

## EPİDERMOLİZİS BÜLLOZA TANISI ALAN YENİDOĞAN OLGU SERİSİ

### *NEONATAL CASE SERIES WITH THE DIAGNOSIS OF EPIDERMOLYSIS BULLOSA*

M. Yekta ÖNCEL<sup>1</sup>, Sevim ÜNAL<sup>1</sup>, Aslıhan YILMAZ<sup>1</sup>, Jale YILDIZ<sup>1</sup>, Ayşe YAKUT AKBAŞ<sup>3</sup>

<sup>1</sup> T.C.S.B Ankara Çocuk Sağlığı Hematoloji ve Onkoloji Eğitim Hastanesi, Yenidoğan Kliniği

<sup>2</sup> T.C.S.B Ankara Çocuk Sağlığı Hematoloji ve Onkoloji Eğitim Hastanesi, Dermatoloji Bölümü

#### ÖZET

Epidermolizis bülloza (EB), travmayı takiben oluşan büllerle karakterize, kalıtsal geçişli bir hastalıktır. EB simpleks, “junctional” (JEB) ve distrofik (DEB) tipleri vardır. JEB tipi yenidoğan döneminde yüksek mortaliteye sahip olup, nadir görülmektedir. Gastrointestinal sistemde atrezi ve/veya stenoz, genitoüriner anomaliler gibi patolojilere eşlik edebilmektedir. Epidermolizis bülloza tanısı alan olgularımız 3’üne klinik ve histopatolojik olarak, ikisine ise yalnızca klinik bulgularla tanı konulmuştur. Olgulardan birinde yarı dudak-damak, umbilikal herni, trakeoösefagi-yal fistül ve ösefagus atrezisi mevcuttur. Burada EB tanısı alan beş yenidoğan klinik bulgular, patolojik incelemeler ve eşlik eden doğumsal anomalileriyle birlikte sunulmuştur.

**Anahtar Sözcükler:** Epidermolizis bülloza, yenidoğan, yarı dudak-damak, özöfagus atrezisi

#### Yazışma Adresi:

**Dr. M. Yekta ÖNCEL**

Adres: TCSB Ankara Çocuk Sağlığı  
ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji  
Hastanesi, Yoğun Bakım Ünitesi,  
Dışkapı, Altındağ/Ankara  
e-mail: dryekta@gmail.com

## ABSTRACT

Epidermolysis bullosa (EB) is a group of inherited bullous disorders characterized by blister formation in response to mechanical trauma. There are three types of EB; simplex, junctional (JEB) and dystrophic forms (DEB). JEB is a rare type with high mortality in the neonatal period. Gastrointestinal tract atresia and/or stenosis and genitourinary anomalies may also accompany to the disorder. We diagnosed EB by clinical and histopathologic findings in 3 neonates, and only with clinical findings in 2 neonates. One of them had cleft lip-palate, umbilical hernia, tracheoesophageal fistula and esophageal atresia. Herein, we present five neonates with EB diagnosed by clinical and pathological findings and associated congenital anomalies.

**Key words:** Epidermolysis bullosa, newborn, cleft lip-palate, esophageal atresia.

## GİRİŞ

Epidermolizis bülloza (EB) nadir görülen, kronik seyirli, deride ve müköz membranlarda minimal travmalarla bül ve erozyonların oluştuğu heterojen bir hastalık grubudur (1). Hastalık yaklaşık olarak bir milyonda 8-19 oranında görülmektedir (2). Olguların çoğu herediter olmasına rağmen, akkiz formları da bildirilmiştir (1). Herediter formu klinik, genetik geçiş ve elektromikroskopik özelliklerine bağlı olarak 1991 yılında Uluslararası EB derneği tarafından sınıflandırılmıştır (3). EB'nin farklı tiplerinin oluşumunda cildin bazal membran tabakasını oluşturan proteinleri kodlayan genlerde çeşitli mutasyonlar rol oynar (4). Doku ayrışmasının düzeyine göre EB simpleks (EBS), "junctional" (JEB) ve distrofik (DEB) tip olmak üzere 3 tipe ayrılır. Her tipin değişik fizik muayene bulguları vardır (5,6). Hastalı-

ğın yaklaşık 30 alt tipi tanımlanmış, olguların %92'si EBS, %5'i DEB, %1'i JEB ve %2'si sınıflanamayan tip olarak bildirilmektedir (1).

Epidermolizis büllozanın kesin tedavisi olmayıp, destek tedavisi uygulanmaktadır. Olgular travmalardan korunmalı, topikal ajan uygulamasıyla enfeksiyonlar ve erozyon oluşumu engellenmeli, cilt nemlendirilmeli, enfeksiyon varsa tedavisi yapılmalı, aileye genetik danışma verilmelidir. EB'da topikal ajanlar hem kurutucu, hem de ikincil enfeksiyonu önleyici olarak kullanılmaktadır. Fenitoin tedavisinin özellikle otozomal resesif distrofik tipte, daha az etkili olmakla birlikte son zamanlarda "junctional" tipte etkili olabileceği gösterilmiştir. Ağır tiplerde uygun cilt bakımına rağmen ikincil enfeksiyonlar gelişebilmekte, ciddi enfeksiyonlar nedeniyle özellikle infantil dönemde hastalar kaybe-

dilebilmektedir (4,7). Burada yenidoğan döneminde klinik ve patolojik özelliklerine göre EB tanısı alan beş olgu, eşlik eden doğumsal anomalileriyle birlikte sunulmaktadır.

### GEREÇ ve YÖNTEM

Olgu serimizde Ocak 2008 ile Aralık 2010 tarihleri arasında Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi Yenidoğan Yoğunbakım Ünitesi'nde epidermolizis bülloza tanısı alan beş olgunun dosya kayıtlarından demografik özellikleri, cilt lezyonlarının dağılımı, eşlik eden anomaliler, klinik-patolojik tanı, tedavi ve prognozları incelenmiştir. Eşlik eden anomalilerin tanınmasında fizik inceleme, klinik bulgular ve radyolojik tetkiklerden yararlanılmıştır. Hasta izlemi ünitemiz ve dermatoloji bölümü tarafından yapılmıştır.

### BULGULAR

Serimizde değerlendirilen beş olgunun ikisi (%40) erkek, üçü (%60) kız idi. Ortalama başvuru yaşı 2.4 gün (1-5) idi. Büllöz lezyonların dağılımı incelendiğinde tüm vücutta görülebildiği, üç (%60) olguda mukoza tutulumunun olduğu görüldü. Tırnaklarda distrofik değişiklikler ve tırnak kaybı iki (%40) olguda saptandı.

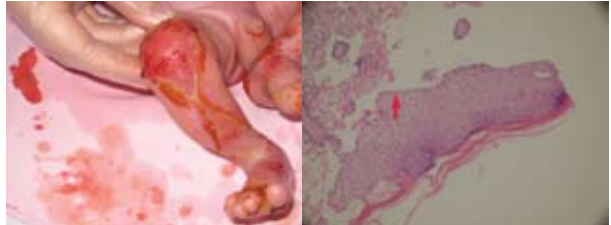
Dört olguda eşlik eden herhangi bir anomali yokken, bir numaralı olgunun fizik incelemesinde yarık damak-dudak (YDD) ve umbilikal herni mevcuttu (Resim 1). Beslenme sorunu ve nazogastrik sondanın ilerletilememesi nedeniyle çekilen ösefagografisinde ösefagus atrezisi tespit edildi. Bu olgu postnatal 7. günde opere edildi, proksimal ösefageal atrezi ve distal fistül (TÖF) saptanarak fistül kapatılması ve ösefagus anastomozu yapıldı.

Klinik bulgularıyla üç (%60) olgu DEB, iki olgu (%40) ise JEB tanısı aldı. Histopatolojik inceleme ile üç olgunun ikisi (%66.6) DEB, biri (%33.3) ise JEB tanısı alırken, iki olgunun patolojik örnekleme teknik imkansızlıklar nedeniyle yapılamamıştı. Üç ve beş numaralı olguların cilt lezyonları ve cilt biyopsisinin histopatolojik bulguları Resim 2 ve 3'te görülmektedir.

Anne ve babası 3. dereceden akraba olan üç numaralı olgunun, beş yaşındaki kuzeninde tüm vücut, özellikle tırnaklar, parmaklar, saçlı deride tekrarlayan büllöz deri lezyonları olduğu, EB tanısı ile takip edildiği öğrenildi. Bu olguya yaygın büllöz lezyonları, müköz membran tutulumu,



Resim 1. Birinci olgunun yarık dudak-damak görünümü.



Resim 2a,b. Üçüncü olgunun cilt lezyonları ve histopatolojisinde dermoepidermal bileşkede ayrışma izlenen epiderminin bir kenarında büll oluşumu.



Resim 3a,b. Beşinci olgunun cilt lezyonları ve histopatolojisinde epidermiste inflamatuvar hücre infiltrasyonunun eşlik ettiği subepidermal büll.

**Tablo I. Epidermolizis büllöz olgularının lezyonlarının dağılımı, eşlik eden anomali, klinik, patolojik tanı ve prognoz açısından karşılaştırılması.**

| No | Yaş (gün) | Cins | Doğum ağırlığı (g) | Lezyonların dağılımı  | Eşlik eden anomali        | Klinik tanı | Patolojik tanı | Prognoz |
|----|-----------|------|--------------------|---|---------------------------|-------------|----------------|---------|
| 1  | 5         | E    | 2500               | Ağız mukozası, ekstremiteler, gövde ve gluteal bölgede büllöz lezyonlar, tüm tırnaklarda distrofi | YDD, TÖF, umbilikal herni | JEB         | yok            | Eksitus |
| 2  | 1         | K    | 3060               | Yüz, gövde ve gluteal bölgede büllöz lezyonlar ve izlemde tırnak kaybı                            | yok                       | DEB         | yok            | İzlemde |
| 3  | 1         | E    | 2970               | Saçlı deri, yüz, mukozalar ve parmak uçlarında büllöz lezyonlar                                   | yok                       | DEB         | DEB            | İzlemde |
| 4  | 2         | K    | 3200               | Yüz, ağız içi, kulaklar, parmak uçlarında ve ekstremitelerde büllöz lezyonlar                     | yok                       | DEB         | DEB            | İzlemde |
| 5  | 3         | K    | 2900               | Yüz, avuç içi ve ekstremitelerde büllöz lezyonlar   | yok                       | JEB         | JEB            | Eksitus |

**E:** Erkek, **K:** Kız, **YDD:** Yarı dudak-damak, **TÖF:** Trakea-ösofageal fistül, **JEB:** Junctional epidermolizis büllöz, **DEB:** Distrofik epidermolizis büllöz.

el-ayak tutulumu, ailede benzer hastalık öyküsü ve patoloji bulgularıyla otozomal resesif DEB tanısı konuldu.

Tedavide olgulara günlük cilt bakımı, multivitamin, fenitoin ve ampirik antibiyotik tedavileri verildi. Üç olgumuzun izlemi halen devam etmekte iken, bir ve beş numaralı olgular sırasıyla yatışının 14 ve 15. günlerinde sepsis nedeniyle kaybedildi. Olguların demografik, klinik histopatolojik özellikleri ve prognozları Tablo 1’de gösterilmiştir.

### TARTIŞMA

Epidermolizis büllöz otozomal dominant ya da resesif kalıtım gösteren, vezikülöbüllöz lezyonlarla karakterize, konjenital, heterojen bir grup hastalıktır (1-3). Prenatal tanısı mümkün olan bu hastalıkta, olguların bir bölümü yenidoğan döneminde bulgu verse de, bir bölümü doğumda normal olup zaman içinde klinik belirti verebilmektedir.

Hastalığın deri bulguları sıklıkla travmaya maruz kalan bölgelerde ve sıcak havalarda görülmektedir. Bu alanlar daha çok eller, ayaklar, dizler, dirsekler, kollar ve saçlı deridir (8,9). Olgularımızda doğumla birlikte travmaya maruz kalan bölgeler başta olmak üzere tüm vücutta yaygın büllöz lezyonlar görülmüş, aile öyküsü sadece bir olguda olmasına rağmen erken dönemde tanı konularak tedavilerine gecikmeden uygun cilt bakımıyla başlanmıştır.

Epidermolizis büllözün nadir görülen tiplerinden olan JEB letal olup, şiddetli bül oluşumu ve pilorik ve/veya duodenal atrezi ile seyretmektedir. Hastalarda ya ITGA6 ya da ITGB4 genlerinde integrin mutasyonu nedeniyle aşırı bir mukozal ve kütanöz fragilite vardır. Son zamanlarda, bu formun plektin gen mutasyonu ile da beraber olduğu ileri sürülmektedir (10). JEB yenidoğan döneminde yüksek mor-

taliteye sahiptir. Burada sunulan birinci olgu YDD, TÖF ve ösefagus atrezisi tanısıyla opere edilmiş, ancak 14. gününde sepsis ve pnömoni nedeniyle kaybedilmiştir. Bu olguda cilt biyopsisi olmamasına karşın, klinik olarak JEB olabileceği düşünülmüştür. Yine beşinci olguda klinik ve histopatolojik olarak JEB tanısı konulmuş, ancak 15. gününde sepsis gelişerek kaybedilmiştir. Diğer üç olguya klinik ve histopatolojik olarak DEB tanısı konulmuş olup, halen hastanemizde izlemleri devam etmektedir.

Konjenital pilor stenozu başta olmak üzere YDD, pilorik atrezi, diğer gastrointestinal anomaliler, üretral ve renal anomalilerin EB ile birlikte olduğu olgular literatürde bildirilmiştir (7,11,12). Burada sunulan birinci olgudaki TÖF ve ösefagus atrezisiyle EB tipleri arasındaki ilişki halen gösterilememiştir. Literatürdeki gastrointestinal anomalilerin daha çok JEB ile birlikte görüldüğü göz önünde tutulduğunda olgumuz JEB olarak değerlendirilmiştir. Araştırmalarımıza göre literatürde daha önce YDD anomalisi ile birlikte EB tanılı iki olgu bildirilmiştir (13,14). YDD anomalisinin, antenatal dönemde oluşan büller nedeniyle oluştuğu, antenatal dudak ve damakta oluşan skar dokusunun etiyojide rol oynayabileceği düşünülmüştür.

Tüm EB olgularının %5'ini oluşturan DEB'da büller lamina densanın altında, yani dermisin hemen üstünde yerleşir. Otozomal dominant ve resesif geçişli iki tipi olup, her ikisinde de ayrılma subepidermaldir. Temel bozukluk, anormal kollajenaz sentezi olup, bazal membranı dermise tespit eden bağlantılar yetersizdir (15). Dominant DEB'nın prognozu resesif tipe göre daha iyidir. Kollajen tip VII'de mutasyon mevcut olup, mutasyonun tipi ve lokalizasyonu fenotipin şiddetini belirler. Lezyonlar doğumda olabilir. Büller genellikle travmaya maruz bölgelerle sınırlı ve sıklıkla el, ayak, sakrumda bulunmaktadır. Müköz membran tutulumu minimal, tırnak kaybı sıktır. Lezyonlar kırışıklık, atrofi, skatris, milia ve pigmentasyon değişiklikleri bırakarak iyileşir (16). Burada sunulan üçüncü ve dördüncü olgulara klinik olarak ve patoloji bulgularıyla, ikinci olguya ise klinik olarak DEB tanısı konulmuştur. Ailelere evde cilt bakımı öğretilmiş, hastalar halen ayaktan takip polikliniğinde izlenmektedir.

Epidermolizis büllozada sık görülen komplikasyonlar; ikincil yara enfeksiyonları, sepsis, pigmenter değişiklikler,

el ve ayak parmaklarında yapışıklıklar, milia oluşumu, gelişme geriliği, anemi, kaşeksi, dolaşım yetersizliği, eklemelerde fleksiyon kontraktürleri, tırnak yitimleri, mukozal erozyonlar ve buna bağlı gastrointestinal motilite ve absorpsiyon bozuklukları, hastalığın zemininde gelişebilen deri kanserleridir (1). El ve ayak parmaklarının tutulumu bütün tiplerde görülebilmekle birlikte, tırnak tutulumu distrofik tipe özgüdür. Birinci olgumuzda gastrointestinal anomaliler (TÖF, ösefagus atrezisi, YDD, umbilikal herni), DEB tanılı iki olguda izlemde pigment değişiklikleri, bir olguda ise tırnak kaybı gelişmiştir. Burada sunulan olgulardan ikisi sepsise sekonder kaybedilmiş, sepsis tanısı alan iki olgu ise uygun antibiyotik tedavisiyle iyileşmiştir.

Epidermolizis bülloza tanılı hastalardaki beslenme problemleri mukozalarda gelişen skar dokusu nedeniyle ya da eşlik edebilecek gastrointestinal anomaliler nedeniyle görülebilmektedir (17). Birinci olgumuzda YDD, TÖF ve ösefagus atrezisi nedeniyle beslenme mümkün olamamış, parenteral beslenme yapılması gerekmiştir. Diğer olgularda orogastrik sonda ile beslenme sağlanmış, izlemde üç olgu enteral beslenme başarılararak taburcu edilmiştir.

Epidermolizis bülloza tanısı klinik olarak ve cilt biyopsi materyalinin ışık mikroskopik, immünohistokimyasal ve elektron mikroskopik değerlendirilmesiyle yapılır (18). Ayrıcı tanıda konjenital ihtiyoziform eritrodermi, aplazia kutis konjenita, konjenital herpes simpleks virüs enfeksiyonu ve stafilokoksik soyulmuş deri sendromu akla gelmelidir (4). Bu hastalıkların ayrıcı tanısında klinik değerlendirme, histopatolojik, ışık, elektron ve immünflöresan inceleme ve kültür yöntemleri kullanılmaktadır (19). Epidermolizis büllozanın doğumdan sonra başlayan erozyon ve büllerle seyreden enfeksiyöz hastalıklarla ayırımında, enfeksiyon odağının bulunmaması, alınan yara kültürlerinde üreme olmaması önemlidir. Burada sunulan beş olgudan üçüne biyopsi yapılabılmış, diğer iki olguya klinik olarak DEB tanısı konulmuştur. Biyopsi yapılan iki olguya JEB, diğerine DEB tanısı konulmuş, tüm ailelere genetik danışma verilmiştir. Yaşayan olguların cilt bakımı gereksinimi halen devam etmektedir.

Sonuç olarak EB kronik seyirli bir hastalık olup, bazı tipleri ciddi morbidite ve mortaliteye sahiptir. Tanı alan olguların başta gastrointestinal anomaliler (pilor stenozu,

TÖF) olmak üzere eşlik edebilecek diğer anomaliler yönünden incelenmesi önerilir. Bu nedenle hastalar tedavi ve gelişebilecek komplikasyonlar açısından multidisipliner izlenmelidir. Hastalık ve evde bakım konusunda aileler bilgilendirilerek genetik danışma verilmelidir.

## KAYNAKLAR

1. Fine JD, Eady RA, Bauer EA, Bauer JW, Bruckner-Tuderman L, Heagerty A, et al. The classification of inherited epidermolysis bullosa (EB): Report of the Third International Consensus Meeting on Diagnosis and Classification of EB. *J Am Acad Dermatol* 2008;58(6):931-50.
2. Fine JD, Johnson LB, Suchindran C, Moshell A, Gedde-Dahl T. The epidemiology of inherited EB: findings within American Canadian and European study populations. Edited by: Fine JD, Bauer EA, McGuire J, Moshell A. *Epidermolysis Bullosa: Clinical, Epidemiologic, and Laboratory Advances, and the Findings of the National Epidermolysis Bullosa Registry Baltimore: Johns Hopkins University Press* 1999:101-13.
3. Fine JD, Bauer EA, Briggaman RA, Carter DM, Eady RA, Esterly NB, et al. Revised clinical and laboratory criteria for subtypes of inherited epidermolysis bullosa. A consensus report by the Subcommittee on Diagnosis and Classification of the National Epidermolysis Bullosa Registry. *J Am Acad Dermatol* 1991;24(1):119-35.
4. Fine JD. Inherited epidermolysis bullosa. *Orphanet J Rare Dis* 2010;5:12.
5. Bruckner-Tuderman L. Hereditary skin disease of anchoring fibrils. *J Dermatol Sci* 1999;20(2): 122-33.
6. Christiano AM, Uitto J. Molecular complexity of the cutaneous basement membrane zone revelations from the paradigms of epidermolysis bullosa. *Exp Dermatol* 1996;5(1):1-11.
7. Ünal İ, Ertam İ. Çocukluk çağı büllöz dermatozları. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2005;1(4): 123-30.
8. Demirçeken F, Okuyaz Ç, Zorlu P. Epidermolizis büllöza. *Yeni Tıp Dergisi* 2000;17:20-22.
9. Birge K. Nutrition management of patients with epidermolysis bullosa. *J Am Diet Assoc* 1995;95(5):575-9.
10. Pfendner E, Uitto J. Plectin gene mutations can cause epidermolysis bullosa with pyloric atresia. *J Invest Dermatol* 2005;124(1):111-5.
11. Muller M, Morgen R, Engert J. Pyloric atresia: report of four cases and review of literature. *Pediatr Surg Int* 1990;5:276-9.
12. Agarwala S, Goswami JK, Mitra DK. Pyloric atresia associated with epidermolysis bullosa, malrotation and high anorectal malformation with recto-urethral fistula: a report of successful management. *Pediatr Surg Int* 1999;15(3-4):264-5.
13. Cooper J, O SJ, Thaller SR. Case report: cleft palate closure in 18-month-old female with epidermolysis bullosa. *Cleft Palate Craniofac J* 2003;40(1):88-90.
14. Ozgur F, Sonmez E, Tuncbilek G. Cleft lip and cleft palate closure in 13 month-old female with Epidermolysis Bullosa. *J Craniofac Surg* 2005;16(5):843-7.
15. Silva LC, Cruz RA, Abou-Id LR, Brini LN, Moreira LS. Clinical evaluation of patients with epidermolysis bullosa: review of the literature and case reports. *Spec Care Dentist* 2004;24(1):22-7.
16. Uitto J, Christiano AM. Inherited epidermolysis bullosa. Clinical features, molecular genetics, and pathoetiologic mechanisms. *Dermatol Clin* 1993;11(3):549-63.
17. Fine JD, Johnson LB, Weiner M, Suchindran C. Gastrointestinal complications of inherited epidermolysis bullosa: cumulative experience of the National Epidermolysis Bollosa Registry. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;46(2):147-58.
18. 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.
19. Bergman R. Immunohistopathologic diagnosis of epidermolysis bullosa. *Am J Dermatopathol* 1999;21(2):185-92.