

Metotreksat Tedavisine Yanıt Veren Vulvokrural Yerleşimli Bir Hailey-Hailey Olgusu

Hümevra Öztürk Tenekeci*, Pınar Yüksel Başak*,
Vahide Baysal*, Nermin Karahan**

* Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı

** Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

Özet

Hailey-Hailey hastalığı, intertriginöz bölgelerde yerleşen veziküller veya krutlanmış erode lezyonlarla karakterize, kronik seyirli, otozomal dominant geçişli bir dermatozdur. Tedavi seçenekleri arasında klasik tedavi yöntemleri olan oral ve topikal kortikosteroidler, antibiyotikler, dapson, kriyoterapi, cerrahi eksizyon ve yeni tedavi alternatifleri olarak da botulinum toksini, karbondioksit lazerle dermabrazyon, fotodinamik tedavi, topikal takrolimus, topikal takalsitol ve metotreksat kullanımı bulunmaktadır. Hailey-Hailey tanısı almış olgu, beş ay süreyle uygulanan metotreksat tedavisine iyi yanıt vermesi ve dört aylık takibinde rekürrens izlenmemesi nedeniyle sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Hailey-hailey hastalığı, metotreksat

Tenekeci HÖ, Başak PY, Baysal V, Karahan N. Metotreksat tedavisine yanıt veren vulvokrural yerleşimli bir Hailey-Hailey olgusu. TÜRKDERM 2005; 39: 208-210

Summary

Hailey-Hailey disease is an autosomal dominant inherited dermatosis characterized by vesicular and crusted lesions in the intertriginous regions. The treatment alternatives include classical treatment choices like oral and topical corticosteroides, antibiotics, dapson, cryosurgery, surgical excision and new treatment alternatives like botulinum toxin, dermabrasion with carbon dioxide laser, photodynamic therapy, topical tacrolimus, topical tacalcitol and methotrexate. This Hailey-Hailey case is presented because of improvement with methotrexate therapy applied for five months. No recurrence was observed within four months after cessation of treatment.

Key Words: Hailey-hailey disease, methotrexate

Tenekeci HÖ, Başak PY, Baysal V, Karahan N. A vulvocrural localized Hailey-Hailey case responsive to methotrexate treatment. TÜRKDERM 2005; 39: 208-210

Benin familial kronik pemfigus olarak da adlandırılan Hailey-Hailey hastalığı, otozomal dominant olarak geçen kalıtsal bir dermatozdur. Boyunda ve intertriginöz bölgelerde yerleşmiş veziküller veya krutlanmış erode lezyonlarla karakterizedir^{1,2}. Puberteden sonra başlayıp primer olarak genç erişkinleri etkileyen hastalık, 15-30 yaş grubunda en yüksek prevalansa sahiptir^{2,3}. Hastalığın predileksiyon yerleri; ense, boyun yanları ve aksilla, genitofemoral kıvrımlar, skrotum, vulva gibi intertriginöz bölgelerdir^{2,4}. Tedavi seçenekleri arasında oral ve topikal kortikosteroidler ve antibiyotikler, dapson, kriyoterapi, cerrahi eksizyon, botulinum toksin uygulaması, karbondioksit lazerle dermabrazyon,

yüzeysel radyoterapi, fotodinamik tedavi ve metotreksat kullanımı bulunmaktadır^{1,3,5-11}.

Hailey-Hailey hastalığı tanısı alan 75 yaşındaki kadın olgu, metotreksat tedavisine iyi yanıt vermiş olması nedeniyle sunulmuştur.

Olgu

Yetmişbeş yaşında kadın hasta, kasık bölgesinde kaşıntı ve yaralar nedeniyle polikliniğimize başvurdu. Otuz yıldan beri koltuk altı ve meme altı bölgelerinde benzer şikayetler tanımlayan hastanın genital bölgedeki lezyonlarının yaklaşık 6 ay önce ortaya çıktığı öğrenildi. Deri lezyonları için topikal

Alındığı Tarih: 21.07.2003 **Kabul Tarihi:** 07.01.2004

Yazışma Adresi: Dr. Hümevra Öztürk Tenekeci, Gazi Kemal Mah. Aksu Cad. Gazi Gürelli Apt .Daire:14 Isparta, Tel: 0 246 2328287, E mail: mctenekeci@hotmail.com

4-6 Haziran 2003, İstanbul, "Dermatoloji 2003" Simpozyumunda poster olarak sunulmuştur.

steroid tedavilerinden fayda görmeyen hasta 40 yıldır mevcut olan romatoid artriti için herhangi bir ilaç tedavisi almıyordu. Soygeçmişinde babasının da benzer cilt lezyonları olduğunu bildirdi.

Fizik muayenesinde her iki el bileğinde ulnar deviasyonu olan hastanın dermatolojik muayenesinde bilateral inguinal bölge ve labium majuslar üzerinde eritem ve mor renkli kadifemsi görünümde plaklar, deskuamasyon ve yer yer erode alanlar mevcuttu (Şekil 1). Vajinal akıntı izlenmedi.

Laboratuvar tetkiklerinde eritrosit sedimentasyon hızı 60 mm/saat, romatoid faktör (+++) iken, hemogram, biyokimya, tam idrar analizleri ve hepatit serolojisi normaldi. Inguinal bölgedeki lezyonlardan yapılan nativ preparatta mantar elemanlarına rastlanmadı. Genital bölgeden alınan panç biyopsi materyalinin histopatolojik incelemesinde hiperkeratoz gösteren çok katlı yassı epitelde suprabazal ayrışma, vezikül formasyonları, bu alanlarda akantolitik hücreler, etrafı tek sıralı bazal hücrelerle çevrili villiler görüldü. Dermal papillada ödem, kapillerlerde konjesyon, lenfosit, plazmosit ve az sayıda nötrofil lökosit infiltrasyonları izlendi ve bu bulgular Hailey-Hailey hastalığı ile uyumlu bulundu (Şekil 2). Direk immunfloresan inceleme yapılmadı.

Yaklaşık üç hafta süreyle topikal mupirosin ve %2 borik asitle yaş pansuman ile lezyonlarda gerileme olmadı. Romatoid artriti açısından fizik tedavi kliniği tarafından konsulte edilen hastaya, hem romatoid artriti hem de Hailey-Hailey hastalığında kullanılabileceği düşünülerek 15 mg/hafta intravenöz metotreksat tedavisi başlandı. Altı hafta uygulanan tedavi ile lezyonlarda belirgin düzleşme olması ve kaşıntısının gerile-

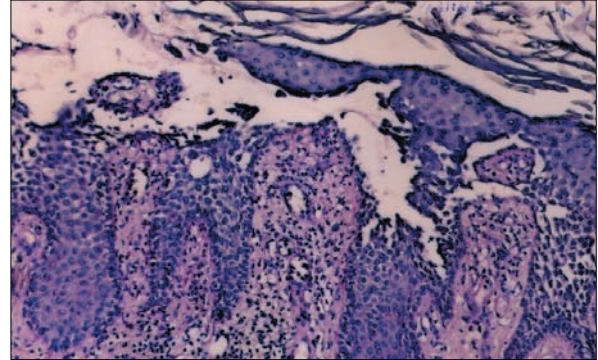


Şekil 1: Tedavi öncesinde bilateral inguinal bölge ve labium majuslar üzerinde mor renkli kadifemsi görünümde plaklar.

mesi üzerine metotreksat dozu oral 10 mg/haftaya düşüldü. İdame dozu ile 5. ay bitiminde lezyonların tamamen düzelmesi (Şekil 3) ve böbrek fonksiyon testlerinde minimal değişiklikler olması nedeniyle tedaviye son verildi. Metotreksat kesildikten sonra romatoid artriti için başka bir sistemik tedavi başlanmadı ve tedavinin kesilmesinden sonraki dört ay içindeki takiplerde nüks gözlenmedi. Minimal kaşıntı tarifleyen hastada birkaç adet milimetrik erode alan saptandığı için mupirosin tedavisine devam etmesi önerilmekle birlikte hasta kardiyak ve respiratuar yetmezlik nedeniyle kaybedildiği için takibine devam edilemedi.

Tartışma

Hailey-Hailey hastalığı intertrijöz bölgelerde yerleşen hiperkeratotik, verrüköz, nörodermatitik, papüloveziküller ve vezikülopüstüler varyantları bildirilen bir dermatozdur¹⁻³. Hailey-Hailey hastalığı tanısı alan olgumuzun lezyonları genital ve inguinal bölgede lokalize, kahverengi-mor plaklar ve yer yer erode alanlar şeklindeydi.



Şekil 2: Suprabazal bül içine doğru prodrüde olmuş tek sıralı bazal tabaka hücreleri ile örtülü dermal papillalar (HE,x100).



Şekil 3: Tedavinin 5. ayında lezyonların tamamen düzleşmiş hali.

15-30 yaş grubunda en yüksek prevalansa sahip olan hastalıkta, olguların yaklaşık üçte ikisinde aile hikayesi vardır^{2,3}. Olgumuzda hastalığın başlangıç yaşı 45 idi ve babasında da aynı şikayetler mevcuttu. Hailey-Hailey hastalığı klinik bulgularıyla birçok hastalığı taklit edebilecek vulvar lezyonlar nedeniyle tanısız karışıklıklara yol açabilir¹². Remisyon ve alevlenme periyotları ile seyreden Hailey-Hailey hastalığında alevlenmeler; sıcak, nem, kaşıma, mekanik travma, UV radyasyon, bakteriyel ve fungal enfeksiyonlar ile tetiklenebilir^{3,5}.

Histopatolojik olarak, başlangıç lezyonlarında suprabazal ayrışmalar, zamanla vezikül ve büll formasyonu görülür. Malpighi tabakasının çoğu hücresi intersellüler köpürülerini kaybetmiştir. Tek tabaka bazal hücre ile çevrili uzun papillalar büllerin içine doğru uzantılar yaparlar. Dermiste orta derecede lenfositik infiltrasyon vardır^{2,3}.

Tedavisinde topikal, intralezyonel, oral kortikosteroidler ve topikal veya oral antibiyotikler etkili bulunmuştur^{1,3,5,6}. Oral tetrasiklin hidroklorid ve eritromisin stearat en çok kullanılan oral antibiyotiklerdir. Topikal tetrasiklin, eritromisin ve nistatin de yaygın olarak kullanılır^{2,3}. Dapsone, tek başına veya topikal kortikosteroidler veya antibiyotiklerle kombine edildiğinde etkili bulunmuştur³. Cerrahi eksizyon, kriyoterapi, Botulinum toksin tip A, karbondioksit lazer, 5-aminolevulinik asitle fotodinamik tedavi, topikal takrolimus, topikal takalitol (1 alfa 24 dihidroksi vitamin D3) gibi yöntemlerin de uygulanabileceği bildirilmiştir^{3,5,7,8,11,13,14}.

Hailey-Hailey hastalığının tedavisinde metotreksat Fairis ve arkadaşları tarafından 15 mg/hafta dozunda intramusküler olarak üç ay süreyle uygulanmış, ikinci haftada düzelmeye başlayan lezyonlar birinci ayın sonunda tamamen kaybolmuş, fakat tedavi kesildikten iki ay sonra aksiller bölgede nüks etmiştir. İki yıllık takiplerde, sadece topikal kortikosteroidlerle kontrol altında tutulabilmiştir⁹. Bizim olgumuzda metotreksat tercih edilmiş olmasının nedeni, olgunun aynı zamanda romatoid artritinin de bulunmasıydı. Olgumuzda tedavinin kesilmesinden sonraki dört aylık dönemde nüks izlenmemiştir.

Bir dihidrofolat redüktaz inhibitörü olan metotreksatın lökosit fonksiyonlarını baskılaması, epidermal hücre bölünmesini inhibe etmesi, nötrofil ve monosit kemo-

taksisini baskılaması gibi etkileri nedeniyle, Hailey-Hailey hastalığının tedavisinde başarılı olabileceği öne sürülebilir. Bununla birlikte takiplerde nüks gözlenmesi, metotreksatın Fairis ve arkadaşlarının olgusundakinden daha uzun süre uygulanması ile ilişkili olabilir. Nadir görülen kronik, kaşıntılı bir dermatoz olan Hailey-Hailey hastalığının tedavisi için metotreksatın diğer seçenekler kadar etkili ve güvenli bir alternatif tedavi yöntemi olabileceğini düşünüyoruz.

Kaynaklar

1. Burge SM: Hailey-Hailey disease: the clinical features, response to treatment and prognosis. *Br J Dermatol* 1992;126:275-82.
2. Palmer DD, Perry HO: Benign familial chronic pemphigus. *Arch Dermatol* 1962;86:153-62.
3. Michel B: Commentary: Hailey-Hailey disease. *Arch Dermatol* 1982;118:781-3.
4. Krishnan RS, Ledbetter LS, Reed JA, Hsu S: Acantholytic dermatosis of the vulvocrual area. *Cutis* 2001;67:217-20.
5. Galimberti RL, Kowalczyk AM, Bianchi O, Bonino MV, Garcia AG: Chronic benign familial pemphigus. *Int J Dermatol* 1988;27:495-500.
6. Ikeda S, Ogawa H: Effects of steroid, retinoid, and protease inhibitors on the formation of acantholysis induced in organ culture of skins from patients with benign familial chronic pemphigus. *J Invest Dermatol* 1991;97:644-8.
7. Lapiere JH, Hirsh A, Gordon KB, Cook B, Montalvo A: Botulinum toxin type A for the treatment of axillary Hailey-Hailey disease. *Dermatol Surg* 2000;26:371-4.
8. Don PC, Carney PS, Lynch WS, Zaim MT, Hassan MO: Carbon dioxide laser abrasion: a new approach to management of familial benign chronic pemphigus. *J Dermatol Surg Oncol* 1987;13:1187-94.
9. Fairris GM, White JE, Leppard BJ, Goodwin PG: Methotrexate for intractable benign familial chronic pemphigus. *Br J Dermatol* 1986;115:640.
10. Roos DE, Reid CM: Benign familial pemphigus: little benefit from superficial radiotherapy. *Australas J Dermatol*. 2002 Nov;43(4):305-8.
11. Ruiz-Rodriguez R, Alvarez JG, Jaen P, Acevedo A, Cordoba S: Photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid for recalcitrant familial benign pemphigus (Hailey-Hailey disease). *J Am Acad Dermatol*. 2002 Nov;47(5):740-2.
12. Wieselthier JS, Pincus SH: Hailey-Hailey disease of the vulva. *Arch Dermatol* 1993;129:1344-5.
13. Sand C, Thomsen HK: Topical tacrolimus ointment is an effective therapy for Hailey-Hailey disease. *Arch Dermatol*. 2003 Nov; 139(11):1401-2.
14. Aoki T, Hashimoto H, Koseki S, Hozumi Y, Kondo S. 1 alpha, 24 dihydroxyvitamin D3 (tacalitol) is effective against Hailey-Hailey disease both in vivo and in vitro. *Br J Dermatol*. 1998 Nov; 139(5): 897-901.