

Pimekrolimus Krem Kullanımı Sırasında Kaposinin Variselliform Erüpsiyonu Gelişen Atopik Dermatitli Bir Olgu

Kaposi's Varicelliform Eruption During Treatment of Atopic Dermatitis with Pimecrolimus Cream

Filiz Canpolat, Hatice Akpınar, Fatma Eskioglu

Sağlık Bakanlığı Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Özet

Kaposinin variselliform erüpsiyonu daha önceden var olan bir deri hastalığı zemininde gelişen, sıklıkla herpes simpleks virüs tip 1 ve 2, daha az olmak üzere Coxsackie A-16 ve vaksinya virüsünün neden olduğu yaygın bir viral enfeksiyondur. Sıklıkla atopik dermatite eşlik eder. Topikal immunomodulator olan pimekrolimusun atopik dermatit tedavisinde etkili olduğu kanıtlanmıştır. Bildirilen yan etkileri nadirdir ancak kullanımına bağlı kutanöz enfeksiyon gelişmesi, potansiyel komplikasyonudur. Kaposinin variselliform erüpsiyonu, pimekrolimus ile tedavi edilen atopik dermatitli hastalarda görülen en önemli problemidir. Bu topikal immunomodulatorün etkisi tam olarak bilinmese de hastalar herpes simpleks virüs enfeksiyonu açısından bilgilendirilmeli ve enfeksiyonun yayılmasını önlemek amacıyla ilacın kullanımı kesilmelidir. Bu yazıda, atopik dermatitli, pimekrolimus kullanımı sırasında Kaposinin variselliform erüpsiyonu gelişen bir çocuk olgu nadir görülmesi nedeniyle sunulmaktadır. (*Turk J Dermatol 2010; 4: 22-4*)

Anahtar kelimeler: Kaposinin variselliform erüpsiyonu, atopik dermatit, pimekrolimus

Geliş Tarihi: 26. 02. 2009

Kabul Tarihi: 13. 06. 2009

Abstract

Kaposi's varicelliform eruption is a widespread viral infection frequently caused by herpes simplex virus types 1 and 2, and less frequently Coxsackie A-16 and vaccinia virus superimposed on a pre-existing dermatosis. It is often associated with atopic dermatitis. The topical immunomodulator pimecrolimus have proven effective in managing atopic dermatitis. Reported adverse effects are infrequent; however, cutaneous infections are potential complications of its application. Kaposi's varicelliform eruption is the most important problem in treating patients with atopic dermatitis with pimecrolimus. Even though the causative effect of this topical immunomodulator remains unclear, patients should be thought to recognise herpes simplex virus infection and stop application to prevent the spreading of the infection. Herein we report a child with atopic dermatitis who developed Kaposi's varicelliform eruption during treatment with pimecrolimus because of its rare occurrence. (*Turk J Dermatol 2010; 4: 22-4*)

Key words: Kaposi's varicelliform eruption, atopic dermatitis, pimecrolimus

Received: 26. 02. 2009

Accepted: 13. 06. 2009

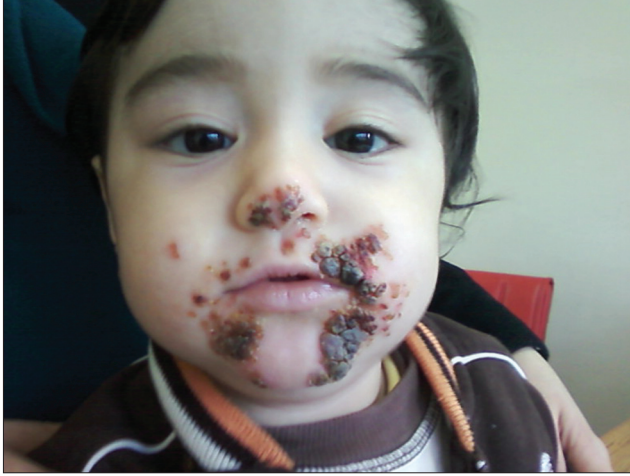
Kaposinin variselliform erüpsiyonu (KVE) veya egzama herpetikum (EH), mevcut herhangi bir deri hastalığı zemininde gelişen viral bir enfeksiyondur. Sıklıkla atopik dermatit (AD) zemininde ve en sık herpes simpleks virüsü (HSV) tip 1 ve 2 nedeniyle olmakla beraber daha nadir olmak üzere Coxsackie virüs A-16 veya vaksinya virüs de etken olabilir (1).

Son yıllarda AD'li hastalarda KVE insidansının arttığına ve tedavide kullanılan pimekrolimus kremin KVE

gelişimine neden olduğuna dair yayınlar vardır (2-4). Biz de bu yazıda %1 pimekrolimus krem kullanımı sırasında KVE gelişen AD'li bir hastayı sunarak literatür eşliğinde patogenezi tartışıyoruz.

Olgu

Altı aylıktan beri atopik dermatit nedeniyle takip edilen 2,5 yaşında erkek hasta, 4 gündür var olan, ani



Şekil 1. Burun, yanaklar ve çene üzerinde gruplaşmış, bir kısmı umblike, yer yer hemorajik kurutla kaplanmış veziküler lezyonlar

başlangıçlı, yanaklar ve burun üzerinde kaşıntılı içi su dolu kabarcıklar yakınması ile polikliniğimize başvurdu. AD nedeniyle son dört aydır yalnızca nemlendirici losyon ve aralıklı olarak pimekrolimus krem kullandığı bilinen hastanın son bir haftadır yalnız pimekrolimus kullandığı ve yakın çevresinde uçuk geçiren olmadığı öğrenildi.

Fizik muayenesinde ateş (38C) ve bilateral servikal lenfadenopati tespit edildi. Dermatolojik muayenesinde burun, yanaklar ve çene üzerinde gruplaşmış, bir kısmı göbekenme gösteren, yer yer hemorajik kurutla kaplanmış veziküller vardı (Şekil 1). Tam kan sayımında beyaz küresi 14900 olan hastanın sedimentasyon hızı ve biyokimyasal parametreleri normal sınırlarda idi. Serum total IgE düzeyi yaşına göre yüksek tespit edildi (74 Ü/ml). Yapılan Tzanck yaymasında akantolitik multinükleer dev hücreler tespit edilirken, lezyondan yapılan kültürde bakteri üremedi. HSV IgM (+) olan hastaya KVE tanısı konarak pimekrolimus kullanımı kesildi. Oral asiklovir 5x100 mg, oral amoksisilin-klavulonik asit ve topikal fusidik asit tedavisi başlandı ve yedinci günün sonunda veziküler lezyonların tamamen gerilediği gözlemlendi.

Tartışma

KVE, gerçek insidansı bilinmemekle birlikte AD'li hastaların %3-6'sında görülen nadir bir durumdur (5). Sıklıkla AD zemininde ortaya çıktığı gibi Darier hastalığı, pemfigus foliyaseus, büllöz pemfigoid, pemfigus vulgaris, pitriyazis rubra pilaris, Hailey-Hailey hastalığı, iritan kontakt dermatit, kutanöz T hücreli lenfoma, Sezary sendromu, rozase, seboreik dermatit, psoriasis, Wiskott-Aldrich sendromu, konjenital iktiyoziform eritodermi üzerinde de KVE gelişebileceği rapor edilmiştir (3,6,7). Son yıllarda topikal takrolimus sonrasında KVE gelişen birkaç olgu da bildirilmiştir (8,9).

KVE, genellikle baş ve boyunda lokalize klinik olarak ateş, halsizlik ve lenfadenopatinin eşlik ettiği umblike vezikülopüstüler lezyonlar şeklinde başlar. Bu lezyonlar

olgumuzda olduğu gibi, hemorajik eğilimde olup, erode olan alanlarda zimba deliği benzeri görünüm tipiktir (1). Tanıda, olgumuzda uyguladığımız Tzanck testi ve HSV-1'e karşı gelişen antikorların görülmesinin yanı sıra direkt floresan antikor testi ve viral kültür de kesin sonuç için kullanılabilir (10).

AD sırasında yaşanan en büyük problem, bakteriyel ve viral deri enfeksiyonu gelişmesidir. AD'de HSV enfeksiyonu dışında molluskum contagiosum gibi viral enfeksiyonlar da görülebilmektedir. Aslında kortikosteroidlerin KVE gelişimine daha fazla neden olduğu düşünülürken son yıllarda AD tedavisi sırasında pimekrolimusla bağlı KVE vakalarının bildirilmesiyle, steroidlerin bu durumda anlamlı etkisinin olmadığı görülmüştür (11). Wahn ve ark'nın (12), 713 AD üzerinde yaptıkları çalışmada, pimekrolimus krem ve topikal steroid kullanımı karşılaştırılmış ve pimekrolimus kullananlarda viral deri enfeksiyon insidansının daha yüksek olduğu görülmüştür. Özellikle pimekrolimus krem kullanan AD'li kişilerde, herpes virüslere bağlı KVE gelişiminin %4 oranında olduğu bilinmektedir (13).

Herpes virüslere bağlı KVE gelişiminin patogenezi, IFN- γ , IL-18 ve IFN- γ indükleyici faktör düzeylerindeki düşüklüğün neden olduğu antiviral etkideki azalmaya bağlanmaktadır. Buna benzer olarak takrolimusun da periferik mononükleer hücrelerden IL-18 üretimini inhibe ederek yan etki olarak KVE geliştirdiği bilinmektedir (13). Bu ilişkiyi açıklayabilmek için 21 AD'li hastada IL-18 gen polimorfizmi araştırılmıştır. Bu çalışmaya göre, takrolimus kullanımı sırasında KVE gelişen altı AD'li hastada görülen IL-18 gen mutasyonu sıklığı, KVE gelişmeyen 15 AD'li hastaya göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu sonuca göre, Osawa ve ark. (13), takrolimus tedavisini takiben KVE gelişiminin, IL-18 genindeki mutasyonla ilişkili olduğunu belirtmişler ve bu mutasyonun görüldüğü AD'li hastalarda takrolimus kullanımı sırasında dikkatli olunması gerektiğini vurgulamışlardır.

AD'de KVE gelişiminden sorumlu hazırlayıcı faktörler tam olarak bilinmemektedir. Hücrel immün sistem bozuklukları, derinin bariyer fonksiyonlarında bozulma ve kaşımaya sekonder kontaminasyon varlığı nedeniyle AD'li hastalarda HSV enfeksiyonuna eğilimin artabileceği düşünülmektedir (4). Ayrıca, total serum IgE yüksekliği ve AD'nin erken başlangıçlı olmasının KVE gelişimi açısından risk faktörü olduğu bilinmektedir. Bunun yanı sıra IL-18 gen mutasyonunun ve IFN- β ile CXCL 10 gibi bazı sitokinlerin üretiminin azalmasını da hazırlayıcı faktör olarak kabul edenler vardır (2,11).

KVE'de multiorgan tutulumu, sepsis ve HSV'ye bağlı keratit gibi oluşabilecek durumları önlemek amacıyla en kısa sürede sistemik antiviral kullanımı çok önemlidir. Sekonder enfeksiyonlara yönelik antibiyotik kullanımı da ihmal edilmemelidir (5). Olgumuz da oral asiklovir, topikal ve oral antibiyotik tedavisine çok iyi yanıt vermiş ve yedi günde veziküler lezyonlarda tama yakın gerileme görülmüştür.

Takrolimus kullanımına bağlı KVE olguları literatürde daha sık olmakla birlikte, pimekrolimus kullanımına bağlı tek bir rapor vardır (4). İlaç kullanımı ile KVE gelişimi arasın-

daki sürenin değişken olduğu dikkati çekmektedir. Literatürde erişkin bir hastada takrolimus kullanımını takiben dört gün sonra ve pimekrolimus kullanımından iki hafta sonra KVE gözlemlendiği bildirilmiştir (4,14). Ayrıca, 2 yaşın altında önerilmemesine rağmen iki yeni doğan hastada 4 ve 6 gün takrolimus kullanımı sonrası KVE gelişimi rapor edilmiştir (15). Olgumuzda ise son bir haftadır kesintisiz pimekrolimus krem kullanımı sonrası lezyonların ortaya çıkması, çevresinde herpes enfeksiyonu geçiren olmaması ve Tzanck yaymasının sonucu bize, KVE'nin pimekrolimusa ikincil olduğunu düşündürmüştür.

Sonuç olarak, AD'li olgularda aniden ortaya çıkan veziküller lezyonlarda KVE'den şüphelenilmelidir. Bu duruma eğer hasta kullanıyorsa, pimekrolimusun neden olabileceği düşünülerek en kısa sürede antiviral başlanıp pimekrolimus kullanımı kesilmelidir. Pimekrolimus krem kullanımının aralıksız olarak bir seferde 3 ayı geçmemesi ve 2 yaşın altındaki hastalarda kullanılmaması gerekir. Total IgE düzeyi yüksek AD'li bebeklerde pimekrolimus kullanırken dikkatli olunmalı, herpetik enfeksiyon varlığında kontrendike olduğu unutulmamalıdır.

Kaynaklar

1. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC. *Dermatology*. 2. Baskı. Berlin, Springer-Verlag. 2001;53-120.
2. Kimata H. Rapidly increasing incidence of Kaposi's varicelliform eruption in patients with atopic dermatitis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2008;74:260-1.
3. Olson J, Robles DT, Kirby P, Colven R. Kaposi varicelliform eruption (eczema herpeticum). *Dermatol Online J* 2008;14:18.
4. Segura S, Romero D, Carrera C, Iranzo P, Estrach T. Eczema herpeticum during treatment of atopic dermatitis with 1% pimecrolimus cream. *Acta Derm Venereol* 2005;85:524-5.
5. David T, Longson M. Herpes simplex infections in atopic eczema. *Arch Dis Child* 1985;60:338-43.
6. Ceyhan AM, Yüksel Başak P, Yıldırım M, Baysal Akkaya V, Başak K. Darier hastalığı zemininde gelişen Kaposi'nin variselliform erüpsiyonu. *Türkiye Klinikleri J Dermatol* 2007;17:124-8.
7. Çalka Ö, Metin A, Cesur Y. Kaposi'nin variselliform erüpsiyonu. *Türkiye Klinikleri Pediatri Dergisi* 2001;10:99-101.
8. Khalid A, Mc Dermott H, Merry C, Bergin C. Eczema herpeticum in a patient with atopic dermatitis treated with topical tacrolimus. *Ir Med J* 2005;98:220-1.
9. Miyake-Kashima M, Fukagawa K, Tanaka M, et al. Kaposi varicelliform eruption associated with 0.1% tacrolimus ointment treatment in atopic blepharitis. *Cornea* 2004;23:190-3.
10. Leung DYM, Rhodes AR, et al. Atopic dermatitis. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freed IM, Austen KF, eds. *Dermatology in General Medicine*. New York: McGraw Hill. 1993:1552-56.
11. Wollenberg A, Zoch C, Wetzel S, Plewig G, Przybilla B. Predisposing factors and clinical features of eczema herpeticum-a retrospective analysis of 100 cases. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:198-205.
12. Wahn U, Bos JD, Goodfield M, et al. Flare reduction in eczema with elidel (children) Multicenter Investigator Study Group. Efficacy and safety of pimecrolimus cream in the long-term management of atopic dermatitis in children. *Pediatrics* 2002;110(1 Pt 1):e2.
13. Osawa K, Etoh T, Ariyoshi N, et al. Relationship between Kaposi's varicelliform eruption in Japanese patients with atopic dermatitis treated with tacrolimus ointment and genetic polymorphisms in the IL-18 gene promoter region. *J Dermatol* 2007;34:531-6.
14. Lubbe J, Pournras CC, Saurt J-H. Eczema herpeticum during treatment of atopic dermatitis with 0.1% tacrolimus ointment. *Dermatology* 2000; 201: 249-51.
15. Kimata H. Kaposi's varicelliform eruption associated with the use of tacrolimus ointment in two neonates. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2008;74:262-3.