

Restriktif Dermopatili Bir Prematüre Vaka Takdimi

Aslı Memişoğlu¹, Mehmet Ali Söylemez², Suna Cesur³, Mehmet Demirdöven¹, Hüsnü Fahri Ovalı¹

1 Zeynep Kamil Doğum Ve Çocuk Hastalıkları Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi-1, İstanbul

2 Zeynep Kamil Doğum Ve Çocuk Hastalıkları Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Genetik Ünitesi, İstanbul

3 Zeynep Kamil Doğum Ve Çocuk Hastalıkları Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Ünitesi, İstanbul

Yazışma Adresi : Zeynep Kamil Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi-1 Üsküdar İstanbul – Türkiye **Tel:** 2164297565 **Cep:** 5062874848 **e-mail:** acinarmemisoglu@gmail.com

ÖZET:

Yazıda nadir bir letal genodermatoz olan restriktif dermopatili (RD) 33 haftalık bir bebek sunulmaktadır. Bu sendrom tipik dismorfik yüz görünümü, solunum yetmezliği, eklemlerde yaygın fleksiyon kontraktürleri ve ince, alttaki dokuya sıkıca yapışıklık gösteren, anormal büyüyen ve farklılaşan bir ciltle karakterizedir. Bu prematüre bebek, tipik bulgularıyla tanı konabilen nadir görülen bir hastalığı olduğu ve literatürde az sayıda yenidoğan vakası bildirildiği için sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Restriktif dermopati, artrogripozis, yenidoğan, cilt biyopsisi

SUMMARY:

Restrictive dermopathy in a premature infant: A case report

Here, we present a 33-week-old infant with restrictive dermopathy (RD), a rare lethal genodermatosis, characterized by an abnormal skin growth and differentiation with thin, tightly adherent skin that causes a typical dysmorphic face, generalized flexion joint contractures, and respiratory insufficiency. This premature infant case was presented as she had a rare disorder which can be diagnosed with typical features and few cases have been reported in the literature.

Key words: Restrictive dermopathy, arthrogryposis, neonate, skin biopsy

Restriktif dermopati (RD) otozomal resesif nadir görülen letal seyirli, fetal cilt gelişiminin embriyolojik yetersizliğinden kaynaklanan bir genodermatozdur. 1986'da ayrı bir tanı olarak Witt ve arkadaşları tarafından tarif edilen bu sendrom¹, daha önceleri epidermolizis bulloza², aplazya kutis konjenita³, artrogripozisin letal iktiyozis varyantı veya basitçe ciddi konjenital cilt defektleri⁴ olarak tanımlanıyordu. Klinik olarak şiddetli büyüme geriliği, ince, gergin, alttaki dokulara sıkıca yapışık ve kolayca yırtılabilen hiperkeratotik bir cilt, küçük ve sivri; "gaga şeklinde" tipik bir burun, ektropion, lanugolarla kirpik ve kaşların yokluğu, gözlerin anti-mongoloid eğimi, hipertelorizm, sürekli açık küçük bir ağız, düşük yerleşimli deforme kulaklar, geniş fontanel ve sütür açıklığı, pulmoner hipoplazi ve birçok eklemden ikincil konjenital kontraktürlerle (artrogripozis multipleks) kendini gösterir⁵. Özellikle temporomandibular eklemden ankiloz entübasyonu güçleştirir. İn utero gergin ve sıkı bir cilt tarafından sarılıp sarmalanmış olan ekstremiteler fleksiyon pozisyonunda nerdeyse

hiç hareket edemez ve fleksiyon kontraktürleri gelişir; ekstensör yüzlerde ciltte fissürler oluşabilir. Atrofik epidermis nedeniyle ciltte yüzeysel venler ve göğüs uçları oldukça belirgindir. Cilt sert olduğundan yer yer çatlaklar ve erozyonlar gözlenir. Tırnaklar çok uzun veya kısa veya hipoplastik olabilir ve renk bozukluğu da görülebilir. Solunum yetersizliğinin şiddeti pulmoner hipoplazinin ciddiyetine göre değişir. Bunun nedeni sert cilt zırhı içerisinde göğüsün genişleyebilme kabiliyetinin azalmasıdır. Ölüm nedeni genellikle solunum yetersizliğidir. Klavikülalar ince ve displastik olabilir. Prematüre doğum sıklığı artmıştır ve genellikle intrauterin gelişme geriliği ile birlikte. Ayrıca natal diş, koanal atrezi, submuköz yarı damak, hipospadias, üretral duplikasyon, adrenal hipoplazi, patent duktus arteriozus, atriyal septal defekt ve pençe ayak deformitesi anomalileri de eşlik edebilir. Doğumda plasentanın büyük, koryoanjiozis bulguları gösterdiği ve azalmış fetal hareketlerden dolayı umbilikal kordun kısa olduğu fark edilebilir. Radyolojik olarak kafatası ve klavikülalarda mineralizasyonun

azaldığı gösterilebilir. Bu yazıda daha önce yenidoğan döneminde kaybedilen kardeşinde de benzer bulguları olan RD tanısı konan bir prematüre bebek, nadir görülmesine karşın özgül bulgularıyla tanıda akla gelebileceği için dikkat çekilmek amacı ile sunulmaktadır.

Vaka Takdimi

Aralarında birinci derece kuzen evliliği olan otuz dört yaşındaki sağlıklı anne ile 35 yaşındaki sağlıklı babanın dördüncü gebelikten üçüncü yaşayan çocuğu olarak 9 günlük erken membran rüptürünün ardından normal spontan vajinal yolla 33 hafta 2 günlük 1350 gr ağırlığında doğan kız bebeğin öyküsünden; prenatal izleminin düzenli yapılmadığı, annenin enfeksiyon geçirmediği, ilaç kullanmadığı, ancak yaklaşık doğumdan iki ay önceden beri bebeğin hareketlerinin azaldığı, son prenatal muayenesinde polihidramnios saptandığı öğrenildi. Ailenin yaşayan iki sağlıklı kız çocukları olduğu, bir önceki gebelikten 7 günlük erken membran rüptürünün ardından 30 haftalık 1080 gr olarak doğan bebeklerinin de benzer bulgulara sahip olduğu, RD ve solunum yetmezliği nedeniyle 4 günlükken hastanemizde eksitus olduğu öğrenildi. Fizik muayenesinde; genel durumu orta, vücut ağırlığı 1350 gr (<10p), baş çevresi 29 cm (10-25p) idi. Ön fontanel arka fontanelle dek geniş olarak devam ediyordu. Küçük sivri bir burun, mikrognați, temporomandibular eklem ankilozuyla birlikte mikrostomi, kirpik ve kaşların yokluğu, lanugo yokluğu, entropion, kısa palpebral fissürler, küçük displastik kulaklar, diz ve dirsek eklemlerinde kontraktür, artmış göğüs ön-arka çapı, kifoz, pençe ayak deformitesi (rocker bottom feet), alt ve üst ekstremitelerde gergin, sert ve translüsen cilt bölgeleri ile yüz ve gövdede soyulmuş cilt alanları (Şekil 1 ve 2) dikkati çekiyordu.

Şekil 1: Restriktif dermopatili bebeğin tipik yüz görünümü.



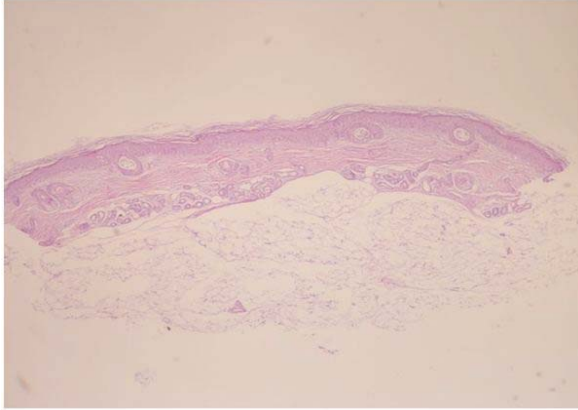
Şekil 2: Restriktif dermopatili vakanın incelenmiş-gergin yer yer erozyon ve yırtılmaların görüldüğü cildi ve sekonder fleksiyon kontraktürleri.



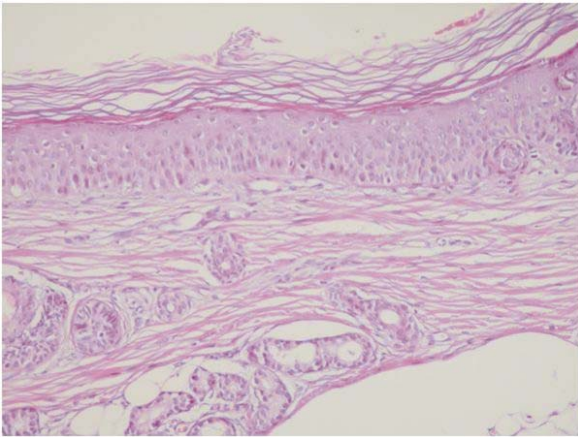
Kranial ve abdominal ultrasonografisi normaldi. Tüm vücut kemik grafisi taramasında patolojik bulgu saptanmadı. Hasta bu bulgularla “restriktif dermopati (RD)” tanısıyla izleme alındı. Annede korioamnionit nedeniyle gerekli septik taramalar yapılarak ampicilin (100 mg/kg, 2x) ve netilmisin (5 mg/kg, 1x) intravenöz olarak başlandı. Doğum sonrası yenidoğan yoğun bakım ünitesinde küvözde başlık ile oksijen alan hasta postnatal altıncı gününde genel durumunun bozulması üzerine entübe edildi ve solunum cihazına bağlandı. Sepsis ve solunum yetmezliği tanıları ile yedinci günde eksitus oldu.

Postnatal birinci gün alınan kan kültüründe Klebsiella pneumonia ürediği öğrenildi. Postmortem inceleme için aileden izin alınmadı. Kardiyovasküler sisteme ait patolojik muayene bulgusu olmayan hastanın ekokardiyografisi mevcut koşullarda yaşadığı süre içerisinde yaptırılmadı. Yaşamın 3. gününde alınan cilt biyopsisinin histopatolojik incelemesinde RD cilt bulgularıyla uyumlu olarak ortokeratotik ve oldukça belirginliğini kaybetmiş bir epidermis göze çarpmaktadır. Retelerde düzleşme nedeniyle dermoepidermal bileşke düzleşmiştir. Dermis tamamen incelmıştır. Cildin ek yapıları hipoplastiktir; özellikle saç folikülleri immatür görünümündedir. Kollajen liflerde epidermise paralel bir dizilimle birlikte retiküler dermis yoğun ve fibrotik bir görünümündedir. Subkutan kenar keskinleşmiş ve subkutan yağ dokusu anormal şekilde kalınlaşmıştır (Şekil 3 ve 4).

Şekil 3: Restriktif dermopatili vakanın cilt biyopsisinin ışık mikroskopisi görünümünde; dermisin bütünüyle incelmış ve derialtı yağ dokusunun anormal derecede kalınlaşmış olması nedeniyle arada keskin bir demarkasyon hattı görülmektedir (HEx20).



Şekil 4. Restriktif dermopatili vakanın cilt biyopsisinin ışık mikroskopisi incelemesinde epidermis belirginliğini kaybetmiş, reteler düzleşmiş, dermis hipoplastik ekleriyle birlikte incelmıştır. Epidermise paralel uzanan kollajenle birlikte yoğun fibrotik bir retiküler dermis gözlenmektedir (HEx200).



TARTIŞMA

Otozomal resesif nadir görülen “restriktif dermopati (RD)” (diğer adları “lethal tight skin contracture syndrome”, “hiperkeratozis-kontraktür sendromu” Mc Kusick No: 275210), parlak, alttaki cilt altı dokulara sıkıca yapışık bir cilt, ifadesiz dismorfik yüz görünümü (porselen bebek yüzü) ve artrogripozisle belirgin fetal hipokinezi deformasyon sekanslarından biridir. Ebeveynleri arasında birinci derece kuzen evliliği olan ve bir kardeşi benzer bulgularla neonatal dönemde eksitus olan vakamızın da prenatal öyküsünde fetal hareketlerin ikinci trimesterde azaldığı belirtilmiştir.

Hastalığa birinci kromozomun 34. kodonundaki LMNA ve ZMPSTE24 (FACE-1 geni de denir) genlerindeki mutasyonlar neden olur⁶. ZMPSTE24 geni prelamin A'nın posttranslasyonel işlenmesinden sorumlu enzimin oluşumunu kodlar. Bu gendeki homozigot mutasyon ve LMNA genindeki mutasyonlar sonucunda olgun lamin A oluşamaz ve oluşan fazla prelamin nükleer kenarda anormal düzeyde birikerek nükleusun şeklini bozar. Lamin A tüm vertebralı canlıların farklılaşan hücrelerinde lamin B ile birlikte iç nükleer membranla kromatin arasında ince bir ağ tabaka şeklinde bulunur. Lamin proteinlerindeki bozukluklar bir veya birden fazla dokuyu (iskelet kası, kemik, yağ dokusu ve cilt) tutan bazı hastalıklarda gösterilmiştir⁷. Dolayısıyla hastalığın patogenezinde bu mutasyonların yol açtığı nükleer lamina ve matriks bozuklukları sorumludur. Ancak lamin A sentezindeki bu bozuklukların nasıl dermoepidermal gelişimin inutero duraklamasına neden olduğu henüz bilinmemektedir. Daha önce de benzer bir bebekleri eksitus olan aile, sosyokültürel nedenlerden dolayı bu gebelikte de gerekli antenatal takipleri yeteri kadar yaptırmamıştı. Hastaların cilt biyopsilerine bakıldığında; ışık mikroskopisi incelemesinde incelmış bir dermiste elastik liflerin yok olduğu ve parakeratozisle karışık hiperortokeratozis görülür⁸. Epiderminin elektron mikroskopisi incelemesinde keratin filamentlerin yokluğu ve anormal globuler şekilli keratohiyalin granüller dikkati çeker. Dermoepidermal bağlantı düzleşmiş ve ağ yapıları kaybolmuştur. En çarpıcı bulguların görüldüğü dermis; bir tendona benzer şekilde epidermise paralel ince kollajen liflerle sıkı olarak örülmüş ve incelmıştır⁹. Dermiste elastin liflerin neredeyse hiç olmayışı tanıyı destekler. Derialtı dokusu ise hipoplastik ekrin bezler ve sebasöz bezlerle birlikte kalınlaşmıştır. Dermisin ultrastrüktürel incelemelerinde ölü ve dejenere fibroblastlar saptanması, ciltte kollajen çevriminin azalması nedeniyle hastalığın primer olarak fibroblastların bozukluğu olduğu düşünülmüştür¹⁰. Yapılan fibroblast kültürlerinde ise kollajen bağlanmasından sorumlu integrinin alfa-1 ve alfa-2 alt ünitelerinin artmış ekspresyonunun yol açtığı bozulmuş cilt diferansiyasyonunun hastalıktan

sorumlu olduğu gösterilmiştir¹¹. Bizim vakamızda da yapılan cilt biyopsinde RD ile uyumlu olarak epidermiste retelerde düzleşme, dermiste incelmeye ve kollajen liflerde paralel dizilim gözlemlendi. Tüm bu bilgilere rağmen, prenatal tanı için alınan fetal cilt biyopsilerinin tanı koydurtmadığı gösterilmiştir¹². Yirminci hafta civarında yapılan geç prenatal cilt biyopsileri ve prenatal ultrasonografiler, dermoepidermal gelişimdeki duraklama sonraki 2-4 hafta içinde başlayacağından güvenilir değildir⁸. Ancak LMNA ve ZMPSTE24 genlerinin mutasyon analizleri ile tam prenatal tanı konabilir¹³. Prenatal ultrasonografide; sürekli açık bir ağız, fetal hipokinezya ve azalmış yutma hareketlerinden dolayı polihidramnios birlikteliği bu tür bir cilt hastalığını düşündürülebilir¹⁴. Bizim vakamızda ne yazık ki ailenin sosyoekonomik koşulları nedeniyle prenatal izlem uygun şekilde yapılamamıştı ve daha sonra da aynı sebeplerle mutasyon çalışması yapmak mümkün olmadı. Nadir görülen bu hastalıkla ilgili literatürde az sayıdaki vaka takdimleri dışında iki adet (30 ve 12 vakalık) vaka serisi vardır^{15,16}. Bu hastaların çoğundaki ortak özellikler, prematürite, tipik yüz bulguları, mikrognati, ağızda “O” pozisyonu, erozyon ve soyulmalarla birlikte sert-gergin bir cilt ve birçok eklemi tutan kontraktürlerdir. Tek bir vakada ise büyük arter transpozisyonu ve mikrokolon saptanmıştır¹⁷. Bizim vakamızda abdominal ve kranial ultrasonografi dışındaki ileri görüntüleme teknikleri hastanemizin mevcut koşulları çerçevesinde sağ kaldığı sürede yapılamadığından ek anomali olup olmadığı saptanamadı. Son dönemde yayınlanan bir yazıda ardışık iki gebelikten koryoamniotik membran ayrışmasını takiben doğan iki RD’li vaka sunulmuştur¹⁸. Bu yazıda bebeklerdeki elastik ve kollajen doku bozukluklarının neden olduğu RD’nin koryoamniotik membran ayrışmasının nedeni olabileceği savunulmaktadır. Bizim hastamızda ve benzer bulgularla kaybedilen kardeşinde de erken membran rüptürü mevcut olması ve RD’li hastalarda prematüre doğumun sık görülmesi bu teoriyi desteklemektedir. Hastalığın klinik seyri tipiktir. Bildirilen tüm vakalar prematüredir ve ölü doğum sıklığıdır. Hayatta kalanların çoğu ilk haftada ölümlerine literatürde

en uzun altı ay yaşayan vaka bildirilmiştir⁶. Bizim vakamız ve kardeşi de literatürdeki pek çok vaka gibi ilk haftada solunum yetmezliği nedeniyle eksitus olmuştur. Artrogripozis multipleks santral sinir sistemi tutulumu olsun olmasın diğer konjenital anomalilerle birlikte bir sendromun parçası ya da izole olarak görülebilme ve kesin patogenezi bilinmemektedir. Ancak çeşitli nedenlerle fetal hareketlerin azalması sonucunda eklem kontraktürlerinin geliştiği düşünülmektedir. Bu durum RD gibi çok sayıda bozukluğa bağlı olabilir. Bunlar, beyni, spinal kordu ya da periferik sinirleri etkileyen nöropatik anormallikler, kas anormallikleri, bağ dokusu hastalıkları ya da uterus hacmini kısıtlayan durumlar ve anormal intrauterin çevre olabilir.

RD klinik, radyolojik ve histolojik özellikleri oldukça ayırt edici olduğundan diğer neonatal sert deri sendromlarıyla, sklerödem, sklerema neonatarum ve diğer nadir fetal akinezi sendromlarıyla karıştırılması zordur. Sert ama translüsan, ince bir cildin gerginliği tecrübeli hekim için hemen tanı koydurucudur. Ayırıcı tanıda letal konjenital kontraktür sendromları (Penna-Shokeir fenotipi, serebro-okulo-fasyo-skeletal (COFS) sendrom, letal multipl pterijium sendromu), Harlequin iktiyozis (Kolloidon bebek), Neu-Laxova sendromu, sert deri sendromu (“Stiff skin syndrome”) ve CHILD sendromu başlangıçta akla gelebilir. Pena-Shokeir sendromunda ve letal multipl pterijium sendromunda kraniofasyal anomaliler, eklemlerde ankiloz ve pulmoner hipoplazi görülmekle birlikte; cilt normaldir. COFS sendrom ve Neu-Laxova sendromu da fetal akinezi deformasyon sekansına yol açar. Ancak RD’nin tersine bu fetal akinezi formlarındaki artrogripozisin nedeni merkezi sinir sistemindeki primer bir bozukluktur ve mikrosefali/lisensefali görülebilir. Harlequin iktiyoziste hiperkeratozis nedeniyle cilt daha fazla dökülür, solunum yetmezliği belirgin değildir ve ek anomaliler sık değildir. Sert deri sendromunda cilt sert ama RD’nin tersine kalınlaşmıştır. CHILD sendromu iktiyoziform eritroderma bulguları nedeniyle ilk anda düşünülebilir ama artrogripozisin olmayışı ve konjenital hemidisplazi varlığıyla kolayca ayırt edilir.

Sonuç olarak sert ve translüsen cilt bulguları, artrogripozis ve tipik dismorfik yüz görünümüyle doğan, aile öyküsü olan yenidoğanların oldukça fatal bir patoloji olan RD açısından da değerlendirilmesi gerektiği akıldta tutulmalıdır ve aileye gerçekçi bir genetik danışmanlık vermek ve prognozu belirlemek için neden belirlenmeye çalışılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Witt DR, Hayden MR, Holbrook KA, et al. Restrictive dermopathy: A newly recognized autosomal recessive skin dysplasia. *Am J Med Genet* 1986; 24: 631-648.
2. Korber JS, Glasson MJ. Pyloric atresia associated with epidermolysis bullosa. *J Pediatr* 1977; 90: 600.
3. Toriello HV, Higgins JV, Waterman DF. Autosomal recessive aplasia cutis congenita: report of two affected sibs. *Am J Med Genet.* 1983; 15: 153-156.
4. Leschot NJ, Treffers PE, Becker-Bloemkolk MJ, et al. Severe congenital skin defects in a newborn. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1980; 10: 381-388.
5. Jones KL (ed). *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation* (5th ed). Philadelphia: WB Saunders, 1997: 182-183.
6. Navarro CL, De Sandre-Giovannoli A, Bernard R, et al. Lamin A and ZMPSTE24 (FACE-1) defects cause nuclear disorganization and identity restrictive dermopathy as a lethal neonatal laminopathy. *Hum Molec Genet* 2004; 13: 2493-2503.
7. Paige DG. Restrictive Dermopathy. In: Harper J, Oranje A, Prose N (eds). *Textbook of pediatric dermatology.* (5th ed). Blackwell Publishing, 2006: 134-137.
8. Happle R, Stekhoven JH, Hamel BC, et al. Restrictive dermopathy in two brothers. *Arch Derm* 1992; 128: 232-235.
9. Holbrook KA, Dale BA, Witt DR, et al. Arrested epidermal morphogenesis in three newborn infants with a fatal genetic disorder (restrictive dermopathy). *J Invest Dermatol* 1987; 88: 330-340.
10. Paige DG, Lake BD, Bailey AJ, et al. Restrictive dermopathy: a disorder of fibroblasts. *Brit J Derm* 1992; 127: 630-634.
11. Dean JCS, Gray ES, Stewart KN, et al. Restrictive dermopathy: a disorder of skin differentiation with abnormal integrin expression. *Clin Genet* 1993; 44: 287-291.
12. Hamel BC, Happle R, Steylen PM, et al. False-negative prenatal diagnosis of restrictive dermopathy. *Am J Med Genet* 1992; 44: 824-826.
13. Paige DG. Restrictive Dermopathy. In: Harper J, Oranje A, Prose N (eds). *Textbook of pediatric dermatology* (2th ed). Oxford: Blackwell Publishing, 2005: 134-137.
14. van der Stege JG, van Straaten HL, van der Wal AC, van Eyck J. Restrictive dermopathy and associated prenatal ultrasound findings: case report. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 10: 140-141.
15. Mau U, Kendziorra H, Kaiser P, Enders H. Restrictive dermopathy: report and review. *Am J Med Genet* 1997; 71: 179-185.
16. Smitt JH, van Asperen CJ, Niessen CM, et al. Dutch Task Force on Genodermatology : Restrictive dermopathy: report of 12 cases. *Arch Derm* 1998; 134: 577-579.
17. Armbrust S, Hoffmann R, Jochum F, et al. Restrictive dermopathy associated with transposition of the great arteries and microcolon: a rare neonatal entity with new symptoms. *Arch Dermatol* 2005; 141: 611-613.
18. Kim YN, Jeong DH, Jeong SJ, et al. Complete chorioamniotic membrane separation with fetal restrictive dermopathy in two consecutive pregnancies. *Prenat Diagn* 2007; 27: 352-355.