

Lipoid Proteinosis Epilepsi Birlikteliği[‡]

The Association of Lipoid Proteinosis with Epilepsy

Mehmet Güney ŞENOL*, **C.Onur NOYAN***, **R.Erdem TOĞROL***, **Halit YAŞAR***, **Fatih ÖZDAĞ***,
E.Ece BOYLU*, **Mehmet SARAÇOĞLU***

* GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Nöroloji Kliniği

Özet

Lipoid proteinosis (LP) otosomal resesif geçişli deri ve muköz membranlarda hiyalin benzer madde depolanması ile karakterize nadir görülen metabolik bir hastalıktır. LP'nin ses bozukluğu, göz kapağında tomurcuklanmış papuler lezyonlar ve intrakranial kalsifikasyon olmak üzere üç tane kardinal bulgusunun olduğu belirtilmektedir. Kendini bildi bileli ses bozukluğu; bedeninin değişik yerlerinde ortaya çıkan yaraların (yüz, kalça, sırtta) iyileştikten sonra iz bırakmasından ve dört yaşından beri olan bayılmadan yakınan 20 yaşındaki erkek hastanın anne ve babası ikinci dereceden akrabaydılar. Babasının kuzeninde de benzer cilt yakınmaları vardı. Hastanın frontal bölgede skuamik, gövde ve sırtta hiperpigmente makuler postinflamatuar hiperpigmente lezyonlar vardı. Kranial MR incelemesinde sol paryetal bölgede sulkal yapılarında farklılık (polimicrogyria), frontal bölge deri punch biyopsi incelemesinde epidermin hemen altında hafif derecede kabarıklığa sebep olmuş homojen soluk eozinofilik materyal, retiküler dermiste keratinize materyal ve kıl shaftına karşı gelişmiş yabancı cisim tipi granülom odakları bulunan LP tanısı konuldu. Öyküsünde seste bozukluk, deri lezyonları gibi tipik bulguları olan epilepsi hastalarında oldukça nadir rastlanmakla birlikte lipoid proteinosis akla gelmelidir.

Summary

Lipoid proteinosis (LP) is an autosomal recessive rare metabolic disease characterized by hyaline-like depositions in the skin and mucous membranes. It has been reported that LP has three cardinal symptoms, namely hoarseness of voice, budding papular lesions on the eyelids and intracranial calcifications. The patient presented here was a 20 year old male has been having a hoarseness of voice and ulcerating wounds on different parts of body which left scars for a long time. He also complained from seizures since he was four. His mother and father were second degree relatives . A cousin of his father also had similar skin lesions. On examination, the patient had squamic lesions on face and hyperpigmented macular post-inflammatory hiperpigmented lesions on his body and shoulder. Cranial MR investigation revealed sulcal variation on the left parietal region (polymicrogyria). Skin punch biopsy on the frontal region showed eosinophylic material causing mild swelling just below epidermis and keratinized material in reticular dermis plus foreign body reaction type granuloma foci formation against the hair shaft. A diagnosis of lipoid proteinosis was made. Although, rare, a diagnosis of LP must be remembered in epilepsy patients with typical findings like a history of hoarseness of voice and papular skin lesions.

Lipoid proteinosis (LP) çok nadir olarak görülen, her iki cinsiyetinde etkilendiği ilk defa 1929 yılında Urbach ve Wiethe tarafından tanımlanan, otozomal resesif geçiş gösteren, non-inflamatuar, hiyalin benzeri bir glikoprotein deri, mukoza ve diğer organlarda progresif olarak birikmesiyle ortaya çıkan bir hastalıktır. Tipik olarak klinik belirtiler ilk olarak erken

çocukluk döneminde ses bozukluğu olarak ortaya çıkar daha sonra sivilce benzeri ve akneiform skarlarla, deri ve diğer muköz membranların infiltrasyonu ve kalınlaşması olarak ortaya çıkar.¹ Klasik LP'nin 3 tane kardinal bulgusunun olduğu belirtilmektedir; ses bozukluğu, göz kapağının tomurcuklanmış papüler lezyonları (moniliform blefarosis)

Anahtar kelimeler: Lipoid proteinosis, epilepsi, ses bozukluğu

Key words: Lipoid proteinosis, epilepsy, hoarseness of voice

Yayın kabul tarihi: 11.07.2007

[‡] 15. TSK Askeri Tıp Kongresi'nde sunulmuştur (31 Mayıs - 02 Haziran 2006, Ankara)

ve intrakranial kalsifikasyonlar. Nörolojik ve psikiyatrik belirtiler epilepsi, bellek kayıpları, sosyal ve davranışsal değişiklikler, paranoid belirtiler, mental retardasyon ve saldırganlık olarak ortaya çıkmaktadır.² Burada LP ve epilepsi birlikteliği olan bir olguyu bildiriyoruz.

Olgu

20 yaşındaki hasta kendini bildi bileli ses boğukluğu; bedeninin değişik yerlerinde ortaya çıkan yaraların (yüz, kalça, sırtta) iyileştikten sonra iz bırakmasından ve bayılmadan yakınıyordu. Bayılmalarının ise 4 yaşından beri 6–7 kez olan ve yakınlarının ifadesine göre bilinç kaybının ardından 1–2 dakika süren kol ve bacaklarda kasılmalar, ardından 30 dakika kadar süren halsizlik ve etraftan kopukluk oluyormuş. Bayılmaları yorgun ve uykusuz olduğu dönemlerde artıyormuş. Anne ve babası 2.dereceden akrabaydılar (hala-dayı çocuğu). Annesinin kendisine 6,5 aylık hamile olduğu sırada sol tarafından felç geçirdiği, sonradan sol kolunu açamadığı ve yürümesinin aksak olduğu, zaman zaman bayılmalarının olduğu ve tedavi olarak karbamazepin kullanma öyküsü vardı. Hastanın soygeçmişi sorgulandığında babasının kuzeninde de benzer cilt yakınmaları vardı. Olgunun nörolojik muayenesi normaldi ve mental gerilik yoktu. Dermatolojik muayenesinde; frontal bölgede yaygın olmak üzere yer yer skuamik (resim 1),



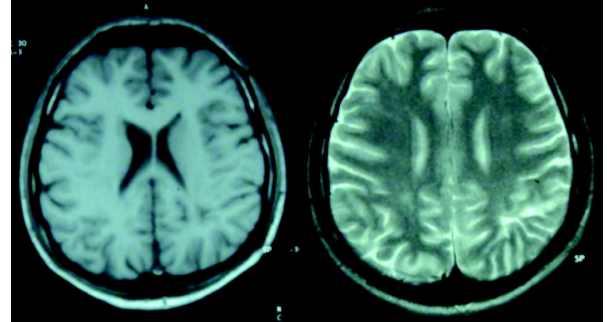
Resim 1. Olgunun frontal bölgesindeki yaygın skuamik lezyonlar.

gövde ve sırtında yer yer makuler postinflamatuvar hiperpigmentasyonla uyumlu, gluteus maksimus üzerinde akneiform tarzda lezyonlar, intergluteal alanda eritemli zeminde pürülan akıntı ve üzeri skuamli ve göz kapaklarının üzerinde inci görünümlü papüler lezyonlar izleniyordu (resim 2).



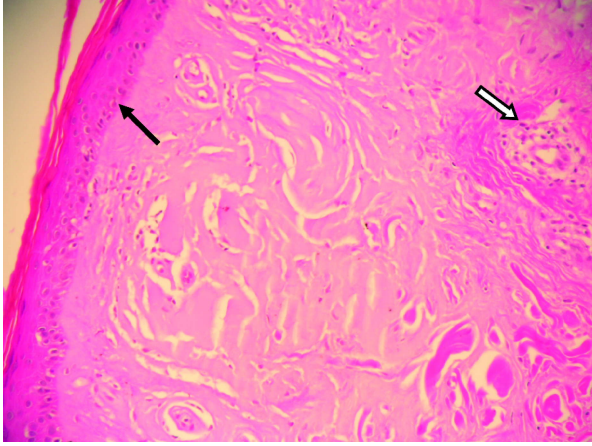
Resim 2. Lipoid proteinosisin klasik bulgularından olan inci görünümlü papüler lezyonlar olgunun her iki göz kapağının üzerinde izlenmekte.

Ayrıca üst ekstremitte ekstansor yüzlerde makuler hiperpigmente düzensiz keskin sınırlı postinflamatuvar hiperpigmentasyonla uyumlu lezyonlar göze çarpıyordu. Hastanın elektroensefalografi (EEG) incelemesinde düzensiz bir zemin aktivitesinde sol hemisferde daha sık görülen yavaş dalga, keskin dalga paroksizmleri vardı. Kranial bilgisayarlı tomografi (BT) incelemesinde kalsifikasyon izlenmemişti. Kranial manyetik rezonans (MR) incelemesinde solda daha belirgin olmak üzere bilateral periventriküler ve subkortikal ak maddede T1 ağırlıklı kesitlerde hipointens, T2 ağırlıklı kesitlerde hiperintens sinyal karakterinde iskemik gliotik alanlar ve sol paryetal bölgede sulkal yapıların farklı olduğu (polimicrogyria) değerlendirildi (resim 3).



Resim 3. Olgunun aksiyel planda T1 ve T2 ağırlıklı sekanslardaki kranial MR incelemesinde sol paryetal bölgede polimicrogyria ve sol hemisferde daha belirgin iki yanlı periventriküler ve subkortikal ak maddede iskemik gliotik alanlar görülmekte.

Frontal bölge deri punch biyopsi incelemesinde epidermisin hemen altında hafif derecede kabarıklığa sebep olmuş homojen soluk eozinofilik materyal, retiküler dermiste keratinize materyal ve ayrıca kıl shaftına karşı gelişmiş yabancı cisim tipi granülom odakları saptandı (resim 4). Hasta bu belirti ve bulgularla LP olarak düşünüldü.



Resim 4. Olgunun deri punch biyopsi incelemesinde eozinofilik materyaller (siyah ok) ve retiküler dermiste granülom odakları (beyaz ok) izlenmekte.

Tartışma

LP'nin ilk klinik bulgusu olan sese boğuklaşma vokal kordların infiltrasyonu sonucu hemen doğumdan sonra yada yaşamın ilk yılında çok nadiren birkaç yıl sonra ortaya çıkmaktadır. Deri lezyonları ses boğukluğundan daha geç olarak ortaya çıkmaktadır. Göz kapağındaki boncuk tanesi şeklindeki papuler lezyonlar bazı hastalarda çok zor tanımlanmasına rağmen hastalığın en kolay tanınan ve klasik belirtisidir. Eller, dizler, dirsekler, kalça ve aksilla gibi mekanik basıya maruz kalan bölgelerde hiperkeratoz görülebilir. Çocukluk sırasında minör travma ve sürtünme sonucunda deri çok kolay şekilde zedelenebilir ve kabarıklıklar ve yara izleri ile sonuçlanabilir. Skalp tulumu saç dökülmesi ile sonuçlanabilir. Farenks, dil, yumuşak damak, tonsiller ve dudaklar infiltrate olabilir ve bu tutulum özellikle trakeostomiye kadar giden üst solunum yolu enfeksiyonlarına sebep olabilir. Parotid ve submandibular tutulum görülebilir. Frenulum tutulmasına bağlı olarak dilin dışarıya yeteri kadar çıkartılamaması tanı koydurucu bir belirtidir.²

Klasik LP'nin 3 tane kardinal bulgusunun vardır; ses boğuklaşması, göz kapağının tomurcuklanmış papuler lezyonları (moniliform blefarosis) ve intrakranial kalsifikasyonlar. LP klinik ve radyolojik olarak iyi tanımlanmış bir hastalıktır. Düz radyografi ve CT tanıyı doğrulamak için gereklidir, MR görüntülemesinin beyaz cevher lezyonlarını dışlamak dışında bir faydası yoktur. Hastaların %70-75'inde özellikle hipokampus, amygdala, periamygdalin girusta,

anterior ve anteroposterior temporal horn bölgesinde olmak üzere bilateral temporal lob içeren intraserebral kalsifikasyonlar gözlenmektedir. Bu görüntüleme bulguları LP için belirteçtir.¹ Bizim olgumuzda LP'nin 2 kardinal bulgusu vardı ancak, kranial BT incelemesinde kalsifikasyona rastlanmamıştır. Literatürde intraserebral kalsifikasyonu olmadığı bildirilen lipoid proteinosis olguları bulunmaktadır. Epilepsisi olan LP olgularının MR incelemelerinde kalsifikasyon dışında epileptojenik lezyon ve kortikal gelişimsel anomali birlikteliği tanımlanmamıştır.^{3,4,5}

LP'nin patofizyolojisinde damar endotel hücreleri tarafından fazla miktarda temel membran kollajenlerinin (tip IV ve V) üretilmesi, fibroblastlar tarafından fibroz kollajenlerin (tip I ve II) daha az üretilmesine fibroblastlar tarafından yapısal non-kollajen glikoproteinlerin artmış üretiminin eşlik etmesi rol aynamaktadır. Histolojik ve yapısal incelemeler yaygın olarak hyaline benzeri amorf eozonofilik materyallerin kapiller etrafında biriktiğini; dermal-epidermal bileşkede ve damarların basal membranlarında bozulma olduğunu göstermektedir Bu aşırı birikim özellikle deri, larinks ve diğer organlarda görülmektedir. Ses boğukluğunun erken bir belirti olarak ortaya çıkmasının nedeni de budur.^{6,7}

LP'nin son zamanlarda yazılan literatürlerde extracellular matrix protein 1 gen (ECM1) mutasyonu sonucu ortaya çıktığı ve 1q21 lokusuna lokalize edildiği bildirilmektedir. Extracellular matrix protein 1 (ECM1), anjiogenez regulasyonunda, dermal kollajen ve proteoglikanların bağlanması ve epidermal farklılaşma üzerinde biyolojik ve fizyolojik rol oynamaktadır. Bu patojenik mutasyon tüm dünyada lipoid proteinosisli 16 farklı ailede tanımlanmıştır.⁸ Hastalığın gidişatı kronik fakat benign seyirlidir. Genel prognozu iyidir ve normal yaşam süresi ile uyumludur.⁹

Kortikal gelişim anomalileri ile ilgili yapılan genetik araştırmalar sonucunda Xq28.23 geninde mutasyon, GPR56 geninde mutasyon, 22q11.2 kromozomunda delesyon ve AHI1 geninde mutasyon bildirilmiştir. Bu nedenle de LP ve kortikal gelişimsel anomalilerin ortak bir genetik özelliği halen yok gibi gözükmektedir.¹⁰

Göz kapağı lezyonları % 50 vakada tanımlanmaktadır. Bu lezyonlar tipik olarak, küçük, vücut renginde papüler tarzda alt ve üst göz kapağı sınırlarında görülmekte "boncuk zinciri" veya "göz kapağı boncuğu" şeklinde tanımlanmaktadır. Bizim

olgumuzda da bahsedilen lezyonlar saptanmıştır. Göz kapağının tutulumu, kirpiklerin yönlerinin bozulması, fonksiyon değişikliği ya da kaybı kornea ülser oluşumuyla sonuçlanabilir.⁹

Şimdiye kadar yaklaşık olarak 300 kadar LP olgusu bildirilmiştir. Bu hastalık özellikle akraba evliliğinin yapıldığı ülkelerde daha sık görülmesine rağmen tüm dünyada görülmektedir. Özellikle Güney Afrika'da 17.yüzyılın ortalarında Almanya'dan göç edenlerin yerleştiği Namaqualand bölgesini de içeren Kuzey Cape eyaletinde daha sıklıkla görülmektedir.^{2,11} Bizim olgumuzun da anne babasının yakın akraba olduğu, ülkemizde de akraba evliliğinin sık olduğu düşünüldüğünde LP tanısı gözden kaçırılmamalıdır.

LP'li olgular öncelikle doğumdan itibaren deri ve ses sorunu sebebiyle öncelikle cildiye, kulak burun boğaz nadiren de göz kapaklarındaki lezyonlar sebebiyle göz doktoruna başvurumaktadırlar. Hastalar Nörologia konsültasyon amacıyla gönderilmektedir. Bu hastalıkta dikkat etmemiz gereken nokta hastaların ayrıntılı nörolojik değerlendirilmesinin yapılması sonrasında gerekli görüntüleme inceleme yöntemlerinin uygulanması, görüntüleme sonuçlarında lezyonun gösterilmesine bakılmaksızın epilepsi her zaman akılda bulunması gerekir.

Bayılma ile başvuran ve öyküde ses bozukluğu, deri lezyonları gibi bulguları olan hastalarda oldukça nadir rastlanmakla birlikte LP akla gelmelidir. Daha önce bildirilen olguların kranial BT ve MR incelemelerinde kalsifikasyon varken bizim olgumuzda olduğu gibi bazen olmayabilir.

Referanslar

1. Teive HA, Pereira ER, Zavala JA et al. Generalized dystonia and striatal calcifications with lipoid proteinosis. *Neurology* 2004;63:2168-9.
2. Aroni K, Lazaris AC, Papadimitriou K et al. Lipoid Proteinosis of the oral mucosa: case report and review of the literature. *Pathol Res Pract* 1998; 194:855-9.
3. Kumar J, Ramesh V, Beena KR, Misra RS and Mukherjee A. Clinicopathological cases. *Clin Exp Dermatol* 2002; 27: 531-2.
4. Bagale RT. Lipoid proteinosis. *Ind J Dermatol Venereol Leprol*1982;48: 295-7.
5. Maruani A, Djilali-Bouzina F, Abdallah-Lotf M, Baulieu F, Machet L, Lorette G. Urbach-Wiethe disease (lipoid proteinosis) with neurological involvement. *Ann Dermatol Venereol* 2007; 134:62-4.
6. Bozdogan KE, Gul Y, Karaman A. Lipoid proteinosis. *Int J Dermatol* 2000; 39: 203-4
7. Bahadır S, Cobanoglu U. et al. Lipoid proteinosis: A case with ophthalmological and psychiatric findings. *J Dermatol* - 2006;33: 215.
8. Chan I, El-Zurghany A, Zindah B et al. Molecular basis of lipoid proteinosis in a Libyan Family. *Clin Exp Dermatol* 2003; 28:545-8.
9. Sharma V, Kashyap S, Betharia SM, Gupta S, Pathak H. Lipoid proteinosis: a rare disorder with pathognomonic lid lesions. *Clin Exp Ophthalmol* 2004; 32: 110-2.
10. Barkovich AJ, Kuzniecky RI, Jackson GD, Guerrini R, and Dobyns WB. A developmental and genetic classification for malformations of cortical development. *Neurology* 2005; 65: 1873-87.
11. Basekim CC, Kızılkaya E, Kutlay M, Karlı AF. A Case of Lipoid Proteinosis with Hippocampal Calcification. *Rivista di Neuroradiologia* 1995; 8: 589-91.