

Netherton Sendromu: Elektron Mikroskopik Çalışma

Netherton's Syndrome: An Ultrastructural Study: Case Report

Dr. Serap ÖZTÜRKCAN,^a
Dr. Sevinç İNAN,^b
Dr. M. Turhan ŞAHİN,^a
Dr. Aylin T. ERMERTCAN,^a
Dr. Emine Elif GÜZEL,^c
Dr. Sevda MÜFTÜOĞLU^c

^aDermatoloji AD,

^bHistoloji ve Embriyoloji AD,
Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Manisa

^cHistoloji ve Embriyoloji AD,
İstanbul Üniversitesi

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul

*Bu çalışma, 26-29 Ağustos 2007'de
düzenlenen Uluslararası katılımlı
18. Ulusal Elektron Mikroskopi Kongresi'nde
poster olarak sunulmuştur.*

Geliş Tarihi/Received: 23.10.2008

Kabul Tarihi/Accepted: 20.12.2008

Yazışma Adresi/Correspondence:

Dr. Sevinç İNAN

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi

Histoloji ve Embriyoloji AD, Manisa,

TÜRKİYE/TURKEY

sevincinan@yahoo.com

ÖZET Netherton sendromu ön tanısıyla, 12 yaşında erkek hastadan alınan saç örnekleri ışık ve elektron mikroskopik yöntemlerle değerlendirilmiştir. Saç örnekleri rutin elektron mikroskop doku takibi sonucu Araldit karışımına gömüldü. Yarı-ince kesitler metilen mavisi-azür II ile boyanarak ışık mikroskopla, ince kesitler uranil asetat-kurşun sitratla kontrastlanarak geçirmeli elektron mikroskopla değerlendirildi. Atopi bulguları yansısı, histopatolojik incelemede hiperparakeratoz, dermiste enflamatuvar hücre infiltrasyonu gözlenen deri örnekleri iktiyosis linearis sirkumfleksa ile uyumlu bulundu. Saçın korteks kısmında nodüler kalınlaşma ve şişkinlik gözlemlendi. Distal kıl segmentinin teleskop gibi proksimal kısma girmiş olduğu izlendi. Saç korteksini oluşturan hücrelerin gevşek düzenlendiği, kutikulanın dış kısmında hücreler arasında açılmalar gözlemlendi. Bulgularla trikoreksis invaginata saptanarak Netherton Sendromu tanısı konuldu. Uzun süre atopik dermatit tanısıyla tedavi gören hastalarda, iktiyoz bulgularının yansısı saçlarda uzamada gerilik, kopmalar saptandığında, Netherton sendromunun düşünülmesi ve saç örneklerinin incelenmesi tanıyı desteklemek açısından önemli bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Atopik dermatit; ultrastrüktür; iktiyozis

ABSTRACT Hair samples taken from 12-year-old boy prediagnosed with Netherton's syndrome were evaluated by using light and electron microscopic methods. Hair samples were prepared according to routine electron microscopic procedures. Semi-thin sections were stained with methylene blue-azure II, thin sections were contrasted with uranyl acetate-lead citrate. Besides atopy symptoms, hyperparakeratosis and inflammatory cell infiltration were seen in dermis. Results were in accordance with ichthyosis linearis circumflexa. In cortex portion of hair, nodular thickening and swelling were observed. There was a punctured proximal portion like a telescope in distal hair shaft segment. Cells that make up hair cortex were seen to be loosely arranged and there was detachment between cells exterior of cuticle. In evaluating all results trichorrhexis invaginata was identified. Patients given long term therapy for atopic dermatitis, which have breaking of hair in addition to ichthyosis, Netherton's syndrome should be thought and investigation of hair samples for supporting the diagnosis is important.

Key Words: Dermatitis, atopic; ultrastructure; ichthyosis

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2010;30(4):1387-91

Netherton sendromu (NS), ilk kez 1958 yılında Netherton tarafından tanımlanmış, nadir görülen ve otozomal resesif geçişli bir dermatolojik hastalıktır.¹ Bu sendromun ana belirtileri; yapısal saç gövdesi anomalisi (trikoreksis invaginata-bambu saç görünümü), iktiyosis linearis sirkumfleksa ve atopik bulgulardır. Saçlar soluk, mat ve frajildir.^{2,3}

Bu çalışmada atopik bulguları ile birlikte gövdesinde yaygın birbirleri ile birleşmiş, çift kenarlı, eritemli ve skuamli lezyonları olan 12 yaşında erkek

hastadan alınan deri biyopsi örneklerinde iktiyosis linearis sirkumfleksa saptanmış olup, saç örneklerinin ışık ve elektron mikroskopik incelenmesi sonucu trikoreksis invaginata-bambu saç görünümü tespit edilmiştir. Bu bulgularla Netherton sendromu tanısı alan olgunun, nadir görülmesi ve ilginç olması nedeniyle sunulması uygun bulunmuştur.

Hastanın bilgilendirilmiş oluru alınarak, alınan saç örnekleri stereomikroskop altında değerlendirildikten sonra, elektron mikroskop altında incelenmek üzere rutin takip yöntemlerine göre hazırlandı.

Örnekler önce fosfat tamponda hazırlanmış %2.5 gluteraldehit solüsyonunda, +4°C'da 1 gece süre ile tespit edildi. Fosfat tampon ile yıkanan doku örnekleri aynı tampon ile hazırlanmış %1 osmium tetroksit solüsyonu ile +4°C'da 1.5 saat süreyle birinci tespiti izleyerek yapıldı. Fosfat tampon solüsyonu ile yıkamadan sonra, doku örnekleri derecesi giderek artan alkol serilerinden geçirilerek (%50-%60-%70-%80-%90-%95-%100) dehidrasyon işlemi yapıldı. Propilen oksit uygulanan dokular karışıma alıştırma sürecinden geçirilerek araldit karışımına (Araldite CY 212 20 ml, DDSA 22 ml, BDMA 1.1 ml, Dibutilphtalate 0.5 ml) gömüldü. Elde edilen blokler 60°C'da 48 saat tutularak polimerizasyon işlemi tamamlandı.

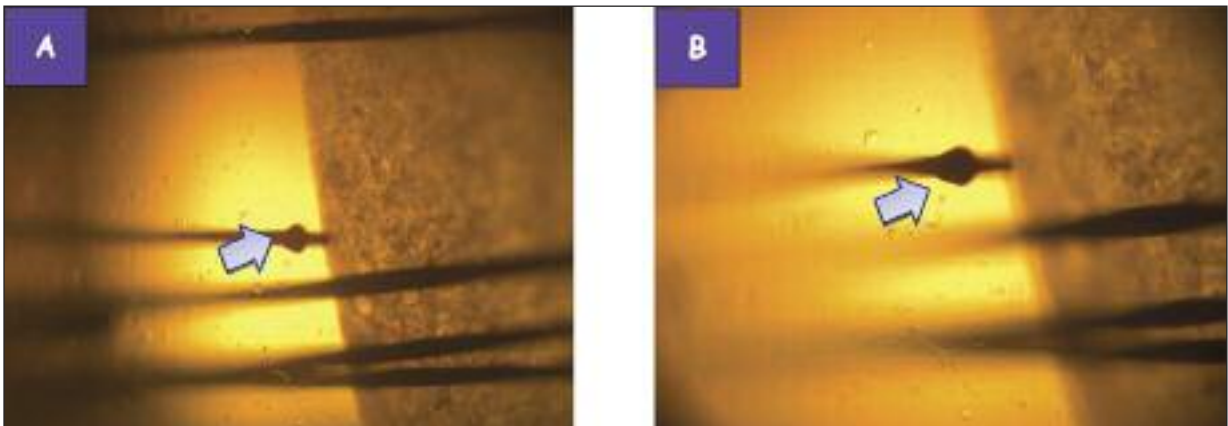
Bloklardan alınan yarı-ince kesitler metilen mavisi-azur II birleşik boyası ile boyanarak ışık mikroskop altında değerlendirildikten sonra, ince kesitler uranil asetat ve kurşun sitrat ile kontrast-

lama yapılarak geçirmeli elektron mikroskop (TEM-Jeol 1011) ile incelendi ve resimleri çekildi.

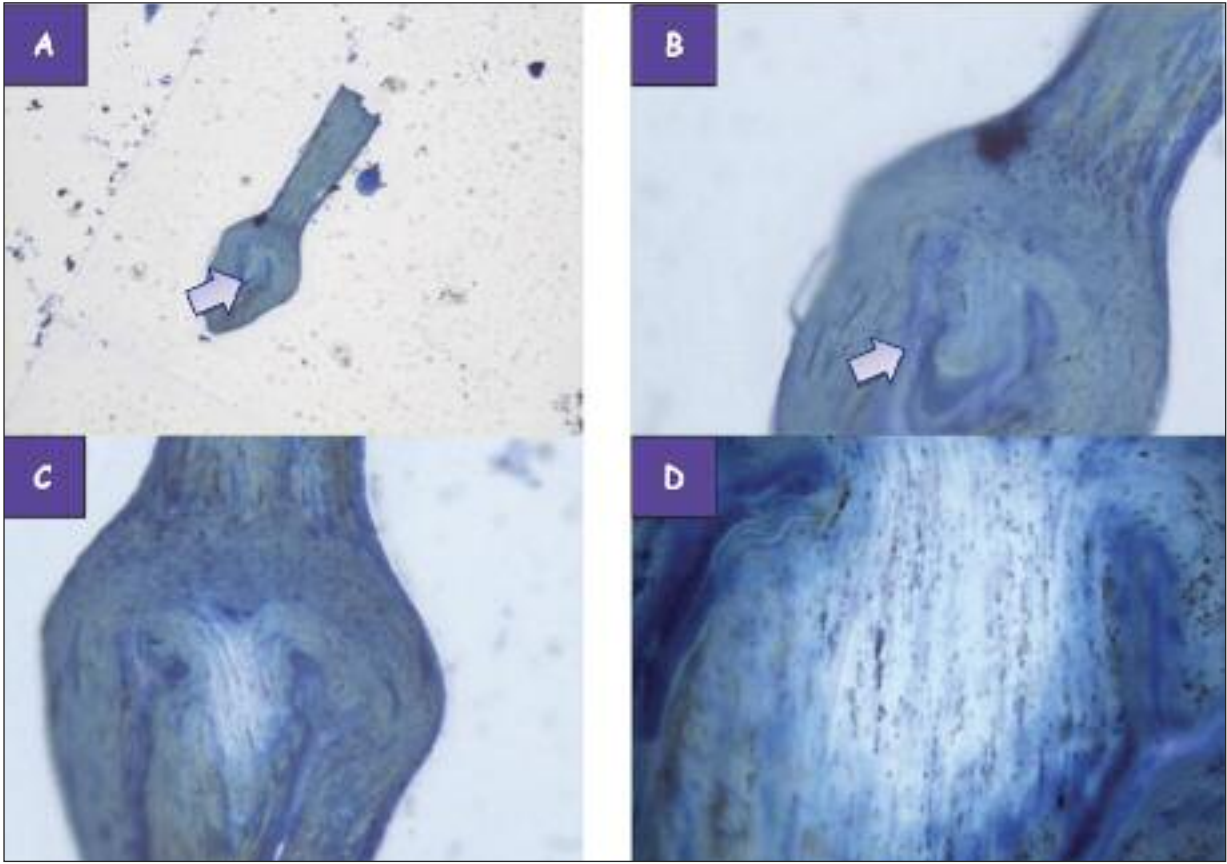
Saçlarda kuruluk ve kırılma, vücutta çift kenarlı, eritemli ve skuamli lezyonları olan hastadan alınan deri biyopsilerinin histopatolojik incelemesinde hiperparakeratoz, epidermiste düzensiz akantoz, retelerde hafif uzama ve dermiste peri vasküler hafif yangısal hücre infiltrasyonu gözlenmiş olup, bulgular iktiyosis linearis sirkumfleksa ile uyumlu olduğu gözlenmiştir.

Hastanın saç örneklerinin stereomikroskop altında değerlendirilmesinde saç üzerinde nodüler bir şişkinlik izlendi (Resim 1A, B). Saçın bu kısmından hazırlanan bloklardan elde edilen yarı ince kesitlerin, metilen mavisi-azür II ile boyanarak ışık mikroskop altında değerlendirilmesinde saçın korteks kısmında, çanak tarzında genişleme gösteren distal kalınlaşmanın, proksimal kısma doğru invajinasyon şeklinde içiçe geçtiği ve bambu kamışına benzer görünüm oluşturduğu dikkati çekti (Resim 2A-D).

Saç gövdesinin bambu tarzında genişleme gösteren bölgesinin elektron mikroskopa hazırlandığı kısmının incelenmesinde; medullayı saran korteks ve kutikül izlendi (Resim 3A-D). Korteks kısmında, saç korteksini oluşturan hücrelerin gevşek düzenlendiği, yoğun fibriller ve trikohiyalin granüller içeren keratinize hücreler arasındaki bir kaç desmozom izlendi. Ancak kutikülün dış kısmında hücreler arasında açılmalar ve kopmalar gözlemlendi. Tüm bu bulguların trikoreksis invaginata ile uyumlu olduğu saptandı.



RESİM 1: Saçın stereomikroskop altında değerlendirilmesinde nodüler şişkinlik şeklinde kalınlaşma (Ok) izlenmektedir.

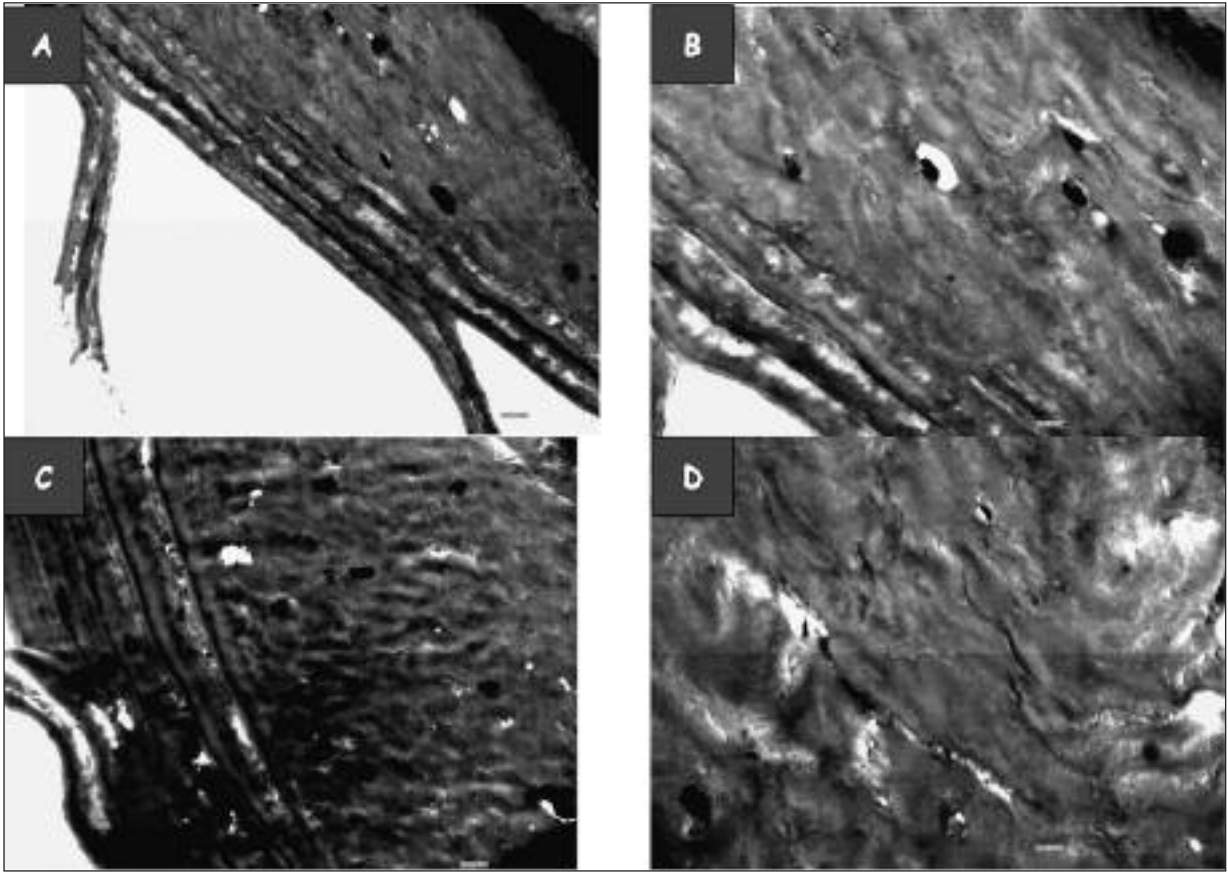


RESİM 2: Saçın yarı-ince kesitlerinin ışık mikroskopik görüntülerinde nodüler şişkinlik, ve çanak şeklinde genişleme gösteren kısımda invajinasyon şeklinde iç içe geçmeler izlenmektedir (Ok) X 200 (A), X400 (B,C) X 1000 (D). metilen mavisi-azür II.

Netherton sendromu, epitelyal ve lenfoid dokularda bulunan ve lenfoepitelyal kazal tipi inhibitör (LEKTI)'ü kodlayan serin proteaz inhibitörü Kazal-tip 5 -SPINK5- genindeki mutasyon ile oluşmaktadır.^{4,5} Klinik bulguları iktiyozis linearis sirkumfleksa, trikoreksis invaginata ve atopik diatez'dir.⁶⁻¹³ Netherton sendromunun ilk bulgusu olan iktiyozis linearis sirkumfleksa, gövde ve ekstremitelerde sürekli şekil değiştiren, polisiklik, eritemli, çift kenarlı skuamli plaklarla karakterize bir dermatozdur. Bu lezyonların histopatolojik incelemesinde hiperkeratoz, parakeratoz ve retelerde uzama şeklinde bulgular saptanır.^{6,7} Olgumuzda kollarda, gövde ön ve arka yüzde eritemli, çift kenarlı skuamli plakların klinik ve histopatolojik bulguları iktiyozis linearis sirkumfleksa ile uyumlu bulunmuştur.

Sendromun ikinci önemli bulgusunu oluşturan saç gövdesi anomalilerinin en karakteristiği triko-

reksis invaginata'dır. Olgumuzun saç örneklerinin stereomikroskop altında değerlendirilmesinde nodüler şişkinlik, yarı-ince kesitlerin incelenmesinde çanak şekilde genişleme gösteren distal kıl segmentinin teleskop gibi proksimal kısma girdiği (= trikoreksis invaginata veya bambu saçı görünümü) izlendi. Bambuya benzer görünüm, distal kıl shaftının proksimal kıl shaftı içine doğru yapmış olduğu invajinasyon ile oluşmaktadır. Bu invajinasyon kıl korteksinin intermittent keratinizasyon defekti olduğu yerde, kortikal fibrillerin proteinlerinin sulfidril-SH gruplarının, S-S disulfide bağlarına yetersiz dönüşümü sonucunda olur. Bu defekt saç kortesinde yumuşaklık, bombeleşme ve bambu deformitesine yol açmaktadır. Kıl korteksinin yumuşaklığı nedeniyle, kıl cisminde keratinizasyonun başladığı bölgede iç içe girme görüntüsü gözlenmektedir.^{6,7} Çalışmamızda yarı-ince kesitlerde nodüler şişkinlik ve çanak şeklinde genişlemiş bambu saç görüntüsü



RESİM 3: Bambu saçın ince kesitlerinin elektron mikroskop görüntüleri. Saç korteksinde, keratinize hücreler arasındaki bir kaç desmozom ve kutikulan dış kısmında hücreler arasında açılmalar izlenmektedir (*). bar. 10 k , (A,C) 20 k (B,D). Uranil asetat-kurşun sitrat.

izlenmiş ve ince kesitlerde kortikal gevşek düzenleme saptanmıştır. Sendromun üçüncü belirtisi olan atopik yatkınlığın varlığı, atopik dermatitin majör bulgularından kaşıntı, fleksural likenifikasyon ve kronik olarak tekrarlayan dermatit; minör bulgularından ise kserozis, serum IgE düzeyi yüksekliği, Dennie-Morgan çizgileri gibi bulgular ile tanımlanmıştır.⁸⁻¹⁰ Olgumuzda da kaşıntı, fleksural likenifikasyon, kronik olarak tekrarlayan dermatite ilaveten kserozis mevcuttu. Bütün bulgular ile olguya Netherton sendromu tanısı konuldu.

Genetik bir iktiyo-dermatoz olan Netherton

sendromunda sağaltım hayat boyu sürmektedir. Bu nedenle hasta ve ailesi hastalığın seyri yönünden bilgilendirilmeli, hasta sağaltımının etkinliği ve yan etkileri açısından izlenmelidir.

Sonuç olarak, uzun süre atopik dermatit tanısı ile tedavi gören hastalarda, iktiyo bulgularının yanı sıra saçlarda uzamada gerilik ve kopmalar saptandığı durumlarda ayırıcı tanıda, Netherton sendromunun düşünülmesi ve saç örneklerinin ışık ve elektron mikroskop ile incelenmesinin tanıyı desteklemek açısından önemli olduğu gözlenmiştir.

KAYNAKLAR

1. Netherton EW. A unique case of trichorrhexis nodosa; bamboo hairs. *AMA Arch Derm.* 1958;78(4):483-7.
2. DiGiovanna JJ. Ichthyosiform dermatoses: so many discoveries, so little progress. *J Am Acad Dermatol* 2004;51(1 Suppl):S31-4.
3. Arıcan O. [Netherton's Syndrome]. *Türkiye Klinikleri J Dermatol* 1999; 9:87-9.
4. Chavanas S, Bodemer C, Rochat A, Hamel-Teillac D, Ali M, Irvine AD, et al. Mutations in SPINK5, encoding a serine protease inhibitor, cause Netherton syndrome. *Nat Genet* 2000;25(2):141-2.

5. Raghunath M, Tontsidou L, Oji V, Aufenvenne K, Schürmeyer-Horst F, Jayakumar A, et al. SPINK5 and Netherton syndrome: novel mutations, demonstration of missing LEKTI, and differential expression of transglutaminases. *J Invest Dermatol* 2004;123(3):474-83.
6. Griffiths WAD, Judge MR, Leigh IM. Disorders of keratinization. In: Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM, eds. *Rook/Wilkinson/Ebling Textbook of Dermatology*. 6th ed. Oxford: Blackwell Science; 1998. p. 1483-588.
7. Brodin MB, Porter PS. Netherton's syndrome. *Cutis* 1980;26(2):185-8, 191.
8. Smith DL, Smith JG, Wong SW, deShazo RD. Netherton's syndrome: a syndrome of elevated IgE and characteristic skin and hair findings. *J Allergy Clin Immunol* 1995;95(1 Pt 1):116-23.
9. Judge MR, Morgan G, Harper JI. A clinical and immunological study of Netherton's syndrome. *Br J Dermatol* 1994;131(5):615-21.
10. Bozdağ KE, Altun Y, Ermete M. [Netherton's syndrome: case report]. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2004;24(1):94-7.
11. Saraçoğlu ZN, Paşaoğlu Ö, Ürer SM, Sabuncu İ. [Netherton's syndrome (Case report)]. *Türkiye Klinikleri J Dermatol* 1995;5(1):35-7.
12. Gül Ü, Zengeroğlu S. [Netherton's syndrome (Case report)]. *Türkiye Klinikleri J Dermatol* 1999;9(2):87-9.
13. Ersoy Evans S, Karaduman A. [Differential diagnosis in neonatal erythroderma]. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2007;3(8):27-32.