



Melis Çoban,
Şeniz Ergin,
M. Levent Taşlı,
Semra Acer*,
Neşe Çallı Demirkan**

Psödoksantoma Elastikum: Bir Çocuk Olgu

Pseudoxanthoma Elasticum: A Pediatric Case

Öz

Psödoksantoma elastikum (PKE) özellikle deri, retina ve kan damarlarındaki elastik fibrillerin etkilendiği, otozomal resesif geçişli, kalıtsal, multisistemik, metabolik bir hastalıktır. Prevalansı 1:25.000 ile 1:100.000 arasındadır. Ortalama başlangıç yaşı 13,5'tir. Klinik bakıda deride gözlenen 1-3 mm'lik sarımsı papüller, lineer veya retiküler biçimde birleşen plaklar, en sık antekübital, popliteal, inguinal, klavikula altı, boyun, aksilla, umblikus gibi fleksural bölgelerde ve travma alanlarında yerleşir. Hastaların %85'inde göz tutulumu vardır. İlk göz bulgusu noktasal retinal pigmentasyondur. Kardiyovasküler komplikasyonlar, genellikle erişkinlerde olur. İntermittan klodikasyon en sık ve en erken oluşan kardiyovasküler belirtidir. Deri belirtilerinin spesifik bir tedavisi yoktur. Yaşam tarzında yapılacak değişikliklerin hastalığın seyrini olumlu yönde etkileyebileceği düşünülebilir. Bu makalede, üç yıldır boynunda ve bir yıldır kasıklarında var olan sarımsı kabanklıklar şikayeti olan erkek hasta sunulmuştur. Öykü, klinik muayene ve histopatolojik bulgulara dayanılarak 7 yaşındaki bu hastaya kliniğimizde PKE tanısı konuldu. Hastalığın nadir görülmesi ve erken tanının klinisyen tarafından atlanmaması amacıyla olgunun sunulması uygun görüldü.

Anahtar kelimeler: Psödoksantoma elastikum, çocuk, deri, retina, kan damarları, elastik fibriller

Abstract

Pseudoxanthoma elasticum (PXE) is a multisystemic, metabolic and autosomal recessive inherited disorder affecting especially elastic fibers of skin, retina and blood vessels. The prevalence varies from 1:25,000 to 1:100,000. The average age of onset is 13.5 years. Yellowish papules 1-3 mm in diameter and plaques merging as linear or reticular pattern are mostly on antecubital fossae, popliteal fossae, inguinal region, lower clavicle, neck, axilla, flexural regions as umbilicus and trauma sites. Of the patients, 85% have eye involvement. The first symptom of eye involvement is spot retinal pigmentation. Cardiovascular complications occur usually in adults. The most common and early cardiovascular complication is intermittent claudication. There is no specific treatment for skin signs. Lifestyle changes may have important effects on prognosis. A male patient with 3-year history of yellowish papules on his neck and 1-year history of yellowish papules on his groins, was presented in this case report. This 7-year-old patient received a diagnosis of PXE based on medical story, clinical examination and histopathological findings. This case was presented as PXE is a rare disease and should be diagnosed by the clinician at early ages.

Keywords: Pseudoxanthoma elasticum, child, skin, retina, blood vessels, elastic fibers

Giriş

Psödoksantoma elastikum (PKE), elastik fibrillerde kalsifikasyon nedeniyle, özellikle deri, gözün Bruch membranı ve kan damarlarında hasara neden olan multisistemik ve metabolik bir bağ dokusu hastalığıdır (1-4). Otozomal resesif yolla kalıtılır (5). Grönblad-Strandberg sendromu veya sistematize elastoreksis de denilir (1). Prevalansı 1:25.000 ile 1:100.000 arasındadır

(6). Ortalama başlangıç yaşı 13,5'tir, herhangi bir yaşta da ortaya çıkabilir. Kadınlarda erkeklere göre iki kat daha sık ortaya çıkar (1,7).

Hücrel detoksifikasyonda rol oynadığına inanılan, bir transmembran taşıyıcı protein olan ve özellikle karaciğerde üretilen MRP6'yı kodlayan ATP-bağlayıcı kaset, aile C, numara 6 (ABCC6) genindeki mutasyonların PKE'ye neden olduğu bildirilmiştir (4-6,8).

Pamukkale Üniversitesi Tıp
Fakültesi, Deri ve Zührevi
Hastalıklar Anabilim Dalı,
Denizli, Türkiye

*Pamukkale Üniversitesi Tıp
Fakültesi, Göz Hastalıkları
Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye

**Pamukkale Üniversitesi Tıp
Fakültesi, Patoloji
Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye

Yazışma Adresi/ Correspondence:

Melis Çoban,
Pamukkale Üniversitesi Tıp
Fakültesi, Deri ve Zührevi
Hastalıklar Anabilim Dalı,
Denizli, Türkiye
Tel.: +90 258 212 49 33
E-posta: drmelis@gmail.com
Geliş Tarihi/Submitted: 06.02.2014
Kabul Tarihi/Accepted: 05.03.2014

Sunulduğu Kongre: 8. Ege Dermatoloji Günleri

@Telif Hakkı 2015 Türk Dermatoloji
Derneği Makale metnine www.turkdermatolojidergisi.com web sayfasından ulaşılabilir.

@Copyright 2015 by Turkish Society
of Dermatology - Available on-line
at www.turkdermatolojidergisi.com

Günümüzde ABCC6 geninin genetik mutasyon taraması yapılabilmektedir. Bugüne dek 200'den fazla mutasyon tespit edilmiştir. ABCC6'nın en az iki adet psödogeninin olması, mutasyon analizlerini komplike hale getirmiştir (5).

Klinik bakıda, deride gözlenen bir ila üç mm'lik sarımsı papüller, lineer veya retiküler biçimde birleşen plaklar, en sık antekübital, popliteal, inguinal, klavikula altı, boyun, aksilla, umblikus gibi fleksural bölgelerde ve travma alanlarında yerleşir (1,6,9). Görünüm "yolunmuş tavuk" veya "kaldırım taşı"na benzetilebilir. Oral, mide, vajinal ve rektal mukozalarda da aynı papüller gözlenebilir (9).

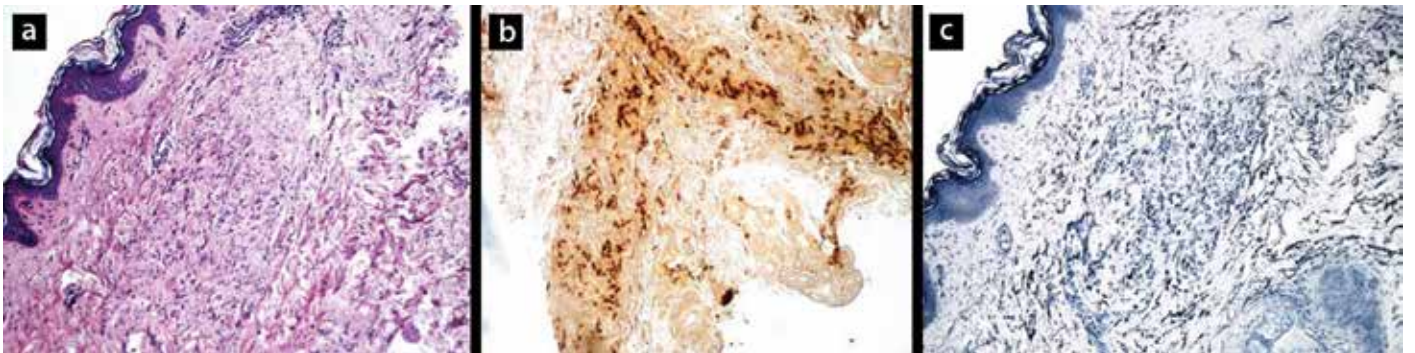
Hastaların %85'inde göz tutulumu vardır. Genelde bilateral ve 20-40 yaş arası başlar (1). İlk göz bulgusu noktasal retinal pigmentasyondur (8). Lazer tedavisi ile görme yetisi korunabileceğinden oküler bozuklukların erken tanısı önemlidir (1).

Kardiyovasküler komplikasyonlar, genellikle erişkinlerde ortaya çıkar. İntermittan klodikasyon en sık ve en erken oluşan kardiyovasküler belirtidir (1).

Kliniğimize boyun ve kasıklarında sarımsı kabarıklıklar nedeniyle başvuran yedi yaşındaki erkek olguyu literatür ışığında burada sunmaktayız.



Şekil 1. Boyun lateral yüzdeki sarımsı papüller



Şekil 2. a) Dejenere elastik lif kümeleri (H&E; 10x20) b) Dermiste dejenere elastik lifler Von Kossa özel boyasında kalsiyum depozitleri içermesi nedeniyle pozitif boyanmaktadır (Von Kossa; 10x10) c) Dermiste elastik orsein ile dejenere elastik lifler gözlenmektedir (Elastik Orsein; 10x10)

Olgu Sunumu

Üç yıl önce boynunda, bir yıl önce de kasıklarında oluşan sarımsı kabarıklıkları nedeniyle yedi yaşında erkek hasta, dermatoloji kliniğimize başvurdu. Oluşan kabarıklıklar kendisine herhangi bir şikayet vermiyordu. Aile öyküsü sorgulandığında, anne ve babasının 1. dereceden kuzen oldukları ve ailede kendisine benzer nitelikte deri bulguları olan akrabasının olmadığı öğrenildi.

Fizik muayenesinde boyunda ve kasıklarda abdomen ile uyluk proksimallerine yayılan, sarımsı, bir ila iki mm'lik papüller mevcuttu (Şekil 1). Olgumuzun sağ uyluktaki lezyonundan punch biyopsi alındı. Histopatolojik incelemede retiküler dermiste von-Kossa ve Elastik Orsein özel boyası ile pozitif boyanan kaba, dejenere görünümde elastik lifler izlendi (Şekil 2 a-c).

Histopatolojik bulgular PKE ile uyumluydu. Yapılan tam kan sayımı, serum biyokimyasal analizi, tam idrar tetkiki, sedimentasyon, protrombin zamanı (PTZ), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) ve periferik yayma tetkikleri normaldi. Kardiyolojik muayene olağandı. Göz muayenesinde, her iki retinada peau d'orange bulgusu mevcuttu, ancak anjiyoid çizgiler mevcut değildi (Şekil 3). Hastamızın yaşı küçük olduğundan olası oküler değişiklikler açısından, Pamukkale Üniversitesi Hastanesi, göz polikliniğinde takibe alındı.

Tartışma

Multisistemik karakterli, ciddi mortalite riski taşıyan, bağ dokuda mineral birikimine neden olan PKE'de, en çok deri, göz, kan damarları, gastrointestinal sistem, böbrekler, karaciğer, dalak, pankreas, meme, plasenta etkilenir. Testiküler kalsifikasyon olguların hepsinde oluşur (1,5,9-11). Hastalığın progresyonunu gösterebilecek bir biyogösterge henüz bulunmamıştır (11).

Deri belirtileri doğuştan yoktur (6). Bizim olgumuzda da doğuştan deri belirtileri yoktu. Tanı sıklıkla ikinci veya üçüncü dekatta konulur (12). Olgumuza birinci dekatta tanı konuldu.

Göz bulguları arasında, Bruch membranında hasar, retinal damar oluşumu, reküran hemoraji ve skar yer alır. Hastalarda santral görme kaybı oluşabilir. Doksan altı hastanın dahil edildiği bir çalışmada incelenen dokuz çocuk hastada göz bulguları açısından asemptomatik olmalarına karşın, retinada peau d'orange bulgusu tespit edilmiştir. Hiçbirinde anjiyoid çizgiler gözlenmemiştir (12). Gözde anjiyoid çizgi prevelansı

30 yaşından sonra %100'dür. Anjiyoid çizgiler karakteristiktir, ancak, patognomonik değildir (6,7). Bizim olgumuzda da peau d'orange bulgusu vardı ama anjiyoid çizgiler yoktu.

Kardiyovasküler komplikasyonlara renovasküler hipertansiyon, serebral kanama, koroner tıkanma, valvüler değişikliklerden özellikle mitral valv prolapsusu, oklüzif vasküler hastalık örnek verilebilir (1,8,12). Potansiyel olarak ciddi komplikasyon ateroskleroz oluşumudur (9). Literatürde bildirilen dokuz çocuk hastanın hiçbirinde kardiyak ve arterial semptom bulunmamıştır (12).

Damarlardaki elastik fibril hasarı gastrointestinal hemorajilere neden olabilir. Bu hemoraji sıklıkla reküran ve gastrik kökenlidir. Hastaların %13'ünde oluşur (9). Özellikle hamilelikte, hemoraji insidansı artar (7).

Beta talasemi, orak hücreli anemi, amiloid elastoz, d-penisilamin kullanımı (ayrıca patolojik olarak da), uzun süren son dönem renal hastalık, L-triptofan ile indüklenen eozinofili miyalji sendromu ve solar elastoz klinik olarak PKE'ye benzer (8). Kesin tanı hastanın öyküsü, klinik görünüm ve histokimyasal boyama yöntemleri ile konur.

Deri belirtilerinin spesifik bir tedavisi yoktur. Deride sarkma varsa rekonstrüktif tedavi uygulanır. Kardiyovasküler sistem açısından düzenli egzersiz, kilo kontrolü, sigara ve alkolden uzak durmak, hipertansiyon ve hiperlipidemi tedavisi gerekir. İntermittan klodikasyon için pentoksifilin, silostazol, klopidogrel yararlı bulunmuştur. Gastrointestinal kanama yapabilecek ilaçlar, trombosit inhibisyonu yapabilecek ilaçlar ve hormon replasman tedavilerinden kaçınılmalıdır. Yılda bir veya iki kez göz kontrolü yapılmalıdır. Retinal hemorajiyi önlemek için hastanın kafa travması ve ağır yük kaldırmadan kaçınması gerekir. Tedavide, koroidal neovaskülarizasyon için lazer uygulanır (8,13). Neovaskülarizasyonu önlemek için, vasküler endotelial büyüme faktörü antagonistlerinin vitreus içine enjeksiyonu faydalı bulunmuştur (11). Çalışma aşamasında olan tedaviler arasında yer alan fosfat bağlayıcıların yararlı olduğu ifade edilmiştir (8,13). Mineralizasyonun önüne geçmek için diyetle magnezyumu

arttırmak üzerine deneyler yapılmaktadır, faydalı olduğuna dair yayınlar mevcuttur (11). ABCC6 geninde PTC124 aracılığıyla saçma mutasyonların oluşturulmasını tedavi için öneren çalışmalar bulunmaktadır (14). Moleküler genetik çalışmalar devam etmektedir (8,13).

Sonuç

Psödoksantoma elastikum nadir görülen bir genodermatozudur. Olgunun küçük yaşta olması dikkat çekicidir. Hastanın hastalığı hakkında bilgi sahibi olması, yaşam tarzı değişikliklerinin genç yaşta yapılması ve dolayısıyla hastalığın prognozunu iyileştirme açısından erken tanı önem taşımaktadır.

Yazarlık Katkıları

Hasta Onayı: Çalışmamıza dahil edilen tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır, Konsept: Melis Çoban, Şeniz Ergin, M. Levent Taşlı, Semra Acer, Neşe Çallı Demirkan, Dizayn: Melis Çoban, Şeniz Ergin, M. Levent Taşlı, Semra Acer, Neşe Çallı Demirkan, Veri Toplama veya İşleme: Melis Çoban, Şeniz Ergin, M. Levent Taşlı, Semra Acer, Neşe Çallı Demirkan, Analiz veya Yorumlama: Melis Çoban, Şeniz Ergin, M. Levent Taşlı, Semra Acer, Neşe Çallı Demirkan, Literatür Arama: Melis Çoban, Yazan: Melis Çoban, Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir, Çıkar Çatışması: Yazarlar bu olgu sunumu ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir, Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. İkizoğlu G. Genodermatozlar. İçinde: Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, editörler. Dermatoloji. 3. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi;2008. p.1701-5.
2. Kelten EC, Çallı Demirkan N, Ergin Ş, ve ark. Psödoksantoma elastikum (PKE), bir olgu sunumu. Fırat Tıp Dergisi 2005;10:83-5.
3. Polat M, Cık Dikilitaş M, Tamer E, ve ark. Psödokastoma elastikum. Türkiye Klinikleri J Dermatol 2009;19:27-30.
4. Jansen RS, Küçükosmanoglu A, de Hass M, et al. ABCC6 prevents ectopic mineralization seen in pseudoxanthoma elasticum by inducing cellular nucleotide release. Proc Natl Acad Sci USA 2013;110:20206-11.
5. Plomp AS, Toonstra J, Bergen AA, et al. Proposal for updating the pseudoxanthoma elasticum classification system and a review of the clinical findings. Am J Genet A 2010;152:1049-58.
6. Tuderan LB. Ekstraselüler matriks biyolojisi. İçinde: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, editörler. Dermatoloji. 2. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi;2012. p.1447-59.
7. Combrinck M, Gilbert JD, Byard RW. Pseudoxanthoma elasticum and sudden death. J Forensic Sci 2011;56:418-22.
8. Mauch C, Scharffetter-Kochanek K. Connective tissue diseases. In: Burgdorf WHC, Plewing G, Wolff HH, editors. Braun-Falco's Dermatology. 3rd ed. İtaly: Springer Medizin;2009. p.682-5.
9. Antiga E, Melani L, Caproni M, et al. An unusual cause of gastrointestinal bleeding in a young girl. CMAJ 2006;175:583.
10. Sasai H, Sakakura K, Wada H, et al. Stiff coronary stenosis in a young female with pseudoxanthoma elasticum. JACC Cardiovasc Interv 2012;5:112-3.
11. Uitto J, Varadi A, Bercovitch L, et al. Pseudoxanthoma elasticum: progress in research toward treatment: summary of the 2012 PXE international research meeting. J Invest Dermatol 2013;133:1444-9.
12. Naouri M, Boisseau C, Bonicel P, et al. Manifestations of pseudoxanthoma elasticum in childhood. Br J Dermatol 2009;161:635-9.
13. Uitto J, Bercovitch L, Terry SF, et al. Pseudoxanthoma elasticum: progress in diagnostics and research towards treatment : Summary of the 2010 PXE International Research Meeting. Am J Med Genet A 2011;155:1517-26.
14. Zhou Y, Jiang Q, Takahagi S, et al. Premature termination codon read-through in the ABCC6 gene: potential treatment for pseudoxanthoma elasticum. J Invest Dermatol 2013;133:2672-7.



Şekil 3. Sağ göz retinasında peau d'orange bulgusu