

# Sjögren Sendromu ile Birliktelik Gösteren Amikrobiyal İntertriginöz Püstülozis

## *Amicrobial Pustulosis of the Folds Associated with Sjögren's Syndrome*

Şebnem Aktan, Sevgi Akarsu, Melike Kibar, Banu Lebe\*

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, \*Patoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

### Özet

Amikrobiyal intertriginöz püstülozis (AİP) genellikle genç kadınlarda görülen ve başlıca deri kıvrım bölgeleri, saçlı deri ve periorifisyal alanları etkileyen kronik, tekrarlayıcı, steril bir püstüler erüpsiyondur. Histopatolojik olarak intraepidermal spongiform püstüller ve dermiste nötrofilik infiltratın görülmesiyle karakterizedir. Nadir görülen bir tablo olan AİP'in çeşitli immünolojik bozukluklarla veya otoimmün hastalıklarla ilişkili olduğu bildirilmiştir. Burada Sjögren sendromu ile birliktelik gösteren AİP'li 37 yaşında bir kadın olgu sunulmaktadır. (Türkderm 2012; 46: 163-6)

**Anahtar Kelimeler:** Amikrobiyal intertriginöz püstülozis, Sjögren sendromu

### Summary

Amicrobial pustulosis of the folds (APF) is a chronic, relapsing sterile pustular eruption involving the main cutaneous flexures, scalp, and periorificial regions occurring mostly in young females. It is characterized histopathologically by intraepidermal spongiform pustules with a neutrophilic infiltrate in the dermis. APF is a rare condition that has been reported in association with various immunological abnormalities or autoimmune diseases. We describe here a 37-year-old woman with APF associated with Sjögren's syndrome. (Turkderm 2012; 46: 163-6)

**Key Words:** Amicrobial pustulosis of the folds, Sjögren's syndrome

### Giriş

İlk kez 1991 yılında Crickx ve arkadaşları tarafından sistemik lupus eritematozus (SLE)'lu iki genç kadın olguda özellikle intertriginöz bölgeleri tutan kronik tekrarlayıcı püstüler lezyonlarla karakterize yeni bir antite tanımlanmıştır. Bu antite için başlangıçta püstüler dermatoz, foliküler impetigo, piyodermatitis vejetans ve amikrobiyal intertriginöz püstülozis (AİP) gibi farklı terimler kullanılmıştır<sup>1,2</sup>. Daha sonra ise bu tabloya sıklıkla çeşitli otoimmün hastalıkların ve immünolojik bozuklukların eşlik ettiğinin gözlenmesi üzerine "otoimmün hastalıklarla ilişkili amikrobiyal püstülozis" teriminin kullanılmasının daha uygun olduğu ileri sürülmüştür<sup>3-6</sup>. Literatürde günümüze kadar yayınlanmış olan toplam 36

olgunun sadece ikisinin erkek olduğu bildirilmiştir. Bu dermatozun kadınlarda daha sık görülmesinin eşlik eden otoimmün hastalıkla ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür. Genellikle genç yaş grubunu etkileyen hastalığın başlangıç yaşınının 14 ile 66 yıl arasında, hastalık süresinin ise 2 ile 23 yıl arasında değiştiği bildirilmiştir<sup>1-12</sup>. Etyopatogenezi tam olarak bilinmeyen hastalıkta nötrofillerin kemotaktik aktivasyonundaki bozukluğun rol oynayabileceği düşünülmüştür<sup>4,5</sup>.

Burada klinik olarak intertriginöz bölgeler, saçlı deri ve periorifisyal alanlara ek olarak vücutta yaygın püstüler lezyonları ve impetiginize eritemli plakları bulunan, histopatolojik olarak intraepidermal spongiform püstüller saptanan ve ayrıca Sjögren sendromunun eşlik ettiği belirlenen AİP'li bir olgu sunulmaktadır.

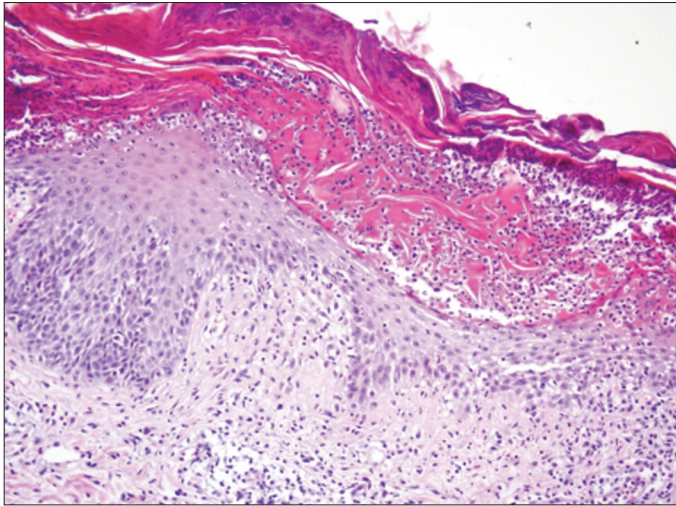
**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Dr. Sevgi Akarsu, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye  
Tel.: +90 232 412 38 60 E-posta: sevgi.akarsu@deu.edu.tr **Geliş Tarihi/Received:** 31.12.2010 **Kabul Tarihi/Accepted:** 22.03.2011

## Olgu

Vücudundaki kızarıklık sivilceler ve yaralar ile saçlı deride akıntı ve kabuklanma yakınması ile polikliniğimize başvuran 37 yaşındaki kadın olgu, bu lezyonlarının yaklaşık beş yıl önce koltuk altları, kasıklar ve göğüs altlarında sivilceler şeklinde başlayarak zamanla gövde ve ekstremitelere yayıldığını tanımlamıştır. Olgunun özgeçmişinden bu yakınmalarına yönelik olarak kullanmış olduğu çeşitli topikal antibiyotikli ve kortikosteroidli kremler ile sistemik asitretin ve siklosporin tedavilerinden fayda görmediği öğrenilmiştir. Özgeçmişinde başka bir özellik belirlenmeyen olgu bu yakınmaları başlamadan önce herhangi bir deri döküntüsü, infeksiyon, topikal veya sistemik ilaç kullanım öyküsü tanımlamamıştır. Soygeçmişinde herhangi bir özellik belirlenmeyen olgunun sistem sorgulamasında burun ve kulak akıntısı ile gözlerde kuruluk, yanma ve batma tariflenmiştir.



**Resim 1.** Gövde, saçlı deri, periorifisyal ve intertriginöz alanlarda yerleşimli impetiginize eritemli plaklar ile yer yer sağlam görünümlü yer yer açılmış püstüller lezyonlar



**Resim 2.** Yüzeysel dermiste içi seröz sıvı ile dolu kavernöz yapılar ve anjiomatöz yapıların çevresinde yoğun lenfositten baskın mononükleer infiltrat (H&E x100)



**Resim 3.** Tedavinin 2. ayı sonundaki klinik düzelme

Olgunun dermatolojik muayenesinde yüz, boyun, ekstremitelerin proksimal kısımları, gövde ön-arka yüz, mons pubis, perianal, inguinal, aksillar ve retroauriküler alanlar gibi intertriginöz alanlarda bazıları dağınık yerleşimli, bazıları ise üzerinde eksudasyon, erozyon ve sarı renkli kurutların izlendiği eritemli plakların periferinde saçılım gösteren, yer yer açılmış yer yer sağlam görünümlü püstüller lezyonlar saptanmıştır. Saçlı deride yer yer üzerinde sarı renkli yapışık skuam ve krutların bulunduğu yer yer alopesik alanların eşlik ettiği eksudatif eritemli plaklar belirlenmiştir. Ayrıca angüler keilit, konjunktival hiperemi, dış kulak yolunda ve burun deliklerinde seröpürülan akıntı ve sarı renkli krutlar saptanan olgunun tırnakları ve palmoplantar alanları ise normal olarak belirlenmiştir (Resim 1).

Yapılan laboratuvar incelemelerinden tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, kan elektrolitleri, çinko düzeyi, tiroid fonksiyon testleri ve tam idrar analizi normal sınırlarda saptanmış olup, gaytada gizli kan, anti-HBs, anti-HCV, anti-HIV ve VDRL testi negatif olarak belirlenmiştir. Eritrosit sedimentasyon hızı (62 mm/saat) ve romatoid faktör (82 IU/ml) değerleri yüksek, anti nükleer antikor (ANA): 1/640, anti-Sjögren sendromu A (anti-SS-A/Ro), anti-Sjögren sendromu B (Anti-SS-B/La), antiendomisyum/ antiigliadin IgA ve antiigliadin IgG antikorları pozitif olarak saptanmıştır. Diğer immunolojik incelemelerden anti-dsDNA, anti-Sm, anti-RNP, lupus antikoagulan, anti-kardiyolipin, anti-mitokondriyal, anti-düz kas, karaciğer-böbrek mikrozomal ve tiroid otoantikörleri negatif olarak belirlenmiştir. Sağlam bir püstülden alınan bakteriyel ve mikolojik incelemelerin sonucunda herhangi bir üreme olmamıştır.

Olgunun abdominal bölgesi ve saçlı derisindeki eritemli zeminli püstüller lezyonların histopatolojik incelemesinde epidermiste fokal parakeratoz, serum eksudasyonları, düzensiz akantoz, fokal spongiyoz ile intrakorneal ve intraspinoz püstül formasyonları yanında dermiste ödem, yüzeysel perivasküler çok sayıda nötrofil ve lenfositik hücreler izlenmiş ve intraepidermal püstüller dermatoz olarak yorumlanmıştır (Resim 2). Lezyonun direkt immüno Floresan incelemesinde ise epidermal bazal membranda lineer (++) ve dermal damar duvarlarında granüler (++++), fibrinojen depolanması saptanmıştır.

Yapılan sistem muayenesinde sağ çene altında şişlik belirlenen olgunun paranazal sinüs tomografisinde her iki parotis bezinde birkaç adet sialadenit saptanması üzerine yapılan tükrük bezi biyopsisinde fokal lenfosit agregatları izlenmiştir. Sorgulamasında kseroftalmi ve kserostomi yakınmaları tarifleyen olgunun yapılan bilateral Schirmer testi pozitif olarak saptanmıştır. Klinik, histopatolojik ve laboratuvar bulgularının eşliğinde olgumuza Sjögren sendromunun eşlik ettiği AİP tanısı konulmuştur.

Olguya hastalığı ve tedaviler hakkında bilgi verilerek onam alınmasını takiben sistemik olarak 40 mg/gün famotidin, 3 gr/gün askorbik asit ve topikal olarak prednikarbat krem tedavileri başlanmıştır. Tedavi boyunca yeni lezyon çıkışı gözlenmeyen olguda 2. ay sonunda lezyonlarda hiperpigmentasyon bırakarak tama yakın gerileme izlenmiştir (Resim 3). Bu dönemden sonra kontrollerine gelmeyen olguda olası rekürrens açısından bilgi edinilememiştir.

## Tartışma

Nadir tanımlanan bir dermatoz olan AİP klinik olarak aksilla ve anogenital bölge gibi intertriginöz bölgeler, saçlı deri, dış kulak yolu ve

burun delikleri gibi periorifisyel alanlarda akut başlangıçlı, kronik seyirli, tekrarlayan steril papülopüstüller lezyonlar ile karakterizedir. Küçük foliküler ve nonfoliküler püstüllerden oluşan primer lezyonlar birleşerek simetrik dağılımlı impetiginize ve krutlu olabilen masere ve eroziv görünümlü eritemli plaklar oluşturmaya eğilimlidir. Özellikle ekstremitelerde olmak üzere vücudun değişik yerlerinde dağınık yerleşimli püstüller görülebilir. Olguların yaklaşık dörtte birinde lezyonların vücutta yaygın bir dağılım gösterdiği bildirilmiştir. Saçlı deri tutulumu sikatriyel olmayan alopesi ile sonuçlanabilir. Çok nadir olarak onikodistrofi ve süpüratif vejetatif paronişi görülebilir<sup>3,4</sup>. Genellikle mukozalar ve palmoplantar alanlar korunmuştur<sup>4,5</sup>. Bizim olgumuzda da literatürde tanımlanan tipik yerleşim yerlerine uyan yaygın püstüller lezyonlar, eksudatif ve impetiginize görünümü eritemli plaklar belirlenmiştir.

Bu dermatozda histopatolojik olarak nötrofil ekzositozu, epidermin üst kısmında olmak üzere intraepidermal ve subkorneal spongiform püstülasyon, spongiyoz, dermiste vaskülit olmaksızın özellikle perivasküler ve periadneksiyel yerleşimli lenfosit, nötrofil, histiyosit ve plazma hücrelerinden oluşan polimorfonükleer bir infiltrasyon saptanır. Direkt immüno Floresan incelemelerde ise bazı olgularda altta yatan SLE gibi otoimmün hastalığa bağlı olarak pozitif lupus band testi bulguları görülebilir<sup>3,5,6</sup>. Bizim olgumuzda da literatürle uyumlu olarak intraepidermal spongiform püstülasyon ve dermiste polimorfonükleer infiltrasyon saptanmıştır.

Laboratuvar incelemelerde eşlik eden otoimmün hastalıklara bağlı olarak en çok ANA pozitifliği olmak üzere, anti-dsDNA, anti-SS-A/Ro, anti-SS-B/La, anti-RNP, daha az oranda ise anti-düz kas, anti-mitokondriyal, anti-Sm, anti-tiroid mikrozomal, anti-gastrik pariyetal hücre, anti gliadin IgG, antiendomisyal IgA ve lupus antikoagulan antikorları pozitifliği belirlenmiştir. Ayrıca bazı olgularda sedimentasyon yüksekliği, lökopeni, anemi, eozinofili, karaciğer enzimlerinde yükseklik, C3 düşüklüğü ve hipergamaglobulinemi görülmüştür<sup>5-11</sup>. Yeni oluşan püstül içeriği genellikle steril iken, açılmış püstüller lezyondan veya eksudatif alanlardan alınan kültürlerde başta Stafilokokkus aureus olmak üzere sekonder kolonizasyon saptanabilir<sup>2,4</sup>.

Literatürde bildirilen AİP'li tüm olgularda çeşitli immünolojik bozukluklar gözlenmiş olmakla birlikte, bunların hepsinin bir otoimmün hastalık kriterini karşılamadığı saptanmıştır<sup>8,10,12</sup>. Bu olgularda en sık belirlenen otoimmün hastalığın SLE olması nedeniyle, bazı otörler bu antitenin nötrofilik kutanöz lupus alt başlığı altında da sınıflandırılabilceğini ileri sürmüştür<sup>5</sup>. Daha az sıklıkta ise mikst bağ dokusu hastalığı, subakut kutanöz lupus eritematozus, diskoid lupus eritematozus, SLE-skleroderma örtüşme sendromu, romatoid artrit, Çölyak hastalığı, idiopatik trombositopenik purpura, myastenia gravis, eritroblastik anemi, Sjögren sendromu, IgA nefropatisi ve Hashimoto tiroiditi gibi diğer otoimmün hastalıklarla da birliktelik gösterdiği saptanmıştır<sup>4,6,7-11</sup>. AİP ve ilişkili otoimmün hastalığın seyri arasında herhangi bir ilişki belirlenmemiştir<sup>4,8</sup>. Ancak bir olguda AİP başlangıcından dokuz yıl sonra SLE oluştuğu bildirilmiş olması nedeniyle bu hastaların olası otoimmün hastalık gelişimi açısından izlenmesi gerektiği ileri sürülmüştür<sup>4,10</sup>. Beş yıllık AİP öyküsü olan olgumuzda da Sjögren sendromu tanısı son başvurusunda yapılan tetkik ve muayeneler sonucunda konulmuştur.

Yakın zamanda Marzano ve arkadaşları tarafından literatürde bildirilmiş, olan 21 olgunun bulguları derlenerek AİP tanı kriterleri

belirlenmiştir<sup>1</sup>. Buna göre zorunlu kriterler; 1) aksilla veya inguinal bölge gibi majör kıvrım bölgelerinden bir veya daha fazlası, dış kulak yolu, retroaurikular ve interdijital bölge gibi minör kıvrım bölgelerinden bir veya daha fazlası ve anogenital bölgenin tutulması, 2) histopatolojik olarak intraepidermal spongiform püstüller ve primer olarak nötrofilik dermal infiltrat saptanması, 3) sağlam püstülden alınan kültürde üreme olmaması olarak belirtilmiştir. Minör kriterler ise; 1) bir veya daha fazla otoimmün hastalık belirlenmesi, 2) antinükleer antikorun 1/160 veya daha yüksek titrede pozitif olması, 3) serum otoantikorlarından bir veya daha fazlasının pozitif olması olarak belirtilmiştir. AİP tanısı için zorunlu kriterlere ek olarak bir minör kriterin varlığının gerekli olduğu bildirilmiştir<sup>4</sup>. Ancak hemen ardından sadece saçlı deri ve retroaurikular bölge tutulumu olan bir AİP olgusu bildirilmiş olup, tüm olguların bu tanı kriterlerine göre değerlendirilmesinin uygun olmayacağı ileri sürülmüştür<sup>13</sup>. Bizim olgumuzda da zorunlu tanı kriterlerine ek olarak üç minör kriterin varlığı AİP tanısını desteklemektedir.

Nadir görülen ve farklı bir klinik antite olan AİP'in ayırıcı tanısında kutanöz infeksiyonlar ve benzer histolojik paterne sahip noninfeksiyöz püstüller dermatozlar düşünülmelidir. Diğer steril spongiform püstülozis ile karakterize hastalıklar arasında püstüller psoriasis, impetigo herpetiformis ve akut generalize ekzantematöz püstülozis bulunmaktadır. AİP ve püstüller psoriasis formları oldukça benzer bir histolojik paterne sahip olabilir. Ancak AİP'de püstüller psoriasis lezyonlarının özgün dağılım ve yerleşim özelliklerinin bulunmaması, hastalarda kişisel ve ailesel psoriasis öyküsü olmaması, histopatolojik olarak dermiste belirgin nötrofilik infiltrasyon bulunması, ayrıca siklosporin ve asitretin gibi klasik antipsoriyatik tedavilere yanıtız olması nedeniyle ayırım yapılabilir. İntertriginöz psoriasis lezyonlarının dağılımı AİP ile benzerlik gösterebilirse de burada püstülasyon oluşumu nadir olup sadece bakteriyel kolonizasyon olan olgularda görülür<sup>4,10</sup>. Gebelerde görülen nadir bir püstüller dermatoz olan impetigo herpetiformis lezyonları özellikle fleksural yerleşimli olup konsantrik dizilim özelliği gösterirler. Akut generalize ekzantematöz püstülozis ise genellikle ilaç kullanımı ve/veya viral infeksiyon sonrasında ateş yüksekliği ve lökositoz ile birlikte ani başlayan ve sonrasında hızla spontan gerileyen bir tablodur<sup>4,11</sup>. Ayırıcı tanıda yer alan subkorneal püstüller dermatoz, IgA pemfigusu, intraepidermal nötrofilik IgA dermatozu, pemfigus vejetans, nekrotizan veya püstüller vaskülit gibi diğer püstüller dermatozlarda epidermise göç eden nötrofiller spongiform püstüller oluşturmazlar. Bu dermatozlar klinik ve histopatolojik özelliklerine ek olarak tipik direkt immüno Floresan bulgularıyla AİP'tan ayırtedilebilir<sup>9</sup>. Kutanöz kandidiyazis ve bakteriyel deri infeksiyonlarından ayırımında ise mikrobiyolojik incelemeler ve histolojik bulgular yardımcı olur<sup>4</sup>.

Standart bir tedavisi olmayan hastalıkta sistemik prednizolon (0,5-1 mg/kg/gün) olguların çoğunda en etkili tedavi seçeneği olarak görünmektedir. Bununla birlikte bazı olgularda sistemik kortikosteroidlerin etkisiz olduğu ya da etkili olan olgularda doz düşürülmesi veya kesilmesi takiben dermatozun sıklıkla daha hızlı ve şiddetli olarak tekrarladığı bildirilmiştir. Ayrıca uzun süreli kortikosteroid tedavisi steril püstüllerde sekonder kolonizasyon oluşumuna yol açabilir<sup>4</sup>. Literatürdeki olgularda denenen potent topikal kortikosteroidler, klorokin, dapson, kolşisin, simetidin ve oral çinko desteği tedavilerinden değişik oranlarda yanıt alındığı bildirilmiştir<sup>3,5,11</sup>. Marzano ve arkadaşları tarafından nötrofil fonksiyonlarını düzenleyici

etkisi nedeniyle kullanılan askorbik asid ve bir histamin H2 reseptör antagonisti olan simetidin kombinasyonunun AİP lezyonlarında kısmi oranda veya tamamen düzelme sağladığı belirtilmiştir<sup>1,4</sup>. Bizim olgumuzda da topikal kortikosteroide ek olarak kullandığımız sistemik askorbik asid ve famotidin kombinasyonu tedavisinden büyük oranda yanıt alınmıştır. Yapılan çalışmalarda askorbik asidin in vivo histamin detoksifikasyonu ile dolaylı olarak nötrofil kemotaksisini arttırdığı gösterilmiştir<sup>13</sup>. Bir H2 antihistaminik olan famotidinin ise etkisini histaminin nötrofil fonksiyonları üzerindeki inhibisyonunu ve nötrofillerden serbest oksijen radikalleri salınımını engelleyerek gösterdiği düşünülmektedir<sup>14</sup>. Literatürde AİP'li olgularda kullanılmış olan askorbik asid ve bir histamin H2 reseptör antagonisti olan simetidin nötrofil fonksiyonları üzerindeki düzenleyici etkisi belirsiz olsa da, kombinasyon tedavisinin sistemik steroidlere göre etkili ve güvenilir bir alternatif olduğu ileri sürülmüştür<sup>4</sup>. Olgumuzda daha önce kullanılmış olan çeşitli topikal kortikosteroidlere yanıt alınamamış olması sistemik askorbik asid ve famotidin tedavisinin etkinliğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak olgumuz steril püstüler dermatozların ayırıcı tanısında AİP'in de akılda tutulmasının ve bu olgularda eşlik edebilecek otoimmün hastalıklar açısından ek incelemeler yapılmasının gerekliliğini vurgulamak amacıyla sunulmuştur.

## Kaynaklar

1. Marzano AV, Capsoni F, Berti E, Gasparini G, Bottelli S, Caputo R: Amicrobial pustular dermatosis of cutaneous folds associated with autoimmune disorders: a new entity? *Dermatology* 1996;193:88-93.
2. Stefanidou MP, Kanavaros PE, Stefanaki KS, Tosca AD: Amicrobial pustulosis of the folds. A cutaneous manifestation associated with connective tissue disease. *Dermatology* 1998;197:394-6.
3. Boms S, Gambichler T: Review of literature on amicrobial pustulosis of the folds associated with autoimmune disorders. *Am J Clin Dermatol* 2006;7:369-74.
4. Marzano AV, Ramoni S, Caputo R: Amicrobial pustulosis of the folds. Report of 6 cases and a literature review. *Dermatology* 2008;216:305-11.
5. Antille C, Frei M, Sorg O, et al: Amicrobial pustulosis of the folds associated with auto-immune disorders. A case report with an analysis of cytokine expression profile in skin lesions of cutaneous neutrophilic lupus. *Dermatology* 2008;216:324-9.
6. Kerl K, Masouyé I, Lesavre P, Saurat JH, Borradori L: A case of amicrobial pustulosis of the folds associated with neutrophilic gastrointestinal involvement in systemic lupus erythematosus. *Dermatology* 2005;211:356-9.
7. Natsuga K, Sawamura D, Homma E, et al: Amicrobial pustulosis associated with IgA nephropathy and Sjögren's syndrome. *J Am Acad Dermatol* 2007;57:523-6.
8. Inui S, Azukizawa H, Asada H, Itami S: Amicrobial pustulosis with antinuclear antibodies and rheumatoid factor. *Br J Dermatol* 2006;154:568-9.
9. López-Navarro N, Alcaide A, Gallego E, et al: Amicrobial pustulosis of the folds associated with Hashimoto's thyroiditis. *Clin Exp Dermatol* 2009;34:e561-3.
10. Kuyama M, Fujimoto W, Kambara H, et al: Amicrobial pustular dermatosis in two patients with immunological abnormalities. *Clin Exp Dermatol* 2002;27:286-9.
11. Bénétou N, Wolkenstein P, Bagot M, et al: Amicrobial pustulosis associated with autoimmune diseases: healing with zinc supplementation. *Br J Dermatol* 2000;143:1306-10.
12. Okuyama R, Masu T, Kumasaka N, Aiba S, Tagami H: Amicrobial pustulosis of the folds affecting a young male without any accompanying autoimmune diseases. *Dermatology* 2008;217:121-3.
13. Johnston CS, Martin LJ, Cai X: Antihistamine effect of supplemental ascorbic acid and neutrophil chemotaxis. *J Am Coll Nutr* 1992;11:172-6.
14. Mikawa K, Akamatsu H, Nishina K, et al: The effects of cimetidine, ranitidine, and famotidine on human neutrophil functions. *Anesth Analg* 1999;89:218-24.