

Bir Eozinofilik Selülit (Wells Sendromu) Olgusu

A CASE OF EOSINOPHILIC CELLULITIS (WELLS' SYNDROME)

Deniz SEÇKİN*, Beyhan DEMİRHAN**, Tülin OĞUZ GÜLEÇ***,
Ünsür ARIKAN****, Eftal YÜCEL*****

- * Yrd.Doç.Dr.,Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD,
** Doç.Dr.,Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji AD,
*** Uzm.Dr.,Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD,
**** Yrd.Doç.Dr.,Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji AD,
***** Doç.Dr.,Başkent Üniversitesi İç Hastalıkları AD, ANKARA

Özet

Wells sendromu veya eozinofilik selülit, patogenezini tam olarak bilinmeyen, karakteristik histopatolojik bulguları olan, çok nadir görülen, tekrarlayıcı, inflamatuvar bir hastalıktır. Bu makalede, klinik ve histopatolojik bulguları ile Wells sendromu tanısı alan bir hasta sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Wells sendromu, eozinofilik selülit

T Klin Dermatoloji 1999, 9:90-94

Summary

Wells' syndrome, or eosinophilic cellulitis, is a very rare, recurrent, inflammatory dermatosis of uncertain pathogenesis with characteristic histopathologic findings. In this article, a case with clinical and histopathologic findings of Wells' syndrome is presented.

Key Words: Wells' syndrome, eosinophilic cellulitis

T Klin J Dermatol 1999, 9:90-94

Wells sendromu, veya eozinofilik selülit, patogenezini tam olarak bilinmeyen, nadir, tekrarlayıcı bir inflamatuvar dermatozdur. İlk kez 1971 'de Wells tarafından 'eozinofili ile seyreden tekrarlayıcı granülomatöz dermatit' olarak tanımlanan bu hastalıkta kaşıntılı, eritemli veya mavimsi-gri, endüre, bakteriyel selülit benzeri erupsiyon izlenir. Ayrıca eritemli papüller, nodüller ve büller de gözlelenebilir (1). Sistemik semptomların nadir olduğu bu hastalıkta sık olarak periferik eozinofili saptanır. Histopatolojik incelemede dermişte karakteristik olarak eozinofili ve 'alev figürleri' (flame figures) izlenir. Literatürde bugüne dek Wells sendromu olan sadece 70 kadar olgu bildirilmiştir (2-4).

Bu yazıda, Wells sendromu tanısı alan 28 yaşındaki bir bayan hasta sunulmakta, hastalığın patogenezini ve tedavisine yönelik son görüşler bildirilmektedir.

Geliş Tarihi: 14.02.1998

Yazışma Adresi: Dr.Deniz SEÇKİN
16. sokak 11/3
06490 Bahçelievler, ANKARA

Olgu Sunumu

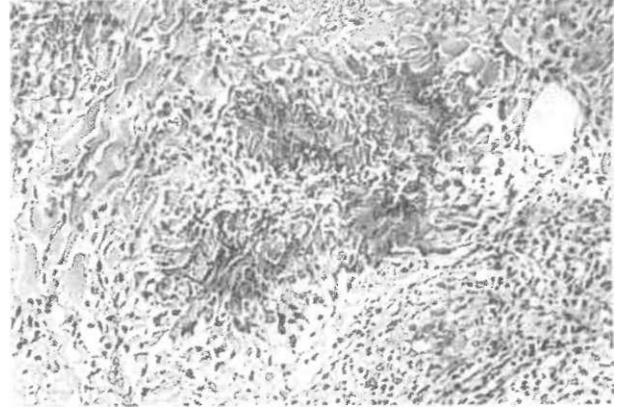
Yirmisekiz yaşındaki bayan hasta Nisan 1997 tarihinde, sağ el bileği ve el parmaklarında 3 gündür varolan içi su dolu kabarcıklar ve ufak sertlikler nedeniyle polikliniğimize başvurdu. Öyküsünden, ilk kez Şubat 1997 tarihinde sırtında ve belinde kaşıntılı kızarıklıklar olduğu, bu kızarıklıklardan 2-3 gün önce ayak bileklerindeki ağrı nedeniyle tenoksikam ve diklofenak sodyum içeren ilaçlar kullandığı öğrenildi. Bu kızarıklıkların böcek ısırmasına bağlı gelişmiş olabileceği söylenen ve amoksisilin tedavisi başlanan hastanın el ve ayaklarında 3 gün sonra içi su dolu kabarcıklar çıkmış. Bu yakınmaları nedeniyle başka bir hastanede 'ilaç erupsiyonu' tanısıyla yatarak tedavi gören hastanın ayağındaki lezyondan alınan biyopsi örneğinin histopatolojik incelemesinde Tökositoklastik ve eozinofilik vaskülit ile kollajen nekrozuna ikincil gelişmiş granülomatöz infiltrasyon' saptanmış. Topikal kortikosteroidli krem ve oral antihistaminik başlanan hasta bu tedaviden belirgin yarar görmemiş. Hastanın polikliniğimize başvurmadan 5 gün öncesine dek nonsteroid antiinflamatuvar ilaçları kullanmaya devam ettiği öğrenildi.

Dermatolojik muayenede, her iki ayak dorsumunda az sayıda sarı kuruttu, eritenili papüller lezyonlar, sağ el bileği fleksör yüzde eritenili zeminde yerleşmiş, 2.5 cm çaplı bir bül ve yanında erode olmuş başka bir bül saptandı. Ayrıca el parmaklarının fleksör yüzlerinde derin yerleşim gösteren sert vezikül ve papüller izlendi. Laboratuvar incelemelerinde total eozinofil sayısı 1000/ml, periferik kandaki eozinofil oranı % 16.5 olarak saptandı. Bül sıvısından yapılan kültürde üreme olmadı. Hastanın varolan deri lezyonları ve laboratuvar bulgularının ilaç erupsiyonu ile uyumlu olduğu düşünülerek burrow solüsyonu ile pansuman ve oral prednizolon tedavisi (40 mg/gün) başlandı. Deri lezyonlarının gerilemesi üzerine kortikosteroid tedavisi 3 hafta içinde azaltılarak kesildi. Temmuz 1997'de sol ayak üzerinde şişlik ve kızarıklık nedeniyle tekrar başvuran hastanın dermatolojik muayenesinde, sol ayak dorsumunda 2 cmx2 cm' lik bir alanda eritem ve duyarlılık saptandı. Bu kızarıklık oluşmadan 2 gün önce dişeti absesi nedeniyle oral amoksisilin tedavisi başlanan hastanın bu tedaviyi kesmesi önerildi. Tedavinin kesilmesi ve triamsinolon asetonid enjeksiyonu ile eritemde gerileme gözlemlendi. Ekim 1997'de sağ ayak bileğinde ağrı, şişlik ve kızarıklık nedeniyle yeniden görülen ve dermatolojik muayenesinde sağ ayak bileği lateralinde eriteni, ısı artışı ve duyarlılık saptanan hastanın yakınmalarının öncesinde bu kez herhangi bir ilaç kullanmadığı öğrenildi.

Ayaktaki criteimli bölgeden alınan biyopsi örneğinin histopatolojik incelemesinde, dermişte subkutan yağ dokusuna kadar ilerleyen eozinofil lökositlerden zengin iltihabi hücre infiltrasyonu, ödem ve eritrosit ekskravasyonu izlendi. Dermişte ayrıca, fokal alanlarda yoğun olarak kollajen demetlerini granüler eozinofilik materyalin çevrelemesiyle oluşan 'alev figürleri' gözlemlendi. Alev figürlerinin etrafında yer yer multinükleer dev hücreler saptandı (Şekil 1). Klinik ve histopatolojik bulguların birlikte değerlendirilmesi sonucunda, hasta Wells sendromu tanısını aldı. Tedavisiz izlenen hastada son 4 ay içinde yeni lezyon gelişmedi.

Tartışma

1971 yılında Wells, başlangıçta bakteriyel selülit andıran, histopatolojik olarak dermal eozinofili, fagositik histiyositler ve alev figürlerinin



Şekil 1. Dermişte kollajen demetlerini eozinofilik granüler materyalin çevrelemesiyle oluşan "alev figürleri" (Hematoksilen-eozin; X! 15)

izlendiği lezyonları olan 4 olguyu bildirmiş, ve bu hastalığı 'eozinofili ile seyreden tekrarlayıcı granümatöz dermatit' olarak tanımlamıştır (1). Wells ve Smith tarafından 1979'da bu hastalık için 'eozinofilik selülit' adı uygun görülmüş (5), ancak daha sonra ilk tanımlayan araştırmacının adı ile, 'Wells sendromu' olarak anılması yeğlenmiştir (6),

Oldukça nadir görülen Wells sendromu, bugüne dek 70 kadar olguda tanımlanmıştır (2-4). Türkçe dermatoloji literatüründe ise Wells sendromlu olgu sunumuna rastlanmamıştır. Sendrom, her yaşta görülebilmekle birlikte daha çok erişkinlerde bildirilmiştir. Erişkinlerde her iki cinstede eşit oranda görülmesine rağmen, 16 yaş altı çocuk olguların çoğu erkektir (2,7-9). Lezyonlar en sık olarak, sırasıyla, alt ekstremitelerde, gövdede, üst ekstremitelerde, yüz, boyun ve skalpte yerleşir (7). Ataklar kaşıntı, yanma ve ağrı gibi lokal semptomları takiben 2-3 gün süren 'akut selülit benzeri evre' ile başlar. Deride bir veya birden fazla lokalize eritemli ve ödemli plağın izlendiği bu dönemde bazen vezikül ve büller de oluşabilir. Ateş, halsizlik ve artralji tabloya eklenebilir. Eritemli lezyonun merkezinden yavaş yavaş iyileşmenin gözlemlendiği 'granümatöz evre' de lezyonlardaki indurasyon devam eder ve mavi-gri renk (kurşun rengi) gözlenir. Lezyonların deriden kabarık, pembe-mor renkli bir sınırı olabilir. Bu evre 6 haftaya dek uzayabilir. 'Rezölüsyon -iyileşme- evresi' nde ise morfeaya benzer soluk renkte, atrofik görünümde ve infiltre bir lezyon izlenir, yavaş bir seyirle tamamen normale döner (1,2,7). Sekonder enfeksiyon eklenmezse sikatris gelişimi nadirdir, ancak lezyonların

skalpte yerleştiği olgularda atrofik alopesi gelişimi bildirilmiştir (7,8).

Wells sendromu genellikle benign bir seyir izler. Ancak bazı olgularda perikardit, eozinofilik pnömoni, plevral effüzyon, Raynaud fenomeni, anterior liveit, koroner anevrizma ve kardiyovasküler arrestin tabloya eklendiği bildirilmiştir (10-12). Periferik eozinofili sık görülen bir bulgu olmakla birlikte her hastada saptanmayabilir (2). Ig E (9,12) ve serum eozinofilik katyonik protein (13) düzeyinde yükselme olabilir.

Histopatolojik olarak, sclülit benzeri evrede dermişte ve bazen subkutan dokuda eozinofillerden zengin, yoğun ve diffüz bir infiltrasyon izlenir. Papiller dermişteki ödem belirgin olabilir. Granulomatöz evrede eozinofillerin yanısıra 'alev figürleri' de gözlenir. Alev figürünün merkezinde kollajen demetlerine yapışık granüler eozinofilik materyal, periferinde ise makrofajlar ve yabancı cisim dev hücreleri bulunur (1,2,5,7). Eozinofilik materyalin eozinofil granül kaynaklı majör bazik protein içerdiği gösterilmiştir (14). İyileşme evresinde ise alev figürlerinin yanısıra histiyositik nekrobiyozis de izlenir (7). Bazı olgularda, bizim hastamızda da olduğu gibi subkutan yağ dokusunda da eozinofil infiltrasyonu ve alev figürleri gözlenmiştir (4,7,9,14,15). Direkt immünofloresan incelemede ise bazal membranda ve dermişte perivasküler IgM (16), IgG (17) ve C3 (17) depolanması ve fibrin (6,16) birikimi saptanmıştır.

Benzer histopatolojik bulguların, böcek ısırılmaları başta olmak üzere başka hastalıklarda da saptanması Wells sendromunun varlığı hakkında şüphe uyandırmıştır (5,18). Bazı araştırmacılar bu sendromun farklı bir hastalıktan çok, pekçok hastalıkta görülebilecek dokuda eozinofili ile karakterize bir histopatolojik reaksiyon tipi olduğunu düşünmektedirler (18). Diğerleri ise, etyolojisi bilinen, histopatolojisinde bazen eozinofilik infiltrasyon ile alev figürlerinin izlenebildiği hastalıkların (Tablo 1) Wells sendromu olarak değerlendirilemeyeceğini, bu tanı için mutlaka tipik klinik ve karakteristik histolojik özelliklerin bulunması, ve hastalığın tekrarlayıcı bir seyir göstermesi gerektiğini belirtmektedirler (2,19). Bununla birlikte, bir olguda idiyopatik hipereozinofilik sendrom ve Wells sendromu için karakteristik klinik ve histopatolojik bulguların içice

Tablo 1. Wells sendromunun histopatolojik ayırıcı tanısı (2)

Eozinofilik infiltrasyon ve alev figürlerinin izlendiği deri hastalıkları	
Allerjik kontakt dermatit	Herpes gestasyones
Artropod reaksiyonları	Prurigo nodularis
Onkoserkiyazis	Yüzeysel mantar enfeksiyonları
Mastositoma	Dilin eozinofilik ülseri
Büllöz pemfigoid	

geçmesi, iki sendromun da altta yatan değişik hastalıklara veya ajanlara karşı gelişen anormal bir eozinofilik yanıt sonrasında ortaya çıktığını, dolayısıyla da eozinofil immünobiyolojisi ile bağlantılı bir hastalığın farklı ifade şekillerinden ibaret olduklarını düşündürmüştür (20).

Wells sendromunun patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte, anormal veya kontrolsüz eozinofil yanıtının rolü üzerinde durulmaktadır (5). Eozinofiller, görünümüleri nötrofilleri, fonksiyonları ise makrofajları andıran hücrelerdir. Çeşitli sitokinleri üreten ve sitokinlere yanıt veren eozinofiller, özellikle mukozal yüzeylerde antijen sunan hücre olarak görev alır. İçerdikleri toksik katyonik proteinler, çok hücreli parazitlere ve tümörlere karşı savunma oluşturmada, ve Wells sendromu gibi hastalıkların patogeneziinde rol oynar (21). İnterfökin-5 (IL-5) kemik iliğinde eozinofillerin üretimi ve farklılaşmasını sağlayan en önemli sitokindir. IL-5 eozinofil birikimini uyarır, eozinofiller üzerindeki adezyon moleküllerinin ekspresyonunu da artırır (22), Yagi ve arkadaşları, Wells sendromu olan ve periferik eozinofili de saptanan bir hastada, dolaşan CD4+CD7- T hücrelerinin IL-5 için mRNA ekspresyonu ettiğini saptamışlardır, interferon tedavisi sonrasındaki klinik iyileşmeye, periferik kanda CD4+CD7- T hücre oranının ve IL-5 için mRNA ekspresyonunun azalmasının eşlik etmesi bu hücrelerin patogeneziinde rol oynadığını düşündürmüştür (12). Bazı araştırmacılar bu hastalarda serumda dolaşan immün komplekslerin, deride immünglobülin ve kompieman birikiminin saptanabilmesi nedeniyle, Wells sendromundaki ana olayın farklı nedenlerle tetiklenebilen bir immün kompleks reaksiyonu olabileceğini, dokudaki alev figürlerinin ise eozinofilik materyale ikincil olarak gelişmiş olabileceğini öne sürmüşlerdir (17).

Tablo 2. Wells sendromunun klinik ayırıcı tanısı (2)

Selüli benzeri evre	<u>Granüloamatöz evre</u>
Selüli	Morfea
Ailerjik kontakt dermafil	Granuloma anülar
Artropod reaksiyonları	Eriolenia anülar sanrifigum
Eozinoiili ile seyreden anjioödem	
Ürtiker	
Ürtikeryal vaskülit	
İlaç erupsiyonları	
Figüre enlemler	
Friterna multiforme	
Dermatitis herpetiformis	
Eozinofilik fasiit	
Onkoserkiyazis	
Trişinozis	

Wells sendromunun sık olarak astına, ailerjik rinit, atopik dermatit ve kronik ürtikerle birlik-teliğinden söz edilmektedir (5). Myelosklerozi (1), polistemia rubra vera (23), kronik lenfositik lösemi (15) ve nonlenfositik lösemili (14) hastalarda Wells sendromu bildirilmiştir. Varisella (4), kabakulak (5) gibi viral enfeksiyonlar sonrasında, nazofarenks (24) ve anal karsinomalt (15) hastalarda da bu sendrom izlenmiştir. Streptokok farenjitinin (25), tekrarlayıcı parotis enfeksiyonunun (26) ve sinüzitin (27) de bu sendromun ortaya çıkmasında rolü olabileceği üzerinde durulmuştur. Penisilin (1,6), ampisilin (5), eritromisin (14), tetrasiklin (15), minosiklin (28), linkomisin (17), bleomisin (15), klorambusil (15), danazol (29), asetil şahsilik asit (17), nesdonal (17) ve folkodin (17) tedavisi ve radyoterapi (15) ile atakların tetiklendiği düşünülen olgular da bildirilmiştir. Hastamızda Wells sendromuna ait atakları, kullanılan nonsteroid antiinflamatuar ilaçların (tenoksikam ve diklofenak sodyum) ve/veya amoksisilin ortaya çıkarmış olabileceği düşünülmüştür. Bu ilaçlarla Wells sendromu arasındaki ilişkiden daha önce bahsedilmemiştir.

Wells sendromu, etyolojisi belli olan ve histopatolojik olarak alev figürleri ile eozinofilik infiltrasyonun izlenebileceği bazı hastalıklarla karışabileceği gibi (Tablo 1), klinik olarak da çeşitli hastalıklardan ayırdedilmelidir (Tablo 2).

Wells sendromu kronik bir seyir izler, aylar veya yıllar içinde tekrarlar. Spontan remisyon nadirdir. Hastalık sıklıkla düşük doz sistemik kor-

tikosteroid tedavisi ile kontrol altına alınabilir (2,3,5,7,24). Kortikosteroid tedavisinin kesilmesinden hemen sonra lezyonların tekrarladığı (7), ve hatta bu tedaviden hiç yarar görmeyen olgular da bildirilmiştir (8). Dapsonun sistemik kortikosteroid tedavisinden faydalanmayan hastalarda kortikosteroide eklenmesi veya tek başına kullanılması ile iyi yanıt alındığı gözlenmiştir (5,14,18,20). Anfihistaminiklerin hastalığın seyrini belirgin olarak değıştirmedeği bildirilmiştir (9,20). Ancak diğler antihistaininiklerden farklı olarak, ailerjik yanıtta eozinofilik geç-faz reaksiyonunu inhibe ederek antieozinofilik etki gösteren setirizin Wells sendromunun tedavisinde denenebilir (31). PUVa tedavisi ile, diğler tedavilerden sonuç alınamayan bir hastada uzun süreli remisyon elde edilmiştir (16). Rekombinan interferon-g tedavisi ile hastalığın aktivitesinde azalma gözlenmiş(12), diğler hastalıkların tedavisi ile de klinik bulgularda gerileme izlenmiştir (20,27). Bizim olgumuzda, ilk ataklarda kısa süreli oral kortikosteroid ve parenteral kortikosteroid tedavisine yanıt alındı, sendromun ortaya çıkışını tetiklediği düşünülen ilaçların kesilmesi önerildi. Hastanın en son başvurusunda izlenen lezyonlarda ise spontan gerileme izlendi.

Çok nadir görülen bir hastalık olması ve pekçok dermatolojik hastalıkla kolaylıkla karışabilmesi nedeniyle, Wells sendromunun izlendiği bu olgunun sunulmasının yararlı olabileceği düşünülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Wells GC. Recurrent granulomatous dermatitis with eosinophilia. Trans St Johns Hosp Dermatol Soc 1971; 57: 46-56.
2. Melski JW. Wells* syndrome. In: Arndt KA, LeBoit PE, Robinson JK, Wintroub BU, eds. Cutaneous Medicine and Surgery. 1st ed. Philadelphia: WB Saunders Co. 1996:360-4.
3. Goh CL. Eosinophilic cellulitis (Wells' syndrome). Int J Dermatol 1992; 31: 429-30.
4. Reichel M, Isseroff RR, Vogt PJ, Gandour-Edwards R. Wells' syndrome in children: varicella infection as a precipitating event. Br J Dermatol 1991; 124: 187-90.
5. Wells GC, Smith NP. Eosinophilic cellulitis. Br J Dermatol 1979; 100: 101-9.
6. Spigel GT, Winkelmann RK. Wells' syndrome: recurrent granulomatous dermatitis with eosinophilia. Arch Dermatol 1979; 115: 611-3.

7. Anderson CR, Jenkins D, Tron V, Prendiville JS. Wells' syndrome in childhood: case report and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33: 857-64.
8. Nielsen T, Schmidt H, S0gaard H. Eosinophilic cellulitis (Wells' syndrome) in a child. *Arch Dermatol* 1981; 117: 427-9.
9. Saulsbury FT, Cooper PFI, Bracikowski A. Eosinophilic cellulitis in a child. *J Pediatr* 1983; 102: 266-9.
10. Kamani N, Lipsitz PJ. Eosinophilic cellulitis in a family. *Pediatr Dermatol* 1987; 4: 220-4.
11. Miller BA, Geist CE. Iritis and Wells' syndrome. *Int J Dermatol* 1992; 31: 672.
12. Yagi FI, Tokura Y, Matsushita K, Hanaoka K, Furukawa F, Takigawa M. Wells' syndrome: a pathogenetic role for circulating CD4+CD7- T cells expressing interleukin-5 mRNA. *Br J Dermatol* 1997; 136: 918-23.
13. Juhlin L, Venge P. Eosinophilic cationic protein (ECP) in skin disorders. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1991; 71: 495-501.
14. Peters MS, Schroeter AL, Gleich GI. Immunofluorescence identification of eosinophil granule major basic protein in the flame figures of Wells' syndrome. *Br J Dermatol* 1983; 109: 141-8.
15. Brehmer- Andersson E, Kaaman T, Skog E, Frithz A. The histopathogenesis of the flame figure in Wells' syndrome based on five cases. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1986; 66: 213-9.
16. Diridl E, Honigsmann FI, Tanew A. Wells' syndrome responsive to PtiVA therapy. *Br J Dermatol* 1997; 137: 467-84.
17. Ferrier MC, Janin-Mercier A, Souteyrand P, Bourges M, Flermier C. Eosinophilic cellulitis (Wells' syndrome): ultrastructural study of a case with circulating immune complexes. *Dermatológica* 1988; 176: 299-304.
18. Schorr WF, Tauscheck AL, Dickson KB, Melski JW. Eosinophilic cellulitis (Wells' syndrome): histologic and clinical features in arthropod bite reactions. *J Am Acad Dermatol* 1984; 11: 1043-9.
19. Aberer W, Konrad K, Wolff K. Wells' syndrome is a distinctive disease entity and not a histologic diagnosis. *J Am Acad Dermatol* 1988; 18: 105-14.
20. Bogenrieder T, Griese DP, Schiffner RS, Buttner R, Rieger GAJ, Flohenleutner U, Landthaler M. Wells' syndrome associated with idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Br J Dermatol* 1997; 137: 978-82.
21. Weller PF. The immunobiology of eosinophils. *N Engl J Med* 1991; 324: 1110-8.
22. Sanderson C.I. Interleukin-5, eosinophils, and disease. *Blood* 1992; 79: 3101-9.
23. Horn MJ, Katz DA, Bewtra C, Fusaro RM, Koh JK. Eosinophilic cellulitis (Wells' syndrome). *Arch Dermatol* 1985; 121: 836.
24. Murray D, Eady RAJ. Migratory erythema and eosinophilic cellulitis associated with nasopharyngeal carcinoma. *J R Soc Med* 1981; 74: 845-7.
25. Burket JM, Burket BJ. Eosinophilic panniculitis. *J Am Acad Dermatol* 1985; 12: 161-4.
26. Glass LA, Zaghoul AB. Eosinophilic panniculitis associated with chronic recurrent parotitis. *Am J Dermatopathol* 1989; 11: 555-9.
27. Dijkstra JWE, Bergfeld WF, Steck WD, Tuthill RJ. Eosinophilic cellulitis associated with urticaria: a report of two cases. *J Am Acad Dermatol* 1986; 14: 32-8.
28. Andreano JM, Kantor GR, Bergfeld WF. Eosinophilic cellulitis and eosinophilic pustular folliculitis. *J Am Acad Dermatol* 1989; 20: 934-6.
29. Coldiron BM, Robinson JK. Low-dose alternate-day prednisone for persistent Wells' syndrome. *Arch Dermatol* 1989; 125: 1625-6.
30. Townley RG. Cetirizine: a new H1 antagonist with antieosinophilic activity in chronic urticaria. *J Am Acad Dermatol* 1991; 25: 668-74.