

## Distrofik epidermolizis bülloza ile ilişkili dilate kardiyomiyopati: Mikrobesein eksikliği mi?

### Dilated cardiomyopathy associated with dystrophic epidermolysis bullosa: role of micronutrient deficiency?

Dr. Yakup Ergül,<sup>#</sup> Dr. Kemal Nişli,<sup>#</sup> Dr. Burcu Avcı, Dr. Rukiye Eker Ömeroğlu<sup>#</sup>

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,

<sup>#</sup>Çocuk Kardiyolojisi Bilim Dalı, İstanbul

**Özet** – Otozomal resesif geçişli distrofik epidermolizis bülloza (DEB) ciltte yaygın büllöz oluşumlar, erozyon ve skar gelişimiyle seyreden kronik bir hastalıktır. Bu hastalarda dilate kardiyomiyopati gelişebildiği ve ölümcül olabileceği bildirilmiştir. Altta yatan neden çok iyi bilinmemese de, ilaçlar, viral enfeksiyonlar, demir yüklenmesi, selenyum ve karnitin gibi mikrobesein eksikliklerinin dilate kardiyomiyopati gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir. Bu yazıda, doğumdan itibaren DEB tanısıyla izlenen, son bir yıl içinde çabuk yorulma ve iki hafta içinde solunum sıkıntısı ve kalp yetersizliği bulguları gelişen 16 yaşında bir erkek hasta sunuldu. Ekokardiyografik incelemede dilate kardiyomiyopati saptanan hastanın etyolojik değerlendirmesinde plazma selenyum düzeyi düşük bulundu. Viral seroloji ve metabolik tarama sonuçları normaldi. Selenyum replasmanı ve antikonjestif tedavi ile hastanın kardiyak fonksiyonlarında kısmi iyileşme gözlemlendi. Olgumuz, DEB'li hastalarda kardiyomiyopati gelişiminde mikrobesein eksikliğinin olası rolüne dikkat çekmek amacıyla sunuldu.

**Summary** – Autosomal recessive dystrophic epidermolysis bullosa (DEB) is a chronic skin disorder characterized by widespread bullous formation, erosions, and scar formation. There have been reports of dilated cardiomyopathy and death in patients with DEB. The pathogenesis of cardiomyopathy in DEB remains uncertain, but some drugs, viral infections, iron loading, micronutrient deficiencies such as selenium and carnitine have been implicated. A 16-year-old boy who was followed-up from birth with the diagnosis of DEB presented with respiratory distress and heart failure symptoms of two-week history and early fatigue within the past year. Etiological evaluation showed a low plasma selenium level. Echocardiographic examination yielded the diagnosis of dilated cardiomyopathy. Findings of viral serology tests and metabolic screening were normal. Selenium replacement and anticongestive treatment were initiated, which led to partial improvement in cardiac functions. The authors draw attention to the possible role of micronutrient deficiency in the development of cardiomyopathy in patients with DEB.

**D**istrofik epidermolizis bülloza, tip VII kolajeni kodlayan gendeki mutasyonlara bağlı olarak ortaya çıkan, otozomal resesif geçişli, kronik bir mekanobüllöz hastalıktır.<sup>[1]</sup> Hastalıkta, doğumdan itibaren var olan büller ve cilt erozyonları uzun dönemde atrofik skar oluşumuna yol açarak, cilt yanında ekstremiteleri, orofarenksi, anal mukozayı ve özofagusu da etkilemektedir.<sup>[2]</sup> Bu hastalarda dilate kardiyomiyopati gelişebildiği bilinmekle birlikte, etyoloji ve patogeneze net olarak aydınlatılamamıştır. Viral enfeksiyonlar, ilaçlar, aşırı demir yüklenmesi, karnitin ve selenyum

gibi mikrobesein eksikliklerinin rolü olduğu düşünülmektedir.<sup>[2-8]</sup> Dilate kardiyomiyopati gelişen hastalarda prognoz kötü olabildiğinden, bu hastaların kardiyolojik değerlendirmesi ve ekokardiyografik izlemi önem kazanmaktadır.<sup>[2,8,9]</sup> Bu yazıda, DEB nedeniyle izlenirken kalp yetersizliği ve dilate kardiyomiyopati tanısı konan ve selenyum replasmanı ile kardiyak fonksiyonlarında kısmi iyileşme gözlenen bir olgu, olası mikrobesein eksikliğini vurgulamak amacıyla sunuldu.

#### Kısaltma:

DEB Distrofik epidermolizis bülloza

Geliş tarihi: 25.03.2010 Kabul tarihi: 26.08.2010

Yazışma adresi: Dr. Yakup Ergül, Başakşehir Konutları, 5. Etap 1. Kısım, D 9 Blok, D: 15, 34480 Başakşehir, İstanbul.  
Tel: 0212 - 414 20 00 / 32236 e-posta: yakupergul77@hotmail.com

© 2011 Türk Kardiyoloji Derneği

### OLGU SUNUMU

On altı yaşında erkek hasta, son iki haftada gelişen halsizlik, solunum sıkıntısı, karın ağrısı, kusma ve idrar miktarında azalma yakınmaları ile başvurdu. Hastanın öyküsünden, doğumdan itibaren cildinde yaygın büller ve erozyonlar olduğu, beş yaşından itibaren ciddi olabilen kabızlıkla birlikte el ve ayak parmaklarında füzyon geliştiği ve yürümede zorluğa yol açan kontraktürler olduğu öğrenildi. Aile öyküsünde anne-baba arasında akraba evliliği (birinci derece kuzen) vardı. Anne, baba ve bir yaşındaki diğer erkek kardeş sağlıklıydı.

Fizik muayenesinde, ağırlık 21 kg (<3. per), boy 140 cm (<3. per), kalp hızı 146/dk, arter kan basıncı 70/40 mmHg, solunum sayısı 32/dk ölçülürken, kaşetik görünüm dikkat çekmekteydi. Vücutta yaygın geniş çaplı seröz sızıntılı yaralar, ağız çevresinde ve perianal bölgede atrofik skarlar, el-ayak parmaklarında tam füzyon ve dört ekstremitede kontraktürler vardı (Şekil 1). Taşikardi yanında ventriküler gallop ritmi ve apikal bölgede 2/6 holosistolik üfürümü olan hastanın karaciğeri kot altında 4 cm olarak ele geliyordu. Burun kanadı solunumu ve akciğer bazallerinde krepitan raller vardı.

Laboratuvar bulgularında hemoglobin 11.2 gr/dl, hematokrit %34.6, MCV 88 fl, kırmızı küre  $4.2 \times 10^6/\text{mm}^3$ , beyaz küre  $6800/\text{mm}^3$ , trombosit  $756000/\text{mm}^3$ , sedimentasyon hızı 27 mm/sa bulundu. Serum biyokimyasında total protein (5.2 gr/dl, normal 6-8 gr/dl)

ve albumin (2.5 gr/dl, normal 3.2-4.5 gr/dl) düzeyleri düşük bulunurken, üre, kreatinin, glukoz, karaciğer enzimleri, kreatin kinaz, troponin T değerleri, tiroit fonksiyonları ve arter kan gazı normal sınırlardaydı. Serum tiamin (B1), B12, folat, toplam-serbest-açıl karitin değerleri normaldi. Serum çinko ( $0.4 \mu\text{g}/\text{ml}$ , normal  $0.9-1.4 \mu\text{g}/\text{ml}$ ) ve bakır ( $0.6 \mu\text{g}/\text{ml}$ , normal  $0.9-1.1 \mu\text{g}/\text{ml}$ ) değerleri hafif düşük; serum selenyum düzeyi ( $16 \mu\text{g}/\text{l}$ , normal  $46-143 \mu\text{g}/\text{l}$ ) düşük bulundu. Göğüs röntgeninde kardiyomegali (kardiyotorasik oran %62) ve hiler konjesyon bulguları izlendi. Elektrokardiyografisinde sinüs taşikardisi ve sol ventrikül hipertrofisi vardı. Ekokardiyografik incelemede, sol ventrikülde ciddi genişleme, yaygın kontraktilite azalması ve hafif mitral yetersizlik saptandı. Sol ventrikül diyastol sonu çapı 57 mm, ejeksiyon fraksiyonu %23, kısalma fraksiyonu %11 ölçüldü. Yapısal anomali, trombus ve perikart efüzyonu saptanmadı. Viral serolojide, polimeraz zincir reaksiyonu ile Cocksacki virüs ve Adenovirüs için ve ELISA yöntemi ile IgM antikorları Ebstein-Barr virüs, sitomegalovirüs, hepatit C virüsü ve parvovirüs B19 için negatif bulundu.

Hastaya dilate kardiyomyopatiye bağlı kalp yetersizliği tanısı konarak, dobutamin ( $10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$ ), dopamin ( $5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$ ), furosemid, kaptopril ve spironolakton tedavisine başlandı. Hipoalbuminemi nedeniyle 1 gr/kg dozundan albumin replasmanı, multivitamin desteği yanında selenyum replasmanı yapıldı. İzlemede hastanın idrar çıkışında artma, solunum sıkıntısında azalma görüldü. İkinci haftada dobutamin ve dopamin azaltılarak kesildi ve tedaviye



digoksin eklendi. Üç hafta sonraki kontrol ekokardiyografisinde, sol ventrikül sistolik fonksiyonları açısından ejeksiyon fraksiyonu %40'a yükseldi. İzlemin üçüncü ayında klinik bulguları stabil olan hastanın ekokardiyografik incelemesinde ejeksiyon fraksiyonu %42 idi.

## TARTIŞMA

Resesif kalıtmı DEB cilt ve mukozaları etkileyen nadir hastalıklardan biridir. Epidermis ve bazal membran arasındaki önemli yapılardan biri olan tip VII kolajeni kodlayan gendeki mutasyonlar sonrası oluşan bu hastalıkta, iyi medikal bakımla erişkin döneme kadar yaşam mümkün olmaktadır.<sup>[2,9,10]</sup> Hastalıkta en önemli sorunlar kronik malnütrisyon, enfeksiyon ve skuamöz karsinomda artış olsa da, son 20 yıldır bu hastalarda dilate kardiyomiyopati geliştiği belirtilmektedir.<sup>[2]</sup> Dilate kardiyomiyopati ilk olarak 1989 yılında, sürekli kan nakli yapılan 17 yaşındaki bir hastada bildirilmiş ve bu durum sürekli demir yüküne bağlı hemosideroza bağlanmıştır.<sup>[3]</sup> Daha sonra 1996 yılında, Melville ve ark.<sup>[5]</sup> DEB'li iki hastada ölümcül dilate kardiyomiyopati saptamışlar ve birinde selenyum eksikliği olmak üzere mikrobesein eksikliğini olası neden olarak düşünmüşlerdir. Aynı grubun daha sonra bildirdiği altı olguda, anlamlı olmasa da selenyum düşüklüğü görülmüş, bunun yanında karnitin düşüklüğü gibi besinsel nedenler ortaya konmuştur.<sup>[2]</sup> 2001 yılında Morelli ve ark.<sup>[6]</sup> ise, DEB tanılı 28 yaşında bir kadın hastada, olası viral etyolojiyi düşündüren kanıtlarla beraber geri dönüşlü sol ventrikül disfonksiyonu bildirmişlerdir. Son olarak da Taibjee ve ark.<sup>[7]</sup> ise, amitriptilin ve sisaprid tedavisi gören bir hastada gelişen ölümcül kardiyomiyopati nedeni olarak, olası ilaç kardiyotoksitesinden bahsetmişlerdir. Sonuçta, bu hastalarda gelişen kardiyomiyopati ile ilgili birçok ilişki ortaya kalsa da, kesin neden henüz bilinmemektedir. Olgumuz, gastrotomi ihtiyacı olmadan 16 yaşına kadar yaşamını sürdürmüş ve son bir yıldır, çabuk yorulma dışında kardiyovasküler semptomu olmayan bir hastaydı. Kardiyomiyopati etyolojisi açısından, aşırı demir yüküne ait yoğun kan nakli öyküsü, serum demir ve ferritin yüksekliği, kardiyotoksik ilaç kullanımı yoktu. Viral seroloji ve karnitin düzeyleri de normaldi. Sadece selenyum düzeyinde düşüklük gözlemlendi ve tedavi ile kardiyak fonksiyonlarda az da olsa iyileşme olması, bize olası mikrobesein eksikliği ilişkisini düşündürdü.

Özellikle selenyum, tiyamin ve karnitin gibi spesifik besin eksikliklerine bağlı olarak dilate kardiyopati

gelişebileceği uzun süredir bilinmektedir. Bunlardan selenyum, lipit peroksitlerine karşı hücre membranını koruyan glutatyon peroksidazın bir bileşenidir ve özellikle endemik bölgelerde eksikliği Keshan hastalığına yol açabilmektedir. Ayrıca, uzun süreli parenteral ve enteral tüp ile beslenmelerde de eksiklik ortaya çıkabilmekte ve dilate kardiyomiyopati ile sonlanabilmektedir. Eksikliğin erken tanınması ve tedaviye çabuk başlanması halinde hastalık geri dönüşlü olabileceği gibi, geç tanı ve tedavilerde yanıt sızlık oranı yüksektir.<sup>[2,5]</sup>

Distrofik epidermolizis büllozalı hastalarda dilate kardiyomiyopati tablosunun sıklığı ve riski konusunda yapılan sadece iki çalışma olmakla birlikte, olasılıklar ve sonuçları korkutucudur. Sidwell ve ark.<sup>[2]</sup> izledikleri 61 hastanın altısında (%9,8) dilate kardiyomiyopati saptamışlar ve bu altı olgunun yarısının ilk tanıdan sonraki bir yıl içinde kaybedildiğini bildirmişlerdir. Amerika Birleşik Devletleri ulusal kayıtlarına dayanan bir çalışmada, resesif DEB hastaları için kümülatif riskin %4.51 olduğu belirtilmiştir. Bu kayıtlarda dilate kardiyomiyopati saptanan hastalarda karnitin ve selenyum düzeyleri çalışılmamış olsa da, düzeylerin yakın takibi ve eksikliğin agresif bir şekilde karşılanması önerilmektedir. Sonuçta, toplumda dilate kardiyomiyopati sıklığının 1.1-1.2/100000 olduğu düşünüldüğünde, DEB hastalarındaki sıklık çok daha fazladır.<sup>[9]</sup>

Sonuç olarak, dilate kardiyomiyopati ve konjestif kalp yetersizliği DEB'li hastaların klinik gidişini kötüleştirebilir. Bu hastalarda, selenyum gibi mikrobesein eksikliklerinin tabloya katkısı olabileceği düşünülmelidir.

*Yazar(lar) ya da yazı ile ilgili bildirilen herhangi bir ilgi çakışması (conflict of interest) yoktur.*

## KAYNAKLAR

1. Bruckner-Tuderman L, Höpfner B, Hammami-Hauasli N. Biology of anchoring fibrils: lessons from dystrophic epidermolysis bullosa. *Matrix Biol* 1999;18:43-54.
2. Sidwell RU, Yates R, Atherton D. Dilated cardiomyopathy in dystrophic epidermolysis bullosa. *Arch Dis Child* 2000;83:59-63.
3. Brook MM, Weinhouse E, Jarenwattananon M, Nudel DB. Dilated cardiomyopathy complicating a case of epidermolysis bullosa dystrophica. *Pediatr Dermatol* 1989;6:21-3.
4. Sharratt GP, Lacson AG, Cornel G, Virmani S. Echocardiography of intracardiac filling defects in infants and children. *Pediatr Cardiol* 1986;7:189-94.
5. Melville C, Atherton D, Burch M, Cohn A, Sullivan I. Fatal

- cardiomyopathy in dystrophic epidermolysis bullosa. Br J Dermatol 1996;135:603-6.
6. Morelli S, Dianzani C, Sgreccia A, Porciello R, Bottoni U, Calvieri S. Reversible acute global left ventricular dysfunction in a patient with autosomal recessive dystrophic epidermolysis bullosa. Int J Cardiol 2001; 79:321-3.
  7. Taibjee SM, Ramani P, Brown R, Moss C. Lethal cardiomyopathy in epidermolysis bullosa associated with amitriptyline. Arch Dis Child 2005;90:871-2.
  8. Oh SW, Lee JS, Kim MY, Choi JY, Kim SC. Recessive dystrophic epidermolysis bullosa associated with dilated cardiomyopathy. Br J Dermatol 2007;157:610-2.
  9. Fine JD, Hall M, Weiner M, Li KP, Suchindran C. The risk of cardiomyopathy in inherited epidermolysis bullosa. Br J Dermatol 2008;159:677-82.
  10. Pearson RW. Clinicopathologic types of epidermolysis bullosa and their nondermatological complications. Arch Dermatol 1988;124:718-25.
- 
- Anahtar sözcükler:** Kardiyomyopati, dilate/etyoloji; ekokardiyografi; epidermolizis bülloza, distrofik; selenyum/yetersizlik.
- Key words:** Cardiomyopathy, dilated/etiology; echocardiography; epidermolysis bullosa dystrophica/complications; selenium/deficiency.