

Hemodiyaliz Hastasında Sık Rastlanılan Kaşıntının Nadir Sebebi: Kyrle Hastalığı

A Rare Cause of Pruritus That is Seen Frequently in Hemodialysis Patients: Kyrle's Disease

ÖZ

Üremik kaşıntı kronik böbrek yetmezliği hastalarında sık görülen komplikasyonlardan biridir. Diyaliz tedavisi gören hastaların yaklaşık yarısında görülmektedir. Kaşıntı tek başına tehlikeli olmasa bile çoğu hastada fiziksel ve zihinsel yorgunluğa, uykusuzluğa, kronik yorgunluğa, öz bakım gücünde ve yaşam kalitesinde azalmaya neden olmaktadır. Üremik kaşıntının nedenleri ve fizyopatolojisi tam olarak anlaşılamamıştır. Cilt kuruluğu, iki değerlikli iyonların ciltte presipitasyonu, ikincil hiperparatiroidi, periferik nöropati, alerjik reaksiyonlar, hipersensitivite ve histamin üremik kaşıntıdan sorumlu tutulan nedenlerdir. Kyrle hastalığı, derinin perforan hastalıkları grubunda yer alan, nadir görülen bir keratinizasyon bozukluğudur. Bu makalede 68 yaşında diyabetik nefropatiye bağlı son dönem böbrek yetersizliği tanısı ile hemodiyaliz tedavisi gören kadın hastada, inatçı kaşıntının nedeni olarak nadiren görülen Kyrle hastalığı olgusu literatür eşliği ile sunulmuştur.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Kaşıntı, Hemodiyaliz, Kyrle hastalığı

ABSTRACT

Uremic pruritus is a common complication of chronic renal failure. It affects approximately half of patients undergoing dialysis treatment. Even if the pruritus is not hazardous alone, it causes physical and mental fatigue, insomnia, chronic fatigue, decrease in self care ability and life quality. The causes of pruritus and the pathophysiology are still not fully understood. Xerosis, intradermal microprecipitation of divalent ions, secondary hyperparathyroidism, peripheral neuropathy, allergic reactions, hypersensitivity and histamine have been considered as pathogenetic factors. Kyrle's disease is a rare disorder of keratinization which is one of the perforating disorders of the skin. Herein, we report a case of Kyrle's disease which is seen rarely, as a cause of pruritus in a 68 year old female patient who is on regular hemodialysis treatment secondary to end stage renal failure due to diabetic nephropathy, in the light of existing literature.

KEY WORDS: Pruritus, Hemodialysis, Kyrle's disease

GİRİŞ

Böbrek fonksiyonlarında bozulma birçok organ ve sistemde değişik sorunlara yol açar. İleri dönemlerde dermatolojik sorunlar ortaya çıkabilir ve kaşıntı da en sık gözlenen dermatolojik şikayettir. Semptomlar genellikle zaman içerisinde azalmakla beraber, bazen geçmesi zaman alabilir ve inatçı kaşıntılar hastaların yaşam kalitesini olumsuz etkileyebilmektedir. Üremik kaşıntı prevelansı yıllar içerisinde değişkenlik göstermekle beraber, son zamanlarda daha etkili

diyaliz tedavisi ile sıklığı azalmaktadır (1). 1980-1993 yılları arasında üremik kaşıntı sıklığı %50-90 iken (2,3), sonraki yıllarda yayınlanan yayınlarda bu oran %22-57'lere gerilemiştir (4,5).

Üremik kaşıntının fizyopatolojisi tam olarak anlaşılamamıştır. İmmün hipotez ve opioid hipotez üzerinde durulmaktadır. İmmün hipotezde, üremik kaşıntıdan sorumlu mekanizma lokal cilt hasarından ziyade, sistemik inflamasyondur (6,7). Kaşıntısı olan üremik hastalarda artmış C-reaktive protein, proinf-

Ayşe SİNANGİL¹
Vedat ÇELİK¹
Aysel ÇAĞLAR²
Tevfik ECDER¹

- 1 İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
- 2 Bağırcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye



Geliş Tarihi : 25.01.2016

Kabul Tarihi : 09.02.2016

Yazışma Adresi:

Ayşe SİNANGİL

İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi,

İç Hastalıkları Anabilim Dalı,

Nefroloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Tel : +90 532 335 95 74

E-posta : aysesinangil@gmail.com

lamatuvar T helper-1 (TH1) hücreleri, interlökin-6 ve interlökin 2 seviyelerini gösteren çalışmalar ile doğrudan proinflamatuvar T hücreler ve sitokinler, kaşıntıda etkilidir (7,8). Opioid hipotезде, kaşıntıya sebep olan mu ve kappa reseptörlerinin ekspresyonundaki dengesizlik üzerinde durulmaktadır. Bu durum, kaşıntısı olan hemodiyaliz hastalarında artmış mu reseptör agonistin (beta-endorfin), kappa-reseptör agonistine (dynorphin- A) oranının artışının gösterilmesi ile desteklenmiştir (9). Bunların dışında mast hücrelerinden histamin salınımı ve cilt kuruluğu diğer etken nedenlerdendir. Risk faktörleri ise yetersiz diyaliz, hiperparatiroidizm, artmış kalsiyum-fosfor çarpımı, artmış magnezyum ve alüminyumdur.

Kyrle hastalığı, edinsel perforan dermatozlar grubuna dahil hastalıktır. İlk kez 1916 yılında Kyrle tarafından tanımlanmıştır (10). Diyabetik ve/veya kronik böbrek hastalığı ile birlikteliği vardır (11). Bizim olgumuzda; standart tedavilere dirençli kaşıntı ve deri lezyonlarından yola çıkılarak Kyrle hastalığı tanısı konuldu. Biz de, bu tür hastalarda mutlaka dermatolojik muayene ve mikroskopik değerlendirme yapılmasının önemini vurgulamak istedik.

OLGU

68 yaşında kadın hasta, 22 yıldır diyabetes mellitus ve dört yıldır diyabetik nefropatiye bağlı son dönem böbrek yetmezliği tanısı ile regüler hemodiyaliz programında idi. Hastada son iki aydır devam eden, yumuşaticılar, antihistaminik ve topikal steroid preparatlarına cevap vermeyen şiddetli kaşıntı şikayeti gelişti. Kaşıntı ile birlikte kol ve bacakların ekstensör yüzlerinde, sırtında ve göbek bölgesinde 1-3 mm çapında, sayısı 20-30 arasında değişen keratotik papüller gözlemlendi (Şekil 1). Hastanın rutin aylık tetkiklerinde; Açlık kan şekeri:132 mg/dl, HbA1C:

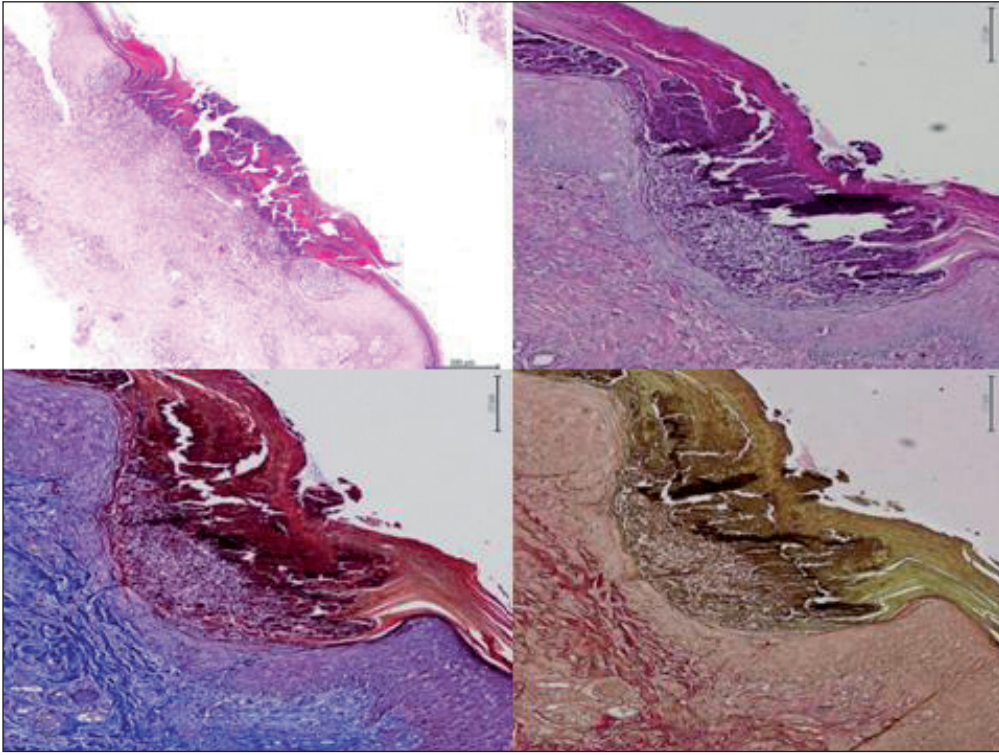
%6,7, serum albümin: 3,86 g/dl, kalsiyum: 9,2 mg/dl, fosfor: 4,7 mg/dl, magnezyum: 1,9 mg/dl, intakt parathormon (iPTH): 270 pg/ml, bikarbonat: 23,7 mmol/L, aspartat transaminaz (AST): 22 U/L, alkalen fosfataz (ALP): 155 U/L, C reaktif protein (CRP): 4 mg/L bulundu ve tam kan sayımında özellik saptanmadı. Diyaliz yeterliliğinde Kt/Vüre: 1,4, üre azalma oranı (URR) %70 olarak saptandı. Hastanın cilt lezyonlarından «punch» biyopsi yapıldı. Biyopsi kesitlerinde fokal parakeratoz, dermise doğru invaginasyon gösteren, bazofilik dejenere materyal içeren ekstrasfolliküler tıkaç ve etrafında mononükleer iltihabi hücre infiltrasyonu izlendi. Bazal membran düzenli yapıda olup bazofilik dejenere materyalin Masson trikrom ve Elastik Von Gieson histokimyasal boyaları ile boyanmadığı görüldü (Şekil 2). Bu histomorfolojik bulgular ışığında hastaya Kyrle hastalığı tanısı konuldu. Kyrle hastalığı etyolojisi belli olmayan ve nadir görülen bir dermatozdur. Hastalık diyabetes mellitus, kronik böbrek yetmezliği, kalp yetmezliği, karaciğer hastalığı gibi durumlara eşlik eden ciltte kaşıntı, hiperpigmentasyon ve 2-8 mm çapında perforan lezyonlarla seyredir. Tedavisinde topikal veya sistemik A vitamini ve PUVA kullanılmaktadır. Bizim hastamızda da sistemik A vitamini tedavisi ile kaşıntı şikayeti ortadan kalktı ve deri lezyonlarında belirgin gerileme gözlemlendi.

TARTIŞMA

Böbrek hastalarında kaşıntı ve deri lezyonları oldukça sık görülmektedir. Deri lezyonlarının oluşum mekanizmasında, vücuttan atılamayan toksik maddeler, bozulan hücrel immünite ve kullanılan ilaçlar yer almaktadır. Bu lezyonlar; diyaliz tedavisine başlamadan önce veya sonrasında ortaya çıkabilir ve ciltte spesifik tutulumlar veya nonspesifik tutulumlar olarak ikiye ayrılır. Nonspesifik lezyonlar; difüz hiperpigmentasyon,



Şekil 1: Ekstremit ve gövdedeki lezyonlar.



Şekil 2: Olgunun cilt biyopsi görüntüleri.

kaşıntı, kserozis, edinsel iktiyozis iken spesifik tutulumlar edinsel perforan dermatozlar, kalsifikaksi, büllöz dermatozlar ve üremiye bağlı fibrozan dermopatilerdir (12).

Edinsel perforan dermatozlara kronik böbrek yetmezlikli hemodiyaliz hastalarında %10 oranında rastlanabilmektedir (13). Diyabetik nefropatiye bağlı kronik böbrek hastalarında daha sık gelişir ve tip 1 diyabetik hastalarda tip 2 diyabetiklere göre daha fazladır (14). Seksen kronik böbrek yetmezliğine bağlı diyaliz hastasında yapılan bir çalışmada sekiz olguda edinsel perforan dermatoz saptanmıştır (15). Bizim olgumuz da 22 yıldır tip 2 diyabetes mellitus ve son 4 yıldır da diyabete bağlı son dönem böbrek yetersizliği tanısı ile hemodiyaliz tedavisi görmekte idi.

Edinsel perforan dermatozlar arasında ; elastosis perforans serpiginosa (EPS), perforan follikülit (PF), edinsel perfore kollajenozis ve Kyrle hastalığı yer almaktadır. Kyrle hastalığı edinsel perforan hastalıklar grubunun nadir bir antitesidir. Etiyolojisi bilinmemektedir. Genetik geçiş düşünülmüşse de ispatlanmamıştır. Kadın ve erkeklerde eşit sıklıkla görülür. Ortalama otuzlu yaşlarda sık görülmekle birlikte 20-60 yaş arası dağılım bildirilmiştir (16). Olgumuz 68 yaşında olup, literatürde belirtilen yaş grubundan daha yaşlı idi.

Edinsel perforan dermatozlarda kaşıntı sıklıkla, lezyonlara eşlik eder. Pek çok olguda kaşıntıya bağlı tırnak çizikleri, epidermal hasar ve dermal ürünlerdeki (kollajen, elastin) değişiklikler gözlenmektedir. Özellikle tırnak çizikleri ile epidermal boşluktaki subepidermal ürünlerdeki değişikliklere maruziyet epidermal perforasyona yol açabilir (17).

Bizim olgumuzda da iki aydır devam eden yumuşatıcılar, antihistaminikler ve topikal steroid preparatlarına yanıt vermeyen inatçı bir kaşıntı ve sonrasında deri lezyonları gelişmiş idi.

Kyrle hastalığında lezyonlar tipik olarak 2-10 mm çapında, çok sayıda, dağınık ve bilateral yerleşimli hiperkeratotik papüller veya nodüllerden ibarettir. Pek çok olguda kaşıntı önceden veya nodüler papülloüstüler lezyonlar ile eş zamanlı gelişir (18). Koebner fenomeni ile ilişkilidir. Lezyonlar vücutta geniş bir dağılım gösterirler ve sıklıkla alt ekstremitelerin ekstansör yüzlerinde, gövdede ve nadiren yüzde oluşabilir (19). Olgumuzda kaşıntı ile birlikte kol ve bacakların ekstansör yüzlerinde, sırtında ve göbek bölgesinde 1-3 mm çapında, çok sayıda keratotik papüller gözlendi (Şekil 1).

Hastalığın kesin tanısı histopatolojik olarak konulur. Olgumuzda epidermise invagine, fokal parakeratoz ve bazofilik dejenere materyal içeren tıkaç izlenmiştir. İnvaginasyon çevresinde mononükleer iltihabi infiltrasyonu dikkati çekmiştir (Şekil 2). Bu bulgular ışığında kyrle hastalığı tanısı konuldu. Hastalığın patogenezinde epidermal proliferasyondan daha hızlı gelişen anormal keratinizasyon vardır. Bu keratinizasyon, epidermal incelmeye, likefaktif dejenerasyona ve perforasyona sebep olur (20).

Ayrıncı tanıda perforasyon ile giden diğer hastalıklar yer alır. Bazofilik dejenere materyal Masson trikrom ile boyanmayarak edinsel perfore kollajenozisten, ve gene elastik Von Gieson histokimyasal boyaları ile boyanmayarak elastosis perforans serpiginosadan ayrılmıştır (Şekil 2).

Hastalığın tedavisinde topikal veya sistemik A vitamini ve PUVA kullanılmaktadır (13). Bizim olgumuzda da sistemik A vitamini ve PUVA tedavisi ile kaşıntı ve lezyonlarda belirgin düzelme oldu.

Sonuç olarak; hemodiyaliz hastalarında kaşıntı ve deri lezyonlarına oldukça sık olarak rastlanmaktadır. Standart tedavilere dirençli olgularda mutlaka dermatolojik muayene ve mikroskopik değerlendirilme yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Patel TS, Freedman BI, Yosipovitch G: An update on pruritus associated with CKD. *Am J Kidney Dis* 2007;50:11-20
2. Bencili PL, Montagnino G, Citterio A, Graziani G, Crosti C, Ponticelli C: Cutaneous abnormalities in uremic patients. *Nephron* 1985;40:316-321
3. Balaskas EV, Chu M, Uldall RP, Gupta A, Oreopoulos DG.: Pruritus in continuous ambulatory peritoneal dialysis and hemodialysis patients. *Perit Dial Int* 1993;13:S527-532
4. Wikström B: Itchy skin-a clinical problem for haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:v3-7
5. Narita I, Alchi B, Omori K, Sato F, Ajiro J, Saga D, Kondo D, Skatsume M, Maruyama S, Kazama JJ, Akazawa K, Gejyo F: Etiology and prognostic significance of severe uremic pruritus in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 2006;69:1626-1632
6. Mettang T, Pauli-Magnus C, Alschler DM: Uraemic pruritus - new perspectives and insights from recent trials. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:1558-1563
7. Kimmel M, Alschler DM, Dunst R, Braun N, Machleidt C, Kiefer T, Stülten C, van der Kuip H, Pauli-Magnus C, Raub U, Kuhlmann U, Mettang T: The role of micro-inflammation in the pathogenesis of uraemic pruritus in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:749-755
8. Fallahzadeh MK, Roozbeh J, Geramizadeh B, Namazi MR: Interleukin-2 serum levels are elevated in patients with uremic pruritus: a novel finding with practical implications. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:3338-3344
9. Kumagai H, Matsukawa S, Utsumi J, Saruta T: Prospects for a novel kappa-opioid receptor agonist, TRK-820 in uremic pruritus. In: Yosipovitch G, Greaves MW, Fleischer JA, McGlone F (eds), *Itch, Basic Mechanisms and Therapy*. New York: Dekker, 2004;286
10. Kyrle J: Hyperkeratosis follicularis et parafollicularis in cutem penetrans. *Arch Dermatol Syph* 1916;123:466-493
11. Patterson JW: The perforating disorders. *J Am Acad Dermatol* 1984;10:561-581
12. Masmoudi A, Ben Hmida M, Mseddi M, Meziou TJ, Walha N, Hachicha J, Turki H, Zahaf A: Cutaneous manifestations of chronic hemodialysis. Prospective study of 363 cases. *Presse Med* 2006;35:399-406
13. Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF: *Dermatology General Medicine*, 4th ed. New York: McGraw-Hill 1993;2058-2060
14. Ohe S, Danno K, Sasaki H, Isei T, Okamoto H, Horio T: Treatment of acquired perforating dermatosis with narrowband ultraviolet B. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:892-894
15. Morton CA, Henderson IS, Jones MC, Low JG: Acquired perforating dermatosis in a British dialysis population. *Br J Dermatol* 1996;135:671-677
16. Heilman ER, Friedman RJ: Degenerative diseases and perforating disorders. In: Elder D, Elenitsas R, Jaworsky C, Jhonson B (eds), *Lever's Histopathology of Skin*. 8th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997;342-348
17. Schreml S, Hafner C, Eder F, Landthaler M, Burgdorf W, Babilas P: Kyrle disease and acquired perforating collagenosis secondary to chronic renal failure and diabetes mellitus. *Case Rep Dermatol* 2011;3:209-211
18. Hong SB, Park JH, Ihm CG, Kim NI: Acquired perforating dermatosis in patients with chronic renal failure and diabetes mellitus. *J Korean Med Sci* 2004;19:283-288
19. Chang P, Fernandez V: Acquired perforating disease: Report of nine cases. *Int J Dermatol* 1993;32:874-876
20. McKee P: *Pathology of the Skin with Clinical Correlations*. 2nd ed. Barcelona: Mosby-Wolfe, 1996;6.12-6.18