

Endokrin Hastalıklarda Gözlenen Deri Bulguları

Özlem DİCLE

Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Antalya

Hormon salgılanmasında anormalliklerle karakterize olan endokrin hastalıkların birçoğu dermatolojik bulgularla birlikte seyrederek. Deri, bazen bir endokrin bezin hastalığında tek bulgu veren bir etki alanı olabileceği gibi bazen de birçok diğer sistem bulguları yanında etkilenmektedir. Derinin vücudumuzdaki hormon seviyelerine yanıt verme özelliği barındırdığı spesifik hormon reseptörleri ile ilişkilidir. Bu reseptörlerin yanıtını ayrıca ultraviyole ışınları, stres, travma ve enfeksiyonlar gibi başka faktörler de etkilemektedir.

Hipofiz bezi ve ilgili hastalıklarda gözlenen deri bulguları

Hipofiz bezi 1 cm uzunluğunda ve 600 mg. ağırlığında küçük bir bez olmasına rağmen temel öneme sahip bir endokrin organdır. Birçok organın fonksiyonunu direkt etkileyen hormonları salgılamaktadır. Hipofiz hormon salınımı büyük ölçüde hipotalamusun kontrolü altındadır. Hipotalamustan salgılanan stimulatör hormonlar vasküler yolla önhipofize (adenohipofiz) ulaşır ve buradan hormon salınmasını düzenlerler. Ön hipofizden, GH (büyüme hormonu), ACTH (adrenokortikotrop hormon), prolaktin, FSH (folikül uyarıcı hormon), LH (lüteinleştirici hormon), TSH (tiroid uyarıcı hormon), MSH (melanosit uyarıcı hormon) salgılanmaktadır. Ayrıca hipotalamusta üretilen ADH (antidiüretik hormon, vazopresin) ve oksitosin de direkt olarak arka hipofize ulaşmaktadır.

Hipopitüitarizm

Hipofiz bezinin az çalışması izole veya kombine bozukluk olarak görülmektedir. Çocuklarda gelişimsel bozukluk olarak, erişkinlerde tümörlere, travmalara, radyasyona ve sarkoidoz tüberküloz gibi bazı granülatöz hastalıklara bağlı ortaya çıkmaktadır. Postpartum gelişen hipofiz bezi nekrozu Sheehan sendromu adlandırılmaktadır.

Klinik bulgular: Yer kaplayan lezyona ve hormon disregülasyonuna bağlı oluşan sistemik belirtiler ön plandadır. Deride kuruluk, ince kırışıklıklar, pubik ve aksiler kıllarda seyrelme ve depigmentasyon mevcuttur. Derinin mermer beyazlığı MSH eksikliğine bağlıdır.

Akromegali

Akromegali erişkinlerde GH'nin aşırı salgılanmasıyla ortaya çıkmaktadır. Bu duruma en sık eozinofilik hipofiz adeno-

mu neden olur. Aynı tümör çocuklarda jigantizme neden olmaktadır. GH salgısı, bir çok periferik hedef dokuda fazla büyüme ya da fonksiyona yol açan IGF-1 (insülin benzeri büyüme faktörü-1) üretimini artırır.

Klinik bulgular: Kaba yüz görünümü, büyümüş el ve ayaklar en sık görülen bulgudur. Ancak bu bulgular yavaş geliştiğinden geç fark edilebilir. Bazı olgularda deride kalınlaşma ve kıvrımlarında artma ile "kutis verticis girata" gelişebilir. Diğer bulgular, akantozis nigrikans, hipertrikoz, hiperhidroz, makroglossi ve tırnak bozukluklarıdır.

Hiperprolaktinemi

Prolaktin salgısının artışı sıklıkla, emosyonel ve stresle bağlantılı olarak fonksiyonel gelişmektedir. Bir hipofiz tümörü olan prolaktinoma ile prolaktin salgısında sürekli artış olmaktadır.

Klinik bulgular: Temel bulgular, kadınlarda amenore, infertilite ve bazen galaktore, erkeklerde ise impotans, infertilite, jinekomasti ve galaktoredir. Artmış prolaktin androjen seviyelerini etkileyerek androgenetik alopesi, hirsutizm, sebore ve akne gibi hiperandrojenizm bulgularına neden olabilir.

Adrenal bez ve ilgili hastalıklarda gözlenen deri bulguları

Adrenal bez hastalıkları, adrenal korteksten glukokortikosteroid, mineralokortikosteroid (aldosteron) ve adrenokortikosteroidlerin (DHEA; dihidroepiandrosteron) az veya aşırı salınımına bağlı ortaya çıkmaktadır. Adrenal medulladan epinefrin ve norepinefrin salınımı ise genellikle bu alana yerleşen feokromositoma nedeniyle bozulabilir. Ancak şaşırtıcı olarak adrenal medulla salgılarının bozulması nispeten daha az klinik bulguya neden olur.

Addison hastalığı

Addison hastalığında yani primer adrenal yetmezlikte adrenal bezden glukokortikosteroid ve mineralokortikosteroidlerin salınımının azalmasıdır. Bu hormonların hipofizer nedenlerle sekonder olarak azalmasıyla da hipoadrenalizm görülebilmektedir. Etiyolojide adrenal korteksin otoimmün hasarı başta gelmektedir.

Klinik bulgular: Ortostatik hipotansiyon, ateş ve hipoglisemi akut adrenal kriz bulgularıyla kronik adrenal yetmezlikte, halsizlik, iştahsızlık, diyare, kilo kaybı, eklem ve sırt ağrısı gibi daha sinsi belirtiler gözlenir. Yorgunluk, baş dönmesi, halsizlik gibi erken dönem sistemik belirtiler dalgalanma gösterdiğinden tanı gecikebilir. Kilo kaybı ve abdominal yakınmalar daha sonra ortaya çıkar. En belirgin deri bulgusu artmış ACTH'ın melanogenezini uyarmasıyla ortaya çıkan hiperpigmentasyondur. Özellikle güneş gören alanlarda rengin koyulaşması Addison hastalığının çok önemli bir bulgusudur. Ayrıca deri rengindeki koyulaşma, baskı alanlarında, palmar çizgilenmelerde ve yeni oluşmuş skarlar üzerlerinde de belirgindir. Ten rengi koyu olan kişilerde ailesel olarak da palmar çizgilenmelerde koyuluk olabileceği akılda tutulmalı ve şüpheli durumlarda diğer aile bireylerinde kontrol edilmelidir. Tırnak üzerlerinde uzunlamasına pigmente bantlar ve oral mukoza, diş etleri, dudaklar ve vajinada pigmentasyon gözlenebilir. Bilateral auriküler kartilajda kalsifikasyon ve kadınlarda pubik ve aksiler kıllarda azalma saptanabilir. Bazı olgularda tabloya alopesi areata ve vitiligo eşlik edebilir.

Cushing Sendromu

Endojen kortikosteroidlerin aşırı üretimi Cushing sendromuna yol açmaktadır. Benzer durum eksojen kortikosteroidlerin kronik olarak verilmesiyle de ortaya çıkmaktadır. Sendrom söz konusu iatrojenik nedenler dışında nadir görülür. En sık sistemik kortikosteroidlerin ve potent topikal kortikosteroidlerin kullanımına bağlı gözlenir. Ortaya çıkışı, uygulanan kortikosteroidin potansi, uygulanma süresi ve hastanın özelliklerine bağlı olarak değişebilir.

Klinik bulgular: Diabetes mellitus, hipertansiyon, hipogonadizm ve osteoporoz gibi temel sistemik bulguların yanı sıra hasta kilo alır ve "ay dede yüzü", trunkal obesite ve interskapular yağ birikimi ile karakterize yağ dağılımında değişiklikler ortaya çıkar. Öte yandan ekstremiteler incelmıştır. Ayrıca deri incelmıştır ve kolay hasarlanabilir olmuştur, purpura oluşabilir. Ek olarak, akne, hirsutizm, violase strialar, akantozis nigrikans ve nadiren pigmentasyon gözlenebilir. Kandida ve dermatofitlerle oluşan yüzeysel mantar enfeksiyonlarına eğilim artmış ve yara iyileşme gecikmiştir.

Konjenital adrenal hiperplazi ve polikistik over sendromu

Bu iki sendrom androjen hormonların fazla olmasıyla karakterizedir. Androjen hormon düzeylerindeki artış erkekler için sıklıkla normal sınırlar içinde kalmakta, bulgular kadınlarda ortaya çıkmakta ve sorun yaratmaktadır.

Klinik bulgular: Puberte sonrası androjen fazlalığı, menstruel bozukluklara ve erkenden ortaya çıkan ve iyi bilinen deri bulgularına neden olur. Bunlar androjenetik alopesi, akne, ve hirsutizmdir. Şiddetli olgularda virilizasyon belirtileri gözlenebilir. Geç ortaya çıkan veya erişkinde persiste eden akne yakınmalarında bu iki durum akılda tutulmalı ve araştırılmalıdır.

Gonadlar ve androjen, östrojen değişikliklerine bağlı gözlenen deri bulguları

Androjenler, testislerden, overlerden ve adrenal bezden salgılanan steroidlerdir. En önemli androjen kaynağı testisler olmakla beraber adrenal bezden de DHEA ve androsteron salgılanmaktadır. Kadınlarda androjenlerin önemli kaynağı adrenal bez ve daha az overlerdir. Derideki androjen metabolizması androjen reseptörleri ve enzimler yoluyla olmaktadır. Böylece kıl folikülleri ve sebace bezlerde aktif bir androjen metabolizması gözlenir. 5 α -redüktaz enziminin seviyelerine göre deride androjen hormon metabolizması değişik bölgelerde farklılık gösterir.

Östrojenler overler ve plasenta tarafından salgılanmaktadır, erkeklerde de testis ve adrenaller az miktarda östrojen kaynağıdır. Deride östrojen reseptörleri keratinositler, sebace bezler, kıl folikülleri, ektrin ve apokrin ter bezleri, melanositler ve dermal fibroblastlarda bulunur. Böylece, keratinosit farklılaşması, melanin pigmentasyonu, sebace bez fonksiyonu ve kollajen metabolizması üzerine etkilidir. Östrojen seviyesinin artışı eksojen östrojen alımı ve östrojen salgılayan tümörlerin varlığında olmaktadır. Eksikliği ise menapoz sonrasında yada overlerin cerrahi çıkarılması durumunda gözlenir.

Klinik bulgular: Kadınlarda androjen fazlalığı temel olarak hirsutizm ve akne oluşumunda rol oynar. Erkeklerde ise androjen seviyesinin yüksek oluşu derinin daha kalın, yağlı olmasını ve kılların kalın ve sert oluşunu açıklamaktadır.

Östrojen fazlalığında melasma, telenjektazi, spider anjiom, palmar eritem, akantozis nigrikans, diffüz saç dökülmesi gözlenebilir. Ayrıca bazı deri hastalıkları östrojen etkisiyle alevlenme göstermektedir. Eksikliğinde ise androjenetik alopesi ve sıcak basması dışında, deri çizgilerinde artış, deride kuruluk ve atrofi, genital epitelde atrofi ve palmoplantar keratoderma gözlenebilir.

Tiroid bezi ve ilgili hastalıklarda gözlenen deri bulguları

Tiroid hormonları, T₃ (triiodotironin) ve T₄ (tiroksin) temel olarak hücrelerin metabolik regülasyonundan sorumludur. Karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasını birçok yönden etkilerler. Fazla olduklarında bazal metabolizmada artış, eksikliklerinde ise bazal metabolizmada azalma söz konusudur. Hedef dokulara, hormona bağlandıktan sonra hücre nükleusuna geçen sitoplasmik reseptörleri aracılığı ile etki ederler. Tiroid hormon sentezi hipofizden salgılanan TSH ve hipotalamustan salgılanan TRH tarafından düzenlenir. Tiroid hastalıklarında gözlenen deri bulguları, tiroid hormonlarının epidermin keratinize epiteline, kıllara, tırnaklara ve dermisin stromal hücrelerine direkt etkisiyle oluşmaktadır. Tiroid hormonları deride adneksiyal yapıları, derinin ısısını ve dolaşımını etkilemektedir.

Hipotiroidi

Otoimmün tiroid hastalıkları (özellikle Hashimoto tiroiditi), endemik bölgelerde iyot eksikliği, hipertiroidi tedavisi için uygulanan radyoaktif iyot tedavisi ve tiroid cerrahileri ve nadiren TSH ve TRH eksiklikleri hipotiroidi nedenlerini oluşturmaktadır.

Klinik bulgular: Hipotiroidide kilo artışı, soğuğa intolerans, konstipasyon, artralji, miyalji ve baş ağrısı gibi genel belirtilerin yanı sıra çok sayıda deri bulgusu gözlenir. Periorbital ödem, genişlemiş burun, şişmiş dudaklar, makroglosi ve ifadesiz yüz görünümü hipotiroidinin en belirgin bulgulardan biridir. Vücut ısısı düşmüştür ve periferik vazokonstriksiyon artmıştır, dolayısıyla deri soğuk ve soluk görünümündedir. Deri aynı zamanda kurudur, stratum korneumun hidrasyonu azalmıştır. Histopatolojik olarak incelenmiştir ve foliküler hiperkeratoz vardır. İnce kırışıklıklar gözlenebilir. Karaciğerde vitamin A'ya dönüşümünün azalmasına ikincil olarak kanda artan β karotenin stratum korneumda birikimi nedeniyle deri sarı-turuncu görünümündedir. Mukopolisakkaritlerin dermal birikimiyle oluşan miksodem hipotiroidiye özgü bulgulardan biridir. Daha çok ekstremitelerde görülmele beraber jeneralize olabilir.

Saç büyüme hızı azalmış olup saçlar kuru kırıktır, difüz alopesi gözlenir. Kaşların dış üçte birinin dökülmüş olması önemli bulgulardan biridir ve "Hertoghe bulgusu" olarak bilinir. Tırnak uzama hızı da düşmüştür ve tırnaklarda da sık kırılmalar gözlenir, enlemesine ve uzunlamasına çizgilenmeler oluşabilir. Dil konuşmayı zorlaştıracak şekilde genişlemiş ve kalınlaşmıştır.

Hipotiroidi Hashimoto tiroiditine bağlı oluşmuş ise, ek olarak alopesi areata, dermatomyozit, lupus eritematosus, büllöz pemfigoid, dermatitis herpetiformis gibi bir çok dermatolojik hastalık tabloya eşlik edebilir.

Hipertiroidi

Hipertiroidinin en sık nedeni Graves hastalığıdır. Bunun dışında, toksik multinodüler guatr, toksik adenom, tiroititlerin akut dönemi ve nadiren TSH salgılayan hipofiz tümörleri neden olabilir.

Klinik bulgular: Genel bulgular, anksiyete, sıcağa intolerans, çarpıntı, kilo kaybı, güçsüzlük ve göz problemleridir. Deri bulguları oldukça dramatiktir. Deri sıcak nemli ve yumuşaktır. Pruritus önemli bir bulgu olabilir. Bu nedenle döküntü olmaksızın kaşıntı yakınmasıyla gelen hastalarda tiroid testlerine mutlaka bakılmaktadır. Hastalarda avuçlarda terleme, kızarma, sıcak basması yakınmaları ve ürtiker olabilir. Saçlar yumuşak ve ince görünümde olup skar bırakmayan diffüz alopesi gözlenebilir. Hipertiroidi hastalarında tırnak yakınmaları oldukça sıktır. Tırnak uzama hızı artmıştır, tırnaklar yumuşak kırılabilir görünümündedir. %5 hastada sarı tırnak sendromu veya Plummer tırnağı saptanmaktadır. Sarı tırnak sendromu, lunula ve kutikula eksikliği, tırnak uzama hızında yavaşlama ve tırnakta sarı renkle karakterizedir. Tırnakta distal onikolize bağlı konkav şekil oluşması ise Plummer tırnağı olarak adlandırılır. Bu tırnak bulguları hipertiroidi dışında başka hastalıklarda da olduğundan patognomonik değildir.

Bu bulgular dışında önemli bir hipertiroidi nedeni olan Graves hastalığında ek spesifik bulgular yer almaktadır. Bunlar; diffüz guatr ve oftalmopati yanında tiroid dermopatisi ve tiroid akropşişidir. Tiroid dermopatisi (önceki adıyla pretibial mikso-dem) hipotiroidide de görül-

mele beraber asıl hipertiroidi ve Graves hastalığın bir bulgusudur. Pretibial bölge dışında da görülmesi ve asıl nedenin mikso-dem olmayışı nedeniyle tiroid dermopatisi terimi tercih edilmektedir. Bu bulgu sıklıkla geç dönemde ortaya çıkmaktadır ve değişik klinik görünlere sahip olabilir. Klasik olarak, bilateral ağrısız, gode bırakmayan balmumu görüntüsünde sert plaklar şeklindedir. Sınırlı ya da yaygın olabilir. Sıklıkla bacakların ekstansör yüzlerinde yerleşir. Bazı olgularda portakal kabuğu görünümü izlenebilir. Tiroid dermopatisinin tam patofizyolojisi bilinmemekle beraber, histopatolojik olarak bu alanlarda dermiste ve subkutan dokuda hyaluronik asid birikimi olduğu saptanmıştır. Bir diğer bulgu karakteristik periostal reaksiyonla birlikte el ve ayaklarda yumuşak dokuda şişlik ve digital çomaklaşmayı tanımlayan tiroid akropşişidir. Oldukça nadir görülen bu bulgunun oluşum mekanizması bilinmemektedir, tiroid dermopatisi ve eksoftalmus ile beraber gözlenir ve hemen her zaman gözlendiğinde hipertiroidi tanısı konmuştur.

Tiroid hormon artışının diğer organlara etkiyle de bazı deri bulguları ortaya çıkabilir. Hipofizden artmış ACTH salgılanmasıyla Addison hastalığındakine benzer şekilde, palmar çizgilerde, oral mukozada özellikle koyu renkli kişilerde pigmentasyon görülebilir. Pigmentasyon görülme oranı %2'dir. Burada ACTH artışının, kortizol metabolizmasının hızlanmasına reaksiyon olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir.

Graves hastalığı ile birliktelik gösterebilen diğer dermatolojik durumlar arasında, dermatitis herpetiformis, Sweet sendromu, herpes gestasyones, vitiligo, pemfigus vulgaris, anetoderma ve middermal elastolizis sayılabilir.

Paratiroid bezleri ve ilgili hastalıklarda gözlenen deri bulguları

Paratiroid bezlerinden kalsiyum metabolizmasında rol oynayan, kalsiyum kan düzeyini dengeleyen PTH (paratiroid hormon) salgılanmaktadır. Vücudumuzdaki iki önemli kalsitrofik hormondan biri olan (diğeri kalsitriol) PTH, D vitamini üretimini uyarak, gastrointestinal sistemden kalsiyum emilimi artırarak, böbreklerden kalsiyum ve fosfor emilimini düzenleyerek ve kemiklerden kalsiyum mobilizasyonunu direk etkileyerek kalsiyum metabolizmasını düzenler. PTH bozukluklarında kalsiyum seviyesindeki değişimlere bağlı bulgular gözlenir. Tam olarak mekanizmalar anlaşılamamışsa da deri PTH'nin etki ettiği alanlardandır. Keratinositlerde keratinosit büyüme ve differensiyasyonunu düzenleyen PTH-related peptid ekspresyonu edilmektedir.

Hiperparatiroidizm

Hiperparatiroidizm, sıklıkla, asemptomatik hastalarda rutin tetkiklerde kalsiyum seviyesindeki yükselmeye saptanmaktadır. Birçok olguda (%80) neden paratiroid adenomlarıdır. Herediter hiperparatiroidizm multipl endokrin neoplazi sendromlarının bir parçası olabilir (MEN1 ve MEN2).

Klinik bulgular: Hiperkalsemiye bağlı sistemik bulgular saptanır. Hiperkalsemi ve hiperparatiroidizmde deri bul-

guları nadirdir ancak oldukça dramatik ve belirgindir. Yüksek kalsiyum ve fosfat seviyelerine bağlı olarak, kalsinozis kutis veya metastatik kalsinozis diye adlandırılan deride kalsiyum birikimleri oluşur. Subkutan kalsifikasyonlar sıklıkla simetrik olarak büyük eklem üzerlerinde veya lineer dizilmiş papül ve plaklar şeklinde gözlenir. Bu lezyonlar deri renginde olup palpasyonla serttirler, kaşıntılı olabilirler.

Kalsiflaksis, sekonder hiperparatiroidizmde özellikle kronik renal yetmezliklerde gözlenen ciddi bir tablodur. Deride nekroza neden olacak şekilde küçük ve orta boy damar duvarlarında kalsiyum birikir ve damar duvarını tıkar. Klinikte önce retiküler yada benekli morumsu lekeler oluşmakta daha sonra aynı alan sert ve ağrılı bir hal almakta ve nihayet nekrozla beraber ülserasyon oluşmaktadır. Bu lezyonlar gövde ve ekstremitelerde oluşabilir. Kalsiflaksiste prognoz kötüdür, genellikle enfeksiyona bağlı olmak üzere mortalite %80'in üzerindedir. Özenli yara bakımı ve enfeksiyonla mücadele gerektirir.

Hipoparatiroidizm

Sıklıkla tiroid operasyonları sırasında paratiroid bezlerin alınmasıyla ortaya çıkmaktadır. Bunun dışında, sporadik hipoparatiroidizm, otozomal dominant hipokalsemi, pseudohipoparatiroidizm ve poliglandüler yetmezlikle giden hipoparatiroidizm sayılabilir. Belirgin deri bulgusuna neden olmamakla beraber bu hastalarda deri hiperkeratotik, skuamli ve ödemlidir. Hipokalsemiye bağlı paresteziler gözlenebilir. Lokal alopesi, saçlarda diffüz seyrelme ve tırnaklarda transvers sırtlanmalar rapor edilmiştir. Bu bulgulardan farklı olarak hipokalsemi, psoriasis lezyonlarında alevlenmeye neden olmaktadır.

Pankreas ve ilgili hastalıklarda gözlenen deri bulguları

Pankreasdan, glukagon (α -hücreler), insülin (β -hücreler) ve somatostatin (γ -hücreler) salgılanmaktadır. Glukagon salgılayan tümör varlığında tipik olarak nekrolitik migratuar eritem, insülin salınımında anormalliklerle de Diabetes mellitus ortaya çıkmaktadır.

Glukagonoma

Glukagonoma nadir görülen tümörlerdendir. Glukagon salgılayan bu tümör varlığında nekrolitik migratuar eritem isimli karakteristik bir döküntülü tablo oluşmaktadır. Glukagonomalı hastalara %75-95 oranında ek olarak diabetes eşlik etmektedir. Nekrolitik migratuar eritem, yüzde, perinede ve ekstremitelerde başlayan, daha sonra ağız çevresi, fleksüral ve akral bölgelerde yerleşen papül ve plaklardan oluşur. 7-14 gün içinde birleşen lezyonlarda merkezde bronz renkli indüre bölgeler periferde bül oluşumu, krutlar ve skuamlar gözlenir. Müköz membranlarda tutulum olmasıyla, glossit, anguler keilit, stomatit ve blefarit görünüşleri de oluşur. Genellikle sistemik semptomlar döküntü başladıktan sonra ortaya çıkmaktadır.

Diabetes mellitus

Diabetes mellitus, genetik özelliklerin çevresel faktörlerle etkileşimi sonucu ortaya çıkan, hedef organlarda çok sa-

yıda değişikliğe neden olan artmış kan şekeri ile karakterize bir klinik sendromdur. Temel iki alt tipi mevcuttur: Tip I (insüline bağımlı diabetes mellitus) ve Tip II (insüline bağımlı olmayan diabetes mellitus). Tip I diabetes genellikle 30 yaşından önce çıkarken, daha sık görülen Tip II diabetes geç ortaya çıkmıştır. Belirli HLA tipleriyle ilişkili olan Tip I diabetes, β hücrelerinin otoantikörlerle olan immün aracılı yıkımı sonucunda insülin yapımında yetmezlik ortaya çıkmaktadır. Tip II diabetes ise, kronik hiperglisemi anormal yapıdaki insülin ve salınan insüline dokuda reseptör düzeyinde yanıtızsızlık yani insülin direnci ile gelişmektedir. Bu hastaların büyük çoğunluğu erişkindir ve %90'ı obez hastalardır. Her iki tipte de insülin düzeyindeki anormallikler ve artmış kan şekeri metabolik, vasküler, nöropatik ve immünolojik değişikliklere neden olurlar. En belirgin etkilenen organlar, kardiovasküler, renal ve nöral sistem, gözler ve deridir.

Klinik bulgular: Hemen hemen diabetik hastaların tümünde çeşitli deri bulgularına rastlanmaktadır. Bu bulgular diabetesin, uzun dönemde mikrosirkülasyona ve deri kollajenine olan etkileriyle ortaya çıkmaktadır. Gözlenen deri bulgularının bir kısmı direk olarak hiperglisemi ve hiperlipidemi gibi metabolik değişikliklere bağlıdır. Bu nedenle uygun glisemi kontrolü deri bulgularının oluşmasını önlemede etkili olabilmektedir. Diğer yandan, ilerleyici vasküler, nörolojik ve immünolojik hasar deri bulgularının oluşumuna katkıdır. Diabetesle ilişkili deri bulgularının bazılarında ise oluşum mekanizması bilinmemektedir.

Diabetik hastalarda, gruplandırılmada zorluk yaratacak şekilde, çok sayıda ve farklı mekanizmalarla gelişen deri bulgusu gözlenebilir. Genellikle bu bulgular tanı koydurucu değildir çünkü deri nadiren ilk tutulan organ olabilir. Genel olarak Tip II diabetes hastalarında cilt enfeksiyonlarının daha sık gözleendiği, Tip I hastalarında ise otoimmün aracılı diğer hastalıkların daha sık eşlik ettiği söylenebilir.

Deri enfeksiyonları: Diabetik hastaların normal kişilere göre bakteriyel ve fungal hastalıklara daha duyarlı oldukları düşünülmektedir. Enfeksiyonlar, özellikle Tip II diabetes hastalarında %20-50 arasında gözlenmektedir. İmmünregülatuar mekanizmalar hiperglisemi ve ketoasidoz nedeniyle bozulmakta, lökositlerin bakterisidal yetenekleri, kemotaksis ve fagositoz azalmaktadır. Bazı çalışmalar deride T hücre fonksiyonlarında ve antijen sunumunda da bozulma olduğunu göstermiştir.

Diabetik hastalarda bazı bakterilerin görülme ve hastalık oluşturma sıklığı artmıştır. Bunlar, grup A ve B streptokoklara ve stafilokoklara bağlı enfeksiyonlar, polimikrobiyal (e. coli, bacteroides, peptostreptococcus, clostridium sp) gelişen nekrotizan fasit ve çoğunlukla pseudomonas aeruginosaya bağlı malign eksternal otittir. İmpetigo, follikülit, fronküloz, karbonkül, ektima ve erizipel diabetik hastalarda daha yaygın ve ciddi seyretmektedir. Özellikle obez diabetik hastalarda corynebacterium minutissimum tarafından oluşturulan eritrazma daha sık görülmektedir.

Fungal hastalıklar arasında candida albicans diabetli hastalarda en sık enfeksiyona yol açan organizmadır. Tipik oral ve genital tutulum dışında deride follikülit, paronişi, onikomikoz, glossit, anguler keilit ve intertrigo şeklinde de ortaya çıkar. Kandidial enfeksiyonlar tanı konulmamış diabet hastalarında erken bir bulgu olabilir, özellikle erkeklerde kandidial balanit ve intertrigo durumlarında diabet gelişimi yönünden dikkatli olunmalıdır. Dermatofitlerle oluşan fungal enfeksiyonların diabetik hastalarda artmış olup olmadığı tartışmalıdır. Bu ajanlara bağlı ayak turnaklarında onikomikoz gelişimi daha sık bulunmuştur. Özellikle ayaklarda lokalize dermatofit enfeksiyonları bakteriyel enfeksiyonlar için de giriş kapısı oluşturmaları nedeniyle mutlaka tedavi gerektirmektedirler. Fungal enfeksiyonlar arasında mucormycosis ve zigomycosis türlerinin neden olduğu rhinocerebral mucormycosis ise diabetlilerde daha sık görülen oldukça ciddi seyreden bir tablodur. Baş ağrısı, ateş ve letarjisi olan hastalarda ek olarak nazal konjesyon, fasiyal-oküler ağrı ve şişlik olur. Devamında ünilateral propitozis, oftalmopleji palatinum veya nazokutan bölgede nekroz oluşur.

Diabetik ayak: Ayak ülserleri, hastaların %15 ile 25'inde gözlenen belirgin bir problemdir ve bu hastaların %14-24'ünde sonuç olarak amputasyon gerekli olmaktadır. Ülserlerin oluşumunda periferik nöropati, basınç ve travma sorumludur. Mikrovasküler anormallikler ülser gelişimine katkıda bulunur. Klinik olarak önce basınca maruz kalan bölgede kallus oluşumu ve takibinde nekrozla ülser oluşumu gözlenir. Ülser genellikle ayağın ön kısmının merkezinde lokalizedir, keskin sınırlıdır ve bazen kemik dokuya incek kadar derindir. En önemli komplikasyon enfeksiyon gelişimidir.

Diabetik dermatopati (pigmente pretibial papüller): Sıklıkla alt ekstremitelerde tibia ön yüzlerinde gözlenen, küçük, atrofik, kırmızımsı kahverengi lekelerdir. Lezyonlar asemptomatiktir. Uzun süreli diabet hastalarında ve erkeklerde daha sık görülmektedir. Diabetin retinopati, nefropati ve nöropati gibi ciddi komplikasyonlarıyla korelasyon göstermektedirler. Ancak diabet hastalarında %7-70 oranlarında gözlenen bu bulgu, diabet olmayanlarda da görülebildiğinden diabete özgünlüğü ve patogenezi tartışmalıdır.

Diabetin büllöz hastalığı: Büllöz diabetikorum olarak da bilinen bu tablo, tipik olarak yaşlı hastalarda gözlenen tam olarak gelişim mekanizması anlaşılamamış bir durumdur. Tüm diabetik hastalar arasında %0.5 oranında gözlenmektedir, erkeklerde ve Tip I diabetik hastalarda daha sık karşılaşılar. Alt ekstremitelerde başka bir neden olmaksızın, normal gözüken deride aniden ortaya çıkan büyük gergin büllerle karakterizedir. Büller ağrısız ve kaşıntısızdır ve birkaç hafta sonra rezorbe olurlar. Bu lezyonlar ataklar halinde yıllarca devam edebilir. Tek komplikasyon gelişebilecek sekonder enfeksiyonlardır.

Diabetik kalın deri: Diabetes mellitus hastalarında deride ultrasonografik olarak ölçülebilen bir deri kalınlaşması söz konusudur. Bu kalınlaşma, yaşla beraber normal deri yaşlanmasından farklı bir gidiş gösterip, artmaktadır. Deri kalınlaşması üç şekilde ortaya çıkmaktadır. İlki,

ölçülebilir asemptomatik kalınlaşmadır. İkincisi el ve el parmaklarında klinik bulgulara yol açan kalınlaşmadır. Bu durumda elde, "Sınırlı eklem mobilitesi", "skleroderma benzeri sendrom" ve "diabetik keiropati" denilen tablo oluşur. El parmaklarında, deride ve periartiküler konnektif dokuda eklem hareketlerini engelleyecek şekilde balmumu benzeri kalınlaşma oluşur. Ağrısız gelişen bu tabloda öncelikle beşinci parmaklardan başlayan sertleşme tüm parmaklara yayılır. Klasik olarak bu hastalar avuç içlerini tam olarak birleştiremezler, parmaklar hafif fleksiyonda kalır (prayer sign). Bu durum Tip I hastaların %30-50'sinde görülebilir, tip II diabette de sık görülen bir bulgudur. Eklem kontraktürü yanında derinin balmumu görünümü, adnekslerin kaybı sklerodermadaki değişiklikleri andırır. Skleroderma benzeri deri deri değişiklikleri tek başına gözlenirse de sıklıkla diabetik keiropatiye eşlik eder. Sklerodem diabetikorum, diabetik hastalarda daha nadir gözlenen üçüncü form deri kalınlaşmasıdır. Boyun ve sırtın üst kısmında ağrısız simetrik endürasyon ve kalınlaşma ile ortaya çıkan bir durumdur. Yüz ve omuzlara dağılabilir. Deri portakal kabuğu görünümündedir. Diabetik hastaların %2.5-14'ünde gözlenir. Uzun süredir diabeti olan obez hastalarda ve Tip II diabette daha sık gözlenir. Patogenezinde, fibroblastların ekstraselüler matriks molekülü üretimindeki disregulasyonu ve böylece kollajen demetlerinde kalınlaşma ve glikozaminoglikan depolanmasındaki artış olduğu düşünülmektedir.

Nekrobiozis lipoidica: Diabetik hastalarda %0.6-1.3 arasında gözlenen bir bulgudur. Kadınlarda erkeklere göre daha sık gözlenmektedir. Tibia ön yüzlerinde yerleşmiş üzerlerinde telenjektazilerin izlendiği sarımsı kahverengi renkte plaklardır. Patogenezi açık değildir. Hiperglisemi kontrolünün nekrobiozis lipoidika varlığını etkilemediği gösterilmiştir.

Yukarıda sayılan durumlar dışında birçok dermatoz diabetik hastalarda daha sık görülmektedir. Bunlar arasında, lipodistrofi, karotonemi, ksantoma, ksantelesma, granüloma annulare, vitiligo, oral liken planus, sarı turnak, akantozis nigrikans, akrokordon, akiz perforan dermatoz, kalsiflaksis ve porfiria kutanea tarda sayılabilir. Ek olarak hem insülin hem de oral antidiabetiklerin kullanımıyla ilaçlara bağlı erüpsiyonlar ortaya çıkabilmektedir.

Kaynaklar

1. Kalus AA, Chien AJ, Olerud JE. Diabetes mellitus and other endocrine diseases. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. Seventh ed. New York: Mc-Graw Hill; 2008. 1461-84.
2. Luger T, Böhm M. *Endocrine diseases*. Braun-Falco's dermatology. Third ed. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2009. 1312-24.
3. Callen JP. Dermatologic manifestations in patients with systemic disease. *Dermatology*. Second ed. Mosby Elsevier; 2008. 675-92.
4. Hall G, Phillips TJ. Estrogen and skin: the effects of estrogen, menopause, and hormone replacement therapy on the skin. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53: 55-568.
5. Nieman LK, Chanko Turner ML. Addison's disease. *Clin Dermatol* 2006; 24: 276-80.
6. Burman KD, McKinley-Grant L. Dermatologic aspects of thyroid disease. *Clin dermatol* 2006; 24: 247-55.

7. Doshi DN, Blyumin ML, Kimball AB. Cutaneous manifestations of thyroid disease. *Clin Dermatol* 2008; 26: 283-7.
8. Ai J, Leonhardt JM, Heymann WR. Autoimmune thyroid diseases: etiology, pathogenesis, and dermatologic manifestations. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48: 641-59.
9. Fuleihan GE, Rubeiz N. Dermatologic manifestations of parathyroid-related disorders. *Clin Dermatol* 2006; 24: 281-8.
10. Romanelli P, Bouzari N. New clinical syndromes in dermatology. *Semin Cutan Med Surg* 2006; 25: 79-86.
11. Jabbour SA, Davidovici BB, Wolf R. Rare syndromes. *Clin Dermatol* 2006; 24: 299-316.
12. Van Hattem S, Bootsma AH, Thio HB. Skin manifestation of diabetes. *Cleveland Clinical Journal of Medicine* 2008; 75: 772-87.