

Ürtikerya pigmentosa ve nöbet birlikteliği: Bir vaka takdimi

Ayşe Tosun¹, Yusuf Ziya Aral¹, Şakir Apaydın², Göksun Karaman³

Emel Dikicioğlu Çetin⁴

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi ¹Pediyatri Yardımcı Doçenti, ²Pediyatri Araştırma Görevlisi, ³Dermatoloji Profesörü, ⁴Patoloji Profesörü

SUMMARY: Tosun A, Aral YZ, Apaydın Ş, Karaman G, Dikicioğlu-Çetin E. (Departments of Pediatrics, Dermatology, and Pathology, Adnan Menderes University Medical Faculty, Aydın, Turkey). An urticaria pigmentosa case presented with convulsion. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2008; 51: 158-161.

Mastocytosis is a disease characterized by abnormal mast cell proliferation in various tissues, especially in skin. Urticaria pigmentosa is the most common form of childhood cutaneous mastocytosis. A six-month-old girl presented with focal afebrile convulsion following facial flushing. Her trunk was covered with red-brownish maculopapular lesions. The Darier's sign was positive, and a biopsy confirmed the clinical diagnosis of urticaria pigmentosa. On follow up, a facial flushing episode and generalized convulsion were also noted. Electroencephalography showed paroxysmal abnormalities. This case is reported because of the rare coexistence of urticaria pigmentosa and afebrile seizure.

Key words: urticaria pigmentosa, seizure.

ÖZET: Mastositoz, mast hücrelerinin başta deri olmak üzere, çeşitli dokularda anormal birikimi ile karakterize bir hastalık grubudur. Çocukluk çağında ürtikerya pigmentosa, kutanöz mastositozun en yaygın görülen tipidir. Sunduğumuz altı aylık kız çocuk, yüzde kızarma ardından, ateşsiz nöbet geçirme yakınmasıyla getirildi. Gövdesinde kırmızı-kahverengi makülo papüler döküntüleri vardı. Darier fenomeni pozitifliği ve deri biopsisi ürtikerya pigmentosa tanısını doğruladı. İzlemede yüzde kızarma atağı ile birlikte jeneralize konvülsiyon da görüldü. Hasta, ürtikerya pigmentosa ve nöbet birlikteliği seyrek görüldüğü için sunuldu.

Anahtar kelimeler: ürtikerya pigmentosa, afebril nöbet.

Mastositoz, mast hücrelerinin başta deri olmak üzere, karaciğer, dalak, lenf bezleri, kemik iliği, akciğerler ve gastrointestinal sistem gibi çeşitli dokularda anormal birikimi ile karakterize geniş bir hastalık grubunu içerir. Mastositozlu hastalar, kliniğe genellikle mast hücrelerinden salınan medyatörlerin neden olduğu, epizodik yüzde kızarma, kusma, karın ağrısı, ishal, baş ağrısı, taşikardi, hipotansiyon, senkop, hışıltı, anafoksi belirtileriyle başvururlar. Çocukluk çağında ürtikerya pigmentosa (ÜP), kutanöz mastositozun en sık görülen şekli olup, giderek azalan sıklıkta soliter mastositom, difüz kutanöz mastositoz ve erüptif persistan maküler telenjektazi görülmektedir¹. ÜP'de deride çok sayıda, kırmızıdan kahverengine kadar değişen renkte, birkaç milimetreden birkaç santimetreye kadar varan boyutlarda, oval veya yuvarlak

maküller, papüller, nodüller, nadiren de büllöz lezyonlar görülür. Bu makalede, nöbetle başvurup deri lezyonları ile ÜP tanısı alan vaka sunularak ÜP'nin semptomları, tedavisi ve afebril nöbet birlikteliği irdelenmiştir.

Vaka Takdimi

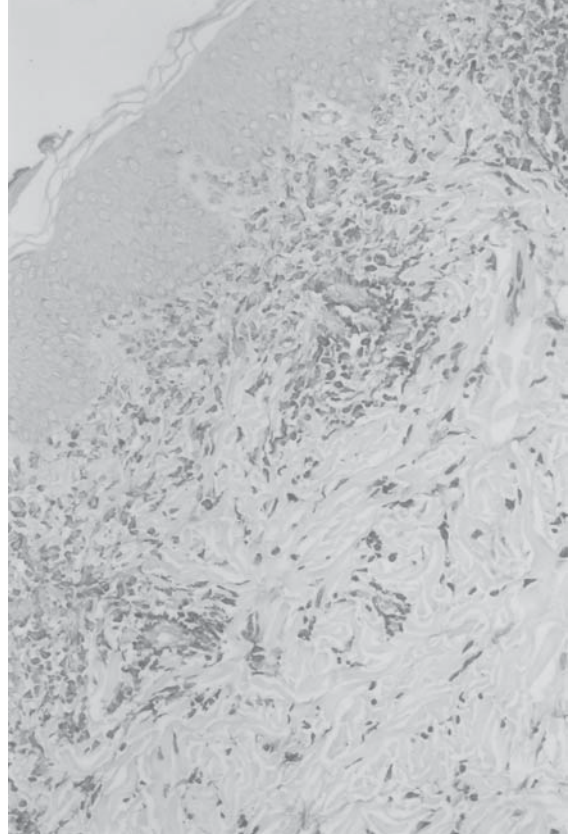
Altı aylık kız hasta yüzde kızarma, gözlerde yukarı kayma ve kırıştırma, sol bacakta klonik atım şeklinde yaklaşık 30 dakikayı bulan ateşsiz nöbetle başvurdu. Afebril fokal status epileptikus ön tanısıyla izleme alındı. Özgeçmişinden; olağan bir gebelik sürecinin sonunda elektif sezerye zamanında 3160 gr olarak doğduğu ve doğum sonrasında bir özellik olmadığı, ancak bir buçuk aylıktan itibaren gövdede döküntülerinin başladığı ve giderek artış gösterdiği, bir ay önce de beş dakika süreli jeneralize tonik klonik tipte

nöbet geçirdiği öğrenildi. Soygeçmişinde özellik yoktu. Fizik muayenesinde, ağırlık ve boy 10-25., baş çevresi 25-50. persentilde olup vital bulguları taşikardisi dışında olağandı. Karaciğer; 3 cm ele geliyordu. Nörolojik muayenesi normaldi. Dermatolojik muayenesinde, gövdede daha belirgin, kırmızı-kahverengi renkte 0.51 cm çapında çok sayıda makülopapüler döküntü, alt ekstremitelerde ekstansör yüzlerde bazıları lineer tarzda, deriden kabarık kırmızı-kahverengi pigmente lezyonları vardı (Şekil 1). Saçlı deride vertekste, 1x1 cm boyutlarındaki seröz akıntılı papüloveziküler lezyonu, impetigo olarak değerlendirildi ve topikal antibiyotik tedavisi başlandı. Hemogram, idrar ve biyokimyasal incelemeleri normaldi.



Şekil 1. Deride kırmızı- kahverengi ürtikerya pigmentoza lezyonları, yüzde kızarma.

Klinik izleminde Darier fenomeni pozitif bulunduğu için dermatoloji bölümü ile konsülte edilen hastaya deri biyopsisi yapıldı. Gövde derisine ait seri kesitlerin histopatolojik incelemesinde dermisin üçte bir üst kısmında interstisyel ve perivasküler yerleşimli, histokimyasal olarak uygulanan Toluidin Blue ve anti-mast cell tryptase ile boyanan mast hücre proliferasyonu saptandı ve "ürtikerya pigmentoza, makülopapüler tip" olarak değerlendirildi (Şekil 2).



Şekil 2. Deri biyopsi örneğinde, üst dermisde perivasküler ve interstisyel mast hücre infiltrasyonu. (Toluidin Blue x200).

Sistemik tutulum açısından, yapılan karın ultrasonografisinde hafif hepatomegali görüldü. Kemik iliği aspirasyonu yapıldı ve normal olarak değerlendirildi. Tekrarlayan konvülsiyonları nedeniyle çekilen EEG'de primer jeneralize epileptiform aktivite saptandı. Kranial MR görüntülemesi normaldi. Afebril nöbetleri için sodyum valproat, yüzde kızarma ataklarını önlemeye yönelik ketotifen ve setrizin tedavisi başlandı ve poliklinik izlemine alındı. İki ay sonra düzenli ilaç kullanmasına rağmen, yüzde kızarma atağına eşlik eden jeneralize tonik yaklaşık 2-3 dakika süren konvülsiyonla tekrar getirildi. Muayenesinde saçlı deride vertekste 2.5x2.5 cm boyutunda nodül dikkati çekti (Şekil 3). Anne, bu lezyonların aralıklı olarak saçlı deride aynı yerde, yüzde kızarma atakları ile eş zamanlı belirlediğini bu kabarıklıkların daha sonra sulu kabarcıklara döndüğünü ve açık renkli akıntı ile iyileştiğini belirtti. Saçlı deride bu nodülden yapılan biyopside de histopatolojik olarak önceki biyopsi sonucuna benzer şekilde mast hücre proliferasyonu görüldü.



Şekil 3. Saçlı deride vertekste 2.5x2.5 cm boyutunda nodüler ürtikerya pigmentoza lezyonu.

Tartışma

Mastositozdaki yerel veya sistemik semptomlar mast hücrelerinden salınan medyatörlerle ilişkilidir. Mast hücrelerinden salınan medyatörler histamin, prostaglandin D2, heparin, triptaz, kimaz, lökotrien C4, TNF- α , PAF, IL-4, katepsin G-like, karboksipeptidaz, heparin, kondroitin sülfat tip E ve tip A'dır. Salınan interlökinler ise IL-3, 4, 9, 10, stem cell factor (SCF), transforming growth factor (TGF-beta), interferon- γ 'dır^{2,3}. ÜP'de deri lezyonları, gövdede belirgin olmak üzere yüz, saçlı deri, avuç içleri ve ayak tabanlarında yer alır. Bu lezyonlar doğumdan itibaren görülebilir de, daha sık ilk aylarla 2 yaş arasında ortaya çıkmaktadır. Lezyonlar genellikle kaşıntı, kızarıklık ve kabarıklığa yol açar. Lezyonların sınırları keskin değildir, travmatize edildiğinde lezyon çevresinde medyatör salınımına bağlı olarak ödemli plak olması Darier belirtisi olarak tanımlanır. ÜP'li hastalarda Darier belirtisi pozitifliği %88-92 arasında değişmektedir^{1,3}. Kutanöz mastositozun ikinci en sık görülen şekli (%10-35) soliter mastositomdur. Kutanöz mastositozun tanısı genellikle kalıcı pigmente lezyonların varlığı yanı sıra histopatolojik olarak mast hücre sayısındaki artışın gösterilmesiyle konur. Plazma triptaz ve histamin artışı, idrarda prostaglandin D2 ve histamin metabolitlerinin gösterilmesi de tanıda kullanılmaktadır^{1,3,4}.

Ben-Amitai ve arkadaşları⁵ 180 pediatrik kutanöz mastositozlu vakasının %65'inde ÜP, %34.4'ünde mastositom varlığını belirtmişler, %92.7'sinin ilk iki yaşta tanı aldığını, bunların %12.8'ine yüzde kızarıklığın eşlik ettiğini bildirmişlerdir. Yine mastositomlu olguların

%33'ünde deri lezyonlarının vezikül ve büll şeklinde olduğunu ve bu lezyonların yaşamın ilk altı ayında başladığına dikkat çekmişlerdir. Hannaford ve arkadaşları⁶ çocukluk çağında kutanöz mastositozlu 173 vakanın, %51'inin mastositom, %47'sinin ÜP tanısını aldığını ve bunların %87'sinin tanıyı ilk altı ayda aldığını belirtmişlerdir. Yine yüzde kızarmanın, ÜP, mastositom, diffüz kutanöz mastositozlu vakalarda, sırasıyla %26, %29 ve %100 sıklıkta görüldüğünü, büllün ise %23, %31, %66 sıklıkta bulunduğunu belirtmişlerdir. Kiszewski ve arkadaşlarının⁷ 71 kutanöz mastositozlu vakasının %92'sinin bir yaşından önce, %75 ÜP, %17 mastositom ve %8 diffüz kutanöz mastositoz şeklinde tanı aldığını belirtmişlerdir. Türkiye'de Akoğlu ve arkadaşlarının⁸ yapmış olduğu 1 ay- 60 yaş aralığındaki 55 kutanöz mastositozlu olguyu içeren en kapsamlı çalışmada, kadın/erkek oranı 1,5/1 olarak saptanmış ve vakaların %41.8'inde lezyonların altı aydan önce başladığı belirtilmiştir. Munro ve Farr⁹ iki vakalarında saçlı deride aynı bölgede tekrarlayan seröz içeriği olan soliter lezyonların, daha sonra biyopsilerle soliter mastositom tanısını aldığını bildirmişlerdir. Literatüre benzer şekilde vakamızdaki kırmızı-kahverengi makülopapüler deri lezyonları yaşamının ikinci ayında, önce gövdede başlamış ve giderek artış göstermişti. Daha çok soliter mastositom ve diffüz kutanöz mastositomun bulgusu olmakla birlikte, vakamızda saçlı deride yineleyen geçici büllöz lezyonların, ÜP'nin bilinen lezyonlarının yanı sıra yer aldığı düşünüldü.

Sistemik semptomlardan ishal ve karın ağrısı çocukluk çağı mastositozlu vakaların %40'ında, yüzde kızarma atakları, hipotansiyon ve şok tablosu %20-65'inde görülmektedir. Kemik iliği tutulumu pediatrik yaş grubunda seyrek^{3,4}. Kemik iliği biyopsisinin anemi, lökositoz, eozinofili, kemik ağrısı, hepatosplenomegali veya lenfadenopati varlığında yapılması önerilmektedir^{1-3,4}. Shaffer ve arkadaşları¹⁰ ÜP'li üç yaşındaki bir olguda sistemik tutulumun tekrarlayan senkop ve anafaksi şeklinde klinik belirti verdiğini belirtmişler, erken sistemik tutulumun tanısı için girişimsel tarama tetkiklerinin yapılmasını önermişlerdir. Bizim vakamızda sistemik tutulumu düşündürülen belirgin bir bulgu olmamakla birlikte, hafif hepatomegalisinin, tekrarlayan yüzde kızarma ataklarının ve nöbetlerinin olması sistemik tutulum olabileceğini akla getirdi ve yapılan kemik iliği incelemesi ile kemik iliği tutulumu dışlandı.

Literatürde, ÜP ile nöbet birlikteliği az sayıda vakada bildirilmiştir. Pehlivanidis ve arkadaşları¹¹ on yaşındaki bir vakada, baş ağrısı, yüzde kızarma, periferik siyanoz ve hipotansiyona eşlik eden yedi bilinç kaybı atağı ve ateşsiz dört tonik klonik nöbet bildirmişlerdir. Bu vakada EEG ve kranial MR'yi normal bulmuşlar, ikili antiepileptik tedaviye rağmen nöbetlerin durdurulamadığını ve bu nöbet, baş ağrısı ve bilinç kaybı ataklarının strese bağlı medyatör salınımı ile ilişki olabileceğini belirtmişlerdir. Vakamız acil servise yüzde kızarmanın eşlik ettiği status epileptikus tablosunda getirildiğinde taşikardisi dışında, vital bulguları normaldi. Öyküde iki afebril nöbetinin olması, EEG'sinde primer jeneralize epileptiform aktivite saptanması nedeniyle sodyum valproat tedavisi başlandı. İki ay sonra acil servise tekrar afebril nöbet ve yüzde kızarma atağı ile başvuran olgunun vital bulguları yine normaldi. Almakta olduğu antiepileptiğin kan düzeyi düşük bulunduğu için dozu artırıldı.

Beş yaş altında tanı alan ÜP'li vakalarda prognoz genellikle iyidir. Hastaların %50'si adolesan döneme kadar spontan remisyona uğrar¹. Heide ve arkadaşları⁴ on yaşına kadar hastaların %70'inde belirgin iyileşme beklendiğini, kaşıntı, yüzde kızarma, ürtikeryal döküntülerin varlığında H1 reseptör antagonistlerinin, yeterli yanıt alınmazsa mast hücre stabilizatörlerinin tedaviye eklenebileceğini ve topikal steroidlerin kullanılabilirliğini bildirmişlerdir. Anafaksi yaşayan vakalarda da enjektabl adrenalin kullanımının gerekliliğini vurgulamışlardır⁴. Kutanöz mastositozlu vakalara, mast hücrelerinden medyatör salınımına yol açacak aşırı sıcak-soğuk banyodan kaçınılması, derinin çeşitli nedenlerle sert şekilde ovuşturulmaması ve güneş ışığına uzun süreli maruz kalmaması aynı zamanda asetilsalisilik asit, tiamin, alkol, kodein, morfin gibi ilaçlar ve iyot içeren kontrast madde kullanımından kaçınılmasını önermişlerdir. Pehlivanidis ve arkadaşları¹¹ tekrarlayan nöbet ve bilinç kaybı olan olgularında hidrosizin ve doksepin ile tedavi sonrası iki yıllık izlemlerinde nöbetin gözlenmediğini ancak migren ataklarının devam ettiğini bildirmişlerdir. Vakamızda deri lezyonlarına ve tekrarlayan yüzde kızarma ataklarına yönelik olarak setirizin ve ketotifen

başlandı. Aileye medyatör salınımına yol açacak ilaçların listesi verildi ve önerilerde bulunuldu. Üç aylık izlemde deri bulgularında değişiklik gözlenmedi, ancak yüzde kızarma ataklarının süresinin kısaldığı görüldü.

Hastamızdaki afebril nöbetlerin yüzde kızarma atakları sonrasında görülmesi mast hücrelerinden salınan medyatörlerle ilişkili gibi görünmekle birlikte, fokal ve jeneralize nöbetlerle getirilmesi (ikinci nöbet parsiyel status epileptikus)ve EEG bulgularının olmasıyla ÜP ve afebril nöbet/epilepsi birlikteliğini düşündürmüştür. En doğru tanı izlem sürecinde ortaya çıkacaktır.

KAYNAKLAR

1. Grattan CE, Kabza B. Urticaria and mastocytosis. In: Burns TS, Cox N, Griffiths C (eds). Rook's Textbook of Dermatology (7th ed) Vol 3. Philadelphia: Blackwell Science, 2004: 4731-4737.
2. Schwartz LB, Huff T. Biology of mast cells. In: Middleton E, Reed CE, Ellis EF, Adkinson NF, Yunginger JW (eds). Allergy: Principles and Practice (5th ed). New York: Mosby, 1998: 261-276.
3. Carter MC, Metcalfe DD. Paediatric mastocytosis. Arch Dis Child 2002; 86: 315-319.
4. Heide R, Tank B, Oranje AP. Mastocytosis in childhood. Pediatr Dermatol 2002; 19: 375-381.
5. Ben-Amitai D, Metzker A, Cohen HA. Pediatric cutaneous mastocytosis: a review of 180 patients. Isr Med Assoc J 2005; 7: 320-322.
6. Hannaford R, Rogers M. Presentation of cutaneous mastocytosis in 173 children. Australas J Dermatol 2001; 42: 15-21.
7. Kiszewski AE, Duran-Mckinster C, Orozco-Covarrubias L, et al. Cutaneous mastocytosis in children: a clinical analysis of 71 cases. J Eur Acad Dermatol Venereol 2004; 18: 285-290.
8. Akoglu G, Erkin G, Cakir B, et al. Cutaneous mastocytosis: demographic aspects and clinical features of 55 patients. J Eur Acad Dermatol Venereol 2006; 20: 969-973.
9. Munro CS, Farr PM. Solitary mastocytoma causing recurrent blistering in infancy. Arch Dis Child 1992; 67: 1038-1039.
10. Shaffer HC, Parsons DJ, Peden DB, Morrell D. Recurrent syncope and anaphylaxis as presentation of systemic mastocytosis in a pediatric patient: case report and literature review. J Am Acad Dermatol 2006; 54 (Suppl): S 210-213.
11. Pehlivanidis C, Fotoulaki M, Boucher W, et al. Acute stress-induced seizures and loss of consciousness in a ten-year-old boy with cutaneous mastocytosis. J Clin Psychopharmacol 2002; 22: 221-224.