

# Otoimmün Progesteron Dermatiti: Olgu Sunumu ve Literatürün Gözden Geçirilmesi

## *Autoimmune Progesterone Dermatitis: A Case Report and Review of the Literature*

Fatma Çetinözman Aksoy, Sibel Ersoy Evans, Ayşen Karaduman  
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

### Özet

Otoimmün progesteron dermatiti (OPD), kutanöz veya mukokutanöz bulguların, premenstruel aktivasyonu ile karakterize, nadir bir hastalıktır. Bu yazıda, iki yıldır her ay mensturasyondan önceki hafta içinde ortaya çıkan oral mukoza ülserleri ve deri döküntüsü olan, 36 yaşındaki bir kadın hasta sunulmaktadır. Hastanın tekrarlayan herpes labialis enfeksiyon öyküsü olmakla birlikte, oral lezyonlardan çalışılan PCR'de (polimeraz zincir reaksiyonu), herpes virüs enfeksiyonu saptanmamıştır. Antinükleer antikor (ANA) (1/160) titresinde pozitiflik dışında, rutin laboratuvar tetkikleri ve serum kompleman düzeyleri normal sınırlarda olan hastanın lezyonlarından alınan biyopsi örneği, eritema multiforme olarak değerlendirilmiş, direk immünfloresan inceleme ile immünobüllöz hastalıklar dışlanmıştır. Hastada, öykü ve klinik bulgular eşliğinde, otoimmün progesteron dermatiti (OPD) düşünülmüş, progesteron sensitivitesini göstermeye yönelik olarak intramuskuler medroksiprogesteron asetat ile yapılan test sonucunda lezyonların alevlenmesi tanıyı doğrulamıştır. Takiben başlanan oral tamoksifen tedavisi altında, hastalık aktivasyonu önemli ölçüde kontrol altına alınmış ve bu tedavi süresince amenore dışında herhangi bir yan etki izlenmemiştir. Daha sonra başlanan spironolaktan tedavisine rağmen, hastanın semptomları kontrol altına alınamamış, ek olarak hastaya oral prednizolon tedavisi başlanmıştır. Nadir görülmesi nedeni ile bu çalışmada, hastalığın klinik özellikleri, patogenezi, tanı ve tedavi seçeneklerine yönelik olarak tıbbi literatür gözden geçirilmiştir. (*Türkderm 2009; 43: 122-5*)

**Anahtar Kelimeler:** Otoimmün, progesteron, dermatit, eritema multiforme

### Summary

Autoimmune progesteron dermatitis (AIPD) is a rare disorder which is characterized by cyclical premenstrual flares of cutaneous or mucocutaneous manifestations. We present a 36-year-old woman with a 2-year history of oral ulcers and a rash which presents a week before every menstruation. She also had a history of recurrent herpes labialis infection; however herpes simplex virus could not be detected by PCR in oral lesions. Routine laboratory investigations, as well as serum complement levels were normal, except for elevated ANA titer (1/160). Histopathological examination of one of the papules was consistent with erythema multiforme and immunobullous diseases were ruled out by negative immunofluorescence studies. Based on the history and the clinical features, AIPD was suspected and the diagnosis was confirmed by flare of the lesions after progesterone challenge test. Subsequently, oral tamoxifen was started which controlled her flares significantly and no major side effects except amenorrhea was observed during treatment. Next she was given spironolactone which did not control her symptoms, therefore oral prednisolone had to be introduced. Due to its rare occurrence, clinical features, pathogenesis, diagnostic and treatment alternatives of AIPD are discussed in this study based on the review of the medical literature. (*Türkderm 2009; 43: 122-5*)

**Key Words:** Autoimmune, progesterone, dermatitis, erythema multiforme

### Giriş

Otoimmün progesteron dermatiti (OPD), progesteron sensitivitesinin gösterilebildiği, serum progesteron seviyeleri dolayısıyla siklusun luteal fazıyla ilişkili olan, nadir karşılaşılan bir dermatozdur. Premenstruel dönemde görülen hastalık, eritema multiforme, ürtiker<sup>1,2</sup>, dishidrotik ekzema, stomatit<sup>3,4</sup>, eritema anülare sentrifigum<sup>5</sup> gibi birçok dermatolojik hastalığın kuta-

nöz veya mukokutanöz bulgularını sergileyebilir<sup>1,2</sup>. Hastaların üçte ikisi şikayetleri öncesinde progesteron içeren oral kontraseptif kullanım öyküsü verirler<sup>6-10</sup>. OPD karakteristik olarak, siklusun ikinci yarısında alevlenir, dermatolojik semptomlar sıklıkla aylık mensturasyon kanaması başlangıcından 7-10 gün önce başlar. Premenstruel dönemde şiddetlenen lezyonlar mensturasyon ile birlikte, yani siklusun ilk yarısında, azalır veya tamamen geriler<sup>6,11</sup>.

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Dr. Fatma Çetinözman Aksoy, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye E-posta: fctinozman@yahoo.com **Geliş Tarihi/Received:** 03.07.2007 **Kabul Tarihi/Accepted:** 03.08.2007

*Türkderm-Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi Dergisi, Galenos Yayıncılık tarafından basılmıştır. Her hakkı saklıdır.  
Türkderm-Archives of the Turkish Dermatology and Venerology, published by Galenos Publishing. All rights reserved.*



Hastaların çoğunda rutin laboratuvar incelemeler normaldir. Patolojik değerlendirme, klinik bulgulara dayalı tanıyı destekler tarzda, o dermatozun klasik histopatolojik bulgularını yansıtır<sup>5,6,12,13</sup>.

En önemli tanı basamağı, progesterona karşı otoimmünitenin gösterilmesidir. Bunun için intradermal veya intramuskuler progesteron kullanılarak testler uygulanabilir. Ayrıca, progesterona ya da korpus luteuma karşı oluşmuş otoantikörler bulunabilir<sup>6,7</sup>. Bunlar arasında klinik uygulama kolaylığı bakımından ilk tercih edilen yöntem intradermal testlerdir.

Tedavide temel hedef ovulasyonu baskılamaktır. Bu amaçla, oral kontraseptifler, tamoksifen, danazol, GnRH (gonadotropin salgılatıcı hormon) analogları kullanılabilir ancak uygun olgularda son seçenek olarak bilateral ooforektomi uygulanabilir. Şiddetli olgularda, ovulasyon inhibisyon tedavisi ile birlikte ya da tek başına kortikosteroidler ya da immünsupresifler kullanılabilir. OPD'li bazı hastalarda spontan remisyon da izlenebilir<sup>6</sup>. Ayrıca literatürde, hastalığın, etkin tedavi sonrası periyotta, kendiliğinden de gerileyebileceği yönünde öngörüler mevcuttur. Burada eritema multiforme benzeri kliniği olan bir OPD olgusu sunulmaktadır.

## Olgu

Otuz altı yaşında kadın hasta, iki yıldır olan, oral mukozada ülser ve deri döküntüsü yakınmaları ile başvurdu. Yakınmalarının, her ay farklı şiddette olmak üzere, menstruasyon kanaması öncesindeki ortalama bir hafta içerisinde başladığı öğrenildi. Hastanın, kontrasepsiyon amaçlı kombine oral kontraseptif kullanım hikayesi mevcuttu. Hasta tekrarlayan herpes labialis enfeksiyon öyküsü vermekle birlikte, sorgulamada yakınmaları ile ilişkisi olmadığı ve valasiklovir ile supresyon tedavisi altında da şikayetlerinin tekrarladığı öğrenildi. Özgeçmişinde, 15 yıldır hipertiroidi tedavisi için levatiron kullanım öyküsü bulunmaktaydı. Dermatolojik muayenesinde, diz, dirsek (Resim 1), kol ve bacak ekstensor yüzlerde, simetrik targetoid papüller, oral mukoza (Resim 2) ve alt dudak vermilyon hattı boyunca yerleşmiş, çok sayıda erozyonlar mevcuttu. Rutin laboratuvar tetkiklerinde, tam kan sayımı, biyokimya parametreleri ve serum kompleman düzeyleri normal sınırlarda, ANA (1/160) pozitif, anti-ds DNA, anti TPO, ENA otoantikörleri ise negatif olarak değerlendirildi. Oral mukozadaki erode lezyonlardan yapılan HSV PCR negatif idi. Tipik targetoid papüllerden alınan "delgi" biyopsinin histopatolojik incelenme-

si eritema multiforme olarak değerlendirildi. Direk immünofloresan inceleme negatif idi. Öykü ve klinik bulgular eşliğinde öncelikle OPD düşünülerek, tanıya yönelik olarak, progesteron ile intradermal test planlandı. Literatürde yer alan önceki olgu çalışmalarına benzer şekilde, medroksiprogesteron asetat (100 mg/ml), serum fizyolojik (SF) ile iki farklı konsantrasyona dilüe edilerek (0,01 ve 0,001 mg/ml), her iki ön kol iç yüzlerine, 0,1 ml'lik intradermal enjeksiyonlar şeklinde beraberinde kontrol amaçlı 0,1 ml'lik steril SF ile birlikte konuldu, 24, 48 ve 72. saatlerde yapılan okumalarda, tüm test alanlarında sonuçlar negatif idi. Daha sonra test, siklusun ilk yarısında, hastanın menstruasyon kanaması bitiminde, intramuskuler medroksiprogesteron asetat (10 mg) ile tekrarlandı. Hastanın deri ve oral mukozasında, başlıca daha önce var olan lezyonların bulunduğu bölgelerde, 24. saat içinde başlayan, 48. saatte klinik olarak belirginleşen kaşıntı ve ardından yeni lezyon çıkışı izlendi. Bu lezyonların birinden alınan "delgi" biyopsi sonucu, önceki biyopsisine benzer şekilde, eritema multiforme ile uyumlu değerlendirilerek ön tanı desteklendi.

Hastaya ilk seçenek olarak, 20 mg/gün oral tamoksifen tedavisi başlandı. Bu tedavi altında hastanın atakları olmaya devam etmesine rağmen, lezyonlar tek tük çıkmakta ve daha hızlı iyileşmekteydi. Hastanın bu süre içerisinde sadece tek bir atağını kontrol altına alabilmek için, tamoksifen tedavisine ilave olarak oral prednizolon tedavisine (30 mg/gün) ihtiyacı oldu. Takipte, şikayetlerinde yeniden artış olması nedeni ile oral tamoksifen dozu 30 mg/gün'e çıkılarak, 2 ay daha bu dozdan tedaviye devam edildi. Tamoksifen kullanımı süresince, ilk 4 aylık periyotta oligo-amenore, doz artışı ile birlikte son iki aylık süreçte amenore izlendi. Tamoksifen kullanımına bağlı başka herhangi bir yan etki gözlenmedi. Ancak hasta amenore nedeni ile tedaviye devam etmek istemedi ve bu nedenle 6 aylık süre sonunda tamoksifen tedavisi kesildi. Tedavinin kesilmesini takiben hastada ilk ay hipermenore izlendi. Kadın-doğum bölümüne de konsülte edilen hastanın takip eden aylarda menstruasyon düzeni normale döndü. Hastaya, premenstrual sendrom tedavisinde yeri olan bir anti-diüretik hormon analogu; spironolakton (Aldactone) tedavisi başlandı. 50 mg/gün şeklinde başlanan tedavi dozu sıra ile 75 ve 100 mg/gün şeklinde yükseltildi. Spironolakton tedavisi alırken gelişen atak, prednizolon (30 mg/gün) ile kontrol altına alındı. Yaklaşık bir ay devam edilen spironolakton tedavisi sonlandırıldı. Daha sonra oral kontraseptif (etinil östradiol, drospironon) tedavisi başlanarak hasta takibe alındı.



Resim 1. Dirsekte targetoid papüller



Resim 2. Oral mukozada erode plaklar

## Tartışma

Endojen seks hormonlarına karşı hipersensitivite, ilk kez Geber tarafından 1921 yılında olgu raporu şeklinde bildirilmiştir<sup>6</sup>. Menstruel ürtiker şeklinde bildirilen bu olguda, progesteron sensitivitesini göstermeye yönelik yapılan test, premenstruel serum örneğinin kişinin kendisine otoenjeksiyon şeklinde konulması ile uygulanmıştır. OPD terimi ise ilk kez 1964 yılında Shelley ve arkadaşları tarafından ortaya atılmış, östrojen tedavisi ile parsiyel yanıt alınan bu olguda oofektomi ile tamamen iyileşme görülmüştür<sup>14</sup>.

OPD patogenezinin ekzojen ya da endojen progesterona karşı oluşan otoantikorlar sorumlu tutulmaktadır<sup>6,15-20</sup>. İndirekt immünfloresan çalışmalar ile progesterona karşı otoantikorların gösterilmesi progesteronun başlıca tetiği çeken faktör oluşunu iyice vurgulamaktadır<sup>3,10</sup>.

Progesteron kan seviyeleri, menstruel siklusun 20 ve 21. günlerinde en yüksek düzeylere ulaşır<sup>20</sup>. Buna paralel olarak, klinik belirti ve bulgular menstruel siklusun luteal fazında görülmektedir<sup>1,21</sup>.

Kadınlarda, kendi progesteron hormonlarına karşı görülen bu sensitivitenin mekanizması açık değildir. Önceden alınmış olan ekzojen progesteron içerikli preparatların endojen progesteronlara karşı sensitivite doğuruyor olabileceği ileri sürülmüştür. Bu hipoteze göre sentetik progesteronlar antijenik olup, immüniteyi tetikleyerek antikor oluşumuna yol açmakta ve sonrasında bu antikorlar doğal progesteronlar ile de reaksiyona girerek premenstruel immün yanıt ile sonuçlanmaktadır<sup>20,22</sup>.

OPD, ürtiker, eritema multiforme, dishidrotik ekzema, stomatit gibi birçok dermatolojik hastalığın klinik bulguları şeklinde görülebilir. Eritema multiforme, OPD'nin en sık karşılaşılan klinik bulgusudur<sup>6,7,9,16-19</sup>. Bilindiği gibi eritema multiforme, etyolojisinde HSV enfeksiyonu ve ilaçların yer aldığı bir dermatozdur. Eritema multiforme kliniği ile seyreden OPD'li hasta grubunda, bu iki durumun ekarte edilmesi gerekmektedir<sup>8</sup>. Tekrarlayan HSV öyküsü bulunan hastamızın valasiklovir supresyon tedavisi altında şikayetleri tekrarlamaktaydı ve oral mukozadaki erode alanlarından yapılan HSV PCR değerlendirmesi negatifti. Ayrıca literatürde bildirilmiş, hastanın uzun dönem kullandığı levatiron tedavisine bağlı eritema multiforme olgusu bulunmamaktaydı.

OPD tanısının doğrulanması için progesteron sensitivitesinin gösterilmesi gerekmektedir. Ancak buna dair standart bir test bulunmamakla birlikte, literatürde farklı ajanlarla ve farklı yöntemlerle uygulamalar bildirilmektedir<sup>3</sup>. Deri testi sonucunda bazı olgularda akut ürtikeryal reaksiyon izlenirken, sıklıkla geç tip hipersensitivite reaksiyonu ile karşılaşılmıştır<sup>6,23</sup>. Pozitif deri testi, sadece uygulama alanında lokalize kalabileceği gibi teorik olarak anafilaktik reaksiyon gelişme riski de taşır. Bu nedenle testler mutlaka acil müdahale koşullarının olduğu bir ortamda, tecrübeli bir ekip tarafından uygulanmalıdır<sup>24</sup>. Bizim hastamızda intradermal test sonuçlarının negatif olması üzerine, test intramüsküler progesteron ile tekrarlanmış ve klinik tanı böylece doğrulanmıştır<sup>9</sup>.

OPD, otoimmün bir hastalık olduğu için diğer otoimmün hastalıklara eşlik edebilir. Literatürde ANA titresi pozitif

OPD'li olgular bildirilmiştir<sup>7</sup>. Bizim hastamızda da ANA (1/160) pozitif titrede saptanmıştır. ANA titre yüksekliği, otoimmün kökenli bir hastalık tanısı koymak için gereken diğer kriterlerin de varlığı durumunda anlamlı olacaktır.

OPD tedavisi için, birçok farklı yöntem bulunmaktadır. Progesteron üretimi sadece ovulatuvar siklusda olduğu için, ovulasyon inhibisyonu, başlıca tedavi yöntemidir<sup>6</sup>. Tedavi seçenekleri arasında ilk sırada kombine oral kontraseptifler yer almaktadır<sup>2,8</sup>. Oral kontraseptiflerle yanıt alınamaması durumunda, diğer bir seçenek olarak tamoksifen tedavisi uygulanmaktadır. Tamoksifen non-steroid yapıda, güçlü antiöstrojen etkileri olan ve bu nedenle de östrojen reseptörü pozitif meme karsinomlu olgularda kullanılan bir ilaçtır. Stephens ve arkadaşları, tamoksifenin, periferik antiöstrojenik etkilerinin yanısıra hipotalamo-hipofizer aksı etkileyerek ovulasyonu suprese edebileceğini ve postovulatuvar progesteron salınımını bu yolla da engelleyebileceğini vurgulamışlardır<sup>11</sup>. Tamoksifen bu bağlamda oldukça etkin bir ilaç olmakla birlikte, premenapozal kadınlarda kemik metabolizması üzerindeki olumsuz etkileri, venöz tromboz ve katarakt gelişimi gibi yan etkileri kullanımını kısıtlar<sup>2,16</sup>. Bizim hastamızda, ilk seçenek olarak tamoksifen tedavisi başlandı. 20 mg/gün'den 4 ay, 30 mg/gün'den 2 ay olmak üzere toplam 6 ay tedaviye devam edildi. Tedavi süresince bir kez oral kortikosteroid (prednizolon 30 mg/gün) ilavesine ihtiyaç olsa da belirgin yanıt elde edildi. Özellikle son 2 ayda belirginleşen amenore dışında herhangi bir yan etki gözlenmedi.

OPD tedavisinde bir diğer seçenek, bir çeşit kimyasal oofektomi yapan GNRH analoglarıdır. GNRH analogları (örn; nafarelin, leuprolide) ile tedavi sonucunda endojen GNRH salınımı ile birlikte FSH ve LH salınımı azalır<sup>23</sup>. Altı aydan uzun süreli kullanımda, kemik mineral dansitesi üzerine olumsuz etkiler yapabilen bu ilaçlar, şiddetli ve diğer tedavilere dirençli olgularda kullanılması gereken bir tedavi seçeneği olmalıdır<sup>2</sup>.

Danazol, progesteron reseptörlerine bağlanmak için progesteron ile yarışan ve bu şekilde progesteronun atılımını arttırmak suretiyle etki gösteren bir başka tedavi seçeneğidir. Kilo alma, hipertrikoz, ses kalınlaşması, baş ağrısı, libido değişiklikleri, hepatoselüler hasar gibi yan etkiler kullanımını kısıtlar. GNRH analogları gibi danazol de dirençli olgularda kullanılması gereken bir tedavi seçeneğidir<sup>21</sup>.

İmmünsupresif ajanlar<sup>7,23</sup> ve sistemik kortikosteroidlerin<sup>6,19,21,24</sup> şiddetli olgularda, tek başına ya da diğer tedavilerle birlikte kullanılması ile olumlu sonuçlar alınabilmektedir. Bilinen tüm bu konvansiyonel tedavilere yanıtsız, şiddetli seyreden, çocuk beklentisi olmayan olgularda, son seçenek olarak bilateral oofektomi uygulanabilir<sup>6,23,24</sup>. Oofektomi ayrıca oral tedavi ajanlarını yan etki potansiyelleri nedeni ile tolere edemeyen, ileri yaş olgularda da alternatif bir tedavi olabilir<sup>16,24</sup>.

Sonuç olarak, OPD tanısı koymak için temel olarak üç kriter gerekmektedir. Bunlar; a-menstruel siklusun luteal fazında görülen tekrarlayan deri ve mukoza bulguları, b-progesteron ile yapılan testlerden pozitif yanıt alınması, c-ovulasyon inhibisyonu ile deri döküntüsünün engellenebilmesidir. Periyodik olarak tekrarlayan dermatozlarda OPD mutlaka akılda tutulması gereken bir hastalıktır.



## Kaynaklar

1. Tromovitch TA, Heggli WF. Autoimmune progesterone urticaria. *Calif Med* 1967;106:211.
2. Baptist PA, Baldwin JL. Autoimmune progesterone dermatitis in a patient with endometriosis: case report and review of the literature. *Clin Mol Allergy* 2004;10:1-5.
3. Moghadam BKH, Hersini S, Barker BF. Autoimmune progesterone dermatitis and stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1998;85:537-41.
4. Berger H. Ulcerative stomatitis caused by endogenous progesterone. *Ann Intern Med* 1955;42:205-8.
5. Halevy S, Cohen AD, Lunenfeld E, Grossman N. Autoimmune progesterone dermatitis manifested as erythema annulare centrifugum: Confirmation of progesterone sensitivity by in vitro interferon-gamma release. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:311-3.
6. Stephens CJM. Young women perimenstrual eruptions. *Clin Dermatol* 1997;15:31-4.
7. Stranahan D, Rausch D, Deng A, Gaspari A. The role of intradermal skin testing and patch testing in the diagnosis of autoimmune progesterone dermatitis. *Dermatitis* 2006;117:1-4.
8. Kakarla N, Zurawin RK. A case of autoimmune progesterone dermatitis in an adolescent female. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2006;19:125-9.
9. Wojnarowska F, Greaves MW, Peachey RDG, Drury PL, Besser GM. Progesterone-induced eritema multiforme. *J R Soc Med* 1985;78:407-8.
10. Fisher DA. Drug-induced progesterone dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1996;34:863.
11. Stephens CJM, McFadden JP, Black MMB. Autoimmune progesterone dermatitis. Absence of contact sensitivity to glucocorticoids, estrogen and 17-alfa-0H-progesterone. *Contact Dermatitis* 1994;31:108-10.
12. Rourke JO, Khawaja N, Loughrey J, McKenna P. Autoimmune progesterone dermatitis in a parturient for emergency caesarean section. *Int J Obstet Anesth* 2004;13:275-8.
13. Bolaji II, O'Dwyer EM. Menopausal cyclic eruptions: autoimmune progesterone dermatitis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1992;47:169.
14. Shelly WB, Preucel RW, Spont SS. Autoimmune progesterone dermatitis. *JAMA* 1964;190:35-8.
15. Anderson RH. Autoimmune progesterone dermatitis. *Cutis* 1984;33:490.
16. Rodenas JM, Herranz MT, Tercedor J. Autoimmune progesterone dermatitis: treatment with oophorectomy. *Br J Dermatol* 1998;139:508-11.
17. Warin AP. Case 2. Diagnosis: erythema multiforme as a presentation of autoimmune progesterone dermatitis. *Clin Exp Dermatol* 2001;26:107.
18. Rasi A, Khatami A. Autoimmune progesterone dermatitis. *Int J Dermatol* 2004;43:588-90.
19. Teelucksingh S, Edwards CRW. Autoimmune progesterone dermatitis. *J Intern Med* 1990;227:143.
20. Hart R. Autoimmune progesterone dermatitis. *Arch Dermatol* 1977;113:426-30.
21. Shahar E, Reuven B, Pollack S. Autoimmune progesterone dermatitis: effective prophylactic treatment with danazol. *Int J Dermatol* 1997;36:708.
22. Schoenmakers A, Vermorken A, Degreef H. Corticosteroid or steroid allergy? *Contact Dermatitis* 1992;26:159-62.
23. Herzberg AJ, Strohmeyer CR, Cirillo-Hyland VA. Autoimmune progesterone dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1995;32:335-8.
24. Synder J, Krishnaswamy G. Autoimmune progesterone dermatitis and its manifestation as anaphylaxis. A case report and literature review. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;90:469-77.