

SUÇİÇEĞİ İNFEKSİYONU SONRASI GELİŞEN PURPURA FULMINANS: OLGU SUNUMU

VARICELLA ASSOCIATED PURPURA FULMINANS: CASE REPORT

Murat HIZARCIOĞLU Pamir GÜLEZ Ertan KAYSERİLİ Yeşim ERGÜDENLER Fatih SUN

Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir

Anahtar Sözcükler: Suçiçeği, komplikasyon, Purpura fulminans

Key Words: Varicella, complication, Purpura fulminans

ÖZET

Onyediy aylık kız olgu ateş yüksekliği, sol bacak üst ve ön yüzündeki mor lekeler ve şişlik nedeni ile başvuru üzerine yatırıldı. Öyküsünden altı gün önce suçiçeği tanısı konulduğu öğrenilen olgunun fizik muayenesinde sol bacakta ve gluteal bölgelerde daha çok sayıda ve değişik boyutlarda olmak üzere her iki ekstremitede purpura, ekimoz ve nekroz alanları vardı. Protein-C, protein S, antitrombin III düzeyleri düşük; antikardiyolipin antikorları yüksek bulunan olgu suçiçeği infeksiyonu sonrası gelişen purpura fulminans olarak değerlendirildi. Hastaya antibiyotik tedavisi ile birlikte düşük molekül ağırlıklı heparin ve taze donmuş plazma verildi. İzleminin yedinci gününde d-dimer ve kanama diyatez testleri normale döndü, ancak protein C, protein S, antitrombin III düzeyindeki düşüklük devam etti. Sol bacakta nekrozun kemik dokusuna kadar ilerlemiş olması nedeni ile debridman ve flep için izleminin sekizinci günü plastik cerrah merkezine gönderildi. Hastalığın iyileşmesini takiben yapılan kontrollerde protein C, protein S, antitrombin III ve antikardiyolipin antikorları normal bulundu. Olgu, su çiçeğinin nadir bir komplikasyonu olması nedeniyle sunuldu.

SUMMARY

A seventeen-month-old girl was admitted to hospital with the complaints of high fever, swelling in the whole left leg and echimotic lesions on anterior side of the upper part of the left leg. In history she had been diagnosed to have varicella six days before the hospitalization. On physical examination there were many small petechial and purpuric hemorrhages and various sized echimotic and necrotic lesions over the skin covering the buttocks and both legs. The lesions were more marked on the left leg. Protein C, protein S and antithrombin III levels were low and anticardiolipin antibodies were high. Thus the diagnosis of varicella associated purpura fulminans was established. Antibiotherapy, fresh frozen plasma and low molecular weight heparine therapies were given. On the 7th day of hospitalization, d-dimer and the tests of haemorrhagic diatesis were normal but protein C, protein S and antithrombin III levels were still low. Because the necrotic lesions on the left leg progressed to the osseous tissue, she was referred to the Plastic Surgery Center for debridment and grafting on the 8th day of hospitalization. Protein C, protein S and antithrombin III levels were found normal after the patient improved.

GİRİŞ

Purpura fulminans bir bakteri veya virus infeksiyonunun seyri sırasında veya infeksiyonun başlangıcından 7-10 gün sonra ortaya çıkan dissemine intravasküler kuagülopati ile birlikte derinin ilerleyici hemorajik nekrozu ve dermal vasküler nekrozlarla karakterize nadir görülen bir

durumdur. Hastalarda bül, vaskülit ve deri-altı nekrozu ile birlikte hızlı ilerleyen simetrik deri-altı kanamaları görülür. Kanamalar özellikle gluteal bölge ve alt ekstremitelerde yer alır. Şok ve sistemik toksik etki nedeniyle mortalite yüksektir. Postinfeksiyöz purpura fulminansın nadir görülen bir nedeni de variselladır. Protein C antikuagulan

sistemindeki kalıtsal anormallikler, tüketime bağlı geçici protein C, protein S ve antitrombin III eksiklikleri ve oto-immun protein S eksikliği purpura fulminansın gelişiminde rol oynamaktadır.

OLGU

Onyediy aylık kız olgu ateş yüksekliği, sol bacakta şişlik ve mor lekeler yakınmaları ile başvurdu. Öyküsünde altı gün önce suçiçeğine ait deri lezyonlarının ortaya çıktığı, bu lezyonların giderek iyileştiği, ancak sol bacağına bir gün önce ortaya çıkan ve sayıca giderek artış gösteren mor renkte yeni lezyonların belirdiği ve bu bacağının şiştiği öğrenildi. Öz- ve soy- geçmişinde bir özellik saptanmadı.

Fizik muayenesinde vücut ağırlığı 11.4 kg (50-75 p), boyu 85 cm (75-90 p), vücut ısı 38.9° C bulundu. Saçlı deri, yüz, gövde, sırt ve ekstremitelerde suçiçeğine ait çoğu krutlanmış pleomorfik lezyonlar, sol bacak posterolateral ve uyluk anteroposteriorunda büllöz lezyonlar, ekimotik ve nekroze alanlar, her iki alt ekstremitede, solda daha fazla miktarda olmak üzere, yaygın peteşiler, sol alt ekstremitede en büyüğü 2x3 cm olan nekrotik alanlar ve gode bırakmayan ödem vardı. Sol uyluk anteroposteriorunda ve labium majuslarda hiperemi, ısı artışı, indurasyon saptandı. Küçük çaplı nekrotik alanlar, ekimozlar ve peteşiler her iki gluteal bölgede de vardı. Şekil 1 ve 2 hastanın izleminin 3. günündeki lezyonlarını göstermektedir. Kalp tepe atımı 120/dk, ritmik idi, ek ses ve üfürüm duyulmadı. Tansiyon arteriyel 90/50 mm Hg olarak ölçüldü. Her iki alt ekstremitede periferik nabızlar alınıyordu. Diğer sistem ve nörolojik muayeneleri normal olarak değerlendirildi.

Laboratuvar incelemelerinde Hb 11.9 g/dl, beyaz küre sayısı 17.940/mm³, trombosit sayısı 66.000/mm³; periferik yaymada PNL %72, lenfosit %20, monosit %8 olarak saptandı, trombositler ikili küme oluşturmaktaydı. Protrombin zamanı (PT) 26 saniye (N≤14"), APTZ 78 saniye (N≤45") olarak ölçüldü. Fibrinojen 101 mg/dl (N=180-350), D-Dimer değeri 4143 mcg/dl (N=50-228), protein C %32.8 (N=70-140), protein S %25 (N=55-160), antitrombin III %55.6 (N=80-120), antikardiyolipin antikoru (ACA)

IgM 64 MPLU/ml (N=0-10), ACA IgG 41 GPLU/ml (N=0-15) olarak bulundu. Eritrosit sedimentasyonu 90 mm/saat ve CRP 6.72 mg/dl idi.

Rutin idrar incelemesi, kan şekeri, serum elektrolitleri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri normal değerlerdeydi.

Sol bacağına uygulanan Doppler ultrasonografisinde derin ve yüzeysel venlerde ve venöz yapılara eşlik eden arteriyel yapılarda normal akım formu izlendi, trombüse rastlanmadı.

Sol uyluktaki nekroze alan ultrasonografisinde apse formasyonunun gelişimine ait hipo-ekoik nodüler lezyonlar ve deri ve deri-altı kalınlığında artma saptandı.

Olgu yapılan fizik muayene ve elde edilen laboratuvar sonuçları ile suçiçeğine bağlı Purpura fulminans (PF) olarak değerlendirildi. Sol uyluktaki nekroz ve apse formasyonu nedeniyle geniş spektrumlu antibiyotik ve antianerobik tedavi başlandı. Purpura fulminansa yönelik olarak taze donmuş plazma ve düşük molekül ağırlıklı heparin tedavileri uygulandı. Ancak izleminin 3. gününde ateş yüksekliklerinin devam etmesi, sol uyluktaki apsenin gerilememesi üzerine antibiyotikleri değiştirildi. Olgunun purpurik döküntülerinde ve ekimozlarında hızlı bir gerileme gözlenirken nekroze alanlara da lokal cerrahi pansumanlar uygulamaya devam edildi. Hastanın izleminin 7. gününde PT, APTT, fibrinojen ve dimer değerleri normal bulundu (Tablo 1), vücut ısı normale döndü, apse geriledi. Antibiyotik, antianerobik ve düşük molekül ağırlıklı heparin tedavilerine devam edilirken, taze donmuş plazma uygulanasına son verildi. Ancak izleminin 8. gününde deri ve deri-altındaki nekrotik dokuların kemiğe kadar ilerlediğinin belirlenmesi üzerine debridman ve flep için plastik cerrahi merkezine gönderildi. Olgunun hastalığından dokuz ay sonra yapılan kontrollerinde protein C, protein S, antitrombin III ve antikardiyolipin antikollarının normale döndüğü belirlendi (Tablo 1).

TARTIŞMA

Purpura fulminans, yaygın damar içi pıhtılaşması (DIC), tablosunun özel bir şekli olup, derinin akut başlangıçlı,

Tablo 1. Olgunun hematolojik değerleri

Günler	Plt (/mm ³)	D-dimer (N=50-228 mcg/dl)	Fibrinojen (mg/dl)	PZ (N≤14")	APTZ (N≤45")	Protein C (N=%70-140)	Protein S (N=%55-160)	AT III (N=%70-125)	ACA IgM (MPLU/ml) (N=0-10)	ACA IgG (GPLU/ml) (N=0-15)
1	66.000	4143	101	26	78	32.8	25	56	64	41
3	49.000	2420	132	18	60					
5	149.000	1315	195	15	41					
7	305.000	50	323	11	37	51	46	58		
9. ay	312.000	44	372	14	48	87	101	96	6	8



Şekil 1. Olgunun pron pozisyonunda görünümü



Şekil 2. Olgunun supin pozisyonunda görünümü

hızla ilerleyen hemorajik nekrozu ile karakterize bir hastalıdır. Nadir görülen ancak yaşamı tehdit edebilen bu hastalık tipik olarak küçük çocuklarda, bir bakteri veya virus infeksiyonunun iyileşme döneminde, infeksiyonun başlangıcından genellikle 7-10 gün sonra aniden ortaya çıkar (1-3).

Organlarda mikrotrombüslerin gelişmesinde özellikle interlekin 1 (IL-1) ve tümör nekrotizan faktör (TNF) gibi sitokinler rol oynar. Bazı görüşlere göre, normalde nontrombojenik olan endotel hücrelerinden endotoksin ile karşılaştığında IL-12, interferon g (INF γ), TNFa ve IL-1 gibi sitokinler ortama salınır ve bu sitokinler protein C, protein S ve antitrombin III (AT III) tüketilmesine yol açar (1, 2). Bu olaylar sonucu trombositler yığılır ve koagülasyon başlar (1-3).

Günümüzde PF alta yatan tetik çekici mekanizmaya göre sınıflandırılır. Protein-C, protein-S sisteminin homozigot hastalıklarında veya kumarin tedavisinde ortaya çıkan şekline "hemostazis başlangıçlı purpura fulminans" adı verilir (1).

Akut suçiçeği infeksiyonunda da döküntülü dönemde serbest protein S düzeyinde azalma olan ve tromboz kliniği gösteren olgular bildirilmiştir. Çocuklarda sık karşılaşılan ve ılımlı bir döküntülü hastalık olarak bilinen suçiçeğine bu açıdan yaklaşmakta yarar vardır. Bu hastalar ayrıca tromboza yol açabilecek ciddi genetik risk faktörleri de taşıyorlarsa ortaya ciddi ve hayatı tehdit edici tromboembolik ataklarla çıkabilmektedirler. Söz konusu protein S eksikliğinin infeksiyon sırasında oto-antikor gelişimi nedeniyle olduğu ve protein S klirensinin çok hızlandığı düşünülmektedir (1-6). Ancak yapılan çalışmalarda faktör V Leiden heterozigotluğunun da birlikte gösterilmesi bu duruma protein S eksikliğinin tek başına neden olamayacağı şeklinde yorumlara neden olmuştur. Bununla birlikte, tetiği çeken asıl mekanizmanın ne olduğu halen bilinmemektedir (3, 6). Olguda da suçiçeğinin döküntülü döneminde ortaya çıkan PF tablosu vardı. Laboratuvar değerlerinin incelenmesinde, olguda protein C ve S ve AT III değerlerinin düşük olduğu görüldü. Bu değerler hastalığın iyileşmesinin ardından normal değerlerine döndü, ancak faktör V Leiden incelenemedi.

Hastalarda titreme, ateş, hipotansiyon ve derinin çeşitli bölgelerinden kanama görülür. Hastalarda bül, infeksiyöz vaskülit ve deri-altı nekrozuyla birlikte hızlı ilerleyen simetrik deri kanamaları görülür. Kanamalar genellikle gluteal bölge ve alt ekstremitelerde yer alır. Viseral etkilene nadir olmakla birlikte, hematüri ve gastro-intestinal hemoraji şeklindedir. Periferik ekimotik lezyonlar hızla gangrene gidebilir. Hastalık hızlı bir seyir gösterip, 48-72 saatte şoka kadar gidebilir. Olguda da alt ekstremiteleri ve gluteal bölgeyi tutan yaygın ekimotik lezyonlar vardı.

Bu lezyonlar hızla nekroza ilerledi. Ancak hipotansiyon ve visseral tutulum gelişmedi. Laboratuvar bulgularında lökositoz, trombositopeni, faktör V, VII, VIII, protrombin ve fibrinojende azalma, PT ve APTT'de uzama, fibrin yıkım ürünlerinde artma saptanabilir. Olguda lökositoz, trombositopeni, PT, APTT'de uzama ve fibrin yıkım ürünlerinde artma saptandı, fibrinojen değeri düşük bulundu.

Bu hastalıkta mortalite oranı çok yüksektir. Yaşayan hastalarda da gangrenöz alanlar için ekstremit amputasyonu veya yoğun deri grefti uygulaması gerekebilir. Olguda nekrotik alanların hızla genişlemesi ve kemiğe ilerlemesi üzerine deri grefti konulması için olgunun plastik cerrahi merkezine gönderilmesi gerekti. Tedavide olabildiğince hızlı ve yoğun tedavi programı uygulamak esastır. Purpura fulminans tedavisi daha çok alta yatan patolojiye göre değişmektedir. Homozigot protein C eksikliğinde plazma ve eğer bulunabilirse protein C etkilidir. Sepsiste sonucu daha çok antibiyotik tedavisi belirler. Plazma, trombosit fonksiyonunu suprese edici ajanlar ve heparin gereklidir. Heparin ile trombotik gangrenöz deri lezyonlarının ilerlemesi durur ve pıhtılaşma bozuklukları düzelir. Heparin tedavisinin erken olarak kesilmesi nekrotik deri lezyonlarının yeniden ilerlemesine neden olabilir ki bu mikrovasküler zedelenmenin uzun süreli olduğunu göstermektedir (1-3). Olguya geniş spektrumlu antibiyotik yanında düzenli taze donmuş plazma transfüzyonları ve düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) tedavileri uygulandı. Protein C değerinin düşük bulunması nedeniyle de, PT, APTT ve d-dimer değerlerinin normale gelmesinden sonra taze donmuş plazma transfüzyonu kesilmesine karşın DMAH tedavisine devam edildi.

Manco-Johnson ve ark. (4) suçiçeği ve tromboz ile başvuran yedi olguda lupus antikoagulanının pozitif olduğunu, yüksek titredeki IgG ve IgM antikorlarının protein S'nin dolaşımdaki klirenslerini arttırmak suretiyle geçici eksikliğine yol açtığını göstermişlerdir. Kurugöl ve ark. (5) sağlıklı olup, akut varisella infeksiyonu geçiren altı çocukta artmış lupus antikoagulan ve düşük protein S değerleri bulmuşlar, bu değerlerin hastalıktan bir ay sonra normale döndüğünü göstermiş, protein S değerlerindeki düşüklüğün derecesinin hastanın kliniği ile doğru orantılı olduğunu belirtmişlerdir. Her ne kadar belirgin DIC veya purpura fulminans kliniği olmasa da lupus antikoagulan pozitifliği ve düşük protein S değerleri gösteren çocuklarda belirgin hiperkoagülobilitelerinin devam edebileceğini, varisella infeksiyonunun bu risk yönünden de değerlendirilmesi gerektiğini vurgulamışlardır (5). Sunulan olguda da antikardiolipin antikorları yüksek, protein C ve protein S değerleri düşük bulundu. Bu değerler hastalığının iyileşmesinin ardından normale döndü.

Busuttil ve ark. (6), altı yaşındaki suçiçeği ile birlikte saptanan bir purpura fulminans olgusunda protein S

eksikliği ile birlikte faktör V Leiden heterozigotluğunu göstermişlerdir.

Woods ve Johnson (3) da faktör V Leiden heterozigotluğu ve geçici protein S eksikliği olan varisella ile birlikte purpura fulminansı olan beş yaşında bir olgu yayınlamışlar ve literatür verileri ile birlikte değerlendirdiklerinde varisella infeksiyonunun komplikasyonları yönünden yeniden değerlendirilmesini, dünya çapında aşılanmanın gerekliliğini vurgulamışlardır.

Olguda suçiçeği infeksiyonu seyri sırasında protein C, protein S, ATIII düşüklüğü ve antikardiyolipin antikoru yüksekliği ile seyreden purpura fulminans tablosunun iyileşmesini takiben patolojik olan bu değerlerin normale dönmesi literatürde rastlanırlara benzerlik göstermektedir. Bu tablonun varlığı ile, genel olarak selim bir gidiş gösterdiği kabul edilen suçiçeği infeksiyonuna bu yönden de bakılması gerektiğini vurgulamak açısından önemli olduğu sonucuna varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Şahiner ÜM, Gürgey A. Purpura fulminans. *Katkı Pediatri Dergisi* 2000; 22: 217-27.
2. Darmstadt GL. Acute infectious purpura fulminans: pathogenesis and medical management. *Pediatr Dermatol* 1998; 15: 169-83.
3. Woods CR, Johnson LA. Varicella purpura fulminans associated with heterozygosity for factor V leiden and transient protein S deficiency. *Pediatrics* 1998; 102: 1208-10.
4. Manco-Johnson M, Nuss R, Key N, et al. Lupus anticoagulant and protein S deficiency in children with postvaricella purpura fulminans or thrombosis. *J Pediatr* 1996; 128: 319-23.
5. Kurugöl Z, Vardar F, Özkınay F, Kavaklı K, Özkınay C. Lupus anticoagulant and protein S deficiency in otherwise healthy children with acute varicella infection. *Acta Paediatr* 2000; 89: 1186-9.
6. Busuttill DP, Hay CR, Lewis MA, Wynn RF. Aggressive multiple modality therapy for varicella-associated purpura fulminans. *Br J Haematol* 2000; 110: 1012-3.