

ERİTEMA MULTIFORME OLGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

EVALUATION OF CASES WITH ERYTHEMA MULTIFORME

Meda KONDOLOT, Funda ÇİPE, Serap ÖZMEN, Zafer ARSLAN

Dr. Sami Ulus Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Çocuk Allerji Kliniği
ANKARA

Yazışma Adresi:
Dr. Meda KONDOLOT
Örnektevler Mah. Menekşe Sok.
Gül Apt. No: 2/4 Kocasinan
KAYSERİ
E-posta:
medakondolot@yahoo.com

ÖZET

Giriş ve Amaç: Eritema multiforme (EM) her yaşta görülebilen, genellikle infeksiyonlara ve ilaçlara bağlı gelişen, deri ve müköz membranları tutan akut inflamatuvar hipersensitivite reaksiyonudur. Pediatrik yaş grubunda çok az seri bildirilmiştir. Bu çalışmada kliniğimizde EM tanısıyla izlenen olguların değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Hastalar ve Yöntem: Temmuz 2003 - Haziran 2004 tarihleri arasında EM ön tanısı ile yatırılarak izlenen 16 olgu; klinik bulgular, etyoloji, tedavi şekli ve hastalığın seyri açısından retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular ve Sonuçlar: 11 erkek, 5 kızdan oluşan olgu grubumuzda 8 ay-16 yaş (ortalama 5.7 yaş 53.1 ay) arasında değişiyordu. 13 olguda (% 81.2) tutulum deriye sınırlı iken, üçünde (%18.8) mukozal tutulum da eşlik ediyordu. Olgularımızın EM lezyonlarının etyolojisinde ilk sırada enfeksiyonlar, daha sonra ilaçlar yer alırken, bir olgunun aşı sonrasında geliştiği tespit edildi. Olguların %18.8'de ise etyolojiye yönelik bir neden saptanamadı. Lezyonları şüpheli olduğu için 3 olguda cilt biyopsisi yapıldı. Patolojik inceleme sonucu birinde EM, diğer ikisinde ise lökositoklastik vaskülit ve süperfisiyel perivasküler dermatit ile uyumlu idi. Tüm olgulara antihistaminik; 9 olguya buna ek olarak steroid ve 5 olguya ise ek olarak klaritromisin tedavisi verildi.

Sonuç olarak pediatrik olgularda enfeksiyonlar ve eş zamanlı ilaç kullanımı nedeniyle EM etyolojisi çoğu zaman aydınlatılamamaktadır. Lezyonların tipik olmadığı, tanısı şüpheli olgularda cilt biyopsisi faydalı olmaktadır. Steroid tedavisi halen tartışmalı olmasına rağmen dramatik olarak gelişen olgularda erken ağır ve ciddi seyirli başladığında prognozu iyi yönde etkileyebilir.

Anahtar Sözcükler: Çocukluk çağı, eritema multiforme, etyoloji.

ABSTRACT

Introduction: Erythema multiforme (EM) is an acute inflammatory hypersensitivity reaction of skin and mucous membranes that usually develop due to infections and drugs and can be seen in all age groups. Few studies has been reported in childhood. In this study we aimed to evaluate the patients with EM in our clinic.

Material And Method: 16 patients who were hospitalized with diagnosis of EM between July 2003-June 2004 were evaluated retrospectively in terms of clinical findings, etiology, treatment and prognosis.

Results and Discussion: Eleven male (68.8%) and 5 female patient were enrolled and the age range was between 8 months -16 years (mean 5.7 years c 53.1 month). While the lesions were limited to the skin in 81.2% of the patients, mucosal involvement was accompanied in 18.8% of the patients. Underlying etiological factors of EM were mostly infections followed by drugs and vaccination in only one patient. However, in 18.8% of the patients, no definitive cause was determined. Skin biopsies were taken in 3 patients with suspicious lesions. Pathological examinations revealed EM, leukocytoclastic vasculitis and superficial perivascular dermatitis respectively in these patients. While all patients received systemic antihistaminic, 9 of them were given steroid and five were given clarithromycin additionally.

It is sometimes difficult to determine the etiology of EM in pediatric patients because of infections and drug usage at the same time. Skin biopsy may be done in patients with uncertain lesions for the differential diagnosis of EM. Although steroid therapy is still debated in treatment of EM, it may be useful in the treatment of severe patients.

Key Words: Childhood, etiology ,erythema multiforme.

GİRİŞ

Eritema Multiforme (EM) belirleyici deri lezyonları ile karakterize bir akut aşırı duyarlılık reaksiyonudur. Genelde kendini sınırlayan bir hastalık olmakla birlikte Stevens-Johnson Sendromu (SJS) ve toksik epidermal nekrolize (TEN) kadar gidebilen bir spektruma sahiptir. Patofizyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır ancak antijenik bir uyarıya karşı hücre aracılı immün cevabın oluşturduğu keratinosit hasarı olarak tariflenir. Eritema mutiforme etiyojisinde en önemli rolü enfeksiyonlar alırken, SJS ve TEN'de ilaçlar ön plandadır. Diğer nadir EM nedenleri arasında; aşılama, lösemi, lenfoma, radyasyon, güneş ışığı, soğuk gibi etkenler sayılabilir (1-8). Olguların yaklaşık yarısında etyolojide bir neden bulunamayabilir (2).

Pediyatrik yaş grubunda çok az seri bildirilmiştir. Takibinde semptomatik tedavi esas olup steroid tedavisi halen tartışmalıdır (1). Bu çalışmada kliniğimizde Temmuz 2003 - Haziran 2004 tarihleri arasında EM tanısı ile yatırılarak izlenen olgular retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

HASTALAR VE YÖNTEM

Temmuz 2003 - Haziran 2004 tarihleri arasında belirleyici deri lezyonları ve klinik tablo ile EM tanısı konularak yatırılan 16 olgunun dosya bilgileri klinik, laboratuvar özellikleri, etiyojik faktörler, tedavi şekli ve döküntü süresi açısından geriye dönük olarak incelendi. Tüm olguların tam kan sayımı, periferik yayma, eritrosit sedimentasyon hızı, c-reaktif protein, anti

streptolizin O titresi, boğaz kültürü, etiyolojiye yönelik viral serolojiler (Herpes simpleks virus (HSV), hepatit A, B, C, insan immün yetmezlik virüsü (HIV), Adenovirüs, Ebstein-Barr virus (EBV), Sitomegalovirus (CMV)), mikoplazma pnömonia serolojisi ve biyopsi sonuçları değerlendirildi.

Bulguların SPSS 11.5 bilgisayar programı kullanılarak ortalama değerleri alınıp yüzdeleri belirlendi.

BULGULAR

Çalışmaya yaşları 8 ay - 16 yaş (ortalama 5.7 yaş 53.1 ay) arasında değişen 16 olgu alındı. Olguların %68.8 (n=11)'ini erkekler oluşturuyordu.

Olguların 13'ünde (%81.2) sadece deri tutulumu varken, 3'ünde (%18.8) birlikte mukoza tutulumu da eşlik ediyordu. Olguların demografik özellikleri ve EM'nin etyolojik, prognostik ve tedavi verileri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Etiyolojiye yönelik yapılan değerlendirmede en sık olarak enfeksiyonlar tespit edildi (Tablo 2). Enfeksiyon etkenleri arasında mikoplazma pnömonia (n=1), A grubu beta hemolitik streptokok (n=1) ve adenovirüs

(n=1) saptandı, İYE olan hastanın idrar kültüründe ise E.coli üredi. İki olguya akut otitis media ve bir olguya tonsilit tanısı ile başka bir merkezde antibiyotik tedavisi başlanmıştı ve sonrasında döküntüleri çıkmıştı. Olguların etiyolojik sınıflandırmaları tablo 2'de görülmektedir.

İlaçlar arasında antiepileptikler (fenobarbital, karbamazepin) ve antibiyotikler (TM-SMX, sefaklor, amoksisilin-klavunik asit) etken olarak tespit edildi. Antiepileptik kullanan 2 olguda ilaç kullanımından 3 hafta sonra, ÜSYE nedeniyle antibiyotik tedavisi alanlarda ise 5±2 gün sonra, TM-SMX kullanan bir olguda 3 gün sonra döküntüler ortaya çıkmış, bir olguda ise kızamık ve hepatit B aşısı uygulamasından 7 gün sonra döküntü bildirilmişti.

Lezyonları şüpheli olduğu için biyopsi yapılan 3 olgudan birinde EM, diğerlerinde lökositoklastik vaskülit ve süperfasiyal perivasküler dermatit tespit edildi.

Tedavi olarak olguların tümüne antihistaminik tedavi başlandı. Bunun yanında, mukozal tutulumu olan ve deri lezyonları ağır olan 9 olguda tedaviye steroid eklendi. Enfeksiyon bulguları olan 5 olguya (2 otitis

Tablo 1. Olguların demografik özellikleri ve eritema multiformenin etiyolojik, prognostik ve tedavi sonuçları

Yaş / Cins	Mukozal tutulum	Etyoloji	Seroloji	Tedavi	Döküntü süresi	Biyopsi
5 yaş / E	+	ÜSYE	Negatif	AH + S	10 gün	-
16 ay / E	-	İlaç (TM-SMX)	Negatif	AH	?	-
7 yaş / E	-	İlaç (fenobarbital)	Negatif	AH + S	7 gün	-
2 yaş / E	-	ÜSYE	Negatif	AH	8 gün	-
6 yaş / E	-	?	Negatif	AH	20 gün	LKV*
7 yaş / E	+	İlaç (karbamazepin)	Negatif	AH + S	12 gün	EM
2 yaş / E	-	Otit + sefaklor	Negatif	AH + S + KL	7 gün	-
4 yaş / E	+	ÜSYE	Adenovirus	AH + S	10 gün	-
8 Yaş / E	-	Tonsilit+amok-klav	Negatif	AH + S + KL	10 gün	-
9,5 ay / E	-	Aşılama	Negatif	AH + S	7 gün	-
16 yaş / K	-	?	Bakılmadı	AH + S	5 gün	-
13 yaş / E	-	Otit + amok - klav	Negatif	AH + KL	5 gün	SPD**
9 yaş / K	-	Rinofarenjit	Negatif	AH + KL	10 gün	-
2 yaş / K	-	?	Negatif	AH	7 gün	-
8 ay / K	-	İYE	Negatif	AH + S + amikasin	7 gün	-
7 yaş / K	-	Pnömoni	Mikoplazma	AH +KL	7 gün	-

* Lökositoklastik vaskülit, ** Süperfasiyal perivasküler dermatit
AH:antihistaminik S:steroid KL:klaritromisin
İYE: İdrar yolu enfeksiyonu ÜSYE: Üst solunum yolu enfeksiyonu

Tablo 2. Hastaların etyolojik sınıflandırılması

Etyoloji	n (%)
Enfeksiyon	6 (37,5)
Enfeksiyon + antibiyotik (sefaklor, amoksisilin - klavunik asit)	3 (18,8)
İlaç (fenobarbital, karbamazepin, TM-SMX)	3 (18,8)
Aşı (kızamık + Hepatit B aşısı)	1 (6,3)
Belirlenemeyen	3 (18,8)

media, 1 tonsilit, 1 rinofarenjit ve ALL tanısı ile izlenen pnömonisi olan bir olgu klaritromisin başlandı. ALL tanısı ile izlenen olgunun mikoplazma pnömonia serolojisi pozitif bulundu. Uygulanan tedaviler ve süreleri tablo 3'de gösterilmiştir.

İzlemede, lokositoklastik vaskülit ve süperfasyal perivasküler dermatit dışındaki olguların döküntüleri 5-12 gün (ortalama 8.2 ± 2 gün) arasında düzelmiştir.

Tablo 3. Olgularımıza uygulanan tedaviler ve kullanım süreleri

Tedavi	n(%)
Antihistaminik	16 (100)
Steroid (1 mg/kg/gün)	9 (56,3)
Kullanım süresi:	2-11 gün (ortalama $5,7 \pm 2,5$ gün)
Diğer (klaritromisin)	5 (31,3)

TARTIŞMA

Eritema multiforme (EM), genelde kendini sınırlayan bir hastalık olmakla birlikte Stevens-Johnson Sendromu (SJS) ve toksik epidermal nekrolizise (TEN) kadar gidebilen bir spektruma sahiptir (1-5). 10-30 yaşları arasında sık görülür (5). Eritema multiforme etiyolojisinde en önemli rolü enfeksiyonlar ve ilaçlar oynamaktadır (1,2,6,8). Tipik deri bulgusu; eritematöz bir dış tabaka, iç kısmında soluk bir halka ve kırmızımor koyu renkli bir merkezden oluşan hedef lezyon olarak tarif edilir. Bununla birlikte lezyonların morfolojisi oldukça değişkendir; eritematöz makül, papül, vezikül, bül veya ürtiker benzeri plaklar şeklinde olabilir. Genellikle üst ekstremitelerin ekstansör yüzünden ani olarak başlayıp bacaklara, gövdeye ve yüze yayılabilen simetrik döküntülerle karakterize olup

yanma hissi veya kaşıntı da olabilir. Eritema multiforme cilt lezyonlarına eşlik edebilen bir veya daha fazla mukozal tutulum olabilir. Sıklıkla oral mukoza tutulur, ancak göz (kemozis, lakrimasyon gibi) ya da genital bölge tutulumu da görülebilir (1,5). Bizim 2 olgumuzda oral mukoza tutulumu 1 olgumuzda ise kemozis vardı. Başlangıçta ürtikere benzese de döküntüler 24 saat içinde solmaz ve aynı yerde sabit kalır (5). Eritema multiformenin tanısı, belirleyici deri lezyonları ile klinik olarak konulabilmesine rağmen bazı ürtiker ve vaskülit formları ile karışabilmektedir. Bu nedenle şüpheli olgularda biyopsi yapılması ayırıcı tanıda yararlı olabilir. Bizim hastalarımızın ikisinde cilt biyopsisi ile lökasitoklastik vaskülit ve süperfasyal perivasküler dermatit tanısı konulmuştur.

Eritema multiformenin patofizyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır, ancak antijenik bir uyarıya karşı hücre aracılı immün cevabın oluşturduğu keratinosit hasarı olarak tariflenmiştir. Aktive mononükleer hücreler ve keratinositlerden salınan sitokinler epidermal hücre hasarına neden olabilmektedirler. Mikroskopik bulguları dermoepidermal lenfosit infiltrasyonu ve diskeratotik keratinositlerin görülmesidir (2,5,8).

Etyolojide enfeksiyöz etkenler içinde en sık Herpes Simpleks virusu görülür ve rekürrenslerin de nedenidir. Mikoplazma pnömonia, A grubu streptokoklar, Mikobakterium tuberkulozis, hepatit A, B, C virusları, HIV, EBV, CMV, enteroviruslar, mantarlar ve parazitler diğer enfeksiyöz etkenlerdir (1,3,5,6,8). Bizim çalışmamızda literatür bilgisi ile uyumlu olarak etiyolojide en sık enfeksiyonlar tespit edildi. Mikoplazma pnömonia, A grubu streptokok, adenovirus ve E.coli birer olguda olmak üzere tespit edebildiğimiz etkenlerdi. Leaute-Labreze C ve ark.'nın çalışmasında pediatrik yaş grubunda enfeksiyon etkenleri içinde en sık HSV tespit edilirken (1) biz hiçbir hastamızda HSV düşündürecek lezyon ya da seroloji pozitifliği saptamadık. Buda hasta sayımızın sınırlı olmasından kaynaklanabilir. Bu nedenle de çocuklarda EM ile ilgili bilgilerin yenilenmesi için daha geniş serilerde verilere ihtiyaç vardır.

Antikonvülzanlardan; fenitoin, fenobarbital, kar-

bamazepin, lamotrijin, valproik asit, antibiyotiklerden ise penisilinler, sulfonamidler, izoniazid, kinolonlar, sefaklor, TM-SMX başta olmak üzere pek çok ilaç EM ile ilişkili bulunmuştur (2,3,6,8). Bizim hastalarımızda etyolojide tespit edilen ilaçlar fenobarbital, karbamazepin ve TM-SMX idi. Antibiyotik tedavisi (sefaklor, amoksisilin-klavunik asit) alan 3 olguda aynı zamanda ÜSYE olduğundan etyolojide ilaç ya da enfeksiyon ayrımı yapılamadı. Ancak dikkat çekici olan 3 hastada da ÜSYE semptomları ve antibiyotik kullanımından 3-7 gün sonra döküntüler görülürken, antiepileptiklerin kullanımından ortalama 3 hafta sonra EM lezyonlarının görülmesiydi. Enfeksiyon ve ilaç ilişkili EM patogenezindeki farklılıkların (8,9) bu süreçte rolü olduğu düşünüldü.

İlaç ilişkili EM'nin genellikle ilaç alımından 1-3 hafta sonra ortaya çıktığı bildirilmiştir (6,9). İlaçların ya da metabolitlerinin haptent rolü oynayarak keratinositlerin yüzeyine yapışıp onları antijenik hale getirdiği düşünülmektedir. Ayrıca detoksifikasyon sistemindeki genetik defektlerde patogeneze rol almaktadır. Bu nedenle genetik yatkınlık ve ilaçların detoksifikasyon sistemindeki değişiklikler ilaç alımı ile döküntünün ortaya çıkması arasındaki süreyi etkileyebilir (8,9).

Ayırıcı tanıda; ürtiker, ürtikeryal vaskülit, ilaç reaksiyonu, Kawasaki hastalığı, pemfigus, SJS, TEN, fiks ilaç erüpsiyonu, Behçet hastalığı, linear IgA dermatozu düşünülmelidir (1,5,8,10).

Eritema multiforme şüphelenilen vakalarda cilt biyopsisi yapılmalıdır. Bizim 2 olgumuzda cilt biyopsisinde lökositoklastik vaskülit ve süperfasyal perivasküler dermatit tanısı konulmuştur.

Eritema multiforme de lezyonlar genellikle 2 hafta içinde sekelsiz olarak iyileşir, tedavi destekleyicidir. Antihistaminikler semptomatik rahatlama sağlayabilir ancak hastalığın seyrini etkilemez (5). Lokal cilt bakımında sıvı antiseptikler (%0.05'lik klorheksidin) kullanılabilir. Mukozal tutulum varlığında destekleyici tedavinin göz ve dermatoloji bölümleriyle birlikte yürütülmesi faydalıdır (1,5,8). Antibiyotik tedavisi Mikoplazma pnömonia enfeksiyonu ve sekonder bakteriyel enfeksiyon dışında gerekli değildir (1). Düşük doz oral asiklovir'in HSV ilişkili rekürren EM de etkili olabildiği bildirilmiştir (5).

EM'de steroid tedavisi tartışmalıdır (8,9,11,12). Ancak EM kliniği hafiften ağıra kadar ilerleyen (EM, SJS, TEN) bir spektrumda olduğu ve seyri tahmin edilemeyeceği için ağır ve dramatik görünen olgularda, HSV enfeksiyonuna ilişkin bulgu yoksa antihistaminik yanısıra erken başlanan steroid tedavisinin semptomları azaltmak ve lezyonların yayılmasını geciktirmede yararlı olabileceği düşünülmüştür. Biz de steroid tedavisi başladığımız 9 olguda tedaviye iyi yanıt aldık. Deri ve mukoza tutulumlarının daha ağır duruma gelmemesinin erken başlanan steroid tedavisine bağlı olabileceği düşünüldü. İlaç ilişkili EM olgularında sorumlu ilacın kullanılması yasaklanmalı ve bu durum hastanın kayıtlarına geçirilmelidir. Bu çalışmada EM'nin genellikle enfeksiyon ve ilaç tedavisi sonrası gelişen benign ve kendiliğinden düzelen bir cilt lezyonu olmakla birlikte, ağır vakalarda steroid tedavisinin uygulanabileceği, şüphe duyulan olgularda cilt biyopsisi ile ayırıcı tanıya gidilmesinin gerekebileceği sonucuna varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Leaute-Labreze C, Lamireau T, Chawki D, Maleville J, Taieb A. Diagnosis, classification and management of erythema multiforme and Stevens Johnson syndrome. Arch Dis Child 2000; 83: 347-352.
2. Ulaş Ü. Çocuklarda görülen ilaç döküntüleri. Türk Dermatoloji Dergisi 2007; 1: 15-20.
3. Akman A, Alpsoy E. Eritema Multiforme, Steven-Johnson Sendromu Ve Toksik Epidermal Nekroliz (lyell Sendromu). Türkiye Klinikleri Acil Tıp Dergisi 2006; 2: 6-15.
4. Roujeau JC. What is going on in erythema multiforme? Dermatology 1994; 188: 249-250.
5. Morelli JG. Erythema Multiforme. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF(eds): Nelson Textbook of Pediatrics, 18th ed. Philadelphia 2007: 2685-2687.
6. Forman R, Koren G, Shear NH. Erythema multiforme, Steven

- Johnson Syndrome and toxic epidermal necrolysis in children: a review of 10 year's experience. *Drug safety* 2002; 13: 965-972.
7. Kaur S, Handa S. Erythema multiforme following vaccination in an infant. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2008; 74: 251-253.
 8. Serdaroglu S, Uysal S. Eritema multiforme. *Dermatose* 2002; 1: 9-15.
 9. Al-Johani KA, Fedele S, Porter SR. Erythema multiforme and related disorders. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2007; 103: 642-654.
 10. Weston WL, Morelli JG, Rogers M. Target lesions on the lips, childhood herpes simplex associated with erythema multiforme mimics Steven Johnson syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37: 848-850.
 11. Kakourou T, Klontza D, Soteropoulou F, Kattamis C. Corticosteroid treatment of erythema multiforme major (Stevens-Johnson syndrome) in children. *Eur J Pediatr* 1997; 156: 90-93.
 12. Rasmussen JE. Erythema multiforme in children. Response to treatment with systemic corticosteroids. *Br J Dermatol* 1976; 95: 181-186.