

Yenidoğan Döneminde Tanı Konuları İktiyozis Vakalarının Değerlendirilmesi

Fahri Ovalı, Tuğba Gürsoy, Ali Yıldırım, Ash Memişoğlu

Zeynep Kamil Kadın Hastalıkları Ve Çocuk Eğitim Araştırma Hastanesi, Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi, İstanbul, Türkiye

Yazışma Adresi : Zeynep Kamil Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi İstanbul - Türkiye

Tel: 0216 3910680 **e-mail:** fovali@yahoo.com

ÖZET:

Deride kuruluk pullanma ve soyulmalarla karakterize keratinizasyon bozukluğu olan iktiyozis vakalarının hastanemizde görülme insidansının belirlenmesi ve vakalarının seyirlerinin değerlendirilmesi amacıyla Zeynep Kamil Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde iki yıl içinde iktiyozis tanısıyla izlenen 9 bebeğin demografik bulguları, klinik seyri, aile hikayesi ve prognozu incelendi. İki yıl içinde hastanemizde doğan bebek sayısı 27483 idi. Bu bebeklerden 9 (1/3054) tanesinde iktiyozis görüldü. Dokuz bebeğin beşi kızdı, ortalama doğum ağırlıkları 2397 ± 675 gr, gebelik yaşları $35,2\pm 3,7$ haftaydı. Hastalardan beşi preterm, dördü term bebektir. Hastaların dördünde kardeş hikayesi, dördünde anne baba arasında akrabalık vardı. Üç bebek kaybedildi. Ölen bebeklerin üçü de prematüre bebektir ve ikisi sepsis ve biri solunum yetmezliği tanısı almıştı. Taburcu edilen 6 hastadan ikisi taburculuk sonrasında enfeksiyondan kaybedilirken, dört tanesi halen yaşamaktadır. Erken tanı hastalığın seyrini ve prognozunu belirlemek için önemlidir. Dikkatli bakımla hastaları sorunsuz yaşatmak mümkündür. Tanı alan bebeklerin ailelerine genetik danışma verilmesi ve prenatal tanı özellikle yenidoğan döneminde ölümcül seyreden tiplerinin yönetimi açısından oldukça faydalı olacaktır.

Anahtar Kelimeler: yenidoğan, iktiyozis
Evaluation of Neonates with Ichthyosis

SUMMARY:

Reports of 9 neonates with the diagnosis of ichthyosis which is characterized by xerosis, scaling and peeling of the skin were evaluated in order to determine incidence of ichthyosis in our hospital and clinical course of the patients. 27483 babies were born in two years time and 9 babies had the diagnosis of ichthyosis (incidence 1/3054). Five of the babies were female. Mean birth weight and gestational age were 2397 ± 675 g, and $35,2\pm 3,7$ weeks respectively. Five of the babies were born prematurely. Four of them had sibling with ichthyosis and four of them were born to consanguine couple. Three of them died and all the ones who died were premature and two of them died from nosocomial sepsis whereas one died from respiratory failure. Six babies were discharged and two of them died after discharge because of infection. Early diagnosis is important to determine the clinical and prognosis of the patients. Qualified life is possible with judicious care. Genetic counselling to the parents and prenatal diagnosis is important especially in the management of severe fatal cases.

Key words: neonate, ichthyosis

GİRİŞ

İktiyozis deride kuruluk pullanma ve soyulmalarla karakterize heterojen bir grup herediter keratinizasyon bozukluğudur (1). Kelime anlamı olarak “balık cildi” demektir. Bu terim önceleri iktiyozis vulgaris adı ile bilinen hastalığı belirtmek için kullanılmıştır. Şimdi ise bu gruba ait bütün hastalıkların genel adı olarak kullanılmaktadır. Çoğu nadir görülmekle birlikte cilt bulgularının erken dönemde tanınması sadece uygun tedaviye zamanında başlanması için değil aynı zamanda eşlik edebilecek diğer organ sistem

anomalilerinin tanınması açısından önemlidir (2). Yenidoğan döneminde bulgu veren çeşitli tipleri vardır. Bu çalışmada amacımız iktiyozis vakalarının hastanemizde görülme insidansının belirlenmesi ve vakaların seyirlerinin değerlendirilmesidir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Zeynep Kamil Hastanesi’nde doğan ve Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde Ocak 2006-Aralık 2007 arasında yatan ve klinik

bulgularıyla iktiyozis tanısı alan 9 bebek demografik bulgular, klinik seyir, öykü, aile ağacı ve mortalite bakımından incelendi.

BULGULAR

İki yıl içinde hastanemizde doğan bebek sayısı 27483 idi. Bu bebeklerden 9 (1/3054) tanesinde iktiyozis görüldü. Dokuz bebeğin beşi kızdı. Doğum tartılarının ortalaması 2397 ± 675 gr (1300-3150 gr arası), gebelik yaşlarının ortalaması $35,2 \pm 3,7$ hafta (30,6-40,2 hafta arası) idi. Hastalardan beşi (%55,6) preterm, dördü term bebektir. Hastaların 4 (%44,4) tanesinde iktiyozis tanısı almış kardeş hikayesi vardı. Üç tanesinin anne babası 1. derece kuzen çocuğu olup, bir tanesinde 3. derece akrabalık vardı. Cilt bulguları ile iktiyozis düşünülen hastalardan istenen dermatoloji konsültasyonu da tanıyı destekledi. Solunum sıkıntısı olan sadece bir bebek vardı ve mekanik ventilatörde izlenen hasta postnatal 2. günde solunum yetmezliğinden kaybedildi. Beş bebekte (%55,6) gözde ektropiyon vardı, diğer dört hastanın göz bulguları normaldi. Hastalar ortalama $21,6 \pm 23,4$ gün (2-62 gün arası) hospitalize edildi ve 3 (%33,3) tanesi kaybedildi. Ölen bebeklerin üçü de prematüre bebektir, ikisi nozokomiyal sepsis, biri solunum yetmezliğiyle kaybedildi. Taburcu edilen 6 (%66,7) hastadan 2 (%33,3) tanesi taburculuk sonrasında enfeksiyondan kaybedilirken 4 (%66,7) tanesi halen yaşamaktadır. Yaşayan bebeklerin üçü (%50) erkek bebektir ve hiçbirinde inmemiş testis saptanmadı. Hastaların seyri **Tablo 1**'de verilmiştir.

Tablo 1: Vakaların demografik özellikleri, aile hikayeleri ve klinik seyirleri

Vaka	Doğum ağırlığı (gr)	Doğum şekli	Gebelik yaşı (hafta)	Cinsiyet	Aile hikayesi	Akrabalık	Göz tutulumu	Klinik seyir	Sonuç
Vaka 1	3150	NSD	40,2	Kız	Kardeş hikayesi + (2 aylık ex olma)	Yok	Yok	3 gün YYBÜ'de yatı	5 aylıkten pnömöni ve sepsisten ex
Vaka 2	2100	CS	30,6	Erkek	Yok	Yok	Var	17 gün YYBÜ'de yatı	SS, ciltte keratinik
Vaka 3	2540	NSD	33	Erkek	Kardeş hikayesi + (6 aylık ex olma)	1. derece	Var	62 gün kanamda ve Klebsiella sepsisinden ex	Ex
Vaka 4	1540	CS	33,3	Erkek	Yok	Yok	Yok	Pseudomonas sepsisi (+), 44 gün YYBÜ'de yatı	SS
Vaka 5	2950	NSD	38	Erkek	Yok	3. derece	Var	3 gün YYBÜ'de yatı	SS
Vaka 6	2700	CS	37,3	Kız	Kardeş hikayesi + (10 günlük ve 6 aylık ex)	1. derece	Yok	6 gün YYBÜ'de yatı	2 aylıkten pnömöni ex
Vaka 7	2140	NSD	33	Kız	Kardeş hikayesi +	Yok	Var	2. gün solunum sıkıntısından ex	Ex
Vaka 8	3150	NSD	40,2	Kız	Yok	1. derece	Yok	3 gün YYBÜ'de yatı	SS
Vaka 9	1300	CS	31,3	Kız	Yok	Yok	Var	49 gün Klebsiella sepsis'ine ex	Ex

NSD: normal spontan vajinal yol; CS: sezeryan; SS: sağ sağlıklı

TARTIŞMA

İktiyozis terimi değişik etyolojilere sahip bir dizi keratinizasyon bozukluklarını içerir. İktiyozisin tipine ve kişisel ve çevresel faktörlerin etkilerine bağlı olarak cilt bulgularının ciddiyeti ekstremelerde özellikle kış aylarında görülen hafif kuruluk ve pullanmadan (iktiyozis vulgariste olduğu gibi) tüm vücutta ciltte aşırı kalınlaşma ve pullanmaya (lamellar iktiyozisde olduğu gibi) kadar değişir. Ciddi formlarında eritem, palmoplantar keratoderma, ektropion, ısı intoleransı ile birlikte terlemede azalma ve alopesi görülür. Bazı vakalarda ciltte erozyonla birlikte büllöz lezyonlar görülebilir (büllöz iktiyozis). Bazı vakalarda aynı genetik defekte bağlı olarak santral sinir sistemi, immün sistem, iskelet sistemi gibi cilt dışı organ tutulumları ön planda görülebilir ki bunlara da sendromik iktiyozisler diyoruz (Sjögren Larsson sendromu, Netherton sendromu gibi) (1,2). İktiyozisin dört major tipi vardır. İktiyozis vulgaris en sık görülen tipi (~300 canlı doğumda bir) olmakla birlikte yenidoğan döneminde nadiren saptanır (3), sıklıkla ilk bir yıl içinde bulgu verir. Otozomal dominant geçiş gösterebileceği gibi bazı ailelerde filaggrin geninde semidominant mutasyonlar da bildirilmiştir (4). X'e bağlı resesif geçişli iktiyozis ise yenidoğan döneminde bulgu verebileceği gibi ilk üç ayda da ortaya çıkabilir. Erkeklerde 1/2500 oranında görülür (3). Derin korneal opasiteler, inmemiş testis ve buna bağlı testis kanseri görülme sıklığı artmıştır (1). Steroid sulfataz eksikliğine bağlı görülür (5). Azalmış steroid sulfataz enzim aktivitesi fibroblastlarda, keratinositlerde, lökositlerde ve prenatal dönemde amniyon ve koryon villüs hücrelerinde saptanabilir (6). Lamellar iktiyozis ise otozomal resesif geçiş gösterir, 1/100000 oranında görülür (7). Genellikle doğumda başlar ve tüm deri yüzeyini tutar. Sıklıkla keratinosit transglutamaz tip 1 (TGM1)'i kodlayan gende mutasyon vardır (8). Ancak "ichthyin", ABCA12 gen mutasyonları da bildirilmiştir (9,10). Epidermolitik hiperkeratoz otozomal dominant geçiş gösterir (1), 1/300000 oranında görülür (2). Bebek hasta doğar veya doğumdan hemen sonra hastalık büllerle ortaya çıkar. Keratin 1, 2 ve 10'da negatif mutasyonlar suprabazal sitolize yol açar (11) ve anormal

keratinler aynı zamanda lamellar cisimciklerin hücre periferine doğru hareketini etkileyerek ölü üst deri tabakasında defektif bir lipid tabakası oluşturur (12). Muhtemelen bu iki olayın birlikte görülmesi hiperkeratoz ve epidermolizin bir arada görülmesini açıklar

Yenidoğanlarda iktiyozisler kollodiyon bebek ve Harlequin iktiyozis olmak üzere iki değişik klinik formda görülebilirler (1). Kollodion bebek sıklıkla hastalığın lamellar tipiyle birlikte görülür. Bebek şeffaf, membrana benzer bir membran içinde doğar. Etkilenen bebeklerde ektropiyon, burun ve kulaklarda düzleşme görülür ve dudaklar "O" şeklindedir. Solunum ve emme bozuktur. Birkaç hafta içinde bu membran kuruyarak yırtılır, ardından bazı alanlarda yeni membran gelişimi görülebilir (1). Oldukça heterojen bir seyir gösterir, %10-20'si ciltte hemen hemen hiç bulgu bırakmazsızın iyileşirken, diğerleri çok daha ağır seyrederek (2). Harlequin bebekse nadir görülen bir tablodur. Bebek fissürlerle bölünmüş, kalın boynuzsu tabaka plaklarıyla doğar. Ciddi ektropiyon ve kemozis orbitaları, burnu ve kulakları tıkar, kulaklar düzleşmiştir, tırnak ve saçlar olmayabilir ve eklem hareketleri kısıtlıdır. Etkilenen bebeklerde solunum sıkıntısı vardır, ciddi cilt enfeksiyonları gelişebilir ve sıklıkla ölümcül seyrederek (1,2). Yenidoğan döneminde ölüm prematürite, cilt enfeksiyonu, skuamaların aspirasyonu sonucu gelişen pnömoni, hipotermi veya ciltten aşırı sıvı kaybına bağlı hipernatremik dehidratasyona bağlı görülür (1). Prenatal tanı fetoskopi, fetal cilt biyopsisi ve gebeliğin 17-21. haftaları arasında alınan amniyotik sıvı hücrelerinin mikroskopik olarak incelenmesiyle konabilir (1). Bizim hastalarımızın hepsine klinikle tanı konuldu. Sadece birinden alınan nekropsisi sonucu lamellar iktiyozis olarak yorumlandı. Hastaların hiçbirinde eşlik eden anomali olmadığı için sendromik iktiyozis düşünülmedi. Hastaların %55,5'inde prematürite, %11,1'inde solunum yetmezliği gözlenmiştir. Literatürle uyumlu olarak yoğun bakımda kaybedilen bebeklerin üçü de prematüreydi, ikisi nozokomiyal sepsisten biriyse solunum yetmezliğinden kaybedildi. Ülkemizden de yenidoğan döneminde kaybedilen ağır iktiyozisli vakalar bildirilmiştir (13,14). Bu hastalıklara bağlı vücutta şekil bozukluğu

gelişebileceği ve ciddi psikososyal sorunlara yol açabileceği için erken tanı hastalığın seyrini ve prognozunu belirlemek ve hasta bebeklere ve ailelerine psikososyal destek sağlamak için önemlidir. Dikkatli bakımla hastaları sorunsuz yaşatmak mümkündür. Tanı alan bebeklerin ailelerine genetik danışma verilerek tekrarlayan gebeliklerinde prenatal dönemde tanı konmasının sağlanması özellikle yenidoğan döneminde ölümcül seyreden tiplerinin yönetimi açısından oldukça faydalı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Morelli JG. Disorders of keratinization. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*. 18th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 2007: 2708-2714.
2. Vahlquist A, Ganemo A, Virtanen M. Congenital ichthyosis: an overview of current and emerging therapies. *Acta Derm Venereol* 2008; 88: 4-14.
3. Bousema M, van Diggelen O, van Joost T, Stolz E, Naafs F. Ichthyosis: reliability of clinical signs in the differentiation between autosomal dominant and sex-linked forms. *Int J Dermatol* 1989; 28: 240-242.
4. Smith FJ, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, Sandilands A, Campbell LE, Zhao Y, et al. Loss-of-function mutations in the gene encoding filaggrin cause ichthyosis vulgaris. *Nat Genet* 2006; 38: 337-342.
5. Elias P, Crumrine D, Rassner U, Hachem J-P, Menon GK, Man W, et al. Basis for abnormal desquamation and permeability barrier dysfunction in RXLI. *J Invest Dermatol* 2004; 122: 314-319.
6. Richard G. Molecular genetics of the ichthyosis. *Am J Med Genet* 2004; 15: 32-44.
7. Ganemo A, Pigg M, Virtanen M, Kukk T, Raudsepp H, Rossmann-Ringdahl I, et al. Autosomal recessive congenital ichthyosis in Sweden and Estonia: clinical, ultrastructural and genetic findings in 83 patients. *Acta Derm Venereol* 2003; 83: 24-30.
8. Huber M, Rettle I, Berbasconi K, Frenk E, Lavrijsen S, Ponc M, et al. Mutations of keratinocyte transglutaminase in lamellar ichthyosis. *Science* 1995; 267: 525-528.

9. Lefevre C, Bouadjar B, Karaduman A, Jobard F, Saker S, Ozguz M, et al. Mutations in *ichthyin* a new gene on chromosome 5q33 in a new form of autosomal recessive congenital ichthyosis. *Hum Mol Genet.* 2004; 13: 2473–2482.

10. Akiyama M, Sugiyama-Nakagiri Y, Sakai K, McMillan JR, Goto M, Arita K, et al. Mutations in lipid transporter *ABCA12* in harlequin ichthyosis and functional recovery by corrective gene transfer. *J Clin Invest* 2005; 115: 1777–1784.

11. Smith FJD. The molecular genetics of keratin disorders. *Am J Clin Dermatol* 2003; 4: 347–364.

12. Schmuth M, Yosipovitch G, Williams ML . Pathogenesis of the permeability barrier abnormality in epidermolytic hyperkeratosis. *J Invest Dermatol* 2001; 117: 837–847.

13. Tarım E, Bağış T, Bulgan E, Ergin T, Kuşçu E. Harlequin fetus. *Perinatoloji Dergisi* 2002; 10: 38-39.

14. Erdeve ŞS, Türkoğlu Ö, Can Ö, Astarıcı HM, Tıraş Ü. Harlequin iktiyozis: bir olgu sunumu. *Gülhane Tıp Dergisi* 2007; 49: 52-54.