

İnfanfil Sistemik Hyalinozis: Bir Olgu Sunumu

Infantile Systemic Hyalinosis: A Case Report

Özge Gündüz, Sibel Ersoy Evans, Koray Boduroğlu*, Yasemin Alanay*, Özay Özkaya**

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji,

*Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Genetik Ünitesi ve **Patoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Özet

İnfanfil sistemik hyalinozis (İSH), deri ve pek çok organ sisteminde hyalin birikiminin görüldüğü, nadir, otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Ağrılı eklem kontraktürleri, gingival hipertrofi, yaygın osteopeni, baş-boyun bölgesine yerleşen parlak şeffaf küçük papüller, perianal bölge yerleşimli nodüller ve genellikle kalınlaşmış deri ile karakterizedir. Bulgular hayatın ilk birkaç haftasından itibaren görülür ve hastalar genellikle 2 yıl içinde sık tekrarlayan akciğer enfeksiyonları veya diyare nedeniyle kaybedilir. Şu an için sadece palyatif tedaviler uygulanabilmektedir. Bu yazıda tipik klinik ve histopatolojik bulgularla İSH tanısı konulan 8 aylık erkek hasta bildirilmektedir. (*Türkderm 2009; 43: 112-5*)

Anahtar Kelimeler: Hyalinozis, infanfil sistemik

Summary

Infantile systemic hyalinosis (ISH) is an autosomal recessive, rare disorder in which hyaline deposition occurs in multiple organ systems, including the skin. It is characterised by painful joint contractures, gingival hypertrophy, generalized osteopenia, small pearly papules on the head, flesh nodules in the perianal region, and usually thickened skin. The onset occurs within the first few weeks of life and death occurs by two years of age as a result of recurrent pulmonary infections and diarrhea. Unfortunately, treatment is primarily palliative as there is no cure currently available. Herein, we report an 8-month-old boy who is diagnosed with ISH with the characteristic clinical presentation and histopathological findings. (*Turkderm 2009; 43: 112-5*)

Key Words: Hyalinosis, infantile systemic

Giriş

İnfanfil sistemik hyalinozis (İSH), deri ve pek çok organ sisteminde hyalin birikiminin görüldüğü, nadir, otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Ağrılı eklem kontraktürleri, gingival hipertrofi, yaygın osteopeni, baş-boyun bölgesine yerleşen parlak şeffaf küçük papüller, perianal bölge yerleşimli nodüller ve kalınlaşmış deri ile karakterizedir. Bulgular hayatın ilk birkaç haftasından itibaren görülür ve hastalar genellikle 2 yıl içinde sık tekrarlayan akciğer enfeksiyonları veya diyare nedeniyle kaybedilir. Bu hastalarda şu an için sadece palyatif tedaviler uygulanabilmektedir¹. Burada İSH tanısı alan bir olgu sunulmaktadır.

Olgu Sunumu

Sekiz aylık erkek hasta bölümümüze 4 aydır boynunda bulunan kırmızı kabarıklıklar nedeniyle danışıldı.

Miyadında, makat gelişi nedeniyle sezeryan ile 3150 gr olarak doğan hasta; 40 yaşında sağ sağlıklı baba ile 38 yaşında sağ sağlıklı annenin 7. gebelikten 6. yaşayan çocuğu idi. Anne-baba arasında akrabalık bulunmamaktaydı ancak aynı köyden geliyorlardı. Doğumdan bir hafta sonra idrar yolu enfeksiyonu nedeniyle hastanede yatırılarak izlenmişti. Hasta iki aylıkken başını tutmuş ama hiç desteksiz oturamamıştı. Annesi 2 aylıktan itibaren bebeğin hareketlerinde azalma olduğunu fark etmiş ve bu nedenle başvurdukları dış merkezde kas hastalığı tanısıyla karbamazepin önerilmişti. Ailede benzer hastalık hikayesi yoktu.

Baş çevresi 42 cm (10-25p), vücut ağırlığı 5 kg (<3p) olan ve kontraktürleri nedeniyle boyu ölçülemeyen hastanın diğer sistem muayeneleri normaldi. Dermatolojik muayenesinde boyun çevresinde yaygın şeffaf morumsu-eritemli papüller gözlemlendi. Bunun yanısıra gingival hipertrofi, sakral bölgede 4x4 cm'lik mor renkli plak, perianal bölgede deri renginde şeffaf papüller, bilate-

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Sibel Ersoy Evans, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
E-posta: sevans@hacettepe.edu.tr **Geliş Tarihi/Received:** 25.06.2007 **Kabul Tarihi/Accepted:** 07.08.2007

*Türkderm-Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi Dergisi, Galenos Yayıncılık tarafından basılmıştır. Her hakkı saklıdır.
Turkderm-Archives of the Turkish Dermatology and Venereology, published by Galenos Publishing. All rights reserved.*



ral el 4-5. proksimal interfalangiyal eklem dorsumunda ve bilateral ayak bileklerinde şişlik ve mor renk değişikliği mevcuttu (Resim 1). İskelet grafilerinde yaygın osteopeni, uzun kemik metafizlerinde genişleme saptandı (Resim 2). Ayrıca boyun eklemünde rijidite ve ekstansiyon ile ekstremiteelerde kurbağa bacağı pozisyonuna neden olan fleksiyon kontraktürü izlendi.

Pediyatrik nöroloji bölümünde değerlendirilen hastanın elektromyografisinin myotonik; bakılan biyotinidaz aktivitesinin normal bulunması nedeniyle kas hastalığı düşünülmemen hastada karbamazepin tedavisi kesilerek, fizik tedavi egzersizleri ile takip önerilmişti. Hasta, el parmak proksimal falankslar üzerinde ve sakral bölgede bulunan mor lekeler ve ekimotik alanlar nedeniyle pediatrik hematoloji bölümünde değerlendirilmiş ve hastada kanama diyatezi saptanmamıştı. Yine hastanın doğumdan beri var olan sakral bölgedeki mor renkli plağının konjenital hemanjiyom olabileceği düşüncesiyle spinal disrafizmi ekarte etmek amacıyla yapılan spinal manyetik rezonans incelemesi normaldi.

Çok terlemesi ve kaşıntısı bulunan hastada deri lezyonları önce miliyara olarak değerlendirildi. Serin tutma ve sık banyo gibi genel önerilere rağmen lezyonları gerilemeyen hasta daha sonra Pediatrik Genetik Ünitesi tarafından değerlendirildi. Mevcut öykü ve fizik muayene bulguları ile infanil sistemik hyalinozis (İSH) tanısı düşünülen ve dermatolojik değerlendirilmesi tekrarlanan hastanın boyun bölgesindeki papüllerden bu ön tanı ile alınan deri biyopsisinde, epidermiste belirgin keratinizasyon, retelerde düzleşme ve incelme; dermiste kompakt amorf eozinofilik matris ile bölge damarlarında belirgin genişleme, aktif fibroblastlar ve elastik lif kaybı mevcuttu. Aralarda dağınık ola-

rak ekstraselüler ve intrasitoplazmik eozinofilik globüller ve seyrek melanofajlar izlendi. Tüm damar duvarlarında düzensiz hyalin kalınlaşma izlenirken, nodüler hyalinizasyon bulunmaktaydı (Resim 3). Histopatolojisinde nodüler hyalinizasyonun olmaması nedeniyle juvenil hyalin fibromatozisten ayırt edilen olguda, tipik klinik ve histopatolojik bulgularla İSH tanısı doğrulandı. Sık diyaresi olan, kilo alamayan ve palyatif tedavilerle izlenen hasta 16 aylıkken kaybedildi.

Tartışma

İSH (MIM #236490) nadir, nedeni bilinmeyen, mental gelişimi etkilemeyen, ilerleyici ve fatal bir hastalıktır. Aralarında akrabalık bulunan ancak etkilenmemiş anne-babaların çocuklarında görülmesi otozomal resesif geçişi düşündürmektedir. İlk



Resim 1C. Eklem kontraktürleri ve kurbağa bacağı deformitesi



Resim 1A. Boyunda şeffaf papüller



Resim 1D. Sakral bölgede mor plak



Resim 1B. Gingival hipertrofi



Resim 1E. El 4-5. proksimal interfalanjial eklem dorsumunda şişlik ve mor renk değişikliği

kez 1978 yılında Nezelof ve ark. tarafından 1 aylık erkek bebekte tanımlanmıştır². Hastalığın klinik bulguları tipik olarak hayatın ilk haftaları ve aylarında ortaya çıkmaktadır. İlk belirti ağırlı eklem kontraktürlerine bağlı olarak ortaya çıkan, bebeğin kucağa alınması veya hareket ettirilmesi ile ağlamasıdır. Hastalığın deri bulguları; deride kalınlaşma, baş bölgesine yerleşmiş küçük şeffaf papüller, perianal bölge, kulak ve dudaklarda nodüller ve eklem üzerlerinde izlenen kırmızı-mavi renk değişikliğidir. Ağırlı eklem kontraktürleri ve osteopeni kurbağa bacağı pozisyonuna neden olurken hastalarda belirgin hareket kısıtlılığı izlenir. Oral mukozada kalınlaşma, gingival hipertrofi ve periodontal bağ dokusunun hyalin fibröz bir materyalle yer değiştirmesi oral mukoza bulgularıdır³. Bu bulgular beslenme güçlüklerine ve buna eşlik eden enteropatiyle malabsorpsiyona neden olur¹.

Deri ve diğer organlarda (kalp, trakea, dalak, özefagus, mide, ince ve kalın bağırsak, adrenal bezler, iskelet kasları, tiroid, timus ve lenf nodları) kaynağı ve yapısı bilinmeyen hyalin materyal birikmektedir. Hyalin materyalin bağırsakların lamina propria tabakasında birikmesi ile intestinal lenfanjiektaziler oluşur ve bu da diyareye neden olur¹.

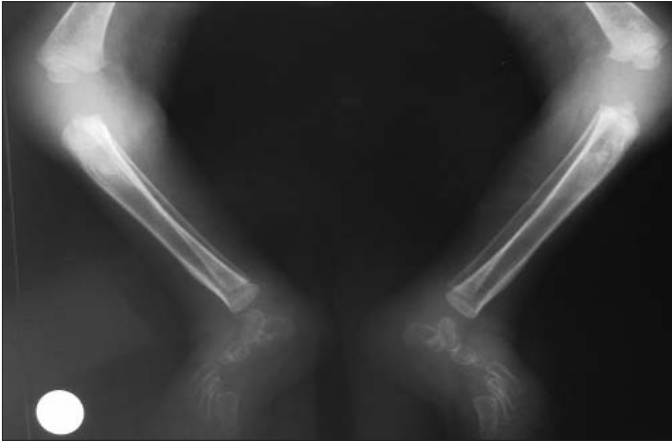
İSH'un patogenezi hala aydınlatılamamıştır. İlk tanımlandığında lizozomal depo hastalığı olduğu düşünülmüşse de enzim çalışmalarında bu yönde bir bulguya ulaşılamamıştır⁵. Elektron mik-

roskopide hyalin materyalle dolu geniş endoplazmik retikulumlu fibroblastlar izlenmiştir. Ancak bu bulgunun hyalin materyalin salgılanmamasından mı yoksa fagositozla hücre içine alınmasından mı kaynaklandığı bilinmemektedir⁶. Yine bizim olgumuzda da olduğu gibi perivasküler alanda biriken hyalin materyalin intravasküler alandan kaynaklanabileceği de düşünülmektedir⁴. Dokularda tip 6 kolajende artış vardır, bu artışın eklem kontraktürlerine ve deri kalınlaşmasına neden olduğu öne sürülmektedir⁷. Yine lezyonların tekrarlayan travmalara maruz kalan bölgelerde izlenmesi de deri bulgularının tamir mekanizmalarındaki disregülasyona bağlı olduğunu düşündürmektedir⁸.

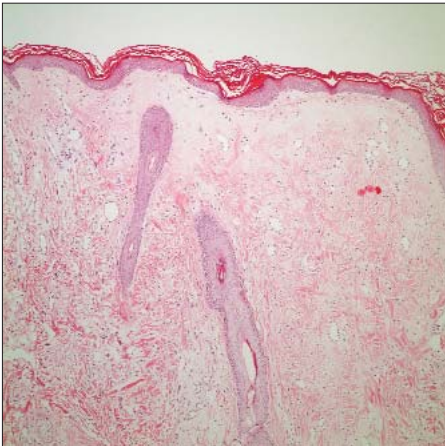
Ayrırcı tanıda ilk sırada juvenil hyalin fibromatozis (JHF) yer alır. JHF'un klinik ve histopatolojik özellikleri İSH ile benzerlik göstermektedir ve İSH'un geç başlangıçlı ve erişkin döneme uzanan hafif bir varyantı olduğu öne sürülmektedir². JHF eklem kontraktürleri, gingival hipertrofi, yaygın osteopeni, skalp, avuç içi ve gövde yerleşimli nodüler lezyonlarla karakterize otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. İSH'dan farklı olarak perianal nodüller izlenmez. JHF daha geç başlangıçlıdır, hastalar erişkin döneme kadar yaşarlar⁹. Kapiller morfogenez protein 2'yi kodlayan gendeki (CMG2) mutasyonların İSH ve JHF gelişiminden sorumlu olduğu bulunmuştur. Buna göre CMG2 proteininde trunkasyona yol açan mutasyonlar İSH ile sonuçlanırken; missense mutasyonlar JHF ile sonuçlanır^{10,11}. İSH ile JHF'in birlikte görüldüğü bir hastada CMG2'de yeni bir mutasyon tanımlanmıştır¹². CMG2 proteinin organizmadaki fizyolojik rolünün aydınlatılması ile hyalin birikimi ile giden bu iki hastalığın etyopatogenezinin aydınlatılmasında büyük aşama kaydedilecektir. Winchester sendromu, lipoid proteinozis ve tip II mukopolisakkaridoz (Hunter) yine ayrırcı tanıda düşünülebilecek diğer hastalıklardır.

İSH'lu hastalarda tedavi yaklaşımı semptomatiktir¹³. Eklem kontraktürlerine yönelik fizik tedavi önerilir ve ağrı kontrolü sağlanır. Hastalar malabsorpsiyon açısından takip edilir ve kayıp yerine konulmaya çalışılır.

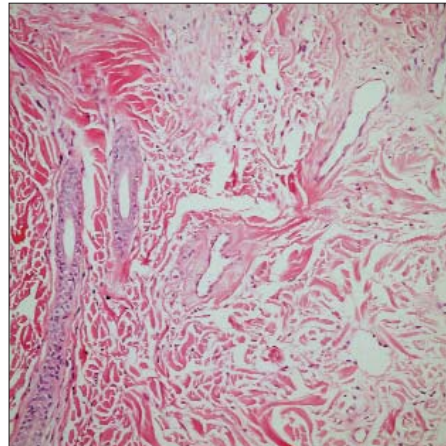
İSH oldukça nadir görülen; bu nedenle kolay tanınamayan bir hastalıktır ve hastamızda olduğu gibi eklemlerde hareket kısıtlılığı, eklem üzerlerinde mor renk değişikliği, perianal bölgede papülleri ve boyun çevresinde mor parlak papülleri bulunan bir hastada bulgular bir bütün olarak değerlendirilmeli ve İSH ayrırcı tanıda akla gelmelidir.



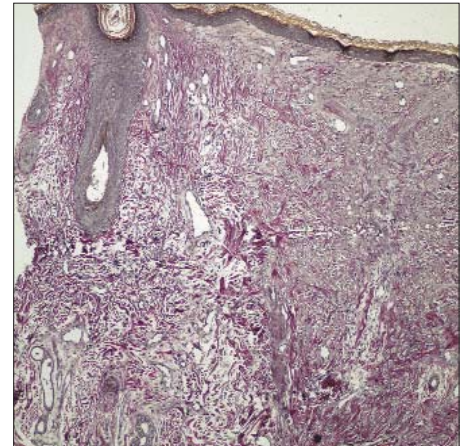
Resim 2. Kemiklerde yaygın osteopeni



Resim 3A. H&E. Komşu dermisten belirgin sınırla ayrılan, soluk eozinofilik materyal (100X)



Resim 3B. H&E. Üst dermisi dolduran amorf eozinofilik hiyalen matris (200X)



Resim 3C. Verhoeff boyası. Elastik liflerde kayıp

Kaynaklar

1. Shin HT, Paller A, Hoganson G, et al: Infantile systemic hyalinosis. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:561-4.
2. Felix TM, Puga ACS, Cestari T, Cartell A, Cerski M: Infantile systemic hyalinosis: report of three unrelated Brazilian children and review of the literature. *Clin Dymorphol* 2004;13:231-6.
3. Devlin H, Sloan P, Thakkar NS: Oral manifestations of infantile systemic hyalinosis. *J Oral Pathol Med* 1995;24:140-3.
4. Buyukgebiz B, Ozturk Y, Arslan N, Ozer E: A rare cause of protein-losing enteropathy and growth retardation in infancy: infantile systemic hyalinosis. *Turk J Pediatr* 2003;45:258-60.
5. Glover MT, Lake BD, Atherton DJ: Infantile systemic hyalinosis: newly recognized disorder of collagen? *Pediatrics* 1991;87:228-34.
6. Stucki U, Spycher MA, Eich G et al: Infantile systemic hyalinosis in sibilings: clinical report, biochemical and ultrastructural findings and review of the literature. *Am J Med Genet* 2001;100:122-9.
7. Katagiri K, Takasaki S, Fujiwara S, Kayashima K, Ono T, Shinkai H: Purification and structural analysis of extracellular matrix of a skin tumor from a patient with juvenile hyaline fibromatosis. *J Dermatol Sci* 1996;13:37-48.
8. Criado GR, Gonzalez- Meneses A, Canadas M et al: Infantile systemic hyalinosis: a clinicopathological study. *Am J Med Genet* 2004;129A:282-5.
9. Urbina F, Sazunic I, Murray G: Infantile systemic hyalinosis or juvenile hyaline fibromatosis? *Ped Dermatol* 2004;21:154-9.
10. Dowling O, Difeo A, Ramirez MC et al: Mutations in capillary morphogenesis gene-2 result in the allelic disorder juvenile hyaline fibromatosis and infantile systemic hyalinosis. *Am J Hum Genet* 2003;73:957-66.
11. Hanks S, Adams S, Douglas J et al: Mutations in the gene encoding capillary morphogenesis protein 2 cause juvenile hyaline fibromatosis and infantile systemic hyalinosis. *Am J Hum Genet* 2003;73:791-800.
12. Antaya RJ, Cajaiba MM, Madri J et al: Juvenile hyaline fibromatosis and infantile systemic hyalinosis overlap associated with a novel mutation in capillary morphogenesis protein-2 gene. *Am J Dermatopathol* 2007;29:99-103.
13. Aghighi Y, Bahremand S, Nematollahi LR: Infantile systemic hyalinosis: report of three Iranian children and review of the literature. *Clin Rheumatol* 2007;26:128-30.