

Kalıtsal Büllöz Hastalıklar Inherited Bullous Diseases

Ayşen Karaduman

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

Özet

Epidermolizis büllöza(EB), deri ve mukozaların fragilitesi ve küçük travmalarla bile büll oluşumu ile karakterize bir grup kalıtsal büllöz hastalığı içerir. Deri fragilitesi ve büll formasyonu epidermis, dermo-epidermal bileşke ve üst dermiste normalde de bulunan çok sayıda proteini kodlayan genlerde mutasyon sonucu oluşur. Epidermolizis büllöza simpleks (EBS), Junktional EB (JEB), distrofik EB (DEB) ve Kindler sendromu olmak üzere dört major tipi vardır. (Türkderm 2011; 45 Özel Sayı 2: 81-6)

Anahtar Kelimeler: Büllöz hastalıklar, epidermolizis bulloza, kindler sendromu

Summary

Epidermolysis bullosa (EB), refers to a group of inherited bullous disorders, characterized by fragility of the skin and mucous membranes, and blister formation in response to minor friction or trauma. Skin fragility and bulla formation of EB result from genetic mutations of any of dozen genes that encode structural proteins which normally reside within the epidermis, the dermo-epidermal junction, or the upper dermis. There are four major type of inherited epidermolysis bullosa: EB simplex (EBS), junctional EB (JEB), dystrophic EB (DEB) and Kindler syndrome. (Turkderm 2011; 45 Suppl 2: 81-6)

Key Words: Bullous diseases, epidermolysis bullosa, kindler syndrome

Giriş

Epidermolizis büllöza (EB) otozomal dominant veya resesif geçişli monogenik bir hastalık olup, derinin fragilitesinde artış sonucu ortaya çıkan tekrarlayıcı mekanik büll oluşumu ile karakterize çok sayıda bozukluğu içine alan bir grup hastalıktır. Büll oluşumu epidermis veya bazal membranda (dermopidermal bileşke) bulunan proteinleri kodlayan genlerdeki mutasyonlar sonucu gelişirler. Fenotipik veya genotipik olarak 30'un üzerinde farklı antite içerir. Hemen hemen bütün EB tiplerinde karakteristik bulgu minör travma ile oluşan tekrarlayıcı büll ya da erozyonların varlığıdır. Hastaların büyük bir çoğunluğunda bulgular doğumda veya doğumdan kısa bir süre sonra ortaya çıkarken, hafif formlar çocukluk dönemine veya erken erişkin döneme kadar bulgu vermeyebilir. Junktional ve distrofik tipler gibi şiddetli EB formlarına belirgin morbitideye yol açan deri dışı komplikasyonlar eşlik edebilir^{1,2}.

1962'de Pearson elektron mikroskopik yöntemlere dayanarak EB'yı üç büyük fenotipik gruba ayırmıştır. Bunlar sırasıyla EB simpleks (EBS), EB junktional (JEB), distrofik EB (DEB)'dir. Daha sonra 2007'de yapılan toplantıda fikir birliğine varılarak yeni sınıflama yapılmış ve EB dört ana gruba ayrılmıştır. Tablo 1 büll lokalizasyonuna ve mutasyonlara göre EB'nin sınıflamasını göstermektedir. Epidermolizis büllöza kalıtsal geçişin şekline, büllerin ayrışma seviyesine, lezyonların klinik ve morfolojik özelliklerine, hastalığın yaygın yada sınırlı oluşuna ve deri dışı komplikasyonların varlığına göre sınıflandırılır³⁻⁵.

Epidermolizis Büllöza Simpleks (EBS)

EBS'in görülme sıklığı yaklaşık bir milyon canlı doğumda 6-30 olduğu tahmin edilmektedir. EBS'in bütün formları mekanik sürtünme ve travma sonucu büllerin oluşumu ile karakterizedir. Keratoderma, tırnak ditrofi, alopesi ve mukozal tutulum daha nadirdir. Sadece nadir görülen 3 alt-tip dışında hepsinde büll epidermisin bazal tabakasında oluşur. Skar oluşumu, milia ve

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Ayşen Karaduman, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
E-posta: akaradum@hacettepe.edu.tr

*Türkderm-Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.
Turkderm-Archives of the Turkish Dermatology and Venerology, published by Galenos Publishing.*



tırnak distrofisi JEB ve DEB'ye göre daha azdır. Erozyonlar ve büller skar olmaksızın hiperpigmentasyonla iyileşir. EB nevu, EB'nin major formlarının hepsinde görülür. Klinik ve dermoskopik olarak melanoma benzerse de malign transformasyon olmadan spontan olarak gerilediği bildirilmektedir. EBS'de hastalık aktivitesi genellikle doğumda veya hemen sonra başlar ancak daha az şiddetli olgularda hastalığın ortaya çıkışı ikinci veya üçüncü dekatda olmaktadır. Yaşla birlikte hastalıkta gerileme olabilmektedir. Sıcakla ve terleme ile lezyonlarda artış görülebilir⁵⁻⁷.

EBS klasik tipinde bazal tabaka boyunca ayrışma olur (EBS olarak anılacak), daha nadir formlarda ise ayrışma suprabazaldır (EBS-SB olarak bahsedilecektir). Bir diğer sınıflama ise büllün anatomik lokalizasyonuna göre yapılmaktadır. Buna göre Weber-Cockayne alt-tipi palmo-plantar bölge tutulumu ile karakterizedir. Dowling-Meara alt Tip EBS ise EBS spektrumun şiddetli ucunda olup herpetiform büller, mukozal tutulum ve tırnak bulguları mevcuttur. EBS'in diğer formlarına göre bu tip de aynı zamanda skar ve milia oluşumu görülebilir^{3,7-9}.

EBS'nin çoğu formunda bazal tabakadaki keratinleri (KRT5, KRT14) kodlayan gen mutasyonları vardır. Ultrastrüktürel seviyede anormal keratin fonksiyonları hücrelerde vakuolizasyon, keratin filamentlerde kümelenme ve büll oluşumuna yol açar. Anormal keratin hücre iskelet yapısını ve fonksiyonlarını bozarak minör travmalarda dahi EBS'de hücre frajilitesinin oluşumuna neden olur. EBS'in alt-tipleri tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Epidermolizis büllözünün sınıflaması

Tip		Bül lokalizasyonu	Mutasyon
EB simpleks	İntraepidermal (Epidermolitik)	İntraepidermal	KRT5,KRT14, Plectin,α6β4, Plakofilin1, dezmozoplakin
"Junctional" EB	Lamina lucidolitik	İntra-Lamina lusida	Laminin332, α6β4 integrin, Tip17 kollajen
Distrofik EB	Dermolitik	Sub-lamina densa	Kollajen 7
Kindler sendromu	Miks	Miks	Kindlin

Tablo 2. Epidermolizis büllöza simpleksin alt tipleri

EB Tipi	Major EB Subtipleri	Mutasyon
EB simpleks	Suprabazal subtipleri	
	Letal, akantolitik	desmozoplakin
	Plakofilin-1 eksikliği	plakofilin-1
	EBS süperfisyalis	?
	Bazal subtipleri	
	EBS, lokalize	K5,K14
	EBS, Dowling-Meara	K5, K14
	EBS, jeneralize diğer	K5,K14
	EBS, benekli pigmentasyon	K5
	EBS,musküler distrofi	Plektin
	EBS, pilor atrezisi	Plektin, α6β4
	EBS,otozomal resesif	K14
	EBS, Oгна	plektin
	EBS,migratuvar sirsinat	K5

EBS'de EBS, lokalize tip en sık görülen formudur. Daha önceki adı Weber-Cockayne olan lokalize tip otozomal dominant geçişlidir. Erken bebeklik döneminde başlar. Bu hastalarda büller avuç içi ve ayak tabanında lokalize olur. Yeterli derecede travmatize edildiğinde büller diğer deri yüzeylerinde de gelişebilir. Milia, skar oluşumu, tırnak tutulumu yoktur. İleri dönemlerde fokal keratoderma ve kallus oluşumu görülebilir. Deri dışı bulgulardan sadece oral mukozada, lokalize, asemptomatik erozyon ve büller olabilir. EBS'nin daha yaygın birkaç alt-tipi vardır. Bunlar arasında en EBS, Dowling-Meara otozomal dominant geçişli, KRT5 ve KRT14 mutasyonu vardır. Doğumdan itibaren başlar, en şiddetli formdur ve sıklıkla belirgin morbitideye neden olabilir, erken dönemde JEB'yı taklit eder, yaygın büller hayatı tehdit edebilir bazen erken bebeklikte ölüme sonuçlanabilir. Klinik olarak yaygın grup şeklinde veya arkuat şekilli herpetiform büller, atrofik skarlar ve milia oluşumu gözlenir. Geç çocuklukta palmar ve plantar diffüz keratoderma görülür, tırnak tutulumu olabilir. Bazı hastalarda kutanöz tutulum dışında trakeolaringeal komplikasyonlar ve oral mukoza tutulumu anemi, büyüme geriliği gözlenebilir. Erişkin dönemde bazal hücreli karsinom görülme riski artar. Diğer tip EBS tiplerinin aksine sıcak, büllerin çıkışını provake etmez. Geç çocukluk ve erişkin dönemde büllerin çıkışı azalır⁷⁻¹⁰.

EBS, Jeneralize, (Jeneralize Diğer/non-Dowling –Meara) (Eski Adı Koebner)

Otozomal dominant kalıtılan, KRT 5, 14mutasyonu olan doğumla birlikte görülmeye başlayan bir EBS alt-tipidir. Klinik olarak vücudun herhangi bir yerinde herpetiform olmayan yaygın büllerle karakterizedir. Lokalize EBS'den farklı olarak palmoplantar bölgede büller yoktur. Milia ve skar oluşumu, tırnak distrofisi daha nadirdir^{6,7,11}.

EBS, Benekli Pigmentasyon (EBS-BP)

Doğumda başlayan, otozomal dominant kalıtılan, KRT 5 mutasyonu olan alttiptir. Yaygın büller mevcut olup skar gelişmez. Özellikle gövde ve boyunda retiküler pigmentasyonla karakterize, akral bölgede hafif büll oluşumu izlenir. Retiküler pigmentasyon konjenital veya geç başlangıçlı olabilir. El ve ayaklarda fokal verrüköz papüller ve palmoplantar keratoderma görülebilir. Sistemik komplikasyon ve oral mukoza tutulumu izlenmez.

EBS, musküler distrofi, EBS-Oğna ve EBS-pilor atrezisi gibi EBS'nin bu üç formu plektin (PLEC1) mutasyonu sonucu oluşur. EBS musküler distrofi erken bebeklik döneminde başlar ancak musküler distrofi ilk dekattan sonra ortaya çıkar. Skar ve milia oluşumu nadirdir, keratoderma ve tırnak distrofisi görülebilir. Respiratuar mukoza tutulumu ölümcül olabilir. EBS-Oğna, başlıca akral hemorajik büller vardır. Karakteristik olarak bu hastalarda kolay morarma ve onikogrifozis görülür. EBS-pilor atrezisinde plektin ve α6β4 mutasyonu olup, doğumdan itibaren yaygın büller mevcuttur. Milia oluşumu yoktur ancak atrofik skar görülebilir. Aplazia kutis konjenita eşlik edebilir. Malforme pinna, eklem kontraktürleri ve kriptorşizm olabilir. Suprabazal ayrılma ile giden üç formdan biri olan EBS süperfisyalis erozyonların olduğu bir EBS alt-tipidir. Doğumda vardır veya erken bebeklikte ortaya çıkar. Erozyonlar milia ve skar oluşumu ile iyileşir. Tırnak distrofisi olabilir. Anemi gastrointestinal komplikasyonlar nadirdir. EBS, letal akantolitik tip (LAEB) otozomal resesif geçişli olup dezmozoplakin mutasyonu vardır ve doğumda ortaya çıkar. Büll görülmez, deri kağıt gibi ayrılır, yüzülmüş gibidir, epidermal bariyer yoktur. Alopesi üniversalis ve tırnak yokluğu sözkonusudur. Aplazia kutis olabilir. Oral mukoza tutulumu, gastrointestinal, genitouriner ve respiratuar sistem tutulumu olabilir ve bu durum ölümcül seyredebilir.

EBS, plakofilin eksikliği (McGrath sendromu) otozomal resesif kalıtılan bu tipde plakofilin1 mutasyonu vardır. Doğumda büllerle birlikte yaygın eritrodermi görülür. Palmoplantar keratoderma ve ağrılı fissürler nedeni ile

el ve ayaklar fonksiyon göremezler. Perioral bölgede erozyon, kurutlar ve fissürler vardır. Saçlar kısa ve seyrek, tırnaklar kalın ve distrofikdir. Etkilenen bireylerde hipohidrozis, blefarit ve büyüme geriliği olabilir.¹³⁻¹⁷

“Jonksiyonal” Epidermolizis Büllöza (JEB)

Dermo-epidermal bileşkenin lamina lusidasında ayrışma ile karakterize otozomal resesif kalıtılan mekanobüllöz bozukluktur. Bu grup bozukluklar hayatı tehdit eden şiddetli hastalıktan nispeten daha hafif formları içeren bir spektruma sahiptir. JEB tiplerinde en karakteristik klinik bulgu diş minesini hipoplazisidir. Dişlerin bazılarında veya hepsinde yüzeyde lokalize ya da yaygın yüksük-benzeri pitting vardır.

JEB'nin iki major tipi vardır. Tablo 3'de JEB tipleri görülmektedir.

JEB, Herlitz (JEB-H)

JEB'nin en şiddetli formudur. Burada Laminin 332 mutasyonu vardır. Büll oluşumu doğumda başlar ve ilk 1 yaşta %40, 2 yaşta ise %50 ölümlerle sonuçlanır. Non-herlitz JEB'da da hayatın ilk yılında ölüm riski varsa da prognozu JEB-H'den daha iyidir. JEB'nin başlıca belirtileri yaygın büller, erozyonlar, atrofik skarlardır. En sık perioral bölge, glutealar, gövde ve saçlı deri tutulur. Özellikle parmak uçları ve tırnak çevresinde büll oluşumu tırnak distrofisine ve tırnakların kaybına yol açabilir. Ağız çevresinde büll oluşumu şiddetlidir ancak dudaklarda lezyonların olmaması tipiktir. Milia gelişimi nadirdir. Herlitz tipinin patognomonik bulgusu, açılan büllerin yerinde granülasyon dokusu gelişimidir. Granülasyon dokusunun geliştiği alanlar Ağız çevresi, sırt, boyun, koltuk altları ve ellerde periungual bölgelerdir. Oral mukoza olmak üzere müköz membranlar tutulur. Oral mukozadaki büller mikrostomiye ve ankiloglossiye yol açar. Diş minesini bozukluğu, diş yüzeylerinde kalcium-taşı görünümü gibi diş gelişim bozuklukları vardır. Sikatriyel alopesi, anemi, büyüme geriliği, gastrointestinal, genitouriner ve respiratuvar sistem komplikasyonları görülür. Korneal büller skar ve ektripion oluşumuna neden olur. Şiddetli büll ve granülasyon dokusu oluşumu trakeolaringeal obstrüksiyona neden olur. Ölüm riski en yüksek olan EB tipidir. Genellikle bu çocuklar yaşamın ilk yılında kaybedilirler.^{2-6,18}

JEB, Non-Herlitz, Jeneralize Tip

Otozomal resesif geçişli, laminin 332, tip 17 kolajen mutasyonu vardır. Doğumda başlar, yaygın büller, erozyonlar, atrofik skar oluşumu, tırnak yokluğu ya da distrofisi ve yaşla progresyon gösterir. Postinflamatuvar hipo ve hiperpigmentasyon (poikilodermatoz) JEB-nH tipinin belirgin bir bulgusudur ancak granülasyon dokusu genellikle bulunmaz. Saçlar çocukluk döneminde normal görünür ancak birinci ve ikinci dekat sonlarında skarlı alopesi gelişir. Üst solunum yolunun tutulmasına bağlı

ölüm riski JEB-Herlitz'e göre daha düşüktür. Oral mukoza tutulumu infantil ve çocukluk döneminde belirgindir, skar yoktur, diş minesini hipoplazisi vardır. Anemi ve büyüme geriliği, gastrointestinal, genitouriner ve respiratuvar sistem gibi ekstrakutanöz komplikasyonlar daha azdır.^{19,20}

JEB, Non-Herlitz, Lokalize

Otozomal resesif geçişli, Tip 17 kolajen mutasyonu olan, nH-JEB doğumda başlar. Bulgular JEB-Herlitz jeneralize tipe göre daha hafiftir. Büller lokalizedir. Tırnak distrofisi, diş minesini hipoplazisi görülebilir. Milia oluşumu nadirdir. Atrofik skar, saç kaybı, anemi, büyüme geriliği, oküler anomali gibi ekstrakutanöz bulgular görülmez.

Non-Herlitz JEB, İnversa

nH-JEB'nin bir klinik varyantıdır. Laminin 332 mutasyonu daha hafiftir. Genellikle aksilla ve inguinal bölge gibi intertrijöz bölgeler tutulur. Mukozal tutulum vardır ancak jeneralize tipe göre daha azdır. Atrofik skar görülebilir, milia daha nadirdir. Tırnak tutulumu vardır. Diş minesini hipoplazisi, gastrointestinal komplikasyonlar görülebilir.

Non-Herlitz JE, Progresiva

Erken yetişkin dönemde başlayan JEB'nin hafif formudur. Büll dağılımı değişkendir. Skar ve milia oluşumu yoktur. Tırnak tutulumu, diş minesini hipoplazisi, hiperhidroz, dermatoglik kayıpları gözlenebilir.^{5-7,19-21}

LOC (Laringo-Oniko-Kutanöz) Sendromu

LOC sendromu, lokalize büll ve skar oluşumu ile karakterizedir. Otozomal resesif kalıtılan bu formda laminin 332'nin $\alpha 3$ zincirinde mutasyon vardır. Hastalık doğumda başlar. Karakteristik kutanöz bulguları erozyon ve granülasyon dokusudur. Özellikle larinks de yaygın granülasyon dokusu ve laringeal granülomlar ses kısıklığı ve solunum güçlüğüne yol açar. Konjunktival papüller, simblaferon ve konjunktival granülasyon ise korneal skar oluşumu ve körlüğe neden olabilir. Sıklıkla yüz ve boyunda büll ve erozyonlar mevcuttur. Solunum yolları tutulumu ölüm nedenidir, yaşayanlarda ise 2. dekattan sonra hastalık şiddeti azalır. Atrofik skar ve milia görülebilir. Tırnak distrofileri, çentikli dişler tutulumu, psödosindaktili görülebilir.^{22,23}

Distrofik Epidermolizis Büllöza (DEB)

Dominant ve resesif olmak üzere iki formu mevcuttur. Dominant hastalıkta bulgular resesif forma göre daha hafiftir. Etkilenen bireyler

Tablo 3. Jonksiyonal epidermolizis büllözanın major formlarının mutasyonlara göre sınıflaması

Tip	Kalıtım şekli	Mutasyon
Herlitz	OR	Laminin 332
Diğer	OR	
non-Herlitz, jeneralize	OR	Laminin 332
		Tip 17 kolajen
non-Herlitz, lokalize	OR	Tip 17 kolajen
Pilor atrezisi	OR	İntegrin $\alpha 6\beta 4$
İnversa	OR	Laminin 332
Geç başlangıçlı	OR	?
LOC sendromu	OR	Laminin 332, $\alpha 3$ zinciri

Tablo 4. Distrofik epidermolizis büllöza alt-tipleri

	Alt-tipler	Mutasyon
Dominant (DEB)	DDEB, jeneralize DDEB, akral DDEB, pretibial DDEB, pruriginosa DDEB, tırnak DDEB, BDN*	Tip 7 kolajen
Resesif (DEB)	RDEB, jeneralize, şiddetli RDEB, jeneralize, diğer RDEB, inversa RDEB, pretibial RDEB, pruriginosa RDEB, sentripetalis RDEB, BDN*	Tip 7 kolajen

*DDEB, BDN: Dominant epidermolizis büllöza, yenidoğanın dermolizis büllözasi (bullous dermolysis of the newborn)
*RDEB, BDN: Resesif epidermolizis büllöza, yenidoğanın dermolizis büllözasi (bullous dermolysis of the newborn)

genellikle sağlıklı, normal yapıdadır. Bül oluşumu sınırlıdır. Elektron mikroskopik inceleme; ayrılmanın dermoepidermal bileşkenin dermal yüzünde, bazal laminada olduğunu ve hem normal hemde büllü deride anchoring fibrillerin olmadığını yada azaldığını gösterir. DEB'da genellikle bül, erozyon, atrofik skar, milia oluşumu, tırnak distrofisi, tırnak yokluğu gibi bulgular gözlenir²⁴. Tablo 4'de Distrofik epidermolizis büllöza'nın alt tipleri gösterilmektedir.

Dominant Distrofik Epidermolizis Büllöza (DDEB)

Otozomal dominant geçişli Tip 7 kollajen mutasyonu vardır. Atrofik skar oluşumu, tırnak distrofisi ve milia oluşumu ile karakterize EBS'ten şiddetli, resesif tipten hafif bir bozukluktur. Bül oluşumu hafif olgularda erken süt çocuğu veya oyun çocuğu döneminde başlarsa da genellikle büller doğumda veya doğumdan hemen sonra çıkarlar. Lezyonlar ekstremitelerin dorsal yüzlerinde yerleşir. Olguların %20'inde oral büller vardır ve resesif tipteki gibi şiddetli değildir. Özefagusda tekrarlayan büller ve erozyonlar darlıklara ve disfajiye yol açar. Sistemik komplikasyonlar daha nadirdir. %80 olguda tırnaklarda distrofi, kalınlaşma mevcuttur. Diş ve kıl değişiklikleri ile fizik gelişim normaldir. DDEB'nin diğer alt-tiplerinden akrall DDEB deri tutulumu el ve ayaklara sınırlıdır. Pretibial DDEB tibianın ön yüzünde papüler veya plak-benzeri lezyonlar şeklinde liken planusa benzer yapıdadır. El ve ayak parmaklarında distrofi tipiktir. Ancak likendeki gibi piterijyum oluşumu yoktur. DDEB prurigoza daha yaygın bir tipidir ve şiddetli kaşıntı ile karakterizedir. *Yenidoğanın büllöz dermolizis (bullous dermolysis of the newborn: BDN)* alttipi ise diğer yaygın EB tipleri gibi doğumda veya doğumdan hemen sonra başlar ve tabloya fokal atrofik skarlar eşlik eder. Tüm diğer tipler karşılık ve EB'nin alttiplerinde hastalık aktivitesi ilk 6 ayda 24 ay içinde azalır^{5,9,25}.

Resesif Distrofik Epidermolizis Büllöza (RDEB)

Başlıca şiddetli yaygın RDEB (Eskiden Hallopeau-Siemens RDEB olarak bilinen), RDEB jeneralize, diğer- mitis(non- Hallopeau-Siemens RDEB), ve invers RDEB olmak üzere üç formu vardır.

Şiddetli Yaygın Tip RDEB

Hastalık doğumla başlar ve zamanla yaygınlaşır. Yaygın distrofik skarlaşma, deformiteler ve müköz membranların şiddetli tutulumu ile karakterize hayatı tehdit eden bir hastalıktır. Bazı büller spontan ancak çoğunlukla travma veya basınç bölgelerinde ortaya çıkarlar. Yenidoğan döneminde; sıklıkla eller, ayaklar, kalçalar, skapula, yüz, diz ve dirseklerde, çocukluk döneminde ise dizler, dirsekler, eller ve ayaklar tutulur. Yaygın büller hemorajik olabilir ve özellikle alt ekstremitelerde geniş erozyonlar görülür. Bülleri ve erozyonları, atrofik skarlaşma takip eder ve hiperpigmentasyon yada hipopigmentasyon görülür. Skarlar üzerinde milyum oluşumu gözlenir ve şiddetli olgularda deri parşomene benzer şekilde incelmıştır. Özellikle el ve ayak parmaklarında yapışıklık, psödosindaktiliye bağlı olarak hareket kısıtlılığı ortaya çıkar. Bu yapışıklıklar sonucu el ve ayaklar tek parmaklı eldiven görünümü alırlar. El ve ayakta tekrarlayan büllerin yol açtığı fibröz dokunun parmak füzyonu ve eklemlerde fleksiyon kontraktürleri ile sonlanması hastalığın en önemli komplikasyonlarıdır. Tırnak yatağındaki tutulumla bağlı olarak tırnak yokluğu ve distrofisi oluşur. Korneal opasite, blefarit, konjunktivit, skatrisiyel ektropion oluşur. Müköz membranların tutulumu sonucu oluşan büller ve erozyonlar sonucu diş kayıpları, ankiloglosi ve mikrostomi beslenme bozukluklarına neden olur. Özefagusta gelişen yapışıklıklar ve darlıkların neden olduğu beslenme bozuklukları, büyüme geriliği ve anemi diğer eşlik

eden deri dışı bulgulardır. Bu hastalarda IgA nefropatisi ve glomerulonefrit riski yüksektir. Hastalar genellikle erken bebeklik veya çocukluk döneminde septisemi kronik böbrek yetmezliği sonucu kaybedilirler. Dilate kardiyomyopati nadirdir ancak potansiyel ölüm riski taşıyan bir komplikasyondur. RDEB'nin şiddetli formunda neredeyse hastaların çoğunda skar üzerinde (ikinci dekatta) en azından bir skuamoz hücreli karsinom (SCC) gelişir. Her bir SCC lezyonu cerrahi olarak çıkarılsada ilk SCC tanısından sonra ortalama beş yıl içinde hastalar metastatik SCC nedeni ile kaybedilirler. Nadiren malign melanom da gelişebilir.

RDEB Jeneralize, Diğer- Mitis (Non- Hallopeau-Siemens RDEB)

Doğumda başlar. RDEB'nin bu tipi mitis varyantı olarak adlandırılır. Yaygın büller, skar ve milia gelişimi gibi kutanöz bulgular şiddetli forma benzerdir, biraz daha hafiftir. Özefagus yapışıklıkları, korneal tutulum, el ve ayak deformiteleri daha az görülür. Deri dışı tutulum nadirdir. Deri kanseri gelişme riski vardır ancak metastaz ve ölüm riski şiddetli form kadar yüksek değildir.

RDEB, İversa

Bül ve erozyonlar başlıca intertrijnoz bölge, boyun, sırt, lumbosakral ve akrall vücut bölgelerinde görülürler. Oral mukoza, özefagus, alt genitoüriner sistem tutulumu şiddetlidir. Travmatik korneal erozyonlar sıktır. Tırnak distrofisi, müköz membran tutulumu ve diş değişiklikleri jeneralize forma benzerdir^{24,25}.

Yenidoğanın Geçici Büllöz Dermolizisi

Yenidoğanın geçici büllöz dermolizisi, DDEB'nin nadir bir formudur. Otozomal dominant olarak kalıtıldığı düşünülmektedir. Şiddetli otozomal resesif hastalığın daha sonra iyileşen bir formu olduğu öne sürülmektedir. Doğumdan kısa bir süre sonra jeneralize büllerle başlar. Erken bebeklik döneminde ölümcül olabilir. Daha sonra büller hızla geriler, skar ve milia oluşumu gözlenmez. Bu hastalarda tip VII kollajen dağılımındaki farklılık daha sonra normale dönerek bül oluşumu durur. Diğer nadir RDEB tiplerinden pretibial formunda pretibial bölgelerde tekrarlayan bül ve papüler skarlar mevcuttur. Distrofik tırnaklar ve pretibial yerleşim dışında deri ve deri dışı bulguları yoktur.

Kindler Sendromu

EB'nin spesifik bir formudur. Travma ile oluşan büllerin yerinde gelişen progresif atrofi, ve poikilodermi ile karakterizedir. Doğumda başlar. Deri bulguları arasında travmatik akrall bül oluşumu, deri frajilitesi, el ve ayak parmakları arasında perdelenme, daha sonraki dönemlerde poikilodermik pigmentasyon ve hafif bir güneş maruziyeti sonrasında bile gelişebilen fotosensitivite mevcuttur. Patogenezinde altta yatan patolojinin ekstraselüler matris proteinlerinden aktinle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Fermitin ailesi homolog 1 (FFH1) protein kodlayan FERMT1 (KIND1) mutasyonu vardır. Diğer deri bulguları arasında palmoplantar hiperkeratoz, lökokeratoz, jinjivit, periodontit, diş eti hiperplazisi, kolit, özefagus, larinks, anal, vajinal, üretral stenoz bulunur. Travmatik bül oluşumu ve fotosensitivite yaşla birlikte azalabilir. Ancak atrofik skar ve poikiloderma yaş ile artar. Akrall deri bölgesi ve ağızda skuamoz hücreli karsinom gelişme riski artmıştır. Atrofik skarlar, tırnak distrofisi JEB-nH'e benzer^{26,27}.

Deri Dışı Komplikasyonlar

Epidermolizis büllözanın birçok tipinde, morbiditeye ve bazı olgularda ölüme yol açan deri dışı komplikasyonları mevcuttur^{8,9}. Bunlar şu şekilde sıralanabilir.

- Malnutrisyon
- Anemi
- Enfeksiyon
- Büyüme geriliği ve pubertede gecikme
- Osteopeni/Osteoporoz
- Oral mukoza komplikasyonları
- Oküler komplikasyonlar
- Tırnak distrofisi
- GIS komplikasyonlar
- GUS komplikasyonları
- Üst solunum yolları komplikasyonları
- Muskuloskeletal komplikasyonlar
- Kardiomyopati
- SCC ve malign melanom

Malnutrisyon riski en fazla RDEB'dadır. Kronik hastalığa ve demir eksikliğine bağlı anemi gözlenir. Oral mukoza ülserleri EBS, JEB, DEB'da, mukozada skar oluşumu RDEB, DDEB'da, mikrostomi, ankiloglosi RDEB'da, enamel hipoplazisi JEB, Diş çürükleri JEB, DEB'da, Skuamoz hücreli karsinom gelişimi RDEB'da sık gözlenen bulgulardır. Malnutrisyon, büyüme geriliği ve pubertede gecikme olabilir. Hastalık başlangıç yaşı, süre ve şiddet büyüme ve puberte gecikmesini etkileyen faktörlerdir. Pubertede gecikmenin nedenleri tam olarak bilinmemektedir. İmmobilite, kronik inflamasyon, pübertede gecikme ve nutrisyonel eksikliklere bağlı osteopeni ve osteoporoz olabilir. EB'nın birçok tipinde özellikle RDEB'da olmak üzere göz kapağı, kornea ve konjunktivada bül ve atrofik skar oluşumuna bağlı komplikasyonlar görülebilir. Korneal opasite, skar oluşumu, ektropiyon, simblaferon, konjunktiva ülserleri ve skatrisler bunlar arasında sayılabilir. Gastrointestinal komplikasyonlar arasında en sık gözlenen özefajiyal stenoz olup, disfaji, gastro özefagal reflü, hiatal herni, gastrit/peptik ülser, kabızlık, anal stenoz, divertikülit, irritabl barsak sendromu ise diğerleridir. Genitoüriner komplikasyonlar; üreteral stenoz, genital bölgede skar oluşumu, idrar retansiyonu, üreteral fibrozis, hidronefroz, kronik böbrek yetmezliği, glomerülofrit, renal amiloidozdur. Kabalaşmış ses, stridor, vokal kordlarda striktür, trakeolaringeal stenoz veya striktür üst solunum yolu komplikasyonları arasında sayılabilir. Kas-iskelet sistemi komplikasyonlarının en önemlisi osteoporoz gelişimidir. Bunun dışında psödosindaktili, özellikle REDB'da fleksiyon kontraktürleri ve el deformiteleri, tokmak el görünümü, anonişi eşlik edebilir. Kardiomyopati en sık RDEB'da gözlenir. Etiyolojide kronik anemi, selenyum, karnitin eksikliği, viral miyokardit suçlanmaktadır. Ortalama 8 yaş civarında gözlenir. %30 ölümcül olabilir. Skuamoz hücreli kanser gelişim riski yaşla birlikte artar. En sık RDEB'da ancak DDEB ve JEB'da da görülebilir. Risk genellikle 2. dekatta başlar, agresif seyirli ve kötü prognozudur²⁸⁻³⁸.

Tanı Yöntemleri

Işık mikroskopi, İmmünlüresan antijenik haritalama (İAH), Transmisyon Elektron Mikroskopisi (TEM), Mutasyon analizi başlıca tanı yöntemleridir. Rutin ışık mikroskopik inceleme bülün ayrılma yerini gösterebilir ancak tanı amaçlı önerilmez. İmmünlüresan antijen haritalama yöntemi dermoepidermal bileşkede proteinlerin dağılımını ve ekspresyonu ile ayrılmanın yeri hakkında bilgi verebilir. Bu yöntem için pek çok antikor kullanılmaktadır. Ancak taze dokuda çalışması uygundur. TEM pahalı, zaman alıcı ve deneyim gerektiren bir yöntemdir. Mutasyon analizi zaman alıcı ve pahalı, ancak immün haritalama yapıldıktan sonra yapılabilir. Bu teknikler aynı zamanda prenatal tanıda da kullanılırlar. Amnion sıvısında bazal membran proteinlerinin olup olmaması tanı için önemlidir^{1,2,4,14,15}.

Tedavi

Aile öyküsü olanlarda özellikle akraba evlilikleri ile ilgili olarak genetik danışma sağlanmalıdır. EB'nın bazı tiplerinde fetoskopi, ultrason ile biyopsi, koryonik villus biyopsisi ve amniosentez gibi yöntemlerle prenatal tanı olanağı vardır.

Tedavide amaç öncelikle yeni bül oluşumunu önlemek için travmadan kaçınmak, sekonder enfeksiyonları önlemek, yara iyileştirmesini arttırmak ve nutrisyonel destek sağlamaktır. Bu nedenle hasta ve hasta yakınları travmadan kaçınmak ve yara bakımı konusunda eğitilmelidir. Ayrıca EB'lı hastalarda deri dışı komplikasyonların saptanması ve tedavi edilmesi gerekir. Psikososyal açıdan EB'nın özellikle şiddetli formları hasta kadar ailesinide önemli ölçüde etkiler. Gerekirse hasta ve hasta yakınları psikolojik destek almalıdırlar. Hasta ve hasta yakınları büllerin patlatılması, EB'lı çocuğun tutulması, giysiler, ayakkabılar, yatak, yapıstırıcı bant kullanımı, oral hijyen ve banyo konusunda bilgilendirilmeliler. Nutrisyonel destek özellikle şiddetli formlarda kritik öneme sahiptir. Kalori ve proteinden zengin (yoğurt, süt vb), yumuşak ve lifli gıdalar verilmelidir. Demir, çinko, selenyum, vitamin D3 desteği sağlanmalıdır. Mukozalarda skarlar nedeni ile beslenme güçlüğü olanlarda gastrotomi açılabilir. EB'lı hastalarda yara bakımı kritik öneme sahiptir. Ülser ve erozyonların günlük bakımı yapılmalıdır. Yeni çıkan büllerin steril olarak patlatılması gerekir. Ayrıca yara iyileşmesini hızlandıran kapatici yara örtüleri kullanılmalıdır. Enfeksiyon ve skar oluşumu gibi komplikasyonların önlenmesi ve tedavi edilmesi gerekmektedir. Enfeksiyonun önlenmesi için antibiyotik içeren krem veya pomadlar kullanılabilir. Zaman zaman sistemik antibiyotik gereksinimi olabilir. Ülser ve erozyonların bakımı sırasında ağrının kontrol edilmesi gerekir. Ellerdeki deformitelerin ve kontraktürlerin düzeltilmesi için cerrahi tedavi gerekli olabilir. Kronik iyileşmeyen ülserlere deri grefti uygulanabilir. EB'nın etkin bir tedavisi yoktur ancak son yıllarda yapılan araştırmalar gelecek için ümit veren tedavi yöntemlerinin olabileceğini göstermektedir. Hayvan modelleri üzerinde yapılan çalışmalarda EB'nın resesif formlarında protein ve gen tedavilerinde önemli adımlar atılmıştır. Son zamanlarda kemik iliği kök hücre nakli ile özellikle şiddetli formlarda geçici düzelme sağlandığı gösterilmiştir. Allojenik fibroblastların intradermal enjeksiyonu ile tip VII kollajen ekspresyonunu uyararak geçici düzelme sağlandığını bildiren çalışmalar mevcuttur^{2,5,6,39}.

Kaynaklar

1. Fine JD: Inherited epidermolysis bullosa: past, present, and future. *Ann N Y Acad Sci* 2010;1194:213-22.
2. Paller AS, Mancini AJ: Bullous disorders of childhood. *Hurwitz Clinical Pediatric Dermatology*. 4th ed. China: Elsevier Saunders; 2011. p. 303-313.
3. Fine JD, Eady RA, Bauer EA, et al: The classification of inherited epidermolysis bullosa (EB): Report of the Third International Consensus Meeting on Diagnosis and Classification of EB. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:931-50.
4. Tidman MJ, Garzon MC. G: Vesiculobullous Disease (Inherited Vesiculobullous Disease) *Pediatric Dermatology*. Eds. Schachner LA, Hansen RC. 3th ed. Edinburg, Mosby, 2003;683-694.
5. Fine JD: Inherited epidermolysis bullosa. *Orphanet J Rare Dis* 2010;5:12.
6. Fine DJ: Epidermolysis Bullosa. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP et al: eds. *Dermatology*. 2 nd ed. İspanya: Mosby; 2008. p. 457-466.
7. Sprecher E: Epidermolysis Bullosa Simplex. *Dermatol Clin* 2010;28:23-32.
8. Fine JD, Mellerio JE: Extracutaneous manifestations and complications of inherited epidermolysis bullosa: part I. Epithelial associated tissues. *J Am Acad Dermatol* 2009;61:367-84; quiz 385-6.
9. Fine JD, Mellerio JE: Extracutaneous manifestations and complications of inherited epidermolysis bullosa: part II. Other organs. *J Am Acad Dermatol* 2009;61:387-402; quiz 403-4.

10. Fine JD, Eady RA, Bauer EA, 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;42:1051-66.
11. Smith FJ, Morley SM, McLean WH: Novel mechanism of revertant mosaicism in Dowling-Meara epidermolysis bullosa simplex. *J Invest Dermatol* 2004;122:73-7.
12. Harel A, Bergman R, Indelman M, Sprecher E: Epidermolysis bullosa simplex with mottled pigmentation resulting from a recurrent mutation in KRT14. *J Invest Dermatol* 2006;126:1654-7.
13. Uitto J, Gabriel R: Progress in epidermolysis bullosa: from eponyms to molecular genetic classification. *Clin Dermatol* 2005;23:33-40.
14. Varki R, Sadowsky S, Pfendner E, Uitto J: Epidermolysis bullosa. I. Molecular genetics of the junctional and hemidesmosomal variants. *J Med Genet* 2006;43:450-7.
15. Varki R, Sadowski S, Uitto J, Pfendner E: Epidermolysis bullosa. II. Type VII collagen mutations and phenotype/genotype correlations in the dystrophic subtypes. *J Med Genet* 2007;44:181-92.
16. Chung HJ, Uitto J: Epidermolysis bullosa with pyloric atresia. *Dermatol Clin* 2010;28:43-54.
17. Laimer M, Lanschuetzer CM, Diem A, Bauer JW: Herlitz junctional epidermolysis bullosa. *Dermatol Clin* 2010;28:55-60.
18. Yancey KB, Hintner H: Non-Herlitz junctional epidermolysis bullosa. *Dermatol Clin* 2010;28:67-77.
19. Almaani N, Liu L, Dopping-Hepenstal PJ, et al: Autosomal dominant junctional epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol* 2009;160:1094-7.
20. Fine JD, Johnson LB, Weiner M, Suchindran C: Cause-specific risks of childhood death in inherited epidermolysis bullosa. *J Pediatr* 2008;152:276-80.
21. Cohn IH, Murrell DF: Laryngo-onycho-cutaneous syndrome. *Dermatol Clin* 2010;28:89-92.
22. Kim CC, Liang MG, Pfendner E, Kimonis VE: What syndrome is this? Laryngo-onycho-cutaneous syndrome. *Pediatr Dermatol* 2007;24:306-8.
23. Bruckner-Tuderman L: Dystrophic epidermolysis bullosa: pathogenesis and clinical features. *Dermatol Clin* 2010;28:107-14.
24. Horn HM, Tidman MJ: The clinical spectrum of dystrophic epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol* 2002;146:267-74.
25. Lai-Cheong JE, McGrath JA: Kindler syndrome. *Dermatol Clin* 2010;28:119-24.
26. Lai-Cheong JE, Tanaka A, Hawche G, et al: Kindler syndrome: a focal adhesion genodermatosis. *Br J Dermatol* 2009;160:233-42.
27. Tosti A, de Farias DC, Murrell DF: Nail involvement in autoimmune bullous disorders. *Dermatol Clin* 2010;28:153-7.
28. Figueira EC, Murrell DF, Coroneo MT: Ophthalmic involvement in inherited epidermolysis bullosa. *Dermatol Clin* 2010;28:143-52.
29. Fewtrell MS, Allgrove J, Gordon I, et al: Bone mineralization in children with epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol* 2006;154:959-62.
30. Wright JT: Oral manifestations in the epidermolysis bullosa spectrum. *Dermatol Clin* 2010;28:159-64.
31. Tosti A, Duque-Estrada B, Murrell DF: Alopecia in epidermolysis bullosa. *Dermatol Clin* 2010;28:165-9.
32. Chan SM, Dillon MJ, Duffy PG, Atherton DJ: Nephro-urological complications of epidermolysis bullosa in paediatric patients. *Br J Dermatol* 2007;156:143-7.
33. Kawasaki Y, Isome M, Takano K, et al: IgA nephropathy in a patient with dominant dystrophic epidermolysis bullosa. *Tohoku J Exp Med* 2008;214:297-301.
34. Tammaro F, Calabrese R, Aceto G, et al: End-stage renal disease secondary to IgA nephropathy in recessive dystrophic epidermolysis bullosa: a case report. *Pediatr Nephrol* 2008;23:141-4.
35. Fine JD, Hall M, Weiner M, et al: The risk of cardiomyopathy in inherited epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol* 2008;159:677-82.
36. Fine JD, Johnson LB, Weiner M, et al: Epidermolysis bullosa and the risk of life-threatening cancers: the National EB Registry experience, 1986-2006. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:203-11.
37. South AP, O'Toole EA: Understanding the pathogenesis of recessive dystrophic epidermolysis bullosa squamous cell carcinoma. *Dermatol Clin* 2010;28:171-8.
38. Kasperkiewicz M, Schmidt E: Current treatment of autoimmune blistering diseases. *Curr Drug Discov Technol* 2009;6:270-80.