

# Ailevi Akdeniz Ateşinde Streptokok Enfeksiyonuna İkincil Vaskülitli Septal Pannikülit

## Septal Panniculitis with Vasculitis Secondary to Streptococcal Infection in Familial Mediterranean Fever

Sare Gülfem AKYÜZ,<sup>a</sup>  
Özlem ERDOĞAN,<sup>a</sup>  
Mehmet BÜLBÜL,<sup>a</sup>  
Aysun ÇALTIK,<sup>a</sup>  
Gülay DEMİRCİN,<sup>b</sup>  
Nilüfer ARDA<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Nefroloji Kliniği,

<sup>c</sup>Patoloji Kliniği,

Dr. Sami Ulus Kadın Doğum,

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları

Eğitim ve Araştırma Hastanesi,

Ankara

<sup>b</sup>Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,

Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,

Afyonkarahisar

Geliş Tarihi/Received: 15.10.2010

Kabul Tarihi/Accepted: 27.12.2011

*Bu olgu sunumu 5. Ulusal Çocuk Nefroloji Kongresi (9-12 Ekim 2008, Nevşehir)'nde poster olarak sunulmuştur.*

Yazışma Adresi/Correspondence:

Sare Gülfem AKYÜZ

Dr. Sami Ulus Kadın Doğum,

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları

Eğitim ve Araştırma Hastanesi,

Nefroloji Kliniği, Ankara,

TÜRKİYE/TURKEY

drsare\_ozlu@yahoo.com

**ÖZET** Pannikülitler, subkütan yağ dokusunu tutan bir grup heterojen inflamatuvar hastalıklardır. Histopatolojik olarak septal ve lobüler olarak sınıflandırılırlar, vaskülitli veya vaskülitli olmayan olabilirler. Eritema nodozum pannikülitlerin en sık görülen formudur ve histopatolojik olarak vaskülitli septal pannikülitte uyumludur. Eritema nodozum olgularının yaklaşık yarısında etiyoloji saptanamamaktadır; etiyolojisi belirlenenlerin ise çoğunluğunu enfeksiyonlar (özellikle streptokokkal farejit ve primer tüberküloz), sarkoidoz, inflamatuvar bağırsak hastalıkları ve Behçet hastalığı oluşturmaktadır. Bu çalışmada, tekrarlayan eritema nodozum kliniği ile başvuran ve ailevi akdeniz ateşi (AAA) tanısı konulan bir olgu ışığında, benzer durumlarda AAA ve vaskülitlerin de düşünülmesi gerektiği vurgulanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Eritema nodozum; pannikülit; ailevi akdeniz ateşi

**ABSTRACT** Panniculitides are a group of heterogeneous inflammatory diseases that involve the subcutaneous fat. They are usually classified according to histopathological findings as septal and lobular, with or without vasculitis. Erythema nodosum is the most common form of panniculitides and is predominantly septal, without vasculitis. Etiology is unknown about half of the cases; infections (especially streptococcal pharyngitis and tuberculosis) are the most common cause of erythema nodosum; sarcoidosis, Behçet disease and inflammatory bowel disease are the other associated conditions. This paper highlights familial mediterranean fever (FMF) and vasculitides as the differential diagnosis in addition to the other common causes of recurrent erythema nodosum, like the patient reported.

**Key Words:** Erythema nodosum, panniculitis, familial mediterranean fever

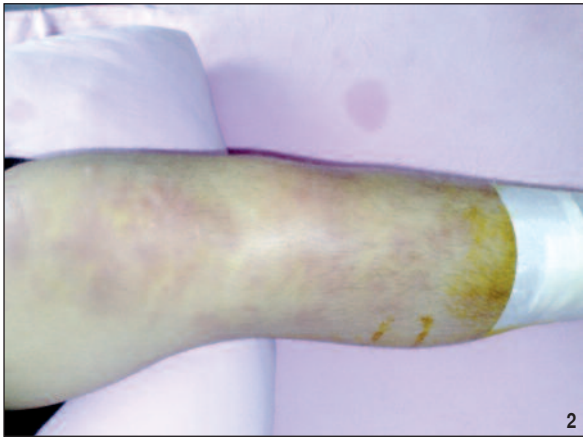
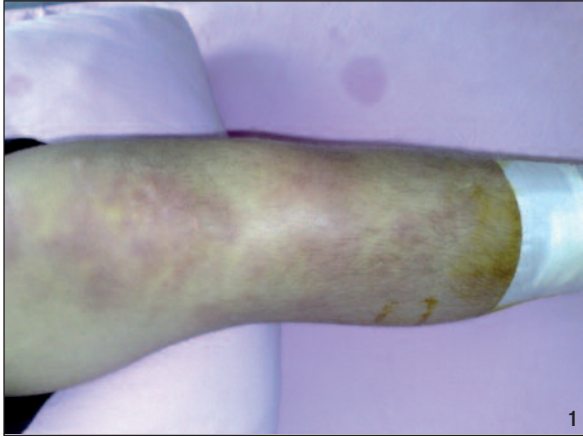
**Türkiye Klinikleri J Pediatr 2012;21(2):92-5**

**P**annikülitler, subkütan yağ dokusunu tutan heterojen inflamatuvar hastalık grubudur. Pannikülitlerin pek çok sınıflaması olmakla birlikte, en çok kullanılanı lobüler ve septal olarak ayrılan histopatolojik sınıflamadır.<sup>1</sup> Eritema nodozum en sık görülen pannikülit formlarından biridir, klinik olarak her iki alt ekstremitte ön yüzde, ağrılı eritemli lezyonlarla karakterizedir; bu lezyonların histopatolojik özelliğini ise vaskülitli septal pannikülit oluşturur.<sup>2</sup> Ailesel akdeniz ateşi (AAA) olan olgularda çok nadir de olsa eritema nodozum ve yine çok nadir de olsa pannikülit görülebilir, AAA'da görülen pannikülit, vaskülitli ve septal pannikülit formundadır.<sup>3,4</sup>

Bu çalışmada, eritema nodozum atakları ile başvuran; histopatolojik olarak vaskülitin eşlik ettiği septal pannikülit saptanan AAA'lı bir olgu sunulmuştur.

## OLGU SUNUMU

On dört yaşındaki erkek hasta, üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE)'nu takiben gelişen ateş (38,3 °C), bacaklarda ödem, hassasiyet ve yaygın, deriden kabarık, ağrılı, kırmızı-mor renkli döküntüler nedeni ile hastanemize başvurdu (Resim 1, 2). Hastanın beş yıldır tekrarlayan ve kendiliğinden düzelen ateş, döküntü, ağızda yara, artrit ve karın ağrısı ataklarının olduğu ve birkaç kez eritema nodozum kliniği nedeni ile doktora götürüldüğü ve her seferinde antistreptolisın O (ASO) titresinin yüksek olduğu öğrenildi. Fizik muayenesinde genel durumu iyi olan hastanın ateşi: 38,8°C, orofarenks hiperemik; tonsiller hipertrofik; deri muayenesinde her iki tibia ön yüzde kırmızı-mor renkli, hassas, basmakla çok ağrılı deriden kabarık lezyonlar mevcuttu. Hastanın sistem muayenelerinde özellik yoktu ve göz muayenesi normaldi. Hastanın tek-



**RESİM 1, 2:** Olgumuzun aktif eritema nodozum döküntülerinin görünümü. (Renkli hali için Bkz. <http://pediatri.turkiyeklinikleri.com/>)

rarlayan nedensiz ateş, döküntü ve ağızda yara şikâyeti olduğu için Behçet hastalığı ayırıcı tanısı açısından yapılan paterji testi negatif olarak sonuçlandı.

Laboratuvar incelemelerinde eritrosit sedimentasyon hızı (ESH): 126 mm/saat, C-reaktif protein (CRP): 190 mg/L (0-8), ASO: 790 IU/mL bulundu. Gece terlemeleri, öksürük şikâyeti olmayan ve aile öyküsünde tüberküloz bulunmayan hastanın iki BCG skarı mevcut, PPD testi 15x12 mm; akciğer grafisi ise normaldi, böylece tüberküloz tanısından uzaklaşmış oldu. İdrar ve dışkı incelemesi, hematolojik ve biyokimyasal testler, kompleman C3 ve C4 düzeyleri normaldi. Viral ve bakteriyel enfeksiyon serolojileri (Ebstein Barr virüs, sitomegalovirüs, hepatit A, B, C serolojileri, ayrıca *Salmonella*, *Brucella*) negatifti. Sistemik lupus eritematozus, Behçet hastalığı ve inflamatuvar bağırsak hastalıkları açısından bakılan antinükleer antikor (ANA), anti-ds DNA, p ve c-ANCA negatif saptandı. Şikâyetlerinin beş yıldır var olması ve döküntülerinin yanı sıra yılda yaklaşık 10 kez olan ve genellikle iki üç gün kadar devam eden artrit, karın ağrısı ve ateş ataklarının da olması dolayısıyla AAA için gen analizi gönderildi ve E148Q heterozigot olarak saptandı; hastaya belirgin atak tanımladığı için kolşisin başlandı. Ciltteki nodüllerden alınan biyopside lökositoklastik vaskülitin eşlik ettiği septal pannikülit saptandı. Naproksen tedavisi ile düzelmeyen hastaya oral prednizolon (60 mg/m<sup>2</sup>/gün) başlandı ve kliniğinde iki gün içinde dramatik düzelme oldu. Hasta düşük doz oral steroid (10 mg/gün), kolşisin ve benzetin penisilin G profilaksisi ile taburcu edildi. Beş yıldır izlemde olan hastanın tedavi sonrasında atak sayısı ve sıklığında belirgin azalma olduğu saptandı.

## TARTIŞMA

Pannikülitler subkütan yağ dokusunu tutan heterojen inflamatuvar bir grup hastalıktır. İdiyopatik olarak gelişebilecekleri gibi sistemik ya da kutanöz hastalıklarla birlikte ortaya çıkabilirler.<sup>2,3</sup> Pannikülitlerde spesifik tanı histopatolojik inceleme gerektirmektedir, çünkü farklı pannikülit formları aynı veya benzer klinik tabloya yol açar. Çoğunlukla her iki alt ekstremitayı etkileyen ağrılı, eritemli sub-

kütan nodüller olarak görülür.<sup>5</sup> Deri altı yağ dokusunda patolojinin meydana geldiği bölgeye göre isimlendirilirler: lobulusları tutanlar lobüler pannikülit; lobular arasında fibröz septalarda inflamatuvar değişikliklere neden olanlar ise septal pannikülit olarak isimlendirilirler.<sup>3</sup>

Eritema nodozum en sık görülen septal pannikülit formudur. Klinik olarak her iki tibia ön yüzde ani olarak ortaya çıkan, basmakla çok ağrılı eritemli nodüler lezyonlar mevcuttur. Nodüller 10 günden fazla devam eder ve üç-altı haftada kendiliğinden ülserleşmeden iyileşirler. Vakaların yaklaşık dörtte birinde boğaz ağrısı ve ateş görülebilir. Çocukluk çağında her iki cinsi de eşit etkilemektedir; kızlarda ergenlik döneminde artış göstermektedir; erkek çocuklarda da 10-14 yaşlarında daha fazla görülmektedir.<sup>3</sup>

Eritema nodozum vakalarının yaklaşık yarısında etiyoloji bilinmemektedir; etiyojisi bilinen vakaların yaklaşık yarısını ise enfeksiyonlar oluşturmaktadır (Özellikle streptokokkal farenjit ve tüberküloz).<sup>4</sup> Ayrıca sarkoidoz, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, Behçet hastalığı ve malign hastalıklar da etiyojide yer almaktadır. Ülkemizde çocuklarda en sık A grubu beta-hemolitik streptokok (AGBHS) enfeksiyonları, erişkinlerde ise AGBHS enfeksiyonları ile birlikte tüberküloz eritema nodozuma en sık yol açan etkidir.<sup>5</sup> Olgumuzda her iki tibia ön yüzde genellikle ÜSYE'yi takiben gelişen artrit, bacaklarda ödem, deriden kabarık, hassas, basmakla ağrılı kırmızı-mor renkli lezyonların olması klinik olarak eritema nodozumu düşündürdü. Fizik muayenesinde tonsillofarenjitinin olması, hastalık atakları sırasında ASO titresinin belirgin yükselmesi nedeni ile AGBHS enfeksiyonuna ikincil ortaya çıktığı düşünüldü.

Ülkemizde özellikle erişkinlerde eritema nodozumun yaygın sebebi olan tüberküloz yönünden araştırıldığında hastanın öyküsünde öksürük, gece terlemesi gibi şikâyetlerinin olmaması, aile öyküsünün negatif olması, akciğer grafisinin normal olması dolayısıyla bu tanıdan uzaklaşıldı. Olgumuzun tekrarlayan oral aft öyküsüne rağmen paterji testinin ve HLA B5 değerinin negatif olması, göz muayenesinin normal olması ve genital ülser olmaması nedeni ile Behçet hastalığı olmadığı düşünüldü.

Hastanın viral ve bakteriyel enfeksiyon serolojileri, kollajen doku hastalıkları yönünden bakılan ANA, anti-ds DNA, p ve c-ANCA tetkikleri negatif bulundu. Şikâyetlerinin beş yıldır var olması ve dö-küntülerinin yanı sıra iki-üç gün kadar devam eden artrit, karın ağrısı ve ateş ataklarının da olması dolayısıyla AAA için gen analizi gönderildi ve E148Q heterozigot olarak saptandı; hastaya belirgin atak tanımladığı için kolşisin başlandı (Saptanamamış mutasyonların olabileceği de düşünüldü). Periyodik ateş sendromlarının ayırıcı tanısı açısından değerlendirildiğinde hastanın şikâyetlerinin geç yaşta başlamış olması ve servikal lenfadenopati bulunmaması nedeni ile PFAPA (periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit, lenfadenopati) düşünülmedi. Yine hastanın şikâyetlerinin geç başlamış olması ve süresinin daha kısa olması ve ailede benzer öykü olmaması nedeni ile hiperimmünglobulin D sendromu tanısı dışlanmıştır. Nadir görülen bir sendrom olan TNF reseptör ilişkili periyodik sendromda, nispeten (TRAPS) hastada lezyonların gövdede bulunmaması ve gezici nitelikte olmaması, ateşin uzun süreli devam etmemesi, eşlik eden göz bulgularının olmaması nedeni ile düşünülmedi.<sup>6</sup>

Tipik eritema nodozum kliniği ile gelen vakalarda genel olarak cilt biyopsisine gerek olmamakla birlikte atipik olan ve uzamış vakalarda yapılması önerilmektedir.<sup>1</sup> Olgumuzun şikâyetleride tekrarlayan nitelikte olduğu için cilt biyopsisi yapılmış ve lökositoklastik vaskülitin eşlik ettiği septal pannikülit saptanmıştır.

Daha önce de belirtildiği gibi, eritema nodozum septal pannikülitin en sık formudur ve genellikle vaskülit eşlik etmez. Subkütan dokudaki septalar tutulur; subkütan yağ dokusu genellikle kalınlaşır ve inflamasyon periseptal alana yayılabilir. Lezyonun yaşına göre infiltrasyonun doğası da değişmektedir; erken evre lezyonlarda ödem hemoraji ve nötrofil infiltrasyonu ön planda iken geç dönemde fibroz, periseptal granülasyon dokusu, lenfositler ve multinükleer dev hücreler görülür.<sup>7,8</sup>

İlk kez 1975 yılında Winkelman ve Förstem, eritema nodozum patogenezinde vasküler bir hasarlanmanın yer aldığını, ancak belirgin vaskülitik değişikliklerin hastalığın bir parçası olmadığını bil-

dirmişlerdir.<sup>9</sup> Ancak White ve ark. 1999 yılında yayınlamış oldukları başka bir çalışmada bazı vakalarda vaskülitin eşlik edebileceğini, bu durumun da genellikle tekrarlayan eritema nodozum vakalarının erken dönem biyopsilerinde görülebileceğini belirtmişlerdir.<sup>10</sup> Olgumuzda da lezyonlar yaklaşık 5 yıldır devam etmekte idi ve biyopsisi son başvurusunda erken dönemde alınmıştı. Ülkemizde de Ergin ve ark. bildirmiş oldukları bir vakada poststreptokoksik septal pannikülitte lökositoklastik vaskülitin eşlik ettiğini saptamış ve bu birlikteliği streptokoksik tonsillofarenjit enfeksiyonuna bağlamışlardır.<sup>11</sup> Olgumuzda ise septal pannikülitte lökositoklastik vaskülitin eşlik etmesi streptokok enfeksiyonu ile birlikte AAA'nın de bulunması ile açıklanmaktadır; Çünkü AAA'da çok nadir de olsa görülen pannikülitte vaskülit eşlik etmektedir.

Bu şekilde tekrarlayan ataklar Weber Christian hastalığında da görülebilir, ancak Weber Christian hastalığında pannikülit lobuler formdadır ve organ tutulumu nadir de olsa görülebilmektedir.<sup>12</sup> Ayrıca, bazen steroid tedavisinin kesilmesinden sonra da görülebilir. Olgumuzda ise septal pannikülit olması,

organ tutulumunun olmaması ve daha önce steroid tedavisi alınmış olması nedeni ile Weber Christian hastalığı ön planda düşünülmemiştir.

Tekrarlayan eritema nodozum bazı ilaçların (Özellikle antibiyotikler, oral kontraseptifler, sülfonamidler ve antihipertansifler) kullanımından sonra görülebilmektedir.<sup>4</sup> Hastamızın öyküsünden, lezyonların ilaç kullanımı ile ilişkili olmadığı öğrenildi.

Çocukluk çağında eritema nodozumun genellikle üç-dört haftada kendiliğinden iyileşebileceği bildirilmektedir. İndometazin ve naproksenin antiinflamatuvar özelliklerinden dolayı faydalı olabileceği; sistemik steroidlerin ise nadiren gerekli olduğu belirtilmektedir.<sup>2,3</sup> Ancak olgumuzda non steroid antiinflamatuvar tedavi ile yeterince yanıt alınmadığından 60 mg/m<sup>2</sup>/gün oral steroid başlanmış ve ikinci günden sonra belirgin klinik düzelme olduğu gözlenmiştir.

Bu olgu çalışması, tekrarlayan eritema nodozumlu olgularda enfeksiyonların yanı sıra vaskülitin ve özellikle de ülkemizde AAA'nın akılda tutulması gerektiğini vurgulamak amacı ile sunulmuştur.

## KAYNAKLAR

1. Torrelo A, Hernández A. Panniculitis in children. *Dermatol Clin* 2008;26(4):491-500.
2. Mert A. [Erythema nodosum: 9 years of experience]. *Cerrahpaşa J Med* 2002;33(1):47-59.
3. Danar DA, Kwan TH, Stern RS, Kasdan EJ, Birnbaum PS, Brown RS. Panniculitis in familial Mediterranean fever. Case report with histopathologic findings. *Am J Med* 1987;82(4): 829-32.
4. Bafounta ML, Doumat-Batch F, Vasseur E, Staroz F, Clerici T, Saiag P. [Unusual cutaneous lesions of familial Mediterranean fever]. *Ann Dermatol Venereol* 2004;131(2):183-6.
5. Requena L, Yus ES. Panniculitis Part I. Mostly septal panniculitis. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45(2):163-83.
6. Sanctis DS, Nozzi M, Torto M, Scardapane A, Gaspari S, Michele G, et al. Autoinflammatory syndromes: diagnosis and management. *Italian* 2010;36(1):57.
7. Mat MC. [Panniculitides]. Tüzün B, Tüzün Y, Kotoğyan A, Serdaroğlu S, Çokuğraş H, Mat C, editörler. *Pediyatrik Dermatoloji*. 1. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2005. p.491-500.
8. Serdaroğlu S, Taşlı ML. [An algorithmic approach to erythema nodosum]. *Dermatose* 2003;3(3):171-7.
9. Winkelmann RK, Förström L. New observations in the histopathology of erythema nodosum. *J Invest Dermatol* 1975;65(5):441-6.
10. White WL, Hitchcock MG. Diagnosis: erythema nodosum or not. *Semin Cutan Med Surg* 1999;18(1):47-55.
11. Ergin H, Parlaz N, Ergin Ş, Demirkan N. [Case report: associaton of poststreptococcal septal panniculitis and leukocytoclastic vasculitis]. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2008;51(1):48-50.
12. Singh NK, Singh DS. Weber-Christian disease (febrile nonsuppurative nodular panniculitis) (a case report). *J Postgrad Med* 1984;30 (1):49-50.