

WELLS SENDROMLU HASTADA DAPSONA BAĞLI METHEMOGLOBİNEMİ GELİŞİMİ: OLGU SUNUMU

DAPSONE-INDUCED METHEMOGLOBINEMIA IN A PATIENT WITH WELLS SYNDROME: A CASE REPORT

Orkide KUTLU*, Emek Özgür KOCATÜRK**, Kübra CÜRE**, Cuyan DEMİRKESEN***,
Hasan ERUZUN*, Tufan TÜKEK****

ÖZET

Amaç: Wells sendromu (eozinofilik sellülit), prodromal yanma veya kaşınmayla başlayan eritematöz papül, nodül, büller şeklinde, çeşitli morfolojilerde ve ciddiyette aylar, yıllar boyu persistan veya rekürren erüpsiyonlarla seyreden nadir bir inflamatuvar dermatozdur. Etiyoloji net olmamakla birlikte böcek ısırıkları, hematolojik bozukluklar, maligniteler, enfeksiyonlar ve çeşitli ilaçlarla ilgili bildirimler mevcuttur. Hastalığın klinik aktivitesiyle periferik kanda IL5, kan ve kemik iliğinde eozinofil seviyeleri arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir. Histopatolojik olarak akut dönemde dermiste ödem ve eozinofillerden zengin infiltrat, subakut dönemde kollagen bantları çevreleyen eozinofillerin degranülasyonu ile "alev figürleri" ve sonrasında alev figürleri etrafında fagositik histiositler ve dev hücreleri görülür; vaskülit bulguları yoktur. Burada akut farenjit sebebi ile antibiyotik kullanımı sonrası vücudunda yaygın ürtikeryal döküntüleri başlayan hastada Wells Sendromu tanısı koyduğumuzu ve dapson tedavisi sonrası methemoglobinemi gelişimini bildirmek istedik.

Olgu: 24 yaşında kadın, amoksisilin klavulanik asit tedavisi sonrası tüm vücutta yaygın ürtikeryal lezyonlar ile polikliniğimize başvurdu. Lezyonlar anüler görünümde, eritemli, merkezi soluk, endüre plaklar şeklinde olup oral metilprednizolon/setirizin/topikal mometazon tedavisiyle düzeldikten sonra nüks gelişmiş; 6 hafta süre ile kullanılan hidroksiklorokine direnç sebebi ile dapson başlanmıştı. 2x100 mg dapson tedavisinin 5. gününde şiddetli baş ağrısı, baş dönmesi, çarpıntı, hâlsizlik, huzursuzluk sonrası methemoglobin: % 5.10 saptanan hastada dapsona bağlı methemoglobinemi düşünüldü ve olgu destek tedavi ile takip edildi.

Sonuç: Wells sendromunda tedavinin temelini kortikosteroidler oluşturur; antihistaminikler, hidroksiklorokin, griseofulvin, dapson ve gereğinde immunsupresanlar (siklosporin, azotioprin, takrolimus) kullanılabilir. Dapson kullanan hastalar methemoglobinemi açısından yakından takip edilmeli ve gereğinde etkili bir şekilde tedavi edilmelidir.

Anahtar kelimeler: Eozinofilik sellülit; dapson; methemoglobinemi.

ABSTRACT

Wells syndrome (eosinophilic cellulitis), is a rare inflammatory dermatosis characterized by persistent/recurrent erythematous papules, nodules, blisters with various morphology and severity. Etiology is not clear, although insect bites, hematological disorders, malignancies, infections and various drugs have been reported. It has been shown that clinical disease activity is correlated with IL5 level/eosinophils in peripheral blood and bone marrow. Histopathological examination shows edema and eosinophil-rich infiltrate of dermis in acute period, "flame figures" via degranulation of eosinophils surrounding collagen bands in subacute period, phagocytic histiocytes and giant cells around the flame figures in remission period; vasculitis is not present. Herein we report a case with widespread urticarial eruptions after antibiotic use for acute pharyngitis diagnosed as Wells Syndrome and developed methemoglobinemia after dapson treatment.

Date received/Dergiye geldiği tarih: 28.03.2016 – Date accepted/Dergiye kabul edildiği tarih: 12.04.2016

* Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Bölümü,

** Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dermatoloji Bölümü,

*** Acıbadem Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı,

**** İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, TÜRKİYE

(Corresponding author/İletişim kurulacak yazar: orkidekutlu@windowslive.com)

İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi Cilt / Volume: 79 • Sayı / Number: 2 • Yıl/Year: 2016

Case: A 24 year old woman, was admitted to our outpatient clinic with common urticarial lesions after treatment with amoxicillin clavulanic acid. Lesions were annular, erythematous, indurated plaques with changing diameters.. A relapse was occurred after oral methylprednisolone/cetirizine/topical mometasone treatment. After treatment resistance with hydroxychloroquine for 6 weeks, dapson was started. On the 5th day of 2x100 mg dapson treatment severe headache, dizziness, palpitations, fatigue, was considered methemoglobinemia: Dapsone induced methemoglobinemia was shown with 5.10 % methemoglobin level and followed up with supportive treatment.

Conclusion: The basis for the treatment of Wells syndrome is corticosteroids; while antihistamines, hidroksikloroquin, griseofulvin, dapson and immunosuppressants (cyclosporine, azathioprine, tacrolimus) can be used. Patients using dapson should be monitored closely for methemoglobinemia and treated effectively as needed.

Keywords: eosinophilic cellulitis; dapson; methemoglobinemia.

GİRİŞ

Wells sendromu ilk olarak 1971 yılında “eozinofili ile seyreden rekürren granüloematöz dermatit” olarak tanımlanmış, 1979 da “eozinofilik sellülit” olarak tekrar isimlendirilmiş nadir bir inflamatuvar dermatozdur (1). Etiyoloji net olmamakla birlikte böcek ısırıkları, hematolojik bozukluklar (miyeloproliferatif bozukluklar, lösemiler, lenfomalar), enfeksiyonlar (varisella, kabakulak, HSV 2, fungal enfeksiyonlar, onkoserkozis, giardiyazis, toksokariyazis, askariyazis), çeşitli ilaçlar (antibiyotik, antikolinerjik, anestetik, NSAII, tiroid ilaçları, kemoterapötikler, tiomersal içeren aşular, tiyazid diüretikler, anti TNF) ve maligniteler ile ilgili bildirimler mevcuttur. Bilinen ırk ya da cins ayrımı yoktur (2). Klinik görünüm ürtikeryal veya infiltratif eritematöz papül, nodül, büller şeklinde, çeşitli morfolojilerde ve ciddiyyette aylar, yıllar boyu devam eden persistan veya rekürren lezyonlar şeklindedir. Prodromal yanma veya kaşınmayla başlayan, 2-3 gün içinde hızlıca plaklara dönüşen annüler veya semisirküler görünümde lezyonlar , santralde temizlenme gösterir ve 2-8 haftada skar bırakmadan, hafif hiperpigmentasyon ile tamamen iyileşebilir. Hastalardaki akut sellülit andıran eritematöz plaklar, vücudun herhangi bir yerinde görülebilir ancak yüzde yerleşimleri nadirdir. Ateş, kırgınlık ve artralji gibi sistemik semptomlar nadiren görülür (3).

Eozinofilik sellülitli vakaların yaklaşık %50'sinde kanda eozinofili bildirilmiştir. Hastalığın klinik aktivitesiyle periferik kanda ve cilt lezyonlarında IL-5 ve eozinofil katyonik protein seviyeleri arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir. Patogeneizde IL-5 seviyesindeki artışın kemik iliğindeki eozinofilleri uyarak eozinofillerden LTC4, LTD4 ve LTB4; mast hücrelerinden inflamatuvar mediyatörlerin salınımını stimüle ederek rol oynadığı düşünülmektedir. Cilt lezyonlarına aktive eozinofillerden salgılanan ve bakteri-helmentler için toksik bir ribonükleaz olan eozinofil katyonik protein de yol açıyor olabilir (4,5).

Dapson (4,4'-diaminodifenil sülfon), folat sentezini inhibe eden sülfon grubu bir antibiyotik olup potent antiinflamatuvar etkiler göstermektedir. Lepra, malarya, pneumocystis jirovecii pnömonisi, şiddetli aftöz ülserler, pyoderma gangrenosum, dermatitis herpetiformis, gibi hastalıkların tedavisinde kullanılabilir. Dapson, eritrosit içerisindeki hemoglobin redüktaz enziminin inhibisyonuyla

methemoglobinemi oluşturabilir. Methemoglobinemi, hemoglobin molekülündeki demirin Fe⁺² den, Fe⁺³'e oksidasyonu sonucu oluşan, siyanozla karakterize ciddi bir durum olup dapsona bağlı nadir görülen bir yan etkidir. Ferrik hem molekülü, hemoglobin konfigürasyonunda değişikliğe yol açarak O₂ taşıma kapasitesini azaltır ve doku düzeyinde hipoksemiye sebep olur (6,7). Bu yazımızda yaygın kullanılan bir antibiyotik olan amoksisilin klavulanik aside bağlı olduğunu düşündüğümüz Wells sendromunu ve tedavisinde yer alan dapsona bağlı methemoglobinemi tablosunu ilaç yan etkilerinin önemine dikkat çekmek ve nadir gözlenmeleri sebepleri ile sunmaya değer bulduk.

OLGU SUNUMU

24 yaşında kadın hasta, gövde ve ekstremitelerinde 5 haftadır devam eden döküntüler nedeniyle iç hastalıkları polikliniğimize başvurdu. Cilt lezyonları çıkmadan 1 hafta kadar önce boğaz ağrısı, halsizlik, ateş şikâyetleri ile başvurduğu kulak-burun-boğaz hekimi tarafından amoksisilin klavulanik asit tedavisi verilen hastanın tüm vücudunda yaygın ürtikeryal lezyonlar belirmişti. 1 hafta süre ile oral metilprednizolon, setirizin ve topikal mometazon furoat kombinasyon tedavisiyle düzelen lezyonlar tedavi bitiminde tekrar çıkmış; rekürren cilt

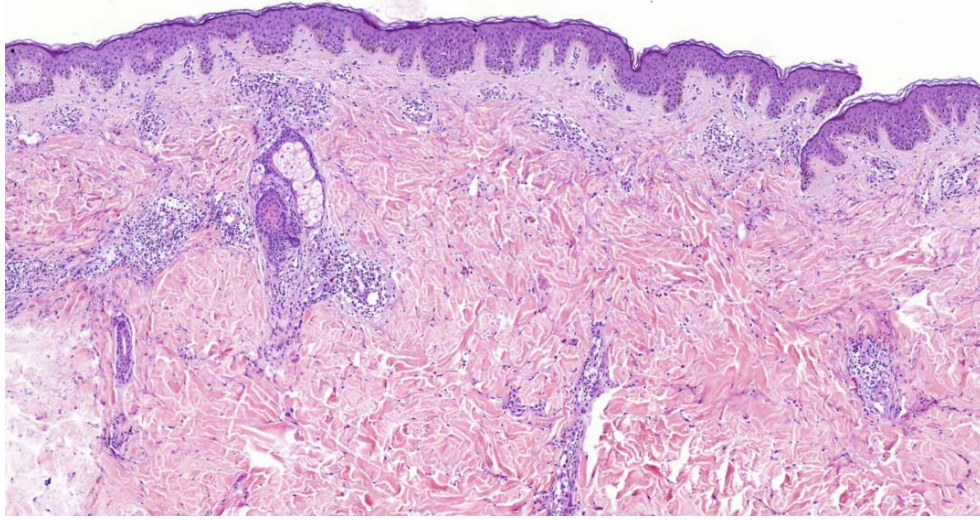


Resim 1: Olgunun sırt bölgesindeki çevresi eritemli, merkezi soluk, endüre, çapları 1 mm-3 cm arasında değişen lezyonlar.

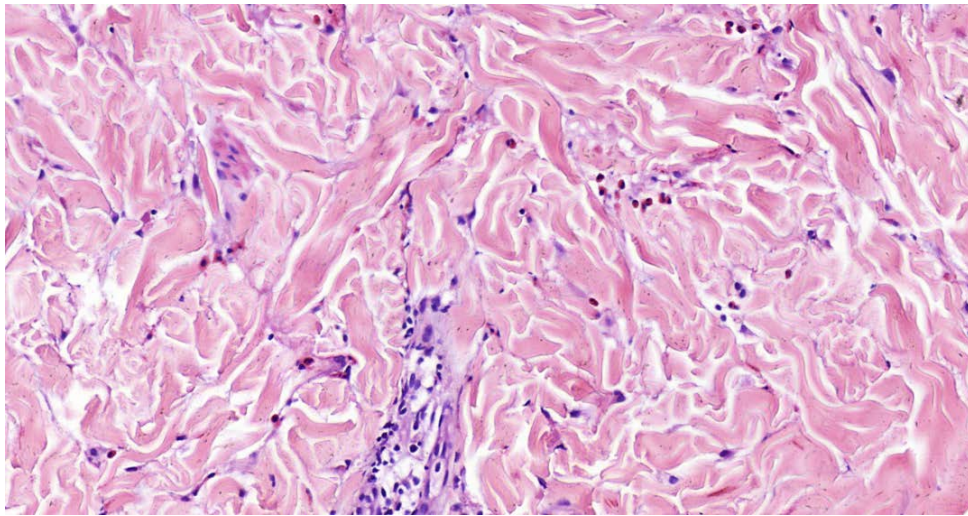
Wells sendromu /dapson/methemoglobinemi

lezyonları sebebi ile hidroklorokin sülfat ve tekrar metil prednizolon, levosetirizin tedavisi başlanmıştı. Öz geçmişinde 5 yıl önce tibia proksimalinde dev hücreli kemik tümörü nedeniyle operasyon, soy geçmişinde FMF mevcuttu. Fizik muayenede gövde ön-arka yüzde belirgin anüler görünümde, eritemli, merkezi soluk, endüre, çapları 1 mm-3 cm arasında değişen plak lezyonları saptandı (Resim 1). Diğer fizik muayene bulguları doğaldı. HGB: 13.5g/dL(11.5-15.5), HCT: %39.3(%35.5-48) bulundu. Sedimantasyon, CRP, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, TSH, Total IgE, RF, ANA, Anti ds-DNA, C3, C4, düzeyleri normaldi. Lezyonlardan alınan biopsi sonrası histopatolojik incelemede; epidermiste düzenli yapı, dermiste damarlar etrafında lenfosit, histiyosit ve eozinofil içeren infiltrasyon ve interstisyel alanlarda bazıları degranüle eozinofiller gözlemlendi (Resim 2,3). Direkt immunfloresan incelemede birikim görülmedi. Klinik ve histopatolojik

bulgular bir arada değerlendirildiğinde eozinofilik sellülit tanısı konulan hastada 6 haftalık süre sonrasında hidroklorokine yanıt alınamaması üzerine dapson tedavisine geçildi. G6PD enzim düzeyi normal saptanan hasta 2x100 mg dapson tedavisinin 5. gününde şiddetli baş ağrısı, baş dönmesi, çarpıntı, hâlsizlik, huzursuzluk nedeniyle acil polikliniğimize başvurdu. Kan basıncı: 160/90 mm/Hg. Nabız: 105/dk, ritmik bulundu. HGB: 9.4g/dL, HCT: %30.2, LDH: 476 U/L(125-220), Total bilirubin: 3.1 mg/dL(<=1.2), indirekt bilirubin: 2.36 mg/dL(0-0.5), methemoglobin: % 5.10(0-1.50) saptandı. Direkt-indirect Coombs testleri negatifti. Dapsona bağlı methemoglobinemi düşünülen hasta dapson kesilerek destek tedavi ile takip edildi. Cilt lezyonları sebebiyle hasta tekrar oral steroid-levosetirizin kombinasyonu ile tedavi edildi.



Resim 2: Dermiste perivasküler ağırlıklı infiltrasyon (HEX40)



Resim 3: Perivasküler ve interstisyel alanlarda eozinofiller (HEX200)

TARTIŞMA

Wells sendromundan şüphelenilen hastalarda tanı için tam kan sayımı, rutin biokimyasal incelemeler, gaita

incelemeleri (barsak parazitinden şüphelenildiğinde) ve cilt bulgularından biyopsi yapılmalıdır. Histopatolojik olarak bulgular 3 farklı evrede değerlendirilebilir: Akut

dönemde süperfisyal ve orta dermiste ödem ve eozinofillerden zengin yoğun inflamasyon görülür, sonrasında papiller dermal ödem subepidermal blisterler oluşturacak şekilde ayrılmaya sebep olabilir. Subakut dönemde dermişte eozinofillerin degranülasyonu sonucu kollagen bantları çevreleyen eozinofil granül proteinlerinin oluşturduğu “alev figürleri” ve etrafında fagositik histiyositler görülür. Regresyon fazında eozinofiller belirgin olarak azalır, kollagen depositlerin etrafında histiyositler ve dev hücreleri ile oluşan mikrogranülomalar gözlenir. Hiçbir evrede vaskülit bulguları yoktur (3, 8).

Klinik olarak ayırıcı tanıda; ürtikeryal vaskülit ve eritem anüler santrifüj akla getirilmelidir. Ürtikeriyal vaskülitte histopatolojik olarak vaskülit gözlenir, alev figürleri yoktur. Eritem anüler santrifüjde ise lezyonların iç kontürleri ince skuamli görülür, histopatolojik olarak yine alev figürleri görülmez. Alev figürleri eozinofilik sellülit için karakteristiktir fakat patognomonik değildir (3). Ayırıcı tanıda histolojik olarak alev figürleri görülebilen ekzema, prurigo, mantar enfeksiyonu, herpes gestasyonu, kutanöz mastositom, skabies ve büllöz pemfigoid gibi durumlar da düşünülmelidir. Wells sendromunun hipereozinofilik sendromdan (HES) ayrılması önemlidir çünkü HES, ürtikeryal ve eritematöz papülönodüler deri lezyonları görülen ancak tedavisiz bırakıldığında fatal olabilen sistemik bir hastalıktır. Ayrıca Churg-Strauss sendromundan ayrılması gerekir ki bu durum periferik kan eozinofili ile seyreden, %40-70’inde palpabl purpura ve nodüller şeklinde deri lezyonları ve astım görülen, bül görülmeyen bir vaskülit (9). Olgumuzda prodromal kaşınmayla başlayıp, ürtikeryal plaklara dönüşen annüler lezyonların histopatolojik incelemesinde alev figürleri görülmedi ancak dermisteki yoğun eozinofilik infiltrasyon ve degranüle eozinofiller, rekürren klinik ile birlikte bizi Wells sendromu tanısına yönlendirdi.

Eozinofilik sellülitte tedavinin temelini kortikosteroidler oluşturur; antihistaminikler, hidrosiklorokin, griseofulvin, dapson ve gereğinde immunsupresanlar (siklosporin, azatioprine, takrolimus) kullanılabilir. Wells sendromunda prednisolon 10-60 mg/gün ile etkili bir şekilde kontrol sağlanabilir, bazen spontan iyileşme de görülebilir ancak altta yatan hastalığı olanlarda klinik tablo ancak bu hastalıkların tedavisi ile tamamen düzelebilir (8). Hastamız ilk atak esnasında 3 gün 60mg, 3 gün 40mg ve 1 gün 20 mg metilprednizolon, topikal mometazon furoat ve oral setirizin kombinasyonuna hızlı yanıt vermiş ancak tedavinin kesilmesi ile rekürrens görülmüş, sonrasında hidrosiklorokine direnç sebebi ile dapson başlanmıştır.

Dapson tedavisi ile ilişkili hemolitik anemi, methemoglobinemi, agranülozitoz, deri döküntüsü, ekfoliyatif dermatit, toksik epidermal nekroliz, Stevens-Johnson sendromu, eritema nodosum, duyugudurum değişiklikleri, periferik nevrit, baş ağrısı gibi çeşitli yan etkiler görülebilir. Methemoglobinemi sıklıkla yüksek doz (200 mg üzeri) dapson kullanımı ile görülmekte olup, tanıda klinik şüphe ve ilaç kullanım öyküsü önemlidir. Tanıyı kesinleştirmek için methemoglobin düzeyi bakılmalıdır. Direkt bakıda kanın rengi çikolata/kahve renktedir ve normal PO₂ düzeyi olan

hastada siyanoz görülür. Klinik semptomlar methemoglobin konsantrasyonu ile ilişkilidir. Methemoglobin konsantrasyonu %1.5 g/dl üzerinde siyanoz, %3-4 arası anksiyete ve taşikardi, %4.5 üzerine çıktığında halsizlik, başdönmesi ve konfüzyon, %7.5’u aşan durumlarda nöbetler, koma, aritmiler ve ölüm görülebilir. Ancak bazen semptomlar methemoglobin konsantrasyonu ile uyumsuz olabilir. Bizim olgumuzda methemoglobin düzeyi %5.10 olup halsizlik, başdönmesi şikayetleri ile acil polikliniğimize başvuran hastada anksiyete, taşikardi bulguları saptanmıştır.

Dapson kullanımına bağlı akut methemoglobinemide yapılması gereken ilk olarak sorumlu olan ajanı kesmektir. İlave olarak hayatı tehdit edici O₂ azlığına yol açacak methemoglobin düzeylerini engellemek amacı ile metilen blue (MB) 1-2 mg/kg, intravenöz verilerek NADPH aracılı bir mekanizma ile methemoglobin redüksiyonu sağlanır. NADPH oluşumunu artırmak için dektroz birlikte uygulaması da faydalıdır. MB kontraendike olan hastalarda askorbik asit kullanılabilir ve aktif kömür verilerek dapsonun enterohepatik sirkülasyondan uzaklaştırılması sağlanabilir. Hayatı tehdit edici çok durumlarında exchange transfüzyon yapılmalıdır (10). Methemoglobin düzeyinde tehlikeli düzeyde yükseklik saptanmayan hastamız dapson tedavisi kesilerek takip ve tedavi edildi.

Sonuç olarak sunduğumuz olguda olduğu gibi ilaç yan etkileri bazen çok önemli komplikasyonlara yol açabilirler. Bizim olgumuzda da antibiyotik tedavisine bağlı olduğunu düşündüğümüz Wells sendromu sunulmuştur. Wells sendromu, hekimi de hastayı da yoran, bazen zor tedavi edilen bir sendromdur. Olgumuzda Wells sendromunun tedavisinde kullandığımız dapsona bağlı methemoglobinemi gelişti. Methemoglobinemi nadir görülen, zamanında ve uygun şekilde tedavi edilmediği takdirde ölüme sebep olabilen bir klinik tablodur. Bu nedenle dapson kullanan hastalar bu nadir yan etki açısından yakından takip edilmeli ve gereğinde etkili bir şekilde tedavi edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Wells GC, Smith NP. Eosinophilic cellulitis. Br J Dermatol 1979;100:101-9.
2. Seçkin D, Demirhan B. Drugs and Wells’ syndrome: a possible causal relationship? Int J Dermatol 2001;40(2):138-140.
3. Albayrak H, Yanık ME, Güvenç SC, Küçükçakır O, Yıldırım M. Eozinofilik Sellülit (Wells Sendromu): Olgu Sunumu Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2009;11(3):42-4.
4. Ghislain PD, Van Eeckhout P. Eosinophilic cellulitis of papulonodular presentation. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology 2005;19:226-7.
5. Espa A, Sanz ML, Sola J, Gil P. Wells’ syndrome (eosinophilic cellulitis): correlation between clinical activity, eosinophil levels, eosinophil cation protein and interleukin-5. Br J Dermatol 1999;140:127-30.
6. Katırcı Y, Başpınar İ, Karamercan MA, Coşkun F. Yüksek doz dapson alımına bağlı

- methemoglobinemi olgusu.Düzce Tıp Fakültesi Dergisi 2014;16(3): 40-1.
7. Burke P, Jahangir K, Kolber MR. Dapsone-induced methemoglobinemia: Case of the blue lady. Can Fam Physician 2013;59:958-61.
 8. Moossavi M, Mehregan DR. Wells' syndrome: a clinical and histopathologic review of seven cases. Mehregan supplement report 2003;42:62-7.
 9. Weiss G, Shemer A, Confino Y, Kaplan B, Trau H. Wells' syndrome: report of a case and review of literature. Int J Dermatol 2001;40:133-52.
 10. Brar R, Eshaghian S, Eshaghian S, B P Miles. Acute Dapsone-Induced Methemoglobinemia in a 24-Year-Old Woman with Ulcerative Colitis. Hospital Physician 200;54-8.