

OLGU SUNUMLARI

GÖĞÜS VE KARIN BOŞLUĞUNA KANAYAN EHLERS-DANLOS SENDROMLU İKİ KARDEŞ

TWO SIBLINGS WITH EHLERS-DANLOS SYNDROME BLEEDING INTO
THE THORAX AND ABDOMEN

Sezin AŞIK
Figen AKDENİZOĞLU
Işın YAPRAK
Funda ÖZGENÇ
Nebil GÜRHANLI
Taner GÜRBÜZ

SUMMARY

This article presents two siblings, a 12 year-old girl and a 16 year-old-boy, with type IV Ehlers-Danlos syndrome who came with episodes of hemorrhage into the abdomen and thorax respectively. The first case was treated surgically for the hematomas in the abdomen. The hemothorax developed in both of was treated with chest drainage.

(Key words: Inherited Connective Tissue Diseases, Complicatios.)

ÖZET

Makalede, kliniğimize, karına ve göğüs boşluğuna kanama nedeni ile başvuran, TiP IV Ehlers-Danlos sendromlu 12 ve 16 yaşlarındaki iki kardeş sunulmaktadır. İlk olgumuzun karındaki hematomları drene edimiştir. Her iki olguda da gelişen hemotoraks kapalı su altı drenajı ile tedavi edilmiştir.

(Anahtar sözcükler : Kalıtsal Bağ Dokusu, Komplikasyonlar.)

Çocuk Kliniği (Doç.Dr.I Yaprak, Kli Şefi, Uzm.Dr.F Akdenizoğlu,
Dr.S Aşık, Dr.F Özgenç)
Göğüs Cerrahisi Kliniği (Uz.Dr.N Gürhanlı)
Çocuk Cerrahisi Kliniği (Uz.Dr.T Gürbüz)
SSK Tepecik Eğitim Hastn. 35120 İZMİR

Yazışma : Doç.Dr.I Yaprak

Ehlers-Danlos sendromu, bağ dokusunun kalıtsal hastalıkları arasında sık görülenlerden biridir. Başlıca klinik formları: 1- Şiddetli tip 2- Ilımlı Tip 3- Benin-hipermobil tip 4- Ekimotik tip 5- X'e bağlı tip 6- Oküler tip 7- Hiperekstensibilite ve eklemelerde hipermobilité ile giden doğumsal tip 8- Periodontit tip 9- X'e bağlı resesif iskelet tipi 10- Disfibronektinematik tip şeklinde sıralanabilir.

Deride hiperelastisite, eklemelerde hiper-mobilite, travmaya sık maruz kalan bölgelerde ekimozların ve atrofik sigara kağıdı benzeri skarların oluşumu, barsak ve büyük damarların frajilitesi ve buna bağlı yırtılmaları, keloid ve kontraktürlere eğilim, yaygın hemorajiler ekimotik tipte sıkca gözlenmektedir. Otozomal resesif ve dominant geçiş ve tip III kollajenin eksikliği söz konusudur. Moleküler düzeyde yapılan incelemelerde, jel elektroforezi ve skening dansitometre ile COL3A1 allelindeki mutasyonunu Ehlers-Danlos sendromunun dördüncü tipine neden olduğu belirlenmiştir. Bu olgularda gözlenen hemostatik bozukluklar ve sık görülen hemorajiler kollajen yapısındaki defekt ve kan damarlarının bu nedenle kolayca zedelenebilmesi ile açıklanır. Ayrıca Faktör XI, XIII eksiklikleri, trombosit fonksiyon bozuklukları da görülebilmektedir. Dar burun, ince dudaklar, belirgin çıkık gözlerden oluşan karakteristik bir yüz görünümü, astenik yapı, ince deri, belirgin ciltaltı venleri, kaşektik görünüm de tabloya eşlik eder. Prognoz iyi değildir. Preoperatif ve operatif dönemlerde ölüm oranları yüksektir. Bu nedenle, kanamaların mümkün olduğunca operasyona başvurulmadan kontrol altına alınmasına çalışılmalı, operasyon endikasyonları dikkatli konmalı, arteriografiden kaçınılmalıdır. (2).

Olgularımız Ehlers-Danlos sendromunun iki kardeşle birden saptanması ve her ikisinde de komplikasyonlarla seyretmesi nedeni ile sunulmaktadır.

OLGU 1 : Z.U.: (Çocuk Dahiliye K1. Protokol No: 3964) 12 yaşındaki kız hasta, akut

başlayan şiddetli karın ağrısı, vücudundaki morluklar nedeni ile 16.5.1993 tarihinde başvurdu. Karın ağrısının bir gün önce başladığı, yaklaşık bir hafta önce karına travma (salıncak çarpması) öyküsü ve minör travmalar sonrasında morlukların olduğu ve bunların nedbe bırakarak iyileştiği öğrenildi. Olgunun doğumda hipotonik olduğu, 6 aylıkken doğumsal kalça çıkığı tanısı alıp 2.5 yaşında opere edildiği, 16 yaşındaki erkek kardeşinde de benzer yakınmaların olduğu, ailede akraba evliliği ve hemorajik diyatez öyküsünün ve başka kardeşlerinin olmadığı öğrenildi.

Yapılan fizik muayenede, ağırlık 33.5 kg (3-10P), Boy 157 cm (75P), aksiller ateş 37,2 C, kalp tepe atımı 120/dk, arteriel kan basıncı 90/60 mmHg, solunum sayısı 28/dk olarak saptandı. Genel durumu orta, halsiz kaşektik yapıda olan olgunun sol üst kadranda daha belirgin olmak üzere yaygın karın hassasiyeti mevcuttu. Derisi ince, derinin kıvamı yumuşaktı, eklemelerde hiper-mobilite, her iki dizde patellar bölgede ve diz altlarında ekimotik lezyonlar, dizlerde atrofik sigara kağıdı skarları vardı.

Laboratuar incelemelerinde, hemoglobin: 8 gr/dl, (izlemde 7.9-6,8 gr/dl) hematokrit: %23.6, (izlemde %24.4-%22.2) beyaz küre sayısı: 10.000/mm³, trombosit sayısı: 352.000/mm³. Eritrosit sedimentasyon hızı: 22 mm/saat idi. Na: 143 mEq/l, K:3.4 mEq/l, Ca: 8.15 mg/dl, Protrombin zamanı 14 saniye, Ivy yöntemi ile kanama zamanı 3.5 dakika, pıhtılaşma zamanı 6 dakika idi. Aktive parsiyel tromboplastin zamanı 33 saniye, Faktör VIII: %192.7, Faktör IX: %152.3 olarak saptandı, Faktör XIII düzeyi de normaldi. Posteroanterior akciğer grafisi, ayakta direkt karın grafisi, uzun ekstremitte grafileri normaldi. Yapılan karın ultrasonografisinde, dalağın alt polünde hipoekoik alan, omentum minus ve Douglas boşluğunda yaygın sıvı gözlemlendi. Olgunun elektrokardiografi ve ekokardiografisinde de patoloji saptanmadı. Göz muayenesinde, her iki skleranın incelendiği ve mavi renkte olduğu gözlemlendi, miyo-

pi saptandı.

Fizik inceleme bulguları ile Ehlers-Danlos sendromu tanısı alan olgu akut karın yönünden izleme alındı. İlk bir hafta hemogloblin, hematokrit düzeylerindeki düşmeye karşın olgunun ilk ultrasonografisinde saptanan omentum minus ve Douglas boşluğundaki sıvı görünümü giderek arttı. Dokuzuncu günde şiddetli kusmalar tobloya eklendi. Tekrarlanan karın ultrasonografisinde alt kadranda sıvı, sağ inguinal bölgede 6 cm. çaplı düzgün kenarlı hiperekoik oluşum tespit edildi, söz konusu oluşumun hematom olabileceği düşünüldü. Çocuk Cerrahisi ile tartışılarak cerrahi girişime karar verildi, ultrasonografide saptanan lokalizasyonlardaki oluşumların hematom olduğu belirlenerek, transfüzyon desteği ile drene edildi, ikili antibiyoterapi (Ampisilin 100 mg/kg+Amikasin 15 mg/kg) başlandı. Yatışın yirminci gününde genel durumunun düzelmesi üzerine kontrole gelmek üzere salah ile taburcu edildi.

Ayaktan izlenmeye devam edilen olgunun iki ay boyunca önemli bir yakınması olmamasına karşın Ağustos 1993'de kliniğimize göğüs ağrısı, öksürük yakınması ile başvurdu ve yeniden yatırıldı. Akciğer oskültasyonunda sağda solunum seslerinde azalma mevcuttu. Akciğer grafisinde sağ bazalde sıvı imajı saptanıp torasentez yapıldı, ponksiyonda 250 cc. hemorajik sıvı alındı. Olgu hemorajik diatezler yönünden tekrar araştırılıp sonuçlar normal bulundu. Karın tomografisi de normal değerlendirildi. Toraks tomografisinde ise akciğerde hemotoraks saptandı. Olgu antibiyoterapi (Ampisilin-sulbaktam 150 mg/kg + Amikasin 15 mg/kg + Vankomisin 40 mg/kg) ve kapalı sualtı drenajı ile tedavi edildi. Halen kontrollere gelen olgunun, son olarak Şubat 1995'de incelenen fizik ve laboratuvar bulgularında patolojisi yoktur. Ancak kollajen tip III düzeyi ve trombosit fonksiyon testleri çalışılmamıştır.

OLGU 2 : M.U.: 16 yaşındaki erkek olgu dispne, öksürük, siyanoz yakınmaları ile hastanemiz Göğüs Cerrahisi Kliniğine

27.8.1993 tarihinde 13089 protokol numarası ile başvurdu. Yakınmaların birkaç gün önce başlayıp giderek arttığı, olgunun, ilk olgu ile kardeş olduğu, 3 yaşında doğumsal kalça çıkığı operasyonu geçirdi, travmaya maruz kalan bölgelerde ekimozların ve skarlarla iyileşmelerin olduğu öğrenildi.

Yapılan fizik muayenede, olgu astenik yapıda ve eklemeleri hipermobildi, belirgin respiratuar distressi ve siyanozu vardı, kalp tepe atımı 160/dk, solunum sayısı 60/dk olarak saptandı, akciğer oskültasyonunda sol hemitoraksta solunum sesleri alınamadı.

Hemorajik diatezle ilgili testleri normal olarak değerlendirilen olgunun akciğer oskültasyonunda sol hemitoraksta solunum sesleri alınamadı.

Hemorajik diatezle ilgili testleri normal olarak değerlendirilen olgunun akciğer grafisinde, sol akciğerde yaygın pnömo-motoraks, atelektatik görünüm, mediastinal yapılarla sağa kayma, toraks tomografisinde ise sol hemitoraksta plevral sıvı alanından bazı kesimlerde ayırdedilebilen, yaklaşık 10 cm. çapta kitle görünüm mevcuttu. Bu görünümün, tekrarlayan kanamalarla oluşabilecek fibrin bantları sonucu gelişebileceği yorumu yapıldı. Yapılan ponksiyonda 750 cc. hemorajik sıvı boşaltıldı, Mezlosilin 100 mg/kg + Gentamisin 15 mg/kg başlandı. Kapalı sualtı drenajı uygulandı ve yatışının onuncu gününde taburcu edildi. Son olarak Şubat 1995'de yapılan muayenesinde bulguları olağan değerlendirildi.

TARTIŞMA

Ehlers-Danlos sendromu, deride hiperelastisite, eklemlerde hipermobilitate, özellikle travmaya maruz kalan yerlerde ekimozlarla seyreden, genetik geçisi değişkenlik gösteren bir bağ dokusu hastalığıdır (2,3,9,10). Kalıtımla geçen bağ dokusu hastalıkları arasında en sık görülenlerden biridir ve aile öyküsü yoksa sıklıkla geç çocukluk veya erişkin yaşta tanı alabilmektedir (2). Literatürde, De Paepa (4) tarafından yayınlanan bir çalışmada, bir olgu minör klinik bulgular

ve pozitif aile öyküsü ile üç yaşında tanı almıştır. Bizim olgularımız, 12 yaşında kız ve 16 yaşında erkek olmak üzere, iki kardeşlerdir. Akut başlayan şiddetli karın ağrısı, göğüs ağrısı ve vücutlarındaki morluklar nedeni ile başvurmuşlardır. Öykülerinden doğumda hipotonik oldukları, doğumsal kalça çıkığı nedeni ile opere edildikleri öğrenilmiştir.

Ehlers-Danlos sendromunun on ayrı klinik formu vardır. Dördüncü tipi olan ekimotik tipin genetik geçişi otozomal dominant veya resesiftir (5,9). Dördüncü tipin başlıca klinik bulguları olan eklemlerde hiper-mobilitate, deride hiperekstensibilite, travmalara sekonder oluşan yaygın ekimozlar-atrofik sigara kağıdı görünümü-astenik yapı, olgularımızda da belirlenen patognomonik bulgulardır (2,3,9,10).

Kalıtsal bağ dokusu hastalıklarının başlıca major formları osteogenezis imperfekta, kutis laksa, Marfan ve Ehlers-Danlos sendromlarıdır (1). İlk olgumuzda araknodaktili, uzun boyu, iskelet sistemindeki hiper-mobilitesi, oküler incelmede saptanan miyopi ve mavi sklerası nedeni ile Marfan sendromu da düşünülmüş, ancak lens ektopisi ve mitral kapak prolapsusunun olmaması, Marfan sendromunda akut karın tablosu ve ekimoz sonrası skarlaşma ile iyileşmenin tanımlanmaması nedeni ile ekarte edilmiştir. Osteoporoz, iletim tipi işitme kaybı, kemiklerde frajilitenin olmaması ile de osteogenezis imperfektadan ayrılmıştır. Kutis laksa' da ise deride sarkık kıvrımlar ön plandadır ve hiperelastisite ile eklem hiper-mobilitesi yoktur, tipik yaşlı yüz görünümü mevcuttur (9).

Ehlers-Danlos sendromunun büyük damarların kendiliğinden yırtılmadan, buna bağlı gelişen akut, organ içine kanamaları ve hemorajik diateze benzer klinik tablo ile seyredenleri dördüncü tipidir. Kanamalar kollajen yapısındaki defekt nedeniyle kan damarlarının kolayca zedelenmesi ve rüptürü ile açıklanmaktadır. Ayrıca literatürde, tip IV Ehlers-Danlos sendromunda, faktör

eksikliklerinden (F XI, F XIII) ve trombosit fonksiyon bozukluklarından söz edilmektedir (7,11). Bizim olgularımız da akut gelişen karın ve göğüs içine olan kanamalar ile başvurmuşlar ve bu nedenle Ehlers-Danlos sendromunun dördüncü tipi ile uyumlu bulunmuşlardır. Olgularımız hemorajik diatez yönünden de incelenmiş, aktive parsiyel tromboplastin zamanı, protrombin zamanı, kanama ve pıhtılaşma zamanı, faktör VIII, IX, XIII düzeyleri normal bulunmuştur.

Yapılan araştırmalarda, tip IV Ehlers-Danlos sendromunda tip III kollajenini eksikliği belirlenmiştir (1,4,5,6). Bu eksikliğin genin COL3A1 allelinde oluşan mutasyona bağlı olduğu da ortaya çıkarılmıştır (1,4,8,10). De Paepa (6) tarafından yapılan bir çalışmada Ehlers-Danlos sendromlu bir olguda kollajen tip III düzeylerinin normalin %5'i kadar olduğu, Sillence (10) tarafından yapılan araştırmada ise normalin %11'i olduğu bulunmuştur. Olgumuzda kollajen tip III düzeyi çalışılamamıştır. Cıkrıt ve arkadaşları (2) bir ailenin beş bireyinde Ehlers-Danlos sendromunun dördüncü tipini tanımlamışlardır. Bizim olgularımız da aynı aileden iki kardeş, benzer kliniğe sahiptirler. Tüm aile bireyleri kollajen yapılarının incelenmesi için izleme alınmış ve ailevi geçiş hakkında bilgi verilmiştir.

Ehlers-Danlos sendromu, kalıtsal bağ dokusu hastalıkları arasında sık görülenlerden biridir, olgular komplikasyonlar açısından titizlikle izlenmelidir.

KAYNAKLAR

1. Tucker LB. Heritable disorders of connective tissue and disability and chronic disease in childhood. *Curr Opin Rheumatol* 1992 ; 4 (5) : 731-40.
2. Cıkrıt DF, Miles CH, Silver D. Spontaneous arterial perforation. *J Vasc Surg* 1987 ; 5 (2) : 248-55.
3. Ishimitsu T, Inoue K, Tomizawa T, Noguchi Y, Sugishita Y, Ito I. Type IV Ehlers-Danlos syndrome associated with mitral valve prolapse. *J Cardiol Suppl* 1988 ; 18P : 97-105.

4. De Paepa A, Van den Bossche H, Mortier G, Matton M. The Ehlers-Danlos and Marfan syndromes in young children. *J Genet Hum* 1988 ; 36 (3) : 247-53.

5. Furga A, Saesseli B, Steinman B, Bolinger A. Microangiopathy in Ehlers-Danlos syndrome type IV. *Int J Micro-circ Clin Exp*. 1992 ; 11 (3) : 241-7.

6. De Paepa A, Van Lendegem W, De Keyser F, De Reuck J. Association of multiple intracranial aneurysms and collagen type III deficiency. *Clin Neurol Neurosurg* 1988 ; 90 (1) : 53-6.

7. Anstey A, Mayne K, Winter M, van de Pette J, Pope FM, Platelet and coagulation studies in Ehlers-Danlos syndrome. *Br J Dermatol* 1991 ; 125 (2) : 155-63.

8. Cole WG. Etiology and pathogenesis of heritable connective tissue diseases. *J Pediatr Orthop* 1993 ; 13 (3) : 392-403.

9. Behrman R, Kliegman R, Nelson W, Vaughan V. Ehlers-Danlos syndrome. In: *Nelson Textbook of Pediatrics* 1992 : 1661.

10. Silience DO, Chiodo AA, Campbell PE, Cole WG. Ehlers-Danlos syndrome type IV: phenotypic consequences of a splicing mutation in one COL3A1 allele. *J Med Genet* 1991 ; 28 (12) : 840-5.

11. Karaca M, Cronberg L, Nilsson IM. Abnormal platelet-collagen reaction in Ehlers-Danlos syndrome, *Scand J Haematol* 1972 ; 9 : 465.