

Marie Unna Tipi Konjenital Hipotrikoz: Aynı Aileden 4 Olgu Sunumu

Marie Unna Type Congenital Hypotrichosis: Four Cases From a Single Family

Zehra Aşiran Serdar, A. Tülin Mansur, İkbal E. Aydınöz,
Gaye Ünal Sarıkan, Fügen Aker*, Şule Çelikel**

Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji Kliniği ve *Patoloji Bölümü

**Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Özet

Marie Unna tipi konjenital hipotrikoz (MUKH), yaşamın ilk günlerinde başlayan saç kaybı ve kıl gövdesinin yapısal bozuklukları ile karakterize otozomal dominant geçişli, nadir görülen bir saç hastalığıdır. Bu bildiri de aynı aileden dört MUKH olgusu sunulmaktadır. Anne ve üç çocuğundan oluşan olguların tümünde doğum sırasında farkedilen ve daha sonra giderek artan saç kaybı mevcuttu. Vücut kılları, kaşlar ve kirpiklerde seyreklik gözlemlendi. Anne ve 9 yaşındaki kız çocuğunun üst kesici dişleri birbirinden ayrıktı. Bunun dışında, tüm olgularda, tırnaklar, dişler, fiziksel ve mental gelişim normal olarak değerlendirildi. Işık mikroskopisinde saçlarda inceleme ve kalınlaşmalarla düzensiz bir görünüm ve kıl gövdesinde kendi etrafında kıvrılma izlendi. Taramalı elektron mikroskopik incelemede kıl gövdesinde yassılaşıma, boyuna oluklanma, kütükülde yıpranma gibi, MUKH için tipik bulgular saptandı. Histopatolojik olarak epidermis normal olarak değerlendirilirken, folikül sayılarında belirgin azalma gözlemlendi. Varolan foliküllerde hipoplazi ve atrofi, bir folikül çevresinde hafif lenfositik infiltrasyon, dermal kollajende kabalaşma izlendi. MUKH'un nadir rastlanan bir antite olması nedeniyle olguların klinik, histopatolojik ve elektron mikroskopik özellikleri mevcut literatür bilgileri ışığında tartışıldı. (*Turkderm 2006; 40 (Özel Ek B): B13-B16*)

Anahtar Kelimeler: Marie Unna tipi konjenital hipotrikoz, herediter hipotrikoz, alopesi

Summary

Marie Unna type congenital hypotrichosis (MUCH) is a rare, autosomal dominant hair disorder characterized by progressive hair loss starting in early childhood and by structural defects of hair shafts. In this report, four members of a family with MUCH, mother and her three children were presented. All the patients had shown scalp hair loss at birth which had progressed in time. Body hair, eyebrows and eyelashes were also sparse. With the exception of the mother and 9-year-old girl who had widely spaced central incisors, the teeth and nails were normal in the rest of the cases. Physical and mental development were normal in all of the cases. Light microscopy showed irregularities of the hair shaft due to presence of thin and thick portions and twists and kinks on the long axis. Scanning electron microscopy revealed typical findings of MUCH, such as longitudinal grooving in hair shafts and wearing of cuticulae. Histopathological examination of scalp showed a normal epidermis and prominent decrease in hair density. The follicles were either hypoplastic or atrophic. In addition, lymphocytic infiltration around a follicle and coarse dermal collagen were observed. The clinical, histopathological, and electron microscopic features of MUCH have been reviewed as a rare entity. (*Turkderm 2006; 40 (Suppl B): B13-B16*)

Key Words: Marie Unna congenital hypotrichosis, hereditary hypotrichosis, alopecia

Marie Unna tipi konjenital hipotrikoz (MUKH), jeneralle saç kaybının görüldüğü otozomal dominant geçişli nadir bir saç hastalığıdır¹. Bu hastalarda fiziksel ve mental gelişim ile tırnak ve diş gibi diğer ektodermal yapılar normaldir². Klinik bulgular ile saçın ışık ve elektron mikroskopik görünümü tanı koydurucudur³. Bu makalede MUKH tanısı alan bir anne ve üç çocuğu bildirilmektedir.

Olgu

Anne, baba ve biri erkek dördü kız 5 çocuktan oluşan 7 kişilik çekirdek ailenin 4 bireyine MUKH tanısı kondu. Baba ve 15 yaşındaki kız çocuğunda saçlar tamamen normal yapıdaydı. Ailenin en küçük bireyi olan 2 yaşındaki kız çocuğunda ise oksipital bölgede saçların seyrek olması dışında patolojik bir bulgu yoktu. Anne

ve babanın kuzen oldukları ve ailede saç hastalığı olan başka bir birey bulunmadığı öğrenildi.

Anne ve üç çocuğun ortak klinik özellikleri, saçlarda kaba görünüm ve matlaşma, saç, kaş, kirpik ve diğer vücut kıllarında azalma ve bazı alanlarda tam kayıp izlenmiştir (Şekil 1-2). Bunun dışında diğer klinik özellikler tablo 1’de özetlenmiştir. Saçların ışık mikroskopik incelenmesinde; kıl gövdesinde düzensiz inceleme ve kalınlaşmalar, yer yer kıvrılmalar gözlemlendi. Taramalı elektron mikroskopu (TEM) ile incelemede olgulardan alınan saç örneklerinin çapı farklı alanlarda 0.03-0.07 mm arasında bulundu. Sağlıklı bireyden alınan kontrol saç telinin çapı ise 0.04 mm olarak ölçüldü. Ayrıca kıl gövdesinde yassılaştırma, boyuna oluklanma, kütükülde yıpranma, saç dış kök kılıfında ikiye ayrılma ve kıl kökünün yassılaştırılarak ikiye katlanması saptandı. MUKH’lu çocukların saçlı derilerindeki alopesik ve normal görünümlü alanlardan alınan 4 mm çaplı biyopsiler karşılaştırıldığında; alopesik alanlarda epidermis normal olarak değerlendirilirken, folikül sayılarında belirgin azalma saptandı. 4 mm’lik biyopsi materyalinde 4 adet kıl folikülü mevcuttu. Varolan foliküllerde hipoplazi, atrofi, dermal kollajende kabalaşma ve düzensiz görünüm izlenirken, dermiste hücre infiltrasyonu gözlemlenmedi. Annenin seyrelmiş saçlarının olduğu alandan yapılan incelemede, foliküllerde tıkaç oluşumu ve folikül sayısında azalma izlendi. Bir adet kıl folikülünün in-

fundibulumu çevresinde hafif lenfosit infiltrasyonu, dermal kollajende kabalaşma ve düzensiz görünüm saptandı. Diğer deri ekleri normaldi (Şekil 3).

Hastaların biyokimya ve hormon tetkiklerinde annede TSH değerinin düşük olması dışında patoloji saptanmadı. Dört hastada da demir eksikliği anemisi mevcuttu.

Tartışma

Marie Unna tipi hipotrikoz ilk kez 1925’te 7 jenerasyondan 27 kişinin etkilendiği Alman bir ailede, otozomal dominant geçişli, esas olarak saç ve vücut kıllarını tutan izole bir defekt olarak tanımlanmıştır⁴. Son yıllarda yapılan genetik çalışmalarda bu tablodan 8p21’deki bir mutasyonun sorumlu olduğu gösterilmiştir⁵. Çeşitli Avrupa ve Asya ülkelerinden şimdiye kadar toplam 20 aile yayınlanmıştır⁶. Bu makalede de anne, 1 erkek ve 2 kız çocuğu olmak üzere aynı ailenin 4 bireyinde MUKH bulguları saptanmıştır. Marie Unna tipi konjenital hipotrikoz’da, doğumda saçlar normal olabileceği gibi saçlarda seyreklik veya yer yer alopesik alanlar da izlenebilir. Yaklaşık 3 yaş civarında saçlarda kabalaşma, matlaşma, kendi etrafında dönme ve düzensizlik şeklinde bulgular ortaya çıkar. Bu görünüm ‘at kuyruğu’na benzetilmiştir⁴⁻⁶. Bazı olgularda saçların 6-10 cm’den daha fazla uzayamadığı kayde-



Şekil 1. A-Olgu 3-4:Saçların önden görünümü. B-Olgu 2-3-4: Saçların arkadan görünümü. C-2 yaşında kız çocuğu saçlarda seyrelme. D-Olgu 2: Omuzda milia benzeri lezyonlar



Şekil 2. A-B- Olgu 1: Saçların ve dişlerin görünümü. C-D- Olgu 3: Saçların ve dişlerin görünümü. E-F 15 yaşında sağlıklı kız çocukta saçların ve dişlerin görünümü

Tablo 1. Olguların klinik özellikleri

	Yaş	Cinsiyet	Mevcut saçların yerleşim yeri	Milia	Keratozis pilaris	Dennie Morgan çizgisi	Pitriyazis alba	Dişler	Göz bulguları
1.Olgu	33	K	Verteks	Yok	Saçlı deride	Yok	Yok	Ayrık	Sağ gözde maküler pigment epitel değişiklikleri
2.Olgu	11	E	Frontal bölge ve alt oksipital bölge	Sırt ve göğüste	Saçlı deri, yüz ve kollarda	Yok	Yanaklarda	Normal	Normal
3.Olgu	9	K	Frontal ve oksipitopariyetalde seyrek, alt oksipital bölgede bant şeklinde	Yok	Yok	Mevcut	Yok	Ayrık	Normal
4.Olgu	7	K	Frontal bölge ve oksipital bölgede dar bir bant şeklinde	Yok	Yok	Mevcut	Yok	Normal	Sol gözde maküler pigment epitel değişiklikleri

dilmiştir⁶. Puberteye gelindiğinde özellikle frontovertikal bölgede saç kaybı oluşur, ancak izole bazı bölgelerde saçlar korunur. İlerleyen yaşla beraber saçlarda incelleme de artar. Alopesinin yaygınlığı kişiden kişiye değişir¹⁻⁶. Olgularımızdan, iki kız çocukta saçlar frontal bölgede ve oksipital bölgenin 1/2 alt kısmında, annede vertekste, erkek çocukta frontal ve oksipital bölgede mevcut olup, diğer bölgeler alopesikti. Dokuz yaşındaki kız çocukta oksipitopariyetal bölgede de saçlar seyrek olarak izlendi. Tüm olgularımızda saçlar kaba ve mattı. Kıl gövdesinde yer yer incelleme ve kendi etrafında dönme gözlemlendi. Literatürde Asya ırkından hastalarda kıl gövdesinin kural olarak koyu renkli¹ olduğu bildirilmesine rağmen, olgularımızın tümünde rengin sarımsı kahverengi olduğu dikkati çekti.

Alopesiler sikatriyel veya nonsikatriyel olarak sınıflandırıldığında, MUKH'un hangi grupta olduğu tartışmalıdır. Stevanovic de dahil olmak üzere çeşitli araştırmacılar MUKH'u sikatriyel alopesiler grubunda değerlendirmektedirler⁷.

Hastalardan bazılarında, özellikle erkeklerde sikatriyel alopesiye bağlı sklerotik ve fibrotik bir saçlı deri görünümü bildirilmiştir². Fakat Wong ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada MUKH'u nonsikatriyel olarak değerlendirmişlerdir. Olgularımızda alopesik alanlarda klinik olarak belirgin epidermal veya dermal değişiklikler izlenmemekle birlikte, histopatolojik incelemede foliküler hipoplazi, atrofi, bazı alanlarda perifoliküler hafif lenfosit infiltrasyonu, kollajende kabalaşma ve düzensiz görünüm saptandı. Fibrozisin belirgin olmaması nedeniyle hastalarımızdaki alopesi nonsikatriyel olarak değerlendirildi.

Solomon ve arkadaşları MUKH'lu 8 olguda doğumdan itibaren yüzde yaygın milia gözlemişlerdir⁸. Olgularımızdan erkek çocukta sırtta ve göğüste milia ve yanaklarda pitriyazis alba saptandı. Diğer olgularda alopesik alanlarda foliküler keratotik papüller izlendi. İki kız çocukta da Dennie-Morgan çizgisi mevcuttu. Yapılan sorgulama ve dermatolo-

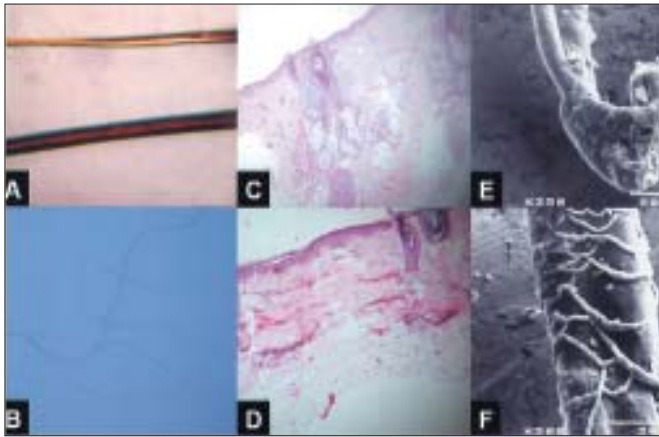
jik incelemede atopik dermatite ait diğer kriterlere rastlanmadı.

Marie Unna tipi konjenital hipotrikozda kaş, kirpik ve vücut kıllarının doğuştan olmadığı veya seyrek olarak bulunabileceği bildirilmektedir²⁻⁹. Olgularımızda da kaşlarda, kirpiklerdeki azalmanın yanısıra, kol ve bacaklardaki kılların da bölgesel olarak döküldüğü gözlemlendi. Literatürde genellikle diş, tırnak ve mukozaların normal olduğu belirtilmektedir². Ancak, Hutchinson, Wells ve Roberts yayınladıkları olgularda üst kesici dişlerin %50 oranında ayrık olduğunu rapor etmişlerdir¹. Olgularımızın ikisinde üst ön kesici dişler ayrık, diğer 2 olguda ise dişler normal olarak değerlendirildi. Bu olgu serisinde diş tutulumu %50 olarak saptandı. Ayrıca 15 yaşındaki sağlıklı çocukta da dişlerde ayrıklık gözlemlendi. (Şekil 2). MUKH'da gözde patoloji beklenmemekle birlikte Marren ve arkadaşları Stargardt makülopatisinin görüldüğü bir MUKH olgusu yayınlamışlardır¹⁰. Bu nedenle göz muayenesi yapılan olgularımızın ikisinde makülada pigment epitel değişiklikleri saptandı, ancak hastalardaki kooperasyon güçlüğü nedeniyle anjiyografi ile ileri değerlendirme yapılamadı.

Marie Unna tipi konjenital hipotrikozda, ışık mikroskopik ve TEM muayene bulguları tipiktir. Bazı saçlar normal olmakla beraber bazılarında kendi etrafında dönme, değişik açılarla kıvrılmalar görülebilmektedir. Ayrıca trikoptilozis, trikoplazis ve trikoreksis nodoza gibi anomaliler de bildirilmiştir⁶. Olgularımızda saçların ışık mikroskopisinde; kıl gövdesinde yer yer incelleme ve kendi etrafında kıvrılmalar nedeniyle düzensiz bir yapı izlendi. Marie Unna tipi konjenital hipotrikozda TEM'de kütiküler hücrelerde kayıp gözlenmektedir⁵. Ayrıca kıl gövdesinde boyuna oluklanma ve düzensiz aralıklarla kıvrılma görülebilir¹. Olgularımızın TEM incelemesinde saç gövdesinde düzleşme, boyuna oluklanma, kütikülde yıpranma izlendi, fakat kütiküler hücrelerde kayıp saptanmadı. Bunların dışında; bazı saçlarda, saç dış kök kılıfında ikiye ayrılma gözlemlendi. Solomon ve arkadaşlarının yaptıkları geçirimli elektron mikroskopik (GEM) incelemelerde ise kütiküler hücrelerde kırılmalar ve interfibriller matrikste artışa ilaveten kortikal fibrillerde gevşek yapı dikkati çekmiştir⁸.

Saçlı derinin histopatolojik bulguları patognomonik değildir. Epidermis normaldir; kıl foliküllerinin sayısında azalma, mevcut foliküllerde değişik derecelerde atrofik ve hipoplazik değişiklikler oluşmaktadır¹¹. Roberts ve arkadaşları 4 mm'lik biyopsi örneklerinde ortalama 9 folikül saptamışlardır. Sağlıklı bireylerde ise beklenen sayı 40 civarındadır¹. Dermiste orta derecede lenfositik infiltrasyon⁶ ve artmış sayıda fibroblastlar gözlenir. Hafif derecede fibrozis olmasına rağmen, belirgin bir skar oluşmaz³. Stevanovic kısmen hasarlanmış kıl foliküllerinin çevresinde granülatöz reaksiyon bildirmişlerdir⁷. Olgularımızın histopatolojisinde epidermis normaldi, 4mm'lik biyopsi örneğinde sadece 4 adet folikül izlendi. Folikül çevresinde lenfosit infiltrasyonu ve dermal kollajende hafif kabalaşma saptandı. Buna karşılık, belirgin bir sikatriyasyon ve granülatöz reaksiyon yoktu; deri ekleri normal olarak değerlendirildi.

Solomon ve arkadaşları MUKH tanısı koydukları 8 olgu ile 6 normal bireyin saç tellerinin kimyasal analizinde sistin-sisteinde hafif bir azalma ve metyoninde artış saptamışlardır⁸. Ancak bu özelliklerin tüm olgularda bulunup bulunmadığı veya diğer saç anomalilerinin ayırıcı tanısında bir kriter ola-



Şekil 3: A- Olgu 1: Işık Mikroskopisi : Açık renk- Saç telinde incelleme ve kendi etrafında kıvrılma, Koyu renk- Normal saç teli B- Olgu 1: Saçların makroskopik görünümü: Açık renk, ince saç teli ve kendi etrafında kıvrılmalar. C- Olgu 1: Histopatolojik görünümü: Kıl sayısında belirgin azalma ve hipoplazi. D- Olgu 3: Histopatolojik görünümü: Foliküler tıkaç oluşumu ve perifoliküler lenfosit infiltrasyonuna ek olarak dermal kollajende hafif kabalaşma. E- Olgu 1 taramalı elektron mikroskopik görünümü (anagen fazda ikiye katlanma). F- Olgu 1 taramalı elektron mikroskopik görünümü (saç gövdesinde boyuna oluklanma).

rak kullanılıp kullanılmayacağı ileride yapılacak amino asit profilini araştıran çalışmalarla ortaya çıkacaktır.

MUKH'un diğer herediter hipotrikozlar ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır. 'Jeanselme ve Rime hipotrikozu' otozomal dominant geçişli olup, saç kaybı doğumdan sonra 8-9. ayda başlar ve yaygındır. Vücut kılları, kaşlar, kirpikler tamamen dökülmüştür. Tırnaklar frajil, dişler normaldir. Işık mikroskopisinde saçların kendi etrafında kıvrıldığı gözlemlenmiştir. Histo-patolojik incelemede epidermal hiperplazi ön plandadır ve TEM'de tek torsiyon tipiktir¹². MUKH'da ise tek torsiyona ek olarak kütiküler yıpranma bulgularının ön planda olması ayırt ettiricidir². Just ve arkadaşlarının yayınladıkları başka bir herediter otozomal dominant geçişli hipotrikoz tablosunda, MUKH'da benzer şekilde doğumda saçların dökülmüş veya seyrelmiş olduğu bildirilmiştir, ancak mevcut kıl gövdesinin normal olması ve biyopside vellüs tipi foliküllerin bulunması tanı koydurucudur¹³.

Olgularımızda MUKH tanısı; saç kaybının doğar doğmaz belirlenmesi ve puberteye doğru artış göstermesi, jeneralize hipotrikozun varlığı, tırnaklar, dişler ve diğer deri eklerinin normal olması, otozomal dominant geçiş göstermesi, TEM'de kıl gövdesinde düzleşme, boyuna oluklanma, kütikülde yıpranma gibi tipik bulguların izlenmesi ile kondu. Otozomal dominant geçişe rağmen 15 yaşındaki kız çocuğunun sağlıklı olması hastalığın tam olmayan penetransına veya değişken ekspresyonuna işaret edebilir. İki yaşındaki kız çocuğunda ise klinik tablonun henüz tam olarak ortaya çıkmamış olması muhtemeldir. MUKH'lu bu aile, hastalığın nadir rastlanan bir antite olması ve ülkemizden bildirilen ilk olgular olmaları dolayısıyla sunuldu.

Kaynaklar

1. Roberts JL, Whiting DA, Henry D, Basler G, Woolf L: Marie-Unna congenital hypotrichosis: Clinical description, previously unreported large pedigree. *J Invest Dermatol* 1999 ;4: 261-7.
2. Camacho F: Alopecias. Concept and classification, congenital alopecias. *Trichology. Disease of the pilosebaceous follicle*. Ed.Camacho F, Montagna W.1.Baskı. Madrid, Aula Medica Group S.A 1997; 304-6.
3. Papadavid E, Dover R, Mallon E, Dawber RPR: Marie-Unna hypotrichosis: An autosomal dominant hair disorder. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1996; 7 :279-83.
4. Kim HS, Kim SC, Lee WS: Marie-Unna hypotrichosis in an Asian family: *J Dermatol* 2001;28: 149-52.
5. Sichon S, Krause R, Hillmer A, Meta L: A distinct gene close to the hairless locus on chromosome 8p underlies hereditary Marie Unna type hypotrichosis in a German family. *Br J Dermatol* 2000; 143: 811-4.
6. Wong SN, Giam YC, Lee YS: Marie-Unna hypotrichosis in a Chinese family. *Pediatric Dermatology* 2002;19: 250-5.
7. Stevanovic D: Hereditary hypotrichosis congenita: Marie-Unna type. *Br J Dermatol* 1970;83: 331-7.
8. Solomon LM, Esterly NB, Medenica M: Hereditary trichodysplasia: Marie Unna's hypotrichosis. *J Invest Dermatol* 1971;57: 389-400.
9. Dawber R, Neste DV: Hair and disorders common presenting signs, differential diagnosis and treatment. Singapore, Martin Dunitz 1995;48-50.
10. Marren P, Wilson C, Dawber RPR, Walshe MM: Hereditary hypotrichosis (Marie-Unna type) and juvenile macular degeneration (Stargardt's Maculopathy). *Clinical and Experimental Dermatology* 1992;17:189-91.
11. Ferrando J, Grimalt R: Hereditary simple hypotrichosis. *Atlas of diagnosis in pediatric trichology*. Madrid, IMC & C 2000 ; 64-5.
12. Bentley-Phillips B, Grace HJ: Hereditary hypotrichosis: A previously undescribed syndrome. *Br J Dermatol* 1979; 101: 331-9.
13. Just M, Ribera M, Fuente MJ, Bielsa I, Ferrandiz C: Hereditary hypotrichosis simplex. *Dermatology* 1998; 196: 339-42.

