

Angiokeratoma Corporis Diffusum (Fabry Hastalığı)

(Olgu Sunumu)

Dr. Sait Şen¹, Dr. Yusuf Oğuz², Dr. Ömer Günhan¹, Dr. Abdulgaffar Vural²

ÖZET

Fabry hastalığı X kromozomuna bağlı olarak kalıtılan nadir bir depo hastalığıdır. Deri lezyonları yanı sıra hastalığın organ tutulumuna (böbrek, göz, kalp, sinir sistemi ve diğer) ait bulgular tanımlanmıştır. Nonspesifik yakınması nedeniyle incelenen olgu klinik ve patolojik bulguları ile Fabry hastalığı olarak değerlendirilmiştir. Olgunun klinik özellikleri ile deri ve böbrek biopsilerinin patoloji bulguları literatür ile tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler : Fabry hastalığı, angiokeratoma corporis diffusum, böbrek tutulumu, deri bulguları, böbrek biopsisi.

GİRİŞ

Fabry hastalığı X kromozomuna bağlı olarak kalıtılan nadir bir depo hastalığıdır.¹⁻³ Fabry hastalığının deri bulgularını, Anderson ise deri bulguları ve albüminüriyi eş zamanlı olarak 1900'lü yıllardan hemen önce tanımlamıştır. Daha sonra anhidroz, akroparestezi, oftalmik anomalliler (retinal, korneal ve konjonktival) ile diğer sistem tutulumlarına ait bulguları kaydedilmiştir.¹⁻³

Lizozomal bir enzim olan alfa galaktozidaz A (seramid triheksozidaz) aktivitesinde azalma sonucunda glikosfingolipidlerin katabolizması azalır ve seramid triheksozidaz başta olmak üzere benzer yapıdaki moleküllerin plazma konsantrasyonu artarak, intrasellüler olarak dokularda birikir. Tüm dokular etkilense de kan damarlarının endotel, düz kas ve peritelial hücreleri, daha az oranda böbrek epitel hücreleri (glomerüler ve tübüler), kornea epiteli hücreleri, myokard hücreleri ve otonom sinir sisteminde ganglion hücreleri etkilenir.^{1,4} 1-4 leri yaşlarda böbrek yetmezliği ve dilate kardiyomiopati gelişebilir. Böbrek yetmezliğinin tedavi edilebilmesi nedeniyle serebrovasküler ve kardiovasküler tutulumu bağlı mortalite günümüzde daha sıktır.

ANGIOKERATOMA CORPORIS DIFFUSUM (FABRY'S DISEASE)

Fabry's disease is a rare X linked storage disease. Cutaneous lesions as well as findings related to organ involvement (renal, ocular, cardiac, nervous system and others) were described. We present a case of Farby's disease diagnosed incidentally during evalution of nonspecific symptoms. The clinical and pathological features of this case are presendet with discussion of cutaneous and renal bioopsy findings.

Key Words: Fabry's disease angiokeratoma corporis diffusum, kidney pathology, skin manifestations.

Bu makalede klinik ve patolojik bulguları Fabry hastalığı olarak değerlendirilen bir olgunun, deri ve böbrek biopsinin histopatolojik incelemeleri ile klinik özellikleri literatür ışığında tartışılmıştır.

OLGU SUNUMU

Askerliği sırasında koşarken göğsünden ve sternum üzerinde sıkışma hissi yakınması ile doktora başvuran 25 yaşındaki olgunun, fizik muayenesinde her iki kalça, lomber bölge, göbek çevresi, göğüs, skrotum ve avuç içlerinde ciltten kabarık olmayan, koyu kahverengi-kırmızı renkli, yaklaşık 1 mm çapında deri lezyonları dikkati çekmiştir. Olgunun rutin laboratuvar incelemelerinde proteinüri (en yüksek 850 mg/gün) dışında patolojik bir bulgu saptanmamıştır.

Hastanın öz geçmişiinde trafik kazasına bağlı kemik fraktürü, soy geçmişiinde annesinde de benzer deri lezyonları olup, bir erkek kardeşinin sağlıklı olduğu belirtilmiştir.

Sistemik fizik muayenesinde deri lezyonlarının dağılım ve özellikleri Fabry hastalığı ile uyumlu olarak değerlendirilen olguda, proteinüri de saptanması nedeniyle böbrek ve deri biopsisi yapılmıştır.

¹ GATA Patoloji ABD

² GATA Nefroloji ABD

Patolojik Bulgular

Deri biopsisinin rutin takip ardından hematoksilen eozin (HE) boyanmış seri kesitleri, böbrek biopsisinin rutin takip ardından HE, periodik asid Schiff (PAS), Masson trikrom ve Jones' metenamine silver ¹⁴ boyanmış kesitleriyle, Sudan black ve PAS boyanmış frozen kesitleri ışık mikroskopu ile incelenmiştir. Frozen kesitler aynı zamanda polarize ışık mikroskopu ile de incelenmiştir. Ayrıca böbrekte IgG, IgM, IgA, ve komplemanın 3. komponenti c fraksiyonu birikimini saptamak amacıyla immunflouresan inceleme yapılmıştır.

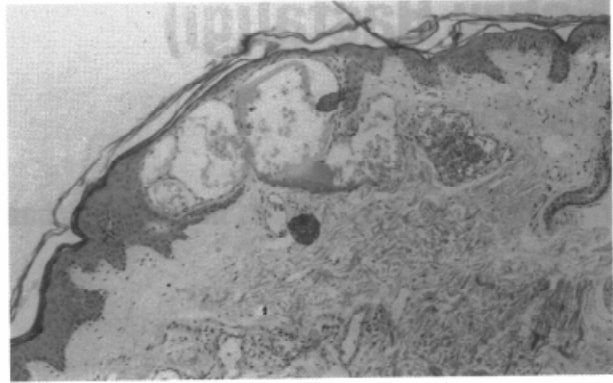
Deri biopsisi seri kesitlerinde hiperkeratotik, atrofik epidermin hemen altında lokalize, ileri derecede geniş, kistik görünümünde, içinde eritrositler izlenen kapiller damarlar gözlenmiştir. Bu subepidermal kapillerler yer yer epidermis tarafından kuşatılmıştır (Resim 1). endotel hücrelerinin bazılarında sitoplazmanın geniş ve vakuollü görünümü dikkati çekmiştir.

Böbrek biopsisinin ışık mikroskopik incelemesinde 25 glomerülün visseral epitelial hücrelerinde genişleme ve vakuollü görünüm ile buna bağlı olarak glomerül kapiller lümenlerin seçilemediği dikkati çekmiştir (Resim 2). İnteristiyumda yer yer küçük fibrozis ve tübül atrofisi odakları ile hafif, fokal mononükleer inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve birkaç glomerülden periglomerüler fibrozis izlenmiştir. Bazan membranları göstermek amacıyla yapılan metenamine silver yöntemiyle boyanmış kesitlerde vakuolize hücrelerin sitoplazmasına karşılık gelen alanlarda ve bazı tübüllerde çok küçük ve seyrek granüllerin birikimi dikkati çekmiştir (Resim 3). Parafin kesitlere yapılan PAS boyamasında visseral epitel hücre sitoplazmalarında boyanma saptanmamıştır.

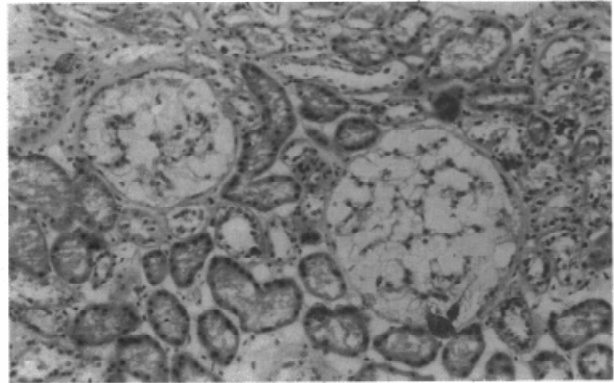
Böbrek biopsisinin frozen kesitlerine uygulanan "Sudan black" boyama yöntemiyle glomerüllerde epitelial vakuolize hücrelerin ve tübül epitel hücrelerinin lipid pozitif boyandığı ve polarize ışık mikroskopunda bu hücrelerin birefranjans gösterdiği dikkati çekmiştir. PAS boyamayla da benzer bulgular saptanmıştır.

Böbrek biopsisinin immunflouresan incelemesinde 14 glomerülden tipik bir birikim özelliği saptanmazken, afferent arteriöl duvarın C₃ ile kuvvetli globüler boyanma, vakuolize hücreler ile tüp epitelinde ise zayıf bir otofluoresan boyanma dikkati çekmiştir.

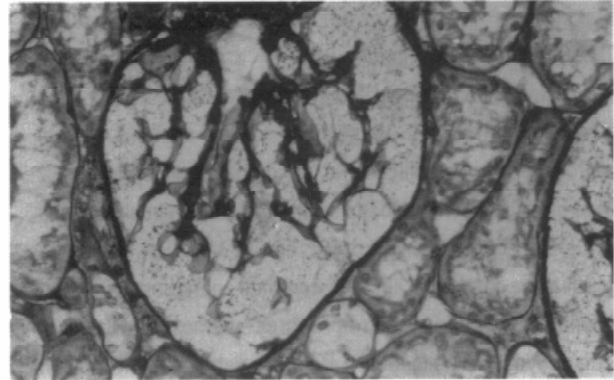
Deri biopsi bulguları angiokeratoma corporis diffusum,



Resim 1 : Hastanın inguinal deri biopsisinde ektazik vasküler yapılarla karakterize angiokeratoma corporis diffusum görülmektedir. 40 XHE



Resim 2 : Böbrek biopsi örneğinde glomerül visseral epitel hücrelerinin sitoplazmasının vakuollü görünümü ve yumağın normal yapısının kollabe olduğu izlenmektedir. 100 XHE



Resim 3 : Gümüşleme yöntemiyle normal glomerül kapiller yumak düzenini bozulduğu ve visseral epitel hücrelerinin sitoplazmasında ve bazı tüplerde granüllerin birikimi dikkati çekmektedir. 200 Xmetenamine silver.

böbrek biopsi bulguları Fabry hastalığının böbrek tutulumu olarak değerlendirilmiştir.

TARTIŞMA

Fabry hastalığı X kromozomuna bağlı olarak kalıtılan, karakteristik olarak hemizigot erkekleri etkileyen bir metabolik depo hastalığıdır. Ancak heterozigot kadınlar da etkilenmektedir. Defektif gen X kromozomunun uzun kolunda lokalizedir. Gen yeniden düzenlenmesi mutasyon ve delesyonlar hastalığa neden olabilmektedir. Genellikle heterozigot kadınlar tamamen asemptomatik olsalar da lipid birikimi kanıtlarına sahip olabilirler.^{6,7,9} Olgumuzun annesinde de benzer deri lezyonları tanımlanmış, erkek kardeşi sağlıklı olarak belirtilmiştir. Ancak ailede daha ileri bir araştırma yapılamamıştır.

Doktora nonspesifik bir yakınma ile başvuran olgumuzun fizik muayenesinde saptanan deri lezyonlarının, patolojik incelenmesinde de deri biopsisi ve proteinürisi nedeniyle yapılan böbrek biopsisinin Fabry hastalığının tipik bulgularını taşıdığı görülmüştür. Olgunun kalp ve söz incelemelerinde patolojik bir bulgu olmadığı belirtilmiştir.

Metabolik depo hastalıkları çeşitli enzim yetmezlikleri sonucunda ortaya çıkan nadir hastalıklardır. Bunlarda defektli olan enzimin aktivite eksikliği sonucunda katabolize olan ürün çeşitli dokularda birikir ve hastalığın sistemik bulguları ortaya çıkar. Genelde depolanan ürünler mononükleer fagositer sistem hücrelerinin sitoplazmalarında birikir. Fabry hastalığında ilk olarak deride küçük angiomatöz lezyonlar tipik olarak tanımlanmıştır. Sonradan fukozidozis (alfa L fukozidaz yetmezliği), gangliozidozis (beta galaktozidaz yetmezliği), sialidozis (neurominidaz yetmezliği) ve herhangi bir enzim eksikliği saptanamayan olgularda da benzer deri lezyonları tanımlanmıştır.^{1,3,5} Ancak bu olgularda semptomların ortaya çıkışı daha erken yaşlarda olup, lezyon özellikleri Fabry hastalığından farklıdır.^{1,2}

Fabry hastalığında, böbrek fonksiyon bozukluğunun ortaya çıkış bulgusu sık olarak proteinüridir, genellikle hafif düzeydedir ve üçüncü dekada ortaya çıkar.^{3,4} Olgumuzda en yüksek 850 mg/gün düzeyinde proteinüri saptanmıştır. Diğer böbrek fonksiyonları normal olarak değerlendirilmiştir. Fabry hastalığında böbrek biopsisinde saptadığımız glomerüller ve tübüler epitel hücre vakuolizasyonu ve polarize ışık mikroskopi bulguları Fabry hastalığı ile uyumludur. Methenamine silver

boyanmış kesitlerde vaküüllü epitel hücreleri sitoplazmasında tanımladığımız granüller daha öncede tanımlanmıştır.⁸ Bunların elektron mikroskopik incelemelerde tanımlanan inklüzyonlara (granüller) karşılık geldiği sanılmaktadır. Hastalarda tipik immunolojik hasarı yansıtan immunfluoresan mikroskopi bulguları yoktur.^{3,4,6} Böbrek biopsisinde saptadığımız damar duvarındaki C₃ birikimi nonspesifiktir. Bu birikimin immunolojik mekanizmalar ile ilişkisi olduğu ve nonspesifik olarak damarda hasarlı alanlarda biriktiği düşünülmektedir.⁸ Ayrıca birikim alanlarındaki zayıf fluoerans biriken maddenin otofluoresans özelliğinden kaynaklanabilir.¹⁻³ Bunlar spesifik bulgular olmasına rağmen alfa glaktozidaz A enzim ölçümleri tanıyı doğrulamak için yapılmalıdır.^{1,4} Olgumuzda elektron mikroskopik inceleme, plazma ve idrar glikosfingolipid düzeyi ile alfa galaktozidaz A enzim ölçümü yapılamamıştır. Ancak enzim aktivitesi normal sınırlarda olan ve kliniği belirgin olmayan hastalarda böbrek tutulumu bulguları tanımlanmıştır.^{7,9}

Fabry hastalığının tanısı enzim aktivite eksikliğinin saptanması, plazma ve doku seramid triheksozidaz düzeyinin saptanması ile yapılabilir. ancak taşıyıcı heterozigot kadınlarda bu yöntemlerin yetersiz kalabileceği, böbrek tutulumu ve ailenin non invaziv bir metotla taranması için üriner seramid digalaktosid ve triheksozid tayini, idrar sedimentinin elektron mikroskopik incelenmesinin tanı için kullanılabileceği belirtilmektedir.⁹ Prenatal tanı amnion hücre kültürlerinde enzim ölçümü ile yapılabilir.¹⁻³ Enzim aktivitesi ve madde birikiminin değerlendirilemediği ülkemizde böbrek biopsisinin, deri biopsisi ile birlikte optimum şartlarda ışık ve immunfluoresan mikroskopik yöntemlerle incelenmesi klinik verilerle birlikte tanı için yeterli olabilir. Ayrıca klinik bulguları olmayan asemptomatik proteinürlü olgularda nadir de olsa, Fabry hastalığının böbrek tutulumu ile uyumlu bulgular kliniği yönlendirebilir.

Hastaların tedavisinde seramid triheksozid düzeyini azaltmak veya alfa galaktozidaz A düzeyini arttırmak amacıyla çeşitli tedaviler uygulanmış ancak sonuç alınamamıştır.^{1,2,3,10,11} renal transplantasyon son dönem böbrek hastalığı gelişenlerde yararlı sonuçlar vermişse de, uzun dönemde böbrekte tekrar birikimler ortaya çıkabilir.^{3,8,12,13} Olgumuza, şu anda sağlıklı görünmesine rağmen gelecekteki tıbbi yardım gereksinimi nedeniyle bir merkeze bağlanması önerilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Desnick RJ, Sweeley CC Fabry disease, In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF editors. Dermatology in general medicine, 3th ed. New york: Mc Graw Hill Book Company, 1987; 1739-1760
2. Lever WF, Schaumberg-Lever G. Histopathology of the skin. 7th ed. Philadelphia: JB Lippincott Company, 1990; 433-435.
3. Cohen AH, Adler SG. Fabry disease. In: Tisher CC, Brenner BM. editors. Renal pathology with clinical and functional correlations. 2th ed. Philadelphia: JB Lippincott Compan, 1994; 1273-1280.
4. Striker LJ, Olsan RJ, Striker GE, consulting editor Bennington JL. The renal biopsy. 2th ed. Philadelphia: WB sounders Company, 1990; 189-192.
5. Marsden J, Allen R. Widespread angiokeratomas without evidence of metebolic disease. Arch Dermatol 1987; 123: 1125-1127
6. Gubler M.-C, Lenoir G, Grünfeld J.-C, Ulmann A, Doz D, Habib R, et al. Early renal changes in hemizygous and heterozygous patients with Fabry's disease. Kindney Int 1978; 13:223-235.
7. Farge D, Nadler S, Wolfe SD, Barre P, Jothy S. Diagnostic value of kidney biopsy in heterozygous Fabry's disease. Arch Pathol Lab Med 1985; 109: 85-88.
8. Popli S, Molnar ZV, Leehey DJ, Daugirdas JT, Roth DA, Adams MB, et al. Involvement of Renal allograft by Fabry's disease. Am J Nephrol 1987; 7:316-318.
9. Praet M, Quatacker J, Loo AV, Vanholder R, Lameire N, Ringoir S. Non-invasive diagnosis of Fabry's disease by electronmicroscopic evaluation of urinary sediment. Nephrology Dial Transplant 1995; 10:902-903.
10. Donati D, Novario R, Gastaldi L. Natural history and treatment of uramia secondary to Fabry's disease. An European Experience. Nephron 1987; 46:353-359.
11. Peces R, Aguado S, Fernandez F, Gago E, Gomez E, Marin R, et al. Renal transplantation in Fabry's disease, Nephron 1989; 51:294-295.
12. Gantenbein H, Bruder E, Burger HR, briner J, Binswanger U. Recurrence of Fabry's disease in renal allograft 14 year after transplantation. Nephrology Dial Transplant 1995; 10:287-289.
13. Friedlaender MM, Kopolovic J, Bubinger D, Silver J, Drukker A, Ben-Gershon Z, et al. Renal biopsy in Fabry's disease eight years after successful renal transplantation. Clinical Nephrology 1987; 27(4):206-211.
14. 14. Sheehan DC, Hrapchak BB. Theory and practice of Histotechnology. 2nd edition Ohio: Battelle press, 1980; 186-187.