

Edinsel Akrodermatit Enteropatika ve Hirschsprung Hastalığı

Acquired Acrodermatitis Enteropathica and Hirschsprung's Disease

Aysun ŞIKAR AKTÜRK,^a
Ürfan İMANLI,^a
Hüseyin AKTÜRK,^{c,d}
Gülşen EKİNGEN YILDIZ^b

^aDeri ve Zührevi Hastalıkları AD,

^bÇocuk Cerrahisi AD,
Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi,

^cÇocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği,

^dÇocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği,
Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Kocaeli, TÜRKİYE

Received: 08.02.2018

Received in revised form: 15.04.2018

Accepted: 03.05.2018

Available online: 28.11.2018

Correspondence:

Aysun ŞIKAR AKTÜRK

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi,

Deri ve Zührevi Hastalıkları AD, Kocaeli,

TÜRKİYE/TURKEY

aysun9442@hotmail.com

Bu çalışma 26. Ulusal Dermatoloji Kongresi
(19-23 Ekim 2016, Antalya)'nde
poster olarak sunulmuştur.

ÖZET Akrodermatit enteropatika (AE); çinko eksikliğine bağlı gelişen diyare, periorifisiyal ve akral dermatit ve alopesi ile karakterize nadir görülen genetik bir hastalıktır. Yetersiz çinko alımı, karaciğer ve böbrek hastalıklarına, diyet alışkanlıklarına ve malabsorpsiyona sekonder olarak da oluşabilmektedir. Genetik ve sekonder AE benzer klinik özelliklere sahiptir. Tedavi edilmeyen süt çocuklarında ciddi büyüme geriliği, sekonder bakteriyel ve fungal enfeksiyonlar ve nörolojik değişiklikler oluşmaktadır. Ancak bütün bulgular çinko tedavisi ile düzelmektedir. AE tanısı serum çinko seviyesi düşüklüğü ve sistemik çinko tedavisine hızlı klinik yanıt alınması ile konmaktadır. Bu çalışmada, Hirschsprung hastalığı nedeni ile total kolektomi ve subtotal gastrektomi sonrası gelişen edinsel AE olgusunun sunulması amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Edinsel; akrodermatitis enteropatika; hirschsprung hastalığı

ABSTRACT Acrodermatitis enteropathica (AE) is a rare genetic disorder characterized by diarrhea, periorificial and acral dermatitis and alopecia due to zinc deficiency. It may also occur as a secondary with insufficient zinc intake, liver and kidney disease, dietary habits and malabsorption. Genetic and secondary AE have similar clinical presentations. Untreated infants exhibit severe growth retardation, secondary bacterial and fungal infections, and neurologic changes; however, all symptoms are reversible with zinc therapy. Diagnosis of AE can be confirmed by detection of low serum zinc levels and rapid clinical response to systemic zinc supplementation. In this article, we present a case of acquired AE developing after total colectomy and subtotal gastroectomy due to Hirschsprung's disease.

Keywords: Acquired; acrodermatitis enteropathy; hirschsprung's disease

A krodermatit enteropatika (AE); otozomal resesif kalıtım gösteren, klinik olarak ishal, alopesi ve dermatit bulgularının izlendiği nadir görülen genetik bir hastalıktır.¹⁻¹¹ Çinko transportunda görevli olan bir proteinin sentezinin bozulmasına bağlı olarak çinko emilim bozukluğu sonucu gelişmektedir.¹⁻⁷ Yetersiz çinko alımı, karaciğer ve böbrek hastalıklarına, diyet alışkanlıklarına ve malabsorpsiyona sekonder olarak da oluşabilmektedir.^{2,3,5}

Bu çalışmada, total aganglionik hipoperistaltik megakolon (Hirschsprung hastalığı) nedeni ile total kolektomi ile subtotal gastrektomi ameliyatı sonrası gelişen edinsel AE tanılı üç yaşındaki bir erkek olgunun sunulması amaçlanmıştır.

OLGU SUNUMU

Üç yaşındaki erkek olgu; 10 gündür ellerde, tırnak çevresinde, dudak köşelerinde ve kalçada giderek artan yaralar nedeni ile çocuk cerrahisi bölü-

münde tarafımızca değerlendirildi. Total aganglionik hipoperistaltik megakolon (Hirschsprung hastalığı) nedeni ile total kolektomi ile subtotal gastrektomi öyküsü olan olgumuzun soy geçmişinde bir özellik bulunmakta idi. Perkütan endoskopik gastrotomi kateteri ile beslenen olgunun sistemik muayenesinde; büyüme-gelişme geriliği, karında gerginlik, sol kol ve bacakta fokal tremor dışında patolojik bulgu izlenmedi. Dermatolojik muayenesinde perioral, perianal ve periungual bölgede üzeri yer yer kurutlu erode alanlar, ekzematize eritemli plaklar, ayak bilekleri çevresinde vezikülobüllöz lezyonlar görüldü (Resim 1). Laboratuvar incelemelerinde hipopotasemi, hipernatremi ve anemi dışında patolojik bulgu saptanmadı. Serum alkalin fosfataz düzeyi normal olan olgunun serum çinko düzeyine teknik yetersizliklerden dolayı bakılamadı. Beyin tomografisi ve elektroensefalografisi normal olan olgunun nöroloji konsültasyonunda tremorun elektrolit bozukluğuna bağlı ge-

liştiği bildirildi. Klinik olarak malnütrisyonu ikincil gelişen AE tanısı konulan olguya, intravenöz çinko tedavisi başlandı. Tedavinin ikinci haftasında lezyonlarda belirgin düzelme izlendi (Resim 2). Daha sonra kontrole gelmeyen olgunun altı ay sonra belirgin malnütrisyon nedeni ile hayatını kaybettiği öğrenildi.

TARTIŞMA

AE otozomal resesif geçişli genetik bir hastalık olup, ince bağırsaktan çinkonun hücre içine taşınmasından sorumlu olan ZİP4'ü kodlayan *SLC39A4* genindeki mutasyon sonucu gelişmektedir.^{1-3,5} AE, kalıtsal bir hastalık olmasının yanı sıra edinsel olarak da gelişebilmekte, bu tablo edinsel AE veya AE benzeri sendrom olarak da adlandırılmaktadır. Yetersiz vücut çinko deposu, yetersiz emilim ve yüksek çinko ihtiyacı nedeni ile özellikle prematüre bebekler edinsel AE açısından risk altındadır.^{3,4} Erişkinlerde ise anoreksiya nervoza, alkolizm, kısa



RESİM 1: Perioral, perianal ve periungual bölgede üzeri yer yer kurutlu erode alanlar, ekzematize eritemli plaklar, ayak bilekleri çevresinde vezikülobüllöz lezyonlar.



RESİM 2: Parenteral çinko tedavisinin ikinci haftasında lezyonlarda belirgin düzelme.

bağırsak sendromu, intestinal malabsorpsiyon, çölyak hastalığı ve inflamatuvar bağırsak hastalıkları gibi nedenlere bağlı olarak görülebilmektedir.^{1,8-11} Gelişmiş ülkelerde tavsiye edilen günlük çinko dozuna (erkeklerde günlük doz 11 mg, kadınlarda günlük doz 8 mg) kolaylıkla erişmek mümkün olsa da, proton pompa inhibitörlerinin yaygın kullanımı, et ve balık tüketiminin azalması ve fitatlarla zengin beslenme nedeni ile diyetle bağlı da çinko eksikliği gelişebilmektedir.³ Uzun süreli yetersiz çinko içerikli parenteral nütrisyon da çinko eksikliği sebepleri arasında yer almaktadır.²

Uluslararası literatürde, bilgilerimize göre olgumuza benzer şekilde mezenter iskemisi ve bağırsak obstrüksiyonu gibi nedenlerle bağırsak rezeksiyonuna sekonder kısa barsak sendromu gelişen edinsel AE tanısı konulan üç erişkin hasta bildirilmiştir.⁸⁻¹⁰ Çocuklarda genellikle kalıtsal tip AE ve çölyak hastalığına bağlı edinsel AE hastalarının bildirildiği dikkat çekmektedir.¹¹

Benzer klinik bulguların izlendiği edinsel ve kalıtsal AE'nin karakteristik üç bulgusu; periorifisiyal dermatit, alopesi ve diyaredir. Fakat bu üç bulgu hastaların sadece %20'sinde ortaya çıkmaktadır.³ Tüm çinko eksikliği formlarında ortak olarak görülen dermatit tablosu çok tipik olup, ağız çevresi ve perianal bölge gibi mukozaların birleşim yerlerinde vezikülobüllöz lezyonlar, keskin sınırlı erode alanlar, kabuklu eritematöz plaklar ve ekzematize lezyonlar şeklindedir. Benzer lezyonlar kasıklarda ve diğer büküm yerlerinde de görülebilmektedir. Kronik lezyonlar psöriyaziform bir görünüm alabilmektedir. Tırnak çevresinde eritemli ve skuamli lezyonlar, yüzeyel gevşek püstüller, tırnaklarda boyuna çizgilenmeler ve incelleme şeklinde

tırnak distrofisi oluşabilmektedir. Saçlarda incelleme, kırılma izlenebilmekte, belirgin çinko eksikliğinde yaygın alopesi görülebilmektedir. Sistemik olarak diyare başta olmak üzere gelişme geriliği, gecikmiş yara iyileşmesi, amenore, nöropsikiyatrik problemler, hipogonadizm ve konjonktivit ve blefarit gibi oftalmik bulgular görülebilmektedir.^{1,3,5} Olgumuzun dermatolojik muayene bulguları AE için oldukça tipik olup, sistemik olarak tremor dışında sistemik bir bulgu bulunmamakta idi.

AE'de tanı genellikle klinik olarak konmakta ve serum da çinko düzeyinin <50 ng/dL'den az olması ve çinko tedavisine hızlı yanıt vermesi ile tanı desteklenmektedir. Çinko düzeyinin düşük olması tanı için mutlak bir kriter değildir; nadir durumlarda serum çinko düzeyi normal olmasına rağmen, çinkonun farklı dokulara geçmesi yetersiz olduğundan aynı klinik tablo gelişebilmektedir. Çinko düzeyi normal saptanmasına rağmen, çinko bağımlı enzim alkalin fosfataz düzeyinin düşük olması bu hastalarda tanıda yardımcıdır.³⁻⁵ Edinsel ve kalıtsal çinko eksikliğinde histopatolojik bulgular aynı olmakla beraber nonspesifik olup tanı koydurucu değildir. Histopatolojik incelemede nekrolisis (sitoplazmik solgunluk) ile birlikte olan psöriyaziform hiperplazi, parakeratoz, spongioz ve fokal diskeratoz karakteristik bulgulardır.^{3,5}

Olgumuzda serum çinko düzeyine teknik yetersizlikler nedeni ile bakılamamıştır. Alkalin fosfataz düzeyi de normal olarak saptanmıştır. Tanı, tipik klinik bulgulara ek olarak çinko tedavisiyle lezyonların hızla düzelmesi ile konulmuştur. Klinik bulgular çok tipik olduğu için histopatolojik inceleme yapılmamıştır.

AE ayırıcı tanıda; psöriyazis, atopik dermatit, seboreik dermatit, kontakt dermatit, kandidal deri enfeksiyonu, Langerhans hücreli histiyositoz ile karışabilmektedir.⁶

Kalıtısal AE'nin tedavisinde oral veya parenteral çinko yer almaktadır. Günlük 3-5 mg/kg dozunda oral çinko tedavisi ile genellikle ilk 24 saat içinde diyare, bir-iki hafta içinde ise cilt bulgularında gerileme izlenmektedir. Tekrarlamaması için hayat boyu 3 mg/kg/gün çinko tedavisine devam edilmeli ve çinkodan zengin diyet yapılmalıdır.²⁻⁵ Plazmada çinko düzeyinin artması bakır emilimini engelleyebilmekte ve hipokupremiye neden olabilmektedir. Çinko tedavisi sırasında ortaya çıkabilecek diğer yan etkiler, gastrik irritasyon ve mide kanamasıdır. Bu nedenlerle tedavi sırasında çinko düzeyi, tam kan sayımı, serum bakır düzeyi ve gaitada gizli kan takibi yapılması gerekmektedir.^{3,5} Edinsel AE'de ise altta yatan hastalığın tedavisi ve kısa süreli çinko takviyesi yeterli olabilmektedir.² Olgumuzda 3 mg/kg çinko parenteral olarak verilmiştir. Tedavinin ikinci haftasında cilt lezyonlarında belirgin düzelme izlenmemiştir. Ancak olgumuz poliklinik izlemlerine gelmemiştir. Çocuk cerrahi bölümü ile görüşüldüğünde belirgin malnütrisyon nedeni ile olgunun altı ay sonra kaybedildiği öğrenilmiştir.

Olgumuz, malnütrisyonu olan hastalarda periorifisyal dermatitin yanı sıra saç ve tırnak bozuklukları da eşlik ediyor ise AE'nin düşünülmesi gerektiğini vurgulamak için sunulmaya değer bulunmuştur.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Aysun Şikar Aktürk, Hüseyin Aktürk; **Tasarım:** Aysun Şikar Aktürk; **Denetleme/Danışmanlık:** Aysun Şikar Aktürk; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Aysun Şikar Aktürk, Hüseyin Aktürk, Gülşen Ekingen Yıldız; **Analiz ve/veya Yorum:** Aysun Şikar Aktürk; **Kaynak Taraması:** Aysun Şikar Aktürk, Ürfan İmanlı; **Makalenin Yazımı:** Aysun Şikar Aktürk, Ürfan İmanlı; **Eleştirel İnceleme:** Hüseyin Aktürk, Gülşen Ekingen Yıldız; **Kaynaklar ve Fon Sağlama:** Aysun Şikar Aktürk; **Malzemeler:** Aysun Şikar Aktürk.

KAYNAKLAR

- James WD, Berger TG, Elston DM. Andrews' Diseases of the Skin: Clinical Dermatology. 12th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016. p.476-8.
- Weinkle AP, Patel N, Kissel R, Seminario-Vidal L. Acquired acrodermatitis enteropathica as a presenting sign of celiac disease. JAAD Case Rep 2016;2(3):193-5.
- Maverakis E, Fung MA, Lynch PJ, Draznin M, Michael DJ, Ruben B, et al. Acrodermatitis enteropathica and an overview of zinc metabolism. J Am Acad Dermatol 2007;56(1):116-24.
- Pinto M, Bhat MR, Dandekeri M, Kambil SM. Acrodermatitis enteropathica in an infant with normal zinc levels. Indian J Dermatol Venerol Leprol 2015;81(1):70-1.
- Jagadeesan S, Kaliyadan F. Acrodermatitis Enteropathica. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2018. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441835/>
- Nistor N, Ciontu L, Frasinariu OE, Lupu VV, Ignat A, Streanga V. Acrodermatitis enteropathica: a case report. Medicine (Baltimore) 2016;95(20):e3553.
- Van Voorhees AS, Riba M. Acquired zinc deficiency in association with anorexia nervosa: case report and review of the literature. Pediatr Dermatol 1992;9(3):268-71.
- Suchithra N, Sreejith P, Pappachan JM, George J, Rajakumari PK, Cheriyan G. Acrodermatitis enteropathica-like skin eruption in a case of short bowel syndrome following jejunotransverse colon anastomosis. Dermatol Online J 2007;13(3):20.
- Alvarado Socarras J, Rodríguez SC. [Acrodermatitis enteropathica associated with short bowel syndrome]. An Pediatr (Barc) 2013;79(3):191-2.
- Okhovat JP, O'Leary R, Hu M, Zussman J, Binder S, Worswick S. Acrodermatitis enteropathica in a patient with short bowel syndrome. Cutis 2017;100(5):E4-E6.
- Mishra P, Sirka CS, Das RR, Nanda D. Secondary acrodermatitis enteropathica-like lesions in a child with newly diagnosed coeliac disease. Paediatr Int Child Health 2016;36(1):72-5.