



YENİDOĞAN DÖNEMİNDE İNCONTINENTIA PIGMENTİ (BLOCH-SULZBERGER SENDROMU): OLGU SUNUMU (ÜÇ OLGU)

INCONTINENTIA PIGMENTI (BLOCH-SULZBERGER DISEASE) IN NEONATAL PERIOD: CASE REPORT (THREE CASES)

Meşe TİMUR¹ Dizdarer CEYHUN¹ Özcan TUĞRUL¹ Yener HALE¹ Evrengül HAWA¹
Aktaş SAFİYE² Ortaç RAGİP²

Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Alsancak, İzmir

Venidoğan ve Prematüre Kliniği

²Patoloji Bölümü

Anahtar kelimeler: incontinentia pigmenti, yenidoğan.

Key Words: incontinentia pigmenti, neWborn

ÖZET

Incontinentia Pigmenti (Bloch Sulzberger Hastalığı) X'e bağlı dominant geçiş gösteren, ektodermal ve mezodermal kökenli organ tutulumlu bir hastalıktır. Klinikte değişik cilt ve organ tutulumları ile seyreder. Sitogenetik çalışmalarda Xp11 (IP1) ve Xq28 (IP2) de kırılma ve NEMO (NF kappa B Essential Modulator) gen mutasyonu da bu hastalarda gösterilmiştir. Klinik özelliklerin %95'i kızlarda görülür. Erkekler için prenatal dönemde öldürücüdür. Bu yazıda son bir yıl (2002) içerisinde kliniğimizde görülen üç incontinentia pigmenti olgusu ile konu hakkındaki güncel gelişmeler bildirilmektedir.

SUMMARY

incontinentia Pigmenti (Bloch Sulzberger Disease) is a X linked dominant disease involves ectodermal and mesodermal tissues. Presentation of disease is with skin lesions in neWborn period. Cytogenetic studies revealed breakage Xp11 (IP1) and Xq28 (IP2) and NEMO (NF kappa B Essential Modulator) gene mutation has already shown. Ninetyfive percent of affected patients are female. It is lethal for males in prenatal period. We present three newborn baby with incontinentia pigmenti diagnosed in a year period.

GİRİŞ

Incontinentia Pigmenti (Bloch Sulzberger Hastalığı) histopatolojik olarak melaninin epidermal bazal hücrelerde ve üst dermişin melanofajlarında inkontinensi (tutulamaması) sonucu meydana gelen klinik tablonun adıdır. Nadir, X'e bağlı dominant geçiş gösteren, ektoder-mal ve mezoder-mal kökenli organ tutulumlu bir hastalıktır (1). Genin rast-

lantisal inaktivasyonu sonucu oluşan fonksiyonel mozai-sim sorumlu tutulmaktadır. Sitogenetik çalışmalarda Xp11 (IP1) ve Xq28 (IP2) de kırılma gösterilmiştir. NEMO (NF kappa B Essential Modulator) gen mutasyonu da bu hastalarda gösterilmiştir (2). Klinik özelliklerin %95'i kızlarda görülür. Erkekler için prenatal dönemde öldürücüdür. Yaşayan erkek vakalarda NEMO stop kodon mutasyonu söz konusudur (3). Bu yazıda son bir yıl (2002) içerisinde kliniğimizde görülen üç incontinentia pigmenti olgusu ile konu hakkındaki güncel gelişmeler bildirilmektedir.

Yazışma adresi, Meşe TİMUR, Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Alsancak, İzmir
Makalenin geliş tarihi: 27. 03, 2003; Kabul tarihi: 12. 09.2003

OLGU 1

Oniki günlük kız bebek sarılık, bacaklarında lekeler olması nedeni ile hastanemize başvurdu. Özgeçmişinde gestasyonel diyabetli annenin ilk gebeliğinden, zamanında, makrozomi nedeniyle sezeryan ile doğum öyküsü vardı akrabalık ve ailevi hastalık mevcut değildi. Geliş fizik muayenesinde ağırlık: 4500 gr (97p), boy: 53 cm (75p), baş çevresi 34 cm (25p), dizlere kadar ikterik görünümde, tüm vücutta yaygın makülopapüler, eritemli plaklar vardı (Resim 1). Kardiyovasküler sistem muayenesinde sternum solunda 2. interkostal aralıkta 2/6' sistolik ejeksiyon üfürüm saptandı. Diğer sistem bulguları ve yenidoğan refleksleri olağandı. Laboratuvar incelemelerinde; Grup ve Rh uygunsuzluğu yok, hemogram ve periferik yaymada özellik yok, biyokimyasal değerleri normal, enfeksiyon kriterleri negatif, ekokardiyografide sekundum atrial septal defekt ve restrikte patent duktus arteriosus saptandı.



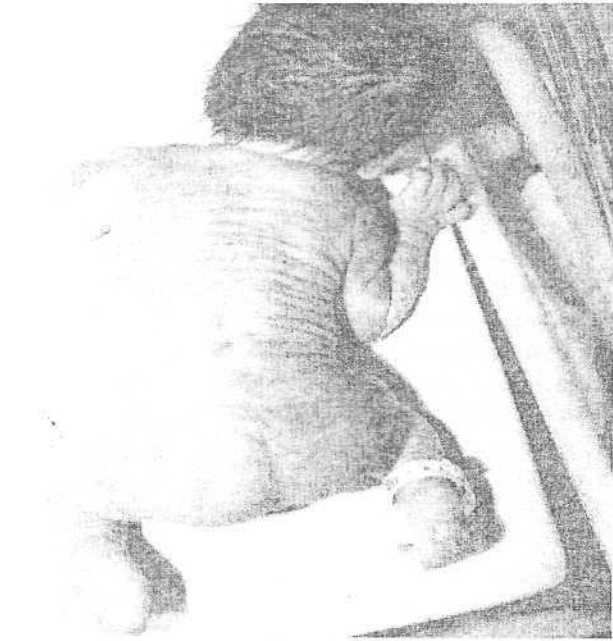
Resim 2. Tüm vücutta ikterik görünümde, yer yer kurutlu, püstüllü makülopapüler, eritemli plaklar

OLGU 3

Oniki günlük kız bebek, tüm vücutta doğumdan beri var olan kırmızı lekeler nedeni ile başvurdu. Özgeçmiş ve soygeçmişinde özellik yoktu. Geliş fizik muayenede ağırlık 3200 gr (50p), boy: 51cm(50p), başçevresi: 34cm (50p), ciltte özellikle bacaklarda yerleşmiş, eritemli zeminde vezikül-bül içeren, eski bül yerleri hiperpigmente, kurutlanmış verrüköz görünümlü lezyonlar mevcuttu (Resim 3). Diğer sistem bulguları ve yenidoğan refleksleri olağan ve laboratuvar değerleri normal olarak saptandı.



Resim 3. Ciltte özellikle bacaklarda yerleşmiş, eritemli zeminde vezikül-bül içeren, eski bül yerleri hiperpigmente, kurutlanmış verrüköz görünümlü lezyonlar



Resim 1. Vücutta yaygın makülopapüler, eritemli plaklar

OLGU 2

Yetmiş iki saatlik kız bebek sarılık nedeni ile başvurdu. Özgeçmiş ve soygeçmişinde özellik yoktu. Geliş fizik muayenesinde ağırlık: 2650 gr (3-1 Op), boy: 50cm (25-50p), baş çevresi: 32,5cm (3-1 Op). Tüm vücut ikterik görünümde, yer yer kurutlu, püstüllü makülopapüler, eritemli plaklar mevcut (Resim 2). Fizik muayenede sternum solu, 3. interkostal aralıkta 1/6 sistolik üfürüm dışında diğer sistem bulguları ve yenidoğan refleksleri olağandı. Rh uygunsuzluğu ve D.Coombs (+) olan olguya kan değişimi yapıldı. Ekokardiyografik değerlendirmede kalp normal olarak değerlendirildi.



Resim 4. Epidermiste yüzeyde eozinofilleri içeren vezikül ve eozinofilik spongiöz izlenmektedir.

Deri biyopsisi patoloji raporları sonucunda tüm olgularda ortokeratotik, hiperkeratoz, yer yer düzensiz akantoz yanısıra epidermiste eozinofilik, spongiöz ve diskeratotik hücreler izlendi. Papiller dermişte serbest melanin granülleri, eozinofilden zengin hücre infiltrasyonu izlendi. Bulgular inkontinentia pigmenti ile uyumlu bulunarak tanıları kesinleşti (Resim 4).

TARTIŞMA

Incontinentia Pigmenti klinikte çok çeşitli deri, saç, diş, göz, tırnak ve santral sinir sistemi anomalilerine yol açabilmektedir (4-9). Deri lezyonları dört faza ayrılır, fazların tümünün aynı hastada görülme zorunluluğu yoktur.

Birinci fazda (büllöz evre) lezyonlar doğumda varolabilir veya doğumdan sonraki birkaç hafta içinde ortaya çıkar. Eritematöz lineer çizgiler ve veziküöz plaklar özellikle ekstremiteerde görülür. Gövde de benzeri dairesel lezyonlar vardır. Bunlar Herpes simplex, mastositis ve büllöz empetigo lezyonları ile karışabilir; ancak lineer çizgilenme ayırıcı özelliktir. Üçüde yenidoğan döneminde tanı alan olgularımızda birinci faz lezyonları kurutlu, püstüllü makülopapüler lezyonlar, eritemli plakalar özellikle üçüncü olguda ise vezikül-bül içeren lezyonlar hakimdi, enfektif süreçlerden klinik ve kültürlerde üreme olmaması ile uzaklaşıldı.

Birinci fazda histopatopatolojik olarak epidermal ödem eozinofillerce infiltrate intraepidermal veziküller gözlenir. Eozinofiller ayrıca komşu epidermis ve dermişi infiltrate ederler. Olgularımızda ortokeratotik, hiperkeratoz, akantoz, epidermiste eozinofilik, spongiöz ve diskeratozla bir-

likte dermişte serbest melanin granülleri, eozinofil infiltrasyonu izlendi. Kan eosinofil değerleri normal sınırlarda idi. Ayrıca defektif nötrofil kemotaksisi saptanmıştır.

Hastalığın bu ilk fazı genellikle hayatın dördüncü ayı civarında geride kalmaya başlar. Ancak çocukluğun febril hastalıkları esnasında hafif, kısa süreli veziküler döküntü atakları olabilir. İlk iki olgumuzun cilt bulguları bu fazda idi.

İkinci fazda (verrüköz evre) alt ekstremitelelerdeki veziküller kuru ve hiperkeratotik verrüköz plakları oluştururlar. Üçüncü olgumuzda da saptanan bu bulgular olgunun diğer bulguları ile bir ve ikinci devre arasında olduğunu düşündürmektedir. Bu plaklar nadiren gövde ve yüzde görülürler ve altıncı ay civarında gerilemeye başlarlar. Epidermal hiperplazi, hiperkeratozis ve papillamatozis karakteristiktir. Son olgumuzun cilt bulguları ağırlıklı olarak bu fazdadır.

Üçüncü faz (pigmenter faz) incontinentia pigmentinin dönüm noktasıdır. Genellikle haftalar ve aylar içinde gelişir, ilk 2 faz üzerine gelişebildiği gibi doğumda da varolabilir ya da en sık görüldüğü şekilde doğumdan sonraki ilk birkaç hafta içinde gelişir. Hiperpigmentasyon ekstremitelere göre gövdede daha sık görülür. Makuler halkalar, retikülasyon, beneklerle lineer çizgilenmeler karakteristiktir. Aksilla ve kasık bölgeleri değişmez olarak tutulmuştur. Tutulan bölgeler için veziküller ve siğilimsi ön lezyonların varlığı şart değildir. Bunlar erken ergenlik döneminde solmaya başlarlar ve genellikle onaltıncı yaşta yok olmuşlardır. Bazen pigmentasyon kasık bölgesinde kalıcı olabilir. Lezyon, histopatolojik olarak melaninin epidermal bazal hücrelerde ve üst dermişin melanofajlarında inkontinensi (tutulmaması) sonucu vakuolar dejenerasyon gösterir.

Dördüncü fazda (atretik evre) hipopigmente, kılsız, anhidrotik lezyonlar incontinentia pigmentinin geç manifestasyonları olarak ortaya çıkarlar ve bunlar üçüncü fazın hiperpigmente lezyonları geçmeye başlamadan da ortaya çıkabiliyorlar. Lezyonlar özellikle bacakların alt kısmında, fleksör yüzeylerde ve daha az sıklıkla gövdede ve kollarda görülürler. Deride ayrıca yama tarzı pigmentleşme / cafe au lait lekeleri, yama tarzı deri atrofisi büller veya veziküller hiperkeratozis, diffüz veya lokal olabilen alopesi, skar bırakabilir ve en sık verteks yerleşimlidir, % 40 olguda görülebilir. Saçlar mat, kırılğan ve kaba görünümde olabilirler.

Incontinentia pigmenti'deki diğer klinik bulgular %80 vakada görülebilir, iskelet sisteminde boy kısalığı, kısa kol ve bacaklar, hemivertebra, hemiatrofi, kifoskolyoz görülebilir. Dişlerin geç çıkması, yetersiz dişleşme, koni diş gibi anormal şekilli dişler, oligodonti, gibi dental

anomaliler yaşam boyu süregen olabilir. Motor ve bilişsel gelişme geriliği, epilepsi, mikrosefali, spastisite, paraliz gibi santral sinir sistemi bulguları hastalıklı çocukların üçte birinde bulunabilir. Göz bulguları olarak periferik neovaskülarizasyon, mikroftalmus, strabismus, mavi sklera, retina aplazisi, displazisi veya dekolmanı, optik sinir atrofi, katarakt, lens anomalileri ve retrolentiküler kitle %30 dan daha sıklıkla gözlenen oküler anomalilerdir. Bununla beraber %90'ın üstündeki vaka normal görüğe sahiptir. Oküler anomaliler ve santral sinir sistemi anomalileri oklüziv bir vaskülopatiyeye sekonder olabilir.

Tanı genellikle klinik bulgulara göre koyulmaktadır, biz tanımızı dermatoloji konsültasyonu sonrası deri biopsi sonuçları ile koyduk. Genetik çalışmaların hastanemizde yapılmaması olguların ekonomik kısıtlılıkları nedeni ile genetik çalışma yapılamamıştır. Büyük çocuk ve adolösanlardaki bazı lezyonlar için Wood Lambası incelemesi gerekebilir. Bulgular majör ve minör kriterlere ayrılmış ve teşhis kolaylığı sağlanmaya çalışılmıştır.

Majör kriterler:

Vücudun yüz dışında diğer herhangi bir yerinde beliren eritemi takip eden veziküller ve bunların genellikle çizgisel dizilimde olmaları. Bu veziküller haftalar içinde solarlar veya yerlerini yenileri alır. Hayatın ilk haftasından dört yaşına kadar sürer (1. evre), özellikle gövdede görülen ve genellikle sönen Blaschko çizgilerine uyan sirküler dizilimli hiperpigmente lezyonlar (4. aydan 16 yaşına kadar) (evre 3). Soluk, atrofik, kılsız, lineer çizgiler veya yama şeklinde alanlar (ergenlikten yetişkinliğe) (evre 4).

Minör kriterler:

Dişte hipodonti/anodonti, mikrodonti, anormal şekilli dişler, saçta alopesi, matlık, kaba görünümlü saçlar, tırnakta çukurlaşma, serbestleşirle, retinada periferik neovaskülarizasyon.

KAYNAKLAR

1. Berlin AE, Paller AS, Chan LS. Incontinentia pigmenti: a review and update on the molecular basis of pathophysiology. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: 169-87.
2. Shastri BS. Recent Progress In the genetics of incontinentia pigmenti (Bloch-Schulzberger syndrome). *J Hum Genet* 2000; 45:323-6.
3. Incontinentia pigmenti in a surviving male is accompanied by hypohidrotic ectodermal dysplasia and recurrent infection. *Am J Med Genet* 2001; 99:172-7.
4. Chan YC, Giam C. A retrospective study of incontinentia pigmenti seen at the National Skin Center, Singapore over a 10-year period. *Ann Acad Med Singapore* 2001; 4: 409-413.
5. Winterberg DH, van Tijn DA. Two neonates with vesicular skin lesions due to incontinentia pigmenti. *Ned Tijdschr Geneesk* 2001; 10: 2178.
6. Jean-Bapiste S, O'Toole EA, Chen M. Expression of eotaxin an eosinophil-selective chemokine, parallels eosinophil accumulation in the vesicobullous stage of incontinentia pigmenti. *Clin Exp Immunol* 2002; 127: 470-8.
7. KenWirk S. Survival of male patients with incontinentia pigmenti carrying a lethal mutation can be explained by somatic mosaicism or Klinefelter syndrome. *Am J Hum Genet* 2001; 6: 1210-7.
8. Curth HO, Warburton D. The genetics of incontinentia pigmenti. *Arch Dermatol* 1965; 3: 229.
9. Dufke A, Vollmer B, Kendziorra H. Hydrops fetalis in three male fetuses of female with incontinentia pigmenti. *Prenat Diagn* 2001; 12: 1019-21.

inkontinentia pigmenti için aile öyküsü olmayan bireyde tanı majör kriterlerden birinin varlığı ile koyulur. Minör kriterlerin varlığı teşhisi destekler veya olmamaları teşhis konusunda şüphe uyandırır. Soyağacında IP veya çoklu erkek abortus anamnezi olan bir vakada teşhis majör veya minör kriterlerin varlığına göre koyulur.

Klinik bulguların yanısıra yanında teşhiste yardımcı diğer analizler ise deri biyopsisi ve genetik çalışmadır. Anormal deri bölgesinden alınan biopsi örneklerinin ışık mikroskopu altında incelenmesi ile görülen IP'ya ait en karakteristik bulgu derimde serbest melanin granüllerinin varlığıdır. Bu durum hastalığa ismini veren pigment inkontinansıdır. Büllöz evrede (evre 1) epidermisdeki eozinofil infiltrasyonu ve vakuolizasyonu yine ışık mikroskopunda gözlenebilir. Ancak bu da hastalığa özgü değildir. Periferik kanda lökositoz ve %65'e varan eozinofili bulunabilir. Lökositozun nedeni tam olarak bilinmemektedir, ama hastalığın primer bulgusu olmaktan çok doku nekrozuna reaksiyon olarak gelişmesi muhtemeldir. Bizde olgularımızda tanıyı cilt bulguları, histopatolojik destek ve dermatoloji ile konsülte ederek koyduk.

Moleküler genetik testler ile Xp 11 (IP 1) ve Xq28 (IP 2) gen lokusunda 4. ve 10. exonlar arasını kaldıran bir delesyon saptanabilir. Mutasyona uğramış IP vakalarında NEMO/IKK gama geni gösterilmiştir (1, 2).

Bugün için IP'nin özel bir tedavisi yoktur. Kortikosteroidlerle veya sülfapiridinlerle sistemik tedavi genellikle yararlıdır. Deri lezyonları benign oldukları için eşlik eden diğer anomaliler özellikle göz, santral sinir sistemi ve dış patoloji yönünden multidisipliner takip edilmeleri gerekmektedir. Genetik danışma bu hastalığın ortaya çıkmasını engellemede etkili metottür.