

# Ehlers-Danlos sendromu tip IV semptomlarına eşlik eden yaygın elastozis perforans serpijinoza: bir olgu sunumu

Özlem Karabudak (\*), Aptullah Haholu (\*\*), Bilal Doğan (\*), Yavuz Harmanyeri (\*)

## ÖZET

Elastozis perforans serpijinoza, serpijinöz, anüler ya da arklar oluşturmuş, keratotik papüllerle karakterize nadir bir elastik doku hastalığıdır. Sıklıkla genç erişkinlerde gözlenir. Psödoksantoma elastikum, Ehlers-Danlos sendromu, Marfan sendromu ve osteogenesis imperfecta gibi sistemik hastalıklarla birliktelikleri de bildirilmiştir. Burada yaygın bir reaktif elastozis perforans serpijinoza olgusu, translüsent görünümde deri, yaygın atrofik skar ve postinflamatuvar hiperpigmentasyonlar nedeniyle aynı zamanda Ehlers-Danlos sendromu tip IV olarak tanımlanmış ve çok nadir görülen birliktelikleri nedeniyle sunulmaya değer bulunmuştur.

**Anahtar kelimeler:** *Ehlers-Danlos sendromu, elastozis perforans serpijinoza*

## SUMMARY

**Generalized elastosis perforans serpiginosa coexisting with the symptoms of Ehlers-Danlos syndrome type IV: a case report**

Elastosis perforans serpiginosa is a rare elastic tissue disorder characterized by keratotic papules, which are usually arranged in serpiginous, annular or arcuate patterns. It is usually observed in young adults. Associations with systemic disorders, such as pseudoxanthoma elasticum, Ehlers-Danlos syndrome, Marfan syndrome and osteogenesis imperfecta have been reported. Herein a case of generalized reactive elastosis perforans serpiginosa simultaneously diagnosed to have Ehlers-Danlos syndrome type IV with translucent skin, common atrophic scars, postinflammatory hyperpigmentation is presented because of the rare coexistence of these two entities.

**Key words:** *Ehlers-Danlos syndrome, elastosis perforans serpiginosa*

## Giriş

Elastozis perforans serpijinoza (EPS), çoğunlukla boyun, üst ekstremiteler veya gövdede, genellikle bir bölgeye lokalize, anüler tarzda ya da arklar yapan, merkezi atrofik, sınırında ortası keratotik tıkaç içeren papüllerle karakterize nadir bir dermatozdur. Etiyolojisi tam bilinmemektedir. Olguların yaklaşık %25-40'ına sistemik bir hastalık eşlik etmektedir (1,2). Ailesel geçişli olgular da bildirilmiştir (3).

Ehlers-Danlos sendromu (EDS) bağ dokusunun genetik geçiş gösteren bir grup hastalığıdır. Günümüzde 11 farklı tipi tanımlanmışsa da, olguların 1/3'den fazlası tek bir tipe tam anlamıyla uymaz. Farklı formların klinik özelliklerini taşıyan ara olguların varlığı bildirilmiştir (4). Vasküler tip olarak da adlandırılan tip IV'de deri genelde çok incedir ve altındaki ven yapısı kolayca göze çarpar. Çok kolay travmatize olan deride ekimoz, tekrarlayan travmalara bağlı noktasal skar, hiper/hipopigmentasyonlar gözlenebilir (4). İri göz ve ince dudak yapısı, kulak memesinin yapışık olması, sivri burun gibi yüz yapısına ait karakteristik bulgular olabilir (5,6).

Burada bir EPS olgusu lezyonların çok yaygın karakterde olması ve beraberinde EDS tip IV bulgularının saptanması nedeniyle sunulmaya değer bulunmuştur.

## Olgu Sunumu

Yirmi bir yaşında erkek hasta, boyun ve göğüs bölgesindeki yaygın yaralar nedeniyle başvurdu. Şikayetleri sekiz ay önce başlamıştı. Çeşitli topikal tedaviler kullanmışsa da, pek fayda görmemişti. Lezyonlar boyun bölgesinde ufak kabarıklık şeklinde başlamış, giderek genişlemiş ve başvuru esnasındaki şeklini almıştı. Soy geçmişinde bir özellik yoktu. Hasta öyküsünde çocukluktan beri çok hafif darbelerle bile kolayca morarma ve yaraların oluştuğunu, bunların iz bırakarak iyileştiğini ifade ediyordu. Sistemik fizik muayenesi normaldi. Dermatolojik muayenesinde; deri turgor ve tonüsü nor-

\* GATF Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Dermatoloji Servisi

\*\* GATF Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Patoloji Servisi

**Ayrı basım isteği:** Dr. Özlem Karabudak, GATF Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Dermatoloji Servisi, Üsküdar-34668, İstanbul

**E-mail:** okarabudak@yahoo.com

**Makalenin geliş tarihi:** 22.05.2007 • **Kabul tarihi:** 23.10.2007

maldi. Ensede çeşitli boyutlarda anüler plaklar halinde 10-15 adet, merkezi atrofik, kenarlarında palpasyonla sert olarak hissedilen, ortalarında keratotik tıkaçlar bulunan, 2-4 mm'lik papüllerden oluşmuş lezyonlar saptandı (Şekil 1). Çene altında ise sakal bölgesinin distalinden başlayıp, boyun proksimaline ve göğüs ön duvarına doğru hafifce uzanmış, çok sayıda 3-5 mm'lik papüller tespit edildi (Şekil 2). Ayrıca her iki bacakta, özellikle diz bölgesinde, çok sayıda atrofik skar dokusu, göğüs ön duvarında derinin damar yapısının kolayca izlenebildiği translüent bir görüntü saptandı (Şekil 3,4). Biyopsi için onam alındı ve ensedeki bir lezyondan 'punch' biyopsi yapıldı. Bu biyopsinin histopatolojik incelemesinde; epidermal alanda üstte keratotik materyal, altta granüler bazofilik debris içinde kalın, kaba elastik fibrillerden oluşmuş bir tıkaç ve dermal alandan epidermise doğru açılan bir kanal ve kanal girişinde inflamatuvar hücreler görülmekteydi (Şekil 5). Hastaya klinik ve histopatolojik olarak EPS tanısı kondu.

Bacakta ve özellikle diz eklemine yakın alanda ve bacak ön yüzünde bulunan atrofik skar dokuları ve postinflamatuvar hiperpigmentasyonlar, göğüs ön yüzündeki derinin ince ve altındaki damarsal yapının çok kolay gözlenir durumda olması nedeniyle olguda EDS tip IV düşünüldü. Bunun üzerine daha detaylı bir klinik muayene ile göz yapısının iri ve kulak memelerinin yapışık olması gibi tip IV'e özgü karakteristik yüz bulgularının varlığı dikkat çekmekteydi. Deri gerilmeyi takiben serbest bırakıldığında çok kısa sürede normal durumuna dönmekteydi. İskelet sistemine ait anormallikler ve eklem hareketleri açısından ortopedi kliniğince yapılan muayenede, eklemlerde hiperekstensibilite ya da kemik sisteme ait bir anormallik tespit edilmedi. EDS açısından değerlendirilmek üzere normal görümlü bir alandan deri 'punch' biyopsisi alındı. Verhof boyamada elastik fibrillerin kısa ve ayrışmış olduğu gözlemlendi (Şekil 6).



**Şekil 1.** Ensedeki karakteristik elastozis perforans serpiginosa lezyonları

Olgumuzda lezyonların yaygın ve çok sayıda olması nedeniyle sistemik tedavi tercih edilmiş, hastaya 50 mg/gün izotretinoin başlanmıştır. İlk 3 haftada lezyonların üzerindeki hiperkeratotik kısımlar hızlıca kaybolmuşsa da, 12 hafta sonunda lezyonlarda ancak %30 kadar çökme gözlenmiştir. Hasta daha sonra kontrollere gelmediğinden sonucu takip edilememiştir.

## Tartışma

EPS ilk kez Lutz tarafından "keratozis follikularis serpiginoza" olarak tanımlanmıştır. Temel patolojisi, elastik liflerin morfolojik ve biyokimyasal olarak artışı ve değişimidir. Ancak EPS'li vakaların yaklaşık %25-40'ında beraberinde psödoksantoma elastikum, EDS, Marfan sendromu, osteogenezis imperfekta, akrogeria, sistemik sklerozis, morfea ve Down sendromu gibi sistemik bir hastalık bulunabilir (1,7). Bu form reaktif tip olarak adlandırılır. Ayrıca penisilamin kullanımına sekonder gelişen birçok EPS olgusu da bildirilmiştir. İdiyopatik tipinde ise tabloya bir başka hastalık eşlik etmez (1). EPS genelde vücutta tek bir alana lokalize olarak gözlenir. Ancak Down sendromlu olgularda lezyonların daha yaygın olduğu gözlenmiştir (2). Olgumuzda da EPS lezyonları tüm boyun ve sternum üzerinde son derece yaygın olmasına karşın, Down sendromunu düşündürecek bir bulgu saptanmadı. Ancak farklı kromozomal anomali olan bu iki hastalığın bir arada bulunduğu bir olgu bildirilmiş, bu iki sendrom arasında şu an bilinmeyen bir bağlantı olabileceği vurgulanmıştır (8).

EPS genellikle asemptomatik olarak çocukluk çağı veya adolesan dönemde ortaya çıkar. En sık boyun bölgesini tutar. Tedavi edilmeden bırakıldığında 5-10 yıl içinde atrofik skar bırakarak iyileşir (9). Histopatolojik olarak transepidermal eliminasyon ile beraber epidermiste perforasyon yapan Kyrle hastalığı, perforan follikülit ve reaktif perforan kollajenozis-



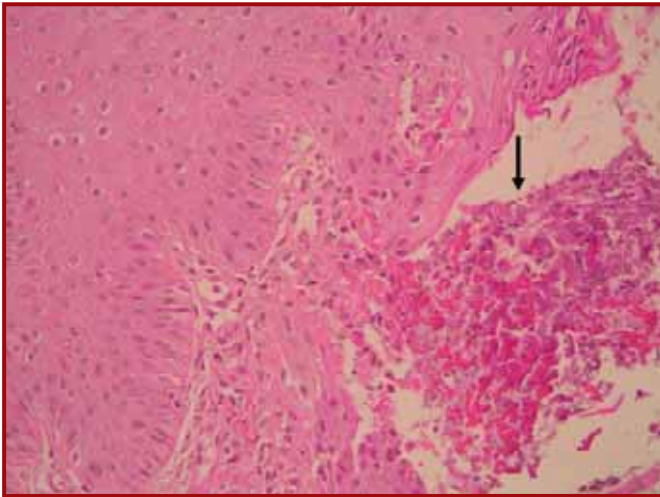
**Şekil 2.** Sakal bölgesinde yaygın elastozis perforans serpiginosa lezyonları



**Şekil 3.** Bacakta gözlenen atrofik skarlar

den ayırımı gerekir (10). Klinik olarak porokeratozis mibelli, anüler sarkoidozis ve kutane larva migrans ile ayırıcı tanı yapılmalıdır (1).

Olgumuzda diz eklemi etrafında atrofik skarlar ve tranlüsent deri görünümü olması nedeniyle, klinik olarak EDS tip IV'ü araştırdık. "Ekimotik" ya da "arteriyel" denilen bu tipte deri translüsenttir, altındaki damarlar kolayca farkedilir. Eklemlerde ve deride hiperelastisite çok nadir olarak vardır ya da yoktur (4). Deri frajildir ve kolayca skar ve hiperpigmentasyon oluşur. Olgumuzda da özellikle pretibiyal alanda ve diz ekleminde yoğun olarak atrofik skar dokuları dikkat çekmekteydi. İri göz ve ince dudak yapısı, kulak memesinin yapışık olması, sivri burun gibi yüz yapısına ait karakteristik bulgular olabilir. Yine olgumuzda



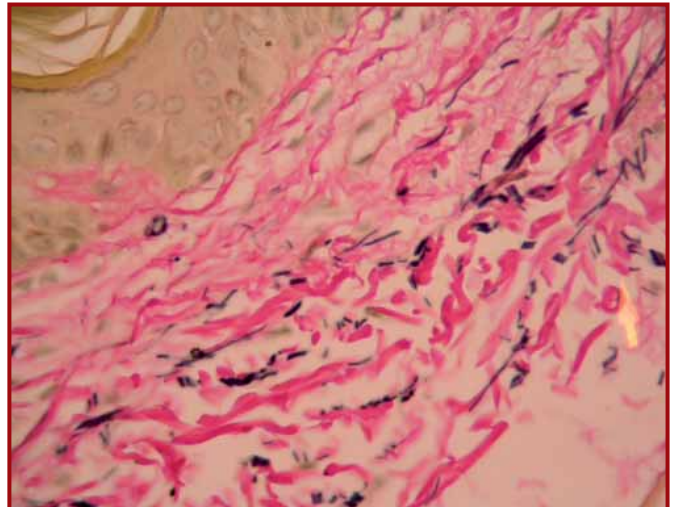
**Şekil 5.** Üst kısmında keratin tıkaçı, alt kısmında kalın, dejenere elastik liflerden oluşmuş bazofilik nekrotik kitle (okla işaretli), epidermise doğru açılan kanal ve etrafında inflamatuvar infiltrasyon gözlenmektedir (H&E×200)



**Şekil 4.** Göğüs ön duvarındaki translüsent yapı ve altında kolayca gözlenen damarsal yapılar

gözlerin iri, dudakların nispeten ince yapıda ve kulak memelerinin yapışık olması tanımızı destekleyici bulgularıdır. EDS tip IV'de temel patoloji internal organlarda ve damar çeperlerinde önemli yapısal bir komponent olan tip III prokollajen üretiminin COL3A1 genindeki mutasyona bağlı olarak bozulmasıdır. Bu olgularda arteriyel anevrizma, valvüler prolapsus, spontan pnömotoraks gelişebilir. Gastrointestinal, uterin ya da arteriyel rüptürlere bağlı ani ölümler görülebilir (4,5). Hastamızı bu açıdan değerlendirmek amacıyla yapılan çeşitli klinik konsültasyonlar ve Doppler ultrasonografi, alt ve üst batin tomografisi, elektrokardiyografi, ekokardiyografi gibi birçok ileri tetkikte herhangi bir patolojiye rastlanmadı.

Yukarıda da belirttiğimiz gibi EDS tip IV'de temel patoloji kollajen III'ün azalması veya olmamasıdır (1).



**Şekil 6.** Ehlers Danlos sendromu: dermiste kısa ve ayrılmış elastik fibriller (Verhof elastik×200)

Bu olgularda kesin tanı dermal fibroblast kültüründe kollajen III üretimindeki azalma ile konulur (4-7). Işık mikroskopisinde ise, kollajende azalma ve elastik fibrillerde relatif olarak bir artma, kısalma ve ayrışma gözlenebilir (10). Bizim olgumuzda da ışık mikroskopunda elastik liflerde kısalık ve ayrışma saptanmıştır (Şekil 6). Bu da patolojik olarak EDS tip IV'ü destekleyen bir bulgudur. Ek olarak EPS'nin, EDS subtipleri arasında en sık olarak tip IV ile birlikte gözlenmesi de tanımımızı destekleyici bir faktör olmuştur (10).

EPS tedavisinde bizim olgumuz gibi yaygın olgularda oral retinoidler kullanılabilir. Ayrıca kriyoterapi, küretaj ve çeşitli lazer tipleri ile tedaviler destrüktif amaçlı olarak uygulanabilmektedir (11-13). Biz de olgumuzda lezyonların yaygın karakterde olması nedeniyle oral retinoid tedavisine başladık. İlk ay tedaviye hızlı yanıt alınmış ve lezyonlarda bir çökme gözlenmişse de, hasta daha sonraki kontrollerine gelmediğinden sonuç açısından değerlendirilemedi.

Histopatolojik ve klinik olarak EPS tanısı konulan ve lezyonları çok yaygın karakterde olan bir hastada nadir görülen bir sendrom olan EDS tip IV'ün de bir arada bulunabileceği dikkate alınmalıdır.

### Kaynaklar

1. Burrows NP, Lovell CR. Disorders of connective tissue. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C (eds). *Rook's Textbook of Dermatology*. 7th ed. Oxford: Blackwell Publishing, 2004: 46.31-46.32.
2. O'Donnell B, Kelly P, Dervan P, Powell FC. Generalized elastosis perforans serpiginosa in Down's syndrome. *Clin Exp Dermatol* 1992; 17: 31-33.
3. Langeveld-Wildschut EG, Toonstra J, van Vloten WA, Beemer FA. Familial elastosis perforans serpiginosa. *Arch Dermatol* 1993; 129: 205-207.
4. Ceccolini E, Schwartz R. Ehlers-Danlos Syndrome. *eMedicine*. 2006. Available at: <http://www.emedicine.com/derm/topic696.html>
5. Akar A, Taştan HB, Özcan A, Erbil H, Gür AR. Acrogeric Ehlers-Danlos syndrome type IV: report of a new patient with additional findings. *Eur J Dermatol* 2002; 12: 428-431.
6. Badauy CM, Gomes SS, Sant'ana Filho M, Chies JA. Ehlers-Danlos Syndrome (EDS) type IV. Review of the literature. *Clin Oral Invest* 2007; 11: 183-187.
7. Mehta RK, Burrows NP, Payne CM, Mendelsohn SS, Pope FM, Rytina E. Elastosis perforans serpiginosa and associated disorders. *Clin Exp Dermatol* 2001; 26: 521-524.
8. Pasmasti E, Vlastos D, Monastırlı A, et al. Ehlers-Danlos type IV syndrome in a patient with Down syndrome: simple co-occurrence or true association. *Am J Med Sci* 2006; 331: 48-50.
9. Wolff Schreiner E. Ch. Elastosis perforans serpiginosa and reactive perforating collagenosis. In: Freedberg IM, Eisen ZA, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, Thomas B (eds). *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 5th ed. New York: Mc Graw Hill Company, 1999: 1221-1224.
10. Johnson LB, Honig P. Congenital disease (genodermatoses). In: Elder DE, Elinitsas R, Johnson LB, Murphy G (eds). *Lever's Histopathology of Skin*. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins Publishing, 2005: 162-164.
11. Saxena M, Tope WD. Response of elastosis perforans serpiginosa to pulsed CO<sub>2</sub>, Er:YAG and dye lasers. *Dermatol Surg* 2003; 29: 677-678.
12. Kaufman AJ. Treatment of elastosis perforans serpiginosa with the flash pulsed dye laser. *Dermatol Surg* 2000; 26: 1060-1062.
13. Ratnavel RC, Norris PG. Penicillamine-induced elastosis perforans serpiginosa treated successfully with isotretinoin. *Dermatology* 1994; 189: 81-83.