

Atopik Dermatitli Bir Süt Çocuğunda Egzema Herpeticum (Nadir Görülen Bir Komplikasyon)[¶]

ECZEMA HERPETICUM IN AN INFANT WITH ATOPIC DERMATITIS (AN UNUSUAL COMPLICATION)

Ayşe METİN*, A. Esin KİBAR**, Gülnar UYSAL***, Reha CENGİZLİER****

* Doç.Dr., SSK Ankara Çocuk Hastalıkları Eğitim Hastanesi, Pediatrik İmmünoloji Uzmanı,

** SSK Ankara Çocuk Hastalıkları Eğitim Hastanesi, Klinik Asistanı,

*** Doç.Dr., SSK Ankara Çocuk Hastalıkları Eğitim Hastanesi, Pediatrik Enfeksiyon Hastalıkları Uzmanı,

**** Doç.Dr., SSK Ankara Çocuk Hastalıkları Eğitim Hastanesi, Pediatrik Allerji Uzmanı, ANKARA

Özet

Atopik dermatit (AD) kalıtsal ve çevresel faktörlerin rol oynadığı süregelen ve şiddetlenmelerle giden durum olup kronik, tekrarlayıcı bir inflamatuvar deri hastalığıdır. Ekzema herpetikumda atopik lezyonların üzerindeki herpetik süperenfeksiyonlar özellikle immünoşüpresif hastalarda potansiyel olarak yaşamı tehdit eder.

Onbir aylık erkek hasta ağız çevresinde, boyunda ensede ve her iki elin ektansör yüzlerinde yoğunlaşan ve giderek artan, kızamık, sulantılı cilt lezyonları göstermekteydi. Serolojik incelemede yüksek tip 1 HSV Ig M titresi, yüksek IgE seviyesi, hipogamaglobulinemi ve immünolojik incelemede periferik kanda absölu natural killer (NK) sayısının yaşa göre düşük sınırdan saptandı. 7 günlük intravenöz (IV) asiklovir tedavisinin sonucunda skar dokusu olmadan düzeldi.

Bu hastada atopik dermatitdeki herpes simpleks virus enfeksiyonunda rol oynayan immün savunma mekanizmaları başka örneklerle gösterilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Atopik dermatit, Egzema herpetikum

Türkiye Klinikleri J Pediatr 2004, 13:172-176

Summary

Atopic dermatitis (AD) is a chronically relapsing inflammatory skin disease in which both inherited and environmental factors play a role in maintaining and exacerbating the condition. Eczema herpeticum is a potentially life threatening herpetic superinfection of a preexisting atopic lesion, particularly in the immunocompromised patients.

An 11-month-old male patient presented with skin lesions which began as itching blisters on face, neck, upper chest and spread to involve dorsum of his both hands. Serological analysis showed high type 1 HSV IgM titres. High IgE levels, hypogammaglobulinemia and low percentage and absolute numbers of NK cells in peripheral blood were found in immunological investigation. Therapy with iv. Acyclovir for 7 days resulted in complete epithelization without scarring.

This patient is another example who demonstrates the role of immune defence mechanisms in HSV infections in atopic eczema.

Key Words: Atopic dermatitis, Eczema herpeticum

Atopik dermatit (AD) kronik, tekrarlayıcı bir inflamatuvar deri hastalığıdır (1-2). Aile öyküsünün önemli bir belirleyici faktör olması, hastalıkta genetik yatkınlığın ve çevresel faktörlerin birlikte rol oynadığını düşündürmektedir. Vakaların %80'inde bulunan yüksek IgE, bir ya da birçok allerjene RAST ile pozitiflik saptanması, reaktif hava yolu hastalığı ve allerjik rinitin sıklıkla gözlenmesi hastalığın gelişiminde IgE-bağımlı allerjik mekanizmaların rol oynadığını göstermektedir (1,3-4). Atopik dermatitin çocukluk çağında tanı alması, komplikasyonların ve hayatın ileri dönemlerinde diğer allerjik hastalıkların önlenmesi açısından önemlidir. Hasta-

lığın en ciddi komplikasyonu dissemine olma eğilimi gösteren bakteriyel, mikotik ve viral süper enfeksiyonlardır. Atopik dermatit yaygın ise viral enfeksiyon etkenleri arasında en ağır seyirli olan Herpes simpleks virus (HSV) enfeksiyonlarıdır Primer ve tekrarlayan Herpes simpleks virus enfeksiyonlarının kontrol altına alınmasında en önemli rolü hücrel immünite oynamaktadır. Atopik egzemalı hastalarda hücrel ve humoral immünitede birçok bozukluk tarif edilmiştir (4-5). Burada doğal öldürücü (natural killer, NK) hücre düşüklüğü saptanan HSV enfeksiyonu ile komplike 11 aylık bir vaka immünolojik yönden incelenmiştir.

Olgu

Onbir aylık erkek hasta ağız çevresinde, bo-
yunda, ensede, her iki elin ekstansör yüzlerinde
yoğunlaşan; giderek artan kaşıntılı, kızarık,
sulantılı yaralar nedeniyle SSK Ankara Çocuk
Eğitim Hastanesi polikliniğine getirildi. Hikaye-
sinde 1.5 aylıkken yanaklarında sivilceler şeklinde
başlayıp giderek tüm vücuda yayılan kaşıntılı ve
sulanan yara haline gelen kızarık lezyonların
antihistaminik, nemlendirici ve kortizonlu krem-
lerden yarar gördüğü, (3-4) gün içinde tamamen
düzeldiği, ancak sık sık tekrar ettiği, atopik
dermatit tanısı aldığı, 2 ay anne sütü aldığı, bundan
sonra sulandırılmış inek sütü ile hazırlanan mama-
larla beslendiği, diyetine yeni yiyecekler eklendi-
çe egzemasının daha da kötüleştiği öğrenildi. Hasta
aşılarını iyi tolere etmiş ve 9 aylıkken
bronkodilatatörlere cevap veren akut bir bronşiolit
geçirmişti. Halen topikal veya sistemik kortizon
kullanmıyordu. Aralarında 3. dereceden akrabalık
olan anne ve babada da atopik dermatit tarif edili-
yordu. Fizik muayenesinde huzursuz, kaşıntılı olan
hastanın vucut sıcaklığı 37.9°C, nabız 96/dk, solu-
num sayısı 24/dk, kan basıncı 98/58 mmHg, ağırlık
10 kg (50 persentil) ve boy 75 cm (50 persentil)
idi. Ciltte ağız çevresi, yanaklar, üst göğüs duvarı-
na kadar tüm boyun ve ensede, her iki el ve bilek-
lere yayılmış kırmızı zeminde vezikül ve püstüller
gözlendi ve dissemine herpes simpleks döküntüleri
olduğu düşünüldü hastaneye yatırılarak incelendi

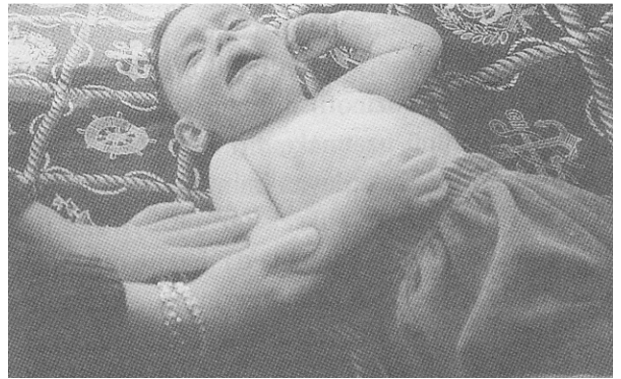


Resim 1. Tedavi öncesi ciltte ağız çevresi, yanaklar, üst göğüs duvarına kadar tüm boyun ve ensede, her iki el ve bileklere yayılan kırmızı zeminde veziküller ve püstüller lezyonların görüntüsü.

(Resim 1). Anti-HSV TipI IgM pozitifliği ile tanısı doğrulanmış hastada lezyonlar intravenöz asiklovir tedavisine cevap verdi ancak yerlerinde likenifiye plaklar bırakarak düzeldi (Resim 2). Hastanede yaterken ki laboratuvar bulgularına göre lökositoz, eozinofili (Beyaz küre:11 000 μl^{-1} , PY'sında %41PNL, %26 L, %25 Eo, hemoglobin 12.1g dl $^{-1}$, hematokrit %36; absolü eozinofil sayısı 2700 μl^{-1}) saptandı. IgG ve IgA yaşa uygun normal sınırların altında, anti-polio antikor cevapları normal, IgE düzeyi belirgin olarak yüksek, flow sitometrik olarak bakılan ve tekrarlanan lenfosit alt grup analizlerinde NK hücre oranı ve absolü sayısı yaşa uygun normal sınırların altında düşüklük, CD₄/CD₈ oranında (0.74) düşüklük ve DR antijeni gösteren T lenfosit sayısında artış saptandı. Lenfosit fonksiyonel analizi normaldi. Cilt testleri ile yumurta allerjisi olduğu ortaya kondu (Tablo 1). Total biyokimyasal değerler normal, parazitolojik araştırma negatifti.

Tartışma

Topikal veya sistemik steroid ve diğer immünosupresif ilaç kullanımının atopik dermatitli hastalarda egzema herpeticuma predispozisyon yaratan bir faktör olduğu düşünülmüş ancak birçok hastada bunları kullanmadan da hastalığın oluşumu diğer faktörlerin üzerinde durulması gerektiğini göstermiştir (6-7). Predispozan faktörler halen büyük oranda bilinmemektedir. Hastamızda da



Resim 2. Tedavi sonrası lezyonların likenifiye plaklar bırakarak düzelen görüntüsü.

steroidle tedavi edilmemiş bir AD lezyonu üzerinde hızla ilerleyip, AD olmayan cilt bölgelerine de yayılan ekzema herpeticum gelişmiştir.

Hastamızda da gösterildiği gibi, atopik dermatitte çoğu hastada dolaşımdaki eozinofil sayısı ve serumda IgE düzeyi artar (8). İmmün cevabın sistemik olduğunu gösteren diğer bulgular ise interlökin (IL)-4, IL-5, IL-6 ve IL-13 sekrete eden Th2-tipindeki yardımcı T lenfositlerin aşırı çoğalması, IFN- γ sekrete eden Th1-tipindeki yardımcı T lenfositlerin azalması, serumda solubl IL-2 reseptörlerinde artış, kronik makrofaj aktivasyonu ve bu nedenle granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF) sekresyonunda, prostaglandin E₂ ve IL-10 düzeylerinde artış, mononükleer hücre yüzeylerinde CD23 gösteriminde artıştır. Aynı zamanda bazofillerden spontan histamin sekresyonu, serumda eozinofil katyonik protein, eozinofil-kaynaklı nörotoksin düzeyleri, eozinofil majör bazik protein düzeyleri ve idrarda eozinofil protein X atılımı da artar (5,9). Cilt inflamasyonunun oluşumu ve devamında T lenfosit, mast hücre bazofil, eozinofil ve Langerhans hücrelerinin (LH) rolü olduğu düşünülmektedir. Antijen sunumundan sorumlu LH'leri T lenfositleri uyarmaktadır. LH'nin üzerindeki yüksek afiniteli IgE reseptörü (Fc ϵ RI), dolaşımdaki IgE aracılığı ile inflamatuvar bölgedeki peptid antijenleri (allerjen) bağlar. LH'nin HLA sınıf II antijenleri (HLA-DR) ve T-hücre reseptörü bu uyarıda rol alırlar (10-12). Th2 lenfositlerin allerjik inflamasyonu yönettiği ve sonuçta B lenfositin büyüme ve diferansiasyonunu sağladıkları gösterilmiştir. B lenfosit IgE üretimi için tek DNA transkripsiyon faktörü IL-4'tür. IL-5 ve GM-CSF ise eozinofil diferansiasyonunu artırmakta ve ömrünü uzatmaktadırlar. IFN- γ ile IL-4 karşılıklı birbirini baskılayan immün cevaplar oluştururlar. Eozinofili ve yüksek IgE düzeyi Th2 tipi bir immün cevabın hastamızda da hakim olduğunu düşündürdü. CD4/CD8 oranının düşük, DR antijeni gösteren T lenfositlerin artmış olması enfeksiyon lehine yorumlandı. Th2 lenfositlerin ürettiği IL-6, B lenfositlerin plazma hücrelerine diferansiasyonunu sağlayarak poliklonal gamaglobulin artışına yol açar. Ancak bu hastada saptanan IgG ve

IgA düşüklüğü bununla uyumsuz bir bulgu olarak saptandı ve hücrel (lenfosit blastik transformasyon) ve humoral immün testlerin (antikor cevapları) sonucunda (Tablo 1) süt çocukluğu döneminin transient hipogamaglobulinemisi ile uyumlu olduğu düşünüldü. Viral enfeksiyonda anti-viral antikör titresi, antikora bağımlı hücrel sitotoksitede aldığı rol nedeniyle önemli olup hastamızdaki antikör üretim kapasitesindeki yetersizliğin de egzema herpetikum gelişimine katkıda bulunduğu düşünüldü. Bir yıllık takibinin sonunda immünglobulinlerin yaşa uygun normal sınırlara çıkması ile geçici hipogamaglobunemi tanısı kesileşti.

Atopik dermatitli vakalarda IgE artışına yol açan Th2 tipindeki immün cevap Th1 tipinde hücrel immün cevapta baskılanmaya veya bozukluğa ve anerjiye sebep olmaktadır (12). PPD, kandida, streptokok antijenlerine karşı gecikmiş tipte hipersensitivite (GTH) reaksiyonlarının belirgin olarak baskılanmış olduğu gösterilmiştir. Atopik ciltten elde edilen T hücre klonlarının artmış miktarda IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13, GM-CSF, eotaksin ve RANTES mRNA'ları içerdiği bulunmuş, IFN- γ üreten Th1 hücrelerinin çoğalamadığı gösterilmiştir. Buna karşılık hastalara IFN- γ tedavisi verildiğinde IgE düzeyinin baskılandığı, *in vitro* Th2 hücrelerinin proliferasyonunun ve T hücre yüzeyinde IL-4 reseptörünün gösteriminin inhibe edildiği gösterilmiştir (13). Primer ve rekürren herpes simpleks virus enfeksiyonlarının kontrol altına alınmasında ise en önemli rolü hücrel immünite oynamaktadır. Egzema herpetikum gelişen atopik dermatitli hastalarda HSV antijenlerine spesifik hücrel immün cevap *in vitro* 8-14 ay süreyle normale göre düşük kalmaktadır. Non-atopik bireylerde ise HSV enfeksiyonunu takiben 6 hafta içinde HSV antijeni ile normal immün cevap elde edilmiştir (14). Bu bulgular atopik dermatitli hastalarda HSV enfeksiyonlarının yaygın ve ciddi seyriyi açıklamaktadır.

Th1 ve Th2 özelliği taşıyan CD4⁺ T lenfositlerin ortak native CD4⁺ T lenfosit prekürsörlerinden geliştiği ve bu diferansiasyon yolağını birçok parametrenin etkilediği bilinmektedir. Doğal immün

Tablo 1. Allerjik ve immünolojik tetkikler

	Hasta	Yaşa göre Normal değerler
Kantitatif immünglobulin düzeyleri		
IgG(mg/dl)	230	463-1006
IgM (mg/dl)	112	46-159
IgA (mg/dl)	9	17-69
IgE (Ü/ml)	>2000	1-15
Anti-HSV TipI IgM ve IgG titresi	2,7IU ve negatif	Negatif
Kompleman C3 ve C4 düzeyleri (mg/dl)	113 ve 27	83-177 ve 12-36
Lenfosit alt grup analizi % (absolü sayı)		
CD3 ⁺ αβTCR ⁺ T hücre	65 (1859/μl)	54-76 (1600-6700/μl)
CD3 ⁺ γδTCR ⁺ T hücre	2 (57/ μl)	
CD3 ⁺ CD4 ⁺ T hücre	30,8 (880/μl)	31-54 (1000-4600/μl)
CD3 ⁺ CD8 ⁺ T hücre	41,1 (1172/μl)	12-28 (400-2100/μl)
CD4/CD8	0,74	1,3-3,9
CD19 ⁺ B hücre	28 (800/μl)	15-39 (600-2700/μl)
CD25 ⁺ (IL-2R)	9	
CD3 ⁺ HLA-DR ⁺ T hücre	53(1499/μl)	2-8 (100-600/μl)
CD16 ⁺ CD56 ⁺ NK hücre	1 (28/ μl)	3-17 (200-1200/μl)
CD18 ⁺	99	100
Lenfosit blastik transformasyon testi		
Fitohemaglutinin ile uyarı	SI*=250819/3711=67	SI=144714/1191=121
Konkanavalin-A ile uyarı	SI=140993/3711=37	SI=166429/1191=139
Deri testleri	Yumurta akı ve sarısı 4+	

*Stimülasyon indeksi (N: >20)

cevabın bir parçası olan NK (doğal öldürücü) hücrelerin spesifik (T hücre bağımlı) immün cevapları şekillendirmede rol alabileceği öne sürülmektedir. HSV enfeksiyonuna karşı konağın ilk savunması NK hücreler tarafından başlatılır. Atopik dermatitli hastalarda NK hücre aktivitesi de düşük bulunmuştur (15,16). Goodyear ve ark. (14) HSV enfeksiyonu gelişen 12 atopik dermatitli çocukta yaptıkları çalışmada NK hücre oranında ve IL-2 reseptörlerinde saptanan düşüklüğün bu enfeksiyona duyarlılığa yol açan neden olduğunu bildirmişlerdir. Hastamızda da egzema herpetikum sırasında ve daha sonraki takibinde NK hücre oranı ve absolü sayıları ve IL-2 reseptör ekspresyonunun sağlıklı kontrolle göre düşüklük göstermesi, immün sistemdeki bozukluğun göstergesi olarak kabul edildi.

Th1 veya Th2 tipte cevaplara yönlendiren mekanizmaların anlaşılması Th2 aracılığı ile oluşan allerjik reaksiyonların immünopatogenezini de açıklığa kavuşturacak, hastalığı ve komplikasyonların gelişimini önleyici stratejilerin geliştirilmesini sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Beltrani VS. Clinical features of atopic dermatitis. *Immunol Allergy Clin Nor Am* 2002; 22: 25-34.
2. Atakan N. Atopik Dermatit. *Katkı Pediatri Dergisi* 2000; 21:693-6.
3. Leung DYM. Immunopathogenesis of atopic dermatitis. *Allergy Clin Nor Am* 2002; 22: 73-80.
4. Yüksel H, Tanaç R, Demir E. Çocukluk Çağı Atopik Dermatiti. *T Klin J Pediatr* 2000; 9: 129-40.
5. Pastore S, Fanales-Belasio E, Albanesi C, Chinni LM, Gianetti A, Girolomoni G. Granulocyte/macrophage colony-stimulating factor is overproduced by keratinocytes in atopic dermatitis. Implications for sustained dendritic cell activation in the skin. *J Clin Invest* 1997; 99: 3009-17.
6. Wollenberg A, Zoch C, Wetzel S, et al. Predisposing factors and clinical features of eczema herpeticum : a retrospective analysis of 100 cases. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 198-205.
7. Mases AE, Cohen-Parodosu R. Images in clinical medicine. Eczema vaccinatum- a timely reminder. *N Engl J Med* 2002; 346: 1287.
8. Mackley CL, Adams DR, Anderson B, Miller J. Eczema herpeticum: a dermatologic emergency. *Dermatol Nurs*. 2002 Oct; 14(5): 307-10.
9. Donald Y, Leung M. Pathogenesis of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 99-108.

10. Kay AM, Ying S, Varney V, Gaga M, Durham SR, Moqbel R, Wardlaw AJ, Hamid Q. Messenger RNA expression of cytokine gene cluster, interleukin 3(IL-3), IL-5, and granulocyte/macrophage colony-stimulating factor, in allergen-induced late-phase cutaneous reactions in atopic subjects. *J Exp Med* 1991; 173: 775-8.
11. Mudde GC, Van Reijsen FC, Boland GJ, Degast GC, Bruijnzeel PLB, Bruijnzeel-Koomen CAFM. Allergen presentation by epidermal langerhans cells from patients with atopic dermatitis mediated by IgE. *Immunology* 1990; 69: 335-41.
12. Shirakawa T, Enomoto T, Shimazo S, Hopkin JM. The inverse association between tuberculin responses and atopic disorder. *Science* 1997; 275: 77-9.
13. Boguniewics M, Jaffe HS, Izu A, et al. Recombinant gamma interferon in treatment of patients with atopic dermatitis and elevated IgE levels. *Am J Med* 1990; 88: 365-70.
14. Goodyear HM, Mc Leish P, Randall S, et al. Immunological studies of herpes simplex virus infection in children with atopic eczema. *Br J Dermatol* 1996; 134: 85-93.
15. Horiuchi Y. Kaposi's Varicelliform eruptions during the course of steroid withdrawal in a senile erthroderma patient: cure of regional eritrodermic lesions following infection. *The Journal of Dermatology* 1999; 26:375-8.
16. Goodyear HM, Davies JA, Mcleish P, et al. Growth of herpes simplex type 1 on skin explants of atopic eczema 1996; 21:185-9.

Geliş Tarihi: 21.05.2003

Yazışma Adresi: Dr. Ayşe METİN
SSK Ankara Çocuk Hastalıkları
Eğitim Hastanesi
ANKARA
drmetin@anet.net.tr

*Bu makale 16. Ulusal İmmünoloji Kongresinde poster bildirisi olarak sunulmuştur.