

Liken simpleks kronikusta serotoninin rolü: histopatolojik bir ön çalışma

The role of serotonin in lichen simplex chronicus: a preliminary histopathologic study

Gülay Özel Şahin, Melih Akyol, Esin Yıldız, Sedat Özçelik

Dermatoloji Kliniği (Uz. Dr. G. Özel Şahin), Hakkari Devlet Hastanesi, Hakkari; Dermatoloji Anabilim Dalı (Prof. Dr. M. Akyol; Prof. Dr. S. Özçelik), Patoloji Anabilim Dalı (Doç. Dr. E. Yıldız), Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, TR-58140 Sivas

Özet

Amaç. Kronik ekzema, psoriasis ve liken planus gibi kronik inflamatuvar hastalıklara histopatolojik olarak benzeyen liken simpleks kronikusta psikojenik faktörlerin rolü olabilir. Normal deriyle karşılaştırıldığında kontakt allerjik deride yüksek konsantrasyonlarda serotoninin varlığı gösterilmiştir. Bu çalışmanın amacı liken simpleks kronikusun patogenezinde serotoninin histopatolojik rolünü araştırmaktır. **Yöntem.** Liken simpleks kronikuslu hastaların lezyonlu ve lezyonsuz derilerinden alınan biyopsi örnekleri serotonin immünohistokimyası için işleme tabi tutuldu ve ışık mikroskopisinde histopatolojik olarak değerlendirildi. Epidermis, sebace ve ektrin bezler, kapiller endotelial doku ve inflamatuvar hücreler serotonin ekspresyonu açısından incelendi. Serotonin ekspresyonu sitoplazmik, nükleer ve membranöz olarak kaydedildi. **Bulgular.** Lezyonlu ve lezyonsuz deride serotonin ekspresyonu açısından anlamlı bir farklılık saptanamadı. İki örnekte, hiperkeratozun daha hafif olduğu lezyonlu deride fokal lineer serotonin ekspresyonu gösterildi. Diğer iki örnekte, ektrin bezlerde serotonin ekspresyonu mevcuttu. **Sonuç.** Serotoninin, bazı psikiyatrik hastalıkların patogenezindeki rollerinin yanı sıra, psikolojik faktörlerin etkili olabileceği liken simpleks kronikus patogenezinde de katkı yapması olasıdır.

Anahtar sözcükler: Liken simpleks kronikus, serotonin

Abstract

Aim. It is known that psychogenic factors may play a relevant role in lichen simplex chronicus which is histopathologically similar to chronic inflammatory disorders such as chronic eczema, psoriasis, and lichen planus. A higher concentration of serotonin was found in contact allergic lesions compared with control skin. The aim of this study was to investigate histopathologic role of serotonin in the pathogenesis of lichen simplex chronicus. **Methods.** Biopsy specimens obtained from lesional and nonlesional sides of skin were processed for serotonin immunohistochemistry, and examined histopathologically in patients with lichen simplex chronicus. Epidermis, sebaceous and eccrin glands, capillary endothelial tissue, and inflammatory cells were investigated in terms of the expression of serotonin. Expression of serotonin was noted as cytoplasmic, nuclear, or membranous. **Results.** In lesional- and nonlesional sides of skin, there was no significant different in terms of serotonin expression. In two samples, the lesional skin which has more less hyperkeratosis had focal linear, cytoplasmic, and membranous serotonin expression. In other two samples, there was serotonin expression in eccrin glands. **Conclusion.** We may imply that serotonin, addition to its role in the pathogenesis of some psychiatric disorders, makes a contribution to the pathogenesis of lichen simplex chronicus, which can be affected by psychogenic factors.

Keywords: Lichen simplex chronicus, serotonin

Geliş tarihi/Received: 09 Nisan 2009; **Kabul tarihi/Accepted:** 13 Mayıs 2009

İletişim adresi:

Dr. Gülay Özel Şahin, Hakkari Devlet Hastanesi Dermatoloji Kliniği, Hakkari. Eposta: drgulayozel@gmail.com

Giriş

Deri vücut bütünlüğünün ve kozmetik özelliklerinin sağlanması, su ve elektrolit dengesinin korunması, dokunma duyusunun algılanması gibi nörovejetatif fonksiyonlarının yanı sıra nöroendokrin fonksiyonları aracılığıyla da vücudun homöopatik dengesinin korunmasında önemli bir rol oynamaktadır. Deride sinir sistemi ve immün sistem arasında gerçekleşen iki yönlü ilişki, duysal sinirler, otonom sinirler ve immün hücreler arasındaki etkileşimle ortaya çıkar. Burada deride salgılanan nöromediyatörlerin önemi büyüktür. Bu nöromediyatörler hedef hücrelerdeki spesifik reseptörleri aktive ederek fizyolojik ve patofizyolojik değişikliklere neden olurlar [1].

Çok temel bir nöromediyatör olan serotoninin inflamasyon ve immünmodülasyon üzerine etkileri bilinmektedir. İnsan derisi, triptofan hidroksilaz aracılığıyla L-triptofandan hidroksi-triptofana dönüşümle başlayan yolla intrinsik serotonin eksprese eder [2]. Deneysel hayvanlarında oluşturulan allerjik kontakt dermatitte ve insanlarda ortaya çıkan allerjik kontakt dermatitte, lezyonlu deride yüksek miktarlarda serotonin eksprese edildiği gösterilmiştir [1, 3-5]. Liken simpleks kronikus, predispoze kişilerde emosyonel durumun çok etkili olduğu, şiddetli kaşıntıyla seyreden kronik inflamatuvar bir hastalıktır ve histopatolojik olarak kronik ekzema ve psoriasis gibi hastalıklara benzerlikler gösterir [6]. Liken simpleks kronikus ve serotonin ilişkisiyle ilgili bu ön çalışmada liken simpleks kronikuslu olgularda lezyonlu ve lezyonsuz deride serotonin ekspresyonu immünohistokimyasal ve histopatolojik olarak incelenerek, serotoninin hastalık patogeneze katkısı değerlendirilecektir.

Gereç ve yöntem

Klinik olarak liken simpleks kronikus tanısı alan 10 hasta çalışmaya alındı. Lezyonlu ve lezyonsuz deriden alınan biyopsi örneği, klinik tanıyı histopatolojik olarak teyit etmek için incelendi.

Lezyonlu ve lezyonsuz deriden alınan biyopsi örnekleri immünohistokimyasal olarak, kullanıma hazır serotonin Ab-1 (Clone 5HT-H209, mouse monoclonal antibody, Lab Vision Corporation, USA), biotinize sekonder antikor, peroksidaz bağlı streptavidin tespit sistemi (Laboratory Vision Corporation, Fremont, USA) kullanılarak avidin-biyotin-peroksidaz yöntemi ile boyandı. Pozitif kontrolde apendiks vermiformise ait kesitler kullanıldı.

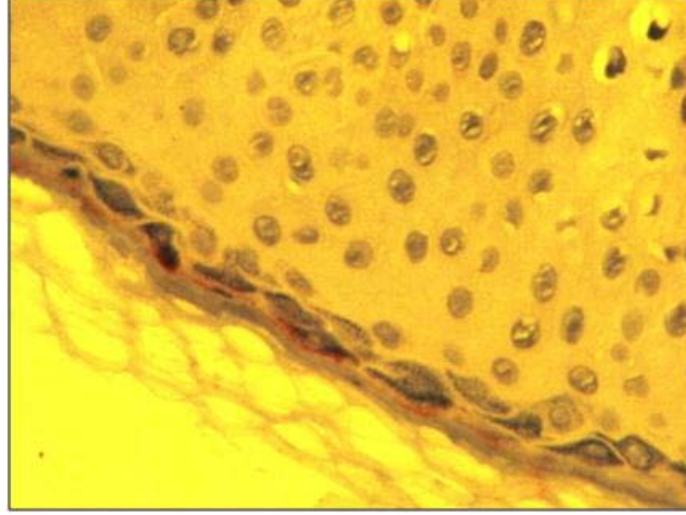
Biyopsi örnekleri, epidermis, sebace bezler, ekrin bezler, kapiller endotel ve inflamatuvar hücrelerin serotonin ekspresyonu açısından incelendi. Serotonin boyanması için her bir yapı ayrı ayrı değerlendirildi ve stoplazmik, membranöz ve nüklear yapılar için serotonin ekspresyonu gösteren örnekler pozitif (hafif ya da yoğun), göstermeyenler ise negatif olarak kabul edildi.

Bulgular

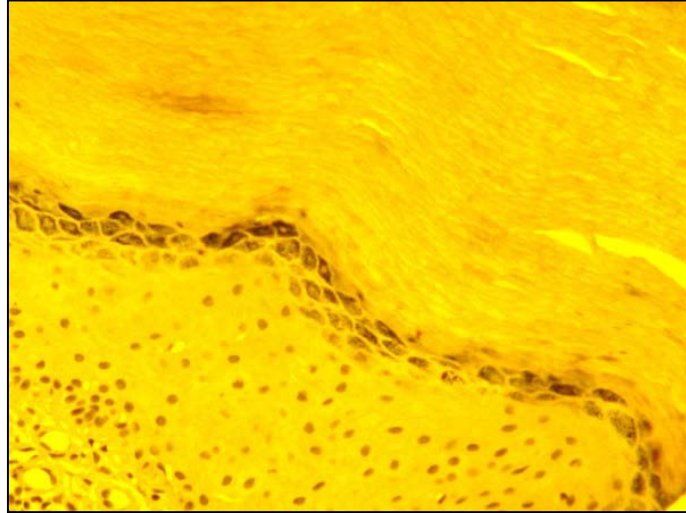
Çalışmaya alınan 10 erişkin olgunun 6'sı erkek, dördü ise kadındı. Alınan biyopsi örneklerinin histopatolojik incelemesinde, hiperkeratoz, irregüler akantoz, hafif ve orta derecede hipergranuloz ve lenfosit, histiyosit ve nadiren eozinofillerden oluşan dermal inflamatuvar infiltrat bulgularıyla klinik tanıları teyit edildi. Serotonin immünohistokimyasını takiben yapılan histopatolojik incelemede lezyonlu ve lezyonsuz deride serotonin ekspresyonu açısından anlamlı bir farklılığın olmadığı gözlemlendi. Her iki grup örnekte de serotonin ekspresyonu, lezyonlu deride dört örnekte, lezyonsuz deride ise iki örnekte gösterildi. (Tablo 1).

Lezyonlu deride hiperkeratozun daha hafif olduğu iki örnekte stratum granulozum

tabakasında, fokal sitoplazmik ve membranöz, granüler ve yan yana hücrelerde lineer bir görünüm oluşturan ve pozitif kontrole göre hafif serotonin ekspresyonu tespit edildi. Hiperkeratozun yoğun olduğu örneklerde ise serotonin ekspresyonu negatifti (Resimler 1 ve 2).



Resim 1. Hiperkeratozun daha hafif olduğu deri biyopsi örneğinde stratum granulozumda sitoplazmik ve membranöz, granüler ve yan yana hücrelerde lineer bir görünüm veren serotonin ekspresyonu (Serotonin, x400).

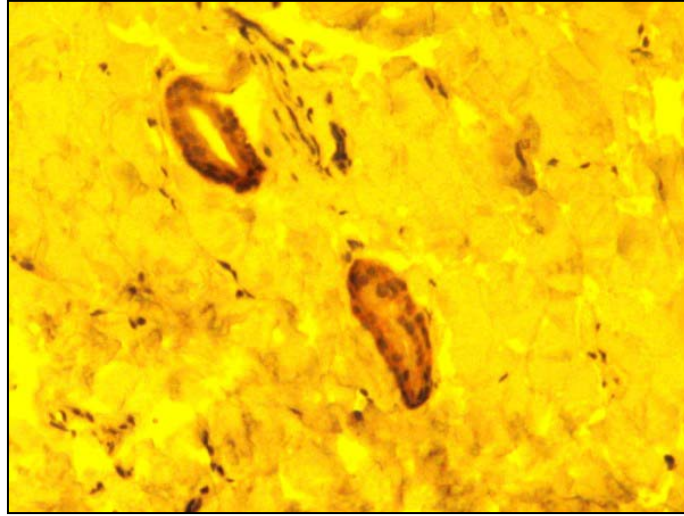


Resim 2. Yoğun hiperkeratoz gösteren deri biyopsi örneğinde epitelyal hücrelerde negatif serotonin ekspresyonu (Serotonin, x200).

Yine lezyonlu ve lezyonsuz deride bazı örneklerde ekrin ter bezlerinin serotonin ekspresyonu olduğu görüldü (Resim 3).

Tablo 1. Lezyonlu ve lezyonsuz deride pozitif serotonin ekspresyonu gösteren olgular.

| | Epidermis | Kapiller endoteli | Ekrin bezler | Apokrin bezler | İnflamatuvar hücreler |
|-----------------------|-----------|-------------------|--------------|----------------|-----------------------|
| Lezyonlu deri (n=10) | 2 | - | 2 | - | - |
| Lezyonsuz deri (n=10) | - | - | 2 | - | - |



Resim 3. Ekrin ter bezlerinde, sitoplazmik serotonin ekspresyonu (Serotonin, x400).

Tartışma

Allerjik kontakt dermatit düşük molekül ağırlıklı haptenlerle temas sonucu oluşan ve sık görülen bir dermatozdur ve çok sayıda çalışmanın sonuçları, serotoninin hipersensitivite reaksiyonlarında önemli rol oynadığını göstermektedir [7-11]. Deri, iç ve dış çevre arasında dengeyi korumak için nöroendokrin bir rol oynar. Bu nöroendokrin fonksiyon, sinir sistemi ve immün sistem arasındaki etkileşimle gerçekleşir. Duysal ve otonom sinir fibrillerinden salgılanan nöromedyatörler kutanöz ve immün hücrelerdeki reseptörlere bağlanarak inflamatuvar reaksiyon kaskadını etkilerler [3]. Kontakt ekzemalı farelerin ve insanların derilerinde normal deriyle karşılaştırıldığında yüksek miktarlarda serotonin eksprese edildiği gösterilmiş ve serotoninin allerjik kontakt dermatit patogenezinin katkısı vurgulanmıştır [3-5]. Serotonin etkisini vasoaktif ve immünmodülatör özelliklerine bağlı olarak gerçekleştirir [1].

Serotoninin çok çeşitli fizyolojik fonksiyonları vardır. Bunlar endokrin fonksiyonlar, sirkadyen ritm, beslenme, uyku, reproduktif aktivite ve bilinç, duygudurum ve anksiyete gibi fonksiyonlardır. Bu çok sayıda davranışsal ve fizyolojik fonksiyon serotonin reseptörleri aracılığıyla gerçekleşir [12, 13]. Deri, beyin, immün sistem ve deriyi oluşturan yapılardan oluşan bir bütündür ve serotoninin de içinde bulunduğu nöromedyatörler, liken simpleks kronikusta birlikte pek çok dermatozun gelişiminde önemli rol oynarlar [6]. Ekzemanın dışında psoriasisli olgularda da serotoninin patogenezdaki rolü üzerinde durulmuş ve rolü olabileceği vurgulanmıştır [14].

Stres ve stresle ilişkili hormonların serotonin düzeylerini artırdığı bilinmektedir [15]. Liken simpleks kronikusta fiziksel ve mental stres hastalık tablosunun gelişimine neden olmaktadır. Liken simpleks kronikusta olgularda somatizasyon, obsesyon, kompulsiyon, depresyon ve anksiyete skorları oldukça yüksektir. Tüm bu psikiyatrik bozukluklarla serotoninin ilişkisinin varlığı, liken simpleks kronikusta patogenezinde de serotoninin rolünün olabileceğini işaret etmektedir. Yine Kırtak ve ark. [16] tarafından yapılan bir çalışmada 5-HTT geninde HTTLPR, SS genotip polimorfizminin liken simpleks kronikusta ilişkili olabileceği iddia edilmiştir. Aynı zamanda serotonin reseptörleriyle ilişkili fonksiyonel polimorfizmlerin suicidal davranışları etkileyebileceği bilinmektedir [17].

Liken simpleks kronikusta kaşıntılı bir hastalıktır ve hastalar kaşımak yoluyla sekonder olarak derideki lezyonların oluşumuna doğrudan katkıda bulunurlar. Kronik ve inflamatuvar olan bu hastalığa sahip olgularımızda lezyonlu deride, kaşıma yoluyla oluşan

mekanik stres ve hastalarda var olan emosyonel strese rağmen histopatolojik biyopsi örneklerinde serotonin ekspresyonunun beklenenden daha az görülmesi ve normal deriden farklılık göstermemesine karşın, hiperkeratozun daha hafif olduğu bazı örneklerde görülen fokal lineer serotonin ekspresyonu, bu olgularda kaşıntı duygusunun ilk ortaya çıktığı erken fazda serotoninin kaşıntı nedeni olabileceğini, ama kaşımayla devam eden ve yoğun hiperkeratozun eşlik ettiği kronik bir ekzema tablosunun gelişimi safhasıyla birlikte serotoninin ekspresyonunun azalmış olabileceğini düşündürmektedir.

Escitalopram gibi bazı serotonin geri alım inhibitörlerinin hiperhidroza neden olabildikleri bilinmektedir [18]. Ekrin serotonin ekspresyonu gösteren olgularımızda herhangi bir antidepresan ajan kullanımı söz konusu değildi. Depresyon-serotonin ve liken simpleks kronikus-depresyon ilişkisi dikkate alınır, ekrin serotonin ekspresyonunun bu olgulardaki anlam ifade edebileceği düşünülebilir ama bu ilişkinin varlığı ileri çalışmalarla belirlenebilecektir.

Liken simpleks kronikusta histopatolojik örneklerde immünohistokimyasal olarak serotonin varlığının değerlendirildiği bu ilk çalışmanın sonuçları itibariyle, aynı hasta grubunda erken dönem lezyonları ve/veya lezyona komşu normal deride serotonin ve serotonin reseptör ekspresyonunun belirleneceği çalışmalar, hastalığın patogenezinin açıklanmasına önemli derecede katkı yapabilir.

Kaynaklar

1. El-Nour H, Lundeberg L, Abdel-Magid N, Lonne-Rahm SB, Azmitia EC, Nordlind K. Serotonergic mechanisms in human allergic contact dermatitis. *Acta Derm Venereol* 2007; 87: 390-6.
2. Slominski A, Semak I, Pisarchik A, Sweatman T, Szczesniewski A, Wortsman J. Conversion of L-tryptophan to serotonin and melatonin in human melanoma cells. *FEBS Lett* 2002; 511: 102-6.
3. El-Nour H, Lundeberg L, Boman A, Abramowski D, Holst M, Nordlind K. The expression and functional significance of the serotonin-2C receptor in murine contact allergy. *Exp Dermatol* 2007; 16: 644-50.
4. Lundeberg L, Liang Y, Sundstrom E, Nordlind K, Verhofstad A, Liden S, Johansson O. Serotonin in human allergic contact dermatitis. An immunohistochemical and high-performance liquid chromatographic study. *Arch Dermatol Res* 1999; 291: 269-74.
5. Lundeberg L, El-Nour H, Mohabbati S, Morales M, Azmitia E, Nordlind K. Expression of serotonin receptors in allergic contact eczematous human skin. *Arch Dermatol Res* 2002; 294: 393-8.
6. Lotti T, Buggiani G, Prignano F. Prurigo nodularis and lichen simplex chronicus. *Dermatol Ther* 2008; 21: 42-6.
7. Ameisen JC, Meade R, Askenase PW. A new interpretation of the involvement of serotonin in delayed-type hypersensitivity. *J Immunol* 1989; 142: 3171-9.
8. Sharpe RJ, Chandrasekar A, Arndt KA, Wang ZS, Galli SJ. Inhibition of cutaneous contact hypersensitivity in the Mouse with systemic or topical spiperone: topical application of spiperone produces local immunosuppression without inducing systemic neuroleptic effects. *J Invest Dermatol* 1992; 99: 594-600.
9. McAloon MH, Chandrasekar A, Lin Y-J, Hwang GC, Sharpe RJ. Buspirone inhibits contact hypersensitivity in the Mouse. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1995; 107: 437-8.
10. Bondesson L, Nordlind K, Mutt V, Liden S. Inhibitory effect of vasoactive intestinal polypeptide and ketanserin on established allergic contact dermatitis in man. *Acta Derm Venereol* 1996; 76: 102-6.
11. Lundeberg L, Mutt V, Nordlind K. Effect of vasoactive intestinal polypeptide on the challenge phase of allergic contact dermatitis in man. *Acta Derm Venereol* 1999; 79: 178-82.
12. Mönsner R, Lesch KP. Role of serotonin in the immun system and in neuroimmune interactions. *Brain Behav Immun* 1998;12: 249-71.

13. Slominski A, Pisarchik A, Zbytek B, Tobin DJ, Kauser S, Wortsman J. Functional activity of serotonergic and melatonergic systems expressed in the skin. *J Cell Physiol* 2003; 196: 144-53.
14. Nordlind K, Thorslund K, Lonne-Rahm S, Mohabbati S, Berki T, Morales M, Azmitia EC. Expression of serotonergic receptors in psoriatic skin. *Arch Dermatol Res* 2006; 298: 99-106.
15. Azmitia EC, Liao B, Chen Y. Increase of tryptophan hydroxylase enzyme protein by dexamethasone in adrenalectomized rat midbrain. *J Neurosci* 1993; 13: 5041-55.
16. Kırtak N , İnalöz S, Akçalı C, Erdal E, Herken H, Yıldırım M, Ergüven HG. Association of serotonin transporter gene-linked polymorphic region and variable number of tandem repeat polymorphism of the serotonin transporter gene in lichen simplex chronicus patients with psychiatric status. *Int J Dermatol* 2008; 47: 1069-72.
17. Arango V, Huang Y, Underwood MD, Mann JJ. Genetics of the serotonergic system in suicidal behavior. *J Psychiatr Res* 2003; 37: 375-86.
18. Huska MT, Catalano G, Catalano MC. Serotonin syndrome associated with the use of escitalopram. *CNS Spectr* 2007; 12: 270-4.