

Nötral lipid depo hastalığı: olgu sunumu

Neutral lipid storage disease: case report

Mustafa Kul,

MD.
Department of Neonatology,
GATA,
drmustafakul@yahoo.com

Mustafa Gülgün,

MD.
Department of Pediatrics,
GATA,
mustafagulgün@yahoo.com

Murat Demiriz,

Prof., MD.
Department of Patology,
GATA,
mdemiriz@gata.edu.tr

Serdar Ümit Sarıcı,

Assoc. Prof., MD.
Department of Neonatology,
GATA,
s.umitsarici@tr.net

Osman Köse,

Assoc. Prof., MD.
Department of Dermatology,
GATA,
okose@gata.edu.tr

Faruk Alpay,

Prof., MD.
Department of Pediatrics,
GATA,
falpay@gata.edu.tr

This study was presented in the XIII. National Neonatology Congress, April, 13-17, 2005, Hilton, Kayseri, Turkey

This manuscript can be downloaded from the webpage:
[http://tipdergisi.erciyes.edu.tr/download/2007;29\(3\):235-238.pdf](http://tipdergisi.erciyes.edu.tr/download/2007;29(3):235-238.pdf)

Submitted : July 8, 2006
Revised : August 24, 2006
Accepted : December 27, 2006

Corresponding Author:

Mustafa Kul
Department of Neonatology,
GATA,
Ankara, Turkey

Telephone : +90 312 3044365
E-mail : drmustafakul@yahoo.com

Özet

Nötral lipid depo hastalığı otozomal resesif geçişli lipid metabolizma bozukluğudur. Nötral lipid depo hastalığında birçok sistem etkilenir ve nonbüllöz iktiyozis, vakuollü lökositler, miyopati, nöropati, sağırılık, gelişme geriliği, göz ve karaciğer tutulumu görülebilmektedir. Bu makalede solunum sıkıntısı, iktiyoz ve kollodion bebek bulgularıyla yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izlenen ve daha sonra nötral lipid depo hastalığı tanısı konulan bir olgu sunulmuştur. Konjenital iktiyozisli kollodion bebeklerin ayırıcı tanısında nötral lipid depo hastalığı düşünülmelidir.

Anahtar Kelimeler: **ABHD5 protein, insan; İktiyoz; Lipidoz; Yenidoğan bebek.**

Abstract

Neutral lipid storage disease is a rare autosomal recessive inherited lipid storage disease characterized by ichthyosis, leucocyte lipid vacuoles, myopathy, neuropathy, eye and liver involvement, deafness and developmental retardation. Here, we report a newborn presenting with respiratory distress and ichthyosis, later diagnosed to have neutral lipid storage disease. Neutral lipid storage disease should be considered in differential diagnosis of collodion babies with congenital ichthyosis.

Key Words: **ABHD5 protein, human; Ichthyosis; Infant, newborn; Lipidoses.**

Giriş

Dorfman-Chanarin Sendromu olarak da bilinen nötral lipid depo hastalığı (NLDH) vücudun değişik hücrelerinde sitoplazmik nötral lipid birikimi ve konjenital iktiyoz ile seyreden otozomal resesif geçişli lipid metabolizma bozukluğudur. Tanı, yaygın iktiyoziform dermatoz olması ve periferik kan yaymasında monosit veya granülositlerde lipid vakuollerinin (Jordan's anomalisi) saptanması ile konur (1). NLDH'nda esteraz/lipaz/tioesteraz subtiplerini kodlayan ABHD5 (CGI-58) geninde mutasyon bulunmuştur. Hastalık, sadece deriyi tutabileceği gibi birçok sistemi de etkileyebilir. Sistemik bulgular hepatosplenomegali, katarakt, büyüme geriliği, miyopati, ataksi, zeka geriliği, sensörinöral işitme kaybı ve horizontal nistagmus şeklinde olabilmektedir. NLDH'nda görülen iktiyozun klinik özellikleri, eritemli zeminde hafif pullanma ile görülebilen nonbüllöz konjenital iktiyoziform eritrodermi ile benzerlik gösterir. Ancak nadir olarak nonspesifik iktiyoz gibi diğer deri tutulumu da görülebilmektedir (1). Literatürde Arap, Irak, Filistin, Mısır ve Türk orijinli olgular bildirilmiştir (2).

Bu makalede solunum sıkıntısı ve konjenital iktiyoz bulgularıyla yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izlenen ve NLDH tanısı konulan bir olgu sunulmuştur.

Olgu

Yirmi üç yaşındaki annenin, ilk gebeliğinden, otuz dört haftalık olarak, normal spontan vajinal yolla, 2900 g doğan kız bebek, inlemeli solunum olması ve vücutta yaygın eritem olması nedeniyle kliniğimize yatırıldı. Özgeçmiş ve soygeçmişinde herhangi bir özellik saptanmadı. Fizik muayenede vücut ağırlığı, boyu ve baş çevresi yaşına göre normaldi. Hastada interkostal, subkostal ve suprasternal çekilmelerin eşlik ettiği solunum sıkıntısı ve siyanoz saptandı. Deri sert ve gergindi, yaygın eritem vardı. Özellikle avuç içlerinde ve ayak tabanlarında belirgin olmak üzere tüm vücut derisinde hiperkeratoz ve kseroz gözlemlendi. Tırnaklarda distal onikoliz, elevasyon ve distrofik değişiklikler belirlendi. Laboratuvar incelemelerinde tam kan sayımında hemoglobin 14,9 g/dl, hematokrit %45, beyaz küre 9.800/mm³, trombosit 350.000/mm³ olarak saptandı. Periferik kan yaymasında %50 polimorfonükleer lökosit, %46 lenfosit ve %4 monosit görüldü. Polimorfonükleer lökositlerde belirgin vakuolizasyon vardı (Resim 1). Serum elektrolitleri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, kas enzimleri ve lipid düzeyleri normal olarak saptandı. Akut faz reaktanlarından C-reaktif protein negatifti. Hasta, solunum

sıkıntısı devam ettiği için entübe edildi ve mekanik ventilasyon ile 3 gün solunum desteği sağlandı. İkinci gün vücut derisi gergin, parlak kırmızı bir görünüm aldı. Önceleri sırtta başlayan deskuamasyon 10 gün içinde tüm vücuda yayıldı (Resim 2). Saçlı deride yoğun hiperkeratoz vardı. Hastadan alınan deri biyopsisinde hiperkeratozis, düzensiz akantozis, fokal epidermal ayrılma, orta derecede dermal inflamasyon bulguları saptandı ve nonbüllöz iktiyoziform eritrodermi ile uyumlu olarak değerlendirildi (Resim 3). Postnatal 11. günde hastanın genel durumu kötüleşti ve sürekli kusmaları başladı. Laboratuvar incelemelerinde hemoglobin 15,6 g/dl, hematokrit %48, beyaz küre 21.200/mm³, trombosit 250.000/mm³, sodyum 124 mEq/L, C-reaktif protein (+++) olarak saptandı. Periferik kan yaymasında %80 polimorfonükleer lökosit, %14 lenfosit ve %6 çomak görüldü; toksik granülasyon ve vakuollü lökositler vardı. Hastadan kan, idrar ve yara kültürleri alınarak antibiyotik tedavisi başlandı. Hastanın sıvı ve elektrolit ihtiyacının artması ve oral beslenmesinin bozulması üzerine total parenteral beslenmeye geçildi. Günlük sıvı miktarı 450 cc/kg, sodyum miktarı da 6 mEq/kg'a kadar artırılarak sıvı-elektrolit dengesi sağlandı. Abdomenin ultrasonografik incelemesi normaldi. Hastanın kan kültüründe *Candida albicans* ve *Staphylococcus epidermidis* izole edildi. Postnatal ikinci haftanın sonunda hastanın tüm vücudundaki deskuamasyona ek olarak, el ve ayaklarda daha belirgin olan hiperkeratoz, eritrodermi ve ülserasyonlar gözlemlendi. Genel durumu düzelmeyen hasta, postnatal 23. günde sepsis nedeniyle kaybedildi.

Tartışma

NLDH'nda deri tutulumu olarak, hafif veya orta derecede olan nonbüllöz iktiyoz en belirgin özelliktir (3,4). İktiyoz değişik yoğunlukta olmak üzere doğumda sıklıkla mevcuttur. NLDH'nda deri bulguları, nonbüllöz iktiyoziform eritroderminin hafif veya orta formuyla genellikle benzerlik gösterir (5). Doğumda kollodion bebek olarak görülebilmektedir. Klinik olarak vücutun katlantı yerlerinde, saçlı deride ve yüzde hafif beyaz pullanmanın olduğu yaygın eritematöz konjenital iktiyoz gözlenebilmektedir. Topukta ve avuç içlerinde hiperkeratoz olabilir. Lokal veya yaygın alopesi, transvers lökonisi, distrofik veya kalınlaşmış tırnaklar ve onikoliz diğer deri lezyonlarıdır. Saç ve dişler normal görünümündedir, burun veya kulak hipoplazisi olabilir, skarlaşmış alopesi görülebilir. Ektrapiyon ve eklabium genellikle mevcuttur (1,6). Bizim olgumuzda, doğumda kollodion bebek görünümündeydi. Lameller iktiyozda görülen, deride, koyu gri veya kahverengi kalın lameller pullanma yoktu.

Deri dışı bulguların olması, ağır eritrodermi olması ve klinik seyrin süratle kötüleşmesi lameller iktiyozdan uzaklaştırıldı.

NLDH'nda alınan deri biyopsisinde hiperkeratoz, fokal parakeratoz, orta derece akantoz ve rete çıkıntılarının uzaması beklenen bulgulardır. Lipid damlaları bazal ve granüler keratinositlerde, epidermal langerhans hücrelerinde, fibroblastlarda, Schwann hücrelerinde, düz kaslarda ve ter bezlerinde görülebilmektedir, ancak kapiller endotelde görülmez (1). Histopatolojik olarak, parakeratoz ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu, NLDH'nda lameller iktiyozdan daha sık görülmektedir. Hastamızın bu ağır tablosuna rağmen deri biyopsisinde, daha önce literatürde bildirilen bazal ve suprabazal hücrelerde yağ damlacıkları saptanmadı. Hastamızda olduğu gibi klinik durum ile epidermisdeki lipid damlalarının varlığı arasında korelasyon olmayabileceği bildirilmiştir (2,7). NLDH'nda periferik kan yaymasında Jordan anomalisi olarak adlandırılan nötrofil ve eozinofillerde lipid vakuelleri görülmesi tanıya götüren en önemli ipucudur (1,7). Heterozigot taşıyıcılarda eozinofillerde lipid vakuelleri görülebilir (1). Bu nedenle tüm iktiyotik eritrodermilerde periferik kan yayması yapılmalıdır. Olgumuzun periferik kan yaymasında, vakuollü lökositler görüldü. Ancak olgumuzun anne ve babasında herhangi bir hastalık öyküsü yoktu ve eozinofillerde vakuolizasyon görülmedi.

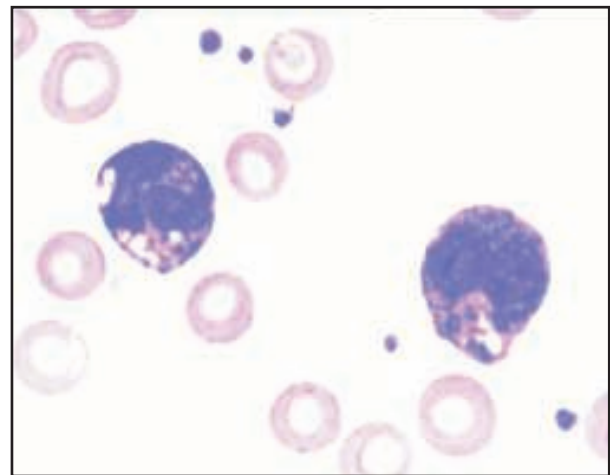
NLDH'nda deri dışı tutulum olmayabileceği gibi birçok sistem etkilenmesi de olabilir. NLDH'nda karaciğer %64, kas %61, santral sinir sistemi %30 ve dalak %24 oranında etkilenebilmektedir. Kas ve karaciğer enzim düzeyleri, orta derecede artmaktadır. Hastalarda kardiyak anomaliler, miyopati, oküler ve intestinal anomaliler, işitme kaybı, kısa boyluluk ve mikrosefali olabilmektedir (1,8). Santral sinir sistemi etkilenmesi sıklıkla orta ve ileri yaşlarda ortaya çıkmaktadır (9).

NLDH olanlarda ve heterozigot taşıyıcı olanlarda ABDH5 bölgesinde insersiyon, delesyon, splice-site ve nokta mutasyon gibi farklı mutasyonlar gösterilmiştir (1). ABDH5 geni 4. ekzonda bulunmaktadır ve esteraz/lipaz/tioesteraz subfamilyası ile türdeşlik gösteren yeni bir protein kodlamaktadır (4). Bu proteinin eksikliğinde, lameller granüllerin lipid metabolizmasındaki bozukluğuna bağlı olarak, epidermiste intraselüler olarak, lameller granüller ve lipid vakuelleri oluşabilmektedir (1,4). NLDH'nda lenfosit, makrofaj ve fibroblastlarda

yüksek miktarda triaçilgliserol gösterilmiştir. Burada triaçilgliserolden oluşan mono- veya diaçilgliserol döngüsünde anormallik olduğu veya uzun zincirli yağ asit katabolizmasında bir bozukluk olduğu kabul edilmektedir. Ayrıca ABDH5 ile lipid damlalarındaki triaçilgliserol yıkımını düzenleyen bir protein olan perilipin arasındaki etkileşimin bozulduğu belirtilmektedir (1). Hastamızda kromozom analizinde yapısal ve sayısal herhangi bir anomali saptanmadı. Ancak bildirilen mutasyon çalışılmamıştır.

Uzun zincirli yağ asidinden fakir diyetle beslenen ve orta zincirli yağ asidinden zengin diyetle beslenen NLDH olgularında, deri ve karaciğerde iyileşme olması, erken tanı ile sistemik tutulumun önlenebileceğini ve deri değişikliklerinin iyileşebileceğini düşündürmektedir (1).

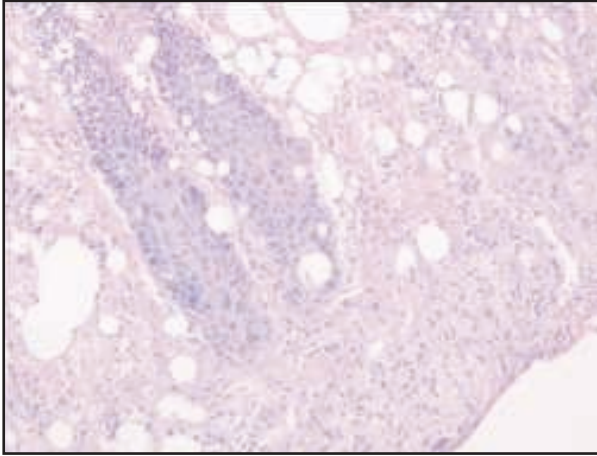
NLDH, klinik olarak heterojenite gösteren, konjenital iktiyoz ve vakuollü lökositler ile karakterize, ancak kollodion bebek gibi ağır klinik tablolara neden olabilen nadir bir sendromdur. İktiyozis olan olgularda basit bir laboratuvar yöntemi olan periferik kan yaymasının incelenmesi ile NLDH tanısı konulabilmektedir. Hastalığın değişik formlarının bilinmesi, erken tanı ve tedavi açısından önemlidir. Bu nedenle, konjenital iktiyoz olan bebeklerin periferik kan yayması incelenmeli ve ayırıcı tanıda NLDH düşünülmelidir.



Resim 1. Periferik yaymada lökositlerde vakuolizasyon (May-Grünwald, Giemsa, x1000)



Resim 2. Gövdede ve ekstremitelerin proksimalinde daha belirgin olan eritrodermi ve epidermal ayrılma



Resim 3. Deri biyopsisinde hiperkeratozis, akantozis, fokal epidermal ayrılma, dermal inflamasyon (Hematoksilen-Eozin, x200)

Kaynaklar

1. Pujol RM, Gilaberte M, Toll A, et al. Erythrokeratoderma variabilis-like ichthyosis in Chanarin-Dorfman syndrome. *Brit J Dermatol* 2005;153:838-841.
2. El-Kabbany Z, Elsayed SM, Rashad M, Tareff R, Galal N. Dorfman-Chanarin Syndrome in Egypt. *Am J Med Genet A* 2003; 121:75-78.
3. Srinivasan R, Hadzic N, Fishcer J, Knisely AS. Steatohepatitis and unsuspected micronodular cirrhosis in Dorfman-Chanarin syndrome with documented ABHDS mutation. *J Pediatr* 2004; 144:662-665.
4. Akiyama M, Sawamura D, Nomura Y, Sugawara M, Shimizu H. Truncation of CGI-58 protein causes malformation of lamellar granules resulting in ichthyosis in Dorfman-CHANARIN syndrome. *J Invest Dermatol* 2003; 121:1029-1034.
5. Al-Amro Al-Akloby OM, Al-Zayir AA. Clinico-epidemiological features of congenital nonbullous ichthyosiform erythroderma in eastern province of Saudi Arabia. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2004;18:659-664.
6. Akiyama M, Sawamura D, Shimizu H. The clinical spectrum of nonbullous congenital ichthyosiform erythroderma and lamellar ichthyosis. *Clin Exp Dermatol* 2003;28:235-240.
7. Wollenberg A, Geiger E, Schaller M, Wolff H. Dorfman-Chanarin syndrome in a Turkish kindred: Conductor diagnosis requires analysis of multiple eosinophils. *Acta Derm Venereol* 2000; 80:39-43.
8. Srebrnik A, Brenner S, Ilie B, Messer G. Dorfman-Chanarin Syndrome: Morphologic studies and presentation of new cases. *Am J Dermatopathol* 1998;20:79-85.
9. Hays AP, Miranda AF, Johnson W, Eastwood AB, Olarta M, Mayeux R, Dimarou S. 1976. Lipid myopathy and congenital ichthyosis: A new disorder, probably genetic. (Abstract) *J Neuropath Exp Neurol* 35:346.