

“Harlequin Baby” ve Retinoid Tedavisi

“Harlequin Baby” and Therapy with Retinoid: Case Report

Dr. A. Denizmen AYGÜN,^a
Dr. A. Neşe ÇITAK KURT,^a
Dr. Feyza GİRĞİN,^a
Dr. Taner KASAR,^a
Dr. Abdullah KURT,^a
Dr. Yaşar DOĞAN^a

^aÇocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD,
Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi,
ELAZİĞ

Geliş Tarihi/Received: 01.09.2006
Kabul Tarihi/Accepted: 25.02.2007

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Neşe ÇITAK KURT
Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD,
ELAZİĞ
drneseekurt@yahoo.com

ÖZET “Harlequin baby”, konjenital iktiyozisin son derece ciddi, otozomal resesif kalıtılan bir formudur. Genellikle hastalar erken neonatal dönemde enfeksiyon, dehidratasyon, solunum sorunları, hipotermi, prematürite nedeni ile kaybedilirler. “Harlequin baby” izlemi yoğun cilt ve göz bakımı, sıvı-elektrolit ve vücut ısısının yakın takibi ve enfeksiyonların önlenmesi şeklindedir. Son dönemlerde sistemik retinoidler de tedavide kullanılmaktadır. Bu yazıda, doğumda “Harlequin baby” özellikleri taşıyan ve retinoid tedavisi ile 52 gün yaşayan bir olgu sunuldu.

Anahtar Kelimeler: Lameller iktiyozis, bebek, yenidoğan, retinoidler

ABSTRACT “Harlequin baby” is the most severe form of congenital ichthyosis, inherited in an autosomal recessive trait. Generally, the most common mortality cause of infants infection, dehydration, respiratory problem, hypothermia, prematurity in the early neonatal period. Management of “Harlequin baby” involves intensive care of the skin and eyes, protection of fluid and electrolyte balance and body temperature and prevention from infections. Recently, treatment with systemic retinoids was started. In this case report, a newborn with “Harlequin baby” characteristics who was lived 52 days and which supported retinoid therapy was reported.

Key Words: Ichthyosis, lamellar, infant, newborn, retinoids

Türkiye Klinikleri J Pediatr 2008, 17:44-46

“Harlequin baby”, iktiyozisin son derece ciddi, genellikle ölümcül seyreden, kalıtsal özellik taşıyan bir formudur.¹ Sıklığı 1/300.000 doğum olarak bildirilmektedir. Otozomal resesif kalıtılan bir hastalık olup son yıllarda yapılan çalışmalarda çeşitli genetik mutasyonlar tanımlanmıştır. Özellikle ABCA12 mutasyonunun derinin lipid transport mekanizmasını bozarak cildin normal gelişim ve fonksiyonlarını etkilediği gösterilmiştir.^{2,3} Etkilenmiş olan bebeklerde doğumda tüm vücut yüzeyi yoğun keratin plaklarının birikimine bağlı olarak kalın bir membranla kaplıdır. Bu plaklar arasında derin yarıklar mevcuttur. Kalınlaşmış cilt yapısının konjunktiva ve dudak bölgesinde yumuşak dokuyu germesine bağlı göz, kulak ve burun anomalileri görülür. Yaşamın çok ciddi olan ilk birkaç haftasını nadir olarak atlatabilirler ve genellikle araya giren enfeksiyon ve solunum sorunları nedeni ile kaybedilirler.^{1,2,4,5} Son yıllarda hastalara destekleyici tedavi yanı sıra retinoid uygulanması ile olumlu sonuçlar bildirilmiştir.⁶

Olgumuz destek tedavisi yanı sıra retinoid tedavisi ile iki aya yakın bir süre yaşamış olması nedeni ile sunuldu.

OLGU SUNUMU

26 yaşındaki annenin 3. gebeliğinden 3. canlı doğum olarak 36. gebelik haftasında doğan hastanın anne ile babası arasında akrabalık olup, annenin ilk gebeliğinden de benzer özellikte bir kız çocuğu yaşamının ilk haftasında kaybedilmişti. Fizik muayenesinde; vücut ağırlığı 2400 gram, boyu 49 cm ve baş çevresi 34 cm idi. Tüm vücut yüzeyi kalın plaklar şeklinde deri ile kaplı, yer yer bu plaklarda derin yarıklar mevcut olup bu alanlardan da kanamalar izleniyordu. Ektropion ve eklabiumu mevcut olup kulak kepçesi ve burun delikleri kalın plaklarla kaplı, eller ve ayaklar deforme görünümde, ödemli, fleksiyon pozisyonunda idi (Resim 1). Doğum sonrasında yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izleme alınan bebeğe sıvı desteği, total parenteral beslenme, göz ve cilt bakımı, oral retinoid (asitretin 1 mg/kg/gün) ve ampirik olarak Ampisilin ve Sefotaksim tedavileri başlandı. İzlemi sırasında cilt lezyonlarında belirgin gerileme olan hastanın laboratuvar ve klinik olarak enfeksiyon bulgusu olmaması üzerine 10. günde antibiyotik tedavisi kesildi. Takiplerinde oral retinoid ile birlikte cilt bakımları devam ederken (Resim 2) ağız yolu ile beslenmeye de başlandı ve aileye hastalık ile ilgili genetik danışmanlık verildi. Hastanın izleminin 50. gününde aniden klinik durumunda kötüleşme olması üzerine alınan kültürlerinde



RESİM 1: Hastanın yaşamının ilk saatlerindeki genel görünümü.



RESİM 2: Hastanın yaşamının birinci ayındaki genel görünümü.

Candida albicans üredi ve bunun üzerine antifungal tedavi başlandı. Ancak hastanın kliniğindeki kötüleşme hızlandı ve 52. gününde kaybedildi.

TARTIŞMA

Konjenital iktiyozis, farklı patogenezlere bağlı olarak deride yoğun hiperkeratoz ile seyreden ciddi bir deri hastalığıdır. “Harlequin baby”, konjenital iktiyozisin oldukça ciddi bir formu olup, nadir görülmektedir.⁴ Bugün için farklı görüşler de olmakla birlikte otozomal resesif olarak kalıtıldığı bilinmektedir.^{1,7-9} Akiyama ve ark.¹⁰ cildin lipid transportunda etkin olan ABCA12 mutasyonunu tanımlamışlardır. Bu mutasyon cildin normal gelişimini ve fonksiyonunu bozarak hastalığın tipik cilt bulgularının ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Hastalar doğumda tipik görünümleri ile kolaylıkla tanınırlar. Günümüzde hastalığın prenatal tanısı da fetal cilt biopsisi ve prenatal ultrasonografik incelemeler ile mümkündür.⁷ Sunulan olgunun annenin düzenli bir gebelik izlemi yoktu. Ayrıca anne ve babası arasında da akrabalık olup benzer özellikler gösteren kardeş doğum hikayesi bulunmakta idi. Bu nedenle aileye hastalıkla ilgili genetik özellikler anlatıldı ve annenin bundan sonraki gebeliklerinde prenatal tanı yöntemleri ile bebeğin “Harlequin baby” yönünden değerlendirilmesi önerildi.

Bütün vücutla birlikte göğüs kafesinin de esnek olmayan kalın membranlarla kaplı olmasına bağlı solunum hareketleri kısıtlanmakta ve solunum sorunları da mortaliteyi artırmaktadır. Ayrıca sekonder enfeksiyonlar, septisemi, hipotermi ve dehidrasyon sık karşılaşılan sorunlardır ve bu sorunlara bağlı olarak yaşamın ilk haftalarında kaybedilirler.^{3,11}

Hastalarda tedavinin temelini elektrolit ve sıvı dengesinin sağlanması, vücut ısısının korunması, enfeksiyonlara karşı uygun antibiyotik tedavisi oluşturur.¹² Sistemik retinoidler çoğu keratinizasyon bozukluklarında etkin olarak kullanılmakla birlikte "Harlequin baby" olgularında da kullanılmaktadır. Oral retinoid olarak isotretinoin, etretinat ya da asitretin tercih edilmektedir. Doğum sonrası erken dönemde kullanımları ile vücut yüzeyini saran kalın membranların hızla azaldığı ve yaşam süresi-

nin uzadığı görülmüştür.¹²⁻¹⁴ Uzun dönem oral retinoidlerin kullanımının hastalarda anksiyeteye ve kemik mineral dansitesinde azalmaya yol açtığı da öne sürülmektedir.^{15,16} Paige ve ark.¹⁷ ise 11 yıldan daha uzun süre retinoid verilen 42 çocukta kemik mineral dansitesinde azalma olmadığını göstermiştir. Oral retinoidler etkin olması, iyi tolere edilmesi, kullanım kolaylığı nedeni ile iktiyozisli hastalarda tercih edilmektedir.¹²

Retinoid ve antibiyotik tedavisi ile yaşamın en riskli ilk haftalarını atlatan olgu, yaşamının 52. gününde araya giren sepsis nedeniyle kaybedildi. Bu hastalar sıklıkla yaşamlarının ilk haftalarında kaybedilmelerine karşın, olgumuzun iki aya yakın bir süre yaşamış olması uygun destek tedavi ve bakımları yanı sıra erken dönemde başlanan retinoid tedavisinin olumlu etkilerine bağlanabilir.

KAYNAKLAR

- Gunes T, Akcakus M, Kurtoglu S, Cetin N, Karakucukcu M. Harlequin baby with ecthyma gangrenosum. *Pediatr Dermatol* 2003;20:529-30.
- Shwayder T, Ott F. All about ichthyosis. *Pediatr Clin N Am* 1991;38:835-57.
- Hovnanian A. Harlequin ichthyosis unmasked: a defect of lipid transport. *J Clin Invest* 2005;115:1708-10.
- Akiyama M. Severe congenital ichthyosis of the neonate. *Int J Dermatol* 1998;37:722-8.
- Darmstadt GL, Sidbury R. The Skin. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 17th ed. Philadelphia: Saunders; 2004. p.2153-250.
- Chan YC, Tay YK, Tan LKS, et al. Harlequin ichthyosis in association with hypothyroidism and juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatr Dermatol* 2003;20:421-6.
- Zapalowicz K, Wyględowska G, Roszkowski T, Bednarowska A. Harlequin ichthyosis-difficulties in prenatal diagnosis. *J Appl Genet* 2006;47:195-7.
- Suzumori K, Kanzaki T. Prenatal diagnosis of harlequin ichthyosis by fetal skin biopsy; report of two cases. *Prenat Diagn* 1991;11:451-7.
- Dale BA, Kam E. Harlequin ichthyosis. Variability in expression and hypothesis for disease mechanism. *Arch Dermatol* 1993;129:1471-7.
- Akiyama M, Sugiyama-Nakagiri Y, Sakai K, et al. Mutations in lipid transporter ABCA12 in harlequin ichthyosis and functional recovery by corrective gene transfer. *J Clin Invest* 2005;115:1777-84.
- Moreau S, Salame E, Goulet de Rugy M, Delmas P. Harlequin fetus: a case report. *Surg Radiol Anat* 1999;21:215-6.
- Saracoglu ZN, Tekin N, Urer SM, Sabuncu I, Aksit A. Oral acitretin treatment in severe congenital ichthyosis of the neonate, *Turk J Pediatr* 2002;44:61-4.
- Roberts LJ. Long term survival of a harlequin fetus. *J Am Acad Dermatol* 1989;21:335-9.
- Lawlor F. Progress of a harlequin fetus to non-bullous ichthyosiform erythroderma. *Pediatrics* 1988;82:870-3.
- Margolis DJ, Attie M, Leyden JJ. Effects of isotretinoin on bone mineralization during routine therapy with isotretinoin for acne vulgaris. *Arch Dermatol* 1996;132:769-74.
- DiGiovanna JJ, Sollitto RB, Abangan DL, Steinberg SM, Reynolds JC. Osteoporosis is a toxic effect of long term etretinate therapy. *Arch Dermatol* 1995;131:1263-7.
- Paige DG, Judge MR, Shaw DG, Atherton DJ, Harper JI. Bone changes and their significance in children with ichthyosis on long-term etretinate therapy. *Br J Dermatol* 1992;124:387-91.