Olgu Sunumu/*Case Report*

DOI: 10.5578/ced.69457 • *J Pediatr Inf 2020;14(3):157-160*

Parvovirüs B19 Enfeksiyonuna Sekonder Papüler Purpurik Eldiven ve Çorap Sendromu Gelişen Bir Hastada İntravenöz İmmünglobulin Tedavisinin Etkinliği

Efficacy of Intravenous Immunoglobulin Therapy in a Patient with Papular Purpuric Gloves and Socks Syndrome due to Parvovirus B19 Infection

Dilara Beşli Çelik[1](İD), Aytaç Yaylacı Göktuğ[2](İD), Deniz Karakaya[2](İD), Deniz Tekin[2](İD), Esra Çakmak Taşkın[3](İD), Halil Özdemir[3](İD), Erdal İnce[3](İD), Ergin Çiftçi[3](İD)

[1] *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye*
[2] *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Acil Bilim Dalı, Ankara, Türkiye*
[3] *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara, Türkiye*

Makale atıfı: Beşli Çelik D, Yaylacı Göktuğ A, Karakaya D, Tekin D, Çakmak Taşkın E, Özdemir H ve ark. Parvovirüs B19 enfeksiyonuna sekonder papüler purpurik eldiven ve çorap sendromu gelişen bir hastada intravenöz immünglobulin tedavisinin etkinliği. J Pediatr Inf 2020;14(3):157-160.

Öz

Papüler purpurik eldiven ve çorap sendromu (PPEÇS), el ve ayaklarda tipik lokalizasyona sahip ağrılı, kaşıntılı ve simetrik eritematöz lezyonların yanı sıra ağız boşluğunun mukozal lezyonları ile karakterize nadir bir hastalıktır. PPEÇS'ye neden olan etiyolojik ajan olarak genellikle parvovirüs B19 saptanmakla birlikte varicella zoster virüs, Epstein-Barr virüs, sitomegalovirüs, herpesvirüs 6/7, Cocksackie virüs, hepatit B virüsü ve kızamıkçık gibi virüslere de rastlanmaktadır. Ayrıca bu lezyonlar pediatrik yaş gruplarında erişkinlere göre daha nadir görülmektedir. Bu olgu sunumunda parvovirüs B19 enfeksiyonuna sekonder PPEÇS gelişen ve intravenöz immünglobulin ile başarılı şekilde tedavi edilen 13 yaşında bir hastayı sunmayı amaçladık.

Anahtar Kelimeler: İntravenöz immünglobulin, papüler purpurik eldiven ve çorap sendromu, parvovirüs B19

Abstract

Papular-purpuric gloves-and-socks syndrome (PPGSS) is a rare disease characterized by a painful and pruritic symmetric erythematous lesion with a typical localization on the hands and feet, besides mucosal lesions of the oral cavity. Although various viruses such as varicella zoster virus, Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, herpesvirus 6/7, Cocksackie virus, hepatitis B virus, and rubella cause PPGSS, the most often reason is parvovirus-B19. Moreover, these lesions are less common in pediatric patients than adults. In this case report, we aimed to present a 13-year-old patient with PPGSS secondary to parvovirus B19 successfully treated with intravenous immunoglobulin therapy.

Keywords: Intravenous immunoglobulin, papular-purpuric gloves-and-socks syndrome, parvovirus B19

Giriş

Çocukluk çağının döküntülü hastalıkları sık görülmekle birlikte, ayırıcı tanıda akılda tutulması gereken hastalık spektrumu oldukça geniştir. Deri döküntüleri bazı çocukluk çağı hastalıklarının temel bulgusu iken, bazı hastalıkların ise seyri sırasında ortaya çıkan minör bir bulgudur (1). Bu döküntüler makülopapüler, peteşiyal, purpurik, vezikülobüllöz, ürtikeryal veya nodüler karakterde olabilir. Çocukluk çağının döküntülü hastalıklarının birçoğu kendini sınırlandırsa da bazıları

Yazışma Adresi/Correspondence Address
Dilara Beşli Çelik
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
Ankara-Türkiye
E-mail: dilarabesli@gmail.com

Geliş Tarihi: 31.03.2020 **Kabul Tarihi:** 18.05.2020 **Çevrimiçi Yayın Tarihi:** 27.11.2020

©Telif Hakkı 2020 Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları ve Bağışıklama Derneği.
Makale metnine www.cocukenfeksiyon.org web sayfasından ulaşılabilir.

hayatı tehdit eden ciddi bir hastalığın bulgusu olabilir (1,2). Altta yatan neden kızamık, kızamıkçık, kızıl, suçiçeği, eritema enfeksiyozum, roseola infantum, Epstein-Barr virüs (EBV), sitomegalovirüs (CMV) gibi viral veya bakteriyel enfeksiyonlar olabileceği gibi birçok allerjik, otoimmün, metabolik, neoplastik hastalığa ve kollajen doku hastalıklarına da döküntü eşlik edebilir. Ayrıca ilaç ilişkili döküntüler de mutlaka ayırıcı tanıda akılda tutulmalıdır (3).

Çocukluk çağının döküntülü hastalıklarından eritema enfeksiyozumun (beşinci hastalık) etkeni olan parvovirüs B19, *Parvoviridae* ailesine ait bir DNA virüsüdür (1,4). Çoğunlukla asemptomatik seyretmekle birlikte, bazı hastalarda retiküler eritem, makülopapüler döküntü, peteşi, purpura gibi geniş spektrumda dermatolojik bulgular gösterebilir. Son yıllarda ise eldiven çorap tarzı papüler purpurik döküntüye neden olan parvovirüs B19 olguları bildirilmiştir (1-5). Bu yazıda, parvovirüs B19 enfeksiyonuna sekonder papüler purpurik eldiven ve çorap sendromu (PPEÇS) gelişen 13 yaşındaki hastanın intravenöz immünglobulin (İVİG) ile başarılı şekilde tedavi edildiği bir olgu sunuldu.

Olgu Sunumu

On üç yaşında erkek hasta, üç gün önce başlayan ve tüm ekstremitelerde yaygın peteşiyal döküntü, 38.5°C'ye ulaşan ateş, yaygın vücut ağrısı ve boğaz ağrısı şikayetleriyle acil servise getirildi. Hastanın bilinen kronik hastalığı, ilaç kullanımı veya yakın zamanda geçirilmiş enfeksiyon öyküsü yoktu. Oldukça düşkün görünen hastanın, son bir haftadır oral alımının son derece azaldığı öğrenildi. Fizik muayenesinde vücut sıcaklığı aksiller 38.5°C, kan basıncı 90/75 mmHg, kalp tepe atımı 140/dakika ve oksijen satürasyonu normal aralıktaydı. Orofarinksi ve konjonktivaları bilateral hiperemik idi. Özellikle ekstremite distallerinde yoğunlaşan yaygın peteşiyal döküntü, kaslarda palpasyonda belirgin hassasiyet ve hastanın yürümesini engelleyecek düzeyde miyalji ve artraljisi mevcuttu (Resim 1). Diğer sistem muayeneleri normaldi.

Laboratuvar incelemesinde hemoglobin 15.5 g/dL, lökosit sayısı 4.3 x 10^9/L, total nötrofil sayısı 2.9 x 10^9/L ve trombosit sayısı 63 x 10^9/L, aktive parsiyel tromboplastin zamanı 31.1 sn, protrombin zamanı 12.9 sn, D-dimer 989 ng/mL, fibrinojen düzeyi ise 4.62 g/L olarak ölçüldü. Periferik yayması normal olarak değerlendirildi. Biyokimyasal analizlerde sodyum 127 mmol/L, albumin 2.8 g/dL, C-reaktif protein 98 mg/L ve eritrosit sedimentasyon hızı 41 mm/saat olup böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri normal olarak sonuçlandı. Tam idrar tetkiki normaldi. Boğaz, kan ve idrar kültürlerinde üreme olmadı. Akciğer grafisinde herhangi bir patolojik bulgu saptanmadı. Klinikte takibe alınan hastanın döküntülerinin ekstremite distallerinden proksimale doğru yayılma eğiliminde olduğu görüldü.

Ailenin hayvancılık ile uğraşma öyküsü olması nedeni ile riketsiya, brusella ve Kırım Kongo kanamalı ateşi tetkikleri gönderilen hastanın sonuçları negatifti. Bunun yanı sıra CMV ve EBV viral serolojileri de negatif olarak sonuçlandı. İzleminde ateşi direngen giden, trombositopenisi devam eden ve lökopenisi 1.4 x 10^9/L'ye kadar derinleşen hastada hematolojik maligniteler açısından kemik iliği aspirasyon biyopsisi yapıldı. Malignite lehine bir bulguya rastlanmadı. Ayrıca direngen ateş, döküntü, bisitopeni ve hipertrigliseridemi nedeniyle ayırıcı tanılarımız arasında bulunan hemafagositik lenfositik histiositoz ise, hepatosplenomegali, hipofibrinojenemi ve ferritin yüksekliğinin olmaması, karaciğer fonksiyon testleri, bilirubin, laktat dehidrogenaz ve koagülasyon parametrelerinin normal sonuçlanması ve kemik iliği aspirasyon biyopsisinde hemofagositoz ile uyumlu bulguya rastlanmaması üzerine dışlandı. Vaskülit ekartasyonu açısından yapılan tetkiklerde; ANA negatif, anti-dsDNA negatif, C3 0.45 g/L (0.98-2.01) ve C4 < 0.01 g/L

Resim 1. El ve ayakların distalinde görülen eldiven ve çorap tarzındaki peteşiyal purpurik döküntüler.

(0.17-0.51) olarak sonuçlandı. Başvurusunun 4. gününde yapılan cilt biyopsisinde vaskülit düşündürür bulgu saptanmadı. Böylece purpura ayırıcı tanısında düşünülen Henoch-Schönlein purpurası dışlanmış oldu. 5 gündür devam eden direngen ateş, döküntü, el ve ayaklarda eritem ve eksüdatif olmayan bilateral konjonktiviti olan hastada olası inkomplet Kawasaki hastalığı açısından yapılan ekokardiyografide koroner arterler normal olarak değerlendirildi.

Bu süreçte parvovirüs B19 DNA düzeyi 24.900 IU/mL olarak sonuçlanan hastanın 40°C'ye ulaşan dirençli ateşinin olması, trombositopeni ve lökopenisinin devam etmesi nedeniyle hastanın parvovirüs ilişkili eldiven ve çorap sendromu olabileceği düşünülerek hastaya semptomatik olarak antipiretik tedavi ile eşlik edebilecek sekonder bakteriyel enfeksiyonlar için sefepim (150 mg/kg/gün) ve doksisiklin (4 mg/kg/gün) antibiyotik tedavileri başlandı. İVİG öncesi bakılan immünglobulin düzeyleri IgG 1100 mg/dL (907-1958), IgA 139 mg/dL (96-465) ve IgM 41.5 mg/dL (83-282) olan hastaya tek doz 400 mg/kg/g İVİG tedavisi verildi. Tedavi sonrası bisitopenisi düzelme eğilimine giren hastanın döküntüleri yatışının 5. gününden itibaren gerilerken; dirençli seyreden ateşi 7. günde düştü. Hastanın sefepim ve doksisiklin tedavileri kültür sonuçları ile riketsiya ve brusella tetkik sonuçları negatif sonuçlanınca kesildi. Klinik ve laboratuvar olarak belirgin düzelme gösteren hasta takibinin 10. gününde enfeksiyon servisinden taburcu edildi. Bir hafta sonraki kontrolünde ise lezyonların deskuamasyonla iyileştiği görüldü. Hastanın bir yıldan uzun süreli izleminde genel durumu iyi olup bisitopenisi tekrarlamadı.

Çalışmada kullanılan hasta bilgileri ve görseller konusunda hastanın ailesinden sözlü ve yazılı onam alındı.

Tartışma

Küçük bir DNA virüsü olan parvovirüs B19, ilk kez 1975 yılında Cossart ve arkadaşları tarafından bulunmuştur (6). Genellikle solunum yolu sekresyonları, kan transfüzyonu, organ transplantasyonu ve transplasental yol ile bulaşmaktadır (4). Çocukluk çağında sıklıkla görülen eritema enfeksiyozumun etkeni olan parvovirüs B19, erişkinlerde artropatilere, kronik hemolitik anemisi olan hastalarda aplastik krize neden olmaktadır. Hamilelikte geçirilen enfeksiyon ise bebekte hidrops fetalis ve konjenital anemiye yol açmaktadır (1-3,6).

Parvovirüs B19'a bağlı enfeksiyonlar genellikle hafiftir, kendi kendini sınırlar ve spesifik bir immün yanıtın gelişmesi ile kontrol edilir. Ancak bazen klinik durum daha karmaşık olabilir ve tedavi gerektirebilir. Altta yatan genetik ve immün cevaptaki yetersizlik bu durumdan sorumlu olabilir (7). Prodromal semptomlar genellikle ateş, yorgunluk, anoreksiya, artralji, miyalji, lenfadenopati, mukozal lezyonlar ve gastrointestinal semptomlar olabilir (4,6,8). Hastalık semptomları çocuklarda erişkinlere göre daha hafif seyreder (4,8). Laboratuvar bulguları hafif lökopeni, geçici trombositopeni, artmış karaciğer enzimleri ve nadiren eritrosit sedimentasyon hızı ile C-reaktif protein seviyesinde artışı içerir. Parvovirüs B19, serolojik analiz veya serumda/deri biyopsi örneklerinde PCR analizi ile doğrulanabilir (3,4). Ancak immün sistemi baskılanmış bazı hastalarda geçirilmiş parvovirüs B19 enfeksiyonundan aylar hatta yıllar sonra bile, parvovirüs B19 DNA pozitifliği saptanabilmektedir. Bu nedenle, parvovirüs DNA'sının özellikle düşük titrelerde pozitif olduğu durumlarda geçirilmiş bir parvovirüs enfeksiyonu da olabileceği akılda tutulmalıdır. Bu açıdan değerlendirildiğinde hastamızda saptanan yüksek düzey parvovirüs B19 DNA pozitifliği ve yakın zamanda geçirilmiş beşinci hastalık veya herhangi bir başka enfeksiyon öyküsü olmaması, mevcut durumun öncelikle akut bir parvovirüs enfeksiyonu ile ilişkili olduğunu düşündürdü (9).

Harms ve arkadaşları akut, kendi kendini sınırlayan, üst ve alt ekstremitelerde distalden başlayarak eldiven çorap tarzında yayılım gösteren, lokalize eritem ile karakterize dermatozu olan beş olgu bildirimi yaparak, ilk kez PPEÇS'yi 1990 yılında tanımlamışlardır (10). Ardından kısa bir zaman sonra Bagot ve Revuz, PPEÇS ve parvovirüs B19 arasındaki ilişkiyi bildirmişlerdir (11). El ve ayakların distalinden başlayan, keskin sınırlı, simetrik, hızla ilerleyen, ağrılı, kaşıntılı, eritem ve ödem ile kendini gösteren bu sendrom, mukozal tutulum da yaparak faringeal eritem, dudaklarda ödem, ağrılı oral erozyonlar ve vulvar ödeme sebep olabilir. Lezyonlar 7-14 gün içinde kendini sınırlar ve deskuamasyon ile düzelir (1,3,11). Nadir olarak görülen bu tabloya sıklıkla parvovirüs B19 virüsü sebep olmaktadır (4-6). Ayrıca bu tabloya varicella zoster virüs, Epstein-Barr virüs, sitomegalovirüs, herpesvirüs 6/7, Cocksackie virüs, hepatit B virüsü, kızamıkçık virüsü ve mikoplazma gibi enfeksiyöz etkenler de sebep olmaktadır (3). Hatta trimetoprim-sulfametaksazol gibi ilaçların da PPEÇS'ye benzer reaksiyonlara neden olduğu bildirilmiştir (3,4). Ancak hastalığın patogenezi hala net olarak açıklanamamıştır (1,8). Ayrıca direngen seyreden ateş, döküntü, el ve ayaklarda eritem ve konjonktivit gibi birçok semptom Kawasaki hastalığının tanı kriterleri ile ortaklık göstermekte olup ayrıcı tanıda mutlaka Kawasaki hastalığı akılda tutulmalı, hastamızda yapıldığı gibi koroner arter tutulumu dışlanmalıdır (12).

Çoğu hasta non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar ve antipiretik tedavi ile yapılan semptomatik yaklaşıma yanıt vermekte ve döküntüler birkaç günde kendini sınırlamaktadır. Ayrıca, İVİG'in her ne kadar sınırlı sayıda çalışma olsa da immün sistemi baskılanmış bireylerde parvovirüs B19'a bağlı kırmızı küre aplazisi ve parvovirüs B19 ilişkili artrit, vaskülit, fetal anemi, meningoensefalit veya sporadik kronik yorgunluk sendromu olgularında, persistan parvovirüs enfeksiyonu ile ilişkili klinik sendromlar için etkili bir tedavi olduğu gösterilmiştir (13). İVİG'in etki mekanizması tam olarak bilinmemekte olup içeri-

sinde bulunan spesifik anti-B19 immünglobulinlerin viral kapsid üzerindeki fonksiyonel olarak ilgili epitoplara doğrudan bağlanarak virüsün enfektivitesini önlemesi olası nedenler arasındadır (7).

Çalışmada sunduğumuz hastanın başvurusunda ateş, artralji, miyalji ve eldiven çorap tarzında papüler-purpurik döküntüsü mevcuttu. Laboratuvar tetkiklerinde lökopeni ve trombositopeni olan hastanın akut faz reaktanlarında orta düzeyde artış vardı. Hastanın parvovirüs PCR pozitifliği, parvovirüs B19 enfeksiyonuna sekonder gelişen PPEÇS tanısını destekler nitelikteydi. Hastaya verilen semptomatik tedavi ve tek doz İVİG neticesinde 10 gün içerisinde klinik ve laboratuvar iyileşme görüldü.

Sonuç olarak PPEÇS ile parvovirüs B19 arasındaki ilişki uzun zamandır bilinmesine rağmen bu sendrom çocuklarda daha az tanımlanmıştır. Özellikle distal ekstremitelerde yerleşimli peteşiyal, purpurik döküntülerin ateş, artralji, miyalji ve lenfadenopati ile birlikteliğinin olduğu olgularda ön tanılar arasında mutlaka PPEÇS olmalıdır. Bu hastalarda kliniğin gerilemediği durumlarda diğer döküntülü hastalıklar ve hematolojik bozukluklar ekarte edildikten sonra altta yatan bir immün yetmezlik olmasa dahi İVİG iyi bir tedavi alternatifi olarak düşünülebilir.

Hasta Onamı: Bilgilerin kaydedilmesi ve yayını açısından hastanın ailesinden yazılı onam alındı.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - DBÇ, AYG, DT, EÇ; Tasarım - DBÇ, DK, EÇT, HÖ, EÇ; Denetleme – DT, HÖ, Eİ, EÇ; Kaynaklar - DT, HÖ, Eİ, EÇ; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - DBÇ, AYG, DK, EÇT; Analiz ve/veya Yorum - DBÇ, DT, HÖ, Eİ, EÇ; Literatür Taraması - DBÇ, AYG, DK, EÇT; Yazıyı Yazan - DBÇ, AYG, DT, EÇ; Eleştirel İnceleme - DBÇ, AYG, DK, DT, EÇT, HÖ, Eİ, EÇ.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar herhangi bir finansal destek bildirmemişlerdir.

Kaynaklar

1. *Tuccio A, Zanelli G, Rodriguez DC, Tataranno ML, Vascotto M, Balestri P. Petechial rash associated with Parvovirus B19 in children: case report and literature review. Infez Med 2014;22:250-4.* ***[CrossRef]***
2. *Aydinöz S, Karademir F, Süleymanoglu S, Ozkaya H, Göçmen I. Parvovirus B19 associated papular-purpuric gloves-and-socks syndrome. Turk J Pediatr 2006;48:351-3.* ***[CrossRef]***
3. *Kappers W, Stevens G, Bruynseels P, van den Akker M. Papular purpuric gloves and socks syndrome because of a Mycoplasma infection. J Pediatr 2018;194:258-e2.* ***[CrossRef]***
4. *Bello S, Fanizzi R, Bonali C, Serafino L, Terlizzi N, Lapadula G. Papular-purpuric gloves and socks syndrome due to parvovirus B19: a report of two simultaneous cases in cohabitant families. Reumatismo 2013;65:40-5.* ***[CrossRef]***
5. *Parez N, Dehee A, Michel Y, Veinberg F, Garbarg-Chenon A. Papular-purpuric gloves and socks syndrome associated with B19V infection in a 6-year-old child. J Clin Virol 2009;44:167-9.* ***[CrossRef]***
6. *Toyoshima MT, Keller LW, Barbosa ML, Durigon EL. Papular-purpuric "gloves and socks" syndrome caused by parvovirus B19 infection in Brazil: a case report. Braz J Infect Dis 2006;10:62-4.* ***[CrossRef]***
7. *Manaresi E, Gallinella G. Advances in the development of antiviral strategies against parvovirus B19. Viruses 2019;11:E659.* ***[CrossRef]***
8. *Chinsky JM, Kalyani RR. Fever and petechial rash associated with parvovirus B19 infection. Clin Pediatr (Phila) 2006;45:275-80.* ***[CrossRef]***
9. *Söderlund M, von Essen R, Haapasaari J, Kiistala U, Kiviluoto O, Hedman K. Persistence of parvovirus B19 DNA in synovial membranes of young patients with and without chronic arthropathy. Lancet 1997;349:1063-5.* ***[CrossRef]***
10. *Harms M, Feldmann R, Saurat JH. Papular-purpuric "gloves and socks" syndrome. J Am Acad Dermatol 1990;23(5 Pt 1):850-4.* ***[CrossRef]***
11. *Bagot M, Revuz J. Papular-purpuric "gloves and socks" syndrome: primary infection with parvovirus B19? J Am Acad Dermatol 1991;25(2 Pt 1):341-2.* ***[CrossRef]***
12. *Agarwal S, Agrawal DK. Kawasaki disease: etiopathogenesis and novel treatment strategies. Expert Rev Clin Immunol 2017;13(3):247-58.* ***[CrossRef]***
13. *Kerr JR, Cunniffe VS, Kelleher P, Bernstein RM, Bruce IN. Successful intravenous immunoglobulin therapy in 3 cases of parvovirus B19-associated chronic fatigue syndrome. Clin Infect Dis 2003;36(9):100-6.* ***[CrossRef]***