

Epidermolizis Bülloza: Olgu Serisi
Epidermolysis Bullosa: Case Series

Ferit KULALI¹
Hıncal ÖZBAKIR²
Selcen KUNDAK³
Oğuz Han KALKANLI¹
Dilem ERİŞ¹
Rüya ÇOLAK¹
Meral YILDIZ¹
Senem ALKAN ÖZDEMİR¹
Tülin GÖKMEN¹
Şebnem ÇALKAVUR

<https://orcid.org/0000-0003-0310-1184>
<https://orcid.org/0000-0003-0721-3511>
<https://orcid.org/0000-0001-6061-925X>
<https://orcid.org/0000-0003-1965-1420>
<https://orcid.org/0000-0002-1543-2979>
<https://orcid.org/0000-0002-8732-7932>
<https://orcid.org/0000-0001-8906-9327>
<https://orcid.org/0000-0003-0474-7120>
<https://orcid.org/0000-0001-5951-2631>
<https://orcid.org/0000-0002-3820-2690>

¹Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yenidoğan Kliniği, İzmir, Türkiye

²Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatri, İzmir, Türkiye

³Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dermatoloji, İzmir, Türkiye

ÖZ

Amaç: Epidermolizis Bülloza (EB), ciltte bulunan yapısal proteinlerdeki mutasyonların neden olduğu kırılabilir bir cilt ve büllerle karakterize bir grup genetik hastalıktır. Cilt katmanları arasındaki ayrışma düzeyine bağlı olarak hastalık dört ana gruba ayrılır: EB simpleks, "junctional" EB, distrofik EB ve Kindler sendromu. Mortalite ve morbidite, hastalık tipine ve şiddetine göre değişmektedir. Bu çalışma, yenidoğan döneminde tanı alan EB'li hastaların klinik özelliklerini ve prognozlarını araştırmak amacıyla yapılmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Ocak 2013 – Ocak 2019 tarihleri arasında, kliniğimizde izlenen ve EB tanısı alan 10 olgu retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların demografik özellikleri, tanıları ve (varsa) eşlik eden anomalileri kayıt edildi.

Bulgular: Olguların % 90'ı term, % 1'i preterm olup erkek/kadın oranı 1 olarak saptandı. Hastaların %70'i klinik, %30'u ise histopatolojik olarak EB tanısı aldı. Histopatolojik incelemeler sonucu EB tanısı alan 3 olgunun 2'inde EB simpleks, 1'inde distrofik EB saptanırken klinik olarak tanı alan 7 hastanın 6'ında EB simpleks, 1'inde ise junctional EB düşünüldü. Olguların %100'ünde cilt tutulumu, %80'inde ise mukoza tutulumu saptandı. Cilt lezyonları en sık, el ve ayaklarda (%100), yüzde (%90), ve gövdede (%60) görülmekteydi. Olgularımızın 3'üne (%30) ekstrakutanöz organ tutulumu eşlik etmekteydi.

Sonuç: EB, yüksek mortalite ve morbiditeye sahip multisistemik bir hastalıktır. Junctional ya da distrofik EB'e sahip hastalarda ekstrakutanöz tutulum açısından dikkatli olunmalıdır. Hastalığın şiddeti, yayılımı ve eks-

ABSTRACT

Aim: Epidermolysis bullosa (EB) is a group of inherited disorders characterized by a fragile skin and bullous lesions caused by mutations in genes encoding certain structural proteins of the basement membrane. The disease is classified into four major categories according to the level of the split within the dermoepidermal junction: simplex, junctional, dystrophic, and Kindler syndrome. Morbidity and mortality rates vary depending on the type and severity of the disease. The aim of this study was to assess the clinical features and prognosis of the newborn infant with EB.

Material And Methods: Patients diagnosed with EB and followed-up between January 2013 and January 2019 were retrospectively evaluated. Demographic characteristics, diagnosis and concomitant anomalies (if any) were retrieved from patient records.

Results: We identified 10 neonates (nine term and one preterm neonates, five males and five females) treated during the study period. Seven of the neonates received a clinical and three a histopathologic diagnosis. Six of those with a clinical diagnosis and two of those with a histopathologic diagnosis had EB simplex, one patient with a histopathologic diagnosis had dystrophic EB and one with a clinical diagnosis junctional EB. All patients had cutaneous manifestations and eight had additional mucosal involvement. Skin lesions were observed particularly on the hands and feet (10/10) but also on the face (9/10), and trunk (6/10). Three of the cases had extracutaneous organ involvement.

Conclusion: EB is a multisystem disorder with high mortality and morbidity. The prognosis is dependent on disease severity, type and the pre-

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

Ferit Kulalı, <https://orcid.org/0000-0003-0310-1184>

Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi EAH, Yenidoğan Kliniği İsmet Kaptan Mh. Sezer Doğan Sok. No:11, 35210, İzmir, Türkiye

Tel/Phone: 0 (232) 411 60 00 Fax: 0 (232) 489 23 15

E-mail: fkulali@hotmail.com

Geliş Tarihi : 19.03.2019

Kabul Tarihi: 29.03.2019

trakutanöz organ tutulumu prognozu belirlemektedir.

Anahtar Kelimeler: Kabarcık, yenidoğan, bazal membran

Giriş

Epidermolizis Bülloza (EB), mekanik travmalar sonrası cilt ve mukozalarda bül ve erozyon oluşumu ve anormal yara iyileşmesi ile karakterize, kronik seyirli bir grup heterojen genetik bozukluktur (1, 2). İnsidansı 1:25000 – 1:17000 arasında değişmektedir (2, 3). EB, dermis-epidermis birleşim yerinde ve epidermis içinde bulunan, çeşitli yapısal ve sinyal proteinleri kodlayan en az 20 farklı gendeki mutasyondan kaynaklanmaktadır (2). Bu mutasyonlar, epidermis-dermis bütünlüğünü sağlayan proteinlerin seviyesinde azalmaya, cilt katmanlarının birbirinden ayrışmasına ve sonuçta bül gelişimine neden olur (4). Etkilenen genlerin, cilt dışında diğer epitelyal (gastrointestinal, solunum, ürogenital sistem) ve/veya mezenkimal (iskelet kası) dokularda da bulunması, diğer organ tutulumlarını ve komplikasyonlarını açıklar (5). Hastalığın başlıca klinik bulgusu, orta – aşırı seviyedeki epitel kırılabilirliği; bu durum, bül olua şumuna ve erozyon, ülserasyon, kabuk ve (genellikle atrofik) skar gibi ikincil lezyonların gelişmesine neden olur (5). Her bir EB alt tipin, hem klinik hem de moleküler özelliklerini dikkate alan yeni bir sınıflandırma sistemine (“soğan halkası” yaklaşımı) göre; simplex, junctional, distrofik ve Kindler sendromu olmak üzere dört ana gruba ayrılmıştır (6).

Günümüzde EB'nin kesin tedavisi yoktur, tedavi yaklaşımları büyük oranda destekleyicidir. Tedavinin amacı, yara iyileşmesini hızlandırmak, komplikasyonları önlemektir (3).

Bu çalışmanın amacı, yenidoğan döneminde tanı alan EB'li hastaların klinik özelliklerini ve prognozlarını araştırmaktır.

Gereç ve Yöntemler

İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde Ocak 2013 – Ocak 2019 yılları arasında Epidermolizis Bülloza tanısı alan 10 olgu retrospektif olarak incelendi. Hastaların gebelik yaşı, doğum şekli ve ağırlığı, cinsiyeti, varsa anne - baba arasında akrabalık düzeyleri, lezyonların dağılımı, eşlik eden anomali varlığı ve patolojik tanıları kaydedildi. Eşlik eden anomalilerin saptanmasında, detaylı bir klinik ve göz muayenesinin yanı sıra ekokardiyografi, batın ve transfontanel ultrasonografi ile bazı olgularda direkt grafiden faydalandı. Çalışma için, hastanemiz ARGE'sinden onay alındı.

İstatistiksel analizler için, SPSS 23.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) paket programı, çalışma verilerinin değerlendirilmesinde ise tanımlayıcı istatistiksel

sence or absence of extracutaneous organ involvement. Patients with junctional or dystrophic EB should be investigated for extracutaneous involvement.

Keywords: Blister, newborn, basement membrane

yöntemler (sıklık, yüzde, ortanca, min – max değerler) kullanıldı.

BULGULAR

EB tanısı alan 10 olgunun 5'i kız, 5'i erkek, 1'i preterm 9'u term bebektir. Ortanca başvuru yaşı 1 (min – maks: 1-51) gün, ortanca yatış süresi ise 57 (min-maks: 10-105) gün idi. Ortanca gebelik yaşı 38,5 (min-maks: 34 – 41) hafta, ortanca doğum ağırlığı 3130 (min-maks: 1835 – 3830) gram idi. EB'li olguların klinik özellikleri Tablo 1'de görülmektedir.

Hastalarımızın %70'i klinik, %30'u da histopatolojik olarak EB tanısı aldı. EB'da klinik patogonomik olduğu ve histopatolojik tanı, tedavi şeklini değiştirmediği için ağırlı ve iyileşme süreci de sorunlu olan biyopsiden kaçınılmıştır. Yalnızca ekstrakutanöz tutulumu olan olgularda tanıyı kesinleştirmek amacıyla biyopsi yapılmıştır. Histopatolojik incelemeler sonucu EB tanısı alan 3 olgunun 2'i EBS, 1'i DEB tanısı aldı. Klinik olarak tanı alan 7 hastanın 6'ında EBS, 1'inde ise JEB düşünüldü. Lezyonların dağılımı incelendiğinde olguların tamamında cilt tutulumu, %80'inde ise mukoza tutulumu saptandı. Cilt lezyonları en sık, el ve ayaklarda (%100), yüzde (%90), ve gövdede (%60) görülmekteydi. Olgularımızın 3'ünde (%30) ekstrakutanöz organ tutulumu vardı. Olguların birinde, EBS'e pulmoner kapak tutulumu, sindaktili ve alt ekstremiteler arasında çap ve boy farkı eşlik etmekteydi. İkincisinde, DEB'e aplazia kutis konjenita eşlik etmekte idi ve hastamız Bart's sendromu tanısı aldı. Üçüncü hastamızda ise, JEB'e mikrokori ve ön segment disgenезisi gibi göz tutulumu ve nefrotik sendrom eşlik etmekte idi. Literatürde oldukça nadir rastlanan bu durum, Pierson sendromu olarak adlandırılmaktadır.

Olgularımızın %60'ında anne baba arasında farklı derecelerde akrabalık öyküsü ve ayrıca %30'unda ise EB'li kardeş öyküsü vardı.

Tedavide hastaların uygun protein ve kalori alımları sağlandı. Bu amaçla öncelikle oral yolla beslenmeleri, oral alamayacak hastalarda ise parenteral beslenme tercih edildi. Orogastrik sonda gibi hem oral mukozaya hem de mide mukozasına zarar verebilecek uygulamalardan mümkün olduğunca kaçınıldı. Mukozal tutulumları olan hastaların adjuvan tedavisine glutamin eklendi. Hastaların tümüne ampirik antibiyotik tedavisi, multivitamin preparatları ve analjezik tedavisi verildi. Yara bakımları için cilt antiseptisi sağlayan kremler, yara onarıcı kremler, antibakteriyel pomadlar ve özel yara örtüleri kullanıldı. Biri JEB, diğeri ise Pierson sendromu olmak üzere iki olgumuz sırasıyla 10. ve 129. günlerde enfeksiyon nedeni ile kaybedildi.

Tablo 1: Epidermolizis Bülloza'lı olguların klinik özellikleri

No	Yaş, Cinsiyet	Doğum Ağırlığı (g)	Gebelik yaşı (hafta)	Akrabalık	Lezyonları dağılımı	Eşlik eden anomali	Tanı	Prognoz
1	1 gün, kız	3800	39	Yok	<u>Cilt:</u> Eller ve ayaklarda büllöz lezyonlar, yüzde erozyon <u>Mukoza:</u> Oral mukozada erozyon	Yok	Klinik tanı EBS	4 yaşında, izleme devam edilmekte
2	19 gün, erkek	3550	41	I. derece kuzen	<u>Cilt:</u> Eller, ayaklar, yüz ve gövde de büllöz lezyonlar <u>Mukoza:</u> Oral mukozada büllöz lezyonlar	Yok	Klinik tanı EBS	3 yaşında, izleme devam edilmekte
3	1 gün, kız	3830	37	Yok EB'li kardeş öyküsü	<u>Cilt:</u> Eller, ayaklar ve yüzde erozyon <u>Mukoza:</u> Oral mukozada erozyon	Yok	Klinik tanı EBS	5 yaşında, izleme devam edilmekte
4	1 gün, erkek	2800	38	Yok	<u>Cilt:</u> Eller, ayaklar, yüz ve gövde de büllöz lezyonlar	Yok	Klinik tanı JEB	10 günlük iken enfeksiyon nedeni ile eksitus
5	1 gün, erkek	2500	38	III. derece kuzen EB'li kardeş öyküsü	<u>Cilt:</u> Eller, ayaklar, yüz ve gövde de büllöz lezyonlar <u>Mukoza:</u> Oral mukozada büllöz lezyonlar	Valvüler pulmoner stenoz, ekstremitte anomalisi, sindaktili	Histopatolojik tanı DEB	4 yaşında, izleme devam edilmekte
6	1 gün, erkek	2800	40	Yok	<u>Cilt:</u> El ve ayaklarda büllöz lezyonlar <u>Mukoza:</u> Oral mukozada büllöz lezyonlar	Aplazia kutis konjenita (Bart's sendromu)	Histopatolojik tanı DEB	6 aylık, izleme devam edilmekte
7	1 gün, erkek	3400	40	I. derece kuzen	<u>Cilt:</u> Yüz, el ve ayaklarda büllöz lezyonlar <u>Mukoza:</u> Oral mukozada büllöz lezyonlar	Yok	Klinik tanı EBS	3,5 yaşında, izleme devam edilmekte
8	1 gün, kız	3200	37	I. derece kuzen EB'li kardeş öyküsü	<u>Cilt:</u> Eller, ayaklar, yüz ve gövde de büllöz lezyonlar <u>Mukoza:</u> Oral mukozada büllöz lezyonlar	Yok	Klinik tanı EBS	4,5 yaşında, izleme devam edilmekte
9	17 gün, kız	3060	39	I. derece kuzen	<u>Cilt:</u> Eller, ayaklar, yüz ve gövde de büllöz lezyonlar <u>Mukoza:</u> Oral mukozada büllöz lezyonlar	Yok	Klinik tanı EBS	10 aylık, izleme devam edilmekte
10	51 gün, kız	1835	34	I. derece kuzen	<u>Cilt:</u> Eller, ayaklar yüz ve gövde de büllöz lezyonlar	Mikrokori, ön segment disgenezisi, Nefrotik sendrom (Pierson sendromu)	Histopatolojik tanı JEB	129 günlük iken enfeksiyon nedeni ile eksitus

EB: Epidermolizis Bülloza
EBS: Epidermolizis Bülloza Simpleks
JEB: "Junctional" Epidermolizis Bülloza
DEB: Distrofik Epidermolizis Bülloza

TARTIŞMA

Epidermolizis Bülloza, küçük travmalar sonrası ülser ve büllerin oluştuğu, aşırı fragil cilt ve muköz membranlarla karakterize farklı yapıda bir grup herediter hastalıktır (7). Doku ayrışma düzeyine bağlı olarak EB; simpleks, junctional, distrofik ve Kindler sendromu olmak üzere dört gruba ayrılır (6). En sık görülen formu EBS (% 75-85)' dir (8). EBS çoğunlukla otozomal dominant kalıtım paterni gösterirken, JEB'nin tüm formları ile Kindler sendromu otozomal resesif kalıtım paterni göstermekte, DEB ise otozomal resesif ya da otozomal dominant kalıtım paterni göstermektedir (9). Çalışmamızda, hastalarımızın % 60'ında EBS, % 20'inde JEB ve % 20'inde ise DEB saptandı. Bu durum, yüksek akraba evliliği oranlarına sahip ülkemizde, JEB ve DEB gibi resesif EB tiplerinin daha sık görülmesinden kaynaklanabilir.

Hastalık insidansı, coğrafi bölgeler arasında farklılık göstermekte, ancak ırksal ve etnik farklılıklardan etkilenmemektedir (7). EB ile ilgili, ülkemize ait yeterli epidemiyolojik veri bulunmamaktadır. Ancak otozomal resesif kalıtılan JEB,

Kindler sendromu ve DEB'in bazı formları, ülkemizde akraba evliliği sıklığının yüksek olması nedeni ile diğer ülkelere nazaran daha sık görülebilir.

Çalışmamızda olgularımızın % 60'ında anne baba arasında akrabalık, % 30'unda ise EB'li kardeş öyküsü vardı. EB cinsiyet farkı gözetmeksizin her iki cinsi de eşit sıklıkta etkilemektedir (7). Literatürle uyumlu olarak bizim çalışmamızda da, cinsiyet farkı saptanmadı.

EB, epidermis, bazal membran ve dermiste bulunan proteinleri kodlayan genlerdeki mutasyonlardan kaynaklanan, nadir görülen bir genetik hastalık grubudur (10). Günümüze kadar 20 farklı gende farklı mutasyonlar saptanmıştır (2). En sık karşılaşılan mutasyonlar EBS'te KRT 5 ve KRT 14; JEB'da COL17A1 ve laminin 332; DEB'da COL7A1 ve Kindler sendromunda FERMT₁ geninde bulunmaktadır (5). Mutasyonel analiz, nihai EB tanısını doğrulamak için önerilmektedir (11). Mutasyon analizinin duyarlılığı, kullanılan tetkike bağlı olarak % 60 – 95 arasında değişmektedir (11). Kindler sendromundan şüphelenilen hastalarda tanıyı kesinleştirmek için; ailede ilk kez EB saptandı-

ğında alt tipin ve kalıtım şeklinin belirlenmesi, prognozun değerlendirilmesi ve genetik danışmanlık verilmesi için; DEB'in hafif formlarında lokalize, resesif DEB'i de novo dominant formlardan ayırt etmek için; ciddi derecede etkilenen çocuğu olan ailelerde prenatal ve preimplantasyonel tanı için mutasyonel analiz istenebilir (11). Riskli gebeliklerde, gebeliğin 10-12. haftasında koryon villus örneklerinden ya da gebeliğin 12-15. haftasında amniyotik sıvı örneklerinden elde edilen DNA'lar kullanılarak EB'nin prenatal tanısı mümkündür (4). Prenatal tanıda maternal dolaşımdaki fetal DNA'nın kullanılması, güncel bir araştırma konusudur. Fetal hücreler, gebeliğin 4. haftasında anne kanında saptanabilir, ancak bu dönemde sayılarının az olması nedeni ile izolasyonları güçtür (4). Bu yüzden, başarılı bir prenatal tanı için maternal kan örneği 6 – 7. gebelik haftasından önce alınmalıdır (4). Maddi ve teknik imkansızlıklar nedeni ile yalnızca iki olgumuza mutasyonel analiz yapılabildik. Bu olgulardan birincisi, DEB'e aplazia kutis konjenitanın eşlik ettiği ve Barts sendromu tanısı alan olgu, ikincisi ise JEB, göz ve böbrek tutulumu ile Pierson sendromu tanısı alan olguydu. DEB'li olgumuzun moleküler genetik çalışmaları halen devam ederken Pierson sendromlu hastamızın LAMB2 geni 14. ekzonda c.1890G>C (p.Q630H) homozigot mutasyon saptandı. EB'li olguların aileleri, prenatal tanı ve preimplantasyon genetik tanı imkanları konusunda bilgilendirildi ve hepsine genetik danışmanlık hizmeti verildi.

EB'li hastaların tanısında ilk değerlendirme için, kutanöz ve ekstrakutanöz klinik bulgular, öz geçmiş ve soy geçmiş dikkatlice incelenmelidir (6). İlk değerlendirme sonrası, doku ayrışma düzeyini saptamak ve hastalığı sınıflandırmak için cilt biyopsisi yapılmalıdır (12). İmmünfloresan mikroskopi (IFM), çoğu durumda tanı için yeterlidir (11). Eğer IFM ile tanı konulamazsa, tanıda transmisyon elektron mikroskobu veya mutasyon analizinden faydalanılabilir (11). Hastalarımızın % 30'una biyopsi yapıldı ve teknik imkansızlıklar nedeni ile biyopsi örnekleri yalnızca ışık mikroskobu ile incelenebildi. Klinik ve histopatolojik incelemeler sonucu biyopsi yapılan 3 olgudan 2'si DEB, 1'i ise JEB tanısı aldı. Klinik olarak tanı konulan 7 olgudan 6'sı EBS, 1'i ise JEB tanısı aldı.

EB'nin en hafif ve en sık görülen formu lokalize EBS iken, en şiddetli formu ise şiddetli yaygın EBS'dir (8). Lokalize EBS'de genellikle travma sonrası oluşan büller avuç içi ve ayak tabanına lokalize iken şiddetli yaygın EBS'de herpetiform dağılıma sahip büller gövde, üst ekstremiteler ve boyunda kendiliğinden oluşabilir (8). Büller cildin dış tabakasında, epidermiste oluşur ve iz bırakmadan iyileşir (12). Klinik olarak EBS düşünülen olguların neredeyse tamamında ya akraba evliliği öyküsü ya da aynı hastalığa sahip kardeş öyküsü mevcut olup hastalık yayılım ve şiddeti de EBS ile uyumlu idi. Yaraların iz bırakmadan iyileşmesi ve iyi seyirli olması da EBS tanısını doğrulamaktadır.

JEB, cilt ve mukozadaki büllerin skarla iyileştiği bir grup otozomal resesif hastalığı içerir (8). Birçok vaka, laminin-332 genindeki otozomal resesif mutasyonlardan kaynaklanır (12). Bu mutasyonlar, bazal membran lamina lucida ve superior lamina densa tabakasında bulunan sabit filamentlerde yapısal bozukluğa neden olmaktadır (8). Genotip ve fenotip olarak farklı çeşitleri bulunmaktadır. Şiddetli yaygın JEB, sıklıkla doğumda jeneralize ve yoğun mukokutanöz büllerle ortaya çıkar ve agresif tedaviye rağmen erken dönemde mortalite ile ilişkilidir (8). Atrofik skar, web (el veya ayak parmakları arasında skar oluşumu), kontraktürler (sıklıkla aksiller çukurda) ve milia, tekrarlayan doku travmalarını takiben gelişen sekonder lezyonlar arasında sayılabilir (8). Büllerin ilk günden itibaren hızla yayılarak tüm vücudu kaplaması, kanamalı bir

hal alması, hızlı ve etkin tedaviye rağmen hastanın 10 gün içinde kaybedilmesi nedeniyle bir olgumuzda klinik olarak JEB düşünüldü.

Epidermolizis Bülloza, multisistemik bir hastalıktır (13). Alt tipe bağlı olarak ekstrakutanöz tutulum ve prognoz değişmektedir (8). Yüksek mortalite ve enfeksiyon oranlarına sahip olan EB, aynı zamanda büyüme yetersizliği, anemi, özofagus ve üretral darlıklar, amiloidoz ve kanser gibi bir dizi lokal ve sistemik komplikasyonla da ilişkilidir (9). EB'li hastalarda kronik inflamasyon, kutanöz ve mukozal lezyonlardan olan kan kayıpları ve gastrointestinal sistemden demir ve diğer mikronutrientlerin malabsorpsiyonu sonucunda anemi gelişir (14). Azalan hareketlilik, yetersiz beslenme durumu ve düşük 25-[OH] vitamin D düzeyleri, resesif DEB ve JEB'li birçok hastada kemik mineral dansitesinin azalmasına neden olur (14). El deformasyonları, DEB'li hastalarının çoğunda görülür ve birinci parmak aralığı addüksiyon kontraktürü, psödosindaktili ve interfalangeal, metakarpofalangeal ve el bileği fleksiyon kontraktürlerini içerir (15). Üç hastamızda ekstrakutanöz tutulum mevcuttu. Bunlardan birincisi, valvüler pulmoner stenoz ve sindaktiliye; ikincisi aplazya kutis konjenitaya sahipti. DEB'li hastalarda, daha çok mikronutrient eksikliğine ikincil dilate kardiyomiyopati bildirilirken, literatürden farklı olarak bizim olgumuzda valvüler pulmoner stenoz mevcuttu. Aplazya kutis konjenita ve EB birlikteliği, Bart's sendromu olarak tanımlanmaktadır (16). Pierson sendromu, konjenital nefrotik sendrom ve çeşitli oküler anomaliler ile karakterize otozomal resesif geçişli bir hastalıktır (17). Nadiren de olsa, üçüncü hastamızda olduğu gibi JEB, Pierson sendromlu sadece birkaç vakada tanımlanmıştır (18).

Epidermolizis Bülloza hastalarının kapsamlı bakımı, cerrahi müdahalelerin yanı sıra fizik tedavi, yara iyileşmesi, ağrı, kaşıntı, beslenme gibi multidisipliner bileşenlerle bütüncül yaklaşım gerektirir (19). Nazogastrik tüpler, yüzde hasara ve özofagus mukozasında soyulma ve ül gelişimine neden olabileceğinden mümkün olduğunca kullanılmamalıdır (20). Uzun süreli nazogastrik beslenmenin gerekli olduğu durumlarda ise, bu duruma uygun beslenme sondaları seçilmeli ve silikon bazlı sabitleyiciler kullanılmalıdır (20). EB'li hastalarımızın beslenmesinde mümkün olduğunca oral beslenme tercih edildi.

Ağrı, EB'nin temel özelliğidir ve önemli bir tedavi konusudur (14). Doğuştan olabileceği (örn; ciltteki büller ve yaralardan, oral veya korneal erozyonlardan, dental sorunlar, vb) gibi banyo veya pansuman sırasında da ortaya çıkabilir (14). Küçük yaralar veya hafif ağrılarda nonopioid analjezikler (örn; asetaminyofen, ibuprofen) tek başına veya birlikte kullanılabilir (13). Orta ve şiddetli ağrılarda, kaşıntı ve kabızlığı kötüleştirebilmesine rağmen bir opioid analjezik (örn; morfin) kullanılabilir (13). Hastalarımızın izlemi sırasında, ağrı düzeyleri 5. vital bulgu olarak düzenli olarak kayıt edildi ve hafif ağrılarda asetaminofen (parasetamol), orta veya şiddetli ağrılarda ise sentetik bir opioid olan fentanil uygulandı.

Yara bakımında standart yara bakım protokolü uygulandı (Tablo 2) ve ailelere yara bakım protokolü öğretildi. Hastalığın birey ve aile üzerindeki hem maddi (fiziksel ve ekonomik) hem de manevi (duygusal) yükünü azaltmak için sosyal hizmet uzmanı ve gelişimsel pediatri uzmanından yardım istenmelidir. Aile, tedavi sürecine kademeli olarak dahil edilmeli ve her basamakta desteklenmelidir. Taburculuk öncesi, yara bakımı ve gerektiğinde nerede ve ne zaman yardım isteyecekleri konusunda aile eğitimi tamamlanmış, sosyal güvenlik kurumu tarafından geri ödeme kapsamında olan yara bakım ürünleri için raporlar çıkarılmış ve evde bakım hizmetleri ile iletişim sağlanmış olmalıdır.

Tablo 2: Epidermolizis Bülloza'lı hastalar için yara bakım protokolü

Epidermis Bülloza'lı Hastalar için Yara Bakım Protokolü	
1.	İşlem öncesi servis protokolüne uygun analjezik ilaçlar uygulanmalı, 12-24 saat aralıklarla tekrar edilmelidir.
2.	İşlem sürecince vücut sıcaklığı yakından izlenmeli, hastayı hipotermiden korumak için işlemler ısıtıcı altında uygulanmalıdır.
3.	El hijyeni sağlanmalı, maske, bone, steril önlük ve eldiven kullanılarak tüm süreçte asepsi kurallarına dikkat edilmelidir.
4.	Tüm vücut her gün düzenli olarak steril distile su ya da serum fizyolojik ile yıkanır.
5.	Aktif olan büller insülin iğnesi ile cilde paralel olacak şekilde patlatılır ve temizlenir.
6.	Nötr pH'a sahip hipokloröz asit (Crystalin™) tüm vücuda sıkılıp 2 dakika kuruması beklenilir.
7.	Pantenol ve % 0.04 klorheksidin diğlkonat içeren (Coresatin™) antiseptik kremler, tüm vücuda uygulanır 5-10 dakika emilmesi beklenilir.
8.	Yara kapatıcı ve onarıcı bakım kremi (Avene cicalfate krem™) ince tabaka halinde sürülüp 5-10 dakika beklenir.
9.	Triticum vulgare sulu ekstresi (Fito krem™), Hamamelis virginiana distilatı (Hametan™) ve mupirosin (Bactroban™) karışımı ince tabaka şeklinde sürülür.
10.	Lipido-kolloid yara bakım örtüsü (UrgoTul™) tüm lezyonları örtecek şekilde sarılır ve pansuman bitirilir.
11.	Enfekte görünümlü lezyonlara gümüş içerikli lipido-kolloid yara bakım örtüsü (UrgoTul Ag/Silver™) uygulanabilir.
12.	Bu yara bakım protokolü 24-48 saat aralıklarla tekrarlanmalıdır.

SONUÇ

EB, yüksek mortalite ve morbiditeye sahip multisistemik bir hastalıktır. JEB ya da DEB'e sahip hastalarda ekstrakutanöz tutulum açısından dikkatli olunmalıdır. Standart yara bakım protokollerinin bulunması, hasta bakım kalitesini iyileştirmekte, morbiditeleri (enfeksiyon ve skar gelişimi gibi) azaltmaktadır.

Kaynaklar

- Has C, Fischer J. Inherited epidermolysis bullosa: new diagnostics and new clinical phenotypes. *Exp Dermatol* 2018;00:1-7.
- Reimer A, Bruckner-Tuderman L, Ott H. Mapping health care of rare diseases: the example of epidermolysis bullosa in Germany. *Orphanet J Rare Dis* 2018;13(1):197.
- Watkins J. Diagnosis, treatment and management of epidermolysis bullosa. *Br J Nurs* 2016;25(8):428-431.
- Gonzalez ME. Evaluation and treatment of the newborn with epidermolysis bullosa. *Semin Perinatol* 2013;37(1):32-39.
- Laimer M, Prodinger C, Bauer JW. Hereditary epidermolysis bullosa. *J Dtsch Dermatol Ges* 2015;13(11):1125-1133.
- Fine JD, Bruckner-Tuderman L, Eady RAJ, Bauer EA, Bauer JW, Has C, ve ark. Inherited epidermolysis bullosa: updated recommendations on diagnosis and classification. *J Am Acad Dermatol* 2014;70(6):1103-1126.
- Sianez-Gonzalez C, Pezoa-Jares R, Salas-Alanis JC. Congenital epidermolysis bullosa: a review. *Actas Dermosifiliogr* 2009;100(10):842-56.
- Laimer M, Bauer J, Murrell DF. Epidemiology, pathogenesis, classification, and clinical features of epidermolysis bullosa. *UpToDate* 2018. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-pathogenesis-classification-and-clinical-features-of-epidermolysis-bullosa>.
- Sa'd JA, Indelman M, Pfendner E, Falik-Zaccari TC, Mizrachi-Koren M, Shalev S, ve ark. Molecular epidemiology of hereditary epidermolysis bullosa in a Middle Eastern population. *J Invest Dermatol* 2006;126(4):777-781.
- Lucky AW, Dagaonkar N, Lammers K, Husami A, Kissell D, Zhang K. A comprehensive next-generation sequencing assay for the diagnosis of epidermolysis bullosa. *Pediatr Dermatol* 2018;35:188–197.
- Bruckner A, Murrell DF. Diagnosis of epidermolysis bullosa. *UpToDate*, 2018. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-of-epidermolysis-bullosa>.
- Sawamura D, Nakano H, Matsuzaki Y. Overview of epidermolysis bullosa. *J Dermatol*. 2010;37(3):214-219.
- Li AW, Prindaville B, Bateman ST, Gibson TE, Wiss K. Inpatient management of children with recessive dystrophic epidermolysis bullosa: A review. *Pediatr Dermatol* 2017;34:647–655.
- Murrell DF. Overview of the management of epidermolysis bullosa. *UpToDate* 2018. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-management-of-epidermolysis-bullosa>
- Bernardis C, Box R. Surgery of the hand in recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Dermatol Clin* 2010; 28(2): 335-41.
- Kulalı F, Bas AY, Kale Y, Celik IH, Demirel N, Apaydın S. Type VI aplasia cutis congenita: Bart's syndrome. *Case Rep Dermatol Med* 2015; Article ID 549825: 3 pages.
- Arima M, Tsukamotoet S, Akiyama R, Nishiyama K, Kohno R, Tachibana T, ve ark. Ocular findings in a case of Pierson syndrome with a novel mutation in laminin β2 gene. *J AAPOS* 2018;22(5):401-403.
- Jalanko H., Holmberg C. (2016) Congenital Nephrotic Syndrome. In: Avner E., Harmon W., Niaudet P, Yoshikawa N., Emma F., Goldstein S. (eds) *Pediatric Nephrology*. Springer, Berlin, Heidelberg. 2016. p. 753-776.
- Cohn HI, Teng JM. Advancement in management of epidermolysis bullosa. *Curr Opin Pediatr* 2016;28(4):507-516.
- Denyer J. Management of the infant with epidermolysis bullosa. *Infant* 2009;5(6):185-188. Available from: http://www.infantjournal.co.uk/pdf/inf_030_oly.pdf