

# Gastrointestinal Anomalilerin Eşlik Ettiği Epidermolizis Bülloza Olguları

## Epidermolysis Bullosa Cases Associated with Gastrointestinal Abnormalities: Case Report

Dr. Narin AKICI,<sup>a</sup>  
Dr. Doğukan AKTAŞ,<sup>a</sup>  
Dr. Tuğba GÜRSOY,<sup>a</sup>  
Dr. Fahri OVALI<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi,  
Zeynep Kamil Kadın ve  
Çocuk Hastalıkları Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi, İstanbul

Geliş Tarihi/Received: 10.09.2009  
Kabul Tarihi/Accepted: 06.04.2010

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Dr. Narin AKICI  
Zeynep Kamil Kadın ve  
Çocuk Hastalıkları Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi,  
Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi,  
İstanbul,  
TÜRKİYE/TURKEY  
narinakici@yahoo.com

**ÖZET** Epidermolizis bülloza (EB), bir grup kalıtsal hastalığı içeren vezikülobüllöz bir hastalıktır. Büller sıklıkla minör mekanik travmalar ile meydana gelir. EB'nin farklı tiplerinin oluşumunda cildin bazal membran tabakasını oluşturan proteinleri kodlayan genlerde çeşitli mutasyonlar rol oynar. Doku ayrışmasının düzeyine göre simpleks, "junctional" ve distrofik tipleri vardır ve her tipin değişik fizik muayene bulguları vardır. "Junctional" EB tipi yenidoğan döneminde yüksek mortaliteye sahip, nadir görülen, gastrointestinal sistemin çeşitli seviyelerinde, çoklu olabilen atrezi ve/veya stenoz, genitoüriner kistik anomaliler gibi patolojilerin eşlik edebileceği bir hastalıktır. Bu yazıda pilor anomalileri başta olmak üzere gastrointestinal anomalilerle birliktelik gösteren, klinik bulgularıyla "junctional" EB tanısı düşünülen, 2 ayrı olgu sunuldu. Yaşamlarının ilk günlerinde kaybedilmiş olan bu olgular, nadir rastlanan bu hastalığın eşlik eden diğer anomalilerine dikkat çekmek üzere takdim edildi.

**Anahtar Kelimeler:** Epidermolizis bülloza, jonksiyonel; pilor stenozu

**ABSTRACT** Epidermolysis bullosa (EB) is a vesiculobullous disease that involves a group of inherited disorders that present with skin fragility and blister formation in response to minor mechanical trauma. Specific genetic mutations that encode proteins forming the basement membrane of the skin play a key role in the pathogenesis of different types. On the basis of the level of tissue separation EB can be divided into simplex, junctional, and dystrophic types which also have different signs of physical examination. Junctional EB is a rare type with high mortality rate in the neonatal period. Multiple atresia or stenosis can be observed in various levels of the gastrointestinal tract. Cystic anomalies of the genitourinary tract may also accompany. In this article we present two cases of EB who had gastrointestinal abnormalities especially involving pyloric region and had the diagnosis of junctional EB clinically. Both of the cases who died in the first postnatal days were presented to point out the anomalies that can accompany this rare illness.

**Key Words:** Epidermolysis bullosa, junctional; pyloric stenosis

**Türkiye Klinikleri J Pediatr 2010;19(4):370-4**

**E**pidermolizis bülloza (EB), bir grup kalıtsal hastalığı içeren vezikülobüllöz bir hastalıktır. Büller sıklıkla minör mekanik travmalar ile meydana gelir. Yenidoğanlarda daha çok elektrot ve flaster temas yeri, elle sık dokunulan bölgeler gibi travmaya maruz kalınan yerlerde ortaya çıkar. EB'nin farklı tiplerinin oluşumunda cildin bazal membran tabakasını oluşturan proteinleri kodlayan genlerde çeşitli mutasyonlar rol oynar. Otozomal dominant (OD) veya otozomal resesif (OR) genetik kalıtım gösterebilir.<sup>1-3</sup> Doku ayrışmasının düzeyine göre simpleks, "junctional",

ve distrofik tipleri vardır.<sup>2-4</sup> Bazı uzmanlar 4. bir tipi olduğunu savunurlar.<sup>5,6</sup> Hemidesmozomal denilen bu tip aslında simpleks ve “junctional” tiplerine dahil olan ve hemidesmozomun moleküler bileşenlerinde defekt sonucu ortaya çıkan alt tiplerden oluşur. Amerika Birleşik Devletlerinde tüm tipleri için insidans 1 milyon canlı doğumda 20 olarak bildirilmiştir.<sup>7</sup>

Kalıtımları ve fizik bulguları birbirinden oldukça farklılık gösterebilen bu üç alt tipten “junctional” EB yenidoğan döneminde yüksek mortaliteye sahip, nadir görülen, gastrointestinal sistemin çeşitli seviyelerinde, çoklu olabilen atrezi ve/veya stenozlar, genitoüriner kistik anomaliler gibi patolojilerin eşlik edebileceği bir hastalıktır.<sup>3-5,8-10</sup>

Bu yazıda pilor anomalileri başta olmak üzere gastrointestinal anomalilerle birliktelik gösteren klinik olarak “junctional” tip EB düşünülen iki ayrı olgunun sunulması amaçlandı. Postnatal birinci hafta içinde kaybedilen bu olgular, nadir görülen bu hastalığa eşlik edebilecek diğer anomalilere dikkat çekmek üzere takdim edildi.

## OLGU SUNUMLARI

### OLGU 1

Otuz yaşındaki annenin 2. gebeliğinden ilk yaşayan olarak, 29 haftalık sezaryen ile 1160 gram ağırlığında doğan erkek bebeğin APGAR puanları 1. dakikada 4, 5. dakikada ise 5 idi.

Prenatal hikâyesinde annede preeklampsi, eklampsi, gestasyonel diyabet, erken membran rüptürü yoktu. Prenatal dönemde yapılan ultrasonografi (USG)’de tek taraflı renal anomali saptanmıştı. Antenatal steroid; betametazon 12 mg/ 24 saat arayla 2 doz şeklinde uygulanmıştı.

Soy geçmişinde, annenin ilk gebeliği 8 aylıkken ölü doğum ile sonuçlanmıştı ve 2. dereceden akraba evliliği mevcuttu.

Fizik muayenesinde; sağ kulak dış kulak yolu kapalı ve kulak helikal yapıları gelişmemiş, kulak kepçesi tam oluşmamıştı. Sol kulağın sağ kulaktan farklı olarak sadece helikal yapıları daha belirginleşmişti ve kısmi atrezisi vardı. Umbilikal kord kısalığı mevcuttu. Tüm ekstremitelerde ve genital bölgede yaygın eksfoliatif lezyonlar, erüpsiyone

alanlar vardı (Resim 1, 2). Yüzeysel spontan solunumu, sternal ve subkostal çekilmeleri olan hasta entübe olarak ameliyathaneden yenidoğan yoğun bakım ünitesi (YYBÜ)’ne nakledildi. PA akciğer grafisi respiratuar distres sendromu (RDS) ile uyumlu olan hastaya 4 cc/kg (100 mg/kg) surfaktan uygulandı. PA akciğer grafisinde ayrıca midenin dilate görülmesi ve bağırsak gazlarının izlenmemesi üzerine pilor atrezisi açısından hasta çocuk cerrahisi ile konsülte edildi. Nazogastrik sondayla dekompresyon uygulanan bebekte klinik stabilizasyon sonrasında cerrahi planlandı. Sepsis açısından riskli olan hastaya kan kültürü alınarak ampisilin ve netilmisin başlandı. Hastanın cilt bulgularının tedavisine yönelik olarak fizyolojik serum ile ıslak pansuman ve lokal antibiyotikli krem (%2’lik mupirosin) ve %5’lik deksantenol merhem ile lokal lezyon bakımı yapıldı. Prenatal USG’de tek taraflı renal anomali saptanan hastaya ilk gün yapılan batın USG’de her iki böbrekte grade 2 ektazi, sol böbrek anterolateralinden pelvise kadar uzanan duplikasyon kisti olabileceği düşünülen kistik yapı tespit edildi. Genel durumu kötü seyreden hasta postnatal ikinci günde kaybedildi. Hastanın postmortem alınan kan kültüründe metisiline dirençli *Staphylococcus epidermidis* üredi. Antibiyotik öncesi alınan kan kültüründe üreme olmadı.

### OLGU 2

Yirmi dokuz yaşındaki annenin 4. gebeliğinden 3. yaşayan, vajinal yolla 37 haftalık, 1885 gram ağırlığında SGA olarak doğan kız bebeğin, prenatal hikâyesinde annede preeklampsi dışında özellik yoktu. Anne baba arasında birinci derece kuzen evliliği vardı. Ailenin ilk çocuğu EB tanısıyla yenidoğan döneminde kaybedilmişti ve yaşayan 2 sağlıklı çocukları vardı.

Prenatal USG’de over kisti ile uyumlu olabilecek şüpheli görüntü, polihidramniyos, intrauterin büyüme geriliği tespit edilmişti. Fizik muayenesinde genel durumu kötü, spontan solunumu yüzeysel, ağlama zayıf, periferik nabızları non-palpabl, kapiller geri dolun zamanı 5 saniye olarak saptanan bebek, YYBÜ’ne nakledildi. Tüm ekstremitelerde ve saçlı deride yaygın eksfoliatif lezyonlar, erüpsiyone



**RESİM 1:** Olgu 1'de tespit edilen kulak anomalisi ve bülloz lezyon görüntüsü; sağ kulakta dış kulak yolu kapalı ve kulak helikal yapıları gelişmemiş, kulak kepçesi tam oluşmamış ve kulak arkasından alt çene 2/3'üne kadar yayılım gösteren yaklaşık 3 x 2.5 cm büyüklüğünde düzgün kenarlı lezyon.



**RESİM 2:** Olgu 1'de tespit edilen abdominal bölgede, perinide ve alt ekstremitelerde yaygın bülloz lezyonların görüntüsü. Yaygın eksfoliatif lezyonlar, erüpsiyone alanlar; göbek çevresinden inguinale doğru yayılmış şekilde (4 x 3 cm boyutlarında), penis, skrotum ve perianal alana doğru hafif yayılmış şekilde ve her iki alt ekstremitede daha belirgin ve ekstremiteleri tamamen saracak şekilde görülmektedir.

yone alanlar vardı (Resim 3, 4). Cilt altı yağ dokusu yetersizdi. Burun kökü basık, göz kapaklarında ektropion vardı. Batında sol alt kadranda kitle ele gelen hastanın karaciğeri de sağ kosta altında 4 cm palpe ediliyordu. Nazogastrik sonda ile mideye ulaşamadı. EB, özofagus atrezisi, RDS, intraabdominal kitle (prenatal USG'de over kisti olabilecek şüpheli görüntü nedeniyle) ön tanılarıyla YYBÜ'ne yatırılan bebeğe 4 cc/kg (100 mg/kg) surfaktan tedavisi ve mekanik ventilasyon uygulandı. Orogastrik sondayla grafi çekilen hastada özofagus atrezisi ön tanısı doğrulandı. Kan kültürü alınarak ampisilin- netilmisin tedavisi başlandı. Postnatal 3. günde ekstübe edilen bebeğe başlıkla oksijen tedavisine geçildi. Hastanın cilt bulgularının tedavisinde, lo-

kal antibiyotikli krem (%2'lik mupirosin) ve %5'lik dekspantenol merhem ile lokal lezyon tedavisi ve fizyolojik serum ile ıslak pansuman yapıldı.

Palyatif cerrahi açısından çocuk cerrahisine nakledilen hastada cerrahi sırasında özofagus atrezisine eşlik eden pilor atrezisi saptandı ve gastrotomi ve gastrojejunostomi uygulandı. Altıncı gün genel durumu kötüleşen hasta kaybedildi. Antibiyotik öncesi ve postmortem alınan kan kültürlerinde üreme olmadı. Yapılan otopside bilateral renal kist rapor edildi.



**RESİM 3:** Olgu 2'de tespit edilen sağ üst ekstremitede, yüz ve burunda bülloz lezyon görüntüsü; sağ üst ekstremiteden avuç içine doğru eksfoliatif lezyonlar, erüpsiyone alanlar, yanakta simetrik olarak üzeri soyulmuş erüpsiyone alanlar (4 x 2.5 cm), burun üstünde erüpsiyone alanlar, göz kapaklarında ektropion mevcuttur.



**RESİM 4:** Olgu 2'de tespit edilen her iki ekstremitelerde yaygın bülloz lezyonların görüntüsü; alt ekstremitelerde yaygın eksfoliatif lezyonlar, erüpsiyone alanlar ve cilt altı yağ dokusunun yetersizliği dikkati çekmektedir.

## TARTIŞMA

EB, yenidoğan döneminde cilt bulgularıyla kolayca tanı koyulabilecek bir hastalıktır. Epidermis ve bazal membran tabakada bulunan 13 yapısal geni içeren yüzlerce mutasyon tespit edilmiştir.<sup>5</sup> Simpleks tip EB skar bırakmayan, OD geçişli en sık görülen alt tipidir. Lokalize formu olan hastalar doktora başvurmayabileceği için gerçek insidansı bilinmemektedir. İnsidansını milyonda 4.6 olarak bildiren literatürde olguların ancak %10'una ulaşılabildiği belirtilmektedir.<sup>7</sup> Ciltte ayrışma bazal hücre düzeyinde olur. Büller doğumda veya yenidoğan dönemi süresince görülür. Lezyonlar travmaya maruz kalan el, ayak, bacak, diz, dirsek ve saçlı deride görülmekle birlikte bazı hastalarda yaygın olabilir. Ağız içi lezyonlar ve tırnak distrofisi nadirdir. Büller skar bırakmadan iyileşir, yaş ile azalır ve uzun dönemde prognoz iyidir.<sup>1-4</sup> Keratin 5, 14 ve plektinde gen mutasyonu gözlenir.<sup>6,7</sup> Kromozomu 12q11-q13 ve 17q12-q21 bölgesine lokalizedir.<sup>6</sup> "Junctional" EB'de ise ciltte ayrışma lamina lusida tabakasında olur. "Herlitz" (JEB-H), "non-Herlitz" (JEB-nH), pilor atrezisi ile seyreden (JEB-PA) alt tipleri vardır. JEB-H laminin 5, JEB-nH laminin-5, kollajen XVII ve JEB-PA α6β4 integrin olmak üzere keratinosit-lamina densa bağlantısında rol oynayan bazal membran bölgesindeki proteinlerin mutasyonlarından kaynaklanır.<sup>7</sup> Kromozomu 18q11.2, 2q24-q31, 1q32, 1q25-q31.<sup>6</sup> En nadir görülen tipidir ve insidansı milyonda 2'dir.<sup>7</sup> OR geçişlidir ve prognozu kötüdür. Lezyonlar yaygındır, genellikle doğumda vardır ve özellikle ağız çevresi, saçlı deri, göğüs ve bez bağlanan bölgelerde görülür. Diğer tiplerin tersine el ve ayak tutulumu nadirdir. Solunum, gastrointestinal ve genital sistemin de etkilendiği ciddi mukoz membran tutulumları görülebilir. Geniş erozyonlar sepsis için risk faktörüdür. Hastaların çoğu başta sepsis olmak üzere kaşeksi ve dolaşım yetersizliğinden ilk 3 yılda kaybedilir.<sup>2-4,8</sup> Distrofik EB'de ise yüzeyel dermis tabakasında ayrışma görülür. OD ve OR olarak kalıtım gösterebilir. Prevalansı milyonda 14.6 olarak bildirilmiştir. Lokalize hafif formu olduğu gibi jeneralize ve ağır formu da vardır. Ağız ve tırnak tutulumu görülebilir. Cilt dışı tutulum nadirdir.<sup>7</sup>

"Junctional" EB'de bir alt grup olan JEB-PA doğumda özellikle pilor olmak üzere üst gastroin-

testinal sistem tıkanıklıklarıyla kendini gösterir. Cilt bulguları yaygın cilt tutulumundan doğumda normal cilde kadar değişkenlik gösterir. Prenatal bulgular arasında polihidramnios ve USG'de tespit edilen abdominal kitledir. Göz, solunum ve ürogenital sistem epiteli etkilenmiştir. Prognoz kötüdür. Hastalar sıvı-elektrolit imbalansı ve sepsisten kaybedilir.<sup>3,4,7</sup>

Sunulan her iki olguda da ailede akraba evliliği bulunması ve ikinci olgunun yenidoğan döneminde EB tanısı ile kaybedilen kardeş öyküsü mevcut olması, genetik geçişi destekler niteliktedir. Bu yüzden klinik tanımımız doğrultusunda ailelere bir genetik merkeze başvurması ve mutlaka bu konuda genetik danışmanlık hizmetinden yararlanması tavsiyesinde bulunuldu. Genetik ilişki bakımından üzerinde durulması gereken önemli bir tespit de ailelerin her ikisinde de akraba evliliğinin bulunmuş olmasıdır. Nitekim benzer cilt lezyonlarının ve klinik seyrin izlenmiş olduğu belirtilen Zincirlioğlu ve ark.nın olgu sunumunda da ebeveynlerin birinci derece kuzen olduğu bildirilmiştir.<sup>11</sup> Annenin prenatal USG'sinde polihidramniyos tespit edilen ve doğum sonrası nazogastrik sonda ilerletilemeyen hastada özofagus atrezisi olabileceğinden şüphelenildi. Özofagus atrezisi için ameliyata alınan hastaya eşlik edebilecek pilor anomalisi açısından eksploratif laporotomi yapıldı ve özofagus atrezisinin yanı sıra pilor atrezisi tanısı doğrulandı. Renal kistik anomalilerin de eşlik ettiği ve yaygın büllöz deri lezyonları olan yenidoğan döneminde kaybettiğimiz hastada tanı olarak JEB-PA alt tipi düşünüldü. EB'de tanı cilt örneğinin elektron mikroskobu ve immünohistokimyasal incelemesi ile konulmaktadır. Ayrıca son yıllarda genetik inceleme ve bu konudaki danışmanlık hizmetleri üzerinde durulmaktadır.<sup>2,4-7,12</sup> Bizim olgumuzda elektron mikroskobu incelemesi ve immünohistokimyasal inceleme yapılamamıştır. Tanı klinik değerlendirme ile konmuştur. Bu durum, kesin tanının mikroskopik yöntemle doğrulanamaması bakımından bu olgu sunumları ile ilgili çalışmanın sınırlılığı olarak kabul edilebilir.

Hastaların tedavilerinde hastalığa özgü spesifik bir tedavi yaklaşımı bulunmadığından sadece semptomatik tedavi ve genel yaşam desteği tedavi-



si uygulandı. Bu tedavilere rağmen hastaları bir haftadan fazla yaşatma imkanı olmadı.

EB'lı olgular birinci olguda olduğu gibi sıklıkla sekonder bakteriyel enfeksiyonlar ve sepsis nedeni ile yaşamın ilk yılında kaybedilmektedir. Bu olgularda her ne kadar elektron mikroskopik ve immünohistokimyasal veya genetik inceleme ile tanıyı doğrulayamasak da, yukarıda sunulan fizik muayene bulguları ve klinik seyri bu olguların JEB-PA alt tipi tanısını desteklemektedir. JEB-PA nadir görülmesi ve özellikle yaşamın ilk yılında yüksek mortalite ile seyretmesi nedeniyle önem kazanmaktadır.<sup>3,4,7</sup> Bu olguda da görüldüğü gibi, prenatal dönemde anne adayının takibi sırasında polihidramniyos tespiti, gastrointestinal sistem patolojilerini akla getirmelidir. Epidermolizis büllöza tanılı hastalarda renal ve üriner kistik yapılar görülebilir.<sup>3,4,9</sup> Burada sunmuş olduğumuz ikinci

olguda da otopsi ile bilateral renal kistler saptanmış olması, nadir görülen bu hastalıkta mevcut sınırlı literatüre katkı sağlaması bakımından önemlidir.

Sonuç olarak, EB düşünülen olgular ek konjenital patolojiler açısından dikkatlice tetkik edilmeli, cerrahi açıdan atrezi ve/veya stenozun birden fazla yerde yer alabileceği akılda tutulmalıdır. EB ve özofagus atrezi tanılı hasta cerrahi girişime sevk edilirken daha alt seviyelerdeki atrezi ve/veya stenozlarında eşlik edebileceği-sıklıkla pilor atrezisi- öngörülerek eksploratif laparotomi planlanmalıdır.

### Teşekkür

*Bu hastaların ameliyatında emeği geçen Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Cerrahisi bölümüne teşekkür ederiz.*

### KAYNAKLAR

1. Uitto J, Richard G. Progress in epidermolysis bullosa: genetic classification and clinical implications. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2004;131C(1):61-74.
2. Jaunzems AE, Woods AE, Staples A. Electron microscopy and morphometry enhances differentiation of epidermolysis bullosa subtypes. With normal values for 24 parameters in skin. *Arch Dermatol Res* 1997;289(11):631-9.
3. Dinulos JGH, Darmstadt GL. Dermatologic conditions. In: Mc Donald MG, Mullett MD, Seshia MMK, eds. *Avery's Neonatology Pathophysiology and Management of the Newborn*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p.1485-505.
4. Darmstadt GL, Sidbury R. Vesiculobullous disorders. In: Kliegman B, Behrman RE, Nelson WE, Jenson HB, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 17th ed. Philadelphia: Saunders; 2004. p.2184-85.
5. Fine JD, Mellerio JE. Extracutaneous manifestations and complications of inherited epidermolysis bullosa: part II. Other organs. *J Am Acad Dermatol* 2009;61(3):387-402.
6. Uitto J, Pulkkinen L, McLean WH. Epidermolysis bullosa: a spectrum of clinical phenotypes explained by molecular heterogeneity. *Mol Med Today* 1997;3(10):457-65.
7. Bruckner AL. Epidermolysis bullosa. In: Eichenfield LF, Frieden IJ, Esterly NB, eds. *Neonatal Dermatology*. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier; 2008. p.159-72.
8. Ariöz DT, Köken GN, Köken R, Şahin FK, Tokyol Ç. [A fetal loss with junctional epidermolysis bullosa]. *Journal of Turkish Society of Obstetric and Gynecology* 2006;3(5):380-2.
9. Wallerstein R, Klein ML, Genieser N, Pulkkinen L, Uitto J. Epidermolysis bullosa, pyloric atresia, and obstructive uropathy: a report of two case reports with molecular correlation and clinical management. *Pediatr Dermatol* 2000;17(4):286-9.
10. Bell MJ, Ternberg JL, McAlister W, Keating JP, Tedesco FJ. Antral diaphragm--a cause of gastric outlet obstruction in infants and children. *J Pediatr* 1977;90(2):196-202.
11. Zincirlioğlu A, Akın A, Demirel N, Baş AY, Aydemir C, Apaydın S, et al. [Case of the month]. *Turkish Archives of Pediatrics* 2003;38(4):250-1.
12. Azizlerli G, Ekinci AP, Topkarcı Z, Tambay E, Ötkür B, Rifaioğlu E, et al. [Recent developments, reforms, selected summaries from world literature in bullous diseases]. *Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics* 2008; 1(4):73-82.