

İnkontinensiya Pigmenti (Bloch-Sulzberger Sendromu): Bir Olgu Sunumu ve Literaturun Gözden Geçirilmesi

Arş.Gör.Dr. Hakan KALEAĞASI,
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

Yrd.Doç.Dr. Okan DOĞU,
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

Yrd.Doç.Dr. Serhan SEVİM,
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

Yrd.Doç.Dr. Tamer İ. KAYA,
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı

Arş.Gör.Dr. Ebru BÖCEKLİ,
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim dalı

İletişim:

Dr. Hakan KALEAĞASI
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı, Zeytinlibahçe Cad.
33079 MERSİN

Tel: 0. 324. 337 43 00 (1607)

Fax: 0. 324. 337 43 05

e-posta: shkaleagasi@hotmail.com

Not: Bu yazı 3. Ulusal Epilepsi Kongresi'nde poster bildiri olarak sunulmuştur.

İnkontinensiya Pigmenti (Bloch-sulzberger Sendromu): Bir Olgu Sunumu ve Literatürün Gözden Geçirilmesi

ÖZET İnkontinensiya Pigmenti (IP) ya da diğer adıyla Bloch-Sulzberger Sendromu deri, saçlar, dişler, gözler, iskelet ve merkezi sinir sistemini etkileyen, multisistemik, X'e bağlı dominant kalıtım yoluyla

genetik geçişi olan nadir bir hastalıktır. Sporadik (IP1) ve ailesel (IP2) olarak ikiye ayrılır. Bu yazıda, polikliniğimize sık nöbet geçirme yakınmasıyla başvuran ve okskarbazepin-lamotrijin kombinasyonuna asetazolamid eklenmesiyle nöbet kontrolü sağlanan 11 yaşındaki katamenial epilepsili bir sporadik inkontinensiya pigmenti olgusu literatür eşliğinde tartışılarak sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Asetazolamid, inkontinensiya pigmenti, katamenial epilepsi.

Incontinentia Pigmenti (Bloch-Sulzberger Syndrome): A Case Report and the Review of the Literature

ABSTRACT 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

an X-linked dominant trait. It is classified as sporadic incontinentia pigmenti (IP1) and familial incontinentia pigmenti (IP2). Here, a case of an eleven years old girl with sporadic incontinentia pigmenti and catamenial epilepsy whose seizures are controlled with acetazolamide addition to the oxcarbazepine and lamotrigine combination, is presented, and is given a brief review of the literature in incontinentia pigmenti.

Key Words: Acetazolamide, catamenial epilepsy, incontinentia pigmenti.

GİRİŞ

İnkontinensiya Pigmenti (IP) ya da diğer adıyla Bloch-Sulzberger Sendromu deri, saçlar, dişler, gözler, iskelet ve merkezi sinir sistemini etkileyen, multisistemik, X'e bağlı dominant kalıtım yoluyla genetik geçişi olan nadir bir hastalıktır (4,6). Deride girdapvari hiperpigmentasyon paternleri ile karakterize olan hastalık, adını derinin mikroskop altındaki görünümünden almaktadır. Deri biyopsisinde dermiste dağınık melanin (kahverengi-siyah deri pigmenti) ve pigment inkontinansı (melanofajlar) bulgusu görülür (4). X'e bağlı dominant geçiş gösteren hastalık erkeklerde genellikle prenatal dönemde ölüm ile sonuçlanır (15). Etkilenen kadınlarda ise hastalığın ortaya çıkma riski %50'dir (4). 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 (14). İsveç'te 16 aileden toplam 38 hastada NEMO geni

delesyon sıklığı %70 olarak bildirilmiştir (6). X'e bağlı dominant geçiş özelliği nedeniyle erkeklerde fatal olmasına rağmen, yaşayan erkek olgular bildirilmiştir. Kadınlardaki IP, "X-inaktivasyonu skew" paterninden kaynaklanabilirken, erkek hastalardaki survey yarı-kromatid hipotezi, "anstable" premutasyon ve daha yüksek oranda "de-novo germline" mutasyonlar gibi mekanizmalarla ilişkilendirilmektedir (14). Hastalık aile öyküsü olmayan kızlarda da görülür ve sporadik IP olarak adlandırılır. Sporadik formda Xp11.21 translokasyonu bulunmaktadır (13). Bu çalışmada klinik, radyolojik ve patolojik özellikleriyle IP tanısı konulan bir olgu sunulmuştur.

OLGU

Onbir yaşında, sol elini kullanan bayan hasta sık nöbet geçirme yakınmasıyla polikliniğimize

başvurdu. Öyküsünden 6 yaşında nöbetlerinin başladığı, nöbetlerin sol üst ekstremitede kasılmalar şeklinde başlayarak sol vücut yarısına, ardından da tüm vücuda yayıldığı, 1-2 dakika süren bu nöbetlere bilinç kaybının da eşlik ettiği öğrenildi. Ancak nöbetlerin her zaman tüm vücuda yayılmadığı, aralarda 1 dakika kadar süren korku, sıkıntı hissi ve/veya sol üst ve sol alt ekstremitelere sınırlı, bilinç kaybının eşlik etmediği kasılmalar şeklinde nöbetleri de olduğu yakınları tarafından belirtildi. O dönemde nöbetleri karbamazepin (200 mg/gün, carbamazepine, Tegretol 200 mg tb) ile kontrol altına alınan hastanın, polikliniğimize başvurusundan 2 ay önce yeniden sol üst ekstremiteden başlayarak tüm vücuda yayılan ve bilinç kaybının eşlik ettiği nöbetlerinin olmaya başladığı ve nöbetlerden sonra 1-2 saat kadar uyuduğu öğrenildi. Nöbetleri yeniden başladıktan birkaç ay sonra adet görmeye başlayan, perimenstrüel ve menstrüel dönemde daha belirgin olmak üzere nöbet sıklığı daha da artan hastanın nöbetleri okskarbazepin (600 mg/gün, oxcarbazepine, Trileptal 300 mg tb) ve lamotrijin (200 mg/gün, lamotrigine, Lamictal 100 mg tb) kombinasyonu ile azaldı, ancak kontrol

altına alınamadı. Özgeçmişinde normal vajinal yoldan zor doğum öyküsü bulunan ve 5 yaşında konuşan hastanın soygeçmişinde bir özellik yoktu. Fizik muayenesinde sağ yüz ve sol vücut yarısında hakim olmak üzere tüm vücutta yaygın dağınık, lineer hiperpigmente maküler lezyonlar, kesici dişlerde koniform görünüm, sol vücut yarısında gelişme geriliği (sol hemiatrofi), sol el birinci parmakta eklem deformitesi, sağ ayak ikinci ve üçüncü parmaklarda da kısalık vardı (**Resim-1:** Yüzde sol hemiatrofi ve lineer, hiperpigmente maküler lezyonlar; **Resim-2:** Sol meme hipoplazisi ve yaygın maküler lezyonlar). Nörolojik muayenede hafif mental retardasyon ve dizartri dışında bulgu saptanmadı.

Yapılan hematolojik, biyokimyasal ve endokrin incelemeleri normal sınırlarda saptanan hastada elektroensefalografide (EEG) her iki santral ve her iki frontal bölgelerde nöronal hipereksitabilite hali gözlemlendi (**Şekil-1**). Kranial manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bilateral temporoparietal bölgelerde polimikrogiri (kortikal displazi), subkortikal heterotopi gibi nöronal migrasyon ve organizasyon anomalileri saptandı (**Resim-3: T1A aksiyel kesit; Resim-4: T2A aksiyel kesit**).

Şekil-1: Olgunun EEG örneği



Resim:1



Eşlik edebilecek diğer organ anomalileri açısından abdominopelvik ultrasonografi ve ekokardiyografi incelemeleri yapıldı, ancak ilgili organlara ait anomali saptanmadı. 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. Okskarbazepin ve lamotrijin kombinasyonu uygulanan hastanın nöbetleri perimenstrüel dönemde kullanılan asetazolamid (AZ) (750 mg/gün, acetazolamide, Diazomid tb) ile kontrol altına alındı.

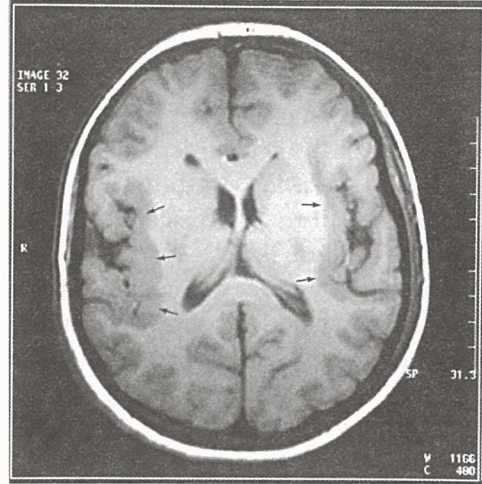
TARTIŞMA

IP için en önemli tanı kriteri progresif döküntülerdir. Hastalığın belirgin deri bulguları

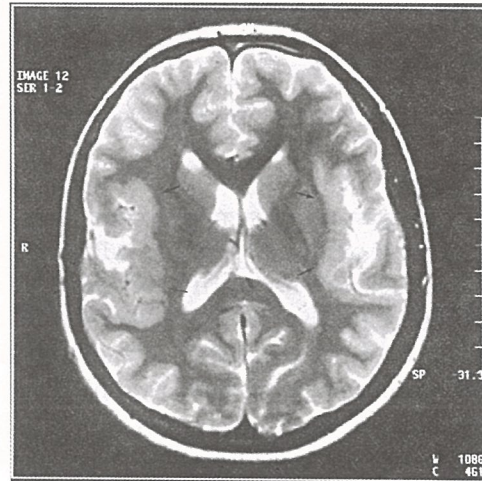
Resim:2



Resim:3



Resim:4



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 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 farkedilmeyebilir (4).

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 (4).

Corney 465 hastalık geniş bir seriyi gözden geçirmiş, merkezi sinir sisteminde nöbet, parali, mental ve motor retardasyon ile mikrosefaliyi içeren değişik anomalilerin yüksek sıklıkta görüldüğünü bildirmiştir (3). 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 (7). Etkilenen çocukların yaklaşık %20'sinde yavaş motor gelişim, mental retardasyon, konvülfif bozukluklar, piramidal traktus disfonksiyonu ve buna ikincil spastik hemiparezi, kuadriparezi veya dipleji görülebilir (13). 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 (10). Olgumuzda ise neonatal nöbet öyküsü olmamasına rağmen hafif mental retardasyon ile motor retardasyon vardı. Saçlı 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 deformitelerinden hastada sağ ayak parmaklarında kısıklık ve sol el birinci karpometakarpal ekleme sublüksasyon mevcuttu. Yine hastanın sol yüz yarısındaki atrofiye ek olarak sol meme hipoplazikti (4).

IP'de MSS migrasyon ve organizasyon anomalileri olabilir. Bu anomaliler kortikal displazi (polimikrogiri), subkortikal heterotopi, korpus kallozum hipoplazisi, lateral ventrikül genişlemesi ve periventriküler 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 (1,11). Olgumuzun yapılan kranial MRG (1,5 Tesla) incelemesinde bilateral silvian fissür komşuluğunda polimikrogiri ve parietal lobda subkortikal heterotopi görüldü (Resim-3,4). Literatürde bildirilen fokal serebral atrofi, lateral ventriküllerde genişleme ve korpus

kallozum atrofisi ise olgumuzda gözlenmedi.

Katamenial epilepsi menstrüel siklusun ovulasyon ve menstruasyon gibi belirli dönemlerinde nöbet sıklığında artış ile karakterize bir tablodur (8). Seks hormonlarının ovulatuvar menstrüel siklus sırasında siklik serum değişiklikleri (östrojen/progesteron oranının artması), ovulasyon ve/veya menstrüasyon günlerinde nöbet ortaya çıkmasına neden olabilmektedir (2). Menstruasyon sırasında, menstruasyonu takip eden iki günde ve siklus ortasındaki dört günlük dönemde nöbet sıklığında anlamlı bir artış vardır (5). 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 (12). 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 (8). İlacın yan etkileri üriner sistem taşları, metabolik asidoz, letarji, iştah azalması, pareteziler ve nadiren kan diskazileridir (12). 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 (9). Burada amaç, artmış östrojen/progesteron oranını

dışardan progesteron vererek azaltmaktır. Anovulatuvar siklusların ikinci yarısında dışardan verilen progesteron desteğiyle nöbet sıklığında azalma gözlenebilir (2). 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 düşünüldü.

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