

D-Dimer Düzeyinin Akut İnfantil Hemorajik Ödemde Prognostik Önemi

Prognostic Importance of D-Dimer Level in Acute Infantile Hemorrhagic Edema

Öner Özdemir, Osman Avcı*, İlke Mungan Akın*, Derya Büyükkayhan*

Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Sakarya, Türkiye

*Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye



Anahtar kelimeler

Akut infantil hemorajik ödem, fibrin, fibrin/fibrinogen yıkım ürünleri, vaskülit, purpura, schönlein-henoch, prognoz

Keywords

Acute infantile hemorrhagic edema, fibrin, fibrin/fibrinogen degradation products, vasculitis, purpura, schönlein-henoch, prognosis

Geliş Tarihi/Received : 17.08.2013

Kabul Tarihi/Accepted : 03.03.2015

DOI:10.4274/jcp.69775

Yazışma Adresi/Address for Correspondence:

Dr. Öner Özdemir, Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Sakarya, Türkiye
Tel.: +90 264 444 54 00

E-posta: ozdemir_oner@hotmail.com

©Güncel Pediatri Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

Bu makale "Creative Commons Atıf-GayriTicari-Türetilemez 4.0 Uluslararası Lisansı (CC BY-NC 4.0)" ile lisanslanmıştır.

Öz

Akut infantil hemorajik ödem purpurik döküntü, ateş ve ödem triadı ile karakterizedir. Hastalık; gürültülü bir başlangıca, selim bir seyre ve birkaç haftada kendiliğinden iyileşebilen bir karaktere sahiptir. İki yaşından küçük çocuklarda görülmesi, kutanöz lezyonların büyüklüğü ve çoğunlukla deriye sınırlı olması, gastrointestinal ve renal tutulumun genellikle olmaması, tekrarlamının çok seyrek görülmesi Henoch-Schönlein purpuradan ayırt ettirici özellikleridir. Hastamızda tipik akut infantil hemorajik ödem bulgularının görülmesinin yanında başlangıçta D-dimer seviyelerinin ölçülemeyecek kadar yüksek saptanması dikkatimizi çekti. Tedavinin seyri sırasında klinik iyileşmeyle paralel giden D-dimer seviyesinde belirgin düşme ve tedavinin sonunda normal düzeye dönme; şimdiye kadar bildirilmemiş olduğundan sunulması uygun görüldü. Hastalığın bilindiği gibi özgün tedavisi bulunmamaktadır. Antihistaminikler ve sistemik kortikosteroidlerin kullanımı tartışmalı ve hastalığın seyrini değiştirmedeği bildirilmiştir. Fakat hastamız özellikle sistemik kortikosteroidlere iyi cevap vermiş olup, bu cevap D-dimer düzeyi ile ilişkili görünmektedir. D-dimer düzeyinin hastalığın şiddetini ve tedaviye cevabını izlemede bir gösterge olabileceğine inanmaktayız.

Abstract

Acute infantile hemorrhagic edema is characterized by a triad of purpuric rash, fever and edema. The disease has a fulminant onset, a benign course and spontaneous resolution in a couple of weeks. It differs from Henoch-Schönlein purpura with several features such as being seen at less than 2 years of age, size of cutaneous lesion and mostly being limited to skin, rare recurrence and gastrointestinal-renal involvement. Our patient had typical acute infantile hemorrhagic edema symptoms and undetectably high D-dimer levels at the beginning. During the course of treatment, the patient's D-dimer level diminished dramatically and it went back to normal by the end of the therapy. Since this observation has not been reported before, it was considered appropriate to present. It is known that there is no specific therapy to this disease. The use of antihistaminics and systemic corticosteroids are debatable and they were reported not to change the course of disease. However, our patient responded well to systemic corticosteroid therapy, and this is seen in decreased D-dimer level. We believe that D-dimer level may be a follow-up marker for the severity of the disease and response to the therapy.

Giriş

Akut infantil hemorajik ödem (AİHÖ) büyük purpurik döküntüler, ateş ve ödem triadı ile karakterize derinin lökositoklastik vaskülitidir (1,2). Hastalık; gürültülü bir başlangıca, selim bir seyre ve birkaç haftada kendiliğinden iyileşen bir karaktere sahiptir (1-4). İki yaşından küçük çocuklarda görülmesi, kutanöz lezyonların büyüklüğü ve çoğunlukla deriye sınırlı olması, gastrointestinal ve renal tutulumun genellikle olmaması, tekrarlamının çok seyrek görülmesi Henoch-Schönlein purpuradan ayırt ettirici özellikleridir (1,2).

AİHÖ 1913'te Snow (5) tarafından 'el ve ayakların purpura, ürtiker ve anjiyonörotik ödemi' adı ile ilk defa tarif edilmiş olup, sonraki yıllarda 'Finkelstein hastalığı, Seidlmayer sendromu veya purpura en cocarde avec oedema' gibi farklı isimlerle birçok olgu rapor edilmiştir (6). Literatürde günümüze kadar bildirilen olgu sayısı 120'den fazladır. Ülkemizde ise, bildirilen olgu sayısı 30'dan fazladır. Hastalık yenidoğanda ve 8 yaşındaki bir çocukta bildirilmekle beraber genellikle 4-24 ay arasındaki çocuklarda görülmektedir (7).

Hastalığın etiyojisi kesin olmamakla beraber, hastaların %75'inde üst solunum yolu veya üriner sistem enfeksiyonu hikayesi bulunmaktadır (3,4). Yine bazı hastalarda yakın zamanda geçirilmiş enfeksiyon, ilaç alımı ve/veya immünizasyon öyküsü de suçlanmıştır (2). Enfeksiyon ajanları içinden lökositoklastik vaskülit ile ilişkisi en iyi bilinen patojenler; A grubu β -hemolitik streptokoklar, Stafilokokus aureus, Mikobakterium lepra, Hepatit B virüsü, Hepatit C virüsü, insan bağışıklık eksikliği virüsü, Sitomegalovirüs (CMV), Escherichia coli, Campylobacter sputarum/mukosalis ve rotavirüs'tür (8). Lökositoklastik vaskülite yol açtığı iddia edilen ilaçlar arasında antibiyotikler (penisilin, sulfonamid), bazı nonsteroid antienflamatuvar ilaçlar ve tiazidler vb. literatürde bildirilmiştir (2).

Hastamızda tipik AİHÖ bulgularının görülmesinin yanında başlangıçta D-dimer seviyelerinin ölçülemeyecek kadar yüksek saptanması ve tartışmalı metilprednizolon tedavisine iyi cevap dikkatimizi çekti. Tedavinin seyri sırasında klinik iyileşmeyle paralel giden D-dimer seviyesinde belirgin düşme ve tedavinin sonunda normal düzeye dönme; şimdiki kadar bildirilmemiş olduğundan sunulması uygun görüldü.

Olgu Sunumu

On sekiz aylık kız hasta, 3 gün önce başlayan ayaklarda şişlik ve 2 gün önce başlayan bacaklarda döküntüsü nedeniyle başvurdu. Öyküsünde daha önce benzer şikayetlerinin olmadığı, hastanın 5 gündür burun akıntısı, öksürük ve karın ağrısı şikayetlerinin bunlara eşlik ettiği öğrenildi. Prenatal öyküsünde özellik yoktu. Sezaryen ile 3,500 gr doğup, postnatal morarması olması nedeniyle bir hafta hastanede yattığı öğrenildi. Aile öyküsünde özellik saptanmadı, ilaç kullanımı yoktu, aşıları sağlık ocağından takipli ve tamdı.

Fizik muayenede genel durumu iyi, şuuru açık, ateşi ve tansiyon normal sınırlarda idi.

Bilateral alt ekstremitelerde ve sol elde belirgin ödem ile purpurik (yaygın ekimotik ve nadir peteşiyal) döküntüler (Resim 1a, 1b) saptanması dışında, diğer sistem muayeneleri doğaldı. Ekimozun yer yer boyutları 5x3 cm boyutlarına ulaşıyordu. Hastaneye kabulünden önce dış merkezde yapılan laboratuvar incelemelerinde; hemoglobulin (Hb): 9,7 g/dL; hematokrit (Hct): %28,5; beyaz kan hücresi (WBC): 5,700/mm³; trombosit (PLT): 323,000/mm³; sedimentasyon: 10 mm/saat ve C-reaktif protein (CRP): 5,26 ($\leq 0,8$) mg/dL idi. Yaygın damar içi pıhtılaşma şüphesinden uzaklaşmak için bakılan fibrinojen: 321 mg/dL; protrombin zamanı (PT): 14,8 sn; aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT): 32 sn; uluslararası düzeltme oranı (INR): 1,17 ve D-dimer: >9,999 (0-150) mg/dL olarak bulundu. D-dimer'in ölçülemeyecek kadar yüksek bulunması şaşırtıcıydı.



Resim 1. (a, b) Hastanın tedavi öncesinde uyluk ve bacak bölgelerindeki purpurik döküntülerinin görüntüleri, (c, d) Hastanın sistemik steroid (metilprednizolon) tedavisi sonrası purpurik döküntülerinde belirgin düzelmeye görülme

Ayrıca rutin biyokimya değerleri, tam idrar tetkik ve idrar sediment mikroskopisi normaldi. Yatışının 3. gününde artan karın ağrısı, aniden başlayan kusması ve takibinde bir gün sulu dışkılaması olan hastanın yapılan tüm batın ultrasonografisinde invajinasyon veya başka bir patolojiye rastlanılmadı. Rotavirüs incelemesi negatifti. Gaitada gizli kan pozitif saptandı fakat gaita mikroskopisinde özellik yoktu. Dermatoloji konsültasyonu istendi ve deri 'punch' biyopsisi yapılarak patolojiye gönderildi. Hastanın tedavisinde ilk 5 gün -2 mg/kg/gün- ve sonrasında 2 gün boyunca 1 mg/kg/gün dozunda metilprednizolon ve ek olarak hidrokortizon kullanıldı. Metilprednizolon tedavisinin 5. gününde gönderilen kontrol tetkiklerinde Hb: 10,6 g/dL; Hct: %30,5; WBC: 8,400/mm³; PLT: 513,000/mm³; D-dimer: 1,018 mg/dL; fibrinojen: 201 mg/dL; PT: 13,7 sn; aPTT: 34,1 sn; INR: 1,08; kanama ve pıhtılaşma zamanı normal, Antistreptolizin O: <25 IU/mL ve CRP: 0,52 mg/dL idi. Hepatit B virüsü, hepatit C virüsü, insan parvovirüs B19 immüoglobulin (Ig) M, anti-Epstein Barr virüs (viral kapsid antijen) IgM, anti-CMV IgM negatif olarak saptandı. D-dimer kısmen azalmış ama hala yüksekti.

Ayırıcı tanıda vaskülitik süreç açısından bakılan IgA: 106 mg/dL, IgE: 118 IU/mL, IgG: 886 mg/dL, IgM: 103 mg/dL, C3: 114 mg/dL, C4: 32,1 mg/dL, romatoid faktör: Negatif (<20 IU/mL), antinükleer antikor: Negatif, anti ds DNA: Negatif, antikardiyolipin/antifosfolipid antikorları: Negatif, anti-nötrofil sitoplazmik antikor profili: negatif saptandı. D-dimer seviyesi malignite, atriyal fibrilasyon, renal ve karaciğer yetmezlikleri gibi durumlarda da patolojik olarak artabilir. Fakat hastamızın klinik ve laboratuvar bulguları bu hastalıkları düşündürmedi. Ayrıca D-dimer klinikte en sık yaygın damar içi koagülopati kadar arteriyal-venöz tromboemboli tanısı ve takibinde kullanılır. Bu nedenle alt ekstremitte venöz doppler ve tüm batın ultrasonografi tetkikleri yapılarak normal saptandı. Hastanın 7 günlük metilprednizolon tedavisi sonrası kontrol D-dimer: 377 mg/dL, fibrinojen: 222 mg/dL, gaitada gizli kan negatif saptandı. Deri punch biyopsisi sonucu lökositoklastik vaskülit olarak raporlandı. Biyopsi materyalinin direkt immünofloresan incelenmesinde: IgA ile yoğun olmak üzere, C3 ve fibrinojen ile perivasküler birikim saptandı. Klinik ve laboratuvar bulguları, hastalık seyri, tedaviye cevabı ve deri biyopsi sonucuna göre hastamızın AIHÖ tanısı

doğrulanmış oldu. Yatışının 7. gününde döküntüleri tamamen düzelen (Resim 1c, 1d) ve başka şikayeti olmayan hasta taburcu edildi. Taburculuktan 1 hafta sonrası bakılan en son kontrol D-dimer: 110 mg/dL olarak normal sınırlar içinde saptandı ve hasta takibe alındı (Hastadan bu sunum için "Bilgilendirilmiş Olur" alınmıştır).

Tartışma

AIHÖ genellikle 4-24 ay arası çocuklarda izlenen küçük damarların lökositoklastik vaskülitidir. İki önemli bulgusu yüz, kalça, kulak ve ekstremitelerde annüler ya da hedef tarzındaki purpurik lezyonlar ve yüz ve ekstremitelerde ödem varlığıdır. Genelde lezyonlar gövde dışında yerleşmiştir. İç organ tutulumu nadirdir; böbrekler etkilenmiş ise hematüri ve proteinüri; barsaklar etkilenmiş ise kanlı ishal izlenebilir. Hastamızda sistemik bulgular kısmen görülmüştür. İdrar tetkikleri normal olarak saptandığından böbrek tutulumu düşünülmemiş fakat gastrointestinal sistem tutulumuna bağlı gaitada gizli kan pozitifliği saptanmıştır. Ayrıca tipik döküntülerin, ödemin ve biyopsi bulgularının bulunması nedeniyle AIHÖ tanısı konulmuş ve en çok karışan Henoch-Schönlein purpuradan ayırt edilmiştir.

Hastamızda purpura öncesi üst solunum yolu enfeksiyonu ve yatışı esnasında başlayan akut gastroenterit benzeri bulgular olmasının yanında etiyopatogenezinde ilaç kullanımı dahil başka bir neden saptanamadı. İshalin son zamanlarda literatürde bildirilen rotavirüs enfeksiyonu ile ilişkisi tespit edilemedi (8). Yapılan tüm serolojik ve kültür tetkiklerinde de bir patojene rastlanamadı. Ayırıcı tanıda; meningokoksemi, septisemi, purpura fulminans, Kawasaki hastalığı ile eritema multiforme ve ürtiker gibi hastalıklar da laboratuvar ve klinik olarak dışlanmıştır (1,2).

D-dimer, koagülasyon sisteminin herhangi bir nedenle aktivasyonu ile çapraz bağlarla oluşan fibrin pıhtısının plazmin tarafından yıkılması sonucu oluşur (9). Arteriyal-venöz tromboemboli, yaygın damar içi koagülopati, malignite, enfeksiyon, orak hücreli anemi, atriyal fibrilasyon, renal ve karaciğer yetmezlikleri gibi durumlarda patolojik olarak D-dimer seviyesi artabilir. D-dimer klinikte en sık olarak venöz tromboemboli ve yaygın damar içi koagülopati tanısı ve takibinde kullanılır. Özellikle yaygın damar içi koagülopatisi

olan hastalarda diğer bozulan hematolojik parametreler yanında D-dimer seviyesi de artmaktadır (10). Hastamızda sadece D-dimer seviyesinin artmış olması, diğer parametrelerin normal olarak saptanması nedeniyle yaygın damar içi koagülopati düşünülmemiş olup, biyopsi sonucu da lökositoklastik vaskülit olarak raporlanmıştır. İlâveten, bu konuya yönelik ayırıcı tanı açısından yapılan doppler ve tüm batın ultrasonografi sonuçlarında trombo-emboli açısından patolojiye rastlanmamıştır. Sonuç olarak; hastamızdaki D-dimer yüksekliğinin lökositoklastik vaskülitte bağlı olarak mikroskopik düzeydeki damar hasarına sekonder olarak geliştiği düşünüldü.

D-dimer düzeyinin normal veya hafif artmış saptandığı olgulara daha önceki AİHÖ ile ilişkili bazı yayınlarda rastladık, fakat ölçülemeyecek kadar aşırı yüksekliği daha önce hiç bildirilmemiştir (11,12). Diğer purpura nedenleri ile AİÖH ayırıcı tanısında kullanılmış ama üzerine hiç yorum yapılmamış ya da artışı önemsenmemiş gözükmektedir. D-dimer seviyesinin düşünüldüğünde vaskülitik lezyonlarda artması makul görünmektedir. Vaskülitte adından anlaşılacağı gibi damar duvarı hasarı ve mikrotrombus oluşumu vb. beklenebilir. AİHÖ'de bir vaskülit türü olduğundan artması olağan karşılanmalıdır. Olgumuzda D-dimer seviyesi ölçülemeyecek düzeyde artmış ve tedaviyle normale inmiştir. Bu aşırı yükseklik tamamen kliniğin başlangıçtaki semptomlarının ağırlığı ile olgumuzda ilişkili gibiydi. Dolayısıyla D-dimer hem klinik olarak hastalığın şiddetini hem de özellikle steroid tedavisine cevabı iyi yansıtıyor gözükmektedir.

Hastalığın bilindiği gibi özgün tedavisi bulunmamaktadır. Hastalığın genelde 5-14 gün arasında spontan iyileşme ile sonuçlandığı bildirilse de bu sürenin 35 güne kadar uzadığı rapor edilmiştir (13). Antihistaminikler ve sistemik kortikosteroidlerin kullanımı tartışmalı ve hastalığın seyrini değiştirmedeği bildirilmiştir. Fakat bazı yayınlarda bu ilaçların kullanımının iyileşmeyi hızlandıracağı görüşü de belirtilmiştir (14-16). Sadece antihistaminiklerin kullanıldığı olgularda iyileşme 14 güne kadar uzamıştır (17). Hastamızda da 7 günlük kombine metilprednizolon ve antihistaminik tedavisi sonrası döküntüler tamamen kaybolmuş olup, D-dimer seviyesi tedavi öncesi çok yüksek değerlerde saptanmışken tedavi sonrasında tamamen normal bulunmuştur. Bu yönüyle sistemik kortikosteroid

ve antihistaminik kullanımının AİHÖ tedavisindeki yerinin önemi açısından tekrar değerlendirilmesi gerektiği kanısındayız.

Bundan başka; hastanın özellikle sistemik kortikosteroidlere cevabının D-dimer düzeyi ile ilişkili olduğunu düşünmekte ve D-dimer düzeyinin tedaviyi izlemede bir marker olabileceğine inanmaktayız. Olgumuz buna iyi bir örnek oluşturmakla beraber bunun daha sonra bildirilecek hasta serilerinde görülüp doğrulanması zorunludur.

Sonuç

AİHÖ'nün seyrinde hastalığın şiddetini ve tedaviye cevabını yansıtmada D-dimer düzeyi takibinin önemli olduğunu bu olgu düşündürmektedir. AİHÖ'nün 35 güne kadar uzayabildiği ve tekrarlayabildiği bilindiğinden hakkında çok şey bilinmeyen bu hastalıkta D-dimer düzeyinin prognostik marker olarak kullanılıp kullanılmayacağı diğer olgu serilerinde de değerlendirilip irdelenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Etik

Hasta Onayı: Sunum ve resimlerin kullanımı için aileden şifahi izin alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Osman Avcı, Öner Özdemir, Konsept: Öner Özdemir, İlke Mungan Akın, Derya Büyükkayhan, Dizayn: Öner Özdemir, İlke Mungan Akın, Derya Büyükkayhan, Veri Toplama veya İşleme: Osman Avcı, Öner Özdemir, Analiz veya Yorumlama: Öner Özdemir, İlke Mungan Akın, Derya Büyükkayhan, Literatür Arama: Osman Avcı, Öner Özdemir, Yazan: Öner Özdemir, İlke Mungan Akın, Derya Büyükkayhan.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Aydın K, Kendirci M, Utaş S, Üstünbaş HB, Kısaarslan AF. Acute hemorrhagic edema of infancy: A case report with mucosal and truncal involvement. Türkiye Klinikleri J Pediatr 1998;7:93-5.

2. Millard T, Harris A, MacDonald D. Acute infantile hemorrhagic edema. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:837-9.
3. Ince E, Mumcu Y, Suskan E, Yalcinkaya F, Tumer N, Cin S. Infantile acute hemorrhagic edema: a variant of leukocytoclastic vasculitis. *Pediatr Dermatol* 1995;12:224-7.
4. Tomaç N, Saraçlar Y, Türkteş İ, Ö K. Acute infantile hemorrhagic edema: case report. *Türkiye Klinikleri J Dermatol* 1995;5:138-41.
5. Snow IM. Purpura, urticaria, and angioneuritic edema of the hands and feet in a nursing baby. *JAMA* 1913;61:18-9.
6. Long D, Helm KF. Acute hemorrhagic edema of infancy: Finkelstein's disease. *Cutis* 1998;61:283-4.
7. Parlak AH, Kavak A, Alper M, Özyürek H, Kocabay K. Acute infantile hemorrhagic edema: report of a case. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2002;45:326-9.
8. Di Lernia V, Lombardi M, Lo Scocco G. Infantile acute hemorrhagic edema and rotavirus infection. *Pediatr Dermatol* 2004;21:548-50.
9. Blomback B, Hessel B, Hogg D, Therkildsen L. A two-step fibrinogen-fibrin transition in blood coagulation. *Nature* 1978;275:501-5.
10. Taylor FB, Jr., Toh CH, Hoots WK, et al. Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost* 2001;86:1327-30.
11. Sakallı Çakçak D, Çakçak B, Akman A, Güney SV, Başsorgun Cİ, Çiftcioglu MA. Case of Acute Infantile Hemorrhagic Edema Which Should be Considered in the Differential Diagnosis of Purpura. *Turk J Dermatol* 2008;2:84-6.
12. Epçaçan S OM, Tuncer O, Doğan M, Çaksen H. Acute infantile hemorrhagic edema in differential diagnosis of purpura. *Van Med J* 2007;14:31-4.
13. Jones EM, Callen JP. Collagen vascular diseases of childhood. *Pediatr Clin North Am* 1991;38:1019-39.
14. Taieb A, Legrain V. Acute hemorrhagic oedema of the skin in infancy. In: Harper J, Oranje A, Prose N (eds). *Textbook of Pediatric Dermatology*. Philadelphia: Blackwell Science; 2002. p. 1569-73.
15. Saraçlar Y, Tinaztepe K, Adalioglu G, Tuncer A. Acute hemorrhagic edema of infancy (AHEI)-a variant of Henoch-Schonlein purpura or a distinct clinical entity? *J Allergy Clin Immunol* 1990;86:473-83.
16. da Silva Manzoni AP, Viecili JB, de Andrade CB, Kruse RL, Bakos L, Cestari TF. Acute hemorrhagic edema of infancy: a case report. *Int J Dermatol* 2004;43:48-51.
17. Alp H, Artaç H, Alp E, Reisli İ. Acute infantile hemorrhagic edema: a clinical perspective (report of seven cases). *Marmara Medical Journal* 2009;22:155-61.