© Hatice Uce Özkol,
© Ömer Çalka,
© İrfan Bayram*

Nekrotik Ülserlerle Seyreden Yaygın Eritema Nodosum Leprozum Reaksiyonu: Olgu Sunumu

Diffused Erythema Nodosum Leprosum Reaction with Necrotic Ulcers: Case Report

Öz

Eritema nodosum leprosum (ENL) enflamatuvar nodüllerle karakterizedir. Tedavi alan lepramatöz lepralı hastalarda gelişen immün bir reaksiyondur. Çok şiddetli olgularda bazen bu nodüller ülserleşebilir. Bu yazıda lepramatöz lepra nedeniyle üçlü tedavi (dapson, klofazimin ve rifampisin) kullanan bir erkek hastada ortaya çıkan yaygın nekrotik ülserli ENL olgusu sunuyoruz. Otuz dokuz yaşındaki erkek hastanın üst ekstremiteler ve gövdesinde yaygın olarak bulunan, lividi eritemli, bazıları açılıp ülser haline gelmiş 2-3 mm'den 2 cm'ye kadar değişen boyutlarda papül ve nodüller mevcuttu. Hastanın yapılan deri biyopsisi ENL olarak değerlendirildi. Nekroz ve ülserleşme ENL'de çok az görüldüğü için olguyu sunduk.

Anahtar kelimeler: Eritema nodosum leprosum, nekrotik ülser, lepra, granülomatöz reaksiyon, ağrılı nodül, immün kompleks

Abstract

Erythema nodosum leprosum (ENL) is characterized by inflammatory nodules. It is an immune reaction that develops in patients receiving lepromatous leprosy treatment. In extreme severe cases, sometimes these nodules may ulcerate. In this article, we present a case of ENL with diffuse necrotic ulcer arising in a male patient using triple therapy (dapsone, clofazimine and rifampicin) because of lepromatous leprosy. A 39-year-old male patient had papules and nodules commonly found in the upper extremity and body, lividly erythematous, ranging size changes from 2-3 mm to 2 cm, some of them opened and ulcerated. Skin biopsy of the patient was evaluated as ENL. Necrosis and ulceration are rarely seen in ENL, therefore this case was presented.

Keywords: Erythema nodosum leprosum, necrotic ulcer, leprosy, granulomatous reaction, painful nodule, immune complex

Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp
Fakültesi, Deri ve Zührevi
Hastalıklar Anabilim Dalı,
Van, Türkiye

*Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp
Fakültesi, Patoloji
Anabilim Dalı, Van, Türkiye

Yazışma Adresi/ Correspondence:

Hatice Uce Özkol,
Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp
Fakültesi, Deri ve Zührevi
Hastalıklar Anabilim Dalı, Van,
Türkiye
E-posta: drhaticeuce@gmail.com
ORCID ID:
orcid.org/0000-0001-5016-3017
Geliş Tarihi/Submitted: 29.05.2014
Kabul Tarihi/Accepted: 01.09.2014

**Bu olgu, 13-17 Kasım 2013
tarihleri arasında Ankara'da
düzenlenen 21. Prof. Dr. A. Lütfü
Taş Sempozyumu'nda poster bildirisi
olarak sunulmuştur.**

Giriş

Mycobacterium leprae basisinin etken olduğu lepra, kronik seyirli ve granülomatöz bir enfeksiyondur. Hastalığın tedavisi sırasında immünolojik değişikliklerden dolayı çeşitli reaksiyonlar gelişebilir (1). Eritema nodosum leprosum (ENL) veya diğer adıyla tip 2 reaksiyon lepramatöz lepra (LL) ve borderline LL (BLL) tedavisi sırasında veya tedavi sonrasında gelişen ciddi enflamatuvar bir reaksiyondur (2). Genellikle çoklu ilaç (rifampisin, klofazimin ve dapson) tedavisinin birinci yılında gelişir. Tedavi dışında cerrahi operasyonlar, gebelik, emzirme, menstrüasyon, travma, enfeksiyonlar, aşılar ve ilaçlar gibi tetikleyici faktörlere bağlı ENL gelişebilir (2). Tedavi

almayan hastalarda da nadiren ENL geliştiği bildirilmiştir (3). ENL olgularında ülser ve nekroz çok az görülür. Bu yazıda tüm vücutta yaygın nekrotik ülser ve nodüllerle seyreden ENL olgusu sunuyoruz.

Olgu Sunumu

Otuz dokuz yaşında erkek hasta tüm vücudunda ağrılı şişlikler ve açık yaralar ile polikliniğimize başvurdu. Şikayetleri yaklaşık bir haftadır vardı ve giderek artmıştı. Hasta yaklaşık 8 aydır LL nedeniyle dapson, klofazimin ve rifampisin kullanıyordu. LL tanısı konulduğu zaman vücudunda sadece lekeler vardı. Hastanın dermatolojik muayenesinde tüm vücutta yaygın, özellikle gövde ve üst ekstremitelerde yoğun olarak

bulunan lividi eritemli ağrılı, boyutları 3 mm ve 1 cm arasında değişen, deri altında yerleşmiş nodüller vardı (Resim 1). Ayrıca her iki ön kol ekstensör yüzde yoğun olarak yerleşen, en büyüğü 2 cm ebatlı, bazılarının üzerinde siyah nekrotik kurutların olduğu, sınırları keskin ve düzensiz ülserler mevcuttu (Resim 2). Hastanın leprayla ilişkili tipik deri lezyonu ve kronik komplikasyon belirtileri yoktu. Tansiyon ve nabız değerleri normal, ateşi 38 °C olarak tespit edildi. Hastanın hemogramında beyaz küre: $20,4 \times 10^3$ mL olup, nötrofil: %90,4, lenfosit: %5,6 şeklindeydi. Hemogloblin: 5,8 g/dL, hematokrit: %19,6 olup çok düşük değerlerdeydi. Hastanın idrarında 1000 mg/dL protein vardı. C-reaktif protein: 145 mg/L, eritrosit sedimentasyon hızı: 58 mm/s, laktat dehidrojenaz: 638,95 U/L olarak tespit edildi. Lepra basili incelemesi için kulak memesi, kaş üstü, el sırtı ve burun içinden örnekler alındı; Ehrlich-Ziehl-Neelsen boyaması yapıldı ve negatif olarak değerlendirildi. Nodüler lezyondan yapılan biyopside kompakt ortokeratoz, retelerde silinme, dermis ve subkutan yağ dokusunu infiltrate eden, yer yer kalın fibröz bantlarla nodüler yapılar oluşturan köpüksü makrofajların ve lenfositohistiositer hücrelerin belirgin infiltrasyonu izlendi. Patoloji sonucu ENL ile uyumlu

Resim 1. Gövde ve üst ekstremitelerde yoğun olarak bulunan lividi eritemli, boyutları 3 mm-1 cm arasında değişen, deri altında yerleşmiş nodüller

Resim 2. Ön kol ekstensör yüzde yerleşen, en büyüğü 2 cm ebatlı, bazılarının üzerinde siyah nekrotik kurutların olduğu, sınırları keskin ve düzensiz ülserler

olarak değerlendirildi (Resim 3). Hastanın LL tedavisine devam edildi, 1 mg/kg prednizolon sistemik olarak başlandı. Açık ve nekrotik ülserler için betamethasone + clioquinol krem ve dexpanthenol krem günde iki kez olacak şekilde tedaviye eklendi. Tedavinin ikinci haftasında beyaz küre: $6,6 \times 10^3$ mL olup, nötrofil: %69,3, lenfosit: %23,9 şeklindeydi. Hemogloblin: 8,6 g/dL, hematokrit: %27,7 olarak saptandı. Nodüler lezyonlarda belirgin gerileme olmakla birlikte ülserleşen alanlarda tam epitelizasyon henüz gelişmemişti.

Hastanın olgu sunumu oluşturulmak üzere onayı alındı.

Tartışma

Lepra intraselüler bir bakteri olan *Mycobacterium leprae*'nin etken olduğu, deri ve periferik sinirleri tutan, yavaş seyirli, kronik, granülomatöz ve sekel bırakan bir enfeksiyondur. LL basil sayısının en fazla olduğu klinik tiptir. Leprada kullanılan tedavilere bağlı gelişen bazı reaksiyonlar bildirilmiştir (1,4). İki tip lepra reaksiyonu tanımlanmıştır. Bunlardan tip 1 reaksiyon T-helper 1 immün aracılı bir reaksiyondur. Tip 2 reaksiyon veya diğer adıyla ENL immünopatogenezi tam olarak bilinmeyen ve genellikle basil sayısı fazla olan lepra hastalarında ortaya çıkan bir reaksiyondur (5,6). Ancak ENL'de hem immün kompleks depolanması hem de hücre aracılı immünitede bozukluk olduğu ileri sürülmüştür (6,7). Patogenezi TNF- α 'nın önemli bir rolü olduğu iddia edilmiştir. Bu nedenle diğer tedavilere dirençli bazı olgularda TNF- α inhibitörü olan infliximab kullanılmış ve etkili bulunmuştur (8). ENL genellikle epizodlarla seyreden, lokalize veya yaygın enflamatuvar deri nodülleriyle karakterizedir. Ciddi olgularda bu nodüller ülserleşebilir (9). Olgumuzun gövde ve üst ekstremitelerinde yaygın nodülleri vardı ve beraberinde her iki ön kol ekstensör yüzünde nekrotik kurutların olduğu ülserleri mevcuttu (Resim 1, 2). Literatürde nekrozla seyreden ENL ile ilgili olgu sayıları çok az sayıdadır (5,9).

Pocattera ve ark.'nın (10) yaptığı geniş olgu serili çalışmada özellikle LL'nin ENL için en önemli risk faktörü olduğu saptanmıştır. LL hastalarının %49'unda, BLL hastalarının

Resim 3. Dermis ve subkutan yağ dokusunu infiltrate eden, yer yer kalın fibröz bantlarla nodüler yapılar oluşturan köpüksü makrofajların belirgin infiltrasyonu izlenmekte (hematoksilen ve eozin 4x)

%25'inde ENL geliştiği bildirilmiştir. Yine bu çalışmada ENL'nin genellikle tedavinin birinci yılında daha sık ortaya çıktığı belirtilmiştir (10). Olgumuzun lezyonları çoklu tedavi başladıktan sekiz ay sonra ortaya çıkmıştı.

Periferik sinirlerde ağrılı şişlik ve sinir fonksiyonlarının bozulduğu nörit tablosu ENL hastalarında gelişebilir. Ancak erken tanı konulduğunda ve tedavi verildiğinde nörite bağlı kalıcı hasar kalmadığı bildirilmiştir (11). Olgumuzda fonksiyon kaybına yol açan nörit tablosu yoktu. ENL yüksek ateş, halsizlik, periferik ödem ve geçici proteinürinin olduğu sistemik bir hastalık olarak ortaya çıkar (6). Ağrı, fotofobi ve gözyaşı artışı olmadan irit ve episiklerit gelişebilir. Bu durum bazen görmeyi tehdit edecek boyutlarda olabilir. Orşit, lenfadenopati, organomegali, eklem tutulumu, daktilit ve özellikle tibia üzerinde kemikte hassasiyet ENL'nin diğer bulgu ve belirtileri arasındadır. Laboratuvar bulgularında nötrofil hakimiyetinin olduğu lökositoz vardır. Hemogloblin değerlerinde ani düşüşler gözlenebilir (1). Olgumuzda yüksek ateş, halsizlik ve nefrit tablosu vardı. Ayrıca nötrofil hakimiyetinin olduğu lökositöz ile birlikte lenfopeni mevcuttu. Hemogloblin ve hematokrit değerleri çok düşüktü.

ENL yoğun nötrofilik infiltrasyon ile karakterize bir vaskülit ve/veya pannikülitir. Hücre infiltrasyonu genelde dermis ve subkutiste olur. Eğer ilk 72 saat içinde deri biyopsisi yapılırsa daha çok nötrofillerin yoğun olduğu bir infiltrasyon gözlenir. Ancak daha sonra yapılan biyopside dermiste çoğunlukla lenfosit, plazma hücresi ve histiyositlerden yoğun bir infiltrasyon gözlenir (11,12). Olgu bize başvurduğunda yaklaşık bir haftadır lezyonları olduğu için histopatolojide çoğunlukla lenfositler infiltrasyonun olduğu pannikülit tablosu vardı (Resim 3).

Tedavide daha çok antienflamatuvar ve immünosüpresif ilaçlar kullanılır. En sık kullanılan ilaçlar arasında prednizolon, aspirin, nonsteroid antienflamatuvar ilaçlar, talidomid, azatiopurin ve infliksimab vardır. Tedavi kesildikten sonra nüks gelişebilir (6,7).

ENL günümüzde nadir görülen bir lepra reaksiyonudur. Özellikle nekrotik ülserlerle seyreden tipine literatürde çok az rastlanmaktadır. Şiddetli olgularda lökositoz, lenfopeni ve hemogloblin değerlerinde ani düşüşler olabilir. Olgumuzun ENL lezyonları nekroz ve ülserle seyrediyordu ve kan tablosu şiddetli olgularda görülen tabloyla benzerdi. ENL olgularında

nekroz ve ülser gelişimine çok az rastlandığı için bu olguyu sunmayı uygun bulduk.

Etik

Hasta Onayı: Alındı.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: H.U.Ö., Ö.Ç., Konsept: H.U.Ö., Dizayn: H.U.Ö., Veri Toplama veya İşleme: H.U.Ö., Ö.Ç., İ.B., Analiz veya Yorumlama: H.U.Ö., İ.B., Literatür Arama: H.U.Ö., Yazan: H.U.Ö.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Britton WJ, Lockwood DN. Leprosy. Lancet 2004;363:1209-19.
2. Meyerson MS. Erythema nodosum leprosum. Int J Dermatol. 1996;35:389-92.
3. Guinto RS, Tolentino JB, Mabalay MC. Observations in erythema nodosum leprosum. Int J Lepr 1963;31:81-94.
4. Kundakçı N, Erdem C. Lepra ve diğer mikobakteriyel deri enfeksiyonları. Dermatoloji. Ed: Tüzün Y, Güler MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL. 3. Baskı. Nobel Tıp Kitabevleri; 2008. P.433-58.
5. Vijendran P, Verma R, Vasudevan B, et al. Rare atypical presentations in Type 2 lepra reaction: a case series. Int J Dermatol 2014;53:323-6.
6. Tuna A, Aytimur D. Lepraya Güncel Yaklaşım. Türkiye Klinikleri J Dermatol 2011;21:17-24.
7. Verma KK, Srivastava P, Minz A, et al. Role of azathioprine in preventing recurrences in a patient of recurrent erythema nodosum leprosum. Lepr Rev 2006;77:225-9.
8. Faber WR, Jensema AJ, Goldschmidt WF. Treatment of Recurrent Erythema Nodosum Leprosum with Infliximab. N Engl J Med 2006;355:739.
9. Rai VM, Balachandran C. Necrotic erythema nodosum leprosum. Dermatol Online J 2006;12:12.
10. Pocaterra L, Jain S, Reddy R, et al. Clinical course of erythema nodosum leprosum: an 11-year cohort study in Hyderabad, India. Am J Trop Med Hyg 2006;74:868-79.
11. Kahawita IP, Walker SL, Lockwood DNJ. Leprosy type 1 reactions and erythema nodosum leprosum. An Bras Dermatol 2008;83:75-82.
12. Lee DJ, Rea TH, Modlin RT. Leprosy. In: Callen PJ, Horn TD, Mancini AJ, Salasche SJ, Schaffer JV, Schwarz T, Stingle G, Stone MS. Dermatology. 2nd ed. Mosby-Elsevier; 2008. p.2253-62.