A Rare Occurance with Epidermolysis Bullosa Disease: Dilated Cardiomyopathy

Epidermolizis Bülloza Hastalığıyla Birlikte Nadir Olarak Görülen Bir Durum: Dilate Kardiyomiyopati

Epidermolisiz Bülloza ve Dilate Kardiyomiyopati / Epidermolysis Bullosa and Dilated Cardiomyopathy

Derya Çimen[1], Osman Güvenç[1], Oğuzhan Demirel[2], Derya Arslan[3], Mesut Sivri[4]
[1]Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, [2]Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi,
[3]Çocuk Kardiyoloji Bölümü, Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, [4]Radyoloji Bölümü, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Konya, Türkiye

Bu makale, Diyarbakır'da, 13. Çocuk kardiyoloji ve kalp damar cerrahisi kongresinde yazılı poster olarak sunulmuştur.

Özet

Epidermolizis bülloza, kalıtsal geçişli, doğumsal, vezikülobülloz bir hastalıktır. Distrofik tipinde ağır beslenme bozukluğu ve büyüme gelişme geriliği, el ve ayak parmaklarında yapışıklıklar ve skar dokusu oluşumuna bağlı eklemlerde kontraktürler, cilt karsinomu, anemi, hipoalbüminemi, yara enfeksiyonları ve sepsis görülebilir. Hastalarda, mortal seyredebilen dilate kardiyomiyopati nadir olarak ortaya çıkabilir. Bu makalede, epidermolizis bülloza tanısıyla takip edilen ve 13 yaşında dilate kardiyomiyopati bulguları ortaya çıkan bir hasta olgu sunumu yapıldı ve bu nadir birliktelik, son literatür taranarak tartışıldı.

Anahtar Kelimeler

Epidermolizis Bülloza; Dilate Kardiyomiyopati; Çocuk

Abstract

Epidermolysis bullosa is a congenital and hererditer vesiculobullous disease. Dystrophic form of this disease is characterized by severe malnutrition, failure to thrive, adhesions at fingers, joint contractures related with the formation of scar tissues, carcinoma of the skin, anemia, hipoalbuminemia, wound enfections and sepsis. Rarely, mortal dilated cardiomyopathy may occur in patients. In this report we present a 13 year-old pediatric patient with dilated cardiomyopathy, clinically diagnosed with Epidermolysis bullosa as well as a review of recent related literature.

Keywords

Epidermolysis Bullosa; Dilated Cardiomyopathy; Child

DOI: 10.4328/JCAM.2904 Received: 08.10.2014 Accepted: 27.10.2014 Printed: 01.02.2014 J Clin Anal Med 2014;5(suppl 1): 126-9
Corresponding Author: Osman Güvenç, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Kardiyoloji Bölümü, Alaaddin Keykubat Kampüsü, 42075 Selçuklu, Konya, Türkiye.
T.: +90 3322415000/44510 F.: +90 3323236723 GSM: +905055013646 E-Mail: osmanguvenc1977@gmail.com

Giriş

Epidermolizis bülloza (EB), kalıtsal olarak geçen vezikülobüllöz bir hastalıktır. Derinin ve mukozanın frajil olmasına bağlı olarak travmalardan sonra bül oluşumu görülür. Hastalığın sıklığı yaklaşık olarak milyonda 8-19 arasındadır. Dermal epidermal doku ayrılmasının düzeyine göre üç gruba ayrılır: EB simpleks, junctional EB ve distrofik- dermolitik EB (DEB). Distrofik tipi otozomal dominant veya resesif geçişlidir, resesif formu daha ağır bir hastalıktır. Hastalığın kesin bir tedavisi yoktur, destek tedavileri yapılır ve hasta travmalardan korunur. Distrofik EB'de nadiren dilate kardiyomiyopati (DKMP) gelişebileceği ve prognozunun kötü olduğunu bildiren az sayıda yayın vardır (1-4). Bu yazıda, DEB tanısıyla takip edilen ve 13 yaşında DKMP gelişen olgu sunuldu ve bu nadir birliktelik tartışıldı.

Olgu Sunumu

Yenidoğan döneminde cilt biyopsisiyle distrofik EB tanısı konulan 13 yaşındaki erkek hastanın dört yaşında ellerinde ve ayaklarında füzyon geliştiği, sekiz yaşında özefagus dilatasyon operasyonu geçirdiği ve gastrostomi takıldığı öğrenildi. Son iki haftadır çabuk yorulma, halsizlik, nefes darlığı ve hızlı nefes alıp verme şikâyetleri başlayan ve polikliniğimize başvuran hastanın aile öyküsünde anne ile baba arasında akraba evliliği olduğu (Hala dayı çocukları) tespit edildi. Hastanın yaklaşık altı yıldır düzenli olarak, 15-60 gün arasında değişen sürelerde eritrosit süspansiyonu aldığı öğrenildi.

Fizik muayenede boy ve kilo < % 3 p, kalp hızı 128/dk, arter kan basıncı 90/60 mmHg, solunum sayısı 32/dk olarak ölçüldü. Hasta halsiz ve kaşektik görünümlü idi. Tüm vücudunda geniş çaplı cilt lezyonları, seröz sızıntılı yaralar, el ve ayak parmaklarında tam füzyon, alt ve üst ekstremitelerinde kontraktürler vardı (Resim 1). Kardiyovasküler sistem muayenesinde dinlemekle apikal bölgede daha belirgin olmak üzere 2/6 şiddetinde sistolik üfürüm tespit edildi. Gallop ritmi, boyun ven dolgunluğu, hepatomegali veya akciğerlerde raller gibi kalp yetmezliği bulguları yoktu, diğer sistem muayeneleri doğaldı.

Laboratuvar tetkiklerinde hemoglobin 8,1 gr/dl, hematokrit % 25, MCV 85 fL, beyaz küre 5500/mm3, trombosit 561000/mm3, demir 14 microgram/dl (Normali 31-144 microgram/dl), ferritin 1685 ng/ml (Normali 26-320 ng/ml), sedimentasyon hızı 38 mm/saat idi. Serum total proteini 6,6 gr/dl (Normali 6,4-8,3 gr/dl) ve albümini 2,2 gr/dl (Normali 3,8-5,4 gr/dl) düşük olarak ölçüldü. Böbrek, karaciğer ve tiroid fonksiyon testleri, kan şekeri, serum elektrolitleri, kardiyak enzimleri, total kreatin kinaz, lipitler, B12, folat, çinko, selenyum ve bakır değerleri ile tam idrar tetkiki normal sınırlardaydı. Hastanın viral serolojisinde CMV, EBV, Rubella, HSV, HBV ve Toxoplazma için yapılan tetkikler negatif olarak bulundu.

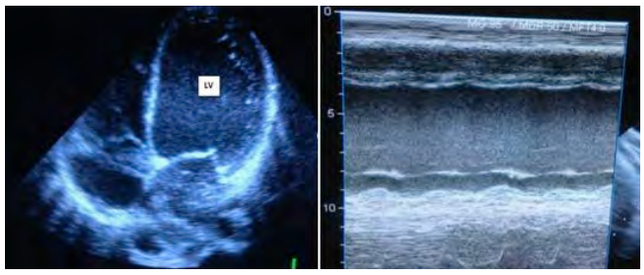
Telekardiyografik incelemede kardiyotorasik oranı % 52 olan hastanın (Resim 2) elektrokardiyografisinde 140 atım/dakika hızında sinüs taşikardisi ve sol ventrikül hipertrofisi bulguları mevcuttu. Üç yıl önce yapılan ekokardiyografi (EKO) değerlendirmesi normal olan hastaya yapılan son EKO incelemesinde sol boşluklarda genişleme (Sol ventrikül diyastol sonu çapı 56 mm, z skoru + 3.9), sistolik fonksiyonlarında bozulma (Ejeksiyon fraksiyonu %20, kısalma fraksiyonu % 9), ikinci derece mitral ve birinci derece triküspid kapak yetmezliği vardı, yapısal bir anomali, trombüs veya perikart sıvısı yoktu (Resim 3). Hastaya DKMP tanısı konuldu, kardiyak bilgisayarlı tomografide de DKMP ile uyumlu görünüm izlendi, koroner arter anomalisi görülmedi. Hastaya konjestif kalp yetmezliğine yönelik olarak pozitif inotropik destek tedavisi (Dopamin ve dobutamin), kaptopril, furosemid ve antiagregan dozda asetilsalisilik asit başlandı. Hipoalbüminemisi için albümin replasmanı, anemisi için eritrosit süspansiyonu verildi. Hastanın takibinde genel durumun-



Resim 1. Hastanın el ve ayaklarında füzyon ile cilt lezyonları görülmekte



Resim 2. Telekardiyografi filminde kardiyomegali izlenmekte



Resim 3. Ekokardiyografik incelemede dilate kardiyomiyopati görünümü izlenmekte. LV: Sol ventrikül

da düzelme, taşikardisinde ve takipnesinde azalma, idrar çıkımında artma olması üzerine intravenöz pozitif inotropik desteği kesilerek digoksin başlandı. Ekokardiyografik kontrollerde sol ventrikül sistolik fonksiyonlarında hafif bir düzelme olduğu izlendi, ejeksiyon fraksiyonu % 24, kısalma fraksiyonu ise % 11 oldu. Kardiyomiyopati nedeni bulunamayan ve kardiyak transplantasyon için uygun olmayan hasta poliklinik takibine alındı.

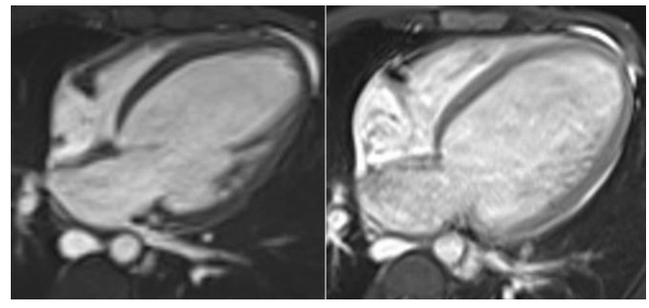
Tartışma

Distrofik EB, otozomal dominant veya resesif geçen, tip 7 kollajenini kodlayan COL7A1 genindeki mutasyonlar sonucu oluşan bir hastalıktır. Travmalardan sonra veya kendiliğinden, frajilitesi artmış olan deride ve mukozalarda ağrılı veziküllerle büller oluşur. Büllerden kanama olabilir, yara enfeksiyonu gelişebilir. Oluşan büller, skar dokusu bırakarak iyileşir. Epidermolizis bülloza hastalarının % 5 kadarını DEB oluşturur ve derin büller, dermisin hemen üstünde oluşur. Deri bulguları özellikle travmaya maruz kalan bölgelerde ve sıcak havalarda görülür. Büllerin iyileşmesi uzun sürer ve iz bırakır. Bu hastalıkta görülebilen komplikasyonlar; sekonder yara enfeksiyonları ve sepsis, beslenme bozukluğuna bağlı büyüme gelişme geriliği, el ve ayak parmaklarında yapışıklıklar ve belirgin skar dokusu oluşumuna bağlı eklemlerde kontraktürler, el ve ayakta tek parmaklı eldiven görünümü, invaziv cilt karsinomu, tırnak kayıpları, kronik anemi ve hipoalbüminemidir. Travmaya en sık maruz kalan bölgeler eller ve ayaklardır, bu yüzden deformiteler en sık buralarda meydana gelir. Üretral reflü, hidronefroz ve glomerülonefrit gibi nedenlerle böbrek yetmezliği gelişebilir. Hastalarda diyetle alım azlığına, ciltten ve gastrointestinal sistemden kayba bağlı olarak demir eksikliği anemisi gelişir. Demir veya eritropoetin tedavisi verilebilir, hemoglobin düzeyi 8 gr/dl'nin altında olduğunda veya semptomatik anemi bulunduğunda kan transfüzyonu gereklidir. Derinin üst tabakasının kaybedilmesinden dolayı yara enfeksiyonu ve sepsis gelişme riski yüksektir. Erken yaşlarda sepsisle pnömoni gibi enfeksiyonlara, elektrolit imbalansına ve dehidratasyona, ileri yaşlarda ise kardiyak ve renal komplikasyonlara veya metastaz yapan invaziv cilt karsinomlarına bağlı olarak ölüm görülebilir ama hastaların tedavi ve bakım sürecindeki gelişmelere bağlı olarak çocukluk dönemindeki mortalite oranları azalmıştır (1, 3, 5-9).

Hastalığın kesin bir tedavisi yoktur. Travmadan korunma, sıcaktan kaçınma gibi önlemlerle bül oluşumu azaltılmaya çalışılmalıdır. Gliserin gibi topikal yumuşatıcı ajanlar kuıllanılabilir. Sekonder enfeksiyonların tedavisi, hidrasyon, kan transfüzyonu gibi destek tedavileri yapılır. Hastaların kalori ihtiyacı arttığından ve protein kaybı olduğundan beslenmesi düzenlenmelidir. Gen tedavisi, hücre terapisi, kök hücre transplantasyonu gibi yeni tedavi modelleri üzerinde çalışılmaktadır. Aileye genetik danışmanlık verilmelidir (1, 3, 4, 7, 9-11).

Dilate kardiyomiyopati, çocuklarda en sık görülen kardiyomiyopati çeşididir, kardiyomiyopatilerin yaklaşık % 55'ini oluşturur. Çoğunlukla idiyopatik olarak görülür, bilinen sebepleri arasında ise en sık viral miyokarditlere bağlı olarak meydana gelir. Kalbin dört boşluğunda dilatasyon ve sistolik fonksiyonlarda ilerleyici bozulma olur. Konjestif kalp yetmezliği, aritmi ve tromboembolik olaylar görülebilir (12-13).

Son yıllarda DEB hastalarında DKMP gelişebileceğini ve prognozunun kötü olduğunu bildiren az sayıda yayın mevcuttur. İlk olarak 1989 yılında, sekiz yıldır düzenli olarak kan transfüzyonu yapılan 17 yaşındaki DEB hastasında DKMP geliştiği bildirilmiş ve demir yüküne bağlı hemosiderozise bağlanmıştır. Daha sonraki yıllarda yapılan az sayıdaki yayınlarda selenyum, tiyamin ve karnitin gibi diyetsel mikrobesin eksiklikleri, ağır malnütrisyon, amitriptilin ve sisaprid gibi kardiyotoksik ilaç kullanımı, kronik anemi ve viral miyokarditler, DKMP etkeni olarak gösterilmiştir. Distrofik EB'li hastalarda DKMP gelişme sıklığı ile ilgili yapılmış olan iki çalışmada % 4,5 ile 9,8 arasında değişen oranlar bulunmuştur. Bu hastalarda gelişen DKMP'nin mortalitesi yüksektir (2, 5, 6, 13-15). Daha önceden yapılan EKO incelemesi normal olan hastamızda 13 yaşında DKMP olduğu tespit edilmişti ve etyoloji açısından geçirilmiş bir miyokardit öyküsü yoktu, viral seroloji tetkikleri normaldi, kardiyotoksik ilaç kullanımı olmamıştı ve hastada herhangi bir diyetsel eksiklik bulunamadı. Hastanın anamnezinden, yaklaşık altı yıldır 15 günle iki ay arasında değişen sürelerde düzenli olarak eritrosit süspansiyonu aldığı öğrenildi. Serum ferritin değeri yüksek olan hastada demir birikimine bağlı hemosiderozis gelişimi açısından yapılan kardiyak MR incelemesinde DKMP bulguları görüldü, interventriküler septumda T2 star değeri 43 ms olarak hesaplandı ve demir birikimi lehine bir bulgu olarak değerlendirilmedi (Resim 4). Çocuk hematoloji bölümü ile de konsülte edilen hastada ferritin yüksekliği, enflamasyon bulgusu olarak değerlendirildi ve hemosiderozis düşünülmedi.



Resim 4. 4 odacık beyaz kan görüntülemede sol ventrikülde belirgin dilatasyon izlenmektedir. LV: Sol ventrikül RV: Sağ ventrikül

Distrofik EB hastasında DKMP geliştiğinde antikonjestif tedavi verilir, besin eksikliği varsa yerine konulması gerekir. Eğer altta yatan bir neden tespit edilir ve erken dönemde tedaviye başlanırsa, DKMP'nin geri dönüşlü olabileceği bildirilmektedir. Geç tanı alan ve eksikliği yerine koyulamayan hastalarda tedaviye yanıtsızlık ve kalp fonksiyonlarında ilerleyici bozulma ihtimali yüksektir (2, 5, 12, 15-17).

Sonuç olarak DEB'li hastalarda nadiren de olsa DKMP gelişebilir ve prognozu kötüdür. Kardiyomiyopatinin nedeninin bulunup erken dönemde tedavi edilmesi ile hastalık bulguları geriye dönebilir.

Çıkar Çakışması ve Finansman Beyanı

Bu çalışmada çıkar çakışması ve finansman destek alındığı beyan edilmemiştir.

Kaynaklar

1.Hon KL, Li JJ, Cheng BL, Luk DC, Murrell DF, Choi PC, et al. Age and etiology of childhood epidermolysis bullosa mortality. J Dermatolog Treat 2014;15:1-5.
2.Ergül Y, Nişli K, Avcı B, Ömeroğlu RE. Distrofik epidermolizis bülloza ile ilişkili dilate kardiyomiyopati: Mikrobesin eksikliği mi? Türk Kardiyol Dern Arş 2011;39(4):328-31.
3.Hsu CK, Wang SP, Lee JY, McGrath JA. Treatment of hereditary epidermolysis bullosa: updates and future prospects. Am J Clin Dermatol 2014;15(1):1-6.
4.Ukşal Ü. Pediatrik Dermatoloji Özel Sayısı. Ünal İ, Ertam İ. Çocukluk çağı büllöz dermatozları. Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci 2005;1(4):123-30.
5.Sidwell RU, Yates R, Atherton D. Dilated cardiomyopathy in dystrophic epidermolysis bullosa. Arch Dis Child Jul 2000;83(1):59–63.
6.Oh SW, Lee JS, Kim MY, Choi JY, Kim SC. Recessive dystrophic epidermolysis bullosa associated with dilated cardiomyopathy. Br J Dermatol 2007;157(3):610-2.
7.Hubbard L, Haynes L, Sklar M, Martinez AE, Mellerio JE. The challenges of meeting nutritional requirements in children and adults with epidermolysis bullosa: proceedings of a multidisciplinary team study day. Clin Exp Dermatol 2011;36(6):579-83.
8.Murat-Sušić S, Husar K, Skerlev M, Marinović B, Babić I. Inherited epidermolysis bullosa - the spectrum of complications. Acta Dermatovenerol Croat 2011;19(4):255-63.
9. Fridge JL, Vichinsky EP. Correction of the anemia of epidermolysis bullosa with intravenous iron and erythropoietin. J Pediatr 1998;132(5):871-3.
10.Hon KL, Burd A, Choı PC, Luk NT. Epidermolysis bullosa in three Chinese neonates. Journal of Dermatological Treatment 2007;18:306–11.
11.Öncel MY, Ünal S, Yılmaz A, Yıldız J, Akbaş AY. Epidermolizis bülloza tanısı alan yenidoğan olgu serisi. Türkiye Çocuk Hast Derg 2011;5(1):5-10.
12.Park MK. Park's Pediatric Cardiology for Practitioners. Primer myocardial disease. Elsevier Saunders 2014;5(18):321-41.
13.Da Cruz EM, Ivy D, Jaggers J. Pediatric and congenital cardiology, cardiac surgery and intensive care. Feingold B, Webber SA. Cardiomyopathies and acute myocarditis. Springer-Verlag London 2014;14(116):2063-78.
14.Brook MM, Weinhouse E, Jarenwattananon M, Nudel DB. Dilated Cardiomyopathy Complicating a Case of Epidermolysis Bullosa Dystrophica. Pediatr Dermatol 1989;6:21-3.
15.Lara-Corrales I, Pope E. Dilated cardiomyopathy in epidermolysis bullosa. Dermatol Clin 2010;28(2):347-51.
16.Melville C, Atherton D, Burch M, Cohn A, Sullivan I. Fatal cardiomyopathy in dystrophic epidermolysis bullosa. Br J Dermatol 1996;135(4):603-6.
17.Lara-Corrales I, Mellerio JE, Martinez AE, Green A, Lucky AW, Azizkhan RG, et al. Dilated cardiomyopathy in epidermolysis bullosa: a retrospective, multicenter study. Pediatr Dermatol 2010;27(3):238-43.

How to cite this article:

Çimen D, Güvenç O, Demirel O, Arslan D, Sivri M. A Rare Occurance with Epidermolysis Bullosa Disease: Dilated Cardiomyopathy. J Clin Anal Med 2014;5(suppl 1): 126-9.