



NPS-1 TİPİ BROCCQ'UN EPİDERMOLİTİK HİPERKERATOZU: OLGU SUNUMU

Özer ARICAN¹, Harun ÇIRALIK², Sezai ŞAŞMAZ¹, Mesut GARİPARDIÇ³

İktiyozis kelimesi Yunanca balık anlamına gelen "ichthys" kelimesinden türemiş olup, genel olarak aşırı skuamli bir grup hastalığı tarif etmek için kullanılmaktadır. Bu grupta yer alan ve nadir olarak 200000-300000'de bir gözlenen Broccq'un epidermolitik hiperkeratozunun otozomal dominant geçişli olduğu düşünülmekle beraber çoğu olgu sporadiktir. Keratin 1 ve 10'da mutasyon tespit edilmiştir. Doğumda büyük büller gözlenen hastalıkta daha sonraları balık pulu görünümü yerleşmektedir. Benzer histopatolojik bulgulara rağmen değişik klinik özellikler taşıyan 6 alt tipi tanımlanmıştır. Burada, nadir görülmesi nedeniyle 5 yaşındaki bir kız çocuğunda Broccq'un epidermolitik hiperkeratozu (alt tip NPS-1) sunulmuş, hastalığın etyopatogenezi, klinik bulguları ve tedavisinden söz edilerek kısaca ayırıcı tanısı vurgulanmıştır. Hastaların dış görünüşleri ile birlikte psikolojilerini ve sosyal yaşamlarını etkileyen bu tür hastalıklara biz hekimlerin daha çok eğilmesi ve tedavisine multidisipliner olarak yaklaşılması gerektiğini düşünmekteyiz. Şüphesiz ülkemizde sık ihmal edilen genetik danışmanlık da bu ailelere verilmelidir.

Anahtar kelimeler: İktiyozis, epidermolitik hiperkeratoz, büllöz konjenital iktiyozisiform eritroderma

EPIDERMOLYTIC HYPERKERATOSIS OF BROCCQ SUBTYPE NPS-1: CASE REPORT

The word ichthyosis is derived from Greek word 'ichthys' which means fish. It is used to name a group of diseases with excessive scales. Epidermolitic hyperkeratosis of Broccq, which is seen very rarely (1 in 200000-300000), can be considered in this group and it could be autosomal dominant transmitting, but most of the cases are sporadic. Mutation has been detected in keratin 1 and keratin 10. After birth, large blisters can be seen but later they take the appearance of fish scale. In spite of similar histopathological features, because of different clinical characteristics, 6 sub-types have been determined. In this paper, as it is rarely seen, epidermolitic hyperkeratosis of Broccq (subtype NPS-1) in a 5 years old girl is presented. The etiopathogenesis, clinical findings and treatment of disease are given with an emphasis on differential diagnosis. We, doctors, would like to underline that we have to deal with this disease with a multi-disciplinary approach as it not only affects the external look of the patients but also affects their psychological and social life. Undoubtedly, genetic consulting which is widely ignored in our country must be given to these families.

Key words: Ichthyosis, epidermolitic hyperkeratosis, bullous congenital ichthyosiform erythroderma

İktiyozis kelimesi Yunanca balık anlamına gelen "ichthys" kelimesinden türemiş olup, genel olarak bir grup aşırı skuamli hastalığı tarif etmek için kullanılır¹. Özellikle de iktiyozis tabiri tek olarak çoğu zaman iktiyozis vulgaris ve lameller iktiyozisi tarif etmek için de kullanılmaktadır². Çok geniş bir spektrumu olan hastalıkta 20'den fazla değişik klinik tablo gözlenebilmektedir¹.

Nadir gözlenen ve otozomal dominant geçişli olduğu düşünülen epidermolitik hiperkeratoz (Broccq'un büllöz konjenital iktiyozisiform eritroderması) görülen çoğu olgu sporadiktir^{1,3}. Hastalıkta kromozom 12q ve 17q ile bağlantılı olan keratin (K)1 ve K10'da mutasyon tespit edilmiştir ve bu durum keratin yapısının sağlam olmamasına yol açmaktadır⁴.

Burada nadir görülmesi nedeniyle bir Broccq'un epidermolitik hiperkeratozu (alt tip NPS-1) sunulmuş, hastalığın etyopatogenezi, alt tipleri ile beraber klinik bulguları ve tedavisi verilerek kısaca ayırıcı tanısına giren diğer hastalıklar vurgulanmıştır.

OLGU

Beş yaşındaki kız çocuğu doğumundan bu yana vücudunda yaygın koyu renkli kuruluk ve kalınlık olduğu şikayetiyle polikliniğimize getirildi. Annesi, kızının dış görünümünden dolayı çok rahatsızlık duyduğunu ve bu nedenle arkadaşlarından uzaklaştığını söylüyordu. Hastanın derisinin görünümü dışında başka bir şikayeti yoktu.

Hikayesinde, miadında gerçekleşen doğumda çocuğun cildinin aşırı kızarıklık olduğu ve 40 gün kadar küvözde kaldığı öğrenildi. Anne, çocuğunu doğumu takip eden günlerde pek görmediği için o döneme ait fazla bilgi veremedi. Erken çocukluk dönemlerinde vücudunda zaman zaman su dolu kabarcıklar oluşan hastada, giderek bu şikayet azalırken koyu renkli kalın kabuklanmalar artmıştı.

Anne ve baba birinci dereceden akrabaydı (kardeş çocukları). Annenin üç normal ve sağlıklı doğum öyküsü vardı. Çocuğun iki erkek kardeşiyle birlikte ailenin yakın çevresinde benzer bulgulara sahip kimse yoktu.

Hastanın yapılan sistemik muayenesi normaldi. Boy ve kilo 25. persantile uymaktaydı. Nöromotor gelişim normal olarak değerlendirildi. Yapılan dermatolojik muayenesinde ise saçlı deri ve kıvrım yerleri dahil tüm vücutta yaygın, kahverengi balık pulunu andıran skuamler gözlemlendi. Hastanın vücudunda yer yer sağlam deri alanları da bulunmaktaydı (Resim 1).

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi
¹Dermatoloji ABD, ²Patoloji ABD, ³Pediyatri ABD
 Başvuru tarihi: 8.6.2004, Kabul tarihi: 18.10.2004



Resim 1. Hastanın klinik görünümü

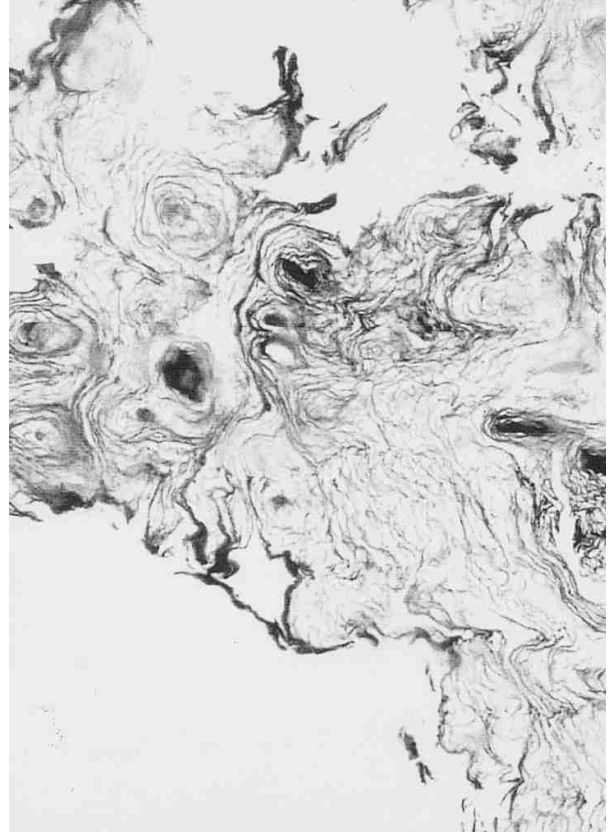
Özellikle kollarda, omuzlarda ve sırtta olmak üzere yer yer foliküler püstüller ve sarı, kalın krutlu erozyone lezyonları vardı (Resim 2).



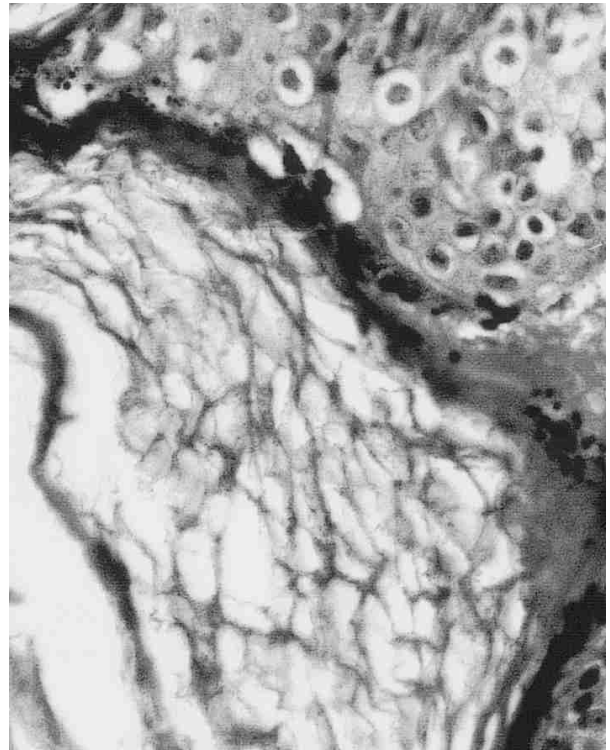
Resim 2. Hastanın ilk muayenesinde deride gözlenen sekonder bakteriyel enfeksiyona ait bulgular

Palmoplantar bölgeler ve yüz daha az etkilenmişti. Vücut kılları kısmen seyrelmişti. Tırnaklarda belirgin enine çizgilenmeler mevcuttu, ektropiyon yoktu. Saç yapısı normal görünümdeydi ve mukozalar salimdi. Rutin testlerinde anormal bir bulgu bulunmadı.

Alınan “punch” biyopsisinin hemoksilen-eozin boyaması ile yapılan histopatolojik incelemesinde, yüzeyde belirgin hiperkeratoz, granüler tabakada büyük, düzensiz keratohyalin granülleri, subkorneal büller ve epidermal hücrelerde perinükleer şeffaflaşma izlendi (Resim 3, 4).



Resim 3. Epidermis yüzeyinde belirgin olarak artmış hiperkeratoz (HEX10)



Resim 4. Epidermis yüzeyinde hiperkeratoz, granüler tabakada kaba keratohyalin granülleri ile stratum malpighide orta ve üst kısımlardaki hücrelerde şeffaflaşma görülmektedir (HEX20)



Bu bulgularla epidermolitik hiperkeratoz tanısı konulan hasta sekonder olarak gelişmiş olan bakteriyel deri infeksiyonu nedeniyle kültür yapılmadan oral olarak ampicilin-sulbaktam ve topikal fusidik asit tedavisine alındı. Yaklaşık bir hafta kadar sonra bakteriyel lezyonların gerilediği görüldüncé keratolitik olarak güneş gören yerler için topikal %2'lik salisilik asit ve kapalı yerler için topikal %0.05'lik tretinoin verildi. Ayrıca tüm vücuda nemlendirici olarak %10 üre içeren bir losyon önerildi. Hasta bunlarla kısmen rahatlamış olmakla birlikte henüz tam bir kozmetik iyilik sağlanamadı. Hastanın takibi halen devam etmektedir.

TARTIŞMA

İlk olarak 1897'de Nikolsky konjenital iktiyozun büllöz formunun histopatolojisini tanımlamıştır. Brocq 1902'de hastalığın kuru (nonbüllöz) ve ıslak (büllöz) formlarını ayırmış, daha sonra da Frost ve Van Scott bu hastalığa epidermisteki özelliklerden dolayı "epidermolitik hiperkeratoz" adını vermişlerdir¹.

Nadir bir tablo olan epidermolitik hiperkeratoz olgularında doğumda, hafif bir eritrodermi, travma bölgelerinde büller ve soyulmalar mevcuttur. Zor doğum olursa geniş alanlarda soyulmalar gözlenebilir. Büller subepidermal olup, skar bırakmamaktadır. Ayrıca hafif hiperkeratoz göze çarpabilir⁵. Bu dönemde hastalara yanlışlıkla konjenital epidermolizis büllöza veya stafilokoksik haşlanmış deri sendromu tanısı konulabilir⁴.

Hastaların %20 kadarında büller erişkin yaşamda da devam edebilmektedir³. Bebeklik döneminde büller azalırken, büyük, kalın, koyu balık pulunu andıran hiperkeratoz hakim hale gelir. Çoğunlukla vücudun tamamı tutulmuş olup, özellikle de fleksör alanlar, yüz ve saçlı deri etkilenmiştir⁵. Hiperkeratozik alanların ortasında yer alan normal görünümdeki deri, tanı açısından değer taşımaktadır. Ayrıca derideki bozukluğun matrikse uzanması ile anormal yapıda tırnak plakları da gözlenmektedir⁶. Palmoplantar tutulum olup olmamasına göre de 6 değişik klinik fenotip tanımlanmıştır (Tablo I).

Tablo I. Brocq'un epidermolitik hiperkeratozunun klinik alt formları (PS: ciddi hiperkeratoz ile palmoplantar tutulum, NPS: palmoplantar tutulum yok)¹.

Klinik bulgular	PS-1	PS-2	PS-3	NPS-1	NPS-2	NPS-3
Palmoplantar hiperkeratoz	+	+	+	-	-	-
Yüzey özelliği	Düzgün	Düzgün (büyük eritematoz sınır)	Serebriform	Normal	Normal	Hiperlineer
Kontraktürler	-	+	-	-	-	-
Skuam	Hafif	İnce beyaz soyulma	Bronzlaşma	Sarı-koyu kahverengi verrüköz yüzey	Kahverengi	İnce, beyaz
Dağılım	Lokalize*	Yaygın	Yaygın	Yaygın**	Yaygın	Yaygın
Eritroderma	-	+	-	-	-	+
Büller	Lokalize*	+	Neonatal	+	+	+

* Avuç içi, ayak tabanı ve fleksüral alanlarda tutulum.

** Avuç içi, ayak tabanı ve yüz az tutulmuş olup, eklem üzerleri başta olmak üzere ekstremiteler, sırt, saçlı deri, periumbilikal ve periaerolar bölgeler daha çok etkilenmiştir.

Bunların dışında epidermolitik hiperkeratozlu siklik iktiyoz, annüler epidermolitik hiperkeratoz ve mozaik epidermolitik hiperkeratoz da tanımlanmıştır¹. Tüm tiplerde aynı histopatolojik bulgulara rastlanmaktadır².

Derinin patolojik incelenmesinde, masif, yoğun ortokeratotik hiperkeratoz, hipergranüloz, fokal akantoz, düzensiz keratohyalin granülleri, suprabazal ve granüler tabakalarda sitolizle birlikte küçük intraepidermal büller (vakuoler dejenerasyon) gözlenir. Genellikle derin granüler hücreler yoğun, büyük ve düzensizdir. Burada nükleuslar çevresinde değişik boyutlarda şeffaf alanlar vardır. Üst dermiste perivasküler lenfositik infiltrasyon genellikle mevcuttur^{1,7}.

Ultrastrüktürel değerlendirmelerde bazal hücreler normal gözükmekte, bununla birlikte hücre iskeletinde anormal tonofilament yığınlarının yol açtığı yıkılmalar izlenmektedir. K5 ve K14'ün az salınmasına karşılık, suprabazal hücrelerde K1 ve K10 baskın keratinler olarak gözlenmektedir. Palmoplantar tutulum olduğu olgularda sıklıkla K1, olmayan olgularda ise sıklıkla K10 defekti mevcuttur. Özellikle K10'un yapısında histidin yerine argininin kullanıldığı saptanmıştır⁸⁻¹⁰. Hastaların deri yüzeylerinde transepidermal su kaybının yaklaşık 3 kat yükseldiği tespit edilmiştir¹².

Hastalarda sepsis ve sıvı-elektrolit dengesizliği perinatal ölümlere neden olabilir. Tekrarlayan büller ve sekonder infeksiyonlar sorun oluşturabilir. Saçlı deri tutulumları alopesi ile sonlanabilir¹. Sıcağa intoleransla beraber en önemli problemlerden biri de deride kolonize olan, özellikle anaerobik bakterilerden kaynaklandığı düşünülen pis kokudur⁴. Ayrıca bu kronik hastalık, hastanın ve ailesinin sosyal yaşamını oldukça olumsuz etkilemektedir¹¹.

Erken döneminde en çok konjenital epidermolizis büllöza, stafilokoksik haşlanmış deri sendromu ve toksik epidermal nekrolizis ile karıştırılabilecek olan hastalığın ayırıcı tanısına ileri dönemlerde diğer iktiyozisler girmektedir. Bunlardan en sık görülen olan iktiyozis vulgariste, deri doğumda normal olup başlangıç çoğu zaman 3. aydan sonradır. X'e bağlı resesif geçişli iktiyozis sadece erkeklerin etkilendiği bir tablo olup, doğumdan 1-3 hafta sonra soyulma ve pullanmalarla başlar. Lameller iktiyozis de doğumda eritem ve skuamla birlikte gözlenir, daha çok palmoplantar yerleşir ve ektropion eşlik eder. Bazı yazarlar tarafından lameller tipin bir varyantı kabul edilen konjenital iktiyoziform eritrodermada da çocuklar kollodion bir membran ile doğarlar ama büll yoktur ve ektropion bulunabilir. Bu ve diğer iktiyoziform tablolardan tipik histopatolojisi ile epidermolitik hiperkeratoz rahatlıkla ayrılabilir. Hastalık herhangi bir özel laboratuvar değişikliğine yol açmamaktadır^{1-3,5,6}.

Kötü dış görünüş ve kötü koku sosyal problemlere neden olmakta ve çocukların psikososyal gelişimlerini olumsuz etkilemektedir. Bu açıdan yardımcı olunmalıdır. Hastanın yaşına göre semptomatik tedavi düzenlenmelidir. Yaşamın başlangıcında, hasta izole edilmeli, elektrolit-sıvı dengesizliği, kutanöz süper infeksiyonlar ve sepsis önlenmeye çalışılmalıdır. Bu dönemde koruyucu örtüler ve nemlendiriciler erozyonların ve soyulan derinin hızla yenilenmesini sağlayacaktır.



Çocuk ve erişkinlerde hiperkeratoz tedavisi önem kazanmakta, üre (%5-20), laktik asit (%5), salisilik asit (%0.5-6), propilen glikol (%40-60) ve α -hidroksi asitleri içeren keratolitik krem ve losyonlar kullanılmaktadır. Fakat bunlar da sıklıkla yanma ve batmalara neden olmakta, yaygın salisilik asit uygulamaları da sistemik salisilizm ile sonuçlanabilmektedir. Topikal tretinoin (%0.05-0.1) ve kalsipotriol de irritasyona yol açabilme risklerine rağmen başta yüz bölgesi olmak üzere kullanılabilirler.

Tazaroten (%0.05) kullanılabilir bir diğer alternatif topikal retinoik asit türevidir. Asitretin ve etretinat gibi oral retinoidler de tedavide kullanılabilirler. Bunlar hiperkeratozu düzeltmekle birlikte epidermal fragilité ve büll oluşumlarında artışa neden olabilmektedirler. Bununla birlikte diğer yan etkilerini izleyebilmek için monitorize edilerek düşük dozlarda (0.5-1 mg/kg/gün) önerilebilmektedir.

Topikal ya da sistemik steroidlerin iktiyoz tedavisinde yeri yoktur. Sekonder infeksiyon durumunda topikal ve sistemik antibiyotik tedavileri verilmelidir. Kötü kokuya karşı antibakteriyel sabunlar önerilebilir, giysiler özenle seçilmeli, terlemeye yol açmayacak türden olmalıdır. Kökü koku için basit bir yöntem olarak parfüm, kolonya gibi ürünler kullanılabilir^{1,2,4,13,14}.

Hastalığın prenatal tanısı, fetal deri biyopsilerinin ve amniyotik sıvı hücrelerinin ultrastrüktürel incelemesi ile yapılabilmektedir. Yalnız suprabazal keratinlerin en erken 14. gestasyon haftasında ekspresyonu nedeniyle, bu incelemelerin riskli hastalarda 15-19. gestasyon haftaları arasında denemesi önerilmektedir¹⁵.

Olgumuz, çocuk yaşta bize müracaat eden ve tipik olarak NPS-1 alt tipinin özelliklerini taşıyan bir epidermolitik hiperkeratoz olgusu olup, dış görünümünden hayli rahatsızdı. Aile hastalık açısından bilgilendirilmemişti. Çocuğun ailesine öncelikle deride genetik bir bozukluk olduğu söylenerek hastalık anlatıldı ve hasta uygun topikal ürünlerle tedaviye alındı. Beraberinde hasta, psikolojik destek tedavisine de yönlendirildi. Yaşı küçük olduğundan sistemik tedavi henüz düşünülmedi.

Görülme sıklığı 1/200000-300000 olarak tahmin edilen^{1,3} ve yer yer Türk tıp literatüründe de bildirilen bu hastalığı¹⁶⁻¹⁸ nadir rastlanması nedeniyle sunduk ve literatür eşliğinde klinik tipleri ve patogenezi ile birlikte ayırıcı tanı ve tedavisinden bahsettik. Hastaların psikolojilerini ve sosyal yaşamlarını etkileyen bu tür hastalıklara biz hekimlerin daha çok eğilmesi ve tedavisi için multidisipliner olarak yaklaşılması gerektiğini düşünmekteyiz. Şüphesiz ülkemizde sık ihmal edilen genetik danışmanlığın bu ailelere verilmesinde yarar vardır.

KAYNAKLAR

1. Richard G, Franziska R. Ichthyoses, erythrokeratodermas and related disorders. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, et al (eds). *Dermatology*, Vol:I. 1st edition, Mosby, New York, 2003: 775-808.
2. DiGiovanna JJ, Robinson-Bostom L. Ichthyosis: Etiology, diagnosis and management. *Am J Clin Dermatol* 2003; 4(2): 81-95.
3. Kumar S, Sehgal V, Sharma R. Common genodermatoses: Review. *Int J Dermatol* 1996; 35(10): 685-94.
4. Shwayder T. Disorders of keratinization: Diagnosis and management. *Am J Clin Dermatol* 2004; 5(1): 17-29.
5. Campbell J, Banta-Wright SA. Neonatal skin disorders: A review of selected dermatologic abnormalities. *J Perinat Neonatal Nurs* 2000; 14(1): 63-83.
6. Tüzün Y, Aydemir EH. Genodermatozlar. Tüzün Y, Kotoğyan A, Aydemir EH, Baransü O (ed). *Dermatoloji*. 2. baskı, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 1994: 577-600.
7. Smith SB, Smith JB, Garmyn M, et al. Epidermolytic hyperkeratosis (Bullous congenital ichthyosiform erythroderma). *Emedicine Dermatology*, November 30, 2001. Web adresi: http://www.emedicine.com/derm/topic_590.htm. Erişim tarihi: 01.05.2004.
8. Smith FJD. The molecular genetics of keratin disorders. *Am J Clin Dermatol* 2003; 4(5): 347-64.
9. Siegel DH, Howard R. Molecular advances in genetic skin diseases. *Curr Opin Pediatr* 2002; 14(4): 419-25.
10. Akiyama M. The pathogenesis of severe congenital ichthyosis of the neonate. *J Dermatol Sci* 1999; 21(2): 96-104.
11. Ganemo A, Lindholm C, Lindberg M, et al. Quality of life in adults with congenital ichthyosis. *J Adv Nurs* 2003; 44(4): 412-9.
12. Schmuth M, Yosipovitch G, Williams ML, et al. Pathogenesis of the permeability barrier abnormality in epidermolytic hyperkeratosis. *J Invest Dermatol* 2001; 117(4): 837-47.
13. Rubeiz N, Kibbi AG. Management of ichthyosis in infants and children. *Clin Dermatol* 2003; 21(4): 325-8.
14. Okulicz JF, Schwartz RA. Hereditary and acquired ichthyosis vulgaris. *Int J Dermatol* 2003; 42(2): 95-8.
15. Rothnagel JA, Lin MTS, Longley MA, et al. Prenatal diagnosis for keratin mutations to exclude transmission of epidermolytic hyperkeratosis. *Prenat Diagn* 1998; 18(8): 826-30.
16. Oram Y, Tecimer T. Epidermolitik hiperkeratoz. *Türkderm* 1993; 27(2): 109-12.
17. Karaduman A, Seçkin D, Göküz A, ve ark. Bir epidermolitik hiperkeratoz olgusu. *Lepre Mec* 1992; 23(3): 45-51.
18. Bıçakçı C, Doğan B. Bir epidermolitik hiperkeratoz olgusu ve topik retinoik asitle başarılı sağaltımı. Erdem C (ed). XII. Prof. Dr. A. Lütfü Tat Sempozyumu, Ayrıntı Ofset, Ankara, 1995: 34-6.