

# Epidermolizis Bülloza ve Pylor Atrezisi

## Epidermolysis Bullosa and Pyloric Atresia

Şenol Şentürk<sup>1\*</sup>, Gülşah Balık<sup>2</sup>, Figen Kır Şahin<sup>3</sup> Mehmet Kağıtçı<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, 53020, Rize. Türkiye

<sup>2</sup>Avrasya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Ebelik Bölümü, Ortahisar. Trabzon

<sup>3</sup>Özel Medical Park Gaziosmanpaşa Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Merkezi, Gaziosmanpaşa, İstanbul

**Anahtar sözcükler:** Epidermolizis

Bülloza, Büllöz Deri Hastalıkları,  
Vezikülobüllöz Deri Hastalıkları,

**Key Words:** Epidermolysis Bullosa,  
Bullous Skin Diseases, Vesiculobullous  
Skin Diseases,

\***Sorumlu Yazar:** Mehmet KAĞITCI:

<sup>1</sup>Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Tıp  
Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum  
Anabilim Dalı,

**E-mail:** mehmetkagitci1@hotmail.com

**Tel:** (+90) 505 316 28 90

**Başvuru Tarihi :** 2022-12-24

**Kabul Tarihi :** 2023-02-09

### Özet

Epidermolysis bullosa, genellikle otozomal dominant veya resesif genetik geçişli bir sendrom olmakla birlikte; daha az oranda sporadik vakalar halinde de görülebilir. Özellikle aile anamnezi bilinmeyen vakalarda; gestasyonel dönemde epidermolysis bullosa tanısı koymak oldukça güçtür. Gestasyonel dönemde ultrasonografide; gastrik dilatasyon, polyhidroamnios ve amniotik sıvıda ekojenite görülmesi halinde epidermolysis bullosa sendromunun varlığını düşünmek gecikmiş tanıları önleyebilir. Epidermolysis bullosa sendromu şüphesinde; fetüste karyotipleme yapılması, maternal serumda alfafetoprotein seviyesinin ölçülmesi ve amniotik sıvıda asetilkolinesteraz bakılması tanıda yardımcı olabilir. Bizim vakamızda, gestasyonel 32. gebelik haftasında gastrik dilatasyon ve polihidroamnios varlığı saptadık ve aile anamnezi olmayan olgumuzda epidermolysis bülloza sendromu varlığından şüphelendik. Bu vaka sunumumuzda; 32. gestasyonel haftada yapılan ultrasonografi ile gastrik dilatasyon ve polihidroamnios saptanıp ve epidermolizis bülloza tanısından şüphelenilen hastanın neonatal dönemdeki tanısını ve hastalığın prognozunu bildirmeyi hedefledik.

### Giriş

Epidermolizis bullosa, ilk olarak 1886 yılında Koebner tarafından tanımlanmıştır. Spontan veya minör travmalar sonrası ciltte ve mukozada erozyonların görüldüğü oto-immun bir hastalık olarak tanımlanabilir (1).

Kronik bir hastalık olan epidermolizis büllozanın, görülme sıklığının ülkelere göre farklılık gösterdiği bildirilmiştir. Amerika Birleşik Devletlerinde 12-13 bin epidermolizis bullosa tanılı hasta bulunduğu saptanırken genel olarak; epidermolizis bullosa görülme oranının her yeni doğan bir milyon bebekte 7 ile 50 arasında değişebilen sayılarda olabileceği gözlenmiştir.

Epidermolizis bullozanın 30'dan fazla subtipi olmakla birlikte immun floresans veya elektron mikroskopi ile üç esas tipi tanımlanmış ve 2008 yılında sendromun tanımlanması için yeni bir klasifikasyon yapılmıştır. Epidermolizis bullozanın, derideki strüktürel seviyelerine göre tanımlanan esas fenotipleri; epidermolizis bullosa simplex, junctional epidermolizis bullosa, and dystrophic epidermolizis bullosa olarak kabul edilmiştir. Epidermolizis bullosa simplex tipinde; lezyonlar derinin epidermis tabakasında görülürken; junctional formda epidermin dermoepidermal junctiondan ayrıldığı lokalizasyonda ve dystrophic formda ise lezyonlar papiller dermiste gelişir (1,2)

Spontan veya travma sonrası büllöz lezyonların geliştiği bu kronik hastalıkta genellikle lezyonlar travmaya sık maruz kalan eller, ayaklar, dizler, dirsekler, kollar ve saçlı deri gibi bölgelerde görülür. Bu sendromda subtiplerine göre farklı komplikasyonlar farklı oranlarda görülmekle beraber; el ve ayak parmaklarında yapışıklıklar, milia oluşumu, gelişme geriliği, anemi, kaşeksi, dolaşım yetersizliği, eklemlerde fleksiyon kontraktürleri, tırnak yitimleri, mukozal erozyonlar ve buna bağlı gastrointestinal motilite ve absorpsiyon bozuklukları, hastalığın zemininde gelişebilen squamöz hücreli deri kanserleri gelişebilecek komplikasyonlar

arasında sayılmıştır (3). El ve ayak parmaklarının tutulumu bütün tiplerde görülebilmekle birlikte, tırnak tutulumunun distrofik tipe daha özgül olması bazı komplikasyonların bazı subtiplerde daha sık görülmesine örnek olarak verilebilir. Vakaların özellikle perinatal dönemde gelişen sepsis ve pnömoni sonrası kaybedildiği görülmüştür (3,4). Epidermolizis bullosanın tanısında; ayrıntılı klinik öykü alınması, fizik muayene, lezyondan kültür alınıp Gram ve Giemza ile boyama ve eğer viral enfeksiyon şüphesi varsa Tzank smear alınması kural olarak kabul edilmiştir. Epidermolizis bullosa ve tiplerini saptamada; immunflorasan boyama, elektron mikroskopi ve bazı laboratuvar tekniklerin kullanılmasının katkı sağlayacağı düşünülür (5).

Gestasyonel dönemde; özellikle ailede epidermolizis bullosa tanısı yoksa bu sendromdan şüphelenmek ve tanı koymak güçtür. Ancak gebelik esnasında yapılan ultrasonografide gastrik dilatasyon ve polihidroamnios görülmesi durumunda epidermolizis bullosa sendromu varlığından şüphelenilmesi gerektiği ve özellikle üçüncü trimesterde amniotik sıvının ekojen olmasının epidermolizis bullosa tanısını destekleyebileceği bildirilmiştir (6,7,8). Bu vaka sunumumuzda; 32. gestasyonel haftada yapılan ultrasonografi ile gastrik dilatasyon ve polihidroamnios saptanıp ve epidermolizis bullosa tanısından şüphelenilen hastanın neonatal dönemdeki tanısını ve hastalığın prognozunu bildirmeyi hedefledik.

### Vaka takdimi

İki gebelik ve bir canlı doğum hikayesi bilinen, 26 yaşındaki gebe gestasyonel 32. haftada yapılan ultrasonografisinde fetüste anomali olabileceği düşünülerek kliniğimize yönlendirilmiş. Hastanın, öz geçmişinde gestasyonel diyabetes mellitus, hipertansiyon, preeklampsi veya eklampsi, diyabetes mellitus tip 2 varlığı ve sürekli ilaç kullanım öyküsü olmadığı öğrenildi. Şu an yaşayan çocuğunun sağlık problemi olmadığı ve ailede genetik geçişli hastalık varlığı açısından sorgulandığında, genetik geçişli hastalık anamnezi alınamadı. Gebenin yapılan fizik muayenesinde ve laboratuvar testlerinde patolojik bulgu saptanmadı. Gebenin daha önce yapılan diğer laboratuvar testleri incelendiğinde TORCH, Alfafetoprotein, tiroit fonksiyon testlerinde patolojik bulguya rastlanmadı. Fetüste anomali varlığı şüphesi ile gelen gebeye detaylı obstetrik ultrasonografi yapıldı ve ultrasonografik muayenesinde fetüste gastrik dilatasyon ve polihidroamnios tespit edildi (Şekil 1). Normal gebelik takibine alınan hastada, gestasyonel 38. haftada uterus kontraksiyonlarının başladığı saptandı ve gebe hospitalize edildi. Gebenin takibi esnasında; fetal distress gelişmesi nedeniyle acil olarak sezaryan operasyonu yapıldı ve 3050 gram ağırlığında erkek bebek doğurtuldu.



Şekil 1. Antenatal ultrasonografide fetüste gastrik dilatasyon.

Yeni doğanın fizik muayenesinde; dış görünüşünde yüz, ağız içi, kulaklar, parmak uçları ve ekstremitelerde büllöz lezyonlar olduğu ve tüm tırnaklarda distrofi varlığı tespit edildi. El ve ayak eklem katlantı yerlerinde gelişen büller eklem üzerlerindeki derilerin yapışıklığına neden olmuştu ve bu bölgelerde fleksiyon kontraktürleri mevcut idi (Şekil 2).



Şekil 2. Epidermolizis Bullosa Tanılı Yenidoğanda Fleksiyon Kontraktürleri

Yeni doğana, tanı koyabilmek ve tedavi uygulayabilmek için pediatrist ve dermatolog tarafından değerlendirildi. Cilt biyopsisinin immunfloresans ile incelenmesi sonucunda strüktürel lezyonların papiller dermiste olduğu görüldü. Tırnak distrofisi ve papiller dermiste lezyon varlığının özellikle epidermolizis büllozanın distrofik subtipinde görülebileceği düşünülerek dystrofik epidermolizis büllosa tanısı konuldu. Kliniğimizde, elektron mikroskopu bulunmadığından tip IV kollogen eksikliği gösterilemedi. Dystrofik epidermolizis büllosa tanısı varlığında; infantlarda pylor atrezisi de görülebileceğinden abdominal görüntüleme yapıldı. İnfanta özofagus- mide-duodenum grafisi yapıldığında pylor atrezisi tespit edildi ve pediatrik cerrahi tarafından değerlendirilerek operasyon kararı verildi (Şekil 3).



Şekil 3. Epidermolizis Bullosa Tanılı Yenidoğanda Pylor Atrezisi ve Gastrik Dilatasyon.

İnfantta, dystrofik epidermolizis büllosa tanısı nedeniyle immun yetersizlik olabileceği ve bülöz lezyonlarda enfeksiyon gelişebileceği, sıvı-elektrolit dengesizliği düşünülerek preoperatif hazırlıkları tamamlanan infant postpartum 7. gün pylor atrezisi nedeniyle opere edildi. Operasyon sonrası yoğun bakım ünitesinde takip edilen infant destekleyici tedavi ve yoğun antibiyoterapi almasına rağmen postoperatif 6.gün sepsis nedeniyle yaşamını kaybetti.

## Tartışma

Epidermolizis bullosa, infantlarda klinik olarak primer neonatal pemfigus ile ilişkili oto-immun bir hastalıktır. Gebelik esnasında; plasenta yolu ile anneden bebeğe geçen pemphigus IgG antikorlarının bu hastalığa neden olabileceği bildirilmiştir. Gebe kadındaki antikorların seviyelerinin, biyomarker olarak kullanılamayacağı ancak hastalığın prognozunu ve ciddiyetini göstermede önemli olabileceği düşünülmüştür. Bazı vaka bildirimlerinde; gebe kadında yüksek antikor titrelerinin prematüre doğum ve ölü doğumla ilişkisi gösterilmiştir. Genetik geçişli ve oto-immun bir hastalık olan epidermolizis bullosanın etyo-patogenezinde gebelik esnasında geçirilen enfeksiyonlarında rol alabileceği kabul edilmiştir. Staphylococcus aureusun A veya B exfoliative toksinin, bu sendromla birlikteliğine sık rastlanılmıştır. Bu toksinlerin; süper antijen ve T cell hücreleri aktive ederek proteolizisi ve epidermis boyunca ayrılan granüller tabakaya antijenlerin bağlanmasını indüklediği gözlemlenmiştir (9).

Bu sendromda; etiyolojik faktörlere ve subtiplere bağlı olarak hastalık semptomları ve komplikasyonlar farklılık gösterebilir. Epidermal bullosanın, junctional epidermolizis bullosa (JEB) fenotipi; otozomal resesif geçişlidir. Epidermal bazal membranın lamina lucida'sı blister formasyonundadır. JEB, etyo-patogenezinin araştırılan çalışmaları; ITGA6 or ITGB4 genlerin kodladığı integrin  $\alpha$ -6 veya  $\beta$ -4 subunitinin hastalık gelişimine katkısını göstermişlerdir. Klinik olarak; pilor atrezisinin görüldüğü JEB tanılı vakalarda erken müdahaleye rağmen mortalitenin yüksek olduğu saptanmıştır (10).

Epidermolizis bullosanın, epidermolizis bullosa simplex fenotipinde cytokeratin 5 ve 14, plectin, integrin  $\alpha$ 6 önemli rol oynar. Plectin ve integrin  $\alpha$ 6 $\beta$ 4 düşüklüğü durumunda JEB'de olduğu gibi pilor atrezisi görülebileceği ve bu fenotipte muskular distrofinin çok nadir vakalar halinde görülebileceği bildirilmiştir (11,12).

Dystrofik epidermolizis bullosanın gelişimine ise; tip VII kollogeni kodlayan gendeki mutasyonun neden olduğu ve dystrofik epidermolizis bullosa tanılı vakaların birçoğunda tip VII kollojenin eksikliğinin saptandığı izlenmiştir. Hastalarda; dystrofik epidermolizis bullosa tanısı varlığında tip VII kollojenin eksik saptanması hastalığın resesif geçişli olması dışında, ciddi ve generalize hastalık gelişimi ile ilişkili bulunmuştur. Tip IV kollogene karşı antikor reaksiyonunun papiller dermiste görülmesi dystrofik epidermolizis bullosa tanısını desteklediği fikri kabul görmüştür (13). Bizim vakamızda, gestasyonel dönemde yapılan ultrasonografide, gastrik dilatasyon ve polihidroamnios saptanmış olmamız epidermolizis bullosa sendromu varlığını düşündürdü. Ancak ailede epidermolizis bullosa tanısı olmaması ve gebeliğin 32. gestasyonel haftası gibi geç bir dönemde bu patolojilerin saptanması dışında ailenin onay vermemesi üzerine gestasyonel dönemde, fetüste genetik karyotipleme yapılmadı. Neonatal dönemde yapılan fizik muayenede özellikle; tırnaklarda distrofi, eller ve ayaklarda saptanana büllöz lezyonların ön planda olması ve yeni doğanda pilor atrezisi saptanması epidermolizis bullosanın dystrofik fenotipinin varlığını destekliyordu. Kesin tanı koyabilmek amacıyla cilt biyopsisi yapıldı. Yapılan deri biyopsisinin immunfloresan incelemesinde; papiller dermiste strüktürel lezyonların görülmesi üzerine; vakamıza epidermolizis bullosa dystrofica tanısını koyduk.

Epidermolizis bullosa tanısında klinik bulgular ve fizik muayene çok önemli yere sahiptir. Laboratuvar incelemesinde, tanı ve sınıflama için öncelikli olarak kullanılması gereken tekniğin elektron mikroskopisi olması önerilmiştir. Ancak çok az merkezde elektron mikroskopisi bulunduğundan bu tekniğin kullanılmasına nadir rastlanır. Biz de vakamızda, tanı amacıyla elektron mikroskopisini kullanamadık, fizik muayene, klinik bulgular ve ışık mikroskopisi kullanarak tanı koyduk.

Epidermolizis bullosanın spesifik tedavisi yoktur ve hastalara destekleyici tedavi uygulanır. Hastalarda büllöz lezyonlar nedeniyle enfeksiyon riski ve immun yetmezlik nedeniyle pnömoni gelişme riski artar ve genelde sıvı elektrolit dengesi bozulur. Strüktürel lezyonlar fleksiyon kontraktürlerine neden olabilirler. Ayrıca; pilor atrezisi gibi hastalığa özel patolojilerin cerrahi olarak düzeltme gerekliliği vardır. Bizim vakamızda da, mevcut pilor atrezisini düzeltmek amacıyla cerrahi operasyon uygulandı ve vakamızda sepsis gelişti. Yoğun antibiyoterapi ve destek tedavisine rağmen hastamız yaşamını kaybetti.

Genetik araştırmanın ve elektron mikroskopisinin daha yaygın kullanımıyla epidermolizis bullosa tanısı koymanın dışında; epidermolizis bullosa gelişme riski olan vakaları öncesinde tahmin edebilir ve prognoz hakkında bilgi sahibi olabiliriz. Bu durum; morbidite ve mortalite riskinin yüksek olduğu bu sendromda neonatal

dönemde erken tedavi ve müdahale şansını arttırarak prognoza ve surviye olumlu katkı sağlayabileceği kanısındayız.

## Sonuç

Epidermolizis büllosa, nadir görülen bir sendrom olmakla birlikte komplikasyon riskinin yüksek olduğu bir hastalıktır. Bu nedenle; bu sendrom multidisipliner yaklaşım gerektirir. Hastaların, jinekolog, pediatrist, pediatrik cerrahi ve plastik cerrahisi tarafından takip ve tedavi edilmesi önerilir. Morbidite ve mortalitenin yüksek olduğu bu sendromun erken teşhis edilmesi önemlidir. Bu nedenle; epidermolizis büllosa tanısı konulduğunda aile taraması yapılmasının ve genetik geçişli vakaların saptanması gerektiğini düşünüyoruz.

## Kaynaklar

- 1- Lanschuetzer CM. Classification and molecular basis of hereditary epidermolizis bullosa. In: Fine JD, Hintner H, editors. Life with Epidermolizis Bullosa (EB). Austria: Springer Wien-New York; 2009.
- 2- Fine JD, Eady RA et al. The classification of inherited epidermolizis bullosa (EB): Report of the Third International Consensus Meeting on Diagnosis and Classification of EB. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58:931-50.
- 3- Fine JD, Johnson LB et al. Gastrointestinal complications of inherited epidermolizis bullosa: cumulative experience of the National Epidermolizis Bullosa Registry. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;46(2):147-58.
- 4- Fine JD, Eady RA et al. The classification of inherited epidermolizis bullosa (EB): Report of the Third International Consensus Meeting on Diagnosis and Classification of EB. *J Am Acad Dermatol* 2008;58(6):931-50.
- 5- Yiasemides E, Walton J et al. A comparative study between transmission electron microscopy and immunofluorescence mapping in the diagnosis of epidermolizis bullosa. *Am J Dermatopathol*. 2006;28:387-94.
- 6- Ardaens Y. Pathologie de la paroi et du contenu abdominal. In *Echographie en pratique obstétricale*, Robert Y, Gu'erin du Masgen'et B, Ardaens Y (eds). Masson: Paris, 2000; 269–284.
- 7- Okoye BO, Parikh DH et al. Pyloric atresia: five new cases, a new association, and a review of the literature with guidelines. *J Pediatr Surg* 2000; 35: 1242–1245.
- 8- Petrikovsky B, Schneider EP et al. Clinical significance of echogenic amniotic fluid. *J Clin Ultrasound* 1998; 26: 191–193.
- 9- Konefał H, Gawrych E et al. (Congenital epidermolizis bullosa--a case report). *Ginekol Pol*. 2012 Oct;83(10):792-4.
- 10- Nakano A, Pulkkinen L et al. Epidermolizis bullosa with congenital pyloric atresia: novel mutations in the beta-4 integrin gene (ITGB4) and genotype/phenotype correlations. *Pediatr Res* 2001; 49: 618–626.
- 11- Koss-Harnes D, Høyheim B et al. A site-specific plectin mutation causes dominant epidermolizis bullosa simplex ogna: two identical de novo mutations. *J Invest Dermatol*. 2002;118:87-93.
- 12- Pfindner Ellen G, Lucky Anne W. Epidermolizis bullosa with pyloric atresia. In: Gene Reviews. Initial Posting: August 21, 2006. Last Update: October 4, 2007.
- 13- Pfindner EG, Lucky AW. Dystrophic Epidermolizis Bullosa. In: GeneReviews. Initial Posting: August 21, 2006.: October 4, 2007.



## Abstract

Although epidermolysis bullosa is usually an autosomal dominant or recessive genetic inherited syndrome; it can also be seen in sporadic cases at a lesser rate. Especially in cases with unknown family anamnesis; it is quite difficult to diagnose epidermolysis bullosa during the gestational period. In ultrasonography during the gestational period; in case of gastric dilatation, polyhydramnios and echogenicity in amniotic fluid, considering the presence of epidermolysis bullosa syndrome may prevent delayed diagnosis. In the suspicion of epidermolysis bullosa syndrome; karyotyping the fetus, measuring the alfafetoprotein level in maternal serum and acetylcholinesterase in amniotic fluid may help in the diagnosis. In our case, we detected gastric dilatation and polyhydramnios at the 32nd gestational week, and we suspected the presence of epidermolysis bullosa syndrome in our case who had no family history. In this case report; We aimed to report the diagnosis in the neonatal period and the prognosis of the patient, whose gastric dilatation and polyhydramnios were detected by ultrasonography at 32 weeks of gestation and the diagnosis of epidermolysis bullosa was suspected.



### Address