

Papüler Lezyonlu Atrişi: İki Olgu Sunumu

Atrichia with Papular Lesion: Two Case Report

Dr. İbrahim BAYSAL,^a
Dr. Mustafa ÖZDEMİR,^a
Dr. Hatice TOY^b

^aDermatoloji AD,
^bPatoloji AD,
Selçuk Üniversitesi
Meram Tıp Fakültesi, KONYA

Geliş Tarihi/Received: 02.10.2007
Kabul Tarihi/Accepted: 08.02.2008

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. İbrahim BAYSAL
Selçuk Üniversitesi
Meram Tıp Fakültesi,
Dermatoloji AD, KONYA
dibrahimbaysal@hotmail.com

ÖZET Papüler lezyonlu atrişi, tüm vücut kıllarını tutan konjenital atrişi ve çok sayıda papüler lezyon ile karakterize, nadir, kalıtsal bir cilt hastalığıdır. Çoğu hastada doğumda saçlar normaldir fakat bu saçlar ilk bir kaç ay içinde dökülür ve bir daha çıkmazlar. Hayatın ilk yıllarında, saçlı deri ve vücutta, foliküler kistlerin neden olduğu papüler lezyonlar gelişir. Hastalığın etkili bir tedavisi yoktur. Bu açıdan alopesi areata ile ayırıcı tanı yapılması önemlidir. Papüler lezyonlu atrişi histopatolojik özellikleri ve papüler lezyonlarından dolayı alopesi areatadan farklılık gösterir. Biz bu yazıda uzun süre alopesi universalis tanısı ile takip ve tedavi edilen papüler lezyonlu atrişili iki olgu sunuyoruz.

Anahtar Kelimeler: Alopesi areata; HR protein

ABSTRACT Atrichia with papular lesions is a rare inherited skin disorder characterized by congenital atrichia of the whole body with numerous papular lesions. In most cases, the fetal scalp hair is normal at birth, but this hair is shed within the first few months, after which no further growth occurs. Papular lesions caused by follicular cyst on the scalp and other body sites occur at childhood. There is no treatment for this disorder. For this reason, it is important that differential diagnosis between alopecia areata and this disorder. Because atrichia with papular lesions have different histopathologic features and papular lesions, it differs from alopecia areata. We report two patients with atrichia with papular lesions were diagnosed and treated as alopecia universalis for a long time.

Key Words: Alopecia areata; HR protein, human

Türkiye Klinikleri J Dermatol 2008;18(4):259-62

Papüler lezyonlu atrişi (PLA) oldukça nadir görülen ve otozomal resesif olarak kalıtılan bir hastalık olarak 1950 yılında tarif edilmiştir.¹ Klinik olarak normal saç ile doğan hastalarda kısa sürede saç, kaş ve kirpiklerin tamamen ve geri dönüşümsüz kaybı görülür. Ayrıca tüm vücutta dağınık olarak yerleşmiş keratin dolu kistlerden oluşan papüler lezyonlar gelişir.^{2,3} Burada uzun süre alopesi areata tanısıyla tedavi gören PLA'lı iki olgu sunulmaktadır.

OLGU SUNUMU

OLGU 1

Dört yaşında erkek çocuğu kliniğimize saç, kaş ve kirpiklerde dökülme şikayetiyle başvurdu. Yenidoğan döneminde normal saç, kaş ve kirpikleri

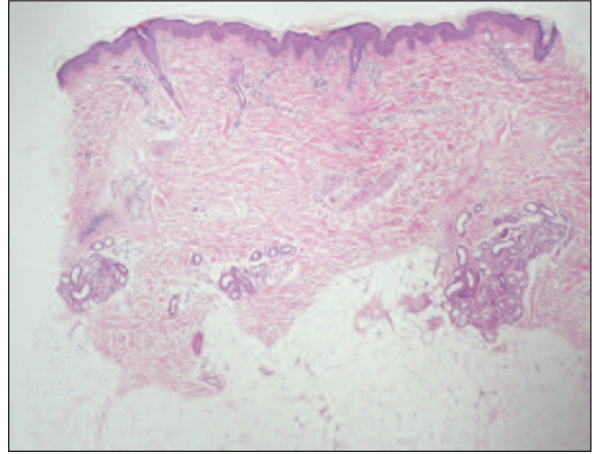
olan hastanın bu dönemden itibaren saç ve kirpiklerinin dökülmeye başladığı, yedi ay içinde bu bölgelerdeki kılların tamamen döküldüğü ve bir daha hiç çıkmadığı öğrenildi. Şikayeti için adlarını tam olarak hatırlamadıkları birçok topikal ve sistemik tedaviler uygulanmasına rağmen yanıt alınamamıştı. Özgeçmişinde herhangi bir problem bulunmayan hastanın herhangi bir sağlık problemi olmayan bir kız ve bir erkek kardeşi vardı. Ebeveynlerinde akraba evliliği yoktu. Babaannesinin de iki yaşında tüm vücut kıllarının döküldüğü ve birçok tedavi almasına rağmen bir daha tekrar çıkmadığı öğrenildi. Sistemik muayenesi ve laboratuvar bulguları normal olan olgumuzun dermatolojik muayenesinde saç, kaş ve kirpik yokluğu dışında tırnaklarda lökonişi ve tüm vücutta cilt renginde yaklaşık 3-5 mm çapında papüller mevcuttu (Resim 1). Terleme ve diş gelişiminde herhangi bir problem saptanmadı. Ayrıca oral mukoza ve palmo-plantar bölgelerinde de herhangi bir anormal bulgu yoktu. Saçlı deriden yapılan biyopside orta dermiste ektrin bezler ve yağ bezleri mevcut olmasına rağmen kıl folikülü izlenmedi (Resim 2).

OLGU 2

Dört yaşında kız çocuğu kliniğimize saç, kaş ve kirpik yokluğu ile başvurdu. Doğduğunda hiçbir sağlık problemi olmayan hastanın doğumdan üç ay sonra saçlarının seyrekleşmeye başladığı ve hızla saç, kirpik ve kaşlarının tamamının döküldüğü öğrenildi. Kliniğimize başvuru anına kadar topikal steroid, sistemik steroid ve çeşitli katran tedavileri



RESİM 1: Saçların tamamen yokluğu ve küçük papüler lezyonlar.



RESİM 2: Orta dermiste ektrin ve yağ bezleri mevcut olmasına rağmen kıl folikülü izlenmemektedir (HE, x 10).

uygulanmasına rağmen hiçbir yanıt alınamadı. Ailesinde benzer hastalık hikayesi yoktu. Sistemik muayenesi normal olan hastamızın dermatolojik muayenesinde alopesi üniversalisi mevcuttu. Ayrıca saçlı deride, yüzde, kollarda, bacaklarda ve gövdede çok sayıda cilt renginde yaklaşık 3-5 mm çapında papüller vardı. Terleme ile ilişkisi şikayeti olmayan hastamızın dişler, tırnaklar, oral mukoza ve palmoplantar bölgeleri normal yapıdaydı. Saçlı deriden yapılan biyopside histopatolojik olarak epidermiste hiperkeratoz, bazal hiperpigmentasyon, kıl folikül ünitelerinde minyatür görünümlü, kıl içermeyen folikül benzeri yapılar izlendi.

TARTIŞMA

Fare kılsızlık genin insan homologundaki anormallikler klinik olarak konjenital üniversal alopesi ve PLA'ya neden olur.¹ Bu iki tablo, alopesi gelişiminden sonra 1-18 yaşları arasında saçlı deri ve vücutta gelişen foliküler kistlerin neden olduğu papüler lezyonlarla ayrılır.¹⁻³

Alopesi ve papüler cilt bulguları dışında başka bir muayene bulgusu yoktur. Dişler, tırnaklar, terleme, iştme ve rutin laboratuvar testleri normaldir.⁴⁻⁷ Histopatolojik olarak saçlı deri biyopsisi tamamen normal bir epidermis ve dermis içinde matür saç foliküllerinin yokluğu ile karakterizedir. Papüllerden yapılan biyopsilerde içleri keratin dolu dermal foliküler kistler tespit edilir.^{6,8} Her iki olgumuz da yukarıda anlatılan klinik ve histolojik

bulgulara sahipti.

Saç yokluğu proteininin bozulmuş fonksiyonunun atrişiyeye nasıl yol açtığı tam olarak anlaşılmamıştır. Fonksiyonel bir saç yokluğu proteininin yokluğunda kıl folikül gelişiminin sonunda ilk katagen evre esnasında kıl kökü prematür apoptoziye uğrar. Kıl kök hücrelerinin dermal papilla ve foliküler epitelyal elementler arasındaki temasın kaybı sonucunda öldüğü sanılmaktadır. Sonuç olarak kıl folikül epitelinin üst kısımları epitelyal kist haline gelir. Bu PLA'da kliniğe milia benzeri papüller olarak yansır ve bu papüller konjenital üniversal alopeside yoktur.⁹ Son zamanlarda PLA'nın tanısına yardımcı olmak ve total alopesi ve özellikle konjenital üniversal alopesiden ayırt etmek için tanısal kriterler önerilmektedir. Hayatın ilk aylarında saç dökülmesi, tipik histopatolojiye sahip papüllerin gelişimi ve resesif kalıtım şekli PLA'nın total alopesiden ayırımında neredeyse patognomiktir.¹⁰ Konjenital üniversal alopesi ve PLA erken saç kaybıyla seyredir. Fakat saç yokluğundan ayrı olarak konjenital üniversal alopeside vücut derisinde papüler lezyonlar görülmez.^{11,12} Literatürde bildirilen konjenital veya doğumu takiben kısa süre içinde gelişen alopesi üniversalisli olguların gerçekte PLA olabileceği vurgulanmıştır.¹³ Ektodermal displazilerde tırnak, diş ve terleme bozukluklarına total alopesiler eşlik edebilir. Her iki olgumuzda diş yapısı ve terleme normaldi. Bununla birlikte bir olgumuzda tırnaklar normalken diğer olguda literatürden farklı olarak lökonişi vardı.

Alopesi areatanın tanısal patolojik özelliği perifoliküler lenfositik enflamasyondur. Dermal papillada, minyatürize foliküllerde veya foliküler epitel içinde pigment artışı bulunur. Hastalık kronikleştikçe kıl foliküllerinin çoğu minyatürize olur ve nanogen kıllar olarak adlandırılan küçük, anormal foliküller görülür. Bu sürecin sonunda dermis-

te fibröz kök kılıfları meydana gelir. Uzun süreli alopesi totalis ve alopesi üniversaliste foliküler yoğunluk azalır ve foliküler kılıfların bazıları yerini fibrotik dokuya terk eder. PLA histopatolojisinde tamamen normal epidermal ve dermal yapı içerisinde kıl folikülü görülmez veya kıl folikül ünite-lerinde minyatür görünümlü, kıl içermeyen folikül benzeri yapılar izlenir. Alopesi areatadakine benzer şekilde perifoliküler lenfositik enflamasyon görülmez.¹⁴

PLA'da kellik (hairless) genindeki (HR) mutasyonlar sorumlu tutulmaktadır. Son çalışmalar kromozom 8p21 ile ilişkiyi göstermiştir.^{6,12,15} PLA tanısı konmuş iki çocukta ve annelerinde heterozigot 11-bp delesyonu saptanmıştır.¹ Başka PLA'sı bulunan iki çocukta ve babalarında bir nonsense mutasyon (Q478X) gösterilmiş ve haplotip analizi ile bu iki ailede Q478X mutasyonunun birbirinden bağımsız şekilde oluştuğu bildirilmiştir.¹ Moleküller düzeyde yapılan çalışmalarda, HR geninde missense, nonsense delesyon, insersiyon ve splice-site mutasyonları gösterilmiştir.^{4,5,8,16-23} Bizim olgumuzun birinde de babaannesinde benzer şikayetlerin olması hastalığın etyopatogenezinde yukarıda bahsedilen genetik ilişkiyi desteklemektedir.

PLA ile uyumlu klinik ve histolojik bulguları olan iki olgumuz da dört yıl süresince alopesi areata tanısı ile çok çeşitli topikal ve sistemik tedaviler almıştı. Konjenital bir hastalık olan PLA'nın etkin bir tedavisi yoktur. Bundan dolayı PLA'nın alopesi areatanın üniversal tipinden ayırt edilmesi önem taşımaktadır. Özellikle çocukluk çağında üniversal tip dökülme ile başvuran hastalarda PLA'da tipik olan papüler lezyonların saptanması için tüm vücut muayenesiyle birlikte histopatolojik inceleme için saçlı deriden biyopsi yapmanın en uygun tanısal yaklaşım olduğunu düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

1. Indelman M, Bergman R, Lestringant GG, Peer G, Sprecher E. Compound heterozygosity for mutations in the hairless gene causes atrichia with papular lesions. *Br J Dermatol* 2003;148:553-7.
2. Djabali K, Zlotogorski A, Metzker A, Ben-Amitai D, Christiano AM. Interaction of hairless and thyroid hormone receptor is not involved in the pathogenesis of atrichia with papular lesions. *Exp Dermatol* 2004;13:251-6.
3. Wali A, Ansar M, Khan MN, Ahmad W. Atrichia with papular lesions resulting from a novel insertion mutation in the human hairless gene. *Clin Exp Dermatol* 2006;31:695-8.

4. Zlotogorski A, Panteleyev AA, Aita VM, Christiano AM. Clinical and molecular diagnostic criteria of congenital atrichia with papular lesions. *J Invest Dermatol* 2002;118:887-90.
5. Zlotogorski A, Martinez-Mir A, Green J, Lamdagger H, Panteleyevdagger AA, Sinclair R, Christiano AM. Evidence for pseudodominant inheritance of atrichia with papular lesions. *J Invest Dermatol* 2002;118:881-6.
6. Ahmad W, Faiyaz ul Haque M, Brancolini V, Tsou HC, ul Haque S, Lam H, et al. Alopecia universalis associated with a mutation in the human hairless gene. *Science* 1998;279:720-4.
7. Paradisi M, Chuang GS, Angelo C, Pedicelli C, Martinez-Mir A, Christiano AM. Atrichia with papular lesions resulting from a novel homozygous missense mutation in the hairless gene. *Clin Exp Dermatol* 2003;28:535-8.
8. Sprecher E, Bergman R, Szargel R, Friedman-Birnbaum R, Cohen N. Identification of a genetic defect in the hairless gene in atrichia with papular lesions: evidence for phenotypic heterogeneity among inherited atrichias. *Am J Hum Genet* 1999;64:1323-9.
9. Panteleyev AA, Botchkareva NV, Sundberg JP, Christiano AM, Paus R. The role of the hairless (hr) gene in the regulation of hair follicle catagen transformation. *Am J Pathol* 1999;155:159-71.
10. O'Regan GM, Zurada J, Martinez-Mir A, Christiano AM, Irvine AD. A recurrent splice-site mutation in the human hairless gene underlies congenital atrichia in Irish families. *Br J Dermatol* 2007;156:744-7.
11. del Castillo V, Ruiz-Maldonado R, Carnevale A. Atrichia with papular lesions and mental retardation in two sisters. *Int J Dermatol* 1974;13:261-5.
12. Sprecher E, Bergman R, Szargel R, Raz T, Labay V, Ramon M, et al. Atrichia with papular lesions maps to 8p in the region containing the human hairless gene. *Am J Med Genet* 1998;80:546-50.
13. Elise AO. Disorders of Epidermal appendages and related disorders. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolf K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI. eds. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 6th ed. New York: McGraw Hill; 2003 p.635-6.
14. Michael DI. Inflammatory diseases of hair follicles, sweat glands, and cartilage. In: Elder DE, Elenitsas R, Johnson BL, Murphy GF eds. *Lever's Histopathology of the Skin*. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2005 p.483-4.
15. Cichon S, Anker M, Vogt IR, Rohleder H, Pützstück M, Hillmer A, et al. Cloning, genomic organization, alternative transcripts and mutational analysis of the gene responsible for autosomal recessive universal congenital alopecia. *Hum Mol Genet* 1998;7:1671-9.
16. Zlotogorski A, Ahmad W, Christiano AM. Congenital atrichia in five Arab Palestinian families resulting from a deletion mutation in the human hairless gene. *Hum Genet* 1998;103:400-4.
17. Ahmad W, Nomura K, McGrath JA, Hashimoto I, Christiano AM. A homozygous nonsense mutation in the zinc-finger domain of the human hairless gene underlies congenital atrichia. *J Invest Dermatol* 1999;113:281-3.
18. Ahmad W, Zlotogorski A, Panteleyev AA, Lam H, Ahmad M, ul Haque MF, et al. Genomic organization of the human hairless gene (HR) and identification of a mutation underlying congenital atrichia in an Arab Palestinian family. *Genomics* 1999;56:141-8.
19. Kruse R, Cichon S, Anker M, Hillmer AM, Barros-Núñez P, Cantú JM, et al. Novel Hairless mutations in two kindreds with autosomal recessive papular atrichia. *J Invest Dermatol* 1999;113:954-9.
20. Sprecher E, Lestringant GG, Szargel R, Bergman R, Labay V, Frossard PM, et al. Atrichia with papular lesions resulting from a nonsense mutation within the human hairless gene. *J Invest Dermatol* 1999;113:687-90.
21. Aita VM, Ahmad W, Panteleyev AA, Kozłowska U, Kozłowska A, Gilliam TC, et al. A novel missense mutation (C622G) in the zinc-finger domain of the human hairless gene associated with congenital atrichia with papular lesions. *Exp Dermatol* 2000;9:157-62.
22. Paller AS, Varigos G, Metzker A, Bauer RC, Opie J, Martinez-Mir A, et al. Compound heterozygous mutations in the hairless gene in atrichia with papular lesions. *J Invest Dermatol* 2003;121:430-2.
23. Zlotogorski A, Hochberg Z, Mirmirani P, Metzker A, Ben-Amitai D, Martinez-Mir A, et al. Clinical and pathologic correlations in genetically distinct forms of atrichia. *Arch Dermatol* 2003;139:1591-6.