

Yenidoğanda perinatal asfiksiye bağlı hipo-/hiperkalsemi ile giden subkutan yağ nekrozu

Hacer Ergin¹, Metin Tan², Kazım Küçüktaşçı^{3,*}, Şeniz Ergin⁴, Nagihan Yalçın⁵, Özmert M. A. Özdemir⁶

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi ¹Pedatri Profesörü, ²Pedatri Araştırma Görevlisi, ³Pedatri Uzmanı, ⁴Dermatoloji Doçenti, ⁵Patoloji Profesörü, ⁶Pedatri Yardımcı Doçenti *İletişim: drkkucuktasci@gmail.com

SUMMARY: Ergin H, Tan M, Küçüktaşçı K, Ergin Ş, Yalçın N, Özdemir MAÖ. (Department of Pediatrics, Pamukkale University Faculty of Medicine, Denizli, Turkey). Subcutaneous fat necrosis associated with perinatal asphyxia presenting hypo-/hypercalcemia in a newborn. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2013; 56: 184-187.

Subcutaneous fat necrosis is a panniculitis rarely seen in newborns. It is characterized by indurated, erythematous plaques and nodules on the back, buttocks, thighs, cheeks, and arms. Perinatal complications including gestational diabetes, preeclampsia, asphyxia, meconium aspiration, obstetric trauma, sepsis, and hypothermia are the known risk factors. A two-day-old baby was referred to our hospital due to birth asphyxia. Respiratory distress, intracranial hemorrhage, hypocalcemia, hypoglycemia, elevated creatine kinase and C-reactive protein levels, and blood culture positivity (*Streptococcus viridans*) were detected on admission. The baby was treated with ventilator, antibiotic, and thrombocyte suspension. At the age of 10 days, indurated, erythematous plaques and nodules were seen on the baby's back and cheeks. Laboratory and histopathologic investigation showed hypercalcemia, elevated 1,25-(OH)₂ vitamin D, high urinary calcium/creatinine ratio, and subcutaneous fat necrosis. Hypercalcemia was treated with fluid and diuretics intravenously. Two months later, the skin lesions had improved. Serum calcium, urine calcium/creatinine ratio, and renal ultrasonography were normal.

Key words: subcutaneous fat necrosis, asphyxia, newborn.

ÖZET: Subkutan yağ nekrozu, yenidoğanlarda seyrek görülen bir pannikülitir. Sırt, kalça, uyluk, yanaklar ve kollarda endüre, eritematöz plak ve nodüllerle karakterizedir. Gestasyonel diyabet, preeklampsi, asfiksi, mekonyum aspirasyonu, doğum travması, sepsis ve hipotermi gibi perinatal komplikasyonlar risk faktörleridir. Asfiktik doğum nedeniyle hastanemize gönderilen iki günlük bebekte solunum sıkıntısı, intrakranial kanama, hipokalsemi hipoglisemi, kreatin kinaz, C-reaktif protein yüksekliği, trombositopeni, kan kültüründe *Streptococcus viridans* saptandı. Ventilator, antibiyotik, trombosit tedavisi uygulandı. On günlükken sırtta, yanakta eritematöz, endüre plaklar ve subkutan nodüller; hiperkalsemi, 1,25-(OH)₂ vitamin D yüksekliği, idrarda kalsiyum/kreatinin oranında artış ve subkutan yağ nekrozu saptandı. Hiperkalsemi intravenöz sıvı ve diüretikle tedavi edildi. İki ay sonra deri lezyonları düzeldi. Serum kalsiyum, idrarda kalsiyum/kreatinin oranı ve renal ultrasonografi normaldi.

Anahtar kelimeler: subkutan yağ nekrozu, asfiksi, yenidoğan.

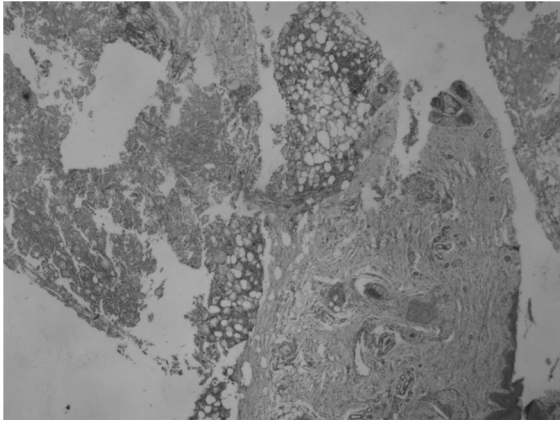
Subkutan yağ nekrozu (SYN) genellikle zamanında doğan bebeklerde hayatın ilk dört-altı haftasında görülen; sırt, yanaklar, boyun, kalça ve ekstremitelerde eritematöz-mor, subkutan plaklar ve nodüllerle giden, kendiliğinden düzelen bir pannikülitir.¹

Maternal diyabet, preeklampsi, asfiktik doğum, mekonyum aspirasyon sendromu (MAS), hipotermi, gebelikte kalsiyum antagonistleri, kokain kullanımı risk faktörleridir.^{2,3} SYN'nin en önemli komplikasyonu hiperkalsemi olup; hipokalsemiyle seyreden olgular da

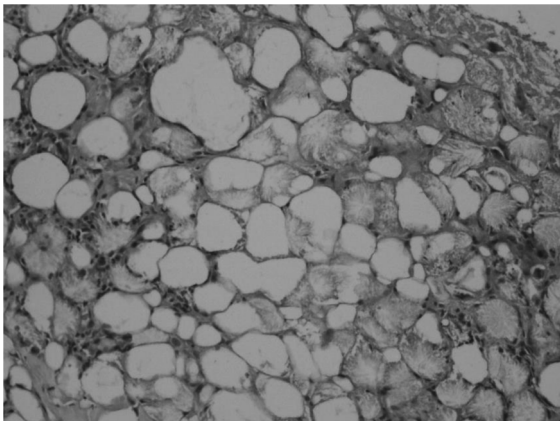
bildirilmiştir.^{4,5} Burada asfiktik doğum ve MAS öyküsü olan, sepsis, hipokalsemi, hipoglisemi, trombositopeni ve hiperkalsemi bulguları olan SYN'li zamanında doğan bir bebek sunulmuştur.



Şekil 1. Sırtta ağrılı, eritematöz, endüre plak.



Şekil 2. Deri dokusu altında yağ nekrozu (H&E; X40).



Şekil 3. Farklı büyüklükte adipositler arasında enflamatuvar hücreler (H&E; X200).

Vaka Takdimi

Preeklampatik anneden zamanında vajinal yolla 2850 gr ağırlığında, deprese doğan bebek, asfiktik doğum, MAS, neonatal sepsis, hipokalsemi (5.8 mg/dl), hipoglisemi (41 mg/dl), kreatin kinaz (CK) yüksekliği (4192 U/L, normali: 10-200 U/L) tanılarıyla iki günlükken hastanemize gönderildi. Ventilatörde izlenen bebeğe bikarbonat, sürfaktan, antibiyotik, hipoglisemi ve hipokalsemiye yönelik tedavi uygulandığı öğrenildi. Fizik muayenesinde hipotoni, hipoaktivite, takipne, retraksiyon, hipotansiyon; laboratuvar incelemelerinde trombositopeni (27000/mm³), periferik kan yaymasında toksik granülasyon, hipoglisemi (45 mg/dl), hipokalsemi (6.3 mg/dl), aspartat aminotransferaz (109 U/L), alanin aminotransferaz (258 U/L), CK (2784 U/L, normali <652 U/L), laktat dehidrogenaz (3968 U/L; normali 150-430 U/L), protrombin zamanı (15.9 sn), C-reaktif protein (13.7 mg/dl), ve tiroid stimülan hormon (51.9 µIU/ml), yüksekliği saptandı. Eş zamanlı serbest T4 (1.58 ng/dl), renal fonksiyon testleri, lipid düzeyleri ve ekokardiyografi normaldi. Kan kültüründe Streptococcus viridans üredi. Kranial manyetik rezonans görüntülemeye sağ parietal lob ve frontal lob posteriorunda, germinal matrikste kaudatalamik olukta kanama saptandı.

Sıvı desteği, antibiyotik, K vitamini, kalsiyum glukonat, trombosit transfüzyonu, dopamin, intravenöz immünglobülin, tiroid hormonu tedavileri uygulandı. Kalsiyum düzeyi düzelince kalsiyum glukonat tedavisi kesildi. On günlükken önce sırtta, sonra yanakta ağrılı, eritematöz, endüre plaklar, deride renk değişikliği yapmayan yuvarlak, hareketli, sert subkutan nodüller saptandı (Şekil 1). İzlemde hiperkalsemi (12.7 mg/dl), 1,25-(OH)₂ vitamin D yüksekliği (110 pg/ml, normali: 20-46 pg/ml), idrarda kalsiyum/kreatinin oranında artış (1.6, normali: <0.8), parathormon (PTH) düzeyinde baskılanma (3.9 pg/ml, normali: 12-65 pg/ml) saptanan hastanın renal ultrasonografisi normaldi. Eş zamanlı olarak annede kalsiyum: 9 mg/dl, fosfor: 3.7 mg/dl, PTH 109 pg/mL, 1,25-(OH)₂ vitamin D 43 pg/mL bulundu. Deri biyopsisi sırasında beyaz renkli sıvı gelen hastada histopatolojik incelemede subkutan yağ dokuda nekroz saptandı (Şekil 2 ve 3). Hiperkalsemi intravenöz sıvı yüklemesi ve diüretikle tedavi edildi. Anne sütü ile beslenen ve oral vitamin D başlanmayan

hasta sık kontrole gelmek üzere taburcu edildi. İki aylıkken yapılan kontrolde deri lezyonları düzelen hastada serum kalsiyum: 10.1 mg/dl, idrarda kalsiyum/kreatinin 0.6 ve renal ultrasonografi bulguları normal saptandı.

Tartışma

Subkutan yağ nekrozu yenidoğanlarda sırt, yanak, omuz, kalça ve uyluklarda, eritematöz-mor renkli subkutan plak ve nodüllerle karakterize bir hastalıktır. Prevelansı ve etiyopatogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte; annedeki diyabet, preeklampsi, gebelikte kokain kullanımı gibi plasental perfüzyonu bozan maternal nedenlerle, asfiktik doğum, doğum travması, MAS, hipoglisemi gibi perinatal komplikasyonlarla ve terapötik hipotermi ile birlikteliği bildirilmektedir.^{3,5} Yenidoğanlarda perinatal asfiksini ve asfiksi tedavisinde uygulanan terapötik hipotermi (33-34°C) subkutan dokuda hipoksi ve hipotermiye yol açarak, granülatöz bir enflamasyon ve adipöz dokuda nekroz başlattığı düşünülmektedir.^{3,6} Yenidoğanlarda satüre yağ asitlerinin konsantrasyonu relatif olarak fazla, yağ asitlerinin desaturasyonundan sorumlu enzim sistemleri immatürdür. Hipoksi, hipoperfüzyon ve hipotermi enzim sistemlerini etkileyerek, subkutan yağ dokusunda satüre yağ asitlerinin depolanmasını arttırdığı, yağ dokusunda enflamasyona, adipozitlerin kristalleşmesi ve nekrozuna yol açtığı ileri sürülmektedir.¹ Hastamızda annedeki preeklampsi ile doğum asfiksi, mekonyum aspirasyonu, sepsis gibi perinatal risk faktörlerinin SYN oluşumunu tetiklediğini düşünüyoruz.

Tanı öykü ve tipik klinik bulgularla konulabilir. Deri lezyonu olmaksızın jeneralize lenfadenopati, subkutan nodüllerle giden SYN olgularının tanısında görüntüleme teknikleri, tanının doğrulanmasında deri biyopsisi yararlıdır.^{7,8} Sunulan olguda annedeki preeklampsi, asfiktik doğum, MAS ve hipoglisemi gibi risk faktörlerinin varlığı, onuncu günde sırt ve yanaklarda görülen tipik eritematöz-mor plak ve nodüllerin saptanmasıyla tanı konmuş, biyopsi ile doğrulanmıştır. Fluktuant bir nodülün biyopsisinden sonra görülen tebeşir gibi beyaz sıvı drenajı yağ dokusunun likefaksiyonu olarak yorumlanmıştır.⁶ SYN olgularında hastalığın seyrinde maternal diyabetle ilişkili

hipoglisemi, subkutan dokuda trombositlerin lokal sekestrasyonuna bağlı trombositopeni, ayrıca hipo-ve hiperkalsemi görüldüğü bildirilmektedir.⁹⁻¹² Annede diyabet öyküsü olmayan hastada hipoglisemi asfiksiye bağlandı ve glukoz infüzyonuyla tedavi edildi. Erken sepsis ve SYN ile ilişkilendirilen trombositopeni ($27000/\text{mm}^3$), trombosit süspansiyonu ile tedavi edildi.

Subkutan yağ nekrozu olgularında sıklıkla hiperkalsemi, yalnızca iki olguda hipokalsemi, pek çok olguda normal kalsiyum düzeyleri bildirilmiştir.^{5,12-15} Hastamızda deri bulguları çıkmadan, hayatın ilk günlerinde hipokalsemi, deri bulguları çıktıktan sonra hiperkalsemi saptandı. Karochristou ve arkadaşlarının⁵ sunduğu vakada deri lezyonlarının başlangıcından on gün sonra saptanan hipokalsemi psödohipoparatiroidiye bağlanmış ve perinatal asfiksini PTH reseptörü veya sinyal ileti sisteminde immatüriteye yol açarak psödohipoparatiroidiye neden olduğu yorumu yapılmıştır. İnce ve arkadaşları¹³ deri bulguları çıkmadan önce saptadıkları hipokalsemiyi, perinatal hipoksi ve polisitemiye bağlamışlardır. Olgumuzda da hayatın ilk günlerinde saptanan hipokalseminin perinatal asfiksi nedeniyle geliştiği düşünüldü. Deri lezyonlarının çıkmasından sonra altı aya kadar görülebilen hiperkalsemi, subkutan doku, böbrekler, perikard ve beyinde metastatik kalsifikasyonlara neden olabilen bir komplikasyondur.^{2,3} Nekrotik yağ hücrelerinden kalsiyum salınması, makrofajlarda yapımı artan $1,25\text{-(OH)}_2$ vitamin D_3 'ün kalsiyumun intestinal absorpsiyonunu arttırması, yerel prostaglandin E2 ve PTH'nin kemik rezorbsiyonunu arttırıcı etkileri hiperkalsemiden sorumlu tutulmuştur.^{1,9,15-16} Olgumuzda PTH'nin hiperkalsemi nedeniyle baskılandığı saptanmıştır. Başlangıçta spot idrarda kalsiyum/kreatinin oranı yüksek iken; sıvı ve diüretik tedavisiyle gerilemiş; renal ultrasonografi normal bulunmuştur.

Yaygın SYN ve hiperkalsemi olgularının aylarca yakın izlem yapılmalı, aile huzursuzluk, anoreksi, kusma, kabızlık ve büyüme geriliği gibi semptomlar konusunda uyarılmalıdır. Bebeklere kalsiyum, D vitamininden fakir mamalarla beslenme, ilk altı ay rikets profilaksisi için vitamin D başlanmaması önerilmektedir.²

KAYNAKLAR

1. Mitra S, Dove J, Somisetty SK. Subcutaneous fat necrosis in newborn - an unusual case and review of literature. *Eur J Pediatr* 2011; 170: 1107-1110.
2. Akin MA, Akin L, Sarıcı D, Yılmaz İ, Balkanlı S, Kurtoglu S. Follow-up during early infancy of newborns diagnosed with subcutaneous fat necrosis. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2011; 3: 216-218.
3. Hogeling M, Meddles K, Berk DR, et al. Extensive subcutaneous fat necrosis of the newborn associated with therapeutic hypothermia. *Pediatr Dermatol* 2012; 29: 59-63.
4. Lum CK, Solomon IL, Bachrach LK. Asymptomatic hypercalcemia in subcutaneous fat necrosis. *J Pediatr* 1999; 38: 547-550.
5. Karochristou K, Siahianidou T, Kakourou-Tsivitanidou T, Stefanaki K, Mandyla H. Subcutaneous fat necrosis associated with severe hypocalcemia in a neonate. *J Perinatol* 2006; 26: 64-66.
6. Oza V, Treat J, Cook N, Tetzlaff MT, Yan A. Subcutaneous fat necrosis as a complication of whole-body cooling for birth asphyxia. *Arch Dermatol* 2010; 146: 882-885.
7. Vasireddy S, Long SD, Sacheti B, Mayforth RD. MRI and US findings of subcutaneous fat necrosis of the newborn. *Pediatr Radiol* 2009; 39: 73-76.
8. Pai SA, Nagesh K, Radhakrishnan CN. Subcutaneous fat necrosis of the newborn mimicking generalized lymphadenopathy. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2007; 73: 357-358.
9. Tran J, Sheth A. Complications of subcutaneous fat necrosis of the newborn: a case report and review of the literature. *Pediatr Dermatol* 2003; 20: 257-261.
10. Rice A, Rivkees S. Etidronate therapy for hypercalcemia in subcutaneous fat necrosis of the newborn. *J Pediatr* 1999; 134: 349-351.
11. Balfour E, Antaya R, Lazova R. Subcutaneous fat necrosis of the newborn presenting as a large plaque with lobulated cystic areas. *Cutis* 2002; 70: 169-174.
12. Büyükbaş D, Yıldırım M, Baysal V, Aydın G. Neonatal subkutan yağ doku nekrozu *Türkderm* 2002; 36: 142-144.
13. İnce DA, Yapakçı E, Tarcın A. Hipokalsemi ile giden subkutan yağ nekrozu olan bir vaka. *Yeni Tıp Dergisi* 2008; 25: 116-117.
14. Janssens PM, Vonk J, Demacker PN. Hypertriglyceridaemia in a case of subcutaneous fat necrosis in a newborn. *Ann Clin Biochem* 1993; 30: 482-484.
15. Burden AD, Krafchik BR. Subcutaneous fat necrosis of the newborn: a review of 11 cases. *Pediatr Dermatol* 1999; 16: 384-387.
16. Akin MA, Akin L, Coban D, Akcakus M, Balkanlı S, Kurtoglu S. Post-operative subcutaneous fat necrosis in a newborn: a case report. *Fetal Pediatr Pathol* 2011; 30: 363-369.