

İNTRAUTERİN KAYBEDİLEN BİR JUNCTIONAL EPİDERMOLİZİS BÜLLOZA OLGUSU

Dağıştan Tolga ARIÖZ*, Güleğül NADİRGİL KÖKEN*, Reşit KÖKEN**, Figen KIR ŞAHİN*, Çiğdem TOKYOL***

* Afyonkarahisar Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Afyon

** Afyonkarahisar Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Afyon

*** Afyonkarahisar Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Afyon

ÖZET

Epidermolizis bülloza(EB), fetal yaşamda minimal travmada deri ve muköz membranlarda bül oluşumuyla sonuçlanan, heterojen mekanobüllöz bir hastalıktır. Dermal-epidermal bazal membran zonundaki doku ayrılmasının düzeyine göre 3 gruba ayrılır: EB Simpleks(EBS); intraepidermal deri ayrılması, Junctional EB(JEB); lamina lüsüdada ayrılma ve Distrofik EB(DEB); sublamina densa bazal membran zonu ayrılması. JEB, nadir görülmesi ve özellikle yaşamın ilk yılında yüksek mortaliteyle seyretmesi nedeniyle önem kazanmaktadır.

21 yaşında, primigravid, 30 haftalık gebelikte oligohidramnios tanısıyla merkezimize refere edilen ve takibinde intrauterin dönemde kaybedilen, postpartum patolojik inceleme sonucu JEB tanısı alan bir olguyu sunuyoruz.

Sebebi bilinmeyen intrauterin fetal kayıplarda genodermatozlar da akılda tutulmalı ve tanı alan olgulara ileride oluşabilecek gebelikleri için mutlaka genetik danışmanlık verilmelidir.

Anahtar sözcükler: genetik danışmanlık, intrauterin fetal kayıp, junctional epidermolizis bülloza

SUMMARY

A fetal loss with junctional epidermolysis bullosa

Epidermolysis bullosa(EB), a heterogenous group of mechanobullous disease in which minimal trauma during fetal life results in blisters at skin and mucous membranes. EB is divided into three groups on the basis of the level of tissue separation within the dermal-epidermal basement membrane zone . EB simplex(EBS); intraepidermal skin separation, Junctional EB(JEB); separation in lamina lucida and Dystrophic EB(DEB); sublamina densa basement membrane zone separation. JEB is important so that rare and especially high during the first year of the life.

Our case was a 21-year-old primigravida and was referred to our department of obstetrics and gynecology because of oligohydramniosis at 30 weeks of gestation. After that intrauterine fetal loss was occurred and postpartum pathologic diagnosis was JEB Genodermatoses should be kept in mind at unknown cause of intrauterine fetal loss and must be given genetic counselling at diagnosed as JEB

Key words: genetic counselling, intrauterine fetal loss, junctional epidermolysis bullosa

GİRİŞ

Epidermolizis Bülloza(EB), fetal yaşamda minimal travmaya maruziyet sonucu deri ve muköz membranlarda yaygın büllerle karakterize heterojen bir mekanöbüllöz hastalıktır⁽¹⁻²⁾. EB; dermal-epidermal bazal membran zonundaki doku ayrılmasının düzeyine göre üç gruba ayrılır⁽³⁾. EB simplex(EBS); intraepi-dermal deri ayrılması, Junctional EB(JEB); lamina lüsudada ayrılma ve Distrofik EB(DEB); sublamina densa bazal membran zonu ayrılması. Hastalığın moleküler genetik temeli çözüldükçe sınıflamada revizyona gidilmesi kaçınılmazdır. JEB otozomal resesif olarak kalıtılır ve üç alt gruba ayrılır: Herlitz tip JEB, JEB'in letal formu olup laminin 5 defektiyle karakterizedir. Non-Herlitz tip JEB, ciddi sorunlara yol açabilir ancak yaşla bağdaşabilir. JEB-Pilorik atrezi(JEB-PA); pilorik atreziyle beraber giden JEB formu olup _6_4 integrin defekti vardır^(3,5). Ulusal epidermolizis bülloza kayıt raporuna göre 1 milyon canlı doğumda 50 EB olgusu görülmektedir. Bu olguların yaklaşık %92'si EBS, %5'i DEB, %1'i JEB ve %2'si sınıflanamayan tiptir⁽⁶⁾. JEB nadir görülmesi ve özellikle yaşamın ilk yılında yüksek mortaliteyle seyretmesi nedeniyle önem kazanmaktadır. 30 haftalık gebelikte oligohidramnios tanısıyla merkezimize refere edilen ve takibinde intrauterin dönemde kaybedilen, postpartum patolojik inceleme sonucu JEB tanısı alan bir olguyu sunduk.

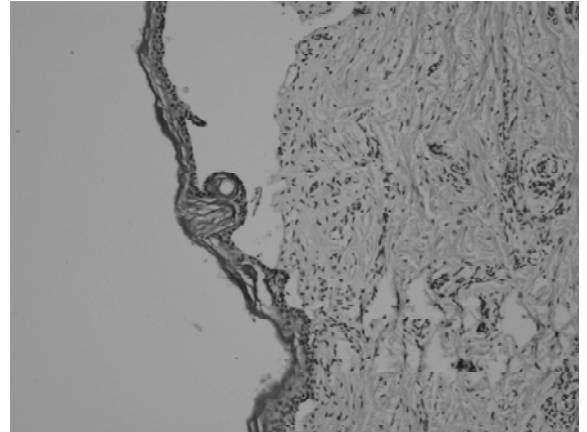
OLGU SUNUMU

21 yaşında primigravida, merkezimize 30. gebelik haftasında oligohidramnios nedeniyle refere edildi. Bu haftaya kadar hiç hastaneye başvurmadığından birinci trimestir ultrasonografi ölçümleri, ikinci trimestir üçlü tarama testi ve fetal anomali tarama ultrasonografisi ölçümleri yoktu. Hastanın 1.derece akraba evliliği mevcuttu. Öz ve soygeçmişinde özellik saptanmadı. Yapılan ilk değerlendirmede son adet tarihi ve ultrasonografik bulgulara göre 30 haftalık gebelik ile uyumluydu. 4 kadran amniotik sıvı ölçümünün 5.6 cm olduğu görüldü. Major fetal anomali saptanmadı. Uterin arter ve umbilikal arter Doppler değerlendirmesi normal olarak bulundu. Hastanın tansiyon arteriyel değeri 120/70mmhg olarak ölçüldü. Fizik muayenede patoloji saptanmadı. Pelvik muayenede vajen pH:5 olarak değerlendirildi. Erken membran rüptürü ve servikal açıklık saptanmadı. Non-stress test reaktif olarak değerlendirildi. Servise yatışı yapılan hastaya 3000 cc/24 sa intravenöz dengeli elektrolit solüsyonu ile hidrasyon başlanarak takibe alındı. Hastanın biyokimyasal parametreleri ve tam kan sayımı normal olarak

değerlendirildi. Ertesi gün yapılan rutin ultrasonografi kontrolünde fetal kardiyak aktivite saptanamadı ve intrauterin eksitus olarak kabul edilip hastaya bilgi verildi. Daha sonra yazılı gönüllü onayları alınarak gebeliğin terminasyonu için intravaginal olarak 4 saatte bir olacak şekilde 50g misoprostol uygulanmaya başlandı. İkinci misoprostol dozundan 4 sa. sonra normal vaginal yolla 0 appar ile verteks pozisyonunda 1635 gr. erkek fetus doğurtuldu. Fetusun makroskopik görünümünde tüm vücutta yaygın bül formasyonu ve deskuamasyon dikkati çekiyordu (Resim 1). Genetik inceleme için intrakardiyak kan alındı ve fetus patolojik inceleme için gönderildi. Otopsi incelemesinde olgu JEB olarak değerlendirildi (Resim 2). Diğer otopsi bulguları ise normaldi.



Resim 1: Bülöz lezyonun makroskopik görünümü



Resim 2: Deride sub epidermal bülöz ayrışma (HE, x100)

TARTIŞMA

Nadir görülen genodermatozlardan olan epidermolizis bülloza, bazı alt tiplerinin yüksek mortalite göstermesi ve mortalitenin de özellikle hayatın ilk yıllarında yüksek olmasıyla önem kazanmaktadır. Özellikle junctional tipin Herlitz formu ve resesif distrofik tip epidermolizis bülloza yüksek mortalite oranları göstermektedir^(2,7,8).

Bizim olgumuz mortalitenin intrauterin yaşamda gerçekleşmesi nedeniyle özellik göstermektedir. Literatürde intrauterin kaybedilen JEB olgusu bildirilmemiştir. Moleküler teknolojinin de yardımıyla hastalığa prenatal dönemde tanı koyulabilmektedir⁽⁸⁻¹⁴⁾. Prenatal tanı ilk olarak direkt fetoskopi eşliğinde fetal cilt biyopsisinden konulmuştur⁽¹⁴⁾. Daha sonra bu işlemler ultrasonografi kılavuzluğunda yapılmıştır. Amniotik sıvı hücreleri veya koryonik villus örneklerinden DNA elde edilebilmesiyle daha güvenli ve sağlıklı olarak tanı koyulmaya başlanmıştır. Prenatal tanı yöntemlerinden preimplantasyon genetik tanı ve koryonik villus örnekleme, daha önce ailesinde risk olduğu bilinen hastalara uygulanmaktadır. Teknolojideki ilerleme ile in vitro fertilizasyon ve embrio mikromanipulasyonu yapılan olgularda preimplantasyon evresinde DNA elde edilerek daha erken tanı koyabilme olanağı sağlanmıştır^(15,16). Ancak preimplantasyon genetik tanı tüm dünyada özelleşmiş personel ve ciddi tecrübe gerektirmektedir. Bu yüzden gelişmekte olan ülkelerde hala oldukça pahalı bir yöntemdir. Hastalığın JEB-PA alt tipinde pilorik atrezi gelişmesi nedeniyle ultrasonografide polihidroamnios ve gastrik dilatasyon bulguları mevcuttur. Bu nedenle daha önce ailesinde risk olduğu bilinmeyen ve geç gebelik haftalarında başvuran gebeler için polihidramnios ve gastrik dilatasyon saptanan olgularda gerekirse amniotik sıvıdan veya fetal ciltten örnek alınmalıdır^(11,12). Olgumuzun daha önce hiç hastaneye başvuramış olması, polihidroamnios ve gastrik dilatasyonun olmaması prenatal tanı şansını ortadan kaldırmıştır. Bizim olgumuz oligohidramnios dışında saptanan bir özelliği olmaması ve intrauterin dönemde kayıpla sonuçlanması nedeniyle özellik göstermektedir. JEB alt tiplerinin tanısı defektif proteinleri kodlayan genlerin ayırt edilmesiyle yapılabilmektedir. Hastamızın alınan kan ve deri örneklerinden fetal hücre üretilme-diği için genetik tanısı yapılamadı. Bu bilgilerin ışığında DNA bazlı prenatal tanının mümkün olması üstelik de preimplantasyon genetik tanı şeklinde yapılabilmesi hastalık tanısı ve genetik danışmanlıkta önemli yer tutmaktadır. Ancak özellikle daha önce riskli aile bireyi olmayan ve gebelik takiplerini düzenli yaptırmayan hasta grubunda bazen tanı ancak postpartum olarak klinik görünüm ve patolojik incelemeyle konulabilmektedir. Sebebi bilinmeyen intrauterin fetal kayıplarda genodermatozlar da tanıda akılda tutulmalı ve tanı alan olgulara mutlaka gerekli genetik danışmanlık verilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Uitto J, Richard G . Progress in epidermolysis bullosa : genetic classification and clinical implications . Am J Genet C Semin

2. MacDonald MG, Mullett MD, Seshia MMK, eds. Avery's Neonatology Pathophysiology & Management of the Newborn. In: Dinulos JGH, Darmstadt GL . Dermatologic Conditions. 6th edition, Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 2005: 1485-1505
3. Fine JD, Eady RAJ, Bauer EA, Briggaman RA, Bruckner-Tuderman L, Christiano A et al. Revised classification system for inherited epidermolysis bullosa: report of the second international consensus meeting on diagnosis and classification of epidermolysis bullosa. J Am Acad Dermatol. 2000 Jun;42(6):1051-66
4. Sawamura D, Mcmillan JR, Akiyama M, Shimizu H. Epidermolysis bullosa: directions for future research and new challenges for treatment . Arch Dermatol Res 2003;295:34-42
5. Pulkkinen L, Uitto J. Mutation analysis and molecular genetics of epidermolysis bullosa. Matrix Biol. 1999 Feb;18(1):29-42
6. www.emedicine.com /derm /topic 124. htm
7. Marinkovich MP, Meneguzzi G, Burgeson RE, Blanchet-Bardon C, Holbrook KA, Smith LT et al. Prenatal diagnosis of herlitz junctional epidermolysis bullosa by amniocentesis. Prenat Diagn. 1995 Nov;15(11):1027-34
8. Klingberg S, Mortimore R, Parkes J, Chick JED, Claque AE, Murrell D et al. Prenatal diagnosis of dominant dystrophic epidermolysis bullosa, by COL7A1 molecular analysis. Prenat Diagn 2000 Aug;20:618-22
9. Fassih H, Eady RAJ, Mellerio JE, Ashton GHS, Doping-Hepenstal PJC, Denyer JE et al. Prenatal diagnosis for severe inherited skin disorders : 25 years' experience. Br J Dermatol. 2006 Jan; 154(1):106-13
10. Christiano AM, Pulkkinen L, McGrath JA, Uitto J. Mutation-based prenatal diagnosis of herlitz junctional epidermolysis bullosa. Prenat Diagn. 1997 Apr;17(4):343-54
11. Azarian M, Dreux S, Vuillard E, Meneguzzi G, Haber S, Guimiot F et al. Prenatal diagnosis of inherited epidermolysis bullosa in a patient with no family history : a case report and literature review. Prenat Diagn. 2006 Jan;26(1):57-9
12. Lepinard C, Descamps P, Meneguzzi G, Blanchet-Bardon C, Germain DP, Larget-Piet L et al. Prenatal diagnosis of pyloric atresia-junctional epidermolysis bullosa syndrome in a fetus not known to be at risk. Prenat Diagn. 2000 Jan;20(1):70-5
13. Pfindner EG, Nakano A, Pulkkinen L, Christiano AM, Uitto J. Prenatal diagnosis for epidermolysis bullosa: a study of 144 consecutive pregnancies at risk. Prenat Diagn. 2003 Jun;23(6):447-56
14. Rodeck CH, Eady RA, Gosden CM. Prenatal diagnosis of epidermolysis bullosa letalis. Lancet. 1980 May 3;1(8175):949-52
15. Braude P, Pickering S, Flinter F, Ogilvie CM. Preimplantation genetic diagnosis. Nat Rev Genet. 2002 Dec;3(12):941-53
16. McGrath JA, Handyside AH. Preimplantation genetic diagnosis of severe inherited skin disorders. Exp Dermatol. 1998 Apr-Jun;7(2-3):65-72