

Epidermodisplazya Verrusiformis'in Eşlik Ettiği Hiper-IgE Sendromlu Bir Olgu¹

A PATIENT WITH HYPER-IgE SYNDROME ASSOCIATED WITH EPIDERMODYSPLASIA VERRUCIFORMIS

Berna ŞANLI ERDOĞAN*, Şebnem AKTAN**, Şeniz ERGİN***, Hatice Nuran UZ****, Neşe DEMİRKAN*****

* Yrd.Doç.Dr., Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD,

** Doç.Dr., Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD,

*** Öğr.Gör.Uz.Dr., Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD,

**** Arş.Gör.Dr., Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD,

*****Yrd.Doç.Dr., Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji AD, DENİZLİ

Özet

Hiper-IgE sendromu kronik ekzematöz dermatit, tekrarlayan deri ve akciğer infeksiyonları, belirgin olarak yükselmiş serum IgE düzeyleri ve periferik eozinofili ile karakterize kompleks bir immün eksiklik sendromudur. Epidermodisplazya verrusiformis (EV) yaygın, düz, siğil benzeri lezyonlarla karakterize, deri kanserlerinin sık görüldüğü yaşam boyu süren nadir bir hastalıktır. Yüksek IgE düzeyleri, yineleyen deri, akciğer ve kulak infeksiyonları, atopik dermatit benzeri tablonun eşlik ettiği karakteristik EV lezyonları saptanan bir olgu literatürde böyle bir birlikteliğe rastlanamaması üzerine, immünpatogenezlerinin de tartışılması amacıyla sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Hiper-IgE sendromu, Epidermodisplazya verrusiformis

T Klin Dermatoloji 2002, 12:163-167

Summary

Hyper-IgE syndrome is a complex immunodeficiency syndrome characterized by chronic eczematous dermatitis, recurrent skin and pulmonary infections, a remarkably elevated serum IgE level and peripheral eosinophilia. Epidermodysplasia verruciformis (EV) is a rare, lifelong disease characterized by disseminated, flat, wart-like lesions and various types of skin cancers. A patient with elevated serum IgE level, recurrent skin, pulmonary and ear infections, atopic dermatitis-like eruptions associated with EV lesions is presented and the immunopathogenesis of the two diseases is discussed. In the medline search no association of this two diseases was encountered.

Key Words: Hyper-IgE syndrome, Epidermodysplasia verruciformis.

T Klin J Dermatol 2002, 12:163-167

Hiper-IgE (HİE) sendromu kronik ekzematöz dermatit, tekrarlayan deri ve akciğer infeksiyonları, belirgin olarak yükselmiş serum IgE düzeyleriyle karakterize kompleks bir immün eksiklik sendromudur (1,2). Epidermodisplazya verrusiformis (EV) yaygın, düz, siğil benzeri lezyonlarla karakterize, deri kanserlerinin sık görüldüğü yaşam boyu süren nadir bir hastalıktır (3). Literatürde bu iki hastalığın birlikte görüldüğü olguya rastlanmamıştır.

Olgu

SÖ, 13 yaşında kız çocuğu, vücutta 1 aydır artan kaşıntılı kızarıklıklar, pullanma, 3 aydır sağ göz altında şişlik ve 2 haftadır bu şişlikte sarımsı akıntı yakınmalarıyla dermatoloji polikliniğine

başvurdu. Deride kızarıklıklar, pullanma yakınmalarının ilk kez 11 aylıkken farkedildiği, zaman zaman iyileşip zaman zaman tekrarladığı, hastanın deri, akciğer ve kulak infeksiyonları nedeniyle sık sık doktora gittiği öğrenildi. Hastanın özgeçmiş ve soygeçmişinde atopi öyküsü saptanmadı. Anne ve baba 1. derece akrabandı. Yine ailede benzer deri hastalığı öyküsü yoktu.

Hastanın sistemik muayenesinde herhangi bir patolojik bulgu saptanmadı. Dermatolojik muayenede sağ göz altında yaklaşık 1,5 cm çaplı, deriden kabarık, yumuşak, fluktuasyon vermeyen, deri renginde, üzeri yer yer sarımsı krutlu, hafif sulantılı nodül, sağ kulak heliks alt bölümünde, sağ burun kanadı, filtrum, sağ nasolabial oluk, nasolabial bölgede ve sağ mandibuler bölgede



Şekil 1. Yüzde impetigo odakları, göz çevresinde belirgin olmak üzere atopik dermatit benzeri eritemli skuamli plaklar ve göz altında kapiller hemanjiom.



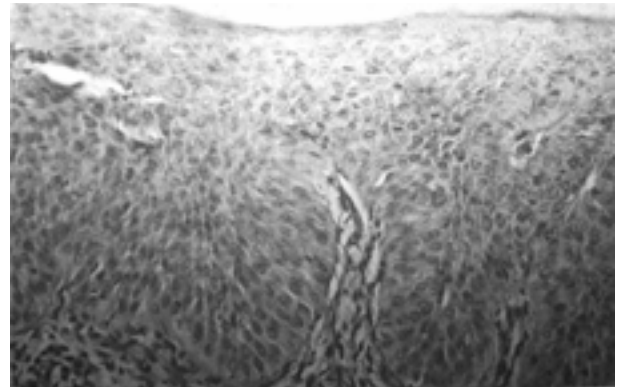
Şekil 2. Antekübital bölgelerde, ön kol ve kolların fleksör yüzlerine yayılan makül ve papüller.

üzerleri sulantılı ve hemorajik krutlu, impetigoyla uyumlu papül ve plaklar, yüzde özellikle göz çevresi, kaşlar ve mandibuler bölgelerle boyunda hafif eritem ve deskuamasyon (Şekil 1), yine gövde ve ekstremitelerde yaygın kuruluk, her iki el dorsalinde, antekübital, aksiller, femoral, popliteal bölgelerde ve ayak sırtlarında yer yer hafif eritemli ve skuamli, yer yer likenifiye zeminde açık kahve-

rengi bazıları birleşme eğilimi gösteren, 0,5-1 cm çaplı, makül ve papüller (Şekil 2) gözlemlendi. Hastanın diş, mukoza ve tırnak muayeneleri normaldi.

Popliteal bölgedeki açık kahverengi papüller lezyonlardan alınan biyopside üzerindeki keratin tabakası içinde eksuda ve polimorf nüveli lökositler izlenen epidermiste akantoz, bazal hücre proliferasyonu, bazal hücrelerde ve daha üst sıralardaki keratinositlerde nükleer kontur değişiklikleri ve irileşme, dermiste ödem, kronik mononükleer yangısal hücre infiltrasyonu ve sebase üniteler izlendi (Şekil 3). Bu bulgularla EV tanısı alan hastanın yapılan diğer laboratuvar incelemelerinde beyaz küre 15 500 /mm³ olarak saptandı, rutin kan sayımı ve biyokimyasal tetkiklerinde başka patolojik bulguya rastlanmadı. Periferik yaymasında %19 eozinofil bulunan hastada IgE 2679 IU/ml (normalde 5,6-207 IU/ml), IgA 1259 mg/dl (normalde 70-400 mg/dl), IgG 1060 mg/dl (normalde 700-1600 mg/dl), IgM 115 mg/dl (normalde 40-230 mg/dl), C3 321 mg/dl (90-180 mg/dl), C4 59 mg/dl (10-40 mg/dl) olarak saptandı.

Hastanın PA akciğer grafisinde sağ akciğer orta ve alt bölgede infiltrasyon izlendi. Klinik ve radyolojik bulgular bronkopnömiyle uyumlu olarak değerlendirildi. Yine hastanın hastanede yatış süresi içinde dudakta ve femoral bölgede Herpes simplex infeksiyonu gözlemlendi. Hastanın sağ göz altındaki lezyonundan yapılan mikrobiyolojik kültür ve antibiyogramında metisiline dirençli Staphylococcus aureus üremesi nedeniyle hastaya



Şekil 3. Hiperplazik epidermiste bazal hücrelerden başlayarak orta katlara kadar ilerleyen nükleer irileşmeler (HE X 200).

20 mg/kg/gün yükleme dozu teikoplanin başlandı, ardından 10 mg/kg/gün idame dozuna geçildi. Yüz lezyonlarındaki sulantı ve krut tedavi sonrası iyileşti. Ancak sağ göz altındaki nodüler yapının devam etmesi üzerine bu lezyondan biyopsi alındı ve histopatolojik incelemede kapiller hemanjiom saptandı.

Yüksek IgE düzeyi, bebeklik döneminde başlayan atopik dermatit benzeri tablo ve yineleyen akciğer, deri ve kulak infeksiyonları saptanan olgu klinik olarak HİE sendromu ve klinik ve histopatolojik olarak EV tanısı aldı.

Tartışma

HİE sendromu sporadik olduğu düşünülmele birlikte otozomal dominant ve otozomal resesif kalıtıldığı da ileri sürülen, defektif nötrofil kemotaksisiyle karakterize bir sendromdur (1,2,4-6). Sendromda ekzematöz erüpsiyon hastaların %80'den fazlasında görülür ve genellikle bebeklik döneminde başlar. Klinik tablo atopik dermatite benzer, ama çoğu zaman intertrijnoz, retroauriküler ve saç çizgisi bölgeleri de tutulmuştur. Hastaların çoğunda belirgin likenifikasyon bulunur ve yine çoğu hastada atopinin diğer belirtileri de vardır. İktiyoz, ürtiker, astma ve kronik mukokutanöz kandidiazis ortaya çıkabilir (4,7). Olgumuzda da özellikle yüz, antekübital, aksiller ve popliteal bölgelerde yer yer likenifiye, eritemli skuamli plaklarla atopik dermatit benzeri tablonun gözlenmesi, EV makül ve papüllerinin bu plaklar üzerinde yerleşmesi ve deride hafif de olsa yaygın iktiyoziform görünüm dikkat çekiciydi.

Sendromda çıkıntılı alın, derinleşmiş gözler, burun genişliğinin artması, dolgun alt dudaklar, burun ve kulakların kalınlaşması ile yüzde progresif bir kabalaşma görüldüğü, bunun yaş ilerledikçe belirginleştiği bildirilmiştir. Olgumuz henüz 9 yaşında olduğu için bu tablo belirgin değildi. Hastalıkta osteoporoz nedeniyle kemik kırıklarına eğilim olabildiği bildirilmekle birlikte hastamızda herhangi bir kemikte kırık öyküsü mevcut değildi (4,8).

Karakteristik olarak yüksek serum IgE düzeyleri (>2000 IU/ml) (F) saptanan sendromda

impetigo, furonkülozis, paronişi, sellülitin yanı sıra eritem, ısı artışı ve pürulan akıntının görülmediği karakteristik soğuk abseler görülür. Abseler en sık baş, boyun ve katlantı bölgelerinde saptanır. Pulmoner bakteriyel pnömoni, abseler ve ampiyem en sık görülen sistemik infeksiyonlardır. En yaygın mikroorganizma *Staphylococcus aureus* ve *Hemophylus influenzae*'dir. Bunların yanı sıra pnömokok, A grubu Streptokok, gram negatif organizmalardan *Klebsiella*, *E. coli* ve *Pseudomonas* infeksiyonları görülebilmekte, ayrıca herpetik keratokonjonktivitle sonuçlanabilen tekrarlayan Herpes simplex infeksiyonları ortaya çıkabilmektedir (4,9). Olgumuzda da yüksek serum IgE düzeyleri, deri lezyonlarında ve balgamda metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* üremesi ve sık tekrarlayan deri, akciğer ve kulak infeksiyonu öyküsü, yine hastanede yattığı süre içinde dudakta ve sol alt ekstremitede Herpes simplex infeksiyonu gelişmesi bu bilgilerle uyumludur. Sendromun tedavisinde deri infeksiyonları için antistafilokokkal antibiyotikler ve izotretinoin, infeksiyon sayısını ve kemotaktik defekti azaltmaya yönelik olarak askorbik asid ve simetidin önerilmektedir. Gamma globulin ve interferonların da etkili olduğu bildirilmiştir (4).

EV bebeklik döneminde veya erken çocuklukta genellikle el sırtlarında ve alında başlayarak progresif olarak tüm vücuda yayılan, kendiliğinden gerilemeyen, düz siğiller, kırmızı-kahverengimsi pigmente maküler kezyonlarla karakterize bir hastalıktır. Hastaların 1/3'ünden fazlasında 2-4. dekadlarda, çoğunlukla güneş gören yerlerde çeşitli tiplerde deri kanserleri gelişir (3,10). Olgumuzda HİE sendromuyla uyumlu olarak özellikle intertrijnoz bölgeler ve yüzde hafif eritemli zeminde skuamli plaklar ve yaygın kserosisle karakterize atopik dermatit benzeri lezyonların yanı sıra karakteristik EV makül ve papülleri dikkati çekmiştir.

EV'in bir ırkla ilişkisi olmadığı ve her iki cinste de aynı sıklıkta görüldüğü bildirilmiştir. Hastaların büyük bir kısmı sporadik olmakla birlikte X'e bağlı resesif, otozomal resesif, otozomal dominant paternli geçiş gösteren olgular da bildirilmiştir.(3,10-12). Olgumuzun da anne ve babası

birinci derecede akrabaydı, ancak hastanın soygeçmişinde EV öyküsü mevcut değildi.

EV'deki düz siğillerin histolojik özellikleri sık görülen bilinen düz siğillerle aynıdır. Klasik lezyonlarda hafif-orta dereceli akantoz ve hiperkeratoz görülür. Akantotik bölgelerdeki hücrelerde hematoxylin eosin boyasıyla mavi gri soluklukla birlikte perinükleer halo ve genişleme görülür (3,11). Hastamızın sol popliteal bölgedeki açık kahverengi papüler lezyonlarından alınan biyopsi materyalinde de benzer değişiklikler gözlenmiştir.

EV'li hastalarda genel bir immünespresyon olmadığı için, bakteriyel, fungal veya viral infeksiyonlara eğilim yoktur, yalnızca HPV infeksiyonlarına eğilim gözlenir (12). Bu nedenle hastamızda tekrarlayan pnömoni, bakteriyel deri ve kulak infeksiyonlarına yatkınlığın nedenini EV'e değil, HİE sendromuna bağlamak daha doğru olacaktır.

EV'de humoral immünitinin korunduğu bildirilmiş, çoğu hastada hücrel immünitinin bozulduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte eski HPV infeksiyonlarında hücrel immünitideki bozukluğun bir neden mi yoksa sonuç mu olduğunu saptamak güçtür. EV'li hastalarda T helper lenfositlerin sayısı ve fonksiyonlarının azaldığı, T supresör hücrelerin ise normal hatta artmış olduğu ileri sürülmüştür. Yine eritrolökemik K-562 hücrelerine karşı korunmuş hatta artmış natural killer (NK) aktivitesi gösterilmiş ancak HPV ile infekte keratinositlere karşı oluşmuş NK aktivitesinin azaldığı bildirilmiştir. Dolayısıyla EV'in özel olarak HPV infeksiyonuna izin veren bir hücrel immün yanıt bozukluğu olduğu düşünülmektedir (3,13,14). EV'de çeşitli farklı HPV genotiplerine rastlanmasına rağmen olguların çoğunda HPV-5 ve HPV-8 saptanmıştır (11). Hastalığın tedavisinde sistemik retinoidlerin kullanılması lezyonlarda düzleşme sağlasa da iyileşme tam olmamakta, bu tedavi epidermal hücrelerden virusu elimine edememekte, tedavinin kesilmesiyle lezyonlarda yineleme eğilimi görülmektedir (12).

HİE sendromunda T helper tip I sitokin yanıtında eksiklik olduğu, geç hipersensitivite yanıtla-

rının ve in vitro T hücre aracılı yanıtların bozulduğu bildirilmiştir (1). T 8+ supresör T hücrelerinde selektif eksiklik olduğu, bunun IgE sentezinin düzenlenmesinde primer faktör olduğu düşünülmektedir (15-16). Sendromdaki anormal nötrofil kemotaksisinin kronik bazofil veya mast hücre degranülasyonu ile ilişkili olduğu, histaminin T lenfositlerindeki H2 reseptörlerine bağlanarak T supresör hücre aktivitesini değiştirebildiği de ileri sürülmüştür (16). Gerçekten de HİE sendromlu hastalarda yüksek histamin düzeyleri saptanmıştır. Histaminin, IL-12 tarafından indüklenen ve lenfositlerde fagositik hücrelerin önemli bir aktivatörü olan IFN gammada supresyona neden olduğu bildirilmiş, bunun IL-4'ün etkilerinin önlenememesi nedeniyle IgE konsantrasyonlarındaki yükselmeye ve nötrofil kemotaksisindeki değişken defektten sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür (1). HİE sendromlu hastalarda IL-4 reseptörlerine karşı oluşturulmuş monoklonal antikorlarla IgE sentezinin suprese edilebildiğini gösterilmişse de artmış IgE sentezinin en azından kısmen T hücresiyle ilişkisiz bir mekanizmayla ortaya çıktığı da ileri sürülmüştür (15,17). Literatürde HİE sendromunda IgE yüksekliğinin yanı sıra IgA ve Ig G2 düzeylerinde düşme bildirilmişse de olgumuzda Ig G normal, hatta Ig A düzeyi yüksek olarak saptanmıştır (18).

Yüksek IgE düzeyleri, yineleyen deri ve akciğer infeksiyonları, atopik dermatit benzeri tablonun eşlik ettiği karakteristik EV lezyonları saptanan bir olgunun, her iki hastalığın immünpatogenezlerinin de tartışılması amacıyla sunulması uygun görülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Borges WG, Augustine NH, Hill HR. Defective interleukin 12/interferon- γ pathway in patients with hyperimmunoglobulinemia E syndrome. *J Pediatr* 2000; 136: 176-80.
2. Stiehm ER. Cytokine dysregulation in the hyperimmunoglobulinemia E syndrome. *J Pediatr* 2000; 136: 141-2.
3. Kawashima M. Epidermodysplasia verruciformis. *J Dermatol* 1992; 19: 707-9.
4. Douglas DR, Elliot JA: Warts. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, Fitzpatrick TB, eds. *Dermatology in general medicine*, 5th ed. New-York: McGraw-Hill, 1999: 2484-97.

5. Braun Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WH. *Dermatology*, 2th ed. Berlin: Springer, 2000: 127-244.
6. Grimbacher B, Holland SM, Gallin JI, Greenberg F, Hill SC, Malech HL, Miller JA, O'Connell AC, Puck JM. Hyper-IgE syndrome with recurrent infections – an autosomal dominant multisystem disorder. *N England J Med* 1999; 140: 692-702.
7. Odom RB, James WD, Berger TG. Atopic dermatitis, eczema, and noninfectious immunodeficiency disorders. *Andrews' disease of the skin clinical dermatology*. 9th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 2000: 69-94.
8. Borges WG, Hensley T, Carey JC, Petrak BA, Hill HR. The face of Job. *J Pediatr* 1998; 133: 303-5.
9. Aydın O, Akay A, Karaman A. Hiperimmünglobulin E sendromu. *TÜRKDERM* 1999; 33: 258-60.
10. Aslan G, Altıntaş H, Görgü M, İkizoğlu G. Epidermodisplasia verruciformis ve intraoral epidermoid karsinom (olgu sunumu). *T Klin J Dermatol* 2001; 11: 38-41.
11. Nuovo GJ, Ishag M. The histologic spectrum of epidermodysplasia verruciformis. *Am J Surg Pathol* 2000; 24(10): 1400-6.
12. Whittam LR, MacDonald DM, Calonje E, Breuer J, Spink P, Barker JNWN. Truncal hypopigmented macules and facial hyperpigmented papules. *Arch Dermatol* 2000; 136: 259-64.
13. Majewski S, Malejczyk J, Jablonska S, Misiewicz J, Rudnicka L, Obalek S, Orth G. Natural cell-mediated cytotoxicity against various target cells in patients with epidermodysplasia verruciformis. *J Am Acad Dermatol* 1990; 22: 423-7.
14. Majewski S, Skopinska-Rozevska E, Jablonska S, Wasik M, Misiewicz J, Orth G. Partial defects of cell mediated immunity in patients with epidermodysplasia verruciformis. *J Am Acad Dermatol* 1986; 15: 966-73.
15. Garraud O, Mollis SN, Holland SM, Sneller MC, Malech HL, Gallin JI, Nutman TB. Regulation of immunoglobulin production in hyper-IgE (Job's) syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 333-40.
16. Soderberg-Warner M, Rice-Mendoza CA, Mendoza GR, Stiehm ER. Neutrophil and T lymphocyte characteristics of two patients with hyper-IgE syndrome. *Pediatr Res* 1983; 17(10): 820-4.
17. Vercelli D, Jabara HH, Cunningham-Rundles C, Abrams JS, Lewis DB, Meyer J, Schneider LC, Leung DYM, Geha RS. Regulation of immunoglobulin (Ig) E synthesis in the hyper-IgE syndrome. *J Clin Invest* 1990; 85: 1666-71.
18. Boeck A, Gfatter R, Braun F, Fritz B. Pentasomy X and hyper IgE syndrome: co-existence of two distinct genetic syndromes. *Eur J Pediatr (abs)* 1999; 158(9): 723-6.

Geliş Tarihi: 26.10.2001

Yazışma Adresi: Dr.Berna Şanlı ERDOĞAN
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Dermatoloji AD, DENİZLİ
bernasan@yahoo.com

*30.09.2001-04.10.2001 tarihleri arasında XV. Prof. Dr. Lütfü Tat Simpozyumu'nda poster bildirisi olarak sunulmuştur.