

Eritrokeratoderma Variabilis: Bir Olgu Sunumu

Erythrokeratoderma Variabilis: A Case Report

Gül Yıldırım, Reyhan Uzdil Tayan, Nesimi Büyükbabani*

Lepra Deri Ve Zührevi Hastalıklar Hastanesi, İstanbul

*İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Özet

Eritrokeratoderma variabilis (EKV) nadir rastlanan, otozomal dominant geçişli bir genodermatozdur. Doğumda ya da hayatın ilk yıllarında ortaya çıkan, değişken, figüre eritematöz yamalar ve kalıcı hiperkeratotik plaklarla karakterizedir. Bu bildiride klinik ve histopatolojik özellikleri ile EKV düşünülen 23 yaşındaki erkek olgu sunulmuş ve bulgular literatür eşliğinde gözden geçirilmiştir. (*Turkderm 2007; 41: 139-41*)

Anahtar Kelimeler: Eritrokeratoderma variabilis

Summary

Erythrokeratoderma variabilis is a rare genodermatosis inherited as an autosomal dominant trait and characterized by variable figured erythematous patches and persistent hyperkeratotic plaques. Here we report clinical and histopathological findings of a 23 years old male patient diagnosed as erythrokeratoderma variabilis and the relevant literature is reviewed. (*Turkderm 2007; 41: 139-41*)

Key Words: Erythrokeratoderma variabilis

Eritrokeratoderma variabilis ilk kez 1925 yılında Mendes Da Costa tarafından tanımlanmış, oldukça nadir görülen, otozomal dominant geçişli bir keratinizasyon bozukluğudur¹. Değişken eritem ve hiperkeratotik plaklardan oluşan iki komponenti bulunur². Hastalığın iki farklı bileşeninden birisi daha baskın olabilir veya bir bileşen bulunmayabilir³.

Hastalığın karakteristik bulguları olan değişken eritematöz yamalar ve daha stabil karakterli hiperkeratotik plaklar ani ısı değişiklikleri, sürtünme, stres gibi faktörlerle alevlenme gösterebilir⁴.

Polikliniğimize başvuran ve klinik ve histopatolojik bulgularla eritrokeratoderma variabilis düşünülen olgu nadir görülmesi nedeniyle sunulmuş ve bulgular literatür eşliğinde gözden geçirilmiştir.

Olgu

Yirmi üç yaşında erkek hasta, 2 yaşındayken başlayan, vücudunun değişik yerlerinde ortaya çıkıp kaybolan

kızarıklıklar ve dirseklerde kalınlaşma şikayeti ile başvurdu. Özgeçmişinde bir özellik saptanamayan olgunun doğumda sağlıklı olduğu, soygeçmişinde anne ve baba ile birlikte 1. ve 2. derece akrabalarında da hastalık bulguları olmadığı öğrenildi.

Yapılan dermatolojik muayenesinde sağ bacak posteriorunda orta 1/3'lük alanda yerleşim gösteren, eritemli, keskin sınırlı, figüre şekilli, kenarları aktif görünümde, yama tarzında, yaklaşık 6x3 cm boyutlarında iki adet lezyon ve her iki dirsekte simetrik yerleşim ve boyutlarda (12x5 cm), keskin sınırlı, hiperkeratotik, sarı-kahverengi, oval şekilli plak lezyon görüldü (Resim 1 ve 2). Ağız mukozası, saç ve tırnaklar doğal görünümdeydi.

Tedavi öncesi yapılan rutin biyokimya tetkikleri, hemogram değerleri ve idrar incelemesi normal sınırlardaydı. VDRL ve TPHA tetkikleri negatif bulundu. Bacak arkasındaki figüre şekilli lezyonun kenarından alınan biopsi örneğinin histopatolojik incelemesinde yüzeyle birleşme eğilimi gösteren küçük odaklar halinde ol-

dukça yaygın parakeratoz, epidermiste hafif akantoz ve spongiyoz, papiller dermiste hafif perivasküler lenfositik infiltrasyon gözlemlendi (Resim 3). Hastaya bu bulgularla EKV tanısı konularak, lezyonlara topikal %0.1'lik tretinoin krem başlandı. İlk kontrolde lezyonların düzeldiği ancak gövde üst kısımlarında ve eski lezyonların periferinde çok sayıda yeni lezyon çıktığı gözlenerek, 35mg/gün dozunda oral asitretin tedavisine geçildi (Resim 4). Bir ay sonraki kontrolde dirseklerdeki hiperkeratotik plaklarda düzelme ve eritemli yamalarda solma gözlemlendi.

Tartışma

Migratuar eritem ve hiperkeratotik plakların bir arada görüldüğü EKV oldukça nadir görülen selim seyirli bir dermatozdur³. Hastalık yenidoğan ya da erken çocukluk döneminde ortaya çıkan, büyüklük, lokalizasyon ve şekilleri değişebilen figüre eritematöz yamalarla karakterizedir⁴. Hiperkeratotik plaklar daha kalıcı karakterdedir ve normal deri üzerinde ya



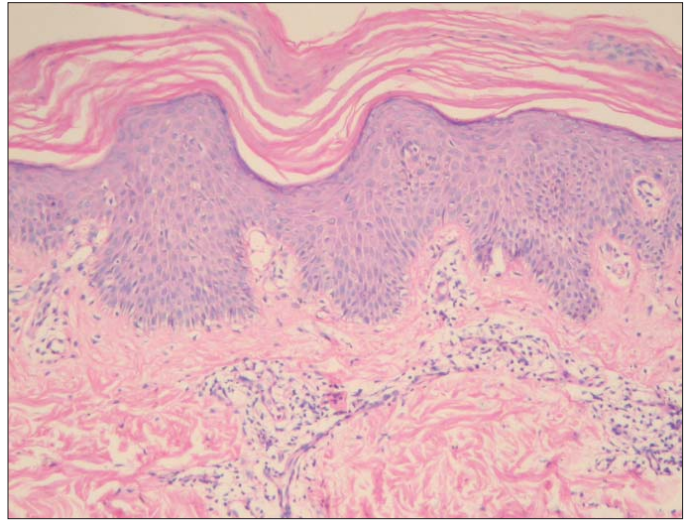
Resim 1. Bacak posteriyöründeki figüre şekilli, yamasal, eritematöz lezyonlar (sağdaki lezyonda alınan punch biopsiye bağlı hemorajik krut görülüyor)



Resim 2. Her iki dirsekte gözlenen hiperkeratotik plaklar

da daha önceki eritematöz plaklar üzerinde yerleşebilir⁵. Eritematöz lezyonlar ısı ve emosyonel faktörler ile tetiklenirken, hiperkeratotik plaklar kronik mekanik iritasyon ile provoke olabilmektedir⁶. Palmoplantar keratodermi diğer deri belirtilerine eşlik edebilmektedir³.

EKV ilk kez 1925 yılında Mendes Da Costa tarafından bir anne ve kızından oluşan iki olguda bildirilmiş ve önceden yayınlanmış farklı iki olgu da incelenerek, hastalığın özellikleri ayrıntılı olarak tanımlanmıştır⁷. EKV otozomal dominant kalıtım gösterir. Bununla birlikte yapılan çalışmalarda aile serilerinin incelenmesi ile mutasyona bağlı olarak kalıtım şeklinin değişiklik gösterebileceği ve izole olguların görülebileceği bildirilmiştir⁷. Olgumuz da, anne ve babada hastalık bulgularına rastlanmadığından, izole olgu olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca son zamanlarda otozomal resesif geçiş gösteren iki aile bildirilmiştir⁸.



Resim 3. Biyopside yüzeşte alternan karakterli parakeratoz ve keratin tabakasında lameller desenli olmak üzere hafif bir kalınlaşma, epidermiste hafif akantoz, papiller dermiste küçük çaplı damarlarda hafif ektazi ve perivasküler hafif bir inflamatuvar infiltrasyon görülmekte (H.E x100)



Resim 4. Topikal retinoik asit tedavisi sonrasındaki kontrolde yeni ortaya çıkan multipl eritematöz yamasal lezyonlar

1984 yılında genetik anomalinin 1 numaralı kromozomun kısa kolundaki Rh kan grubu gen lokuslarına yakın bir bölgede olduğu saptanmıştır. Son zamanlarda genetik defektin beta 3 gap junction proteinini (konnesin 31) kodlayan gende mutasyona bağlı olduğu belirlenmiştir¹⁰. Konnesinler hücreler arasında küçük moleküller ve iyonların hızlı geçişine izin veren intersellüler gap junction'ları oluşturan bir membran proteinleri ailesidir. Konnesin 31 epidermal gap junction proteinlerinin bir komponentidir. Mutasyon sonucu oluşan anormal proteinin EKV'nin morfolojik görünümünü nasıl oluşturduğu kesin olarak bilinmemektedir. Bununla birlikte EKV olgularının tümünün GJB3 mutasyonu göstermeyebileceği de bildirilmiştir¹¹.

Lezyonların histopatolojik incelemesinde bulgular nonspesifiktir ve epidermiste değişen derecelerde hiperkeratoz ve akantoz ile birlikte dermiste hafif perivasküler lenfositik infiltrasyon görülür. Elektron mikroskopik incelemede ise hiperkeratotik lezyonlarda granüler tabakada epidermal keratinozomlarda (Odland cisimcikleri) azalma ile birlikte, spinal tabaka hücrelerinde büyük miktarlarda tonofilament kümeleri gözlenir¹². Keratinozomlar, lipid yüklü organeller olarak epiderminin matürasyonu sırasında içeriklerini intersellüler aralığa boşaltmaktadır. Klinik tablo bu yapıların sayılarının azalması ile kısmen açıklanmaktadır¹¹. Retinoidler ile tedaviyi takiben bazı otörler histolojik düzelme saptarken, bazıları değişiklik gözlememişlerdir^{1,13}. Yapılan çalışmalarda retinoidler yetersiz keratinozomları normale döndürürken¹⁴, aynı zamanda anormal sitokeratin ekspresyonu düzelmekte, ancak tonofilament kümeleri değişmeden kalmaktadır^{1,12}.

Hastalığın ayırıcı tanısında eritematöz ve hiperkeratotik komponenti olan genetik hastalıklar akla gelmelidir. Bu hastalıklardan konjenital iktiyoziform eritoderma doğumda kollodiyon bebek anamnezi olması, eritematöz komponent giderek azalırken skuamın kronik gidiş göstermesi ile EKV'den ayrılabilir. Palmoplantar keratodermi ve sikatrissiyel alopesi eşlik edebilir. Benzer lezyonlarla giden progresif simetrik eritrokeratodermada ise lezyonlar stabil olup, kenarları turuncu renkte, büyük coğrafik şekilli plaklar gözlenir¹⁴. Klinik olarak ayırıcı tanıya giren eritrokeratolizis hiemalis mevsimsel olması, hedef tarzında soyulmalar göstermesi ile tanınabilir. Lorikrin keratodermada ise eritematöz-hiperkeratotik lezyonlar iktiyozis vulgarisi andıran jeneralize deskuamasyon üzerinde yerleşir. Bunun dışında bal peteği görünümünde palmoplantar keratoderma ile pseudoainhum eşlik eder¹¹. KID (keratosis-ichtiosis-deafness) sendromu, düşünülmesi gereken diğer bir dermatozdur. Stabil konjenital iktiyoziform erupsiyon, hipotrikoz, parsiyel anhidrozis, yüzün orta kısmını tutan verrüköz plaklar, skarlı alopesi, keratit ve nörosensoryel sağırılık ayırt edici klinik özellikleridir¹⁵.

EKV tedavisinde retinoidlerin kullanımı oldukça iyi yerleşmiş olup, genodermatozlar içinde sistemik retinodlere en iyi cevap verenlerden biridir¹². Diğer keratinizasyon bozukluklarında olduğu gibi hiperkeratotik komponentin tedaviye cevabı eritematöz komponente göre daha iyidir¹⁶. Asitretin bu konuda ilk seçenektir ve genelde 35 mg/gün dozunda başlanarak, daha sonra 25-35 mg/gün olmak üzere idame dozuna geçilir.

Topikal retinoik asid (tretinoin) ve kortikosteroidler de semptomatik düzelme sağlar. Ancak bir çok keratinizasyon bozukluğunda olduğu gibi ilaç kesildiğinde nüks oldukça sıktır³. Olgumuzda da topikal tretinoin jel uygulanan lezyonlarda iyileşme sağlanmakla birlikte, yeni lezyonların ortaya çıkması nedeniyle 35 mg/gün dozunda sistemik asitretin tedavisine geçildi ve hasta düzenli takibe alındı.

Kaynaklar

1. McFadden N, Oppedal BR, Ree K, Brandtzaeg P. Erythrokeratoderma variabilis: immunohistochemical and ultrastructural studies of the epidermis. *Acta Derm Venereol* 1987;67:284-8.
2. Landau M, Cohen-Bar-Dayan M, Hohl D, Ophir J, Wolf CR, Gat A, Mevorah B. Erythrokeratoderma variabilis with erythema gyratum repens-like lesions. *Pediatr Dermatol* 2002;19:285-92.
3. Baykal C: *Dermatoloji Atlası*. 2. baskı. İstanbul, Argos İletişim ve Reklamcılık Tic. AŞ., 2004;190-1.
4. Morley SM, White MI, Rogers M, Wasserman D, Ratajczak P, McLean WH, Richard G. A new, recurrent mutation of GJB3 (Cx31) in erythrokeratoderma variabilis. *Br J Dermatol* 2005;152:1143-8.
5. Luy JT, Jacobs AH, Nickoloff BJ. A child with erythematous and hyperkeratotic patches: Erythrokeratoderma variabilis. *Arch Dermatol* 1988;124:1271-2.
6. Richard G, Brown N, Rouan F, van der Schroeff JG, Bijlsma E, Eichenfield LF, Sybert VP, Greer KE, Hogan P, Campanelli C, Compton JG, Bale SJ, DiGiovanna JJ, Uitto J. Genetic heterogeneity in erythrokeratoderma variabilis: novel mutations in the connexin gene GJB4 (Cx30.3) and genotype-phenotype correlations. *J Invest Dermatol* 2003;120:601-9.
7. Candan İ, Derin TU, Yıldız K, Güney O: Eritrokeratodermi variabilis. *Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi* 1994;28:31-4.
8. Terrinoni A, Leta A, Pedicelli C, Candi E, Ranalli M, Puddu P, Paradis M, Angelo C, Bagetta G, Melino G. A novel recessive connexin 31 (GJB3) mutation in a case of erythrokeratoderma variabilis. *J Invest Dermatol* 2004;122:837-8.
9. van der Schroeff JG, Nijenhuis LE, Meera Khan P, Bernini LF, Schreuder GM, van Loghem E, Volkers WS, Went LN. Genetic linkage between erythrokeratoderma variabilis and Rh locus. *Hum Genet* 1984;68:165-8.
10. Richard G, Smith LE, Bailey RA, Itin P, Hohl D, Epstein EH Jr, DiGiovanna JJ, Compton JG, Bale SJ. Mutations in the human connexin gene GJB3 cause erythrokeratoderma variabilis. *Nat Genet* 1998;20:366-9.
11. Ishida-Yamamoto A, Kelsell D, Common J, Houseman MJ, Hashimoto M, Shibaki H, Asano K, Takahashi H, Hashimoto Y, Senshu T, Leigh IM, Iizuka H. A case of erythrokeratoderma variabilis without mutations in connexin 31. *Br J Dermatol* 2000;143:1283-7.
12. Graham-Brown RAC, Chave TA. Acitretin for erythrokeratoderma variabilis in a 9 year old girl. *Pediatr Dermatol* 2002;19:510-2.
13. Marks R, Finlay AY, Holt PJA. Severe disorders of keratinisation: effects of treatment with Tigason (etretinate). *Br J Dermatol* 1982;104:667-73.
14. Van der Wateren AR, Cormane RH. Oral retinoic acid therapy for erythrokeratoderma variabilis. *Br J Dermatol* 1977;97:83-5.
15. Griffiths WAD, Juge MR, Leigh IM: Disorders of keratinisation. *Textbook of Dermatology*. Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM. 6'ncı Baskı. Oxford, Blackwell Science, 1998: 1534.
16. Happle R, van de Kerkhof PCM, Traupe H. Retinoids in disorders of keratinisation: Their use in adults. *Dermatologica* 1987;175:107-24.