

Alopesi Universalis ile Kolayca Karıştırılabilecek Bir Antite: Papüler Atrişia Konjenita

An Entity That can Easily be Mistaken by Alopecia Universalis: Papuler Congenital Atrichia: Case Report

İljal ERTURAN,^a
Ali Murat CEYHAN,^a
Oya Oylum ARGUN,^a
İbrahim Metin CİRİŞ^b

^aDermatoloji AD,
^bTıbbi Patoloji AD,
Süleyman Demirel Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Isparta

Geliş Tarihi/Received: 08.12.2012
Kabul Tarihi/Accepted: 25.04.2013

*Bu olgu sunumu, 23. Ulusal Dermatoloji
Kongresi (09-13 Ekim 2012, Gaziantep)'nde
62 numaralı poster olarak sunulmuştur.*

Yazışma Adresi/Correspondence:
İljal ERTURAN
Süleyman Demirel Üniversitesi
Tıp Fakültesi,
Dermatoloji AD, Isparta,
TÜRKİYE/TURKEY
ijlalerturan@yahoo.com.tr

ÖZET Papüler lezyonlarla seyreden konjenital atrişia (PLKA), insan kellik geninde homozigot mutasyon sonucu oluşan nadir bir genodermatozdur. Hastalık genellikle otozomal resesif geçiş göstermekle birlikte sporadik vakalar da bildirilmiştir. Hayatın ilk aylarında komplet ve geri dönüşümsüz saç kaybı ile karakterizedir. Bunu erken çocukluk döneminde vücudun çeşitli bölgelerinde gelişen çok sayıda milia benzeri papüler lezyonlar izler. Hastalarda ter bezi, diş ve tırnak gelişimi normaldir. PLKA sıklıkla otoimmün alopesi areata universalis ile karıştırılmaktadır. Çalışmamızda, uzun yıllar alopesi areata universalis tanısı ile takip edilmiş 24 yaşında bir PLKA olgusu sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Alopesi; konjenital

ABSTRACT Congenital atrichia with papuler lesions (APL) is a rare form of genodermatoses resulting from the homozygous mutations in the hairless gene. Although the disease is usually autosomal recessive, sporadic cases have been reported. It is characterised by complete and irreversible hair loss during the first months of life. This is followed by the multiple, milia like papuler lesions in various sides of the body during early childhood. The patients have normal development of sweat gland, teeth and nails. APL is often mistaken for the autoimmune form of alopecia areata universalis. A 24-years of (old) APL case with long years of misdiagnosis of alopecia areata universalis is reported here.

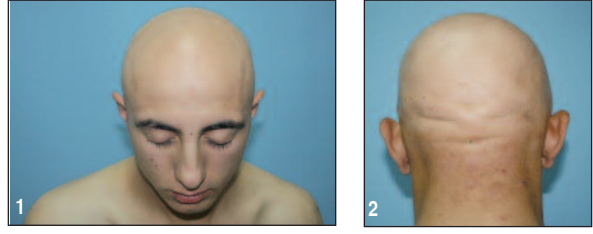
Key Words: Alopecia; congenital

Türkiye Klinikleri J Dermatol 2013;23(2):55-8

Papüler lezyonlarla seyreden konjenital atrişia (PLKA), 8p12 kromozomunda yerleşen insan kellik (hairless) geninin homozigot mutasyonu sonucu oluşan nadir bir genodermatozdur.¹ İlk kez 1954 yılında Damsté ve Prakken, doğuştan tamamen saçları olmayan ve vücutta papüler lezyonlar ile karakterize üç olgu bildirmiştir. Oldukça nadir görülen PLKA ile ilgili olarak günümüze değin yaklaşık 20 civarında olgu rapor edilmiştir.¹⁻¹⁰ Hastalık otozomal resesif geçiş göstermekle birlikte sporadik vakalar da rapor edilmiştir.² Ailesel olgular belirgin bir coğrafik dağılım göstermemektedir. Bununla birlikte rapor edilen en geniş serili ailesel PLKA, sekiz aile bireyinin etkilendiği İranlı bir ailede tanımlanmıştır.⁵ Çalışmamızda, uzun yıllar alopesi areata universalis tanısı ile takip edilip tedavi görmüş ve geç tanı almış bir PLKA olgusu sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

Yirmi dört yaşında erkek hasta, kliniğimize saç, kaş, vücut kıllarında dökülme ve saçlı derinin arkasında, sırt ve göğüs ön yüzünde küçük kabarıklıklar şikâyeti ile başvurdu. Hastanın öyküsünden saçlarının doğumda mevcut olduğu ancak doğumdan sonra saç dökülmesinin başladığı, ilerleyen zamanda saç dökülmesine vücut kıllarında dökülme ve gövdede milimetrik kabarıklıkların eşlik ettiği öğrenildi. Olgunun fizik muayenesi normaldi. Saçlı deride total alopesi ve alopesik alanlarda kıl folikül ağızları izlenmekteydi (Resim 1,2). Kol ve bacaklarda çok sayıda lokalize alopesik alanlar, kaşlarda seyrelme ve oksipital bölge, göğüs ön yüzü (Resim 3), sırtta yer yer deri renginde yer yer hiperpigmente milia benzeri papüller mevcuttu. Soy geçmişinde aile bireyleri arasında benzer şikâyetler tariflemeyen olgunun, yapılan laboratuvar incelemesinde tam kan sayımı, böbrek fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testlerinin, otoimmün tarama paneli, tiroid fonksiyon testleri, tiroid otoantikörleri, vitamin D3, parathormon ve tiroid fonksiyon testlerinin normal sınırlarda olduğu belirlendi. Saçlı deriden alınan biyopsi materyalinin histopatolojik incelemesinde kıl folikül ağızlarında genişleme, hiperkeratoz, kıl foliküllerinde keratin tıkaç, kıl shaftında belirgin dejenerasyon saptanan olgu, klinik ve histopatolojik bulgularla PLKA olarak değerlendirildi (Resim 4). Ülkemizde insan kellik gen analizi yapabilecek bir laboratuvar bulunamadığından hastamızda bu gen analizi yapılamadı. Hastaneye yatırılan olguya, 500 mg/gün yükleme doz metilprednizolon 3 gün boyunca intravenöz olarak verildi. Bu tedaviye her ay 1500 mg/3 gün olacak şekilde üç ay süresince devam edildi ve olguya toplamda sistemik olarak 4500 mg metilprednizolon tedavisi uygulandı. Olguya sistemik tedaviler ile eş zamanlı olarak saçlı deri alopesik alanı için topikal minoksidil ve papüler deri lezyonları için topikal steroid ve keratolitik tedaviler başlanarak üç ay süresince uygulandı. Bir yıldır takipte olan olgumuzun alopesik alanlarında saç çıkışı gerçekleşmedi. Milia benzeri deri lezyonları tedavi başlangıcından üç ay sonra belirgin ölçüde gerileyen olgunun tedavi kesimi ile birlikte bir ay içinde bu lezyonlarının tekrarladığı gözlemlendi.



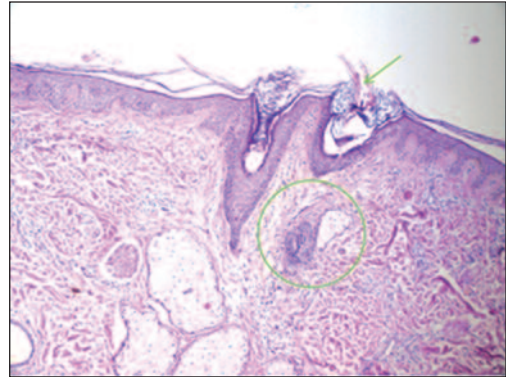
RESİM 1,2: Saçlı deride difüz alopesi.

(Renkli hali için Bkz. <http://www.turkiyeklinikleri.com/journal/dermatoloji-dergisi/1300-0330/>)



RESİM 3: Göğüs ön yüzünde hiperpigmente papüller.

(Renkli hali için Bkz. <http://www.turkiyeklinikleri.com/journal/dermatoloji-dergisi/1300-0330/>)



RESİM 4: HEx100, Gelişimini tamamlamamış kıl folikülü (yuvarlak içinde), dejenerere kıl shaftı (ok) ve tıkaç içeren folikül ağızları.

(Renkli hali için Bkz. <http://www.turkiyeklinikleri.com/journal/dermatoloji-dergisi/1300-0330/>)

TARTIŞMA

PLKA, klinik olarak saçlı deride total saç kaybı ile karakterize olup, bunu kaşlar, kirpikler ve diğer vücut kıllarında dökülme izleyebilir.³⁻¹¹ Çoğu hastada doğumda saçlar normal olup, saç kaybı doğumdan sonra birkaç ay içinde başlamakta ve bu

saçlarda bir daha çıkış olmamaktadır. Bunun nedeni lanuga kıllarının terminal kıllar ile yer değiştirememesidir.¹¹ Olgumuzda doğumda saçlar normal olup, ortalama üç-dört ay civarında saçlarda dökülme başlamış ve altı ay civarında da bu dökülme belirginleşmiştir. Buna göğüs ön yüzü, üst kol, ön kol dış yüzü, bacak kıllarında dökülme ve yine literatür ile uyumlu olarak kaş dış kısımlarında ve kirpiklerde seyrelme eşlik etmiştir.¹

PLKA'da genellikle hayatın ilk iki dekadında özellikle de iki yaş civarında gelişen ve yüz, ense, saçlı deri, ekstremiteler ve gövde yerleşimli çok sayıda milia benzeri papüler lezyonlar izlenmektedir. Papüler lezyonların yapısı incelendiğinde kıl folikülünden kaynaklanan kistik hamartomlar olduğu gözlenir. Hastaların diş, tırnak ve ter bezleri gibi diğer ektodermal yapılarının gelişimi normaldir.^{3,6,12} Olgumuzda herhangi bir subjektif yakınmaya sebep olmayan milia benzeri papüler lezyonlar oksipital bölge, göğüs ön yüzü ve sırtta yerleşmişti ve olgunun öyküsünden bu şikâyetlerinin iki yaş civarında oluştuğu öğrenildi. Diş, tırnak ve ter bezi gelişimi normaldi.

PLKA patogenezi bakıldığında kıl folikülü matris hücreleri erken ve şiddetli bir apoptozise giderek dermal papilladan ayrılırlar. Bunun sonucunda dermal fibroblast hücreleri yukarı doğru göç edemeyerek dermiste kalırlar ve böylece kıl folikülü gelişimi engellenmiş olur.³

Olguların saçlı deri biyopsi incelemesinde, folikülün infundibulum kısmının gelişimi normalken genellikle keratin bir tıkaç içerir. Gelişimini tamamlamamış kıl folikülleri ve dejenere kıl shaftı izlenir. Ter ve yağ bezlerinin gelişimi normaldir. Küçük foliküller kistlerin histopatolojisinde bazen kalsifiye olabilen keratinöz materyal içerdikleri gözlenir.^{13,14} Olgumuzda saçlı deriden yapılan biyopsi incelemesinde kıl folikül ağzlarında keratin tıkaç, kıl shaftında genişleme ve belirgin dejenereasyon izlenirken, sebase ve ektrin ter bezleri normal olarak izlendi.

PLKA olguları tedaviye dirençlidir. Yaşamın ilk aylarında dökülen saçlar hiçbir tedavi seçeneği ile yeniden çıkmaz.^{1,10} Yirmi dört yıl boyunca alopesi areata universalis tanısı ile çeşitli topikal ajan-

lar yanında yükleme doz kortikosteroid ve siklosporin gibi sistemik tedaviler alan olgunun bu tedavilerin hiçbirine yanıt vermediği öğrenildi. Kliniğimizde de üç seans sistemik puls doz kortikosteroid tedavisi uygulanan ve bir yıldır takipte olan olguda saçlı deri ve diğer vücut bölgelerinde kıl çıkışı gerçekleşmedi.

PLKA ayırıcı tanısında alopesi areata universalis ve D vitamini bağımlı rikets düşünülmelidir.¹ Olgumuzda saç dökülmesinin hayatın ilk aylarında başlaması, saçlı deri ve vücutta milia benzeri küçük papüler lezyonların gözlenmesi, tüm tedavi rejimlerine cevapsızlık ve saçlı deri biyopsisinde PLKA ile uyumlu bulguların saptanması, 25-OH-vitamin D3, kalsiyum, fosfor, parathormon düzeylerinin normal sınırlarda olması ve olgunun fiziksel gelişiminin normal olması sebebi ile bu tanı dışlandı.

PLKA tanı kriterleri, ilk kez Zlotogorski ve ark. tarafından oluşturulmuş ve 2008 yılında Yip ve ark. tarafından revize edilmiştir.^{1,10} Yip ve ark., PLKA tanı kriterlerini beş majör ve beş minör olmak üzere ikiye ayırmışlar ve tanı için en az dört majör kriterin bulunması gerektiğini bildirmişlerdir. Minör kriterleri ise tanıyı desteklemek için kullanmışlardır (Tablo 1). Olgumuz saçlı deride hayatın ilk aylarından itibaren başlayan kalıcı

TABLO 1: Yip ve ark. tarafından belirlenen papüler atrişia konjenita tanı kriterleri.¹

Majör Kriterler (tanı için en az 4 tanesi gereklidir)
1. Saçlı deri kıllarının hayatın ilk ayları içinde tamamen ve kalıcı olarak dökülmesi
2. Yüzde, saçlı deride, kollarda, dirseklerde, dizlerde ve bacaklarda, az sayıda veya yaygın milia benzeri papüllerin olması
3. Skalp histopatolojik incelemesinde matür kıl foliküllerinin yerinin kornifiye materyel içeren foliküler kistlerin alması
4. Genetik test sonucunda insan kelliği geninde mutasyon gözlenmesi
5. Klinik ve/veya moleküler olarak D vitamini bağımlı riketsin dışlanması
Minör Kriterler (tamamlayıcı tanı kriterleri)
1. Aile hikâyesinin olması
2. Aksilla, pubik bölge veya diğer vücut bölgelerinde kıl yokluğu ve/veya kaş ve kirpiklerde seyrekleşme
3. Kemik, tırnak ve diş yapılarının normal gelişimi
4. Saçlı deride beyazımsı hipopigmente çizgilenmeler
5. Tedaviye yanıtızsızlık

saç kaybının olması, vücudun çeşitli bölgelerinde çocukluk döneminde başlangıç gösteren milia benzeri deri rengi papüler lezyonların varlığı, saçlı deri biyopsisinin PLKA varlığını desteklemesi ve klinik olarak D vitaminine bağlı oluşan riketsin dışlanması ile Yip ve ark. tarafından oluşturulan PLKA tanı kriterlerini karşılıyordu. Ayrıca kol ve bacaklarda alopesik alanlar ve kaşlarda ve kirpiklerde dökülmenin eşlik etmesi, kemik, diş ve tırnak gelişiminin normal olması ve olgunun yıllardır uygulanmayan hiçbir tedavi modalitesine yanıt ver-

mesi de olgumuzda bulunan ve tanımımızı destekleyen minör kriter bulgularındı.

Çocukluk çağında universal tip dökülme ile başvuran hastalarda tipik papüler lezyon varlığı açısından dikkatli fizik muayene yapılmalı ve gerekli durumlarda saçlı deri biyopsisi ile tanı kesinleştirilmelidir. Aile hikâyesi olmaması sebebi ile sporadik bir vaka olarak değerlendirilen olgumuz, PLKA'nın nadir görülmesi ve diğer alopesi nedenleri ile ayırıcı tanısının yapılması açısından sunulmaya değer bulunmuştur.

KAYNAKLAR

1. Yip L, Horev L, Sinclair R, Zlotogorski A. Atrichia with papular lesions: a report of three novel human hairless gene mutations and a revision of diagnostic criteria. *Acta Derm Venereol* 2008;88(4):346-9.
2. Damste TJ, Prakken JR. Atrichia with papular lesions; a variant of congenital ectodermal dysplasia. *Dermatologica* 1954;108(2):114-21.
3. Thomas M, Daniel S. Atrichia congenita with papular lesions. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2011;77(1):70-2.
4. Lee D, Kim SH, Chun JS, Joo MH, Kim JY, Hwang SW, et al. Detection of a novel missense mutations in atrichia with papular lesions. *Ann Dermatol* 2011;23(2):132-7.
5. Balighi K, Lajevardi V, Moeineddin F, Jelani M, Tamizifar B, Nikoo A, et al. A novel deletion mutation in the human hairless (HR) gene in an Iranian family with atrichia and papular lesions. *Clin Exp Dermatol* 2009;34(7):e498-500.
6. Henn W, Zlotogorski A, Lam H, Martinez-Mir A, Zaub H, Christiano AM. Atrichia with papular lesions resulting from compound heterozygous mutations in the hairless gene: A lesson for differential diagnosis of alopecia universalis. *J Am Acad Dermatol* 2002;47(4):519-23.
7. 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(2):430-2.
8. 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(5):695-8.
9. 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(4):687-90.
10. Zlotogorski A, Panteleyev AA, Aita VM, Christiano AM. Clinical and molecular diagnostic criteria of congenital atrichia with papular lesions. *J Invest Dermatol* 2002;118(5):887-90.
11. Küster T, Happle R, Hoffmann R, Freyschmidt-Paul P. Guess what! Atrichia with papular lesions. *Eur J Dermatol* 2001;11(4):375-7.
12. de Berker DAR, Messenger AG, Sinclair RD. Disorders of the skin. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C, eds. *Rook's Textbook of Dermatology*. 7th ed. West Sussex: Blackwell Publishing Company; 2004. p.63.69-63.70.
13. Weedon D, Strutton G. Diseases of the cutaneous appendages. *Skin Pathology*. 2nd ed. China: Churchill Livingstone; 2002. p.473-4.
14. Baysal İ, Özdemir M, Toy H. [Atrichia with papular lesion: Two case report]. *Turkiye Klinikleri J Dermatol* 2008;18(4):259-62.