

Paroksetin Kullanımı İle Eritroderma Gelişen Bir Liken Planus Pemfigoides Olgusu

A CASE OF LICHEN PLANUS PEMPHIGOIDES PRESENTING WITH ERYTHRODERMA DUE TO PAROXETINE

Dr. Pınar YÜKSEL BAŞAK,^a Dr. Nilgün KAPUCUOĞLU,^b Dr. Sadık YILMAZ,^a
Dr. Vahide BAYSAL AKKAYA,^a Dr. Özden ÇANDIR^b

^aDermatoloji AD, ^bPatoloji AD, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, ISPARTA

Özet

Liken planus pemfigoides, sağlam deri ve liken planusun papüler lezyonları üzerinde bül oluşumu ile karakterize, seyrek görülen bir hastalıktır. Büllöz liken planus ve büllöz pemfigoid gibi hastalıkların ayırıcı tanısında hatırlanmalı ve malinitelere eşlik edebileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Paroksetine bağlı geliştiği düşünülen eritroderma yanında klinik ve immunohistolojik bulgular ile liken planus pemfigoides tanısı alan 26 yaşındaki kadın hasta sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Liken planus pemfigoides, eritroderma, paroksetin

Abstract

Lichen planus pemphigoides is a rarely seen disease characterized by blistering on normal appearing skin as well as on the papular lesions of lichen planus. It must be remembered in the differential diagnosis of diseases such as bullous lichen planus and bullous pemphigoid and its association with malignancies should be looked over. A 26-year-old woman diagnosed as lichen planus pemphigoides with clinical and immunohistological findings complicated with erythroderma due to paroxetine was presented.

Key Words: Lichen planus pemphigoides, erythroderma, paroxetine

Türkiye Klinikleri J Dermatol 2006, 16:114-118

Liken planus pemfigoides (LPP), liken planus (LP) ve büllöz pemfigoidin (BP) klinik, histolojik ve immunolojik özelliklerinin birlikte görüldüğü, idiopatik, nadir bir mukokutanöz hastalıktır. Liken planusun papülleri üzerinde veya sağlam deride subepidermal bül oluşumu ve direkt immunfloresan incelemede bazal membranda lineer IgG ve/veya C3 depolanması ile karakterizedir.^{1,2}

İlk defa 1892'de Kaposi tarafından LP'un büllöz erupsiyon ile komplike olabileceği bildirilmiş, Schreiner ise LP'u LPP ve LP vezikülozis olarak sınıflandırmıştır.³ Son yıllarda LPP'in ilaçlarla tetiklenebileceği ya da bazı malinitelerle bir-

likte görülebilen farklı bir antite olduğu öne sürülmüştür.^{1,4,5} Klinik, histolojik ve immunolojik özellikleri ile LPP tanısı alan ve paroksetin kullanımından sonra eritrodermik forma geçen olgu, nadir görülmesi nedeniyle sunulmuştur.

Olgu

Yirmialtı yaşındaki kadın hasta (N.T.) vücudunda yaygın kaşıntı, kızarıklık ve soyulma şikayetleri ile başvurdu. Bir ay önce dizinde ufak kızarıklık şeklinde başlayıp içi su toplayan lezyonları olduğu, paroksetin kullanımından sonra kızarıklık ve soyulmanın tüm vücuda yayıldığı ve bir gün önce ilacı kullanmayı bıraktığı öğrenildi.

Sistem sorgulamasında beyaz, kokulu genital akıntı tarifleyen hastanın öz ve soygeçmişinde özellik yoktu. Fizik muayenesi doğal ve vital bulguları stabil idi. Dermatolojik muayenede saçlı deri sınırından başlayıp yüz ve tüm vücuda yayılan eritem ve yer yer deskuamasyon mevcuttu. Özel-

Geliş Tarihi/Received:

Kabul Tarihi/Accepted: 10.04.2006

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Pınar Yüksel BAŞAK
Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi
Dermatoloji AD, ISPARTA
pinarbasak@hotmail.com

Copyright © 2006 by Türkiye Klinikleri



Resim 1. Gövdede eritemli, likenoid papüller.

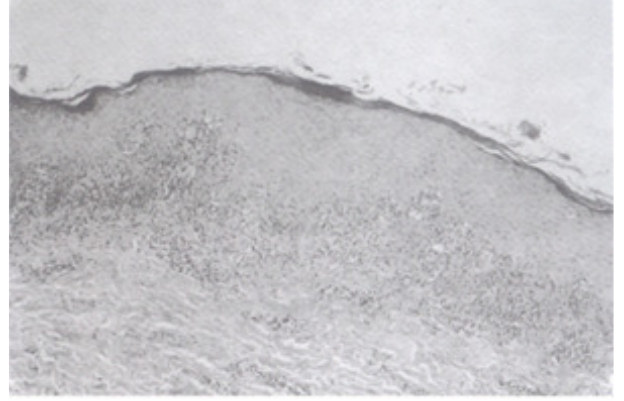
likle el bilek iç yüzlerinde yoğunlaşan eritemli, skuamlı papüller tüm vücutta izlenirken (Resim 1) sağ pretibial bölgede iki adet 0.5cm çaplı, Nikolski negatif, gergin bül saptandı. Oral mukoza ve tırnaklar doğal idi.

Laboratuvar incelemede tam kan sayımı, eritrosit sedimantasyon hızı, biyokimyasal analiz, tam idrar tetkiki, CRP, RF, tiroid fonksiyon testleri, ferritin, vitamin B12 ve folik asit düzeyleri normal sınırlarda bulundu. Boğaz kültüründe üreme olmayan hastanın akciğer grafisi normal, VDRL, anti-HIV ve hepatit markerları negatif idi.

Eritroderma tanısıyla yatırılarak etyolojik açıdan araştırılan hastanın papüler lezyonlarından alınan panç biyopsinin histopatolojik incelemesinde epidermiste granüler tabakada artış ve düzensiz akantoz, dermoepidermal bileşkedeki bazal tabaka hücrelerinde yer yer vakuoler dejenerasyon yapan lenfositik bant tarzında infiltrasyon izlendi (Resim 2). Bazal tabakada homojen eozinofilik Civatte cisimcikleri ve bazal tabaka harabiyetine bağlı olduğu düşünülen ayrışmalar mevcuttu. Yüzeyel dermiste serbest melanin pigmenti ve az sayıda eozinofiller saptandı ve bu bulgular LP ile uyumlu olarak değerlendirildi.

Klinik izlem sırasında birkaç gün içerisinde ayak sırtları, bacak ve kollarda bazıları papüller üzerinde, bazıları sağlam deride yerleşen, Nikolski negatif, gergin büller ortaya çıktı (Resim 3). Bül ve perilezyonel deriyi içeren ikinci biyopsi değeren-

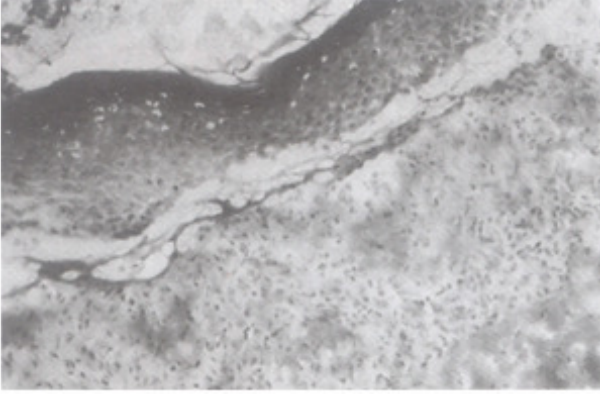
dirildiğinde ise subepidermal bül oluşumu ve büle komşu dermiste homojen eozinofilik materyal birikimi saptandı (Resim 4). Bazal tabaka hücreleri arasında seyrek diskeratotik hücreler, dermiste



Resim 2. Epidermiste hiperkeratoz, fokal hipergranüloz, bazal tabakada vakuoler dejenerasyon, dermoepidermal bileşkede bant tarzında lenfositik infiltrasyon (H&E,X100).



Resim 3. Alt ekstremitelerde likenoid zeminde Nikolski negatif, gergin büller



Resim 4. Dermoepidermal bileşkede ayrılma ve ayrılma bölgesinde dermiste eozinofilik fibrinoid materyal birikimi (H&E,X200).

yüzeysel perivasküler hafif mononükleer lenfositik infiltrasyon görüldü. Direkt immunfloresan incelemede dermoepidermal bileşkede lineer tarzda C3 depolanması varken fibrinojen, IgG,A,M ile boyanma saptanmadı. Histomorfolojik ve immunfloresan bulgular eşliğinde tanı LPP ile uyumlu olarak değerlendirildi.

Malinite açısından araştırılan hastanın laktik dehidrogenaz, CA 19-9, CA 15-3, CA-125, CEA ve AFP değerleri normal sınırlarda idi. Meme USG, abdominopelvik USG, toraks tomografisi ve üst gastrointestinal endoskopisi normal olarak değerlendirildi. Servikal yayma, vajinal kültür ve transvajinal USG'de patolojik bulgu saptanmadı.

Tedavi amacı ile 60mg/gün prednizolon, hidrokortizon ve topikal metilprednizolon aseptonat %0.1 krem tedavisi başlandı. Bir hafta içinde büllöz lezyonları gerileyen hastada yeni bül çıkışı olmaması ve likenoid lezyonlarda düzelleme izlenmesi üzerine üç hafta sonra doz azaltıldı. Yedi hafta içinde prednizolon dozu azaltılarak tedavisi sonlandırılan hastanın likenoid lezyonları yerlerinde hiperpigmentasyon bırakarak iyileşti ve bir yıllık ilaçsız takip süresince rekürrens izlenmedi.

Tartışma:

LPP, 35-45 yaşlarında başlayan, çoğunlukla likenoid lezyonların ardından ve sağlam deride büllerin ortaya çıkmasıyla karakterize, selim seyirli bir hastalıktır. Schreiner, LPP'de özellikle distal

ekstremitelerde normal görünen deri veya likenoid lezyonlar üzerinde yerleşen büyük, gergin büller izlendiğini, veziküler ya da büllöz LP'da ise uzun süreden beri mevcut olan LP lezyonları üzerinde ufak vezikül veya büllerin görüldüğünü bildirmiştir.^{3,5-7} LPP'de tipik olarak jeneralize, kaşıntılı LP papül ve plakları ardından 2-6 hafta içinde büllöz lezyonlar ortaya çıkmaktadır.⁸⁻¹⁰ Olgumuz kısa süre önce başlayan likenoid erupsiyonu takiben distal ekstremitelerde LP papülleri üzerinde ve bazıları sağlam deride yerleşen gergin ve büyük büllerin gelişmesi nedeniyle LPP olarak değerlendirilmiştir.

LPP papüllerinde LP'a ait tipik histopatolojik özellikler izlenirken büllerde sadece BP'e benzer bulgular mevcuttur. LPP'in normal derideki subepidermal büllerinde likenoid özelliklerin olmaması karakteristik olup büllöz LP'da izlenen yoğun bazal membran zon harabiyeti ve lifefaksiyon dejenerasyonu görülmemektedir.^{4,6,11,12} Bununla birlikte LPP, direkt immunfloresan incelemede dermoepidermal bileşkede lineer IgG ve/veya C3 birikiminin olması ile büllöz LP'dan ayırt edilmektedir.^{6,10,13} Olgumuzda da likenoid papülden alınan biyopside bazal tabaka hücrelerinde vakuoler dejenerasyon ve dermoepidermal bileşkede yoğun bant tarzında lenfositik infiltrasyon LP tanısını desteklerken, sağlam derideki bül ve perilezyonel deriyi içeren biyopside subepidermal bül oluşumuna bu bulguların eşlik etmemesi LPP lehinde değerlendirilmiş ve direkt immunfloresan incelemede dermoepidermal bileşkede lineer C3 depolanması da tanıyı desteklemiştir. Benzer immunopatolojik özellikler BP'de de izlenmekle birlikte BP'in daha ileri yaşlarda ortaya çıkması, bül gelişimi öncesinde likenoid lezyonların bulunmaması ayırt ettiricidir.¹³ Ayrıca büllöz LP ve BP, LPP'e göre daha şiddetli klinik seyir göstermektedir.^{2,14}

Büllöz lezyonların LP'ı takiben aniden ortaya çıkması, LP ve LPP arasında nedensel bir ilişki olabileceğini düşündürmektedir. LPP patogenezi LP'da izlenen yoğun bazal hücre inflamasyonu sonucu oluşan hasarın, gizli antijenleri ortaya çıkarması ile otoantikör ve subepidermal bül

oluşumunu tetiklemesinin sorumlu olabileceği öne sürülmüştür.^{6,10,14} İmmunoblot analiz ile LPP'de tek bir hedef antijenin bulunmadığı, 180-230-200 kDa ağırlığında proteinlerin izole edildiği bildirilmiştir.^{6,14} Bazı yazarlar LPP'in heterojen bir hastalık olduğunu öne sürerken,^{3,6,10} diğerleri BP ve LP'un birliktelik göstermesi sonucu ortaya çıkabileceğini savunmuşlardır.¹⁴

Joly ve ark. hızla başlayan likenoid eritroderma ardından 4-8 hafta içinde klinik ve immunohistolojik özellikleri ile BP tanısı alan lezyonların ortaya çıktığı 3 olgu sunarak bu tabloyu likenoid eritrodermik BP olarak tanımlamışlardır. Histopatolojik olarak subepidermal bül oluşumuna ilaveten LP'a benzer bulgulardan bahsedilmektedir. Ayrıca bu olgularda belirgin mukozal tutulum üzerinde durulmuştur.¹² Bizim olgumuzda ise mukozal tutulum mevcut değildir. Bununla birlikte olgumuzun hastalık başlangıcının BP'e göre genç yaşta olması, selim seyri ve subepidermal bül oluşumuna rağmen LP'un histopatolojik özelliklerinin izlenmemesi nedeniyle likenoid eritrodermik BP tanısından uzaklaşmıştır.

LPP'in cinnarizin, captopril, ramipril, furosemid, simvastatin ve PUVA tedavileri ile tetiklenebileceği bildirilmiştir.^{2,3,5,7,15} Ayrıca antitüberküloz ilaçlar,² antidepresanlar,¹⁰ ACE inhibitörleri¹⁰ ve kalsiyum kanal blokörü¹⁴ kullanan hastalarda gelişen LPP'in bu ilaçlarla tetiklenmiş olabileceği öne sürülmüştür. Bu ilaçların bazılarının aynı zamanda likenoid ilaç erupsiyonuna yol açtukları bilinmekle birlikte, likenoid ilaç erupsiyonu ileri yaşlarda ortaya çıkan, histopatolojisinde belirgin parakeratoz izlenen, ancak direkt immunfloresan ile dermoepidermal bileşkede depolanma saptanmayan bir hastalık olarak LPP'den ayırt edilmektedir.^{5,10} Olgumuzda lezyonların paroksetin kullanımından sonra artarak yayıldığı gözönüne alınırsa paroksetinin LPP'i tetiklenmiş olabileceği düşünülebilir. Bununla birlikte paroksetin kullanımı sonlandırılmasına rağmen büllöz lezyon çıkışının devam etmesi, LPP'in tetiklenmesinde sadece paroksetinin sorumlu olmadığını göstermektedir.

Paroksetin kullanımı ile morbiliform, kaşıntılı, jeneralize ilaç erupsiyonları tanımlanmış ve benzer etki mekanizması gösteren diğer antidepresanlar ile çapraz reaksiyon olabileceği bildirilmiştir^{16,17}. Antidepresanların eritrodermaya yol açabileceği ve erişkinde ilacın tetiklediği eritrodermanın LP'a bağlı eritrodermadan daha sık görüldüğü rapor edilmiştir. LPP'in ise eritrodermik forma geçişinden bahsedilmemektedir.⁵ Olgumuzun lezyonlarının paroksetin kullanımından sonra yayılarak eritrodermik hale gelişi ve ilacın kesilmesinden sonra eritroderma tablosunun gerilemeye başlaması paroksetinin eritrodermaya sebep olabileceğini düşündürmektedir.

LPP ile birlikte mide karsinomu, lenfosarkom, retikulum hücreli sarkom, nöroblastom, kraniyofarinjiom, prerenal maliniteler⁷ ve kolon karsinomu¹ olguları bildirilmiştir. Bazı olguların paraneoplastik pemfigus özelliklerini taşıyabileceği ve tümör tedavisi ile lezyonların gerileyebileceği rapor edilmiştir. Genel durumu iyi olan ve mukozal lezyonları bulunmayan hastamızda klinik muayene ve laboratuvar bulguları ile eşlik eden bir malin hastalık izlenmemiştir.

LPP'in prognozu iyi olup lezyonlar genellikle hiperpigmente maküllerle iyileşmekte ve bazı olgular bül olmaksızın tekrarlayabilmektedir.^{2,10} Topikal ve sistemik kortikosteroidler, dapson, azatiopirin, retinoidler, metotreksat, eritromisin, tetrasiklin ve nikotinamid tedavilerine olumlu yanıt alınmakla birlikte rekürrens gelişebilir.^{2,3,6,9,11} Kortikosteroidler en hızlı ve etkili tedavi seçeneği gibi görünmektedir.^{3,9,11,14} Topikal ve sistemik kortikosteroidlerle yapılan kombine tedaviye iyi yanıt alınan olgumuzda lezyonlar hiperpigmentasyon bırakarak gerilemiş, takipte rekürrens izlenmemiştir. Nadir görülmesi ve malin hastalıklar ile birlikteliği yanında büllöz hastalıkların ayırıcı tanısında yer alması açısından LPP'in akılda bulundurulması gerektiği görüşündeyiz.

KAYNAKLAR

1. Hamada T, Fujimoto W, Okazaki F, Asagoe K, Arata J, Iwatsuki K. Lichen planus pemphigoides and multiple keratoacanthomas associated with colon adenocarcinoma. *Br J Dermatol* 2004;151:252-4.

2. Demircay Z, Baykal C, Demirkesen C. Lichen planus pemphigoides: Report of two cases. *Int J Dermatol* 2001;40:757-9.
3. Kuramoto N, Kishimoto S, Shibagaki R, Yasuno H. PUVA-induced lichen planus pemphigoides. *Br J Dermatol* 2000;142:509-12.
4. Swale VJ, Black MM, Bhogal BS. Lichen planus pemphigoides: Two case reports. *Clin Exp Dermatol* 1998;23:132-5.
5. Shiohara T, Kano Y. Lichen planus and lichenoid dermatoses. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, eds. *Dermatology*. 1st ed. Edinburgh: Mosby; 2003. p. 175-98.
6. Yoon KH, Kim SC, Kang DS, Lee JJ. Lichen planus pemphigoides with circulating autoantibodies against 200 and 180 kDa epidermal antigens. *Eur J Dermatol* 2000;10:212-4.
7. Engin B, Serdaroglu S. Lichen planus. *Dermatose* 2003;2:163-70.
8. Sakuma-Oyama Y, Powell AM, Albert S, Oyama N, Bhogal BS, Black MM. Lichen planus pemphigoides evolving into pemphigoid nodularis. *Clin Exp Dermatol* 2003;28:613-6.
9. Fivenson DP, Kimbrough TL. Lichen planus pemphigoides: combination therapy with tetracycline and nicotineamide. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:638-40.
10. Bouloc A, Vignon-Pennamen MD, Caux F, et al. Lichen planus pemphigoides is a heterogeneous disease: a report of five cases studied by immunoelectron microscopy. *Br J Dermatol* 1998;138:972-80.
11. Şentürk N, Seraslan G, Bükülmez G, Öztürk Ö, Cantürk T, Turanlı AY. Lichen planus pemphigoides. *Türkderm* 2001;35:334-6.
12. Joly P, Tanasescu S, Wolkenstein P, et al. Lichenoid erythrodermic bullous pemphigoid of the African patient. *J Am Acad Dermatol* 1998;39(5 Pt 1):691-7.
13. Zillikens D. Acquired skin disease of hemidesmosomes. *J Dermatol Sci* 1999;20:134-54.
14. Hsu S, Ghohestani RF, Uitto J. Lichen planus pemphigoides with IgG autoantibodies to the 180 kd bullous pemphigoid antigen (type XVII collagen). *J Am Acad Dermatol* 2000;42(1 Pt 1):136-41.
15. Stoebner PE, Michot C, Ligeron C, Durand L, Meynadier J, Meunier L. [Simvastatin-induced lichen planus pemphigoides]. *Ann Dermatol Venereol* 2003;130(2 Pt 1):187-90.
16. Warnock CA, Azadian AG. Cross-sensitivity between paroxetine and sertraline. *Ann Pharmacother* 2002;36:631-3.
17. Sannicandro TJ, Farrar MC, Markowitz JS. Selective serotonin reuptake inhibitor-induced rash: case report and review of the literature. *Pharmacotherapy* 2002;22:516-8.