ISBN: 978-605-7597-96-0

Türkiye Klinikleri

DERMATOLOJİ

ÖZEL

TER BEZİ HASTALIKLARI

Editör: Prof. Dr. Ali KARAKUZU

1 Ter Bezleri Yapısı ve Fizyolojisi Ali KARAKUZU, Erkan DAVARCI
5 Hiperhidrozis Fatma ERDEN, Akın AKTAŞ
13 Dishidrozis Ali KARAKUZU, Işıl Ezgi URGANCI TATLI
17 Millarya Selma EMRE
21 Bromhidroz ve Kromhidroz Düriye Deniz DEMİRSEREN
28 Anhidrozis Erdal PALA, Mehmet MELİKOĞLU, Şevki ÖZDEMİR, Handan BİLEN
37 Ekrin Ter Bezi Tümörleri Nursel DİLEK, Yunus SARAL
43 Apokrin Ter Bezi Tümörleri Kıymet Handan KELEKÇİ
50 Hidradenitis Süpürativa F. Şule AFŞAR, Erkan DAVARCI

www.turkiyeklinikleri.com www.dijitalakademi.org

Anhidrozis

Anhidrosis

Erdal PALA[a],
Mehmet MELİKOĞLU[a],
Şevki ÖZDEMİR[a],
Handan BİLEN[a]

[a]Deri ve Zührevi Hastalıkları AD, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Erzurum, TÜRKİYE

Yazışma Adresi/*Correspondence:*
Erdal PALA
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları AD, Erzurum, TÜRKİYE
erdalpala2525@gmail.com

ÖZET Terleme başlıca termoregülatuar bir fonksiyondur. İnternal ısı arttığında vücudu soğutan iki mekanizma vardır: kutanöz vazodilatasyona bağlı radyatif soğutma ve terlemeye bağlı buharlaşma yoluyla soğutma. Anhidroz uygun bir termal ya da farmakolojik uyarana cevap olarak ter üretiminde tam kayıp ile karakterize bir terleme bozukluğudur. Lokal veya generalize olabilir. Terleme yeteneği azaldığında veya kaybolduğunda beyin ve vücut fonksiyonlarında bozulmalar ortaya çıkar. Sersemlik, halsizlik veya konsantrasyon güçlüğü gibi semptomlar anhidrozun hafif formlarında tanı alamayabilirler ama anhidrozun şiddetli formlarında ısı stres sendromlarına ve hatta ölüme sebep olabilirler. Hastalık sinir sistemi bozukluklarında ortaya çıkabildiği gibi, ter bezlerinde konjenital veya akkiz bozukluklar sonucuda ortaya çıkabilir. Bazen de altta yatan herhangi bir neden saptanamaz ve bu durum edinilmiş idiopatik jeneralize anhidroz (AIGA) olarak adlandırılır.

Anahtar Kelimeler: Hipohidrozis; prognoz; acil tedavi

ABSTRACT Sweating is principally a thermoregulatory function. There are two mechanisms that cool the body when its internal temperature rises; radiative cooling associated with cutaneous vasodilation, and cooling via evaporation associated with sweating. Anhidrosis is characterized by complete loss of sweat production as a response to an appropriate thermal or pharmacological stimulus. It may be local or generalized. Impairments in cerebral and bodily functions occur when the ability to sweat is reduced or lost. Symptoms such as dizziness, listlessness of difficulty in concentration may not be capable of diagnosis in the mild forms of anhidrosis, but can cause heat stress syndromes and even death in severe forms. The disease may emerge in nervous system disorders, or as a result of congenital or acquired disorders in the sweat glands. Sometimes no underlying cause can be identified, and this is known as acquired idiopathic generalized anhidrosis (AIGA).

Keywords: Hypohidrosis; prognosis; emergency treatment

TERLEME FİZYOLOJİSİ

Terleme ısı kaybının başlıca formudur. Terin çoğu ekrin ter bezlerinde üretilir. Her bireyin derisinde 2-5 milyon ekrin bez vardır. Klitoris, glans penis, labia minörler, eksternal odituar kanal ve dudaklarda bulunmazlar. Sağlıklı bireylerde ekrin terin %99'u sudur. Fiziksel olarak formda ve iklime alışkın bireyler diğerlerine göre daha erken terlemeye başlayıp sodyum, klor, ve diğer elektrolitleri daha etkin şekilde korurlar.[1] Termoregülatuar kontrol erkek ve kadınlarda benzerdir ve yaşla birlikte hafifçe azalma olur.[2] Ter bezleri preoptik hipotalamik alandan ter bezlerine kadar değişik merkez ve yolaklar tarafından kontrol edilmekte olup ayrıca humoral değişimlerden de etkilenmektedir. Bu düzenin farklı bölgelerinden kaynaklanan bozukluklar farklı tipte terleme bozukluğu olarak karşımıza çıkmaktadır. Terleme primer olarak sempatik sinir sistemi tarafından kontrol edilen refleks bir fonksiyondur. Bu sinirler anatomik olarak sempatik, fakat fonksiyo-

KAYNAK GÖSTERMEK İÇİN:
Pala E, Melikoğlu M, Özdemir Ş, Bilen H. Anhidrozis. Karakuzu A, editör. Ter Bezi Hastalıkları. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2019. p.28-36.

nel olarak kolinerjiktir. Yani esas terminal nörotransmitter norepinefrinden ziyade asetilkolindir. Nöral terleme impulsları (sudomotor impulslar) retikülospinal kanallar aracılığıyla anterior hipotalamustan spinal kordda uygun bir seviyeye, rami kommunikantesin dışından otonomik ganglionlara ve ardından sempatik kolinerjik nöronların içinde ekrin bezlerin sekretuar hücrelerine ilerlerler.[3]

Anhidrosis hastaların yaşam kalitesini etkileyen, yaşamı tehdit edebilen uygun bir termal yâda farmakolojik uyarana cevap olarak ter üretiminde azalma yâda tam kayıp ile karakterize bir terleme bozukluğudur.[4]

EPİDEMİYOLOJİ

Edinilmiş idiopatik jeneralize anhidroz (AIGA) ile ilgili epidemiyolojik veriler şuana kadar yayınlanmamıştır ve bu nedenle prevalansı ve morbiditesi bilinmemektedir. Hastalık ilk olarak 1917 yılında Lutembacher tarafından herhangi bir ek hastalığı olmayan kadın hastada rapor edilmiştir.[5] Hastalığın nadir olduğu varsayılmaktadır. Bununla birlikte yüksek ısı ve kuvvetli egzersize maruz kalmadan hastalığın varlığının fark edilemeyeceği varsayılmaktadır. Bu nedenle hastalığın yaygınlığının ırk ve coğrafya ile değişip değişmediği bilinmemektedir. Hastalığın başlangıç yaşı en sık 2-4. dekadlar arasında olsa da bebeklikten 8. dekada kadar her yaşta ortaya çıkabilir. Japonya'da bilinen AIGA vakalarının çoğu rapor edilmiştir. 2010-2015 yılları arasında Japon üniversite hastanelerinde nöroloji ve dermatoloji bölümlerinde 145 AIGA olgusu bildirilmiştir. Bildirilen bu vakaların %80 inden fazlası erkek hastalardı.[6]

ANHİDROZİSİN ETYOLOJİSİ

Anhidrozisin sebebi olarak üç majör hastalık grubu tanımlanmaktadır.

1. Uyarıları anterior hipotalamustan ekrin beze giderken bozan merkezi ve nöropatik hastalıklar veya ilaçlar

2. Ter bezinin kendisinde periferal değişiklikler

3. İdiopatik

MERKEZİ VE NÖROPATİK HİPOHİDROSİS VE ANHİDROSİSİN NEDENLERİ

• Hipotalamus, pons veya medullanın tümörleri, infarktları ve diğer lezyonları

• Spinal kord tümörleri ve yaralanmaları

• Horner sendromu

• Dejeneratif sendromlar

- Saf otonomik başarısızlık
- Çoklu sistem atrofisi (Shy-Drager sendromu)
- Ross sendromu

• Otoimmün otonomik nöropati

• Konjenital ağrı duyarsızlığı ve anhidroz

• Periferik nöropati nedeniyle

- Diyabet
- Alkolizm
- Lepra
- Amiloidoz (immünglobulin hafif zincir ve transtiretin tipleri)
- Nörosarkoidoz

HİPOHİDROSİS VE ANHİDROSİSE NEDEN OLAN İLAÇLAR

Nörotransmitter blokajı

• Nikotinik asetilkolin reseptör antagonistleri (gangliyon bloke edici ajanlar)

- Heksametoniyum
- Mekamilamin
- Tetraetilamonyum
- Trimetefan

• Muskarinik asetilkolin reseptör antagonistleri

- Atropin
- Glikopirolat
- Oksibutinin
- Skopolamin

• Kalsiyum kanal blokerleri

• α-Adrenerjik blokerler

- Fenoksibenzamin
- Fentolamin

• α 2 -Adrenerjik agonistler

- Klonidin

Ekrin bezinin disfonksiyonu veya yıkımı

• Aldehitler (topikal formaldehit veya glutaraldehit)

• Alüminyum tuzları (topikal)

• 5-Fluorourasil

- Kinakrin
- Topiramat
- Zirkoniyum tuzları (topikal)
- Zonisamid

Fentolamin ganglionik iletimi baskılayarak anhidroza yol açar. α 2-adrenerjik agonistler Merkezi sinir sisteminden sempatik akışı azaltarak anhidroza sebep olurlar. Topiramit ekrin ter bezlerinde nekroza yol açarlar. Zonisamid ekrin bezlerde karbonik anhidraz izoenzimlerini baskılayarak etki gösterir. Barbitürat veya diazepam ile akut zehirlenme ter bezlerinin nekrozuna sebep olarak anhidroz yapabilir.

TER BEZİ ANOMALİLERİNE BAĞLI GELİŞEN HİPOHİDROZ VE ANHİDROZUN PERİFERİK NEDENLERİ

Genetik bozukluklar

- **Ektodermal displaziler**

- Hipohidrotik ektodermal displazi
- İmmün yetmezlikli hipohidrotik ektodermal displazi
- Rapp-Hodgkin sendromu
- Naegeli-Franceschetti-Jadassohn sendromu

- **İncontinentia pigmenti**
- **Bazex-Dupré-Christol sendromu**
- **Fabry hastalığı**

Destrüksiyon

- Tümörler (örn. lenfoma)
- Yanıklar
- Radyasyon tedavisi
- Sistemik skleroz ve morfea
- Sjögren sendromu
- Graft-versus-host hastalığı
- Acrodermatitis kronika atrofikans

Obtrüksiyon

- Miliaria
- İhtiyozlar (örn. lamellar iktiyoz)
- Psoriazis, porokeratoz
- Egzamatöz Dermatoz
- Büllöz hastalıklar [örn., Epidermolizis bülloza (kalıtsal veya edinsel)]

Chia ve ark. intrakranial hemoraji geçiren bir hastada jeneralize anhidroz gelişmiş bir olguyu bildirmişlerdir.[7] Hastada intrakranial kanamadan 5 ay sonra gecikmiş iskemik defisitlere bağlı jeneralize anhidroz gelişmişti.

Beyindeki terleme merkezlerinden ter bezlerine inen nöral yollar boyunca inervasyonun herhangi bir seviyede bozulması veya kesilmesi terlemenin azalmasına veya ortadan kalkmasına yol açabilir. Medüller lezyonlar yüz ve boynun ipsilateral tarafında unilateral fasiyal anhidroza neden olur. Bununla birlikte sudomotor nöronları spinal kordun alt seviyelerine taşıyan sinir yolları karşı tarafa geçebildiği gibi aynı tarafa da devam edebilir. Bu nedenle anhidroz ipsilateral veya kontralateral olabilir. Tetraplejik hastalarda ayrıca vazodilatasyon problemide olduğu için bunlar özellikle hipertermiye duyarlı hale gelirler.

Kronik ortostatik hipotansiyonda ter bezlerinde sempatik inervasyonun azalmasıyla birlikte anhidroz oluşabilir. Bu hastalarda vazodepresör senkopta görülen terleme, solgunluk, bulantının aksine senkop ataklarına terleme eşlik etmez.

Otoimmün otonomik nöropatilerde nikotinik asetilkolin resptörlerine karşı oluşan antikorlara bağlı olarak otonom sinirler tarafından kontrol edilen sistemlerin disfonksiyonuna bağlı semptomlar oluşur. Ortostatik hipotansiyon, gastrointestinal dismotilite, mesane disfonksiyonu, anhidroz gibi otonomik yetmezlikten kaynaklanan semptomlar oluşabilir.

Shy-Drager sendromu progressif otonom disfonksiyon (Ortostatik hipotansiyon, anhidroz, impotans,inkontinans), parkinsonizm, ataksi ile karakterizedir.

Ross sendromu myotonik pupiller, derin tendon reflekslerinin yokluğu, segmental anhidroz (tipik olarak kompansatuar hiperhidroz eşlik eder) ile seyreden bir sendromdur. Ross sendromunda altta yatan lezyon postganglionik sempatik sinir liflerini etkiler.[8]

Akut demiyelinizan poliradikülonöropatide (Gullian-Barre sendromu) otonomik disfonksiyon sonrası bölgesel anhidroz meydana gelir. Fakat sendromdaki motor ve duyusal belirtiler anhidroz belirtilerini gölgeleyebilir.[9]

Konjenital ağrı duyarsızlığı ile anhidroz (CIPA) herediter sensoriyal ve otonomik nöropati tip IV olarak ta bilinir. Bu hastalık nörotrofik tirozin kinaz reseptör 1 geninde fonksiyon kaybına yol açan mutasyonlar sonucu meydana gelen otozomal resesif bir hastalıktır.[10] Bu hastalar anhidrozisden dolayı tekrarlayan ateş, mental re-

tardasyon, ağrıya duyarsızlıktan dolayı kendi kendini sakatlama (örn. Dilini, dudağını, distal ekstremitelerin ısırılması gibi) şeklinde bulgularla karşımıza çıkar. Tekrarlayan kemik kırıkları oluşabilir. CIPA'lı hastalarda ağrı duyarsızlığı küçük çaplı ince miyelinli afferent lifler ve miyelinsiz liflerin yokluğundan kaynaklanırken, anhidrozis postganglionik liflerin yetersizliğinden kaynaklanır. Bu durum yapılan deri biopsilerinin immunohistokimyasal incelenmesi sonucu protein gen ürünü 9.5 (PGP 9.5) ile epidermiste küçük sinir liflerinin yokluğu ve ekrin ter bezlerinin innervasyon eksikliği gösterilmiştir.[11]

Servikotorasik sempatektominin bir komplikasyonu olan süperior servikal ganglion bozulması sonucu Horner sendromu oluşur. Sempatik ganglionların blokajı bölgesel anhidroza yol açar.

Multipl sklerozisde hastalığın derecesi ve demiyelizan plağın yerleşim yerine bağlı olarak değişen bölgesel veya jeneralize anhidrozis oluşabilir. Ueno ve ark. hipotalamusun yarısını içeren demiyelizan plağı olan bir çocuk hastada yüzün yarısını etkileyen anhidrosiz olgusunu bildirmişlerdir.[12]

Kutaneöz sarkoidozun siringotrofik varyantı terleme disfonksiyonuna yol açabilirken; sistemik sarkoidoz nadiren hipohidroz veya anhidroza yol açar.[13]

Nishida ve ark. sistemik sarkoidoz tanısı konan 35 yaşında bir erkek hastanın özellikle alt ekstremitelerinde anhidroz tespit etmişlerdir.[14] Sistemik sarkoidozda küçük lif nöropatilerine bağlı anhidroz geliştiğini öne sürmüşlerdir.

Ektodermal displazi ektodermal orjinli doku ve organları etkileyen bir belirtiler grubudur. Hipotrikoz, anodonti ve anhidroz triadı olan az görülen bir tablodur. On bir klinik subgrup içinde 154 farklı tip tanımlanmıştır. En sıklıkla hipo ya da anhidrotik ektodermal displazi (Christ-Siemens-Touraine syndrome) tablosu görülür. Sendromun özellikleri ilk kez Darwin tarafından tanımlanmış olup genetik, kalıtımsal yönü ve klinik özellikleri Christ, Siemens ve Touraine tarafındandan tariflenmiştir.[15] Bu az görülen kalıtsal hastalığın ana özellikleri epidermis ve onun eklerinin (saç, tırnaklar, ekrin ve sebase bezler) anomalileri ile birlikte vücut ısısında artmaya yol açan ter bezlerinin yokluğu ya da daha sıklıkla azalmasıdır. Tanı için konjenital, diffüz, ilerleyici olmayan ve en az bir ektodermal eki içine alan hastalık olmalıdır. Sıklıkla X'e bağlı, bazen otozomal resesif geçiş gösterir. Etkilenmiş hastaların %90'ı erkektir. Kızlarda daha az oranda görülmektedir.[16]

Rapp-Hodgink sendromu otozomal dominant geçişli ektodermal displazidir. Yarık dudak ve yarık damak kaba ve firçamsı kıllar, küçük ağız, dar burun, oligodonti veya anodonti, konik dişler, anonişi, hiponişi, dar veya distrofik tırnak, lakrimal kanal anormallikleri, kulak ve kulak kanalı anormallikleri anhidroz ve genitoüriner anormallikler ile karakterizedir.[17]

Naegeli–Franceschetti–Jadassohn sendromu otozomal dominant kalıtımlı nadir bir ektodermal displazidir. Deri, ter bezleri, tırnak ve dişleri etkiler. Dermatoglifiklerin yokluğu, gri-kahverengi retiküler hiperpigmentasyon, tırnak bozuklukları (onikodistrofi, onikolizis, subungal hiperkeratoz gibi.), hipohidrozis, nonskatrisyel alopesi, palmoplantar keratoderma, ve diş anomalileri ile karakterize bir sendromdur.[18]

Bazex-Dupré-Christol sendromu: X'e bağlı dominant bir hastalıktır. Hipohidroz, hipotrikoz, multipl bazal hücre karsinomları ve foliküler atrofoderma ile karakterizedir.[19]

Fabry hastalığı: α-galaktosidaz enziminin eksikliğinden kaynaklanan nötr glikosfingolipidlerin lizozomal birikimi sonucu meydana gelir. Glikosfingolipid birikimi sonuçta vasküler yetmezlikle sonuçlanır. Anjiokeratomlar, akroparastezi (ekstremitelerin distal kısmında epizodik ataklar şeklinde ağrı krizleri), anhidroz, kardiyovasküler, nörovasküler, renal komplikasyonlar ile seyreder. Buradaki hipohidrozisin periferik nöropati sonucu oluştuğu ileri sürülmüştür.[20]

Diabetis mellitus gelişmiş ülkelerde otonom nöropatinin en sık nedenidir. Diabetis mellitusda terleme bozulması tipik olarak el ve ayaklarda eldiven-çorap dağılımı şeklinde meydana gelir; fakat bazen gövdede asimetrik anhidroz ve generalize anhidroz oluşabilir. Yine alkolizm, amiloidoz ve lepra periferal nöropatiye bağlı anhidroza yol açabilirler.

Deriye yönelik toksik ve termal travmalar, çeşitli inflamatuar ve neoplastik hastalıklar ter bezlerini harap edip atrofiye yol açarak anhidroz oluşturabilir.[21]

Ter kanalı obtrüksiyonuna neden olan inflamatuar ve hiperkeratotik dermatolojik hastalıklarda anhidroza yol açabilir.

Sjögren sendromunda genelde ekstremiteleri içeren anhidroz tablosu meydana gelir. Sjögren sendromu hem sudomotor sempatik sinir aktivitesinde bozulma hemde otoimmun mekanizmalar ile anhidroza yol açar. Muskarinik asetilkolin resptörlerine karşı oluşan otoantikorlar ekrin ter bezi fonksiyonunu etkilemektedir.[22]

Skleroderma ve Graft-versus-host hastalığının sklerodermoid tipinde ekrin ter bezlerindeki atrofiye bağlı anhidroz tablosu oluşabilir.[23]

Edinilmiş idiopatik jeneralize anhidroz (AIGA) altta yatan herhangi bir etyolojik faktör (Dermatolojik hastalık, metabolik ve nörolojik bozukluk) olmaksızın ortaya çıkan kazanılmış bir anhidroz tablosudur. Bir hastaya AIGA diyebilmek için altta yatan herhangi bir nörolojik hastalık ve disotonomi olmaksızın anhidroz vücudun %25'ini veya daha fazlasını etkilemelidir. Hipohidrotik alanlar simetrik olarak dağılmıştır. Axilla, palmoplantar bölgede terleme sıklıkla korunmuştur. Terleme indüklendiğinde deride iğnelenme ve kolinerjik ürtiker lezyonları sıklıkla eşlik edebilir. Hastalığın patogenezi tam olarak açıklanamamıştır.

AIGA üç patolojik durumla ilişkili kabul edilir.[24]

1. Sudomotor nöropati
2. İdiopatik saf sudomotor yetmezlik (IPSF)
3. Ekrin ter bezi yetersizliği

Sudomotor nöropatide deri sempatik sinir aktivitesi azalmıştır. Fakat IPSF ve ter bezi yetersizliğinin erken safhalarında deri sempatik sinir aktivitesi normal veya artmıştır. Dolayısıyla IPSF ve ter bezi yetersizliği sudomotor sempatik sinir uyaranlarına tepki verilmeyen durumlar olarak kabul edilir.

IPSF'de sudomotor sempatik sinirlerden salınan asetilkoline ter bezlerindeki muskarinik asetilkolin reseptörlerinin tepki vermesindeki bozukluktan kaynaklandığı ileri sürülmektedir. Ter bezlerindeki muskarinik asetilkolin reseptörlerinin ekspresyonunun azaldığı gösterilmiştir. AIGA'da birçok durumda serum IgE düzeylerinin yükseldiği gözlenmiştir. Bu durumlar patogenezde otoimmun mekanizmaların etkili olduğu teorisini desteklemektedir.[25]

Kolinerjik ürtikerle birlikte olan AIGA'nın patogenezinde mast hücrelerinin rolü üzerinde çalışmalar yapılmıştır. Murakami ve ark. kolinerjik ürtiker eşlik eden bir AIGA vakasında tedavi öncesi ve sonrası biopsi sonuçlarını karşılaştırmışlar.[26] Kortikosteroid tedavisi öncesi biopside ter bezi ve kanallarının etrafında çok sayıda toluidin mavisi ile metakromatik olarak boyanmış mast hücresi ve CD3 + T-lenfositler saptamışlar ve bunların kortikosteroid tedavisinden sonra sayılarında önemli derecede düşüş olduğunu göstermişlerdir. Ter bezleri ve kanallarının etrafındaki mast hücresi ve CD3 + T-lenfositlerin AIGA'nın başlamasına ve şiddetlenmesine katkıda bulunduklarını ileri sürmüşlerdir.

ANHİDROZDA KLİNİK SEMPTOMLAR

Anhidroz da vücut ısısını düzenlemede önemli olan terlemede bozukluk vardır. Bu hastalarda egzersiz veya sıcak ortamda ısı üretimi ve ısı dağılımı arasında bir dengesizlik söz konusudur. Isı birikimi sonucu hipertermi (37.8° ve üzeri) meydana gelir. Bulantı-kusma, baş dönmesi, baş ağrısı, sersemlik, konsantrasyon güçlüğü, taşikardi, flushing, kas krampları oluşur. Tedavi edilmezse veya geç kalınırsa ileri aşamada vücut sıcaklığı 40° ve üzerine çıkar. Aşırı halsizlik ve bitkinlik, şuur bulanıklığı, konvulziyonlar, koma ve hatta ölüm meydana gelebilir. AIGA'da kolinerjik ürtiker lezyonları eşlik ediyorsa kaşıntı oluşabilir.[27]

ANHİDROZDA TANI

Tanıda dikkatli bir hikâye alma önemli bir ipucu sağlar. Hikâyede sıcaklık, egzersiz, nemli ortamlarda hastada flushing, dispne ve sersemlik oluşması sıcak intoleransını akla getirmelidir. Hasta egzersiz ile ortaya çıkan hiperpireksi ile birlikte olan koma ve konvulziyon hikâyesine sahip olabilir. Kullandığı ilaçlar, son zamanlarda gerçekleşen tıbbi olaylar (örn. Serebrovasküler), diabet varlığı sorgulanmalıdır.

Cilt, mukoza, saç, tırnak anormalliklerini kontrol etmek için dermatolojik inceleme yapılmalıdır. Dermatolojik hastalığa bağlı anhidrozda hastalığın başlangıç yaşı bazı dermatolojik hastalıkları ayırt etmek için fikir verir. Ektodermal displaziler ve inkontinensia pigmenti, rapp-hodgink sendromu gibi hastalıklar bebeklik ve erken çocukluk döneminde başlarken; Sjögren sendromu, Skleroderma gibi otoimmun hastalıklar orta ve ileri yaş gruplarını etkiler.

Labaratuar incelemede tam kan sayımı, elektrolitler, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, glukoz, tiroid fonksiyon testleri, serum Ig E seviyesi (özellikle edinilmiş idiopatik anhidrozda), anti SS-A ve anti SS-B antikorları (Sjögren sendromu için), tümör markırları, Akciğer grafisi bakılabilir.[28]

Nörolojik muayene mutlaka yapılmalıdır. Nörolojik hastalıklar üst motor nöron ve alt motor nöron bozuklukları olarak gruplandırılır. Üst motor nöron bozukluğunda spasite ve hiperaktif refleksler bulunurken; alt motor nöron bozukluğunda hipoaktif refleksler baskındır. Lezyonun merkezi sinir sistemine lokalize olduğundan şüphelenilirse manyetik rezonans görüntülemesi yapılır. Putamen, orta serebellar pedinkül veya pons atrofisi multipl sistem atrofis'i düşündürürken, periventriküler bölge, korpus kallozum, centrum semiovale ve derin beyaz cevher yapılarındaki plaklar multipl sklerozu düşündürmektedir.

Lezyonun periferik sinir sistemine lokalize olduğu düşünüldüğü durumlarda, sinir iletim çalışmaları yapılır.

Kan basıncı uzanarak ve dik pozisyonlarda ölçülerek postural hipotansiyon olup olmadığına bakılabilir. Postural hipotansiyon varsa otonomik disfonksiyondan şüphelenip otonomik sinir fonksiyon testleri yapılmalıdır.

Elektronörogramdaki amplitüd azalması aksonal dejenerasyonu yansıtır ve bu durum diabetes mellitus gibi hastalıklarda görülür. Diğer taraftan, iletim hızındaki bir azalma, kalıtsal motor ve duyusal nöropatiler gibi demiyelinizan bozukluklara işaret eder.[29]

Sempatik İşlev Bozukluğunun Değerlendirilmesi: Kantitatif Sudomotor Akson Refleks Testi (KSART): Deride asetilkolinin iyontoforez yoluyla değerlendirildiği ve postgangliyonik sudomotorun aracılık ettiği bir akson refleks testidir. Vücuttaki ter üretiminin miktarı, higrometre ve çok bölmeli ter hücresiyle hesaplanır. Testin normal bulunması, postgangliyonik sempatik sudomotor bütünlüğü belirtir.

Termoregülatuvar Ter Testi (TTT): Sempatik sudomotor işlev ile ilgili merkezi ve periferik yapıları değerlendiren bir yöntemdir. Cilt ıslanınca rengi değişen bir toz ile kaplanır. Ter odasında, kızıl ötesi ısıtıcılar ile hastanın vücut sıcaklığı 45-60 dk süre içinde 38-38,5 dereceye getirilir. Anormal terleyen bölgeler saptanır ve toplam vücut yüzeyine yüzdelenir.

İstirahat Anında Ter Çıkışı: İstirahatte ter aktivitesinin varlığı, normal oda sıcaklığında ter bezi aktivitesini gösterir. Hastalara büyük kapsüller yapıştırılır. Ölçüm 5 dakika boyunca yapılır.

Teletermografi ve İnfraruj Termometre: Teletermografi ile deri ısısının dağılımı, intrafuj termometre ile deri ısısı değerlendirilir.

Sempatik Deri Yanıtı: (SDY) Derinin spontan ya da uyarılmış elektrik aktivitesinin ölçümü olup periferik sempatik aktivitenin bir göstergesi olan sudomotor işlevlerinin değerlendirilmesinde sıklıkla kullanılır. Sempatik sudomotor lifler ter bezlerini innerve eder. Rutin EMG cihazı ile ölçüm yapılır. Aktif kayıt elektrodu ter bezlerinin en fazla olduğu avuç içi ya da ayak tabanına, referans elektrod ise el ya da ayak dorsumuna yerleştirilir. Latans, amplitüd ve dalganın morfolojisi değerlendirilir. SDY'nin latans değerinin sudomotor yolların efferent iletimi, yani miyelinsiz C liflerinin iletimini yansıttığı düşünülmektedir. Amplitüd ölçümü ise aktive olabilen ter bezlerinin yoğunluğunu göstermektedir.[30]

Nişasta-iyot testi: Kolorimetrik bir tekniktir. Belirli bir bölgedeki en aktif ter bezlerinin yerini ortaya çıkarır. Nişasta-iyot tekniğinde iyot solüsyonu (%3.5 alkol içinde) temiz tıraşlanmış deriye uygulanır ve kurumaya bırakılır; ardından nişasta tozu (mısır nişastası) bu alanın üzerine fırçalanır ve hastaya 30° sıcaklıkta bir odada 10 dakika egzersiz yaptırılır. Terleme alanlarında karışım mavi-siyaha dönüşür. Küçük alanlarda terlemeyi uyarmak için intradermal kolinerjik ilaç enjeksiyonuda uygulanabilir. Fakat yan etki riski nedeniyle geniş lezyonlarda uygulanmaz.

Ekrin bezlerindeki salgı hücreleri açık ve koyu hücreleri içerir. Karsinoembriyonik antijen (CEA) koyu hücrelerde sentezlenmektedir. Ekrin ter bezleri hasar görünce salınan CEA miktarı artabilir.

Sano ve ark. edinilmiş idiopatik jeneralize anhidrozlu 22 hastanın 14' de yüksek CEA seviyeleri tespit etmişlerdir.[31]

Honma ve ark. AIGA'lı bir hastada serum CEA seviyesinin anhidroz aktivitesi ile korelasyonunu değerlendirmek için kortikosteroid tedavisi öncesi ve sonrası CEA seviyelerini değerlendirmişler ve tedavi sonrası terleme düzelmesiyle beraber CEA seviyesinin düştüğünü gözlemlemişlerdir.[32] Bu nedenle CEA'nin hastalık aktivitesini gösteren klinik bir belirteç olabileceğini ileri sürmüşlerdir.

Histopatolojik inceleme: Tanı için anhidrozlu hastalardan etkilenen deri bölgelerinden biopsi alınmalıdır. Biopsi primer dermatolojik bozukluğun yanı sıra ter bezi nekrozu ve fibrozisini gösterebilir. Histopatolojik incelemede çoğunlukla normal ekrin bezleri görülürken; atrofik bezler, periekrin lenfositik veya mast hücre infilitrasyonu ve proksimal kanal tıkanıkları görülebilir.[33]

AIGA'da elektron mikroskopisi ile hücre stoplazmalarında vakuolar değişiklikler tespit edilmiştir.[34]

Biopsi de anhidrozun ter bezlerinin konjenital yokluğuna mı yoksa ter bezi denervasyonunamı bağlı olduğunu anlamak için immunohistokimyasal boyama yapılabilir. Bunun için S-100 ve protein gen ürünü 9.5 (PGP 9.5) ile immun boyama yapılabilir. Ekrin ter bezini çevreleyen sayısız sinir terminali varsa konjenital yokluktan bahsedilir.[35]

ANHİDROZDA TEDAVİ VE PROGNOZ

Anhidroz yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyen bir hastalıktır ve ne yazık ki tedavi seçenekleri oldukça kısıtlıdır. Hasta eğitimi tedavinin önemli bir parçası-

dır. Sıcak ortamlardan kaçınmak, egzersizi sınırlamak, vücutlarını soğutmak için klimanın doğru kullanımı, soğutma yeleği giyilmesi, şişelenmiş soğuk su taşımaları konusunda bilgilendirilmelidirler. Tıkalı ter kanallarına bağlı bir hastalıkta hafif eksfoliasyon faydalı olabilir. Terleme yetersizliği nedeniyle sıcağa tahammülsüzlük ile seyreden keratinizasyon bozuklukları (örn. Lameller iktiyoz) agresif olarak tedavi edilmelidir.

Günlük yaşamı veya çalışmayı bozan semptomları olan hastalarda sistemik kortikosteroid tedavisi düşünülebilir. Özellikle AIGA'nın erken evrelerinde sistemik kortikosteroid tedavisi başlanmasının daha etkili olduğu; fakat tedavide gecikme ve ter bezi dokusunda ciddi parankimal dejenerasyon olan hastalarda kortikosteroid tedavisine daha kötü yanıt verdiği bildirilmiştir.[36]

Şimdiye kadar AIGA'da steroidlerin etkinliğini inceleyen randomize kontrollü çalışma raporları bulunmamaktadır. Sadece vaka raporları veya vaka serileri şeklinde yayınlar vardır. Daha önce bildirilen AIGA vakalarının yarısından fazlasında steroid puls tedavisi başlanmış ve çoğunluğunda iyileşme tespit edilmiştir. Bildirilen bu vakalarda steroid puls tedavisi 3 gün İV metilprednizolon 500-1000 mg/gün olarak uygulanmış ve ardından 30-60 mg/gün dozunda oral prednizolon ile devam edilmiştir.[37]

Bazı raporlarda ise steroid puls tedavisi sonrası 2.5-5 mg/gün gibi düşük oral prednizolon dozunda bile iyileşmeler bildirilmiştir.[38]

Bununla birlikte gerekli steroid puls tedavisi ve tedavi sonrası uygulanacak oral prednizolon gereksinimi, optimal uygulanma süresi konusunda herhangi bir fikir birliği bulunmamaktadır.[6]

Nakazago ve ark. IPSF'lı hastaların %78'nin sistemik kortikosteroid tedavisine yanıt verdiğini bildirmiştir.[39]

Palm ve ark. sistemik kortikosteroid tedavisi uygulanan hastaların %37.5'de tedavi başlangıcından sonraki 6-12 ay içinde relapslar olduğunu ve bu hastalara siklus-lar halinde steroid puls tedavisi uygulanabileceğini ileri sürmüşlerdir.[40]

Oshima ve ark. AIGA tanısı koydukları 2 yaşındaki bir kız çocuğuna 3 gün 400 mg/gün İV metilprednizolon uygulamış ve herhangi bir yan etki olmaksızın iyileşme tespit etmişlerdir.[41] AIGA'lı bebeklerin bile yan etkilerine dikkat ederek steroid puls ile tedavi edilmesi gerektiğini ileri sürmüşlerdir.

Yagi ve ark. 22 yaşında AIGA tanısı koyulan ve daha önce steroid puls tedavisi alan ve sonrasında nüks gözlenen bir hastada 250 mg/gün siklosporin başlamışlar ve 1 hafta sonra terleme tespit etmişlerdir.[42] Siklosporin dozunu kademeli olarak azaltıp 4 ay sonra kesmişler ve tedavi kesildikten sonraki 3 ayda herhangi bir relaps gözlememişlerdir. Steroid puls tedavisine dirençli, biopside glandüler bozukluk ve T-lenfosit infilitrasyonu olan vakalarda Siklosporin tedavisinin kullanılabileceğini ileri sürmüşlerdir.

Suma ve ark. kolinerjik ürtiker eşlik eden steroid puls tedavisine dirençli AIGA'lı bir hastada antihistaminik tedavi ile iyileşme tespit etmişlerdir.[43] Histaminin hem ürtiker patogenezinde rol alma hem de asetilkolin kaynaklı terlemeyi azaltmasından dolayı antihistaminiklerin tedavide etkili olabileceğini ileri sürmüşlerdir.

Masuda ve ark. iki Japon hastada tedavide intravenöz immunglobulin (İVİG) başlamışlar ve bir hastada iyileşme tespit etmişlerdir.[44]

AIGA'nın uzun dönem prognozu henüz aydınlatılamamıştır. Bazı vakalarda steroid tedavisinden sonra tam remisyon elde edilmişken; bazı vakalarda nüksler gözlenmiştir. Hiperhidroz sosyal olarak rahatsız edici ancak iyi huylu bir durum olmakla birlikte anhidroz hipertermi, ısı intoleransı, sıcak çarpması ve potansiyel olarak ölüme neden olabilen bir tablodur. AIGA genellikle yıllarca devam edebilen kronik bir hastalıktır. Bazı vakalarda spontan remisyonlar meydana geldiği bildirilmiştir.[45]

KAYNAKLAR

1. Hurley HJ. The eccrine sweat glands: structure and function. In: Freinkel RK, Woodley DT, eds. The Biology of the skin. New York: Parthenon Publications; 2001. p.46-47.
2. Kenney LW Munce TA. Aging and human temparature regulation. J Appl Physiol. 2003;95:2598-603.
3. Rothman S. Sweat secretion. Physiology and Biochemistry of the skin. Chicago: Chicago University Press; 1954. p.162-78.
4. Tay LK, Chong WS. Acquired idiopathic anhidrosis: a diagnosis often missed. J Am Acad Dermatol. 2014;71:499-506.
5. Dann EJ, Berkman N. Chronic idiopathic anhidrosis-a rare cause of heat stroke. Postgrad Med J. 1992;68:750-2.
6. Munetsugu T, Fujimoto T, Oshima Y, et al. Revised Guideline fort he diagnosis and treatment of acquired idiopathic generalized anhidrosis in Japan. J Dermatol. 2017;44: 394-400.
7. Chia KY, Tey HL, Chong WS. Generalised Anhidrosis Secondary to Intracranial Haemorrhage. Annals Academy of Medicine. 2016;45(2).
8. Donadio V, Cortelli P, Falzone F, et al. Isolated generalised anhidrosis induced by postganglionic sympathetic skin nerve fibre degeneration: an incomplete Ross syndrome? J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2008;79(8): 959-61.
9. Hartung HP, Pollard JD, Harvey GK, Toyka KV. Immunopathogenesis and treatment of the Guillain-Barre ´ syndrome. Part I. Muscle Nerve. 1995;18:137-53.
10. Indo Y, Tsuruta M, Hayashida Y, et al. Mutations in the TRKA/NGF receptor gene in patients with congenital insensitivity to pain with anhidrosis. Nat Genet. 1996;13:485-8.
11. Indo Y. Nerve growth factor and the physiology of pain: lessons from congenital insensitivity to pain with anhidrosis. Clin Genet. 2012;82:341-50.
12. Ueno M, Tokunaga Y, Terachi S, Gondo K, Hara T. Asymmetric sweating in a child with multiple sclerosis. Pediatr Neurol. 2000;23: 74-6.
13. Hayakawa J, Mizukawa Y, Kurata M, et al. A syringotropic variant of cutaneous sarcoidosis: presentation of 3 cases exhibiting defective sweating responses. J Am Acad Dermatol. 2013;68:1016-21.
14. Nishida M, Namiki T, Sone Y, et al. Acquired anhidrosis associated with systemic sarcoidosis: quantification of nerve fibres around eccrine glands by confocal microscopy. British Journal of Dermatology. 2018;178:59-e61.
15. Palit A, Inamadar AC. What syndrome is this? Christ-Siemens Touraine syndrome (anhidrotic/hypohidrotic ectodermal dysplasia). Pediatr Dermatol. 2006;23:396-8.
16. Segurado Rodriguez MA, Ortiz De Frutos FJ, Cornejo Navarro P, et al. Hypohidrotic ectodermal dysplasia: A cause of fever of unknown origin. An Esp Pediatr. 2002;56:253-7.
17. Silengo MC, Davi GF, Bianco R, Costa M, DeMarco A, Verona R, et al. Distinctive hair changes (pili torti) in Rapp-Hodgkin ectodermal dysplasia syndrome. Clin Genet 1982;21: 297-300.
18. Itin P, Lautenschlager S, Meyer R, et al. Natural history of the Naegeli-Franceschetti-Jadassohn syndrome and further delineation of its clinical manifestations. J Am Acad Dermatol. 1993;28:942-50.
19. Bazex A, Dupré A, Christol B. Atrophodermic folliculaire, proliférations baso-cellulaires et hypotrichose. Ann Dermatol Syphiligr (Paris). 1966;93(3):241-54.
20. Desnick RJ, Ioannou YA, Eng CM. Alpha galactosidase A deficiency: fabry disease. in The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. 7nd ed. New York, NY, USA: Mc Graw-Hill; 1995. p.2741-84.
21. Wenzel FG, Horn TD. Nonneoplastic disorders of the ecrine glands. J Am Acad Dermatol. 1998;38:1-17.
22. Maeda A, Yamanouchi H, Lee JB, et al. Oral prednisolone improved acetylcholine-induced sweating in Sjögren's syndrome-related anhidrosis. Clin Rheumatol. 2000;19:396-7.
23. Akosa AB, Lampert IA. The sweat gland in graft versus host disease. J Pathol. 1990;161: 261-6.
24. Iwase S. Acquired idiopathic generalized anhidrosis. Jan Med J. 2003;4136:1-10.
25. Sawada Y, Nakamura M, Bito T et al. Decreased expression of acetylcholine esterase in cholinergic urticaria with hypohidrosis or anhidrosis. J Invest Dermatol. 2014;134:276-9.
26. Murakami K, Sobue G, Terao S, et al. Acquired idiopathic generalized anhidrosis: a distinctive clinical syndrome. J Neurol. 1988;235: 428-31.
27. Dann EJ, Berkman N. Chronic idiopathic anhidrosis-a rare cause of heat stroke. Postgrad Med J. 1992;68:750-2.
28. Ogino J, Saga K, Kagaya M, et al. Idiopathic acquired generalized anhidrosis due to occlusion of proximal coiled ducts. Br J Dermatol. 2004;150:589-93.
29. Low PA, et al. Quantitative sudomotor axon reflex test in normal and neuropathic subjects. Ann Neurol. 1983;14:573.
30. Illigens BM, Gibbons CH. Sweat testing to evaluate autonomic function. Clin Auton Res. 2009;19:79-87.
31. Sano K, Asahina M, Uehara T, et al. Degranulation and shrinkage of dark cells in eccrine glands and elevated serum carcinoembryonic antigen in patients with acquired idiopathic generalized anhidrosis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2017;31:2097-103.
32. Honma M, Iinuma S, Kanno K, et al. Correlation of disease activity and serum level of carcinoembryonic antigen in acquired idiopathic generalized anhidrosis: A case report. Journal of Dermatology. 2015;42:900-2.
33. Yoritaka A, Hishima T, Akagi K et al. Successful steroid treatment of acquired idiopathic partial hypohidrosis. J Dermatol. 2006;33:265-7.
34. Terui T, Ohkawa Y, Tagami H. Idiopathic acquired generalized anhidrosis: electron-microscopic and immunohistochemical studies and analysis of lectin binding pattern of the cell membrane. Dermatologica. 1989;178: 123-5.
35. Shi G, Zhu CY, Zhou Y, et al. First case of congenital idiopathic hypohidrosis in China. An Bras Dermatol. 2015;90(5):731-3.
36. Ooshima Y, Itoh K, Tamada Y, Watanebe D. Treatment of patients with acquired idiopathic generalized anhidrosis. Jpn J persp Res. 2010;18(1):3-6.
37. Kita K, Shimoe Y, Kasahata N, Hirayama K. Corticosteroid therapy for idiopathic generalized anhidrosis-Quantitative analysis of sudomotor function. Neurological Therapeutics. 1994;11:619-24.
38. Itakura E, Urabe K, Yasumoto S, et al. Cholinergic urticaria associated with acquired generalized hypohidrosis: report of a case and review of the literature. Br J Dermatol. 2000;143:1064-6.
39. Nakazato Y, Tamura N, Ohkuma A, et al. Idiopathic pure sudomotor failure: anhidrosis due to deficits in cholinergic transmission. Neurology. 2004;63:1476-80.
40. Palm F, Löser C, Gronau W, et al. Successful treatment of acquired idiopathic generalized anhidrosis. Neurology. 2007;68:532-3

41. Ohshima Y, Yanagishita T, Ito K, et al. A case of acquired idiopathic generalized anhidrosis in a 2-year-old infant. European Academy of Dermatology and Venereology. 2015;29:1439-54.
42. Yagi Y, Kio P, Fujisawa A, et al. Acquired idiopathic generalized anhidrosis successfully treated with cyclosporine A. Rinsho derma. 2010;52:863-8.
43. Suma A, Murota H, Kitaba S, et al. Idiopathic pure sudomotor failure responding to oral antihistamine with sweating activities. Acta Derm Venereol. 2014;94: 723-4.
44. Teruaki M, Konen O, Mitsuharu O, et al. Therapeutic effects and prevention of acquired idiopathic generalize anhidrosis via i.v immunoglobulin treatment. J Dermatol. 2016;43:336-7.
45. Nakazato Y. Idiopathic generalized anhidrosis. Neurol Ther. 2001;18:141-9.