

Darier Hastalığı Zemininde Gelişen Kaposi Variselliform Erüpsiyonu

KAPOSI'S VARICELLIFORM ERUPTION IN PATIENT WITH DARIER'S DISEASE: CASE REPORT

Dr. Ali Murat CEYHAN,^a Dr. Pınar YÜKSEL BAŞAK,^a Dr. Mehmet YILDIRIM,^a
Dr. Vahide BAYSAL AKKAYA,^a Dr. Kayhan BAŞAK^b

^aDermatoloji AD, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi,
^bBaşak Patoloji Merkezi, ISPARTA

Özet

Kaposi variselliform erüpsiyonu (KVE), başlıca atopik dermatit, seboroik dermatit, iktiyozis, Darier hastalığı (keratozis follikülaris), pemfigus foliaceus, mikozis fungoides gibi daha önceden var olan kronik dermatozlar zemininde gelişen yaygın vezikülopüstü-ler lezyonlar ile karakterize herpes simpleks virüs enfeksiyonudur. Darier hastalığı, özellikle vücudun seboroik bölgelerinde birleşme eğilimi gösteren kirli sarı verrüköz papüler lezyonlar ile seyreden otozomal dominant geçişli bir genodermatozdur ve KVE'ye zemin hazırlayan nadir görülen kronik dermatozlar arasında yer almaktadır.

Bu makalede yüksek ateş, özellikle boyun ve gövde yerleşimli yaygın veziküler lezyonlar nedeni ile polikliniğimize başvuran 58 yaşındaki erkek hastada KVE ve Darier hastalığı birlikteliğini sunuyoruz.

Anahtar Kelimeler: Kaposi variselliform erüpsiyonu, keratozis follikülaris (Darier hastalığı), acil tedavi

Türkiye Klinikleri J Dermatol 2007, 17:124-128

Abstract

Kaposi's varicelliform eruption (KVE) is characterized by disseminated vesiculopustules and erosions caused by a herpes simplex virus infection, superimposed on a pre-existing chronic dermatosis such as atopic dermatitis, seborrheic dermatitis, ichthyosis, Darier's disease (keratosis follicularis), pemphigus foliaceus and mycosis fungoides. Darier's disease is an autosomal dominant genodermatosis characterised by dirty yellow and warty follicular papular lesions distributed mainly within the seborrheic areas of the body. It is a rare chronic dermatose that may predispose to KVE.

In this review we present a case of KVE associated with Darier's disease in a 58-year-old man who admitted to our clinic for high fever and disseminated vesicular lesions mainly located on his neck and trunk.

Key Words: Kaposi's varicelliform eruption, keratosis follicularis, emergency treatment

Başlıca HSV-1, HSV-2 virüs, daha nadiren koksaki virüs veya vaksinya virüsün neden olduğu dissemine olmuş viral bir enfeksiyon olan Kaposi variselliform erüpsiyonu (KVE), ilk olarak 1887 yılında Moritz Kaposi tarafından yaygın vezikülopüstü-ler lezyonların eşlik ettiği atopik ekzematı 10 çocuk hastada tanımlanmıştır.¹ Kaposi başlangıçta, tanımladığı bu klinik tabloya fungal enfeksiyonun neden olabileceğini

öne sürmüştü, ancak histolojik kesitlerde inklüzyon cisimciklerinin gösterilmesi üzerine virüslerin sorumlu olabileceğini ortaya koymuştur.² KVE, en sık atopik dermatit zeminde ortaya çıktığı için bu klinik tabloda ekzema herpetikum ismi de kullanılmaktadır. Sonraki yıllarda atopik dermatit dışında seboroik dermatit, mikozis fungoides, Darier hastalığı (DH) miyeloma, iktiyozis, pemfigus foliaceus, bening familial pemfigus gibi bir çok kronik inflamatuvar hastalık zemininde ve yanık sonrasında KVE gelişebileceği ortaya konmuştur.¹⁻⁵

Seyrek rastlanan, otozomal dominant kalıtım ile geçiş gösteren ve ilk kez 1889 yılında Darier ve White tarafından tanımlanan DH'de keratinositlerde yapışma bozukluğu söz konusudur. Kesin

Geliş Tarihi/Received: 22.05.2006 Kabul Tarihi/Accepted: 17.07.2006

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Ali Murat CEYHAN
Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Dermatoloji AD, ISPARTA
amuratceyhan@yahoo.com

Copyright © 2007 by Türkiye Klinikleri

olarak bilinmemekle birlikte epidermal immün yanıtta defekt, immünregülasyondaki değişiklikler ve bozulmuş epidermal bariyerin başta herpes simpleks enfeksiyonu olmak üzere çeşitli viral ve bakteriyel enfeksiyonlara karşı eğilimi arttırdığı düşünülmektedir.^{3,6}

Olgu

Kliniğimizde 3 yıldır DH tanısı ile takip edilen 58 yaşındaki erkek hasta, boyun bölgesinden başlayıp, birkaç gün içerisinde karın ön yüzü ve sırtta yayılan, yanma hissi ile ortaya çıkan içi su dolu kabarcıklar yakınması ile polikliniğimize başvurdu. Öyküsünden hastanın ilk olarak 18 yaşında DH tanısı aldığı ve özellikle yaz aylarında artış gösteren gövde, boyun ve yüz yerleşimli sarıkahverengi, yağlı görünümde kabarıklıklardan şikayetçi olduğu öğrenildi. Ayrıca hasta 4 aydır 25 mg/gün asitretin kapsül kullandığını ifade etti.

Öz ve soy geçmişinde herhangi bir özellik saptanmayan hastanın sistem sorgulamasında bu şikayetlerine ateş yüksekliği, halsizlik ve kuru öksürüğün de eşlik ettiği öğrenildi. Sistemik muayenede vücut ateşi 38°C olarak ölçüldü ve bilateral servikal lenfadenopati palpe edildi.

Dermatolojik muayenede saçlı deri, postauriküler bölge ve sırtta sarı kahverengi, yağlı görünümde papüler lezyonlar, avuç içi ve ayak tabanında punktat hiperkeratoz, el tırnaklarında, longitudinal kahverengi-beyaz çizgilenmeler ile birlikte (Resim 1) boyun, gövde ön ve arka yüzünde yoğun olmak üzere eritemli zeminde, yer yer üzeri hemorajik krutla kaplı çok sayıda erode veziküler lezyonlar izlendi (Resim 2). Mukozal tutulum tespit edilmedi.

Olgunun tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı, rutin biyokimya değerleri normal sınırlarda idi. PA akciğer grafisinde patolojik bulguya rastlanmadı.

Papüler lezyonların histopatolojik incelemesinde hiperkeratoz ve akantoz gösteren epidermiste suprabazal kleftlenme, stratum malpighide "corps rond"lar, kleft içinde akantolitik hücreler ve epidermiste dermise doğru düzensiz proliferasyon gösterdiği izlendi (Resim 3a). Veziküler lezyondan

yapılan histopatolojik incelemede belirgin akantoliz, intraepidermal hücre dejenerasyonuna bağlı vezikül formasyonları (Resim 3b), Tzanck yaymasında ise akantoliz ile birlikte bazıları perinükleer halo içeren balon hücre karakterinde akantolitik multinükleer dev hücreler tespit edildi (Resim 3c). Klinik ve histolojik bulgular DH ve KVE ile uyumlu idi.

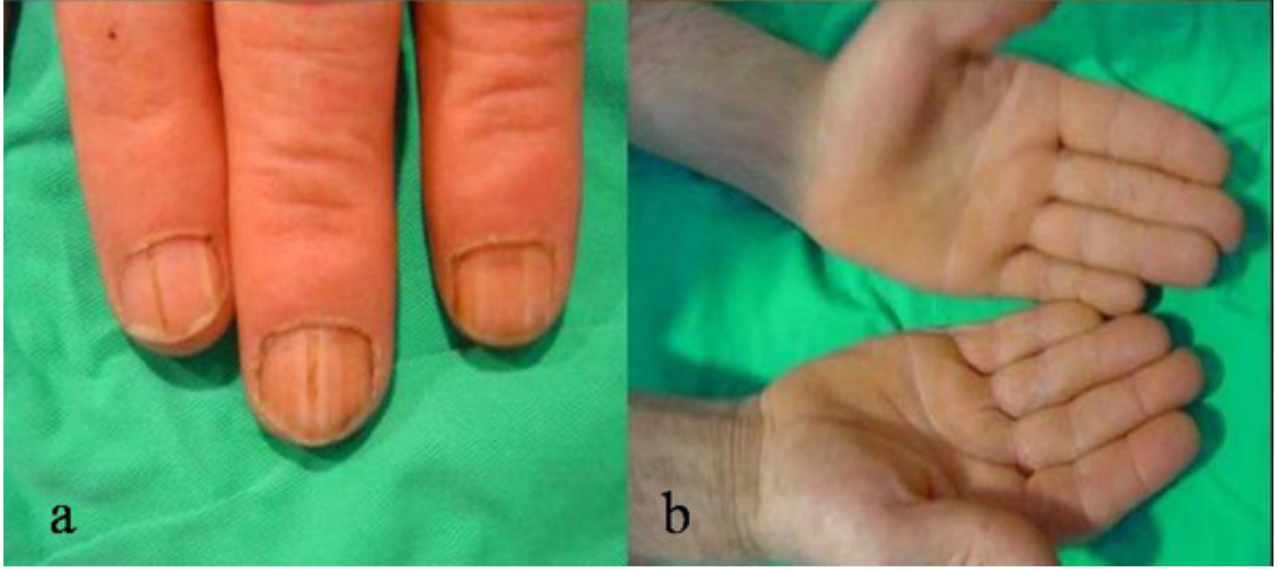
Darier hastalığı nedeniyle 25 mg/gün asitretin tedavisi alan hastanın bu tedavisi kesilerek 5x400 mg/gün oral asiklovir, topikal mupirosin krem ve ıslak pansuman başlandı. Onuncu günün sonunda veziküler lezyonların tamamen gerilediği gözlemlendi.

Tartışma

DH nadir görülen, otozomal dominant geçişli genodermatozudur. Ailesinde hastalık olmayan olguların ortaya çıkışı, de novo mutasyonların olduğunu düşündürmektedir.^{6,7} Son çalışmalarda 12q23- q24.1 kromozomunda basit bir mutasyonun bu hastalığa neden olduğu ileri sürülmüştür. Mutasyona uğrayan genler sarkoplazmik-endoplazmik retikulumdaki kalsiyum ATP'az pompasını kodlayan genlerdir. Keratinositlerdeki kalsiyum sinyalizasyonunun değişmesi, dezmozomların stabilizasyonunu engelleyebilmektedir.^{3,6-8} Olgumuzda aile öyküsü yoktu.

DH, 6-20'li yaşlarda ortaya çıkan, kadın ve erkekleri eşit oranda etkileyen, deri dışında tırnak ve müköz membranları da tutabilen bir hastalıktır. En erken görülen deri lezyonları olan sert, deri rengindeki papüller, hastalık kronikleştikçe gri kahverengi yağlı bir görünüm alır. El ve ayak sırtında verrü planaya benzer papüller, el içi ayak tabanında merkezi deprese punktat hiperkeratoz gözlemlenebilir.⁶⁻¹⁰ Olgumuzda hastalığın başlangıç yaşı 18 idi, tırnaklarda kahverengi, beyaz longitudinal çizgilenmeler, el içi ve ayak tabanında punktat hiperkeratoz mevcuttu. DH'li olguların % 15-50'sinde görülen, kaldırım taşı görüntüsüne yol açan beyaz mukozal lezyonlara rastlanmadı.

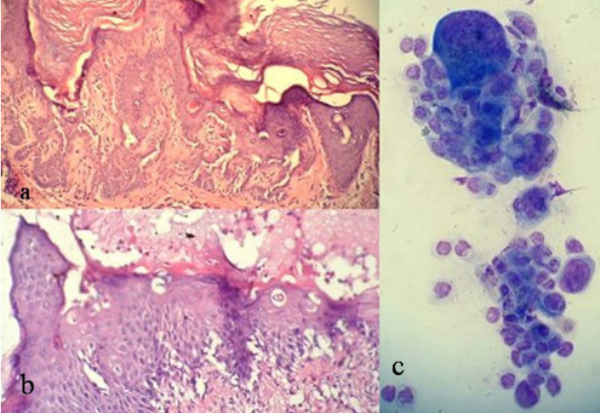
DH'nin kliniği yaz aylarında, sıcak ve nemle şiddetlenme göstermektedir.^{6,7} Çiftçilik yapan olgu yaz aylarında şikayetlerinde artış tarifliyordu.



Resim 1. Olgunun tırnağındaki kahverengi-beyaz longitudinal çizgilme ve palmar hiperkeratozun klinik görünümü.



Resim 2. Eritemli zeminde üzeri yer yer hemorajik krutla kaplı erode veziküler lezyonların klinik görünümü ve dağılımı.



Resim 3a. Darier hastalığı ile ilişkili papüler lezyondan alınan biyopsi materyalinin histopatolojik kesiti (HE x 40).
3b. Veziküler lezyondan alınan biyopsi materyalinin histopatolojik görünümü (HE x 40).
3c. Vezikülden yapılan Tzanck yaymasının mikroskopik görünümü (Giemsa x 100).

DH'li vakalarda viral enfeksiyonlara eğilim artmıştır. Herpes simpleks virusların neden olduğu KVE tablosu en sık rastlanan komplikasyondur. Bulaş genellikle dudaktaki herpes virus enfeksiyonundan otoinokülasyon veya infekte olan başka bir bireyden heteroinokülasyon şeklinde olmaktadır.^{3,4,9-11} Klinik tablo çoğunlukla baş, boyun ve gövdede lokalize klinik olarak ateş, halsizlik ve lenfadenopatinin eşlik ettiği yaygın vezikülopüstüler lezyonlar şeklinde başlar. Göbelenme eğilimi gösteren vezikülopüstüler lezyonlar 1-2 hafta içinde üzeri hemorajik krutla kaplı erode alanlar halini alır. Bu lezyonlar önceki dermatozun olduğu bölgelerde daha yoğun olarak izlenir ve ortalama 2-6 hafta içinde klinik iyileşme gözlenir. Çok sayıda organ tutulumu ile seyreden sistemik viremi ve sekonder bakteriyel enfeksiyonlara bağlı oluşan septisemi en önemli mortalite ve morbidite nedenleri arasında olup dermatolojik aciller içerisinde yer almaktadır. KVE mortalitesinin sistemik asiklovir kullanımından önce %75 olduğu bildirilmiştir.^{1,4,10-14} Olgumuzda lezyonlar boyun, sırt ve karın ön yüzünde daha yoğun idi, yer yer hemorajik krutlar ve erode alanlar da mevcuttu. Yüksek ateş, halsizlik ve bilateral lenfadenopati tabloya eşlik ediyordu.

KVE'nin etyopatogenezi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Atopik dermatiti olan bireylerde

hücrel ya da hümorale immün sistem defektleri ile ilgili olarak bir çok hipotez ortaya atılmıştır. HSV enfeksiyonlarının kontrolünde T hücre aracılı immünitinin rolü olduğu için KVE'de hücrel immünitinin araştırıldığı çalışmalarda bu hastalığa sahip kişilerde herpes spesifik immün defekt olduğu ortaya konmuştur. Ayrıca HSV enfeksiyonun kontrolünde önemli rol oynadığı düşünülen doğal öldürücü hücre aktivitesi ile lenfosit aktivasyonunun göstergesi olan interlökin 2 reseptör aktivitesi bu hastalarda düşük olarak bulunmuştur.^{2,12}

DH ve KVE ilişkisini açıklayacak hücrel immün cevaptaki defektin patogenezi tam olarak açık değildir. Kesin olarak bilinmemekle birlikte epidermal immün yanıtta defektin, immün regülasyondaki değişikliklerin ve bozulan epidermal bariyerin herpes simpleks virüs enfeksiyonlarına eğilimi arttırabileceği düşünülmektedir. DH'li hastalarda deri testlerine karşı anejik reaksiyon geliştiği gösterilmiş ve yapılan in vitro çalışmalarda periferik lenfositlerden lenfokin salınımının yetersiz olduğu ortaya konmuştur.³

Verner ve ark. etretinat tedavisi alan DH'li bir hastada ekzema herpetikum geliştiğini, Küçükylmaz ve ark. 3 ay süre ile 20 mg/gün isotretinoin kullanan rozasealı bir hastada KVE geliştiğini bildirmişler ve sistemik retinoidlerin hücrel immün yanıtta değişikliğe neden olarak ve/veya epidermal bariyerde defekte yol açarak KVE'ye zemin hazırlayabileceğini öne sürmüşlerdir.^{15,16} Olgumuzda altta yatan DH'nin yanı sıra, 4 aydır kullanılan asitretin tedavisi de deri kuruluğu ve frajilitesini arttırarak, erüpsiyonun ortaya çıkmasında ya da disseminasyonunda ikincil bir faktör olarak rol oynamış olabilir.

Varisella ve impetigo KVE ayırıcı tanısında ilk sırada düşünülmesi gereken klinik tablolardır. Klinik tanı, viral DNA'ya yönelik polimeraz zincir reaksiyonu, elektron mikroskopik inceleme veya immünfloresan testler ile doğrulanabilmektedir.^{2,4,14} Olgumuzda olduğu gibi taze veziküler lezyonların Tzanck incelemesinde akantoliz ile birlikte karakteristik epitelyal multinükleer dev hücrelerin görülmesi KVE'yi destekleyen bulgulardır.

Tedavide morbidite ve mortaliteyi azaltmak, komplikasyonları önlemek ve hastalık süresini kısaltmak amacı ile sistemik antivirallerin kullanımı esastır. Şiddetli ve sistemik komplikasyonların eşlik ettiği olgularda intravenöz asiklovir tedavisi öncelikle ve en kısa süre içerisinde tercih edilmelidir.^{4,11-14}

Olgumuz 5x400 mg/gün, 10 gün süre ile kullanılan oral asiklovir tedavisine oldukça iyi yanıt verdi ve veziküler lezyonlarda tama yakın gerileme tespit edildi.

Sonuç olarak DH'li olgularda yüksek ateş, halsizlik ile birlikte aniden ortaya çıkan veziküler lezyonlarda, KVE'yi ayırıcı tanıda ilk sıralarda düşünmek ve gelişebilecek ciddi komplikasyonları ve mortaliteyi en aza indirmek açısından sistemik antiviral tedaviye en kısa sürede başlamak gerekliliğini vurgulamak için nadir görülen bu birlikteliği sunmaya değer bulduk.

KAYNAKLAR

1. Wollenberg A, Zoch C, Wetzel S, Plevig G, Pryzbilla B. Predisposing factors and clinical features of eczema herpeticum: a retrospective analysis of 100 cases. *J Am Acad Dermatol* 2003; p.198-205.
2. Kramer SC, Thomas CJ, Tyler WB, Elston DM. Kaposi's varicelliform eruption: a case report and review of literature. *Cutis* 2004;73:115-22.
3. Donnelly AA, Buttler R, Miller CH. A case of Kaposi varicelliform eruption in Darier-White. *Cutis* 2005;75:33-6.
4. Lowy DR. Viral and rickettsial diseases. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolf K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, eds. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. 6th ed. New York: Mc Graw Hill; 2003.p.2035-162.
5. Nishimura M, Maekawa M, Hino Y, Mihara K, Kohda H. Kaposi's varicelliform eruption: development in a patient with second-degree burn. *Arc Dermatol* 1984;120:799-800.
6. Goldsmith LA, Baden HP. Darier-White disease (Kerato-sis follicularis) and acrokeratosis verruciformis. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolf K, Goldsmith LA, Katz SI, eds. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. 6th ed. New York: Mc Graw Hill; 2003. p. 523-31.
7. Burge SM, Wilkinson JD. Darier-White disease: a review of clinical features in 163 patient. *J Am Acad Dermatol* 1992;27:40-50.
8. Kimoto M, Akiyama M, Matsuto I. Darier's disease restricted to sun exposed areas. *Clin Exp Dermatol* 2004;29:37-9.
9. Tüzün Y, Aydemir EH. Genodermatozlar. Tüzün Y, Kotoğyan A, Aydemir EH, Baransü O, editörler. *Dermatoloji* 2. Baskı. İstanbul: Nobel Kitabevleri; 1994.s.577-600.
10. Hohl D, Mauro T, Görög JP. Darier's Disease and Hailey-Hailey Disease. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP eds. *Dermatology*. 1st ed. Edinburgh: Mosby Company; 2003.p.823-33.
11. İlkur T, Altuner DD, Akarsu S, Güneş AT. Acil viral dermatozlar. *Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci* 2006;3:28-36.
12. Erdal E. Viral Hastalıklar. Tüzün Y, Kotoğyan A, Serdaroğlu S, Çokuğraş H, Tüzün B, Mat MC, editörler.. *Pediatric Dermatoloji* 1. Baskı. İstanbul: Nobel Kitabevleri; 2005.s.607-44.
13. Wollenberg A, Wetzel S, Burgdorf WH, Haas J. Viral infections in atopic dermatitis: pathogenic aspects and clinical management. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112: 667-74.
14. Khan MS, Shaw L, Clark V, Afzal Z. Eczema herpeticum: a case report. *Int J Paediatr Dent* 2005;15:136-9.
15. Kucukyilmaz I, Alpsoy E, Yazar S. Kaposi's varicelliform eruption in association with rosacea. *J Am Acad Dermatol* 2004;51 (5 Suppl):S169-72.
16. Verner E, Shteinfeld M, Zuckerman F. Eczema herpeticum in a patient with Darier's disease during treatment with etretinate. *J Am Acad Dermatol* 1985;13:678-80 (Abstract).