

## Psödoksantoma Elastikum, hamile bir kadında tekrarlayan üst gastrointestinal kanama nedeni

Pseudoxantoma Elasticum, as a repetitive upper gastrointestinal hemorrhage cause in a pregnant woman

Vedat GÖRAL<sup>1</sup>, Doğan DEMİR<sup>2</sup>, Yekta TÜZÜN<sup>1</sup>, Uğur KEKLIKÇI<sup>3</sup>, Hüseyin BÜYÜBAYRAM<sup>4</sup>, Kadim BAYAN<sup>1</sup>, Aşur UYAR<sup>5</sup>

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı<sup>1</sup>, Aile Hekimliği Bilim Dalı<sup>2</sup>, Göz Hastalıkları Bilim Dalı<sup>3</sup>, Patoloji Bilim Dalı<sup>4</sup>, Radyoloji Bilim Dalı<sup>5</sup>, Diyarbakır

Psödoksantoma elastikum nadir görülen; hereditör, deri, göz, kardiovasküler sistemi etkileyen bir multisistem hastalığıdır. Olgumuz, 28 yaşında kadın hasta, üst gastrointestinal sistem kanaması şikayeti ile acil servise müracaat etti. Son 8 yılda on defadan fazla hematemez-melena şikayetleri ile gastroenteroloji kliniğinde takip edilmiş olan hasta, öyküsünde daha önceki gebeliğinde tekrar kanaması olduğunu ifade etmekteydi. Hastanın yapılan sistemik muayenesinde, gözde retina pigment epitelinde atrofi, fundusta angioid streaklar ve tipik peau d'orange bulgusu, OCT'de (optic coherence tomografi) retina sinir lifi tabakasında incelleme, boyun derisinde bilateral, retiküler tarzda sarımsı renkli, düz papüler lezyonlar (plucked chicken appearance), fundusda kanama odaklarının olması ve böbreklerde nefrokalsinozis ile psödoksantoma elastikum tanısı aldı. Cilt biyopsisinde psödoksantoma elastikum saptandı. Psödoksantoma elastikum, nadir görülen ve genetik geçiş gösteren sistemik bir hastalıktır. Psödoksantoma elastikum olgularına erken tanı konması, sistemik komplikasyonlarını erken tanımak ve yaşayan diğer aile bireylerinin genetik danışma alması açısından önemlidir.

**Anahtar sözcükler:** Psödoksantoma elastikum, üst gastrointestinal sistem kanaması, hamile kadın

Pseudoxanthoma elasticum is a rare, hereditary, multisystemic disease affecting skin, eyes, and the cardiovascular system. A 28-year-old female presented to the emergency unit with the complaint of gastrointestinal hemorrhage. Patient history revealed that she had been monitored in the gastroenterology clinic more than 10 times in the past 8 years, and had repetitive hemorrhage during her previous pregnancy. The examination of the patient revealed the following signs and symptoms: atrophy in the epithelium of the retina pigment; typical angioid streaks and peau d'orange finding in the fundus; thinning of the retinal nerve fiber in optic coherence tomography; bilateral and reticular papillary lesions with yellowish-color in the neck region (plucked chicken appearance); presence of bleeding foci in fundus; and nephrocalcinosis in kidneys. In light of these symptoms, the patient was diagnosed as pseudoxanthoma elasticum, which was also confirmed on skin biopsy. Pseudoxanthoma elasticum is an uncommon hereditary disease. Early diagnosis of pseudoxanthoma elasticum cases is important to minimize systemic complications and to inform the other family members through genetic counseling.

**Key words:** Pseudoxanthoma elasticum, upper gastrointestinal hemorrhage, pregnant woman

### GİRİŞ

Psödoksantoma Elastikum (PKE), 1/100.000 sıklıkta görülen, özellikle deri, göz ve kardiyovasküler sistem tutulumu ile karakterli bir bağ dokusu hastalığıdır. Elastik fibrillerde progresif kalsifikasyon ve dejenerasyon ile karakterizedir. Hastalar, kalsifiye olmaya meyilli anormal elastik fibrillerin varlığı nedeniyle, deri lezyonları, ileri derecede görme kaybı, gastrointestinal sistemde ciddi kanamalar ve intermitant kladikasyon şikayetleri ile doktora başvururlar. Genellikle otozomal resesif geçiş (%90) saptanmakla birlikte, otozomal dominant ve sporadik olgular da rapor edilmiştir (1-8). Belirgin bir coğrafi ve ırk dağılımı tanımlanmamıştır. ABCC6 (MRP6) transmembran

transporter proteinini kodlayan gendeki mutasyonun, PKE'ye neden olabileceği bildirilmiştir.

### OLGU SUNUMU

28 yaşında, kadın, son 8 yıl içerisinde toplam on defadan fazla üst gastrointestinal sistem kanaması geçiren ve bu nedenle 12 kez endoskopi yapılan hasta, hematemez-melena şikayeti ile gastroenteroloji kliniğimize başvurdu. İlk defa 1999 yılında kanama şikayeti olan olguya, bu dönemden başlayarak defalarca endoskopik girişimlerde bulunulmuş, ancak endoskopilerde peptik ülser, portal hipertansiyon ve malignite saptanmamış, fundusda kanama odakları, erozif gastrit,

bulber erozyon tanıları konmuştu. Son üst GİS kanaması ile başvurusunda, fundusda kanama odakları mevcut idi, ancak kanamaya neden olacak stres, nonsteroid ilaç kullanımı, diyet değişikliği, sigara ve alkol gibi bilinen predispoze bir neden saptanmadı. Hastanın hamile olması ve endoskopide aktif kanama odaklarının olmaması nedeniyle, sadece antasit tedavisi ve diyet uygulandı. Hasta taburcu edildikten 3 gün sonra, tekrar akut üst GİS kanaması nedeniyle başvurdu, yapılan acil endoskopide, fundusda aktif fişkırır tarzda kanama odağı tespit edildi, aynı seansta hemoklips (Olympus-EndoTherapy EZ-clip standart type HXE-610-135 DEG) uygulandı, kanama hemen durdu. Hastanın yapılan fizik muayenesinde, boyunda bilateral, retiküler tarzda sarımsı

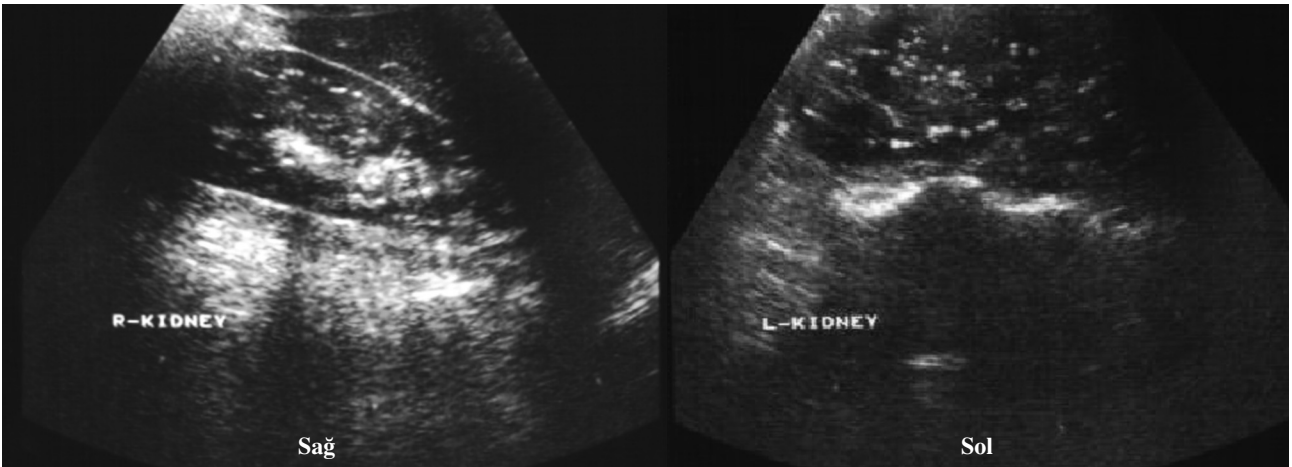
renkli, düz papüler lezyonlar (plucked chicken appearance) ve sağ kulak çevresinde 10-15 adet, düzgün sınırlı, yaklaşık 4-8 mm büyüklüğünde, deriden kabarık kırmızı-mor renkte nodüler lezyonlar (hemanjioma) mevcuttu. Boyundaki benzer lezyonlar, koltuk altlarında ve inguinal bölgede de izlendi. Tırnaklar normal görünümdeydi. Oral mukoza, baş ve sağlı deri, üst ekstremiteler ve gövdede belirgin lezyon saptanmadı.

Hastanın detaylı dermatolojik incelemesinde, boynun ön tarafında tipik olarak gri-beyaz renkli tavuk derisi görünümünde papüle lezyonlar, koltuk altlarında ve kasık bölgesi gibi katlanma bölgelerinde kahverengi-sarı renkli tipik lezyonlar izlendi. Boyun, koltuk altlarında ve inguinal bölgedeki lezyonlar için yapılan dermatoloji konsültasyonunda, psödoksantoma elastikum tanısı konuldu (Resim 1).

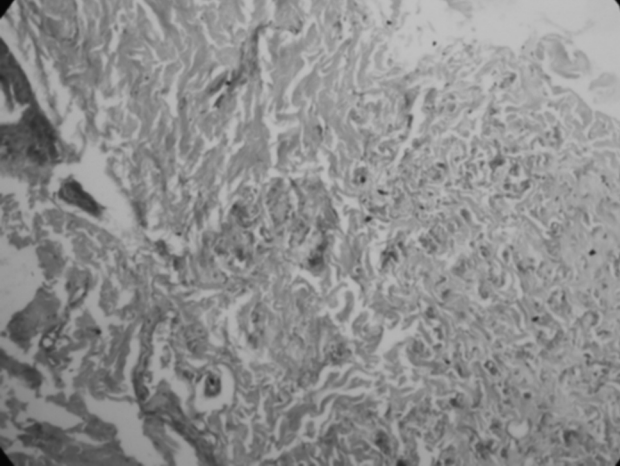
Hastamızın laboratuvar tetkiklerinde albümin düşüklüğü dışında (2.3 gr/dl) rutin biyokimya tetkikleri, viral, tümöral markerlar, otoimmün karaciğer testleri, koagülasyon testleri normal idi. Yapılan batin-pelvik USG'de, uterusu 17 hafta ile uyumlu tek ve canlı fetüs, ayrıca USG'de her iki böbrekte korteks ve medullada, yaygın nefrokalsinozis ile uyumlu görünüm saptandı (Resim 2). Boyunda izlenen ve eksizyonel biyopsi ile çıkarılan deri dokusu örneğinin, H&E yanısıra kromogranin ile özel boyalamalarında, kesitlerde çok katlı yassı epitel ile örtülü dokuda orta ve derin dermiste fokal alanlarda kollajen ve elastik fibrillerde dejenerasyon ve boyutlarında değişiklik izlendi. Bulgular psödoksantoma elastikum ile uyumlu rapor edildi (Resim 3). Yapılan göz ince-



**Resim 1.** Hastanın boyun derisine ait görünüm



**Resim 2.** Her 2 böbrekte nefrokalsinozis bulguları



Resim 3. Dermisde retiküler liflerde dejenerasyon (H&E)

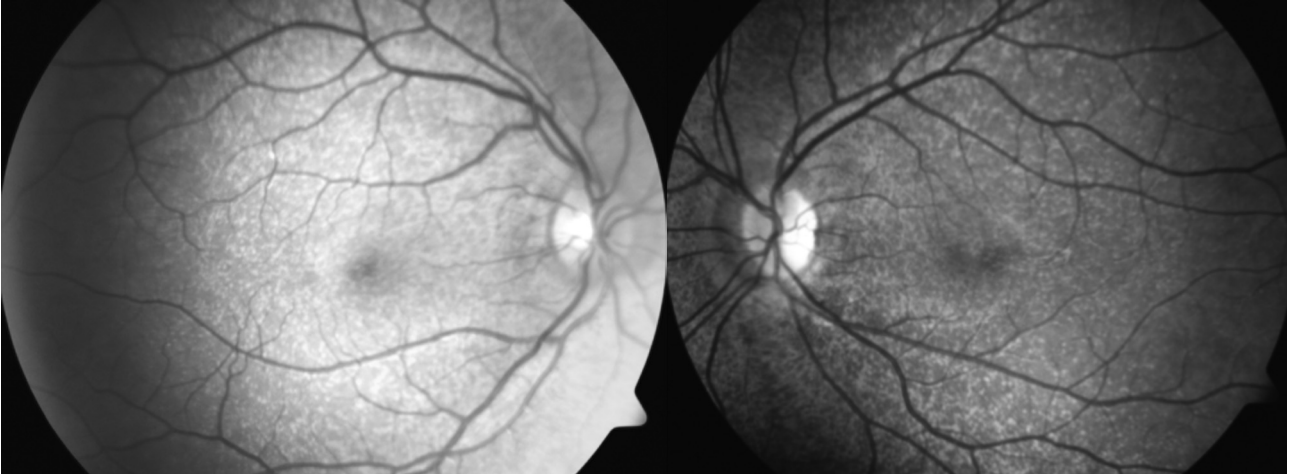
lemesinde, retina pigment epitelinde atrofi, fundusta angiooid streaklar ve tipik peau d'orange bulgusu ile birlikte (Resim 4), OCT'de (optic coherans tomografi) retina sinir lifi tabakasında inceleme tespit edildi. Ancak, Oftalmoloji Kliniği tarafından, hamilelik nedeniyle floresan anjiyografi işlemi yapılamadı. Vakamızda yapılan kardiyolojik incelemede patolojik bir bulguya rastlanmadı.

### TARTIŞMA

PKE, 1/100 000 sıklıkta görülen, başlıca deri, göz ve kardiyovasküler sistem bulguları ile karşımıza çıkan sistemik bir bağ dokusu hastalığıdır. Her ırkta görülebilir, kadın-erkek oranı 2:1 bildirilmiştir (1). Olgumuzda göz dibinin incelenmesinde 'Angiooid streakler' saptandı. Bu lezyon, optik diski çevreleyen ve retinal damarlar altında uzanan gri kırmızı kestane renkli lineer çizgiler şeklinde

izlenir. Retina pigment epiteli ile koroid pleksus arasında uzanan Bruch's membranının, elastinden zengin dış tabakasının yırtılmaları ve kalsifikasyonu neticesinde oluşur (1, 8). Angiooid streak'ler, PKE yanı sıra Paget hastalığında (osteitis deformans), Marfan sendromunda, Ehlers-Danlos sendromunda ve hemolitik anemilerde de görülebilir (1). Olgumuz için, tipik göz dibi bulgusu yanı sıra, deri bulguları için yapılan dermatoloji konsültasyonunda ve derinin histopatolojik incelenmesinde psödoksantoma elastikum saptandı. Ayrıca, PKE'de daha az sıklıkta izlenebilecek diğer göz lezyonlarından arka kutupta portakal kabuğu manzarası (leopard spotting) vakamızda izlenmekteydi. Daha az sıklıkta izlenebilecek diğer göz lezyonlarından olan 'kuyruklu yıldız benzeri' lezyonlar, druzen, makülanın retiküler pigmenter distrofisi ve fokal atrofik pigmente epitel, olgumuzda saptanmamıştır (1).

PKE olgularında deri lezyonları siktir ve genelde 20-25 yaşları arasında, hastalığın erken döneminde görülür. Deri, genel olarak gevşek ve kırışık bir görünümündedir. Lezyonlar, sıklıkla antekübital ve popliteal fossa ile inguinal bölge ve periumblikal alanlarda birkaç milimetre çapında sarımsı papüller şeklinde izlenir (10-13). Daha az sıklıkla ise yüz, dudak, oral mukoza, yumuşak damak ve burun mukozası tutulabilir. Olgumuzda, boyunda izlenen lezyonlardan biri tanı için eksizyonel biyopsi ile çıkarıldı. Doku örneğinin histopatolojik incelenmesinde, psödoksantoma elastikum tanısı konuldu. Literatürde, PKE ve kalsinozis kutisin birlikte görüldüğü bir vaka bildirilmiştir. Klinik bulguların yeterince uyarıcı olmadığı olgularda, sadece biyopsi materyalinde saptanan bulgular ışığında, histopatolojik ayırıcı tanıda, kalsifik elastozis, kalsiflaksis, penisilamin en-



Resim 4. Her iki gözde peau d'orange belirtisi, peripapiller atrofi, angiooid streak ile uyumlu görünüm

toksikasyonu ve solar elastozis düşünülmelidir. Perfore kalsifik elastozisde, PKE'den farklı olarak kalsifiye elastik fibriller, epidermisi bir kanal yoluyla geçer ve yüzeye ulaşır. Perforasyonun izlenmediği kalsifik elastozisin PKE'den ayrımı zor olup eşlik eden göz ve kardiyovasküler sistem bulgularının olması PKE lehine değerlendirilir. Solar elastozisde ise kalsiyum ile boyanma göstermeyen anormal elastik doku, yüzeysel dermiste ve tek tek fibriller yerine bir kitle şeklinde izlenir. Kalsifiklaksis, sıklıkla kronik böbrek yetmezliği ile ilişkili hiperparatiroidi zemininde gelişen ciddi bir klinik durumdur. Kalsiyum fosfat dengesinin bozulması sonucunda kalsiyum fosfat tuzları, travma alanı, enjeksiyon odağı ve subkutan küçük-orta çaplı damarlarda birikir. Uzun süreli penisilamin kullanımına bağlı olarak ciltte, anetoderma ve elastosis perforans serpiginosa benzeri lezyonlar oluşabilir (10-13). Kardiyovasküler sistem bulguları, göz ve deri bulguları kadar semptomatik olmayabilir. Ancak literatürde, kardiyak tutulumu sekunder ani ölüm görülen bir olgu bildirilmiştir (14, 15). Klinik olarak, koroner arter ve periferik büyük arterlerde internal ve eksternal elastik laminanın birlikte etkilenmesi sonucu angina pectoris ve intermitant kladikasyo görülmesi yanısıra, mide mukozasındaki ince duvarlı damarlarda sadece internal elastik membranın dejenerasyonu sonucu hematokezya veya melena saptanabilir (1,

16-18). Olgumuzda angina pectoris öyküsü yoktu. Şuana kadar olan çalışmalarda, PKE geni kromozom 16p13.1 lokalizasyonunda ve yaklaşık 500 kb olarak saptanmıştır. ABC-C6 (MRP-6) adındaki gen mutasyonu, PKE fenotipine sahip olguların %80'inde tanımlanmıştır (1). Genel olarak PKE olgularında klinik bulguların (deri, göz, vasküler) varlığı ve ciddiyeti, genetik olarak geçiş biçimleri ile ilişkili gösterilmemiştir. Aynı aile üyelerinde bile bulguların farklılık göstermesi, PKE'nin sadece genetik geçiş gösteren bir hastalık değil, genetik zeminde, çevresel etkenler, hormonal durum ve diyetin, karşılıklı etkileşimi ile şekillenen bir hastalık olabileceği yönündedir (5, 6). Bu olgu ışığında, aile bireylerinde ksantomatöz deri lezyonları görülmesi durumunda, ayırıcı tanıda PKE de düşünülerek, sistemik ve genetik tarama yapılmasının önemi vurgulanmıştır.

Sonuç olarak, kadın ve özellikle hamilelik döneminde, tekrarlayan üst gastrointestinal sistem kanamalarında, özellikle fundustaki kanamalarda, boyun, koltuk altı ve inguinal bölgedeki özel deri ve göz bulgularının olması durumunda, cilt biyopsisi yapılarak psödoksantoma tanısı araştırılmalıdır. Sebebi bulunamayan üst gastrointestinal sistem kanamalarında, psödoksantoma elastikum tanısı düşünülmeli ve araştırılmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Bercovitch L, Terry P. Pseudoxanthoma elasticum 2004. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51: 13-14.
2. Ringpfeil F, Leibold MG, Christiano AM, et al. Pseudoxanthoma elasticum: mutations in the gene encoding a transmembrane ATP-binding cassette (ABC) transporter. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97: 6001-6.
3. Bergen AA, Plomp AS, Schuurman EJ, et al. Mutations in ABCC6 cause pseudoxanthoma elasticum. *Nat Genet* 2000; 25: 228-31.
4. Ringpfeil F, Pulkkinen L, Uitto J. Molecular genetics of pseudoxanthoma elasticum. *Exp Dermatol* 2001; 10: 221-8.
5. Plomp AS, Hu X, de Jong PT, et al. Does autosomal dominant pseudoxanthoma elasticum exist? *Am J Med Genet* 2004; 126: 403-12.
6. Chassaing N, Martin L, Mazereeuw J, et al. Novel ABCC6 mutations in pseudoxanthoma elasticum. *J Invest Dermatol* 2004; 122: 608-13.
7. Hacker SM, Ramos-Caro FA, Beers BB, et al. Juvenile pseudoxanthoma elasticum: recognition and management. *Pediatr Dermatol* 1993; 10: 19-25.
8. Shi Y, Terry SF, Terry PF, et al. Development of a rapid, reliable genetic test for pseudoxanthoma elasticum. *J Mol Diagn* 2007 Feb; 9: 105-12.
9. Secrétan M, Zografos L, Guggisberg D, et al. Choriorretinal vascular abnormalities associated with angioid streaks and pseudoxanthoma elasticum. *Arch Ophthalmol* 1998; 116: 1333-6.
10. Contri MB, Boraldi F, Taparelli F, et al. Matrix proteins with high affinity for calcium ions are associated with mineralization within elastic fibers of pseudoxanthoma elasticum dermis. *Am J Pathol* 1996; 148: 596-77.
11. Li T-H, Tseng C-R, Hsiao G-H, et al. An unusual cutaneous manifestation of pseudoxanthoma elasticum mimicking reticulate pigmented disorders. *Br J Dermatol* 1996; 134: 1157-9.
12. Uenishi T, Uchiyama M, Sugiura H, et al. Pseudoxanthoma elasticum with generalized cutaneous laxity. *Arch Dermatol* 1997; 133: 664-6.
13. Leibold M, Phelps RG, Yannuzzi L, et al. Diagnosis of pseudoxanthoma elasticum by scar biopsy in patients without characteristic skin lesions. *N Engl J Med* 1987; 317: 347-50.
14. Schachner L, Young D. Pseudoxanthoma elasticum with severe cardiovascular disease in a child. *Am J Dis Child* 1974; 127: 571-5.
15. Rosenzweig BP, Guarneri E, Kronzon I. Echocardiographic manifestations in a patient with pseudoxanthoma elasticum. *Ann Intern Med* 1993; 119: 487-91.
16. Uitto J, Pulkkinen L, Ringpfeil F. Molecular Genetics of Pseudoxanthoma Elasticum: Metabolic Disorder at the Environment-Genome Interface? *Trends Mol Med* 2001; 7: 1317.
17. Luft FC. Pseudoxanthoma Elasticum Revealed. *J Mol Med* 2000; 78: 237-8.
18. Buka R, Wei H, Sapadin A, et al. Pseudoxanthoma Elasticum and Calcinosis Cutis. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: 312-315
19. Fogelman JP. Pseudoxanthoma elasticum. *Dermatology Online Journal* 2001; 7: 16.