

# Osteogenezis İmperfekta ile Birlikte Olan Epidermolizis Bülloza Simpleks Olgusu

## The Association of Epidermolysis Bullosa Simplex and Osteogenesis Imperfecta: Case Report

Dr. Müge GÜLER ÖZDEN,<sup>a</sup>  
Dr. Filiz BAKAR,<sup>b</sup>  
Dr. Benal BÜYÜKGEBİZ<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Dermatoloji AD,

<sup>b</sup>Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,  
Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
İstanbul

Geliş Tarihi/Received: 08.05.2008

Kabul Tarihi/Accepted: 04.11.2008

Yazışma Adresi/Correspondence:

Dr. Müge GÜLER ÖZDEN  
Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Dermatoloji AD, Samsun,  
TÜRKİYE/TURKEY  
mozden@omu.edu.tr  
mgulerozden@hotmail.com

**ÖZET** Epidermolizis bülloza simpleks (EBS), minör travmayla intraepidermal büllelerin ortaya çıkmasıyla karakterize, keratin genleri KRT5 veya KRT 14'te mutasyon sonucu ortaya çıkan bir hastalıktır. Osteogenezis imperfektada ise tip I kollajende defekt söz konusudur ve konnektif dokuları etkilemektedir. Her iki hastalığın birlikteliklerine literatürde bugüne kadar rastlanmamıştır. Kollajen gen mutasyonlarının birçoğu tanımlanmış olmakla birlikte bu mutasyonların patojenik sonuçları tam olarak anlaşılamamıştır. Bu makalede, osteogenezis imperfekta ile birlikte saptanan bir epidermolizis bülloza simpleks olgusu tartışılacaktır. Bu olgu, literatürde bu birlikteliğin sunulduğu ilk olgu olması ve akraba evliliklerinde ortaya çıkabilecek gen mutasyonlarını göstermesi açısından dikkat çekicidir.

**Anahtar Kelimeler:** Osteogenezis imperfekta; epidermolizis bülloza simpleks

**ABSTRACT** Epidermolysis Bullosa Simplex (EBS) is characterized by intraepidermal bulla formation triggered by minor trauma and it is a result of the mutation in the keratin genes KRT5 and KRT14. In osteogenesis imperfecta there is a defect in type I collagen and it affects connective tissues. The association of these 2 diseases has not been reported in the literature up to now. Although numerous gene mutations have been described the pathogenic consequences of these mutations have not been understood clearly. This case is remarkable since it is the first case that has the association of Epidermolysis Bullosa and osteogenesis imperfecta and shows the gene mutations that can emerge in intermarriages.

**Key Words:** Osteogenesis imperfecta; epidermolysis bullosa simplex

Türkiye Klinikleri J Pediatr 2009;18(4):342-4

Epidermolizis bülloza simpleks (EBS), deri ve epitelyal yüzeyleri etkileyen, minör travmayla intraepidermal büllelerin ortaya çıkmasıyla karakterize herediter bir hastalıktır. Keratin genleri KRT5 veya KRT 14'te mutasyon sonucu ortaya çıkar.<sup>1</sup> Osteogenezis imperfekta ise tip I kollajende defektin olduğu bir konnektif doku hastalığıdır. Spektrumu oldukça geniş olup perinatal dönemde letal olan formdan erişkin dönemde tanı konulan forma kadar değişken kliniklere sahiptir. Otozomal dominant kalıtım paternine sahiptir.<sup>2</sup>

Her iki hastalık farklı tipteki kollajen sentezleri ve keratin yapımında bozukluk ile karakterize olup literatürde birliktelikleri bildirilmemiştir. Bu

sunumda her iki hastalığın birlikte saptandığı bir olgu tartışılmaktadır.

## OLGU SUNUMU

On iki yaşında erkek hasta, Yeditepe Üniversitesi Hastanesi Dermatoloji ve Pediatri polikliniklerine doğumdan itibaren olan yaralar ve 1.5 yaşından itibaren tekrarlayan alt ekstremitte kırıkları nedeni ile getirildi. Daha önce çeşitli hastanelerde elektron mikroskopi incelemesi sonrasında EBS ve osteogenezis imperfekta tanıları ile izlendiği, ancak son 4 yıldır izlemi olmadığı, herhangi bir tedavi almadığı, şu ana kadar 2 kez sağ, 7 kez sol alt ekstremitte olmak üzere toplam 9 kırığı olduğu ve yürüyemediği öğrenildi. Anne ve babası arasında 2. derece akrabalık olan hastanın biri kız, biri erkek iki amca çocuğunda ve annesinin dayısının kızında benzer deri hastalığı öyküsü vardı. Fizik muayenesinde hareket kısıtlılığı nedeniyle boyu ölçülemeyen hastanın vücut ağırlığı 26 kg (<3 persentil) idi. Kardiyovasküler ve solunum sistemi muayenelerinde patolojik bulguya rastlanmadı.

Dermatolojik muayenesinde yüz bölgesinde az sayıda büllöz lezyon, el ve ayaklarında ise daha yoğun oranda büllöz lezyonlar, yer yer erode, krutlu alanlar ve minimal oranda palmoplantar hiperkeratoz saptandı (Resim 1, 2). Tırnak, diş, oral mukozaya tutulumu yoktu. Mavi sklera ve organomegalisi olmayan hastanın akciğer ve kardiyovasküler incelemesi normaldi. Sol hemitoraksta kifoskolyozu olan hastanın her iki alt ekstremitesi atrofik, defor-

me ve sol bacak atelde idi. Hastaya bu bulgularla jeneralize EBS (Weber-Cockayne varyantı) ve osteogenezis imperfekta tip IV tanıları konarak Fosamax 10 mg/gün tedavisi başlandı.

## TARTIŞMA

Kollajenler, vücutta birçok dokunun temel yapı taşını oluşturur. Kollajenleri kodlayan gen mutasyonları sonucunda osteogenezis imperfekta, Ehler-Danlos hastalığı, osteoporoz ve epidermolizis bülloza distrofika gibi klinik tablolar ortaya çıkmaktadır. Kollajen gen mutasyonlarının birçoğu tanımlanmış olmakla birlikte bu mutasyonların patojenik sonuçları tam olarak anlaşılamamıştır.

Bu olgu literatürde osteogenezis imperfekta ve epidermolizis bülloza birlikteliğine sahip ilk olgu olması açısından dikkat çekicidir. Epidermal bazal membranın altında bulunan "anchoring" fibrillerin temel yapı taşı tip VII kollajendir.<sup>3</sup> Tip VII kollajen geni olan COL7A1'deki mutasyonlar klinikte distrofik epidermolizis bülloza ile birliktelik gösterir.<sup>4</sup> EBS'de ise sitokeratin genleri KRT5 VE KRT14'de mutasyon vardır ve mutasyonun pozisyonu ve kliniğin şiddeti arasında çok sıkı bir ilişki mevcuttur. Sıklıkla otozomal dominant kalıtım gösteren EBS semptomların şiddetine göre 3 farklı alt gruba ayrılmıştır. EBS Dowling-Meara en şiddetli kliniğe sahiptir. Tüm vücutta yaygın herpetiform büller ve palmoplantar hiperkeratoz vardır. Klinik olarak daha hafif seyreden Koebner varyantında ise büller tüm vücutta yaygın olmakla birlikte daha hafif bir



RESİM 1: Yüz bölgesinde az sayıda büllöz lezyon.



RESİM 2: Ellerde çok sayıda büllöz lezyon ve erode, krutlu alanlar.

tablo vardır. En hafif form olan Weber-Cockayne varyantında ise büller eller ve ayaklarla sınırlıdır. Keratinler, polimer halinde birleşerek filamanları oluşturan oldukça farklı yapısal proteinlerdir. Filaman proteinlerinin önemli bir özelliği, merkezdeki  $\alpha$ -helikal düz bölgenin helikal olmayan 3 kısa bağlayıcı tarafından 4 parçaya bölünmesidir. (1A,1B,2A ve 2B). EBS-DM varyantında mutasyonlar sıklıkla KRT5 ve KRT14 yapımı için kritik olan düz bölgelerin uçlarında (1A,2B) görülür. Buna karşın EBS-K varyantında mutasyonlar düz alanlara yaygın olarak dağılmıştır. EBS-WC'de ise mutasyonlar sıklıkla helikal alanlara sınırlı olarak saptanabilmektedir.<sup>5,6</sup> Bu bilgilere ek olarak son yıllarda İsrail'de oldukça farklı genetik özelliklere rastlanması, EBS hastalarında etnik ve coğrafik değişiklikler olduğunu da düşündürmektedir.<sup>7,8</sup>

Keratin bozuklukları, oldukça değişik fenotiplerle sonuçlanabilen yeni bir moleküler sınıfı oluş-

turmaktadır. Keratin yapımının bozulmasıyla birlikte hücrede fragilité, kompensatuvar epidermal hiperkeratoz ve keratin filamen agregasyonu ortaya çıkar. EBS, büllöz kongenital ihtiyosiform eritroderma, pakonişi kongenita, steatokistoma multipleks, Siemens'in ihtiyozis büllozası ve orogenital mukozanın beyaz sünger (sponge) nevüsü bugüne kadar saptanabilen, keratin mutasyonu sonucunda gelişen tablolardır.<sup>9</sup> Son yıllarda EBS ve diğer epidermolizis büllöza formlarının genetik çalışmalarını giderek hız kazanmakta ve her geçen gün KRT5 ve 14 dışında yeni gen mutasyonları tanımlanmaktadır.

Bizim olgumuz EBS ve osteogenezis imperfektanın birlikte görüldüğü ilk olgudur ve genetik çalışmalara ışık tutması açısından oldukça önemlidir. Hastanın ve ailenin genetik çalışmasının yapılması ve olası bir yeni mutasyonunun saptanması hedeflerimiz arasındadır.

## KAYNAKLAR

1. Odom RB, James WD, Berger TG. Some genodermatoses and acquired syndromes. In: Andrews' Diseases of The Skin. Clinical dermatology. 9<sup>th</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders; 2000. p.682-732.
2. Mutlu M, Sarısözen B. [Skeletal dysplasias]. Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci 2006;2(4):1-7.
3. Yasukawa K, Sawamura D, Goto M, Nakamura H, Jung SY, Kim SC, et al. Epidermolysis bullosa simplex in Japanese and Korean patients: genetic studies in 19 cases. Br J Dermatol 2006;155(2):313-7.
4. Christiano AM, Greenspan DS, Hoffman GG, Zhang X, Tamai Y, Lin AN, et al. A missense mutation in type VII collagen in two affected siblings with recessive dystrophic epidermolysis bullosa. Nat Genet 1993;4(1):62-6.
5. Yasukawa K, Sawamura D, Goto M, Nakamura H, Jung SY, Kim SC, et al. Epidermolysis bullosa simplex in Japanese and Korean patients: genetic studies in 19 cases. Br J Dermatol 2006;155(2):313-7.
6. Oh SW, Lee JS, Kim MY, Kim SC. Novel keratin 5 mutations in epidermolysis bullosa simplex: cases with unusual genotype-phenotype correlation. J Dermatol Sci 2007;48(3):229-32.
7. Fine JD, Eady RA, Bauer EA, Briggaman RA, Bruckner-Tuderman L, Christiano A, et al. Revised classification system for inherited epidermolysis bullosa: Report of the Second International Consensus Meeting on diagnosis and classification of epidermolysis bullosa. J Am Acad Dermatol 2000;42(6):1051-66.
8. Kökçam İ. [Koebner phenomenon in epidermolysis bullosa acquisita: Letter to the editor]. Türkiye Klinikleri J Med Sci 2008;28(4):596-8.
9. Rugg EL, Leigh IM. The keratins and their disorders. Am J Med Genet C Semin Med Genet 2004;131C(1):4-11.