ve süksinil CoA'nın birleşmesi ile meydana gelen ALA "heme" biyosentez yolunun ilk ara maddesidir. ALA doğrudan ışığa duyarlıdır özelliğe olmayıp "heme" biyosentez yoluna girdikten sonra asıl fotodinamik etkiye sahip olan "protoporfirin 9"a metabolize olur. Işınlama ile porfirinlerin fotodinamik aktivasyonu reaktif ve kısa ömürlü sitotoksik serbest oksijen radikallerinin oluşumu ve kompleman sisteminin aktivasyonu ile hücre hasarına sebep olmaktadır (5,6).

Aminolevülinik asit ile topikal FDT, pratik ve noninvaziv bir tedavi seçeneği olmasının yanısıra kümülatif fototoksik reaksiyonlara yol açmaz. Porfimer sodyum gibi sistemik fotosensitizan ajanlarla ortaya çıkan uzamış jeneralize kutanöz fototoksitenin görülmemesi önemli bir avantajdır (9). ALA'ya bağlı fotosensitizasyon sadece tedavi bölgesi için geçerli olup 24 saat sürmektedir.

Literatürde parapsoriasis tedavisinde fotodinamik tedaviye ilişkin bir çalışmaya rastlanmamış olmakla birlikte mikozis fungoideste FDT kullanımı ile ilgili çalışmalar bulunmaktadır (10,11).

Orenstein ve arkadaşları, plak tipi mikozis fungoides olgularında aminolevülinik asit ve inkoherent ışık kaynağı kullandıkları çalışmalarında evre 1 MF'li bir olguyu tek seansta, evre 3 MF'li 5 olguyu ise fraksiyone seanslarda başarı ile tedavi etmişler ve 2 yıllık takipte nüks gözlememişlerdir (12). Boehncke ve arkadaşları, T hücre lenfomalı hastalardan elde ettikleri hücre klonları üzerinde PUVA ile fotodinamik tedavinin etkinliğini karşılaştırdıkları çalışmalarında transforme T hücre proliferasyonunu inhibe etme açısından iki tedavi arasında fark olmadığını bildirmişlerdir (13).

Son zamanlarda fotodinamik tedavinin karsinojenik olabilme potansiyeli üzerinde durulmaktadır. Bununla birlikte 5-aminolevülinik asitten endojen olarak ortaya çıkan protoporfirin 9'un hücre nükleusunda yerleşmemesi bu görüşün geçerliliğini şüpheli kılmaktadır (5). Yine kılsız farelerin sırtına 8 ay boyunca haftada 1 kez ALA-FDT tedavisinin uygulandığı bir çalışmada karsinojenite gelişimine dair klinik ve histopatolojik bulgu saptanmamıştır (14).

Yapmış olduğumuz pilot çalışma sonucu çeşitli tedavi alternatifleri bulunan parapsoriasis grubu hastalıkların plak tipinde fotodinamik tedavinin de etkin olabileceği sonucuna varılmıştır. Bununla birlikte fotodinamik tedav-

inin günümüz için en önemli sorunlarından birisi standart tedavi protokollerinin olmamasıdır. Diğer tedavi modelleri ile karşılaştırılabilmesi ve dermatolojideki yerini alabilmesi

için her endikasyon için standart tedavi protokollerinin geliştirilmesi, kontrollü klinik çalışmaların yapılması ve olguların uzun süre takip edilmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Odom RB, James WD, Berger TD: Diseases of the skin. 9'uncu baskı. Philadelphia. WB Saunders company, 2000; 254-257.
2. Hu CH: Parapsoriasis. İn: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg İM, Austen KF, eds. Dermatology in general medicine, 4th ed. NewYork: Mc Graw-Hill Publ, 1993:1124-1128.
3. Lazar AP, Caro WA, Roenigk HH Jr, Pinski KS: Parapsoriasis and mycosis fungoides: the Northwestern University experience, 1970 to 1985. J Am Acad Dermatol 1989 Nov;21(5):919-23.
4. Lindae ML, Abel EA, Hoppe RT, Wood GS : Poikilodermatous mycosis fungoides and atrophic large-plaque parapsoriasis exhibit similar abnormalities of T-cell antigen expression. Arch Dermatol 1988 Mar;124(3):366-72.
5. Fritsch C, Goerz G, Ruzicka T: Photodynamic therapy in dermatology. Arch Dermatol 1998; 134:207-14.
6. Kalka K, Merk H, Mukhtar H: Photodynamic therapy in dermatology. J Am Acad Dermatol 2000;42:389-413.
7. Hurlimann AF, Hanggi G, Panizzon RG: Photodynamic therapy of superficial basal celi carcinomas using topical 5-aminolevulinic acid in a nanocolloid lotion. Dermatology 1998; 197:248-254.
8. Ceylan C, Özdemir F, Erboz S, Kazandı A, Özol A: Bazal hücreli karsinomda topikal fotodinamik tedavi. Türkderm 1999;33 (3):153-157.
9. Bissonnette R, Lui H: Current status of photodynamic therapy in dermatology. Dermatol Clin 1997; 15(3):507-19.
10. Ammann R, Hunziker T : Photodynamic therapy for mycosis fungoides after topical photosensitization with 5-aminolevulinic acid. J Am Acad Dermatol 1995 Sep;33(3):541.
11. Wolf P, Fink-Puches R, Cerroni L, Kerl H: Photodynamic therapy for mycosis fungoides after topical photosensitization with 5-aminolevulinic acid. J Am Acad Dermatol 1994 Oct;31(4):678-80.
12. Orenstein A, Haik J, Tamir J, Winkler E, Trau H, Malik Z, Kostenich G: Photodynamic therapy of cutaneous lymphoma using 5-aminolevulinic acid topical application. Dermatol Surg 2000 Aug;26(8):765-9.
13. Boehncke WH, König K, Ruck A, Kaufmann R, Sterry W : İn vitro and in vivo effects of photodynamic therapy in cutaneous T celi lymphoma. Ata Derm Venereol 1994 May;74(3):201-5.
14. Stender M, Wulf HC: Photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid in the treatment of actinic cheilitis. Br J Dermatol 1996;135:454-456.

*Bu alıřma "18. Ulusal Dermatoloji Kongresi"nde poster bildiri olarak sunulmuřtur.