



Çocukluk çağında ürtikerya multiforme ve mycoplasma pneumoniae infeksiyonu ile ilişkisinin araştırılması

Urticaria multiforme in childhood and investigation of its association with mycoplasma pneumoniae infection

Yakup Canitez, Şükrü Çekiç, Emel Bülbül Başkan*, Şadım Balaban Adım**, Nihat Sapan

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Alerji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye

*Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

**Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

Özet

Amaç: Ürtikerya multiforme; çocukluk çağında nadir görülen, akut ürtikerin, klinik ve morfolojik bir alt tipidir. Klinik tablosunda; akut başlayan, basmakla solan, anüler, polisiklik, koyu renkli veya ekimotik merkezleri olan eritematöz plaklar (hedef benzeri lezyonlar) görülebilir. Olguların tamamına yakınında kaşıntı, önemli bir kısmında yüz, el ve ayaklarda ödem saptanır. Hastalığın benign kutanöz bir aşırı duyarlılık reaksiyonu olduğu düşünülmekle birlikte, etyolojisi ve patogenezi hakkındaki mevcut veriler henüz yeterli değildir. Bu çalışmada ürtikerya multiforme tanısı alan çocuk hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri ve Mycoplasma pneumoniae infeksiyonu ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Ürtikerya multiforme tanısı alan dört çocuk hastanın; klinik özellikleri ve laboratuvar bulguları (ek olarak Mycoplasma pneumoniae, rubella, parvovirus B19, herpes simpleks virüs, hepatitis B virüs, hepatitis C virüs, Epstein-Barr virüs, sitomegalovirüs, varisella zoster virüs serolojik testleri) sonuçları incelenerek Mycoplasma pneumoniae infeksiyonu ile ilişkisi araştırıldı. Onam veren iki hastaya yapılan deri biyopsisi bulguları kaydedildi.

Bulgular: Olguların yaşları 1,5-4 yaş arasında değişmekteydi ve erkek kız oranı 1 (2/2) idi. Hastaların tümünde deride kaşıntı; basmakla solan, anüler, polisiklik, koyu renkli veya ekimotik merkezleri olan eritematöz plaklar (hedef benzeri lezyonlar); ve yüz ve/veya akral bölgelerde ödem bulunmaktaydı. Deri bulguları başlamadan önce tüm olgularda ateş, 2 olguda alt solunum yolu, 2 olguda üst solunum yolu enfeksiyonu tablosu mevcuttu. Olgularda amoksisilin/klavulanik asit, ibuprofen, parasetamol, sefdinir, oksolamin sitrat ve klorfeniramin maleat gibi ilaç kullanım öyküleri vardı. Deri bulguları ürtikerya multiforme ile uyumlu bulundu. Olguların 2'sinde (%50) Mycoplasma pneumoniae IgM pozitif iken, diğer iki olgunun tüm serolojik tetkikleri normaldi.

Sonuç: Ürtikerya multiforme'li iki olguda klinik ve serolojik olarak Mycoplasma pneumoniae infeksiyonu saptanması sonucu, hastalığın gelişiminde mikrobiyal antijenlere karşı bir kutanöz hipersensitivite reaksiyonunun rolü olabileceği düşünüldü. Ürtikerya multiforme'nin özellikle eritema multiforme ve serum hastalığı benzeri reaksiyonlar ile ayırıcı tanısının yapılması önemlidir. (Türkderm 2015; 49: 157-63)

Anahtar Kelimeler: Çocuk, ürtiker, ürtikerya multiforme, mycoplasma pneumoniae, eritema multiforme

Summary

Background and Design: Urticaria multiforme is a rare clinical and morphological subtype of acute urticaria in childhood. Clinical features include acute onset of blanchable, annular, polycyclic, erythematous wheals with dusky or ecchymotic centers (target lesion-like). Pruritus nearly in all cases and edema on the face, hand and foot in the majority of them are seen. Even though urticaria multiforme is known as a benign cutaneous hypersensitivity reaction, the existing body of knowledge regarding its aetiology and pathogenesis of the disease is yet unclear. This study aimed to investigate the clinical and laboratory features children diagnosed with urticaria multiforme and its association with Mycoplasma pneumoniae infection.

Materials and Methods: The examination of clinical features and laboratory findings (in addition, serological tests for Mycoplasma pneumoniae, rubella, parvovirus B19, herpes simplex, hepatitis B virus, hepatitis C virus, Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, varicella zoster virus) of a total of four cases diagnosed with urticaria multiforme and its association with Mycoplasma pneumoniae infection were investigated. Skin biopsy findings of two cases whose informed consent were obtained were recorded.

Results: Ages of the cases ranged between 1.5 and 4 and the ratio of male-female patients was 1 (2/2). All the patients had pruritus; blanchable, annular, polycyclic, erythematous wheals with dusky or ecchymotic centers (target lesion-like) on the skin; and edema on the face and/or acral regions. Before the skin findings commenced, all the cases had fever; two had lower respiratory tract and other two had upper respiratory tract infections. The patients had the history of the use of drugs such as amoxicillin/clavulanic acid, ibuprofen, paracetamol, cefdinir,

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Yakup Canitez, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Alerji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye
Tel.: +90 224 295 04 04 E-posta: canitez@uludag.edu.tr **Geliş Tarihi/Received:** 03.06.2014 **Kabul Tarihi/Accepted:** 04.09.2014

oxolamine citrate and chlorpheniramine maleate. The skin biopsy findings were found to be compatible with urticaria multiforme. While Mycoplasma pneumoniae IgM were positive in of the two cases (50%), all the serologic tests were normal in the remaining two.

Conclusion: As a result of the clinical and serological detection of Mycoplasma pneumoniae infection in two cases with urticaria multiforme, it was thought that a cutaneous hypersensitivity reaction against microbial antigens could play a role in the development of the disease. It is important to have differential diagnosis of urticarial multiforme especially between serum-sickness-like reactions and erythema multiforme. (Turkdern 2015; 49: 157-63)

Key Words: Children, urticaria, urticaria multiforme, mycoplasma pneumoniae, erythema multiforme

Giriş

Akut ürtiker, çocukluk çağında en sık görülen ürtiker formudur ve çoğunlukla besin veya ilaç alerjileri, enfeksiyon ajanları gibi çeşitli etkenlere bağlı olarak ortaya çıkabilmektedir¹.

Ürtikerya multiforme; nadir görülen, çocukluk çağında ortaya çıkan, akut ürtikerin klinik ve morfolojik bir alt tipi olarak tanımlanan, benin kutanöz bir hipersensitivite reaksiyonudur. Ürtikerya multiforme tablosunda, akut olarak başlayan, basmakla solan, anüler, polisiklik şekilde, koyu renkli veya ekimotik merkezi olan eritematöz kabarıklıklar ("hedef" benzeri lezyonlar) görülür ve olguların tamamına yakınında kaşıntı, yaklaşık yarısında ise dermatografizm ve/veya yüz, el ve ayaklarda ödem bulunur^{2,3}. Ürtikerya multiforme, özellikle eritema multiforme ve daha seyrek olarak da serum hastalığı benzeri reaksiyon gibi patogenezi, tedavisi ve prognozu farklı diğer anüler deri hastalıkları ile karıştırılabilen ve/veya tanısı sıklıkla gözden kaçırılabilen bir hastalıktır. Ürtikerya multiforme terminolojisi oldukça yenidir. Bu ürtiker varyantı ilk kez, 1997 yılında Tamayo-Sanchez ve ark., basmakla solan, polisiklik, merkezi ekimotik, geniş eritematöz ürtikeryal lezyonlu olgular sunularak, bu farklı tablonun "akut anüler ürtiker" şeklinde isimlendirilmesi önerilmiştir⁴. Shah ve ark. tarafından ise 2007 yılında, akut anüler ürtiker terminolojisi yerine, bu hastalığın özellikle eritema multiforme veya daha seyrek olarak serum hastalığı benzeri reaksiyon ile sıkça karıştırılabildiği vurgulanarak, yeni bilgiler ışığında hastalığın farklı klinik ve morfolojik özelliklerinin daha doğru ve tam olarak vurgulanabilmesi, böylece olası yanlış tanıların veya gereksiz tanısız testlerin önüne geçilebilmesi için "ürtikerya multiforme" terimi kullanılması önerilmiş ve bu terminoloji yaygın olarak kabul görmüştür.

Ürtikerya multiforme tanısı alan olguların çoğunda enfeksiyonlar (viral veya bakteriyel) ve ilaç kullanma öyküsü bulunduğu bildirilmekle birlikte hastalığın etyolojisi ve patogenezi hakkındaki bilgiler sınırlıdır. Literatürde "akut anüler ürtiker" veya "ürtikerya multiforme" hakkında, çoğu olgu sunumlarından oluşan az sayıda yayın bulunmaktadır²⁻⁸. Ek olarak ürtikerya multiforme ve Mycoplasma pneumoniae enfeksiyonu

birlikteliği oldukça nadirdir, literatürde sadece iki olguda bildirilmiştir^{2,8}. Bu çalışmada, pediatrik yaş grubunda nadir görülen bir hastalık olan ürtikerya multiforme tanısı almış çocuk hastaların klinik ve laboratuvar özelliklerinin ve Mycoplasma pneumoniae enfeksiyonu ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır. Ek olarak ürtikerya multiforme tanı kriterleri, ayırıcı tanısı, hastalığın etyopatogenezi ve tedavisi mevcut literatür bilgileri eşliğinde gözden geçirilmiştir.

Gereç ve Yöntem

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Alerji Bilim Dalı Kliniği'ne 2011-2014 yılları arasında başvurmuş ve ürtikerya multiforme tanısı almış dört olgunun; başvuru yakınmaları, klinik özellikleri, son 1 ay içindeki ilaç kullanım öyküleri, eşlik eden hastalık tablosu, fizik muayene bulguları retrospektif olarak kaydedildi. Tüm olguların tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), serum biyokimyası (AST, ALT, üre, kreatinin, glukoz, total protein, albümin düzeyleri, vd), tam idrar tahlili, C-reaktif protein (CRP), anti streptolizin O (ASO), total IgE, C3, C4, ve serolojik tetkik [Mycoplasma pneumoniae, rubella, parvovirus B19, herpes simpleks virüs (HSV), hepatitis B virüs (HBV), hepatitis C virüs (HCV), Epstein-Barr virüs (EBV), sitomegalovirüs (CMV), varisella zoster virüs (VZV)] sonuçları incelenerek Mycoplasma pneumoniae enfeksiyonu ile ilişkisi araştırıldı. Deri biyopsisi için onam veren iki hastanın biyopsi sonuçlarında elde edilen histopatolojik inceleme bulguları kaydedildi.

Bulgular

Bu çalışmaya alınan olguların yaşları 1,5-4 yaş arasında değişmekteydi ve erkek kız oranı 1 (2/2) idi. Hastaların tümünde deride kaşıntı, polisiklik ürtikeryal plaklar ve hedef benzeri lezyonlar, yüz ve/veya akral bölgelerde ödem bulunmaktaydı. Deri bulguları başlamadan önce tüm olgularda ateş, 2 olguda alt solunum yolu enfeksiyonu, 2 olguda üst solunum yolu enfeksiyonu tablosu mevcuttu. Ürtikerya multiforme tanısı alan olguların klinik ve laboratuvar özellikleri ile Tablo 1'de verilmiştir. Olgularda

Tablo 1. Ürtikerya multiforme tanılı olguların klinik ve laboratuvar özellikleri

Hasta No	Yaş	Öncül / eşlik eden hastalık	Son 1 ay içinde kullanılan ilaçlar	Ateş	Yüz ve / veya akral bölgelerde ödem	Serolojik tetkikler
1	3	ASYE	Amoksisilin/klavulanik asit ve ibuprofen	+	+	M. pneumoniae IgM (+), IgG (-), diğerleri normal
2	1,5	ÜSYE	Amoksisilin/klavulanik asit	+	+	M. pneumoniae IgM (+), IgG (-), diğerleri normal
3	4	ÜSYE	İbuprofen, parasetamol, oksolamin sitrat, klorfeniramin maleat	+	+	M. pneumoniae IgM ve IgG (-), diğerleri normal
4	3	ASYE	Sefdinir	+	+	M. pneumoniae IgM ve IgG (-), diğerleri normal

Serolojik tetkikler; Mycoplasma pneumoniae, rubella, parvovirus B19, herpes simpleks virüs, hepatitis B virüs, hepatitis C virüs, ebstein-barr virüs, sitomegalovirüs. ASYE: Alt solunum yolu enfeksiyonu, ÜSYE: Üst solunum yolu enfeksiyonu.

amoksisilin/klavulanik asit, ibuprofen, parasetamol, sefdinir, oksolamin sitrat ve klorfeniramin maleat gibi çeşitli ilaç kullanım öyküleri mevcuttu (Tablo 1). Deri biyopsi yapılan 2 olguda da histopatolojik inceleme sonuçları ürtikerya multiforme ile uyumlu bulundu. Ürtikerya multiforme tanılı olguların 2'sinde (%50) Mycoplasma pneumonia IgM pozitif, IgG negatif, diğer tüm serolojik tetkikleri normal bulunmuştu. Diğer iki olguda ise Mycoplasma pneumonia IgM ve IgG negatif ve diğer tüm serolojik tetkikleri normal saptanmıştı (Tablo 1). Ürtikerya multiforme tanısı alan çocuk olguların klinik özellikleri ve laboratuvar bulguları aşağıda sırasıyla ayrıntılı olarak verilmiştir.

Olgu 1

Üç yaşında kız hasta, 2 hafta önce ateş ve öksürük yakınmaları ile hekime başvurmuş, alt solunum yolu infeksiyonu tanısı ile amoksisilin/klavulanik asit ve ibuprofen kullanmaya başlamış, ilaçların bitiminden 3 gün sonra gövde, yüz ve ekstremitelerde yaygın, kaşıntılı, kabarık ve pembe renkte deri lezyonları başlamış. İlk başvurduğu hastanede yapılan antihistaminik ve metil prednizolon tedavisi sonrası deri lezyonları gerileyen hasta, bir gün sonra yakınmalarının tekrarlaması üzerine başvurdu. Öyküsünde besin alerjisi, ilaç alerjisi ve/veya herhangi bir alerjik hastalık olmadığı öğrenildi. Fizik muayenede; yüzde ödem ve eritem, gövde ve ekstremitelerde yaygın, polisiklik, ortaları soluk veya ekimotik görünümde, hedef lezyonlara benzeyen ürtikeryal plakları vardı (Resim 1). Dermatografizm negatif olarak bulundu. Müköz membranlarda tutulum, myalji, artralji veya lenfadenopati yoktu. Laboratuvar incelemelerinde; tam kan sayımı, kan biyokimyası (AST, ALT, üre, kreatinin, glukoz, total protein, albümin düzeyleri, vd.), C-reaktif protein, eritrosit sedimentasyon hızı, tam idrar tahlili, anti streptolizin O (ASO), C3 ve C4 seviyeleri normal sınırlarda iken, total IgE:130 kU/L (normal: <50kU/L) bulundu. Serolojik tetkiklerinde (ELISA yöntemiyle) rubella, parvovirus B19, HSV, HBV, HCV, EBV, CMV, VZV serolojisi normal veya negatif iken Mycoplasma pneumoniae IgM pozitif, Mycoplasma pneumoniae IgG negatif bulundu. Ürtikerya multiforme tanısı konulan olguya metil prednizolon (1 mg/kg/gün) ve sistemik H1 antihistaminik (difenhidramin 4 mg/kg/gün) tedavisi başlandı, deri bulgularının 2. günden itibaren hızla gerilediği ve 4. günde tamamen kaybolduğu görüldü.

Olgu 2

Onsekiz aylık kız hasta, on gün önce ateş ve öksürük yakınmaları başlayan hastaya akut üst solunum yolu infeksiyonu nedeniyle amoksisilin/klavulanik asit başladıktan üç gün sonra yüzde şişlik ve kızarıklık, gövde ve ekstremitelerde kaşıntılı, kabarık ve pembe renkte yaygın deri lezyonları oluşması nedeni ile başvurdu. Özgeçmişinde besin alerjisi, ilaç alerjisi ya da



Resim 1. Olgu 1, ön kolda ortaları soluk veya ekimotik, kenarları eritemli, polisiklik ürtikeryal plaklar

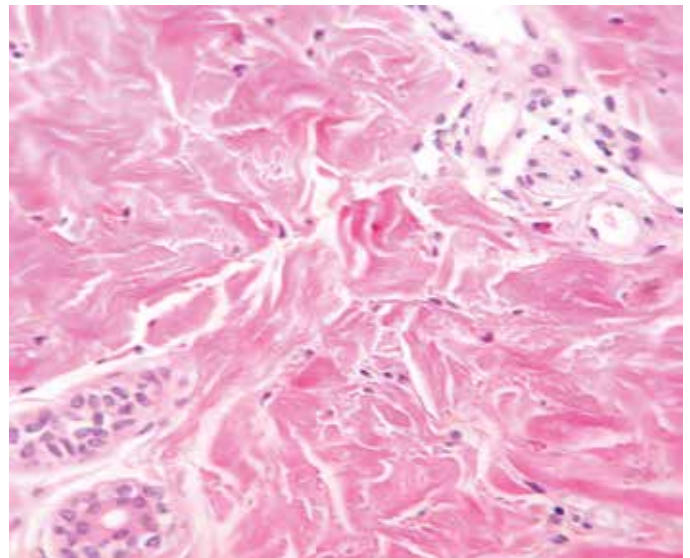
herhangi bir alerjik hastalık yoktu. Fizik muayenesinde, yüz ve el sırtında ödem ile eritem, gövde ve ekstremitelerde polisiklik, merkezi ekimotik görünümü, etrafı eritemli, hedef lezyon benzeri ürtikeryal plaklar saptandı (Resim 2). Müköz membranlar ve eklemlerde tutulum, myalji yoktu. Laboratuvar incelemelerinde; tam kan sayımı lökositöz (lökosit sayısı 14400/mm³) dışında normaldi, kan biyokimyası, CRP, ESH, tam idrar tahlili, total IgE, ASO, C3 ve C4 düzeyleri normal sınırlarda saptandı. Serolojik tetkiklerinde (ELISA), rubella, parvovirus B19, HSV, HBV, HCV, EBV, CMV, VZV normal veya negatif bulunurken, Mycoplasma pneumoniae IgM pozitif, Mycoplasma pneumoniae IgG negatif saptandı. Ayırıcı tanı için yapılan deri biyopsisinde; dermiste ödem ve perivasküler alanda seyrek lenfosit, eozinofil ve nötrofiller görüldü ve bulgular ürtikerya multiforme ile uyumlu olarak değerlendirildi (Resim 3). Metil prednizolon (1 mg/kg/gün) ve sistemik H1 antihistaminik (difenhidramin 4 mg/kg/gün) tedavileri başlanan olguda lezyonların 3. günde önemli ölçüde geriledikleri ve 5. günde kayboldukları görüldü.

Olgu 3

Dört yaşında erkek hasta, yüzde şişlik ve kızarıklık ile gövde ve ekstremitelerde yaygın, kaşıntılı, yüzeyden kabarık ve kırmızı renkte



Resim 2. Olgu 2, alt ekstremitelerde merkezi ekimotik görünümü, etrafı eritemli, hedef lezyon benzeri polisiklik plaklar



Resim 3. Olgu 2, deri biyopsisi; dermiste hafif ödem, perivasküler ve interstisyel lenfosit ve eozinofil infiltrasyonu (Hematoksilen Eosin x200)

lezyonlar oluşması nedeni ile başvurdu. Hastanın lezyonları başlamadan 5 gün önce ateşin eşlik ettiği akut üst solunum yolu infeksiyonu nedeni ile ibuprofen ve parasetamol, oksolamin sitrat ve klorfeniramin maleat içeren ikinci bir ilaç kullanmaya başladığı ve son dozdan bir gün sonra lezyonların ortaya çıktığı, 2 gündür kullanılan antihistaminik tedavisine rağmen yakınmalarının tekrarladığı öğrenildi. Öyküsünde ilaç veya besin alerjileri ya da herhangi bir alerjik hastalık yoktu. Fizik muayenede; gövdede merkezi ekimotik görünümlü, etrafı eritemli, büyük polisiklik ürtikeryal plaklar ve alt ekstremitelerde hedef lezyon benzeri, merkezi ekimotik görünümlü, etrafı eritemli, polisiklik plaklar ile yüzde ve el sırtında ödem bulunmaktaydı (Resim 4a, 4b). Artralji, myalji, lenfadenopati ve/veya müköz membranlarda tutulum yoktu, dermatografizm negatifti. Laboratuvar incelemelerinde; tam kan sayımı lökositöz (lökosit sayısı 13000/mm³) dışında normaldi, kan biyokimyası, eritrosit sedimentasyon hızı, tam idrar tahlili, ASO, C3 ve C4 düzeyi normal sınırlarda iken total IgE: 301 kU/L (normal:<50 kU/L) ve C-reaktif protein düzeyi 3 mg/dl (normal:<0,5 mg/dl) saptandı. Rubella, parvovirus B19, HSV, HBV, HCV, EBV, CMV, VZV ve

Mycoplasma pneumoniae serolojik tetkikleri (ELISA) normal saptandı. Olguya metil prednizolon (1 mg/kg/gün) ve sistemik H1 antihistaminik (difenhidramin 4 mg/kg/gün) tedavilerinin başlandı. Deri lezyonları tedavi sonrası gerilemeye başladı ve 4. günde tamamen kayboldu.

Olgu 4

Üç yaşında erkek hasta, yüzde şişlik ve kızarıklık ile gövde ve ekstremitelerde yaygın, kaşıntılı, kırmızı/pembe renkte deriden kabark lezyonlar nedeni ile başvurdu. Hastanın lezyonları başlamadan 4 gün önce ateşin eşlik ettiği alt solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle sefdinir kullanmaya başladığı, tedavinin 2. gününde lezyonların ortaya çıktığı ve 2 gündür kullanılan antihistaminik tedavisi ile kısmen gerilemesine rağmen yakınmalarının devam ettiği öğrenildi. Alerjik hastalık, besin veya ilaç alerjisi öyküsü yoktu. Fizik muayenede; yüz, gövde ve ekstremitelerde yaygın polisiklik, sınırları hiperemik, ortaları soluk ya da ekimotik görünümde, hedef benzeri lezyonlar ile yüz, el ve ayaklarda ödem ve eritem bulunmaktaydı (Resim 5). Dermatografizm negatifti ve artralji, miyalji, lenfadenopati veya müköz membranlarda tutulum yoktu.



Resim 4-a. Olgu 3, alt ekstremitelerde merkezi ekimotik görünümlü, etrafı eritemli, hedef lezyon benzeri polisiklik plaklar



Resim 4-b. Olgu 3, gövde de merkezi ekimotik görünümlü, etrafı eritemli, büyük polisiklik ürtikeryal plaklar



Resim 5. Olgu 4, yüz, el ve ayakta eritem ve ödemli plaklar

Laboratuvar incelemelerinde; tam kan sayımı, kan biyokimyası, C-reaktif protein, eritrosit sedimentasyon hızı, ASO ve total IgE normal sınırlarda saptandı. Serolojik incelemelerde (ELISA); rubella, parvovirus B19, HSV, HBV, HCV, EBV, CMV, VZV ve Mycoplasma pneumoniae tetkikleri normal olarak saptandı. Ayırıcı tanıya yönelik yapılan deri biyopsisinin patolojik incelemesinde dermiste ödem ve perivasküler lenfosit, eozinofil ve nötrofiller görüldü. Metil prednizolon (1 mg/kg/gün) ve sistemik H1 antihistaminik (difenhidramin 4 mg/kg/gün) tedavileri sonrası lezyonlar gerilemeye başladı ve tedavinin 5. gününde tamamen kayboldu.

Tartışma

Akut ürtikerin nadir görülen bir alt tipi olan ürtikerya multiforme tanısında; klinik prezentasyon, lezyonların morfolojik özelliği ve süresi, olgunun yaşı, eşlik eden semptomlar ile ilaç alım öyküsünün dikkate alınması gerekir. Ürtikerya multiforme'nin genellikle 4 ay ile 4 yaş arası çocuklarda görüldüğü bildirilmekle birlikte, 10 haftalık ve 18 yaşında olgular da bildirilmiştir^{2,6,7}. Tipik lezyonlar küçük ürtikeryal makül, papül ve plaklar şeklinde başlayıp saatler içinde basmakla solan, anüler, polisiklik şekilde, merkezi koyu renkli, soluk veya ekimotik görünümde olan eritematöz kabarıklıklar (hedef benzeri lezyonlar) haline gelir. Bazı hastalarda biraz daha uzun süre devam etmekle birlikte çoğunlukla her bir lezyon en geç 24 saat içinde kaybolur. Olgularda deri bulguları çoğunlukla kendini sınırlayarak 8-10 gün içinde tamamen kaybolmaktadır². Shah ve ark.'nın ürtikerya multiforme tanılı 18 olgunun sunulduğu retrospektif çalışmasında tipik deri bulgularına eşlik eden diğer klinik bulguların görülme sıklıkları; kaşıntı %94, yüz ve/veya akral ödem %72, viral veya bakteriyel enfeksiyonu düşündüren semptomlar %67, ateş %44 ve dermatografizm %44 oranında bildirilmiştir². Eşlik eden hastalıklara bağlı olarak beraberinde 1-3 gün süren ateş, ishal ve öksürük görülebilse de, olguların çoğuna sistemik semptomlar eşlik etmemektedir². Bu çalışmada incelenen olguların ikisinde alt solunum, ikisinde ise üst solunum yolu enfeksiyonunu takiben ürtikerya multiforme tablosu ortaya çıkmıştır. Olguların tümünde ürtikerya multiforme ile uyumlu olarak polisiklik ürtikeryal plaklar ve hedef benzeri lezyonlar birlikte bulunmaktaydı.

Tablo 2. Ürtikerya multiforme ayırıcı tanısında düşünülmeli gereken hastalıklar^{2,3}

Akut ürtiker
Eritema multiforme
Serum hastalığı, benzeri reaksiyonlar ve serum hastalığı
Ürtikeryal vaskülit
Viral döküntü
Eritema marginatum
Eritema anüler sentrifugum
Lupus eritematosus (yenidoğan, subakut kutanöz)
Kawasaki hastalığı
Ürtikeryal vaskülit ve diğer vaskülitler
Jüvenil romatoid artrit
Figüre eritem (örneğin, eritem anüler sentrifugum)
Lyme hastalığı (ikincil)
Neonatal multisistemik enflamatuvar hastalık (NOMID)
İnfanil anüler eritem

Olguların tümünde ateş, kaşıntı ve yüzde ödem varken, akral ödem 3 olguda mevcuttu. Dermatografizm sadece ikinci olguda pozitif olarak bulunmuşken, diğer üç olguda negatifti. Olguların tümünün tarafımıza başvurmadan önce antihistaminik ve sistemik steroid almış olmalarının dermatografizm yanıtını baskılayan neden olduğu düşünülmüştür.

Ürtikerya multiforme olgularda yapılan laboratuvar incelemelerinde akut faz reaktanlarının genellikle normal bulunduğu, az sayıda olguda ise hafif/orta artış görülebildiği bildirilmiştir^{2,3}. Tamayo-Shancez ve ark.'nın çalışmasında ürtikerya multiforme tanılı hastalarının hepsinde tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein ve boğaz sürüntü örnekleri normal saptanmış, total IgE seviyesi yüksekliği 10 hastanın 2'sinde gözlenmiştir⁴. Bu çalışmada incelenen olgulardan ikincisinde lökositoz, üçüncüde lökositoz ve C-reaktif protein yüksekliği saptandı, diğer iki olguda ise tam kan sayımı, biyokimyasal parametreler ve eritrosit sedimentasyon hızı, normal saptandı. Literatürde, az sayıda olguda bildirilen total IgE yüksekliği ile ürtikerya multiforme gelişimi arasında bir ilişki olabileceğine dair bilgi bulunmamaktadır. Sunulan olgularda ise total IgE yüksekliği iki olguda mevcuttu.

Ürtikerya multiforme; ağırlıklı olarak histaminin rol oynadığı düşünülen, benin kutanöz bir aşırı duyarlılık reaksiyonudur^{2,3}. Ancak, ürtikerya multiformenin etyolojisi ve patogenezini hakkındaki mevcut veriler henüz yeterli değildir. Bildirilen olguların çoğunda viral veya bakteriyel enfeksiyonlar sonrasında tablonun ortaya çıktığı görülmektedir^{2,3,5,9}. Ancak spesifik enfeksiyon etkeni oldukça az sayıda vakada gösterilebilmiştir^{2,9}. Amoksisilin, makrolid gurubu antibiyotikler, sefalosporinler, ibuprofen gibi ilaçların ve ayrıca aşı uygulamalarının ürtikerya multiforme oluşumunda ilişkili veya presipite edici faktör olabilecekleri öne sürülmüştür^{2,4,9}. Ancak literatürde ilaçlar veya ilaç alerjileri ile ürtikerya multiforme ilişkisini irdeleyen çalışma bulunmamaktadır. Ayrıca ürtikerya multiforme gelişiminde asıl etkenin ilaçlar olmayıp, mikrobiyal antijenlere karşı bir kutanöz hipersensitivite reaksiyonu olduğu öne sürülmektedir⁹. Sunulan olguların ikisinde üst solunum yolu enfeksiyonu, diğer ikisinde ise alt solunum sistemi enfeksiyonu tablosunu takiben deride ürtikerya multiforme lezyonları ortaya çıkmıştır. Bu çalışmada incelenen hastalardaki amoksisilin/klavulonik asit, sefdinir, ibuprofen kullanımlarının lezyonlar için presipite edici faktör olabileceği düşünülmüştür. Ancak sunulan 4 olgunun da daha önce aynı veya benzer ilaçlar kullanmış olmalarına rağmen herhangi bir ilaç reaksiyonu öyküsü olmaması, eşlik eden alerjik hastalık ve/veya atopik bünyenin olmaması, ailelerinde ilaç alerjisi öyküsü bulunmaması, bu olgularda ilaçlara bağlı reaksiyon olasılığını azaltan faktörler olarak değerlendirilmiştir. İlaç kullanımının ürtikerya multiforme etyolojisinde presipitan bir faktör olabileceği gözlenmekle birlikte, Shah ve ark.'nın 18 çocuk olgudan oluşan olgu serisinde, ürtikerya multiforme lezyonlarının başlamasından önce ya da lezyonlar başladığı sırada ilaç kullanımı sıklığının toplam %61 oranında (%44'ü çeşitli antibiyotikler) bildirilmiş olması, hastalığın ilaç dışı nedenlerle oluşabileceğini göstermektedir². Çocukluk çağında üst solunum yolu enfeksiyonları esnasında antipiretik ilaçlar ve özellikle etkenin tam olarak saptanamadığı birçok olguda çeşitli antibiyotikler kullanılmaktadır. Bu nedenlerle literatürde bildirilen olguların bir çoğunda olduğu gibi, ürtikerya multiforme gelişiminde enfeksiyon etkenleri ve/veya ilaçların etkileri hakkında kesin bir yorum yapılması zor olmaktadır. Mevcut bilgiler ışığında ürtikerya multiforme etyopatogenezini ve ilaçlar gibi olası tetikleyici faktörlerin rol oynadığı spesifik mekanizmaların aydınlatılabilmesi için yeni çalışmalara ihtiyaç olduğu açıktır^{2,4,9}.

Ürtikerya multiforme olgularda deri biyopsilerinde saptanan patolojik inceleme bulguları klasik akut ürtiker tablosu bulgularından farklı

olmadığı, dermiste ödem, perivasküler alanda lenfosit ve eozinofil infiltrasyonu saptandığı bildirilmektedir⁴. Bu çalışmada, 4 olgudan deri biyopsisi için onam veren 2 olguya biyopsi yapılmıştır. Patolojik incelemelerinde akut ürtiker ve ürtikerya multiforme de görülen histolojik bulgularla uyumlu olarak dermiste ödem, perivasküler lenfosit ve seyrek eozinofil infiltrasyonu saptandı. Ürtikerya multiforme de tanı için deri biyopsisi yapılmasının rutin olarak gerekli olmadığı, tanı ve ayırıcı tanının dikkatli öykü, klinik ve derideki lezyonların morfolojik özelliklerine dayandırılmasının yeterli olduğu bildirilmektedir^{2,3,9}. Ürtikerya multiforme ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken hastalıklar Tablo 2’de verilmiştir. Ürtikerya multiforme, eritema multiforme ve serum hastalığı benzeri reaksiyon ile karıştırılarak yanlış tanı alabilmektedir. Prognoz ve tedavisi farklı bu üç hastalığın ayırt edilmesi önemlidir. Ürtikerya multiforme, eritema multiforme ve serum hastalığı benzeri

reaksiyonların ayırıcı tanısında göz önünde tutulması gerekli özellikler Tablo 3’de özetlenmiştir.

Eritema multiforme de karakteristik hedef lezyonlar; nekroz ya da blister içeren kırmızı/mor renkli merkez ve en dışta bulunan eritematöz halka arasında kalan soluk bir tabaka ile karakterizedir³. Bununla birlikte lezyonların morfolojisi; eritematöz makül, papül, vezikül, bül veya ürtiker benzeri plaklar şeklinde değişkenlikler gösterebilmektedir¹⁰. Eritema multiforme de görülen gerçek hedef lezyonlar ürtikerya multiforme de görülmemektedir³. Kaşıntı, ürtikerya multiforme de yaygın bir semptom iken eritema multiforme de yanma ve ağrı daha sıktır (Tablo 3). Ayrıca akral ve yüz ödemi eritema multiforme de nadiren görülür. Eritema multiforme genellikle kendini sınırlayan bir hastalık olmakla birlikte, Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekrolizise kadar gidebilen bir spektruma sahiptir^{11,12}. Etiyolojide herpes simpleks virus başta olmak

Tablo 3. Ürtikerya multiforme, eritema multiforme ve serum hastalığı benzeri reaksiyonunun ayırdedici özellikleri^{2,3}

	Ürtikerya Multiforme	Eritema Multiforme	Serum hastalığı benzeri reaksiyon
Lezyonların görünümü	Anüler ve polisiklik plaklar (merkezleri soluk veya ekimotik)	Klasik hedef lezyonlar (purpurik veya koyu, viyöle renkli merkezli (vesikül/ bül olabilir), soluk ve ödemli halkanın etrafında eritemli veya vesiküllü/büllöz halka	Polisiklik, ortaları soluk ürtikeryal plaklar, purpurik görünümde olabilir
Yerleşim	Gövde, ekstremiteler, yüz	Ellerin sırtı, avuç içleri ve tabanı, kolun ön yüzleri, ayak, yüz, dirsekler ve dizler, penis, vulva	Yüz, gövde, ekstremiteler ve el veya ayakların yan kenarları
Fiks lezyonlar	Hayır	Evet	Evet
Dermografizm	Görülebilir	Hayır	Hayır
İlişkili semptomlar	Kaşıntı	Hafif kaşıntı veya yanma hissi	Kas ağrısı, artralji, lenfadenopati
Yüzde/akral ödem	Sık	Nadiren	Sık
Lezyon süresi	< 24 saat	Günler ile haftalar arası	Günler ile haftalar arası
Toplam döküntü süresi	2-12 gün	2-3 hafta	1-6 hafta
Ateş	Bazan, düşük dereceli	Bazan, düşük dereceli	Belirgin, yüksek dereceli
Mukoz membran tutulumu	Oral ödem sık (erozyon veya vesikül/ bül yok)	Dudaklarda, bukkal mukozada, dilde oral erozyon veya vesikül görülebilir, nadiren konjunktiva, nazal ve ürogenital mukoza	Oral ödem genellikle var, birlikte erozyon ve vesikül görülebilir
Sık tetikleyiciler	Viral enfeksiyonlar, antibiyotikler, aşılar	Herpes simpleks virus, diğer viral enfeksiyonlar	Antibiyotikler
Laboratuvar bulguları	TKS*, ESR**, CRP***, boğaz kültürü normal veya negatif, olguların %20 'sinde IgE yüksekliği	ESR, lökosit ve karaciğer enzim yükselmeleri olabilir	Sıklıkla ESR ve CRP de yükselmeler. Sıkça reaktif nötrofeni, plazmositoid lenfositosis. Hafif eozinofili ve trombositopeni görülebilir
Histoloji	Diğer akut ürtiker alt tiplerinden farksız; dermal ödem, perivasküler lenfosit ve daha az sayıda eozinofil infiltrasyonu	Epidermal nekroz ile bağlantılı olarak değişen derecelerde ekzositoz ve spongiyoz belirgin. Nekrotik keratinositler tüm epidermal seviyelerde genellikle mevcut, ödemli, papiller dermis ile dilate kılcal damarlar	Ürtiker ile uyumlu bulgular, vaskülit lehinde bulgu yok
Tedavi	Gereksiz antibiyotik veya ilaçların kesilmesi. Sistemik H1 ve H2 antihistaminikler etkili, dirençli olgularda sistemik steroidler kullanılabilir	Destek tedavisi, sistemik steroidlerin erken başlanması faydalı olabilir	Gereksiz ve şüpheli ilaçların kesilmesi, destek tedavisi, sistemik H1 ve H2 antihistaminikler, ciddi olgularda sistemik steroidler kullanılabilir

*TKS: Tam kan sayımı, **ESR: Eritrosit sedimentasyon hızı, ***CRP: C-reaktif protein

üzere çeşitli viral enfeksiyonlar, Mycoplasma pneumoniae ve ilaçlar sorumlu tutulmaktadır¹³. Ürtikerya multiformede ekimotik ve esmer renk değişiklikleri olsa da gerçek hedef lezyonlarda bulunan merkezi nekroz, etrafında blister gelişimi ve kabuklanma bulunmaz². Sunulan çalışmada 4 olguda da deride hedef benzeri lezyonlar bulunuyorken, blister gelişimi, nekrotik merkez ve kabuklanma, mukozal tutulum yoktu.

Ürtikerya multiforme özellikle ateş ve ödem ile birlikte olduğunda serum hastalığı benzeri reaksiyon ile karışabilmektedir. Her iki durum da polisiklik ürtikeryal lezyonlar ve anjiyoödem görülebilir. Serum hastalığı; tip 3 hipersensitivite reaksiyonu aracılı, damar duvarında immün kompleks birikimi ve kompleman aktivasyonu sonucu oluşur^{14,15}. Genellikle hayvan serumu ya da yabancı bir proteinle karşılaştıktan 1-3 hafta sonra ortaya çıkar ve günler ya da haftalar içinde kendiliğinden geriler. Karakteristik deri bulguları; sabit, polisiklik ürtikeryal lezyonlar, anjiyoödem ile el ve ayak yanlarında purpurik döküntüler şeklindedir. Bunlarla birlikte vaskülit, nefrit, artrit, myalji ve lenfadenopati gibi sistemik bulgularda tabloya eşlik edebilir^{2,14,15}. Serum hastalığı benzeri reaksiyonda klinik tablo; ateş, lenfadenopati, ürtiker, ödem, artralji ile karakterizedir, vaskülit ve nefritin sıklıkla görülmediği ve etyolojisinde çoğunlukla sefaklor ve diğer antibiyotiklerle birlikte, nadiren antipsikotik veya anti epileptik ilaçların rol oynadığı bildirilmektedir^{2,15}. Belirgin ateş, eklem ağrıları, kas ağrısı ve lenfadenopatilerin tabloya eşlik etmesi serum hastalığı benzeri reaksiyonu ürtikerya multiformeden ayıran başlıca özelliklerdir. Bu çalışmada, olgularda serum hastalığını düşündürebilecek lenfadenopati, eklem ve/veya kas ağrısı gibi diğer bulguların olmaması, tedavi ile maksimum 5. günde ekimotik lezyonlar dahil tüm deri bulgularının kaybolması ile serum hastalığına benzer reaksiyon dışlanmıştır.

Ürtikerya multiforme tedavisinde genellikle ilaçların kesilmesinin ve sistemik H1 veya H2 antihistaminiklerin kullanımının faydalı ve yeterli olduğu bildirilmekle birlikte, dirençli olgularda sistemik kortikosteroidlerin kısa süreli kullanılabilirliği belirtilmektedir^{2,3}. Sunulan olguların tümünde, tarafımıza başvurmadan önce kısa süreli antihistaminik ve sistemik kortikosteroid kullanılmıştır. Buna rağmen deri bulgularının tekrarlaması üzerine, tedaviye dirençli oldukları düşünülerek en fazla 5 gün süreyle H1 antihistaminik ve en fazla 3 gün süreyle sistemik kortikosteroid tedavisi kullanılmış ve iyi yanıt alınmıştır.

Mycoplasma pneumoniae, pnömoni olmaksızın kardiyovasküler, dermatolojik, gastrointestinal, hematopoetik, kas/iskelet, nörolojik ve ürogenital sistemler gibi birçok sistemde ekstrapulmoner belirtiler ile karşımıza çıkabilmektedir. Ekstrapulmoner bulguların oluşumu tam olarak açıklanamamış olmakla birlikte başlıca üç temel mekanizma üzerinde durulmaktadır. Bu mekanizmalar sırasıyla; membran lipoproteinlerine bağlı uyarılma sonucu lokal inflamatuvar sitokinlerin üretimi, bakteriyel hücre komponentleri ile insan hücreleri arasındaki çapraz reaksiyon sonucu oluşan otoimmün reaksiyon ve lokal tromboz ya da vaskülitte bağlı oluşan vasküler oklüzyondan oluşmaktadır¹⁶. Sunulan iki olguda serolojik incelemede Mycoplasma pneumoniae IgM pozitif saptanırken diğer 2 olguda ise spesifik bir neden saptanamamıştır. Mycoplasma pneumoniae membran lipoproteinlerine bağlı direkt etki ile inflamatuvar yanıt oluşturup Stevens-Johnson sendromuna neden olabilirken, yapılarında bulundukları ve insan hücreselelemleri ile çapraz reaksiyon oluşturan moleküllerin indirekt etkisi ile alerji ve/veya otoimmüniteyi tetikleyip eritema multiforme, ürtiker ve anafilaktoid purpura tablolarına yol açabilmektedir¹⁶. Literatürde Mycoplasma pneumoniae enfeksiyonuna bağlı ürtikerya multiforme geliştiğini bildirilen sadece iki olgu bulunmaktadır^{2,8}. Sunulan hastalardan ikisinde solunum yolu enfeksiyonu tablosu ile Mycoplasma pneumoniae

IgM pozitifliği birlikte saptanmış olup, ürtikerya multiforme tablosunun gelişimine neden olabileceği düşünülmüştür. Diğer iki olguda ise spesifik enfeksiyon etkeni tespit edilememiştir.

Sonuç

Akut ürtikerin klinik ve morfolojik bir alt tipi olan ürtikerya multiforme; nadir görülen, kutanöz aşırı duyarlılık reaksiyonudur. Eritema multiforme ve serum hastalığı benzeri reaksiyonlara göre benin seyirlidir ve ayırıcı tanının doğru yapılması, hastalığın gözden kaçırılmaması, gereksiz ve invaziv tetkiklerden kaçınılması açısından önem taşımaktadır. Ürtikerya multiforme etyopatogenezi henüz yeterince açık değildir, sıklıkla çeşitli enfeksiyon bulguları eşlik etmekle birlikte spesifik enfeksiyon etkeni az sayıda olguda saptanabilmiştir. Ürtikerya multiforme iki olguda klinik ve serolojik olarak mycoplasma pneumoniae enfeksiyonu saptanması nedeniyle, hastalığın gelişimi mekanizmasında, mikrobiyal antijenlere karşı bir kutanöz hipersensitivite reaksiyonunun rolü olabileceği ve bu çalışmada elde edilen sonuçların hastalığın etyopatogenezinin aydınlatılmasına katkıda bulunabileceği düşünüldü. Ürtikerya multiformenin etyopatogenezinin tam olarak ortaya konulabilmesi için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Kaplan AP: Urticaria and angioedema. Middleton's Allergy Principles and Practice. Ed. Adkinson NF, Bochner BS, Busse WW, Holgate ST, Lemanske RF, Simons FE. 7th ed. Philadelphia, Saunders, 2009;1063-81.
2. Shah NK, Honig PJ, Yan AC: "Urticaria Multiforme": A case series and review of acute annular urticarial hypersensitivity syndromes in children. Pediatrics 2007;119;1177-83.
3. Emer JJ, Bernardo SG, Kovalerchik O, Ahmad M: Urticaria Multiforme. J Clin Aesthet Dermatol 2013;6:34-9.
4. Tamayo-Sanchez L, Ruiz-Maldonado R, Laterza A: Acute annular urticaria in infants and children. Pediatr Dermatol 1997;14:231-4.
5. Fung IN, Berger EM, Castelo-Soccio L, Brown-Whitehorn TF: Urticaria multiforme in an 18-year-old girl. J Allergy Clin Immunol Pract 2013;1:520-1.
6. Borghesi A, Cipelletti P, Maragliano R, Manzoni P, Stronati M: Human herpesvirus-6 associated neonatal urticaria multiforme. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2013;98:450.
7. Starnes L, Patel T, Skinner RB: Urticaria multiforme, a case report. Pediatr Dermatology 2011;28:436-8.
8. Myers SR: Mycoplasma pneumoniae with associated urticaria multiforme rash. Arch Pediatr Adolesc Med 2009;163:1158.
9. Mathur AN, Mathes EF: Urticaria mimickers in children. Dermatol Ther 2013;26:467-75.
10. Morelli JG: Erythema multiforme. Nelson Textbook of Pediatrics. Ed. Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF. 18th ed. Philadelphia, Saunders, 2007;2685-7.
11. 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;83:347-52.
12. Akman A, Alpsy E: Eritema multiforme, Steven-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz (Lyell Sendromu). Türkiye Klinikleri Acil Tıp Dergisi 2006;2:6-15.
13. Schalock PC, Dinulos JG, Pace N, Schwarzenberger K, Wenger JK: Erythema multiforme due to Mycoplasma pneumoniae infection in two children. Pediatr Dermatol 2006;23:546-55.
14. Janeway CA Jr, Travers P, Walport M, et al. Immunobiology: The Immune System in Health and Disease. 5th edition. New York: Garland Science; 2001. Hypersensitivity diseases. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK27136/>
15. Yerushalmi J, Zvulunov A, Halevy S: Serum sickness-like reactions. Cutis 2002;69:395-7.
16. Narita M: Pathogenesis of extrapulmonary manifestations of mycoplasma pneumoniae infection with special reference to pneumonia. J Infect Chemother 2010;16:162-9.