

Tanınız Nedir? What is Your Diagnosis?

Sibel Ergin, Sibel Ersoy Evans

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Olgu

Yirmi üç yaşındaki annenin ilk gebeliğinden doğan bir haftalık kız hasta, hastanemiz pediatri bölümünde piyodermi ön tanısı ile intravenöz sulbaktam ampisilin tedavisi almakta iken deride çıkmaya devam eden içi su dolu kabarcıkları nedeni ile bölümümüzce konsülte edildi. Öyküden bu kabarcıkların doğuştan beri olduğu öğrenildi. Anne baba arasında akrabalık bulunmayan hastanın soygeçmişinde ailede benzer sorunu olan bulunmamaktaydı. Vital bulguları ve fizik muayenesi doğal olan hastanın dermatolojik incelemesinde, gövde ve ekstremitelerde ince deskuamasyon gösteren lineer

eritemli, hafif kalkık plaklar ve bu plaklar üzerinde vezi küllerin açılması ile oluşan ince deskuamasyon mevcuttu. Yatışı sırasında hiç ateşi olmayan ve genel durum bozukluğu bulunmayan hastanın lezyonlarının kendiliğinden gerilemesi ile almakta olduğu antibiyotik tedavisi kesilerek taburcu edilmesine karar verildi. Hasta iki hafta sonra oluşan yeni lezyonlar nedeni ile tekrar bölümümüze başvurduğunda dermatolojik muayenesinde ekstremitelerde lineer, Blaschko çizgilerini takip eden eritemli, yer yer hiperkeratotik plakları ve bu plaklar üzerinde gözlenen vezikülleri saptandı (Şekil 1-3). Hastanın taburcu olduktan bir süre sonra 5-10 saniye süren nöbet geçirdiği öğrenildi.



Şekil 1. Alt ekstremitelerde yerleşimli lineer hiperpigmente makül ve yamalar, hemorajik kurutlu veziküller



Şekil 2. Üst ekstremitelerde yerleşimli lineer hiperpigmente yamalar ve veziküller



Şekil 3. Alt ekstremitelerde posteriorunda Blaschko çizgilerine paralel yerleşimli lineer hiperpigmente yamalar

Tanı

Hastaya klinik bulguları ile inkontinensiya pigmenti (İP) tanısı konuldu. İP deri, santral sinir sistemi, göz ve iskelet sistemini etkileyebilen X'e bağımlı dominant geçişli bir genodermatozdur (1). X kromozomunda yerleşen nükleer faktör-κB (NF-κB) esansiyel modülatör (NEMO) geninde oluşan ve gen aktivitesinin yok olmasına neden olan mutasyonlar hastalığa yol açar. NF-κB aktivasyonu hücreleri tümör nekrozis faktör (TNF) ailesine mensup sitokinlere karşı korur, bu faktörün yok olmasına neden olan mutasyona sahip hücrelerde apoptoz gelişmesi ile İP'de gözlenen multisistemik hastalık tablosu ortaya çıkmaktadır. Homozigot erkek bireyler için letal bir durum olan İP hastalarının %97'si kadındır, literatürde hastalığın tanımlandığı 28 erkek hastada İP'nin Klinefelter sendromu (XXY genotipi) ile birliktelik gösterdiği veya mozaik formda bulunduğu gösterilmiştir (2). Hastalığa sahip olan kız çocuklar X kromozomunun rastgele inaktivasyonu (lyonizasyon) nedeni ile mutasyondan fonksiyonel mozaik olarak etkilenirler.

İP kütanöz lezyonları mutasyonu taşıyan hücrelerin klonal çoğalması ile izafi embriyonik göç çizgilerini ifade eden Blaschko çizgileri üzerinde yerleşir. İP'de klinik, aynı mutasyonu taşıyan aile bireyleri arasında bile hafif kütanöz tutulmadan ciddi nörolojik ve oftalmolojik sistem sekellerini içeren ağır tablolara kadar değişkenlik gösterebilir (3). İP'de kütanöz lezyonlar 4 ayrı klinik evrede karşımıza çıkar. Ayrı safhalardaki lezyonlar aynı anda görülebileceği gibi bazı safhalar hiç ortaya çıkmayabilir. Bu safhalar Tablo 1'de özetlenmiştir (1).

İlk gözlenen veziküler evre hastaların %90-95'inde izlenir. Bu evre daha çok ekstremitelerde olmak üzere gövde ve sırtta da görülebilen Blaschko çizgilerini izleyen eritemli

papüller ve veziküller ile karakterizedir. İki hafta gibi kısa bir sürede iyileşen veziküler lezyonların daha sonra infantil ve çocukluk döneminde ateşli hastalıklar sırasında tekrarlayabileceği bildirilmiştir (4). Bu evrede veziküllerden yapılacak yaymada gözlenen eozinofiller İP tanısını büyük ölçüde destekler. İkinci evre olarak da tanımlanan verrüköz evre hastaların yaklaşık %70-80'inde görülür; ekstremitelerde, gövde ve daha nadir olarak baş-boyun bölgesinde kalın, verrüköz plaklar gözlenebilir. Hiperpigmente lezyonların görüldüğü 3. evrede ise Blaschkoid yerleşim gösteren kahverengi-gri renkli makül ve yamalar izlenir ve bu lezyonlar daha önce vezikül veya verrüköz plak gelişmemiş alanlarda da gözlenebilir. Dördüncü evrede gözlenen atrofik lezyonlar hastaların %30-70'inde tanımlanmıştır. Genellikle adolesan dönemde gelişen ve erişkin dönemde de kalıcı olarak seyreden bu lezyonlar alt ekstremitelerde lineer veya retiküler tarzda hipopigmente, atrofik yamalar şeklinde görülürler.

Deri dışında, İP'de saç, diş, tırnak, göz ve santral sinir sistemi değişiklikleri de izlenebilmektedir. Saç değişiklikleri hastaların %28-38'inde sikatrisyel alopesi şeklinde görülür, kaş ve kirpiklerde hipotrikoz gözlenebilir. Tırnakta distrofi, tırnak plağında çukurlanma (pitting) ve longitudinal tepelenme ve onkoliz gözlenebilen tırnak değişiklikleri arasındadır. İlerleyen yaşlarda subungual ve periungual bölgelerde keratotik tümörler görülebilir (5).

Dental anomaliler hastaların %80'inde bulunur. Diş çıkarmada gecikme, parsiyal anodonti, konik dişler en sık gözlenen dental anomalilerdendir (6).

Hastaların %20-35'inde gözlenen oftalmolojik bozukluklar retinal vazookluzif olaylara ikincil gelişen iskemi sonucunda meydana gelmektedir. Kalıcı görme kaybına neden

Tablo 1. İP'de gözlenen kütanöz lezyonların evrelere göre gruplandırılması

Evre	Lezyon başlangıç zamanı	Lezyon gerileme zamanı	Klinik görünüm	Histopatoloji
Evre I (Veziküler- Vezikülobüllöz- inflamatuar evre)	Doğumda +/-, 2 hafta	4 ay	Ekstremitelerde ve gövdede lineer eritemli, veziküller	Spongioz, dermal/epidermal eozinofil ve nötrofil, diskeratoz
Evre II (Verrüköz evre)	2-6 hafta	6 ay	Ekstremitelerde lineer verrüköz, hiperkeratotik plaklar	Epidermal hiperplazi, hiperkeratoz, diskeratoz
Evre III (Hiperpigmente evre)	12-26 hafta	Puberte	Gövde ve ekstremitelerde Blaschko çizgilerini takip eden kahverengi hiperpigmente yamalar	Bazal membranda vakuoler dejenerasyon ve dermal melanofajlar
Evre IV (Atrofik evre)	Adolesan- erişkin dönem	-	Blaschkoid soluk, atrofik ve/veya hipopigmente makül ve yamalar	Epidermal tepelenmelerde azalma, dermal ter bezi kanallarında kayıp

olan retinal ayrılma, proliferatif retinopati, fibrovasküler retrolental membran oluşumu, foveal displazi gibi değişiklikler doğum sonrası ilk haftalar içerisinde oluşabilir. Ayrıca strabismus, optik sinir atrofi, konjunktival pigmentasyon, iris hipoplazisi, nistagmus ve üveit gözlenebilir (7). Bizim hastamızda göz bulgusu saptanmamıştır.

Özellikle neonatal dönemde ortaya çıkan nörolojik tutuluma bağlı bulgulara hastaların %30'unda rastlanır. Bunlar mikrovasküler vazookluzif olaylar sonucu geliştiği düşünülen nöbetler, periventriküler hemorajik enfarkt oluşumu ve radyolojik tetkiklerde gösterilebilen serebral hemisfer, serebellum ve korpus kallozum iskemisi olarak tanımlanmıştır. Nörolojik tutulum bulguları; gelişme geriliği, ataksi, spastik parali, mikrocefali ve kortikal atrofi şeklindedir ve ilerleyen yaşlarda ortaya çıkabilir (8). Bizim hastamızda mevcut olan nöbet hikayesi nedeni ile çekilen elektroensefalogramda sağ hemisfer arka kesimlerinde keskin karakterli yavaş dalgaların paroksizmal olarak ortaya çıktığı gözlenmiş ve hastaya nörolojik tutulum açısından görüntüleme yöntemleri ile değerlendirme yapılması önerilmiştir.

İP tanısı için önerilen kriterler Tablo 2'de özetlenmiştir (1). Aile hikayesi olmayan vakalarda en az bir major kriterin varlığı gerekmekte, minör kriterlerin varlığı tanıyı desteklemektedir. Hiçbir minör kriterin olmaması tanıda şüphe oluşturmamalıdır. Ailede İP hikayesi olması durumunda major kriterlerden herhangi birinin varlığı tanıyı kuvvetle destekler.

İP'nin ayırıcı tanısı hastalığın evrelerine göre değişkenlik gösterir. Veziküler evrede enfeksiyöz dermatozlar (herpes, varisella), büllöz mastositoz, epidermolizis büllöza; verrüköz plakların gözlemlendiği 2. evrede verrü, lineer epidermal nevus ve liken striatus; hiperpigmentasyon evresinde pigmenter mozaisizm, nevoid hipermelanozis, X- bağımlı punktat kondrodizplazi ve son evre olan atrofik evrede de Goltz sendromu ve pigment mozaisizmi düşünülebilir.

Hastalığın tedavisi için semptomatik yaklaşımlar uygulanmakta, veziküler evrede bakteriyel süperenfeksiyonları engelle-

mek için steril pansumanlar önerilmektedir. Hiperpigmente lezyonlara yapılan lazer uygulamaları vezikülobüllöz döküntülere neden olabileceğinden kontrendikedir (9).

Nörolojik ve oftalmolojik sistem tutulumlarının değerlendirilmesi için bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme ve floresan anjiyografi uygulanan yöntemler arasındadır.

Nadir bir genodermatoz olmasına rağmen tanıda kütanöz bulguların öncelikli olması ve evrelere göre farklılık göstermesi nedeni ile İP'ye sıklıkla dermatologlar tarafından tanı konur. Bu nedenle hastaların dermatolojik takiplerinde ailelerin hastalık seyri hakkında bilgilendirilmesi ve genetik danışma için yönlendirilmesi üzerimize düşen görevler arasında yer almaktadır.

Kaynaklar

- Berlin AL, Paller AS, Chan LS. Incontinentia pigmenti: a review and update on the molecular basis of pathophysiology. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: 169-87.
- Scheuerle AE. Male cases of incontinentia pigmenti: case report and review. *Am J Med Genet* 1998; 77: 201-18.
- Wiklund DA, Weston WL. Incontinentia pigmenti: a four-generation study. *Arch Dermatol* 1980; 116: 701-3.
- Pfau A, Landthaler M. Recurrent inflammation in incontinentia pigmenti of a seven-year-old child. *Dermatology* 1995; 191: 161-3.
- Nicolaou N, Graham-Brown RA. Nail dystrophy, an unusual presentation of incontinentia pigmenti. *Br J Dermatol* 2003; 149: 1286-8.
- Minic S, Novotny GE, Trpinac D, Obradovic M. Clinical features of incontinentia pigmenti with emphasis on oral and dental abnormalities. *Clin Oral Investig* 2006; 10: 343-7.
- Holmström G, Thorén K. Ocular manifestations of incontinentia pigmenti. *Acta Ophthalmol Scand* 2000; 78: 348-53.
- Pascual-Castroviejo I, Roche MC, Martinez Fernández V, et al. Incontinentia pigmenti: MR demonstration of brain changes. *Am J Neuroradiol* 1994; 15: 1521-7.
- Nagase T, Takanashi M, Takada H, Ohmori K. Extensive vesiculobullous eruption following limited ruby laser treatment for incontinentia pigmenti: a case report. *Australas J Dermatol* 1997; 38: 155-7.

Tablo 2. İP tanısı için önerilen kriterler

1.derece akrabada İP öyküsü	Major kriter	Minör kriter
Yok	<ul style="list-style-type: none"> • Tipik neonatal dönem döküntüsü; eritemli papül, vezikül ve eozinofili • Özellikle gövde yerleşimli Blaschko çizgilerini izleyen hiperpigmente yamalar • Lineer, atrofik, kıl kaybı olan yamalar • Tipik döküntüye dair hikaye; hiperpigmentasyon, atrofik, kıl kaybı olan yamalar 	<ul style="list-style-type: none"> • Dental anomali • Alopesi • Tırnak değişiklikleri • Retinal hastalık
Var	<ul style="list-style-type: none"> • Vertekste alopesi • Dental anomaliler • Retinal hastalık • Multipl erkek bebek abortusu 	