

Case Report / Olgu Sunusu

Çok düşük doğum ağırlıklı bir bebekte konjenital iktiyoz

Congenital ichthyosis in a very low birth weight infant

Şahin Takci¹, Deniz Anuk İnce¹, Rüveyda Gümüşer¹, Serap Bilge¹, Zennure Takci², Helin

Deniz-Demir³

ÖZET

İktiyozlar klinik ve etiyolojik olarak hererojen derinin bir grup kalıtsal keratinizasyon bozukluğudur. Yaygın cilt kuruluğu, ciltte soyulma ve pullanma, bazen eritrodermi ve histopatolojik olarak hiperkeratoz ile karakterizedir. İktiyozis vulgaris ve X'e bağlı iktiyoz, iktiyozun en yaygın görülen tipleridir. Konjenital iktiyozlar daha seyrek görülür. Lameller iktiyoz, konjenital iktiyoziform eritrodermi ve harlequin iktiyozu konjenital iktiyozlar arasında yer alır. Lamellar iktiyoz genellikle doğumda mevcuttur ya da kısa bir süre sonra başlar. Bebekler tüm vücudu kaplayan parşömen kağıdı benzeri yapısı olan şeffaf bir membranla (kollodion zar) doğarlar. Dehidratasyon, sepsis, elektrolit dengesizliği ve pnömoni gibi komplikasyonların önlenmesi sağ kalım açısından büyük önem taşır. Tedavideki temel amaç sıvı kaybının önlenmesi, derinin nemlendirilmesi ve stratum korneumun yumuşaklığının sağlanmasıdır. Sunduğumuz olgumuzda klinik özellikleri ile lameller iktiyoz tanısı konulan çok düşük doğum ağırlıklı prematüre bebek sadece topikal ajanlarla başarı ile tedavi edilmiştir. Bu vaka nedeni ile konjenital iktiyozlu prematüre bebeklerin yenidoğan yoğun bakım ünitesindeki bakımı gözden geçirilmiştir.

Anahtar kelimeler: çok düşük doğum ağırlığı, prematürite, yenidoğan yoğun bakım ünitesi, konjenital iktiyoz

ABSTRACT

The ichthyoses are clinically and etiologically heterogeneous group of hereditary keratinization disorders. They are characterized by generalized scaling and dryness of the skin, occasionally by erythroderma and histopathologically by hyperkeratosis. Ichthyosis vulgaris and X-linked ichthyosis are the most common types of ichthyosis. Congenital ichthyoses are rare, which include lamellar ichthyosis, congenital ichthyosiform erythroderma, and harlequin ichthyosis. Lamellar ichthyoses are usually present at birth or present soon after birth. The affected infants are born with a parchment paper like transparent membrane (collodion membrane). Prevention of the complications such as dehydration, sepsis, electrolyte imbalance and pneumonia is important for survival. The main goal of the treatment is to prevention of fluid loss, emollition of the skin and providing the softness of stratum corneum. In our case very low birth weight premature infant with the diagnosis of lamellar ichthyosis based on clinically findings was treated successfully only with topical agents. Hereby, we reviewed the care of premature infants with congenital ichthyosis in neonatal intensive care unit.

Key words: very low birth weight, prematurity, neonatal intensive care unit, congenital ichthyosis

¹Gaziosmanpaşa Üniversitesi
Tıp Fakültesi Çocuk sağlığı
ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Tokat, Türkiye

³Gaziosmanpaşa Üniversitesi
Tıp Fakültesi Deri ve
Zührevi Hastalıklar Anabilim
Dalı Tokat, Türkiye

³Gaziosmanpaşa Üniversitesi
Tıp Fakültesi Göz
Hastalıkları Anabilim Dalı
Tokat, Türkiye

Corresponding Author:

Şahin Takci
Gaziosmanpaşa Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı
Neonatoloji Ünitesi 60100
Tokat Türkiye

Tel: 90 356 212 95 00
Fax: 0 356 212 94 17
E-posta: stakci@gmail.com

Başvuru Tarihi/Received :

21-07-2014

Kabul Tarihi/Accepted:

15-08-2014

GİRİŞ

İktiyozlar çoğunluğu tek gen hastalığı ile giden klinik ve etiyolojik olarak heterojen derinin bir grup kalıtsal keratinizasyon bozukluğudur. Klinik spektrumu oldukça geniştir. Yaygın cilt kuruluğu, ciltte soyulma ve pullanma, bazen eritrodermi ve histopatolojik olarak hiperkeratoz ile karakterizedir. İktiyozların büyük çoğunluğu kalıtsaldır ancak malignensi, otoimmünite, enfeksiyon ya da beslenme bozukluklarına bağlı sonradan kazanılabilir. İktiyozun kalıtsal formlarından DNA tamirinden derinin bariyer fonksiyonlarına değin çok geniş bir aralıkta hücrel fonksiyon gören 50'nin üzerinde gen sorumludur (1,2). Bu fonksiyonların herhangi birinde gelişen sorun anormal deskuamasyon ve deride kabuklanma ile giden epidermal hiperplazi ve aşırı stratum korneum oluşumu gibi stereotipik epidermal yanıtı neden olur.

İktiyozis vulgaris ve X'e bağlı iktiyoz, iktiyozun en yaygın görülen tipleridir. Konjenital iktiyozlar daha seyrek görülür. Lameller iktiyoz, konjenital iktiyoziform eritrodermi ve harlequin iktiyozu konjenital iktiyozlar arasında yer alır. İnsidansının 200000-300000 canlı doğumda 1 olduğu düşünülmektedir (3). Klinik bulgular çok hafiften çok şiddetliye kadar geniş bir spektrumda olabilir.

Lamellar iktiyoz genellikle doğumda mevcuttur ya da kısa bir süre sonra başlar. Bebekler tüm vücudu kaplayan parşömen kağıdı benzeri yapısı olan şeffaf bir membranla (kollodion zar) doğarlar (4). Normal bir deri gibi fonksiyon göstermeyen bu membran ilk bir iki hafta içinde kendiliğinden yırtılır. Çoğunlukla prematüre doğan bebekler yaşamlarının ilk günlerinde ektropion, eklabium ve kulaklarının yayvanlığı nedeniyle birbirlerine benzerler. Dehidratasyon, sepsis, elektrolit dengesizliği ve pnömoni gibi komplikasyonların önlenmesi sağ kalım açısından büyük önem taşır. Tedavide topikal ajanların yanı sıra bir kısmı deneysel aşamada da olan sistemik ilaçlar kullanılabilir (5,6).

Sunduğumuz olgumuzda çok düşük doğum ağırlığı (ÇDDA) ile doğan prematüre bir bebek sadece topikal ajanlarla başarı ile tedavi edilmiştir. Bu vaka nedeni ile konjenital iktiyozlu prematüre bebeklerin yenidoğan yoğun bakım ünitesindeki

(YYBÜ) bakımının gözden geçirilmesi planlanmıştır.

Vaka takdimi

Yirmi sekiz yaşındaki annenin ikinci gebeliğinden 28 haftalıkken sezaryenle 1200 gr ağırlığında doğan erkek bebeğe doğum odasında pozitif basınçlı ventilasyon ile canlandırma uygulandı ve entübe edilerek YYBÜ'ye yatırıldı. Anne ve baba arasında 2.dereceden akrabalık olduğu, annenin düşük ve ölü doğumunun olmadığı ve 3 yaşında sağlıklı bir çocuğu olduğu öğrenildi. Annenin enfeksiyon, hipertansiyon, preeklampsi, diyabeti de içeren herhangi bir hastalığı yoktu. Erken doğumu açıklayacak tek patoloji annede servikal yetmezlik varlığıydı. Bebeğin Apgar skorları 1 ve 5. dakika sırası ile 5 ve 7 idi.



Şekil 1 a: Yoğun bakım ünitesine alındığında kollodion bebek görünümü, b: bilateral ektropion dikkati çekmektedir.



Şekil 2: Taburculukta ektropionun ve derideki yaygın soyulmaların kısmen düzeldiği görülmektedir.

Fizik muayenede vücut ağırlığı 1200 gram (50 persentil), baş çevresi 26 cm (50 persentil) olarak ölçüldü. Deri tüm vücudu bir membran gibi sarmış ve parlak görünümdeydi. İlerleyen günlerde saçlı deri ve tüm gövdede yaygın lameller tarzda yapışık kahverengi skuamalar, avuç içi ve ayak tabanlarında hiperkeratoz ve fissürler belirginleşti. Gözlerde bilateral belirgin ektropion mevcuttu (Şekil 1). Belirgin eritrodermi ve oral mukoza tutulumu olmayan bebeğe klinik olarak lameller iktiyoz tanısı konuldu. Küvöz içi nem oranı artırılarak %75'e ayarlandı. Nem ve ısı yönetimi açısından bebek polietilen bir torba içine konuldu. Vazelin, lanolin karışımı ve zeytinyağı ile dönüşümlü topikal bakım uygulandı. Gözlerde kuruluk için sık aralıklı suni gözyaşı, antibiyotik içeren damlalar ve pomadlar kullanıldı. Alın ve saçlı deriye nemlendirici sonrası düzenli masaj yapıldı.

Fizik muayene ve radyolojik bulgularla respiratuar distres sendromu tanısı konulan bebeğe intratrakeal surfaktan tedavisi uygulandı ve sistemik antibiyotik tedavisi başlandı. İki gün mekanik ventilatörde izlenen bebek sonrasında ekstübe edildi ve sürekli pozitif hava yolu basıncı (CPAP) ile izlendi. Beraberinde bebeğe intravenöz kafein sitrat tedavisi başlandı. Altı gün CPAP'te izlendikten sonra serbest oksijen tedavisine geçildi. İlk gün parenteral beslenme başlandı. Bebeğin günlük vücut ağırlığı ile beraber serum elektrolitleri sık aralıklı kontrol edilerek sıvı-elektrolit dengesi sağlandı. İlk gün minimal enteral beslenme başlandı ve sonraki günlerde enteral beslenmesi aşamalı olarak artırıldı. Onbeşinci gün anne sütü ile tam enteral beslenmeye geçildi. Anne sütü zenginleştiricisi ile anne sütünün protein ve kalori içeriği artırıldı ve bebeğin gereksinimi olan günlük 120 kcal/kg kalori karşılandı ve taburcu edildi. 70 günlükken kontrol muayenesine gelen bebeğin vücut ağırlığı 2550 gramdı. Bebeğin deri bulguları ve ektropionu büyük oranda düzelme göstermişti (Şekil 2). Aile prematürite izlemi açısından aylık kontrollere çağrıldı. Deri bakımı ve olası komplikasyonlar konusunda ayrıntılı bilgilendirildi. Uygun zamanda deri biyopsisi ve gen mutasyon analizi yapılması planlandı.

Tartışma

Hiperkeratoz ve/veya kepeklenmenin eşlik ettiği deskuamasyon bozukluğu ile karakterize iktiyozların bir bölümünü otozomal resesif konjenital iktiyozlar oluşturur. Klasik harlequin iktiyozdan, büllöz olmayan konjenital iktiyoziform eritroderma ve klasik lameller iktiyozu kadar çeşitli klinik fenotipleri içerir. Otozomal resesif konjenital iktiyozların başlıca deri fenotipi lameller iktiyoz ve konjenital iktiyoziform eritrodermi olmakla beraber klinik bulgular iç içe geçebilir. Genetik analizlerde şu ana kadar 6 gen mutasyonu gösterilmiştir. 14. kromozom üzerinde yer alan transglutaminaz 1 (TGM1) gen mutasyonu en yaygın olanıdır ve lameller iktiyozdan sorumludur (3).

Lameller iktiyoz genellikle doğumda mevcuttur veya doğumdan hemen sonra ortaya çıkar. Lameller iktiyoz tanısı laboratuvar bulgularından ziyade klinik bulguların varlığı ile konulmaktadır. Bebekler kollodion membranla doğarlar. İki hafta içinde zar kurur ve zamanla geniş tabakalar şeklinde dökülür ve yerini hiperkeratoza bırakır. Şiddetli lameller iktiyozu olanlarda skuamalar geniş, sarı-kahverengi renkte, kalın ortadan yapışık ve kenarları yukarı doğru kıvrılmıştır. Yanaklar kırmızı gergin ve parlaktır. El içi ve ayak tabanlarında hemen daima tutulum vardır. Ektropion önemli tanısal bir bulgudur, Eklabion, hipohidroz ve alopesi eşlik eden bulgular arasındadır. Konjenital iktiyoziform eritrodermadan farklı olarak eritrodermi hiç yok ya da çok hafiftir. Otozomal resesif kalıtım paternini düşündürecek kardeş öyküsü ve akrabalık tanıda önemlidir (3,4). Hastamızda pozitif kardeş öyküsü yoktu ancak anne ve baba arasında akrabalık vardı. Mevcut cilt bulguları ve ektropionu ile klinik olarak lameller iktiyoz tanısı düşünüldü. Hastamızın ileri derecede prematüre oluşu nedeniyle cilt altı yağ dokusu normalden az ve deri şeffaf görünümdeydi, bu nedenle başlangıçta "geçici" eritrodermik görünüm mevcuttu.

Rubio-Gomez ve arkadaşları (7) kollodion membranla doğan bebekleri geriye dönük olarak inceledikleri çalışmalarında, klinik bulgular, hastalığın yaygınlığı, komplikasyonlar ve mortaliteyi içeren ve 0-15 arasında bir puanlama sistemi olan bir hastalık şiddet skorlaması geliştirmişlerdir. Buna göre lameller iktiyoz gibi klasik iktiyozları içeren grupun sendromik

iktiozlara göre belirgin derecede ağır seyrettiği saptanmıştır. Bizim vakamızda da hastalık şiddet skoru klasik iktiozlarda olduğu gibi yüksek bulunmuştur (şiddet skoru:11)

Deri dış ortama karşı bariyer görevi oluşturan bir organdır. Derinin en dış tabakası olan epidermis vücudu sıvı kaybı, fiziksel ve kimyasal etkilere karşı korumaktadır. İktiozlu hastalarda epidermis bütünlüğü bozulduğundan ısı insitabilitesi ve sıvı kaybı gelişmektedir. Bunun sonucu hipernatremik dehidratasyon sık gelişmektedir. Piyodermi ve sepsise bağlı mortalite riski artmıştır (6). Hastamızın ÇDDA'lı prematüre olduğunu düşünüldüğünde bu gibi komplikasyonlara zamanında doğmuş iktiozlu bir bebeğe göre daha yatkın olduğu bir gerçektir. Sıvı kaybının önlenmesi için bebeğin izleneceği ortamın nem oranının %50-70 aralığında tutulması önerilir (6). Bu nedenle ilk günden itibaren hastamızda küvöz içi nem oranını yüksek tutup, bebeğin hidrasyonu ve serum elektrolitlerini yakın olarak sorunsuz izlenmiştir. Bebekler yeterince terleyemeyeceği için vücut ısıları artma eğiliminde olabilir. Küvöz ısısı 32-34 °C'de tutularak ve vücut ısısı yakın monitorize edilerek hipertermi veya hipotermi engellenebilir (8). Epidermal yapım ve yıkım fazla olduğundan bebeklerin kalori ihtiyaçları fazladır. Bu nedenle anne sütü zenginleştiricisi kullanarak bebeğe yeterli ağırlık artışı kazandıracak günlük kalori verilmiştir.

Tedavideki temel amaç sıvı kaybının önlenmesi, derinin nemlendirilmesi ve stratum korneumun yumuşaklığının sağlanmasıdır. Literatürde topikal nemlendiricilerin enfeksiyon için risk oluşturabileceği yönünde tartışmalar olsa da vazelin gibi yumuşak nemlendiricilerin hijyen uygulamalarına dikkat edilerek kullanımı hali hazırda kabul edilen tedavi yaklaşımıdır (6,9). Bebeğin hareketleri çepeçevre saran membran tarafından engellenip, derin soluk alıp vermede ve hareketlerde zorluk ortaya çıkaracağından topikal nemlendiricilerin vakit kaybetmeden uygulanması gereklidir. Hastamıza sık aralıklarla düzenli olarak vazelin ve lanolin uygulanmıştır. Tedavide kullanılan diğer topikal ajanlar arasında üre, salisilik asit, alfa hidroksi asitler, propilen glikol ve laktik asit sayılabilir (10). Topikal olarak N-asetilsistein, liarazol ve kalsipotriol de denenmiş ve kısmi yanıt alınmış ilaçlardır. (10,11). Epidermal bariyer bozuk olduğundan topikal ajanların emilimi fazla ve dolayısıyla sistemik toksisiteleri daha belirgin olacaktır. Bu nedenle

topikal ajan seçiminde dikkatli olunmalıdır. İktiozlu hastaların önemli bir kısmında retinoidler ve retinoik asit metabolizmasını bloke edici ilaçlar kullanılmaktadır. Retinoidler keratolitik etkilidir ve hücre farklılaşmasını düzenleyerek hiperkeratozu önler. Başlıca yan etkileri arasında mükokutanöz sorunlar, hepatotoksisite, hiperlipidemi, hiperosteozis ve çocuklarda erken epifiz kapanması sayılabilir. Potansiyel yan etkilerinden dolayı yanıt alınacak en düşük dozda başlanmalıdır (3,10). Prematüre bebekler ilaç yan etkilerine karşı zamanında doğmuş bebeklere oranla daha duyarlı olduğundan sistemik retinoid tedavisi hastamızda tartışılmış ancak ilaç başlanmamıştır.

YYBÜ desteğinden sonra sağlıklı bir yaşam için multidisipliner yaklaşım çok önemlidir. İdeal olan hastanın bir pediatrist, pediatrik dermatolog, pediatrik oftalmolog, psikolog ve genetik danışman ile izlenmesidir. Uzun dönemde kontraktür gelişimini önlemek için bu ekibin içine bir fizyoterapist de eklenmelidir. Genetik danışmanlık hizmeti ileride çocuk sahibi olmak isteyen ailelerde prenatal tanıyı mümkün kılacaktır.

Sonuç olarak YYBÜ'de izlenen iktiozlu prematüre bebekler uygun bakım ve topikal ajanlarla tedavi edilebilmektedir. İzlemde prognozun iyiye gittiği durumlarda olası yan etkilerden kaçınmak amacıyla sistemik tedaviler gerekirse bebeğin büyüdüğü bir döneme ertelenebilir.

Kaynaklar

1. Oji V, Tadani G, Akiyama M, et al. Revised nomenclature and classification of inherited ichthyoses: results of the First Ichthyosis Consensus Conference in Sorèze 2009. *J Am Acad Dermatol* 2010;63(4):607-41.
2. Schmuth M, Gruber R, Elias PM, et al. Ichthyosis update: towards a function-driven model of pathogenesis of the disorders of cornification and the role of corneocyte proteins in these disorders. *Adv Dermatol* 2007;23:231-56.
3. Karaduman A. Kalıtsal keratinizasyon bozuklukları. *Türkderm Dergisi* 2011;45(2):73-80.
4. Shwayder T, Ott F. All about ichthyosis. *Pediatr Clin N Am* 1991;38(4):835-57.
5. DiGiovanna JJ, Robinson-Bostom L. Ichthyosis: etiology, diagnosis, and management. *Am J Clin Dermatol* 2003;4: 81-95.
6. Dyer JA, Spraker M, Williams M. Care of the newborn with ichthyosis. *Dermatol Ther* 2013;26(2):1-15.
7. Rubio-Gomez GA, Weinstein M, Pope E. Development of a disease severity score for newborns with collodion membrane. *J Am Acad Dermatol* 2014;70(3):506-11.
8. Oji V, Traupe H. Ichthyosis: clinical manifestations and practical treatment options. *Am J Clin Dermatol* 2009;10(6):351-64.
9. Van GD, Lijnen RL, Moekti SS, et al. Collodion baby: a follow-up study of 17 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002;16(5):472-5.
10. Gündüz K, Çelebi-Kayhan T, Gencoğlan G, et al. Lameller iktioz: Olgu sunumu. *Güncel Pediatri Dergisi* 2009;7:154-7.
11. Redondo P, Bauzá A. Topical N-acetylcysteine for lamellar ichthyosis. *Lancet*. 1999;354(9193):1880.