

# Kronik Lenfositik Lösemili Bir Olguda “Insect Bite” Benzeri Reaksiyon Gelişimi

## The Development of Insect Bite-Like Reaction in A Case with Chronic Lymphocytic Leukemia

Dr. Ülker GÜL,<sup>a</sup>  
Dr. Arzu KILIÇ,<sup>a</sup>  
Dr. Müzeyyen GÖNÜL,<sup>a</sup>  
Dr. Seray KÜLCÜ ÇAKMAK,<sup>a</sup>  
Dr. Erkan ASLAN<sup>a</sup>

<sup>a</sup>2.Dermatoloji Kliniği,  
Ankara Numune Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi, Ankara

Geliş Tarihi/Received: 26.08.2008  
Kabul Tarihi/Accepted: 15.10.2008

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Dr. Arzu KILIÇ  
Ankara Numune Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi,  
2. Dermatoloji Kliniği, Ankara,  
TÜRKİYE/TURKEY  
kilicarzu2004@yahoo.com

**ÖZET** Böcek ısırığına abartılı yanıt nadir gözlenen çoğunlukla hematoproliferatif hastalıklara eşlik eden klinik olarak vezikül, bül, eritemli papül ve plaklarla karakterize bir durumdur. Olguların çoğu böcek ısırma öyküsü tanımlamazlar. Bu nedenle son yıllarda bu fenomeni tanımlamak için “böcek ısırığına abartılı yanıt” terimi yerine “insect bite benzeri reaksiyon” terimi kullanılmaktadır. Yetmiş sekiz yaşındaki kadın hasta kollarında ve bacaklarında son bir yıldır mevcut olan deri lezyonları nedeniyle polikliniğimize başvurdu. Hastanın on yıldır kronik lenfosit lösemi tanısının olduğu ve tedavisiz takip edildiği öğrenildi. Hastanın dermatolojik muayenesinde yüzde ve ekstremitelerde eritemli plaklar ve bazıları bu eritemli plakların üzerinde yerleşmiş olan vezikülobüllöz lezyonlar gözlemlendi. Lezyonlardan alınan biyopsinin histopatolojik incelemesinde subepidermal ayrılma, yüzeysel ve derin dermiste perivasküler ve interstisyel alanlarda iltihabi hücre infiltrasyonu gözlemlendi. Klinik, laboratuvar ve histopatolojik bulgulara dayanılarak hastaya “insect bite” benzeri reaksiyon tanısı konuldu. Bu yazıda “insect bite” benzeri reaksiyon gelişen kronik lenfosit lösemili bir olgu sunuldu. Nonspesifik deri lezyonları olan hematoproliferatif hastalarda “insect bite” benzeri reaksiyonun hatırlanması ve detaylı inceleme yapılması gerektiğini vurgulamak istiyoruz.

**Anahtar Kelimeler:** Böcek ısırıkları ve sokmaları; lösemi, kronik B hücreli; bül

**ABSTRACT** Exaggerated response to insect bites accompanied mostly with hematoproliferative diseases is a rare condition characterized by vesicles, bullae, erythematous papules and plaques clinically. Most of the cases do not describe any insect bite. Therefore, in recent years the term “insect bite like reaction” is used to describe this phenomenon rather than “exaggerated reaction to insect bite”. A 78-year old woman attended to our clinic with skin lesions that had been present for the last year. It was learnt that the patient had been diagnosed as chronic lymphocytic leukemia for ten years and had been followed up without any treatment. On dermatological examination of the patient, erythematous plaques and vesiculobullous lesions, some of which were localized on these erythematous plaques were observed on face and extremities. The histopathological examination of the biopsy from the lesion revealed subepidermal cleavage, perivascular and interstitial cell infiltrate. Based on clinical, histopathological and laboratory findings, the patient was diagnosed as insect bite like reaction. In this report, a patient with chronic lymphocytic leukemia whom developed an insect bite like reaction was described. We want to emphasize that insect bite like reaction must be remembered in hematoproliferative cases with nonspecific skin lesions and a detailed examination should be performed.

**Key Words:** Insect bites and stings; leukemia, lymphocytic, chronic, B-cell; blister

Türkiye Klinikleri J Dermatol 2009;19(3):160-4

**B**öcek ısırığına abartılı reaksiyon nadir gözlenen ve çoğunlukla kronik lenfositik lösemi (KLL)'ye eşlik eden nonspesifik deri lezyonlarıyla karakterize bir durumdur.<sup>1</sup> KLL dışında diğer hematolojik hastalıklarla birliktelik de gösterebilir.<sup>1-3</sup> 1999 yılında Barziali ve ark. vakaların çoğunda böcek ısırığı öyküsü bulunmadığını gözlemleyerek “insect bite” benzeri re-

aksiyon teriminin daha doğru bir tanımlama olduğunu savunmuşlardır.<sup>2</sup> Bu yazıda "insect bite" benzeri reaksiyon tanısı almış KLL'li bir olgu sunularak bu konuyla ilişkili literatür gözden geçirildi.

## OLGU SUNUMU

Yetmiş sekiz yaşında kadın hasta kollarında ve bacaklarındaki kaşıntılı kızarıklıklar ve içi sıvı dolu yaralar nedeniyle polikliniğimize başvurdu. Lezyonlar hastanın kollarında ve bacaklarında bir yıl önce içi sıvı dolu kabarcıklar şeklinde başlamıştı. Hasta bu şikayetleri nedeniyle çeşitli merkezlere başvurmuş, topikal steroid ve antihistaminik tedavileri kullanmıştı. En son başvurduğu başka bir merkezde ise büllöz pemfigoid tanısı almış ve oral steroid başlanmıştı. Lezyonların bu ilaçlarla geriliyor, ancak bir süre sonra tekrarlıyordu. Hastanın anamnezinden 10 yıldır KLL tanısı olduğu ve son beş yıldır ilaçsız takip edildiği öğrenildi. Başka herhangi bir ilaç kullanım öyküsü bulunmayan hasta böcek ısırığı öyküsü de tanımlamıyordu. Soygeçmişinde özellik bulunmayan hastanın fizik muayenesinde herhangi bir patoloji saptanmadı. Dermatolojik muayenede yüzde, sağ gözün lateralinde, kolların ve bacakların distal ve ekstansör yüzlerinde lokalize, eritemli plaklar ve bazıları bu eritemli plakların üzerinde yerleşmiş olan gergin vezikülobüllöz lezyonlar gözlemlendi (Resim 1 ve 2). Yapılan laboratuvar incelemesinde beyaz küre yüksekliği [37300 (N: 4400-11300)], hemoglobin düşüklüğü [10.9 g/dL (N:12.3-15.3)] dışında patoloji tespit edilmedi. Periferik yaymada olgun lenfosit ve basket hücreleri saptandı. Hastanın lezyonlarından alınan "punch" biyopsinin histopatolojik incelemesinde bazal tabaka hücrelerindeki dejenerasyona bağlı subepidermal ayrılma, yüzeysel ve derin dermiste perivasküler alanlarda yoğun, interstisyel alanlarda dağınık iltihabi hücre infiltrasyonu ve eozinofil lökositler gözlemlendi (Resim 3, 4 ve 5). Direkt immüno floresan incelemede IgA, IgG, IgM ve C3 ile boyanma tespit edilmedi. Hastanın öyküsünde KLL olması sebebiyle yapılan akciğer grafisi, abdominopelvik ultrasonografi (USG), bilateral servikal, aksiller ve inguinal USG ve torakoabdominal bilgisayarlı tomografi incelemeleri normaldi. IgA, IgG, IgM değerleri normal olan hastanın protein elektroforezinde monoklonal gamopati saptandı. Kemik iliği

aspirasyon ve imprintinde %70-80 olgun lenfosit infiltrasyonu saptandı ve plazma hücresi artışı tespit edilmedi. Kemik iliği biyopsisi KLL ile uyumlu olarak raporlandı. Serum immünfiksasyon incelemesinde IgG lambda monoklonal gamopati saptandı. İdrar immünfiksasyon incelemesinde hafif zincir tespit edilmedi.

Bu tetkiklerle Hematoloji bölümüne danışılan hastanın gamopatisi KLL'ye bağlandı ve KLL için herhangi bir tedavi önerilmedi.

Hastamıza bu klinik ve histopatolojik bulgular eşliğinde "insect bite" benzeri reaksiyon tanısı konuldu. Hastanın lezyonları, açık olan bölgelerin korunması yöntemi uygulanarak başka herhangi bir tedavi uygulanmaksızın iyileşti. Hasta beş ay süreyle açık alanların korunması yöntemi uygulanarak takip edildi ve yeni lezyon oluşumu gözlenmedi.

## TARTIŞMA

Böcek ısırığına abartılı yanıt nadir gözlenen, çoğunlukla hemoproliferatif hastalıklara eşlik eden non-spesifik bir durumdur.<sup>1-3</sup> İlk olarak 1965 yılında Weed tarafından tanımlanmıştır. Weed böcek ısırığının olduğu bölgede ya da santral kısmında pikür bulunan alanda çapı 20 mm'den büyük, endüre, ödematöz, eritemli ve kaşıntılı lezyonu tanımlamak için bu terimi kullanmıştır.<sup>4</sup> Bu fenomenin gerçek bir böcek ısırığı sonucu oluşan hipersensitivite reaksiyonu mu, yoksa böcek ısırığı olmaksızın gelişen "insect bite" benzeri bir reaksiyon mu olduğu konusunda halen tartışmalar mevcuttur. Olguların sivrisinek ısırıkları ile oluştuğu düşünülse de yayınlanan bildirimlerde hastalar çoğunlukla böcek ısırma öyküsü tanımlamazlar. Genellikle fiziksel koruma ve dışarı çıkma aktivitesinin engellenmesine rağmen lezyon çıkışı gözlenir. Lezyonlar her zaman açık bölgelerde yerleşmeyebilir, her zaman mevsimsel değişiklik göstermeyebilir. Bunlar da pek çok lezyonun ısırıklı tetiklenmediğinin göstergesidir.<sup>1-3,5</sup>

Barziali ve ark. bu konuyu araştırdıklarında vakaların çoğunda böcek ısırığı öyküsü bulunmadığını gözlemlemişlerdir. Hematolojik hastalıkları olan, dışarı çıkma aktiviteleri engellenerek fiziksel koruma uygulanan ve büllöz-ülseratif lezyonları oluşan sekiz hasta tanımlamışlar ve bu reaksiyonun

böcek ısırığıyla oluşmadığını savunmuşlardır. Bu fenomenin tanımlanmasında "insect bite" benzeri reaksiyon' ya da 'hematoproliferatif hastalıkların eozinofilik erüpsiyonu' terimlerini kullanmayı önermişlerdir.<sup>2</sup>

Böcek ısırığına abartılı yanıt en sık KLL ile birlikte gözlenir. KLL dışında mantle-hücreli lenfoma, lenfoblastik lösemi, büyük hücreli lenfoma gibi malignansilerle de birlikte gözlenebilir.<sup>1,2,6</sup> Hematolojik malignansiler dışında HIV enfeksiyonu ya da konjenital agamaglobulinemi, "natural killer" hücreli lenfositoz gibi immün reaktivitenin değiştiği durumlarda da tanımlanmıştır.<sup>1,7-11</sup> Hematolojik malignansiye eşlik eden olgularda deri lezyonları malignansinin tanısından aylar-yıllar sonra oluşabileceği gibi nadir de olsa malignansinin tanısına öncülük edebilir. Hematolojik malignansiye ilişkin laboratuvar bulguları genellikle hastalık seyri ve tedavisi ile ilişkili değildir.<sup>1-4,9</sup>

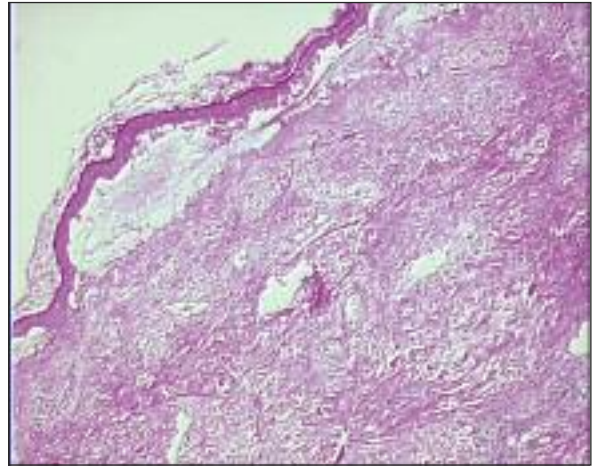
"Insect bite" benzeri reaksiyonun etyopatogenezi halen net olarak tanımlanmamıştır.<sup>2</sup> Öne sürülen hipotezler içinde immün yetmezlikle birlikte sinek ya da böcek sokması, ilaçlar veya viral enfeksiyonlar gibi immünolojik stimulusların rol alabileceği düşünülmektedir. Sitokin dengesizliğinin, IL-4 ve IL-5 fazlalığının malign B hücrelerinin proliferasyonuna ve eozinofilik infiltrasyonla karakterize modifiye immün yanıtı açtığı düşünülmektedir. Neoplastik hücrelerin deri hipersensitivite reaksiyonundan sorumlu olabileceği öne sürülen diğer bir hipotezdir.<sup>1-3,12</sup>



**RESİM 1:** Sol alt ekstremitede bazılarının üzeri krutlu eritemli papüller ve eritematöz plaklar.

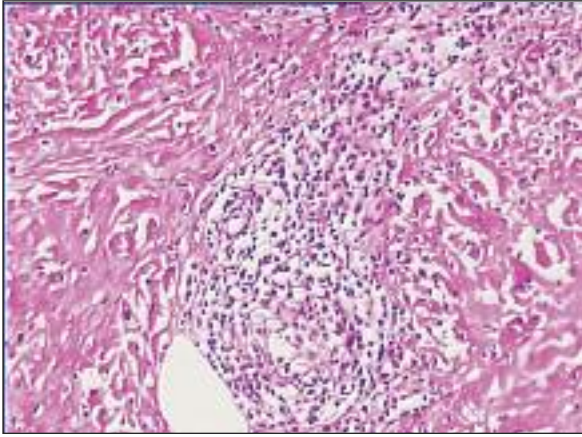


**RESİM 2:** Eritemli plaklar üzerinde yerleşen veziküller.

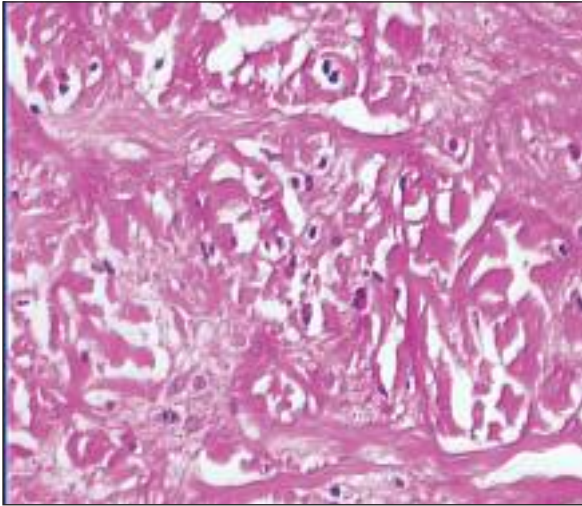


**RESİM 3:** Bazal tabaka hücrelerindeki dejenerasyona bağlı subepidermal ayrılma, yüzeysel ve derin dermiste kısmen kama şeklinde perivasküler alanlarda yoğun, interstisyel alanlarda dağınık iltihabi hücre infiltrasyonu.

Klinik olarak tekrarlayan kaşıntılı eritematöz papüller, plaklar ve bu plakların üzerine ya da farklı yerlerde lokalizasyon gösteren vezikülobülöz lezyonlarla karakterizedir. Ayrıca makülopapüler lezyonlar, nodüller ve ülserler de olabilir.<sup>1-3,13</sup> Lezyonlar kollar, bacaklar, boyun gibi vücudun açık alanlarında yer alabileceği gibi kapalı alanlarında da yer alabilir. Lezyonlardan alınan biyopsinin histopatolojik incelemesinde eozinofilleri içeren yüzeysel ve derin yerleşimli mikst tip inflamatuvar hücre infiltrasyonu ile karakterizedir.<sup>1,2,13,14</sup> Bu histopatolojik bulgulara lenfoid nodül, vaskülit bulguları ya da intraepidermal/subepidermal bül



**RESİM 4:** Retiküler dermiste özellikle perivasküler alanlarda yoğunlaşan lenfositlerden zengin mikst tip iltihabi hücre infiltrasyonu.



**RESİM 5:** İnterstitial alanlarda daha sık izlenen eozinofil lökositlerin görünümü.

eşlik edebilir.<sup>15</sup> Yoğun kaşıntı nedeniyle ekskoriyasyona bağlı değişiklikler de gözlenebilir.<sup>14</sup>

Histolojik bulgular “insect bite” ile uyumlu olmasına rağmen, lezyonların dağılımı, hastanın hikayesi, koruyucu önlemlere yanıtı ve tedaviye yanıt gerçek “insect bite” varlığını bazen desteklememektedir.<sup>2,5,9</sup>

KLL’de deri bulguları olguların %25’inde görülür. Bu deri bulguları neoplastik hücrelerinin yayılması ile oluşan metastatik lezyonlar olabileceği gibi (KLL’nin spesifik deri lezyonları), non-metastatik deri lezyonları şeklinde de (non-spesifik) olabilir. Non-spesifik deri lezyonları papül, vezikülo-bül, ülseratif lezyonlar, hidroa vaksini-

forme benzeri lezyonlar, “insect bite” benzeri reaksiyon, vaskülit, purpura, generalize pruritus, eksfoliatif eritoderma şeklinde olabilir.<sup>16</sup> Lösemik deri metastazları gibi spesifik lezyonlar histopatolojik inceleme, immünohistokimya ve moleküler yöntemlerle ayırt edilebilir.<sup>2</sup> Tanı hastanın anamnezine, lezyonların karakteristik klinik görünümüne, histopatolojik bulgulara ve direkt immün floresan incelemede boyanma olmamasına dayanılarak konulur.<sup>2,5</sup> Ayırıcı tanıda hematolojik malignansilerin spesifik (metastatik) lezyonları, eritema multiform, büllöz pemfigoid, pemfigus vulgaris, paraneoplastik pemfigus, Sweet sendromu düşünülmelidir. Büllöz lezyonların varlığında histopatolojik incelemenin yanı sıra direkt immün-floresan inceleme yapılarak diğer otoimmün büllöz hastalıklar ekarte edilmelidir.<sup>5</sup> Olgumuzda direkt immün floresan incelemede boyanmanın olmaması nedeniyle büllöz pemfigoid ekarte edildi.

Tedavide topikal antipruritikler, topikal steroidler, antihistaminikler, dapson, UVB, kemoterapötik ajanlar, interferon kullanılabilmektedir. Topikal steroidler, antihistaminikler ve UVB çok etkin tedaviler olarak tanımlanmamıştır. İntravenöz immunoglobulin ve dapson daha etkin bulunan tedavilerdir. 40 mg/gün üzeri dozlarda sistemik prednizon tedavisinin etkin olduğu ancak lezyonların steroid kesildikten sonra tekrarladığı bildirilmiştir.<sup>1-3</sup> Ulmer ve ark., günde 100 mg dapson kullanımının etkin olduğunu bildirmişlerdir.<sup>13</sup>

Olgumuzda lezyonlar vücudun açık bölgelerinde lokalizedi ve herhangi bir böcek ısırığı öyküsü tanımlamıyordu. Mevcut lezyonları herhangi bir tedavi uygulanmaksızın iyileşti. Açık olan bölgelerin korunması yöntemi uygulanarak hasta takip edildiğinde yeni lezyon oluşumu gözlenmedi.

Abartılı böcek ısırığı benzeri reaksiyon ya da daha yeni ismiyle “insect bite” benzeri reaksiyon hematoproliferatif hastalıkların varlığında oluşan non-spesifik özellikte deri lezyonlarında ayırıcı tanıda akılda bulundurulması gereken bir durumdur. Nadir de olsa bazı durumlarda hematolojik malignansilere öncülük etmesi nedeniyle tanınması ve hematolojik malignansi olasılığı nedeniyle detaylı incelemelerin yapılmasının gerekliliği açısından önem taşımaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Dodiuk-Gad RP, Dann EJ, Bergman R. Insect bite-like reaction associated with mantle cell lymphoma: a report of two cases and review of the literature. *Int J Dermatol* 2004;43(10):754-8.
2. Barzilai A, Shpiro D, Goldberg I, Yacob-Hirsch Y, Diaz-Cascajo C, Meytes D, et al. Insect bite-like reaction in patients with hematologic malignant neoplasms. *Arch Dermatol* 1999; 135(12):1503-7.
3. Walker P, Long D, James C, Marshman G. Exaggerated insect bite reaction exacerbated by a pyogenic infection in a patient with chronic lymphocytic leukaemia. *Australas J Dermatol* 2007;48(3):165-9.
4. Weed RI. Exaggerated delayed hypersensitivity to mosquito bites in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1965;26:257-68.
5. Cocuroccia B, Gisondi P, Gubinelli E, Girolomoni G. An itchy vesiculobullous eruption in a patient with chronic lymphocytic leukaemia. *Int J Clin Pract* 2004;58(12):1177-9.
6. Zeeli T, Feinmesser M, Segal R, David M. Insect-bite-like Wells' syndrome in association with mantle-zone lymphoma. *Br J Dermatol* 2006;155(3):614-6.
7. Smith KJ, Skelton HG 3rd, Vogel P, Yeager J, Baxter D, Wagner KF. Exaggerated insect bite reactions in patients positive for HIV. Military Medical Consortium for the Advancement of Retroviral Research. *J Am Acad Dermatol* 1993;29(2 Pt 1):269-72.
8. Mori T, Okamoto S, Kuramochi S, Ikeda Y. An adult patient with hypersensitivity to mosquito bites developing mantle cell lymphoma. *Int J Hematol* 2000;71(3):259-62.
9. Khamaysi Z, Dodiuk-Gad RP, Weltfriend S, Ben-Arieh Y, Dann EJ, Sahar D, et al. Insect bite-like reaction associated with mantle cell lymphoma: clinicopathological, immunopathological, and molecular studies. *Am J Dermatopathol* 2005;27(4):290-5.
10. Tokura Y, Tamura Y, Takigawa M, Koide M, Satoh T, Sakamoto T, et al. Severe hypersensitivity to mosquito bites associated with natural killer cell lymphocytosis. *Arch Dermatol* 1990;126(3):362-8.
11. Penneys NS, Nayar JK, Bernstein H, Knight JW. Chronic pruritic eruption in patients with acquired immunodeficiency syndrome associated with increased antibody titers to mosquito salivary gland antigens. *J Am Acad Dermatol* 1989;21(2 Pt 2):421-5.
12. Davis MD, Perniciaro C, Dahl PR, Randle HW, McEvoy MT, Leiferman KM. Exaggerated arthropod-bite lesions in patients with chronic lymphocytic leukemia: a clinical, histopathologic, and immunopathologic study of eight patients. *J Am Acad Dermatol* 1998;39(1):27-35.
13. Ulmer A, Metzler G, Schanz S, Fierbeck G. Dapsone in the management of "insect bite-like reaction" in a patient with chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Dermatol* 2007;156(1): 172-4.
14. Pedersen J, Carganello J, van der Weyden MB. Exaggerated reaction to insect bites in patients with chronic lymphocytic leukemia. Clinical and histological findings. *Pathology* 1990;22(3):141-3.
15. Blum RR, Phelps RG, Wei H. Arthropod bites manifesting as recurrent bullae in a patient with chronic lymphocytic leukemia. *J Cutan Med Surg* 2001;5(4):312-4.
16. Robak E, Robak T. Skin lesions in chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2007;48(5):855-65.