

Epidermolysis bullosa

Olgu sunumu

Dr. Mehtap Yazıcıoğlu* Dr. Ercan Kırımı* Dr. Suat Gürkan* Dr. Filiz Özyılmaz**
Dr. Kemal Kutlu**

ÖZET

Bu çalışmada jeneralize Junctional Epidermolysis Bullosa (JEB) tanısı alan bir yenidoğan klinik ve histopatolojik özellikleri ile sunulmuş ve yenidoğanın büllöz dermatozları gözden geçirilmiştir.

Anahtar Kelime: Epidermolysis Bullosa.

Epidermolysis Bullosa (EB), deride mekanik travma yerlerinde bül oluşumu ile karakterize hereditör bir hastalıktır. Klinik tablo ciltte zaman zaman ortaya çıkan büllerden, yaygın bül ve nedbe oluşumu, mukoza tutuluşuna kadar değişiklik göstermektedir.¹

Bu çalışmada oldukça nadir görülmesi nedeniyle kliniğimizde izlediğimiz bir EB vakası sunulmaktadır.

OLGU

B.D, 3 günlük erkek çocuğu. Doğduktan kısa süre sonra farkedilen tırnak yataklarında iltihaplanma ve tırnakların dökülmesi şikayetleri ile yenidoğan servisimize yatırıldı. Öyküden, 22.7.1991 tarihinde, normal, spontan, miadında doğan bebeğin ailenin 3. çocuğu olduğu öğrenildi. Annenin hamileliği normal geçmiş, ancak anne baba arasında I. dereceden akrabalık tanımlanıyordu. Ailenin diğer 2 çocuğunda da tırnaklarda benzer lezyonlar oluşu ve sırası ile 23 günlük ve 3 aylıkken eksitus olduğu ifade ediliyordu. Bunun dışında öz ve soy geçmişinde özellik tanımlanmıyordu.

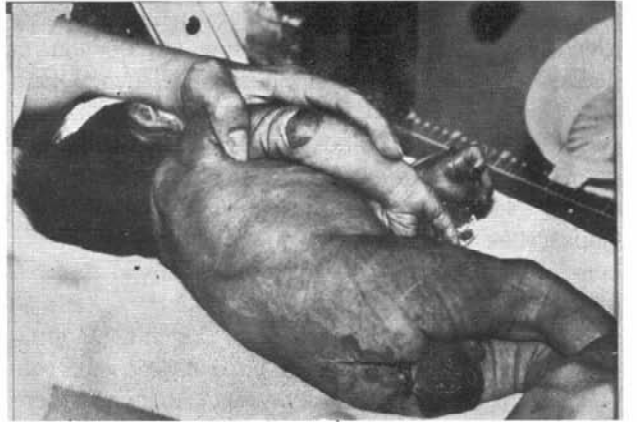
Fizik muayenesinde: Tartı 2100 gr (<3p), Boy 46 cm (<3p), Baş çevresi 32 cm (<3p) idi. Genel durum iyi, şuur açık. Renk hafif ikterik, sol dirsekte 3x2 cm çapında, içi seröz mai ile dolu bül, gluteal ve perianal bölgede, parmak uçlarında ülsere lezyonlar, tırnaklarda distrofik değişiklikler mevcuttu (Resim 1,2). Solunum ve dolaşım sistemleri tabii, batin rahat, organomegali yoktu. Yenidoğan refleksleri canlı idi. Diğer sistem bulgularında patoloji saptanmadı. Hasta bu klinik bulguları ile epidermolysis bullosa düşünülerek küvöze alındı. Yapılan laboratuvar tetkiklerinde hemogram, üre, şeker, elektrolit değerleri ve kan immunoglobülin düzeyleri normal olup, total bilirubin 14.9 mg %, indirekt bilirubin 14.3mg %, VDRL(-), CRP(-)

* Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri ABD, Edirne

** Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji ABD, Edirne

SUMMARY

In this study we presented the histopathologic and clinic characteristics of a newborn with generalized junctional Epidermolysis Bullosa and reviewed the bullous dermatoses of the newborn.



Resim 1: Sağ dirsekte 2x3 cm. çapında açılmış bül. Gluteal bölgede 0.5x1, 1x1 cm çaplarında bir kaç adet ülsere lezyon.



Resim 2: Distal falanx'tan başlayıp parmak ucuna kadar uzanan ülsere lezyonlar, tırnaklarda distrofik dejenerasyonlar.

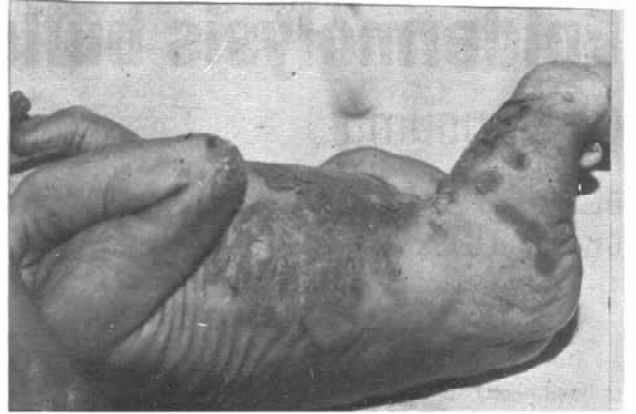
bulundu. İdrar bulguları normaldi. Bülden alınan mai kültürü steril kaldı. Sol dirsekteki bül kenarından alınan deri punch biopsisinin mikroskopik incelenmesinde, deri dokusunun epidermal kısmının dermo-epidermal junction hizasından tabaka halinde ayrılmış olduğu görüldü. Yapı-



Resim 3: Derinin dermo-epidermal junction hizasında ayrılışı ve dermal bölgede kalan bazal membran zonu. PASx400

lan PAS boyası ile pozitif reaksiyon veren basal membran derinin dermal kısmında ince bir çizgi halinde kaldığı izlendi. Üst epidermiste özellikle damar çevrelerinde yoğunlaşan mononükleer iltihabi hücre infiltrasyonu mevcuttu (Resim 3).

Bu klinik ve patolojik bulguların varlığı nedeniyle epidermolysis bullosa düşünülen vakaya i.v. mai perfüzyonu ve penisilin + netilmisin ile i.v. antibiyotik tedavisi başlandı. Ciltteki lezyonlara silver sulfadiazin, bepanten, thiocilin pomad karıştırılarak sürüldü. Günlük klorhexidin (hibiscrub)'lı su ile banyo yaptırıldı. Bilirubin değerleri ile izlenerek aralıklı fototerapi uygulandı. 3. günde i.v. tedavisi kesilerek i.m. ve daha sonra p.o. sefaleksine ile devam edildi, ve multivitamin tedavisi başlandı. 15. günden sonra cilt lezyonları sikatrissiz iyileşmeye başladı. Bu arada ağız mukozasında bül oluştuğu gözlemlendi, Violet de gentilen ile atuşman yapıldı. Anne sütü ile beslenen bebeğe, tartı alımının yeterli olmaması üzerine formula mama eklendi. 40 günlükken ateş, huzursuzluk gözlenen bebekte, üriner infeksiyon saptanarak oral antibiyotik kesilerek i.m. ceftriaxon uygulanmaya başlandı. Hastada derideki lezyonların sikatrissiz iyileştiği (Resim 4), ancak vücudun diğer bölgelerinde minör travmalarla yeni bülün oluştuğu gözlenmekte idi. Bu arada anemisi nedeniyle kan transfüzyonu uygulandı. 60 günlük olduğunda ateş, huzursuzluk, batin distansiyonu gelişen hastada, lezyon kültüründe pseudomonas üremesi üzerine ceftriaxon kesilerek i.v. ceftazidim başlandı ve daha sonra klinik cevap alınmaması üzerine antibiograma göre penisilin ve netilmisin eklendi. Klinik durumunda biraz düzelme oldu ancak yeterli kalori alımına rağmen tartı alımı yeterli değildi. 77. günde ateş, lökositoz, emmeme, akciğerlerde kaba raller saptanması nedeniyle kültürler alınarak, piperasilin ve cefuroxim başlandı. Kan transfüzyonu uygulandı. Ancak klinik durumunda düzelme gözlenmeyen bebekte dispne, emmeme, batin distansiyonu gelişti. Beslenmeyi tolere etmedi, asidoz tabloya eklendi. Genel durumu giderek bozulan hasta pnömoni ve sepsis nedeniyle 90. günde



Resim 4: Tüm gövdede yaygın eritem ve squamalarla birlikte, yer yer kurutların ve veziküllerin iştirak ettiği lezyonlar. Femur ön yüzünde muhtelif ebatlarda yeni oluşmuş ülser, eritemli lezyonlar.

exitus oldu. Hastanın genel durumunun çok bozuk olması nedeniyle ilave patolojileri araştırmak amacıyla planlanan ileri tetkikler uygulanamadı. Hasta yakınlarının izin vermemesi sebebi ile de otopsi yapılamadı.

TARTIŞMA

EB, deride hafif travmalarla oluşan büllöz lezyonlarla karakterize herediter bir hastalıktır. Farklı tipleri bildirilen ve klinik prezantasyonu, kalıtım şekli veya bülün anatomik lokalizasyonuna göre şu ana kadar çeşitli sınıflamaları yapılmış olan EB⁴, bülün epidermiste, dermo-epidermal birleşme yerinde ve dermiste oluşuna göre sırası ile EB simplex (EBS), junctional EB (JEB) ve distrofik EB (DEB) olarak sınıflandırılmaktadır Tablo 1.^{1,2,3}

Vakamızda klinik ve histopatolojik bulgular JEB-Herlitz tipi ile uyumludur. Ayırıcı tanıda yenidoğanda büllöz deri lezyonları ile birlikte olan Herpes simplex infeksiyonu, Epidermolytic hyperkeratoz, Aplasia cutis congenita sistemik semptomlarının, generalize eritroderma ve hiperkeratozun olmayışı, deri lezyonlarının lokalizasyonu ve mekanik travma ile ilişkisi nedeniyle düşünülmemiştir.^{1,4} JEB derinin dermo-epidermal birleşme yerinde, lamina lucida'da ayrılması ile karakterize, otosomal resesif geçişli nadir herediter bir hastalıktır.^{1,2,4-7} Büller genellikle doğumda mevcuttur.^{2,6,7} Lokalize ve jeneralize olmak üzere en az 6 tipi tanımlanmış olan JEB'nin jeneralize ağır şekli Herlitz (gravis, letalis) tipi olarak isimlendirilmiştir.^{2,4} Bu tipte deride yaygın bül ve erozyonlara ilaveten, mukozaya yüzeylerinde de bül oluşumu gösterilmiştir.^{1,2,4,6} Dermis korunduğu için ciltteki lezyonlar nedbe bırakmadan iyileşirler.⁴⁻⁷ Ancak sekonder minimal nedbe oluşumu da bildirilmektedir.² Tırnaklarda distrofik değişiklikler ve tırnak kayıpları olabilir. Dişlerin çıkmayaşına kadar yaşayan vakalarda dental distrofi de görülebilmektedir.^{2,4,6} Sepsis, anemi, dehidratasyon ve malnütrisyonun sıklıkla eklendiği bu tip^{1,4,6} prognozu en kötü olan formdur ve va-

kaların çoğu süt çocukluğu döneminde kaybedilmektedir.^{2,4,5}

Biz de vakamızda cilt lezyonlarının yüzeyel bir kabukla örtülüp nedbe bırakmadan iyileştiğini gözledik. Ağız mukozasındaki büller, yeterli kalori alımına rağmen tartı alımının yeterli olmayışı, son dönemde ortaya çıkan solunum güçlüğü bulguları mukoza tutuluşunu destekler nitelikteydi. JEB yenidoğanın letal bir hastalığı olarak kabul edilmektedir. Multiorgan tutulumlarının derecesi sürviyi etkileyen önemli bir faktördür.⁷ Literatürde erişkin yaşa kadar yaşayabilen vakalar muhtemelen daha hafif seyirli tipleridir.^{2,6,7}

JEB tanısı klinik, deri biopsisi bulguları ve anamnezde benzer kardeş hikayesi ile konulmaktadır. Elektron mikroskopisi ve immun floresan mikroskopisi kesin tanıya götürür. Prenatal tanı fetoskopi ve in utero deri biopsisi ile konulabilir.⁷ JEB'de histopatolojik olarak deride lamina lucida seviyesinde ayrılma, hemidesmozomlarda yapısal değişiklikler^{2,4} ve sayıca azalma,⁴ doku kollagenazında artma^{8,9,10} lamina lucida da antijenik defektler^{11,12} gösterilmiştir.

Tedavide çeşitli araştırmacılar tarafından çeşitli ilaçlar denenmiş olup, yüksek doz E vitamini, hormon ve sistemik kortikosteroidlerin yararı saptanmamıştır.⁷ Son yıllarda ise diphenylhydantoin'in tedavide kullanımı üzerinde çalışılmaktadır. Resesif distrofik EB (RDEB) da artmış kollagenaz düzeyi nedeniyle, kollagenazı inhibe ederek etki gösteren diphenylhydantoin ile başarılı sonuçlar bildirilmiştir.^{5,7} JEB'de sonuçlar tartışmalıdır. Literatürde birkaç vakada iyi sonuç bildirilmiş.^{13,14} Diğer bir çalışmada ise cevap alınmamıştır.¹⁵ Vaka sayısının az ve takip süresinin kısa oluşu JEB subtipine ait verilerin olmayışı gene yorumu güçleştirmektedir. JEB'li az sayıda vakada artmış kollagenaz seviyesi gösterildiği halde, bu enzimatik anomalinin bu hastalıkta sık bir bulgu olduğu veya belirli bir alt gruba sınırlı olduğu kesin değildir. Yeni bir çalışmada jeneralize atrofik benign (GABEB, mitis) tipi JEB'de yararlı bulunurken, Herlitz tipinde bül sayısının arttığı, granülasyon dokusu alanının ise değişmeden kaldığı veya genişlediği gözlenmektedir.¹⁶ JEB'de asıl tedavi şekli antibakteriyel banyolar, topikal ve sistemik antibiyotikler, travmaya karşı profilaksi, büyük büllerin dekomprese edilmesi, soğuk ve ıslak kompres uygulanması, artifisiyel deri baryerleri, beslenmeye dikkat edilmesi şeklinde bildirilmektedir.^{1,4,7} Üzerinde çalışılan diğer tedavi şekilleri epidermal allogref kültürleri ve sentetik deri allogrefleridir.^{1,4}

Biz vakamızda kan düzeyi ile takibi mümkün olmadığından ve yararlılığı gösterilmediğinden diphenylhydantoin kullanmadık. Literatürde önerildiği şekilde lokal tedavi, antibiyotik tedavisi, destekleyici kan ve plazma trans-

TABLO 1: Epidermolysis Bullosa Sınıflaması ^(1,2,3)

EPİDERMAL (EPİDERMOLİTİK) TİP EB: EB SIMPLEX		
	Geçiş	şekli
EBS lokalize		
Cockayne-Weber tipi	Otozomal	dominant
Kallın sendromu	"	resesif
EBS generalize		
Koebner tipi	"	dominant
Dowling-Meara tipi	"	"
Ogna tipi	"	"
JUNCTIONAL (LUCİDOLİTİK) TİP EB		
JEB lokalize	"	resesif
JEB inversa	"	"
JEB generalize		
Herlitz (gravis) tipi	"	"
Non-herlitz (mitis) tipi	"	"
DISTROFİK (DERMOLOTİK) TİP EB		
DEB lokalize		
DEB inversa	"	dominant
DEB generalize		
Dominant	"	"
Passini tipi	"	"
Cockayne-Touraine tipi	"	"
Resesif		
Hallopeau-Siemens tipi	"	"
Resesif distrofik EB, mitis tipi	"	"

füzyonları ile 3 aya kadar izleyebildiğimiz vakamızda cilt lezyonlarında belirgin düzelme gözledik, ancak vaka eklenen sepsis nedeniyle kaybedildi.

JEB'de en önemli mortalite nedeni sepsis, malnütrisyon ve dolaşım yetersizliğidir.⁶ Son yıllarda yapılan çalışmalarda JEB'de bakteriyel ve viral infeksiyonlara immun cevapta önemli olan natural killer (NK) hücre aktivitesi düşük bulunmuş ve bunun malnütrisyonla ilişkili olmayıp, diphenylhydantoin tedavisinden etkilenmediği gösterilmiştir.¹⁷ Diğer bir çalışmada timus ve lenfoid doku hipoplazisi bildirilmektedir.¹⁸

Sepsis ve malnütrisyonun sıklıkla mortalite nedeni olduğu ve tedavide yapılacak olanların sınırlı olduğu bu hastalıkta asıl önemli olan prenatal tanıdır. Fetal deri biopsisi ile 18. gestasyon haftasında tanı konulabilmektedir. İlave tanı metotları α -fetoprotein ölçümleri ve ultrasonografik tetkiklerdir.^{19,20}

Biz bu çalışmamızda genellikle fetal olan bu hastalığı klinik ve histopatolojik özellikleri ile birlikte incelerken, prenatal tanının önemini bir kez daha vurgulamayı istedik.

KAYNAKLAR

- 1 Eichenfield L F, Honig P J: Blistering disorders in childhood. *Ped Clin North America* 1991; 38: 959-976
- 2 Pearson R W: Clinicopathologic types of epidermolysis bullosa and their nondermatological complications. *Arch Dermatol.* 1988; 124: 718-725.
- 3 Lever, W.P., Lever, G.S.: *Congenital Diseases in: Lever W.P., Lever G.S., editors. Histopatologoy of the skin. 6th ed. J.B. Lippincott Comp, Philadelphiya, 57-91*
- 4 Esterly N B, Solomon L M. Congenital and hereditary disorders of the skin. In: Taeusch H W, Ballard R A, Avery M E, editors. *Schaffer and Avery's Diseases of the Newborn. 6th ed. W B Saunders Comp, Philadelphia. 973-984.*
- 5 Eisenberg M, Steven's L H, Schofield D J: Epidermolysis bullosa new therapeutic approaches. *Aust Dermatol* 1978, 19: 1-8
- 6 Esterly N B. The Skin. In: Behrman R E, Vaughan V C, editors. *Nelson Text Book of pediatrics. 12 th ed W B Saunders Comp, Philadelphia, 1663-1734*
- 7 Schachner L, Press S.: Vesicular, bullous and pustular disorders in infancy and childhood. *Ped Clin North America.* 1983; 30: 609-629.
- 8 Bauer E A, Gedde-Dahl J T, Eisen A: The role of human skin collagenese in epidermolysis bullosa. *J Invest Dermatol* 1977; 68: 119-124
- 9 Kero M.: Epidermolysis bullosa in Finland. Clinical features, morphology and relation to collagen metabolism. *Acta Dermatol Venereol supp.* 1984; 110: 1-51
- 10 Kero M, Palotić A, Peltonen L.: Collagen metabolism in two rare forms of epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol.* 1984; 110: 177-184.
- 11 Editorial: Changing clinical and laboratory concepts in inherited epidermolysis bullosa. *Arch Dermatol* 1988; 124: 523-526
- 12 Haegerty A H M, Kennedy A R, Eady R A J, et al: GB3 monoclonal antibody for diagnosis of junctional epidermolysis-bullosa. *Lancet* 1986; 1: 860
- 13 Rogers R B, Yancey K B, Allen B S, et al: Phenytoin therapy for junctional epidermolysis bullosa. *Arch Dermatol.* 1983; 119: 925-926.
- 14 Guill M F, Wray B B, Rogers R B, et al: Junctional epidermolysis bullosa-treatment with phenytoin. *AJDC* 1983; 137: 992-994.
- 15 Bergfeld W F, Orlowski J P: Epidermolysis bullosa letalis and phenytoin. *J Arc Arad Dermatol.* 1982; 7: 274-276.
- 16 Fine J D, Jhonson L: Efficacy of systemic phenytoin in the treatment of junctional epidermolysis bullosa. *Arch Dermatol* 1988; 124: 1402-1406.
- 17 Tying S K, Chopra V, Jhonson L, et al: Natural killer cell activity is reduced in patients with severe forms of inherited epidermolysis bullosa. *Arch Dermatol.* 1989; 125: 797-800.
- 18 Faulk W B: Epidermolysis bullosa lethalis. Immunogenetic disease of extraembryonic ectoderm. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158: 150-157.
- 19 Bull M J, Norins A L, Weaver D, et al: Epidermolysis bullosa and pyloric atresia an otosomal recessive syndrome. *Am J Dis Child* 1983; 137: 449-451.
- 20 Egan N, Ward R, Olmstead M, et al: Junctional epidermolysis bullosa and pyloric atresia in two sibligns. *Arch Dermatol* 1985; 121: 1186-1188.