

# Katamenial Nöbetler ve İnkontinensiya Pigmenti (Bloch-Sulzberger Sendromu)

Hakan Kaleağası<sup>1</sup>, Ebru Böcekli, Okan Doğu<sup>1</sup>, Serhan Sevim<sup>1</sup>, Tamer Kaya<sup>2</sup>  
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı<sup>1</sup>, Dermatoloji Anabilim Dalı<sup>2</sup>, MERSİN

## ÖZET

**Bilimsel Zemin:** İnkontinensiya pigmenti, ya da diğer adıyla Bloch-Sulzberger sendromu, deri, saç, dişler ve merkezi sinir sistemini tutan, X'e bağlı dominant geçişli, genetik, nadir görülen, multisistemik bir hastalıktır. Sporadik (IP1) ve ailesel inkontinensiya pigmenti (IP2) olarak sınıflandırılır.

**Amaç:** Katamenial nöbetleri de olan bir sporadik IP olgusu sunulmuştur.

**Bulgular:** Fizik ve nörolojik muayenede sol hemiatrofi, hafif mental ve motor retardasyon, dizartri ve lineer hiperpigmente maküler cilt lezyonları saptandı. Elektroensefalografide (EEG) santral ve frontal bölgelerde iki yanlı nöronal hipereksitabilite, kranial manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG) iki yanlı temporoparyetal bölgelerde polimikrogiri (kortikal displazi) ve subkortikal heterotopi gibi nöronal migrasyon anomalileri izlendi. Cilt ve cilt altı biyopsisi IP ile uyumluydu.

**Sonuç:** Katamenial nöbetler IP'nin klinik bir özelliği olabilir. Tedaviye asetazolamid eklenmesiyle IP'de nöbet kontrolü sağlanabilir.

## ABSTRACT

### **Incontinentia Pigmenti (Bloch-Sulzberger Syndrome): A Case Report**

**Background:** Incontinentia pigmenti (IP), also known as Bloch-Sulzberger syndrome, is a rare, multi-systemic, genetic disease of the skin, hair, teeth and central nervous system, which is inherited as a X-linked dominant trait. It is classified as sporadic IP (IP1) and familial IP (IP2).

**Objective:** To report a case of sporadic IP with catamenial seizures.

**Findings:** Physical and neurological examination showed left hemiatrophy, linear hyperpigmented macular skin lesions, mild mental and motor retardation and dysarthria. Electroencephalography (EEG) showed bilateral central and frontal hyperexcitability, and brain magnetic resonance imaging demonstrated neuronal migration and organisation abnormalities such as polymicrogyri (cortical dysplasia) and subcortical heterotopia in both temporoparietal regions. Skin biopsy findings was consistent with IP.

**Results:** Catamenial seizures may be a clinical feature of IP. Add on treatment with acetazolamide can provide seizure control in IP.

**Anahtar Kelimeler:** inkontinensiya pigmenti, katamenial epilepsi, asetazolamid.

**Yazışma Adresi:** Dr. Hakan Kaleağası

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji ABD, Zeytinlibahçe Cad. 33079 Mersin  
Tel: 0324 337 43 00 (1607) Faks: 0324 337 43 05 hkaleagasi@mersin.edu.tr

**Keywords:** incontinentia pigmenti, catamenial epilepsy, acetazolamide.

*Dergiye Ulaşma Tarihi/Received: 04.02.2004*

*Kesin Kabul Tarihi/Accepted: 05.02.2004*

Bu yazı 3. Ulusal Epilepsi Kongresi'nde poster bildiri olarak sunulmuştur.

## GİRİŞ

İnkontinensiya Pigmenti (IP) ya da diğer adıyla Bloch-Sulzberger Sendromu deri, saç, dişler, gözler, iskelet ve merkezi sinir sistemini etkileyen, multisistemik, X'e bağlı dominant kalıtım yoluyla genetik geçişi olan nadir bir hastalıktır<sup>(1,2)</sup>. Deride girdapvari hiperpigmentasyon paternleri ve biyopside dermiste dağınık melanin (kahverengi-siyah deri pigmenti) ve pigment inkontinansı (melanofajlar) bulgusu görülür<sup>(1)</sup>. X'e bağlı dominant geçiş gösteren hastalık erkeklerde genellikle prenatal dönemde ölüm ile sonuçlanır<sup>(3)</sup>. Etkilenen kadınlarda ise hastalığın ortaya çıkma riski %50'dir<sup>(1)</sup>. IP sporadik (IP1) ve ailesel (IP2) olarak ikiye ayrılır. Genetik incelemeler sonucu ailesel IP'ye neden olan defektin Xq28 (IKKgamma/NEMO geni) kromozomunda olduğu bildirilmiştir<sup>(4)</sup>. Bu çalışmada katamenial nöbetleri olan, radyolojik ve patolojik özellikleriyle IP tanısı konulan bir olgu sunulmuştur.

## OLGU

Onbir yaşında, sol elini kullanan kadın hasta sık nöbet geçirme yakınmasıyla polikliniğimize başvurdu. Hastanın yakınlarından, nöbetlerin 6 yaşında sol üst ekstremitede kasılmalar ile başladığı sol vücut yarısına, ardından da tüm vücuda yayıldığı, 1-2 dakika sürdüğü, sıkıntı ve korku hissi ya da bazen bilinç kaybının da eşlik ettiği öğrenildi. Nöbetleri karbamazepin (200 mg/gün,) ile 2 ay öncesine kadar kontrol altına alınan hasta perimenstrüel ve menstrüel dönemde daha belirgin olmak üzere sıklığı daha da artan benzer nöbetleri tekrarladı. Nöbetler okskarbazepin (600 mg/gün) ve lamotrijin (200 mg/gün,) kombinasyonu ile azaldı, ancak perimenstrüel dönemde kullanılan asetazolamid (AZ) (750 mg/gün) ile kontrol altına alındı. Özgeçmişinde normal vajinal yoldan zor doğum öyküsü



Şekil 1. Sol vücut yarısında hiperpigmente lineer deri lezyonları.

bulunan ve 5 yaşında konuşma-ya başlayan hastanın soy geçmişinde bir özellik yoktu. Fizik muayenesinde sağ yüz ve sol vücut yarısında hakim olmak üzere tüm vücutta yaygın dağınık, lineer hiperpigmente maküler lezyonlar (Şekil1), kesici dişlerde koniform görünüm, sol vücut yarısında gelişme geriliği (sol hemiatrofi) (Şekil 2),

sol el birinci parmakta eklem deformitesi, sağ ayak ikinci ve üçüncü parmaklarda da kısalık vardı. Nörolojik muayenede hafif mental retardasyon ve dizatri saptandı.

Yapılan hematolojik, biyokimyasal, endokrin, abdominopelvik ultrasonografi ve ekokardiyografi incelemeleri normal bulunan hastada elektroensefalografide (EEG) her iki santral ve her iki frontal bölgelerde nöronal hipereksitabilite hali gözlemlendi. Kranial manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG) bilateral temporoparietal bölgelerde polimikrogiri (kortikal displazi), subkortikal heterotopi gibi nöronal migrasyon ve



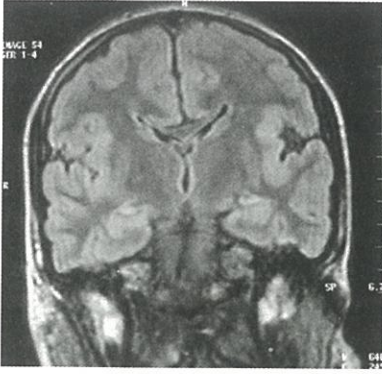
Şekil 2. Sol yüz yarısında gelişme geriliği ve hiperpigmente lezyonlar.

organizasyon anomalileri saptandı (Şekil 3, Şekil 4). Deri lezyonlarından yapılan cilt - cilt altı biyopsinin sonucu IP ile uyumluydu. Klinik, nörofizyolojik, radyolojik ve patolojik bulgularla hastada, aile öyküsünün de olmaması nedeniyle sporadik tip IP düşünüldü.

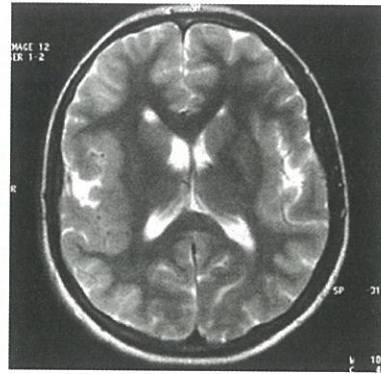
## TARTIŞMA

IP için en önemli tanı kriteri progresif döküntülerdir. Hastalığın belirgin deri bulguları klasik olarak dört evrede ortaya çıkar. Evre 1, eritematöz ve veziküler evredir.

Doğumda veya doğumdan hemen sonra ortaya çıkabilir. Hastaların %90'ında başlangıç belirtisidir, ve birkaç haftayla birkaç ay arasında sonlanabilir. Ekstremiteler ve skalp en sık etkilenen bölgelerdir. Evre 2, verrüköz evredir. Lezyonlar püstülöz görünür. İyileşirken hiperpigmente alanlara dönüşen kalın kurutlu lezyonlar olabilir. Bu evre tipik olarak aylar içinde sonlanır, ama nadiren bir yıla kadar uzayabilir. Evre 3, derinin girdapvari şekilde koyulaştığı hiperpigmente evredir. %5-10 hastada doğumda bulunabilir, ama genellikle 6-12'inci aylarda ortaya çıkar. Birçok hastada yaşla birlikte



**Şekil 3.** Kranial MRG'de T1A koronal kesitte bilateral silvian fissür komşuluğunda polimikrogiri ve parietal lobta subkortikal heterotopi.



**Şekil 4.** Kranial MRG'de T2A aksiyel kesitte bilateral silvian fissür komşuluğunda polimikrogiri.

ağır pigmentasyona eğilim vardır. Evre 4, atrofik dönemdir. Bu dönemde oluşan skarlar sıklıkla hiperpigmentasyon solmadan ortaya çıkar, ergen ve erişkinlerde soluk, saçsız alanlar veya çizgiler şeklinde görülür. Erişkin dönemdeki hastaların çoğunda lezyonlar solabilir ve dikkatli bakılmadığı zaman fark edilmeyebilir<sup>(1)</sup>.

Hastaların %80'inden fazlasında diş anomalisi vardır. Dişlerin çıkışında gecikme olabilir, çıkan dişlerde de koni ve çiviye benzer tarzda şekil bozuklukları olabilir. Ancak dişlerin enamel yapısı normaldir. El tırnakları hastaların %40'ında etkilenir. Tırnakta distrofik değişiklikler oluşabilir. Özellikle hastalığın ikinci evresinde tırnak yatağında benign tümörler görülebilir. Hastaların yaklaşık yarısında, genellikle tepe bölgesinde saç azalması veya alopesi gibi minör saç anomalileri görülür. Saç rengi normaldir, ancak saç telleri kaba ve tel gibidir. Hastaların %90'ından fazlasında vizyon normaldir. IP'nin klasik göz bulgusu retinada tipik olarak beş yaşından önce başlayan anormal kan damarlarının gelişimidir. Nadiren mikroftalmi, katarakt ve optik atrofi de görülebilir. Bu hastalarda gelişimsel meme anomalileri siktir. Birden fazla meme başından memenin aplazisine kadar değişen şekillerde gelişim anomalileri olabilir<sup>(1)</sup>.

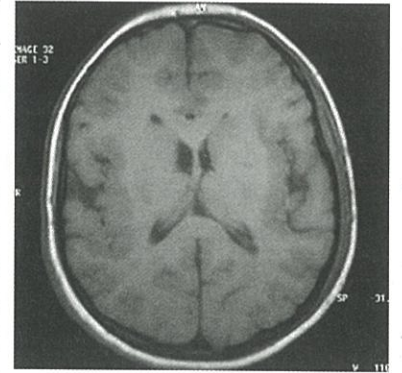
Corney 465 hastalık geniş bir seriyi gözden geçirmiş, merkezi sinir sisteminde nöbet, paralizisi, mental ve motor retardasyon ile mikrosefaliyi içeren değişik anomalilerin yüksek sıklıkta görüldüğünü bildirmiştir<sup>(6)</sup>. Ancak bu 465 hastanın tümü Corney'in kendi hastası olmadığından bunların arasında yanlış IP tanısı almış hastalar olabileceği, bu nedenle de MSS anomalilerinin burada bildirildiğinden daha düşük olduğu düşünülmektedir. Landy, 100 hastalık bir seride IP'de motor ve mental retardasyon sıklığını %10'un altında, yine aynı seride ağır mental retardasyonun da sadece ailesel olguların %3'ünde olduğunu bildirmiştir<sup>(7)</sup>. Etkilenen çocukların yaklaşık %20'sinde yavaş motor gelişim, mental

retardasyon, konvülsif bozukluklar, piramidal traktus disfonksiyonu ve buna ikincil spastik hemiparezi, kuadriparezi veya dipleji görülebilir<sup>(5)</sup>. Olgumuzda zaman zaman sekonder jeneralize olan, duysal ve motor özellikli parsiyel nöbetler bulunmaktaydı. Literatürde bildirilen piramidal traktus disfonksiyonu ise olgumuzda yoktu. IP'li hastaların çoğunun normal zeka düzeyine sahip olduğu bildirilmesine rağmen, 2-11 yıl boyunca izlenen 15 hastalık bir seride neonatal nöbet öyküsü olanlarda normal zeka gelişimi için prognozun kötü olduğu bildirilmiştir<sup>(8)</sup>.

Olgumuzda ise neonatal nöbet öyküsü olmamasına rağmen hafif mental retardasyon ile motor retardasyon vardı. Sağlı deride alopesi veya saç miktarında azalma yoktu, ama literatürde bildirildiği gibi kaba ve tel benzeri saçları vardı. Dişlerin bir kısmı koni şekilli olan hastada oftalmolojik yakınma yoktu ve oftalmolojik muayene normaldi. Tırnaklarda anomali olmamakla birlikte, literatürde tırnak anomalilerine eşlik edebileceği bildirilen iskelet deformite-lerinden hastada sağ ayak parmaklarında kısıklık ve sol el birinci karpometakarpal eklemde sublüksasyon mevcuttu. Yine hastanın sol yüz yarısındaki atrofiye ek olarak sol meme hipoplazikti<sup>(1)</sup>.

IP'de MSS migrasyon ve organizasyon anomalileri olabilir. Bu anomaliler kortikal displazi (polimikrogiri), subkortikal heterotopi, korpus kallozum hipoplazisi, lateral ventrikül genişlemesi ve peri-ventriküler beyaz cevher lezyonları olabilir. Anomaliler genellikle deri lezyonlarının yoğun olduğu vücut yarısının kontralateralindedir.

Kranial MRG'de lezyonlar hem T1 hem de T2 sekanslarında görülebilmekle birlikte T2 sekansında daha iyi görülmektedir. Nörolojik anormalliği olmayan hastalarda MRG genellikle normal olmaktadır<sup>(9,10)</sup>. Olgumuzun yapılan kranial MRG inceleme-sinde bilateral silvian fissür komşuluğunda polimikrogiri (kortikal displazi) ve parietal lobda subkortikal heterotopi görüldü (Şekil 3,4,5). Literatürde bildirilen fokal serebral atrofi, lateral ventriküllerde genişleme ve korpus kallozum atrofisi ise olgumuzda gözlenmedi.



**Şekil 5.** Kranial MRG'de T1A aksiyel kesitte bilateral silvian fissür komşuluğunda polimikrogiri.

Katamenial epilepsi menstrüel siklusun ovulasyon ve menstruasyon gibi belirli dönemlerinde nöbet sıklığında artış ile karakterize bir tablodur<sup>(11)</sup>. Seks hormonlarının ovulatuvar menstrüel siklus sırasında sıklık serum değışiklikleri (östrojen/progesteron oranının artması), ovulasyon ve/veya menstrüasyon günlerinde nöbet ortaya çıkmasına neden olabilmektedir<sup>(12)</sup>. Menstruasyon sırasında, menstruasyonu takip eden iki günde ve siklus ortasındaki dört günlük dönemde nöbet sıklığında anlamlı bir artış vardır<sup>(13)</sup>. Hastamızın da menstrüel ve perimenstrüel dönemde nöbet sıklığı artmaktaydı.

Bir karbonik anhidraz inhibitörü olan AZ, 1953 yılından bu yana epilepsi tedavisinde kullanılmaktadır. Monoterapide de yeri olduğunun bildirilmesine rağmen, AZ esas olarak çocuk ve erişkin hasta grubunda diğer antiepileptik ilaçlarla birlikte kombine olarak kullanılmaktadır<sup>(14)</sup>. Tedavide AZ kullanımını bildiren bir çok çalışma mevcuttur. Bir çalışmada katamenial epilepsili 20 hastanın onbirine sürekli, dokuzuna ise aralıklı AZ verilmiş, her iki gruptan toplam 8 hastanın nöbet sıklığında %50'nin üzerinde azalma bildirilmiştir. Aynı çalışmada AZ'e yanıt jeneralize ve fokal, temporal lob ve temporal lob dışı epilepsilerde benzer bulunmuş, aralıklı ve sürekli kullanım arasında anlamlı bir fark olmadığı, ancak hastaların %15'inde 6-24 ay içinde AZ'in etkinliğinin azaldığı bildirilmiştir<sup>(11)</sup>. İlacın yan etkileri üriner sistem taşları, metabolik asidoz, letarji, iştah azalması, pareteziler ve nadiren kan diskrazileridir<sup>(14)</sup>. Okskarbazepin ve lamotrijin kombinasyonu kullanan hastaya üçüncü ilaç olarak polikliniğimizde aralıklı AZ başlandı. Takip eden menstrüel sikluslarda da aralıklı kullanıma devam edildi ve birkaç sikluluk süre içinde hastada %80'in üzerinde nöbet kontrolü sağlandı. Literatürde AZ kullanan katamenial epilepsili hastalarda ilacın etkinliğinin 6-24 ay içinde azaldığının bildirilmesine rağmen, 26 aydır aralıklı AZ kullanan hastamızın nöbet sıklığında artış gözlenmedi. Düzenli olarak yapılan poliklinik kontrollerinde ise hastada literatürde bildirilen yan etkilere rastlanmadı.

Katamenial nöbetlerin kontrolünde hormon replasman tedavisi de kullanılabilir<sup>(15)</sup>. Burada amaç, artmış östrojen/progesteron oranını dışardan progesteron vererek azaltmaktır. Anovulatuvar siklusların ikinci yarısında dışardan verilen progesteron desteğiyle nöbet sıklığında azalma gözlenebilir<sup>(12)</sup>. Ancak gerek hastanın yapılan endokrinolojik incelemelerinde östrojen ve progesteron düzeylerinde anormallik saptanmaması, gerekse hormon replasman tedavisinin olası yan etkileri nedeniyle hastamızda bu tedavi seçeneğinin uygun olmadığı düşünöldü.

## İZLENİMLER

IP detaylı öykü alınması ve dikkatli fizik muayene yapılması ile kolaylıkla şüphelenilen, deri biyopsisiyle de tanısı konulabilen bir hastalıktır. Epileptik nöbetler IP'li hastaların küçük bir bölümünde görölmekle birlikte, yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyebilmesi ve gelişebilecek komplikasyonlar nedeniyle titizlikle tedavi edilmesi gereken bir klinik durumdur. Gerek birden fazla major antiepileptik ilaç kullanımının getireceği sorunlar, gerekse adjuvan tedavide kullanılan diğer ilaçların yan etkileri gözönüne alındığında AZ'in katamenial epilepside sağladığı nöbet kontrolü oldukça anlamlıdır, ve adjuvan tedavide kullanımı akılda bulundurulmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Emmerich SB. About IP. <http://imgen.bcm.tmc.edu/IPIF>.
2. Holmstrom G, Bergendal B, Hallberg G, et al. Incontinentia Pigmenti: A rare disease with many symptoms (Abstract). *Lakartidningen*.2002; 99(12): 1345-1350.
3. Tiller GE, McKusick VA. OMIM 308300. The International Incontinentia Pigmenti Consortium, 2000. <http://ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/OMIM/dispim?308300>.
4. Shastry BS. Recent progress in the genetics of incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger Syndrome). *J Hum Genet*.2000; 45(6): 323-6.
5. Rowland LP. Merritt's Neurology. 10. Baskı, Philadelphia, Lippincott Williams&Wilkins Yayın.;2000: 594-5.
6. Carney RG,Jr. Incontinentia pigmenti: a world statistical analysis. *Arch Derm*.1976; 112: 535-542.
7. Landy SJ, Donnai D. Incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger syndrome). *J Med Genet*.1993; 30: 53-59.
8. O'Brien JE, Feingold M. Incontinentia pigmenti. A longitudinal study. *Am J Dis Child*.1985;139: 711-712.
9. Aydıngöz U, Midia M. Central nervous system involvement in incontinentia pigmenti: Cranial MR of to siblings. *Neuroradiology*.1998; 40(6): 364-366.
10. Pascual-Castroviejo I, Roche MC, Martinez Fernandez V, et al. Incontinentia pigmenti: MR demonstration of brain changes. *Am J Neuroradiol*.1994;15: 1521-1527.
11. Lim LL, Foldvary N, Macha E, et al. Acetazolamide in women with catamenial epilepsy. *Epilepsia*.2001; 42(6): 746-749.
12. Bauer J. Interactions between hormones and epilepsy in female patients. *Epilepsia*.2001; 42 (Suppl 3): 20-22.
13. Herkes GK, Eadie MJ, Starbrough F, et al. Patterns of seizure occurrence in catamenial epilepsy. *Epilepsy Res*.1993; 15(1): 47-52.
14. Reiss WG, Oles KS. Acetazolamide in the treatment of seizures. *Ann Pharmacother*.1996;30: 514-519.
15. Logston-Pokorny VK. Epilepsy in adolescents: hormonal consideration. *J Pediatr Adolesc Gynecol*.2000; 13(1): 9-13.