

BÖLÜM 33

HYALİN FİBROMATOZİS SENDROMU

Abdurrahman ACAR ¹

GİRİŞ

Hyalin Fibromatozis ANTXR2 gen lokasyonu mutasyonu sonucu oluşan otozomal resesif bir hastalıktır. Oldukça nadir görülmektedir(1). Deri lezyonları, diş etlerinde düzensiz büyüme, kemik ve eklem tulumu ile birlikte sistemik tutulum da izlenir.Hastalığın isimlendirilmesi zaman içinde değişikliklere uğramıştır.

İlk olarak 1873'te Murray tarafından tanımlanmış ve Molluscum Fibrozum olarak literatüre kazandırılmıştır. Ancak Murray'ın tanımladığı bu vakalarda derinin diğer haylin depozit hastalılarını kapsayıp kapsamadığını bilmiyoruz (2). Daha sonra Drescher ve arkadaşları 1967 Juvenil Hyalin Fibromatozisi (JHF) (3), 1986 yılında Landing ve Nadorra İnfantil Sistemik Hyalinozisi(İSH) tanımladılar(4). 2003 yılında Nofal ve arkadaşları bu iki tanının aynı hastalığın iki ayrı varyantı olduğunu bildirmiş ve Hyalin Fibromatozis Sendromu (HFS) olarak isimlendirmişlerdir (5).

HFS de hyalin depozitlerin cilt, gingiva, eklem ve viseral organlara çökmesiyle klinik oluşturur. Hyalin fibröz dokunun anormal büyümesi bu dokularda yetmezliklere ve fonksiyon bozulmasına neden olur. Bu bulgular İnfantil Sistemik Hyalinozisi'te (İSH) hayatın ilk döneminde ortaya çıkmaya başlar ve fataldir. Hasta-

lar genellikle 2 yaşından önce kaybedilir. Buna karşılık Juvenil Hyalin Fibromatozis daha geç bulgu verir ve daha hafif seyreder.

Bu nadir hastalığın ortopedi kliniği açısından önemi, diğer metabolik depo hastalıkları ve genetik hastalıklar ile ayırıcı tanıya girmesidir.

PATOFİZYOLOJİ

Hyalin fibromatozisin histopatolojik bulguları tipiktir ve nerdeyse patognomiktir. Papiller ve retinaküler dermis tabakalarında bol miktarda eozonofilik granüller izlenir.Bunların yanında bol miktarda parçalanmış iğ şeklinde fibroblastlar görülür. Elektron mikroskopunda da benzer şekilde damarların etrafında ve ekstraselüler matrikste, fibrogranüler bantla dolu vezikül ve vokuoller izlenir.

Juvenil Hyalin Fibromatozis ve İnfantil Sistemik Hyalinoziste 4q21 geninde defekt olduğu bilinmektedir. Bu gen Capillary Morphogenesis Gene-2 (CMG-2) olarak isimlendirilmiş ve beyin dışındaki tüm dokularda tip 1 membran proteininin ekspresyonundan sorumlu olduğu gösterilmiştir.Scorbie ve arkadaşları, 2003 yılında bu genin aynı zamanda Şarbon toksini için reseptör olduğunu kanıtlayarak genin ismini Antrax Toxin Receptor-2 (ANTXR-2) olarak

¹ Uzm. Dr., SBÜ Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, dr.abdurrahmanacar@gmail.com

Aynı bulguları gösteren diğer hastalıklardan ayırıcı tanıyı yapmak önemlidir. Kronik ağrı ve kontrakte eklemlemlerle seyreden lizozomal depo hastalıkları ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulması gereken ilk hastalık grubudur. Bu grubun en önemli hastalıklarından biri olan Farber hastalığında eklem kontraktürü ve kronik ağrının yanında kognitif fonksiyonlarda bozukluk ve zeka geriliği görülür. İSH ı Farber dan ayıran semptom zeka geriliğidir. JHF ve İSH ta zeka normaldir.

Lokale JHF formları literatürde gösterilmiştir. Özellikle gecikmiş tanı lokalize perianal papüller HPV enfeksiyonu ile karıştırılabilir(14).

Bazı vakalarda serum İg G, albümin ve total protein seviyelerinde düşüklük gösterilmiştir (10,12,15).

İSH ta akciğerlerde hyalin depozit birikimine bağlı solunum semptomları görülür, ölüm tekrarlayan akciğer enfeksiyonları sonrası görülür.

TEDAVİ

Hyalin Fibromatozis Sendromu'nda spesifik bir tedavi bulunmamaktadır. Genelde semptomlara yönelik tedavi ve fizik tedaviyle hastanın yaşam konforu yükseltilmeye çalışılır.

Ağrı için non-steroid anti inflamatuvarlar, gabapentinler ve opiatlar kullanılabilir. Osteoporoz ve osteopenik kistlerin tedavisi için bifosfonatlar kullanılabilir. Eklem hareket açıklığını arttırmak için klasik fizik tedavi uygulanır.

Ciltteki papüller ve cilt altı nodüller cerrahi olarak eksize edilebilir. Cerrahiden daha fazla yarar görmek için ülserleşmenin başlamadığı erken dönem tercih edilmelidir. Cerrahi tedavi her zaman kesin tedavi değildir. Bu durumlarda lezyon içine steroid enjeksiyonu uygulanabilir. Eklemlemler için kapsülotomi geçici çözüm sağlayabilir, radyoterapi etkisizdir (12,16).

Gingival hiperplaziyi yavaşlatmak için iyi bir oral hijyen sağlanmalı, sık diş kontrolü yapılmalı, çürük dişler alınmalıdır. Gerekli durumlarda parsiyel ya da total gingivayektomi uygulanabilir.

SONUÇ

HFS oldukça nadir görülen bir hastalıktır. Ortopedistlerin çoğu meslek hayatları boyunca bu hastalıkla karşılaşamayacaktır. Bu tür hastalıklarda hastanın genetik analizinin yapılması ve ilgili branşlara danışılması asıl önemli konulardır. Uygulanacak tedaviler hastanın hayat konforunu arttırmaya yönelik olmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Lyra ALCO, Razo LM, Estrella RR, et al. Juvenile hyaline fibromatosis: an unusual clinical presentation. *Dermatol Online J.* 2019;25:13030/qt75082292. [PubMed]
2. Murray J. On three peculiar cases of molluscum fibrosum in children. *Med Chir Trans.* 1873; 56:235-238.
3. Drescher E, Woyke S, Markiewicz C, Tegi S. Juvenile fibromatosis in siblings (fibromatosis hyalinica multiplex juvenilis). *J Pediatr Surg.* 1967; 2:427-430.
4. Landing BH, Nadorra R. Infantile systemic hyalinosis: Report of four cases of a disease, fatal in infancy, apparently different from juvenile systemic hyalinosis. *Pediatr Path.* 1986; 6:55-79.
5. Nofal, A., Sanad, M., Assaf, M., Nofal, E., Nassar, A., Almokadem, S., ... Elmosalamy, K. (2009). Juvenile hyaline fibromatosis and infantile systemic hyalinosis: A unifying term and a proposed grading. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 61(4), 695-700.
6. Scobie HM, Rainey GJ, Bradley KA, Young JA. Human capillary morphogenesis protein 2 functions as an anthrax toxin receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003; 100:5170-5174.
7. El-Kamah GY, Fong K, El-Ruby M, Afifi HH, Clements SE, Lai-Cheong JE, Amr K, El-Darouti M, McGrath JA. Spectrum of mutations in the ANTXR2 (CMG2) gene in infantile systemic hyalinosis and juvenile hyaline fibromatosis. *Br J Dermatol.* 2010; 163:213-215.
8. Härter B, Benedicenti F, Karall D, Lausch E, Schweigmann G, Stanzial F, Superti-Furga A, Scholl-Bürgi S. Clinical aspects of Hyaline Fibromatosis Syndrome and identification of a novel mutation. *Mol Genet Genomic Med.* 2020 Jun;8(6):e1203. doi: 10.1002/mgg3.1203. Epub 2020 Mar 20. PMID: 32196989; PMCID: PMC7284039.
9. Bürgi, J., Kunz, B., Abrami, L., Deuquet, J., Piersigil-

- li, A., Scholl-Bürgi, S., ... van der Goot, F. G. (2017). CMG2/ANTXR2 regulates extracellular collagen VI which accumulates in hyaline fibromatosis syndrome. *Nature Communications*, 8, 15861.
10. Hammoudah SA, El-Attar LM. Infantile systemic hyalinosis: Report of two severe cases from Saudi Arabia and review of the literature. *Intractable Rare Dis Res*. 2016 May;5(2):124-8. doi: 10.5582/irdr.2016.01003. PMID: 27195198; PMCID: PMC4869580.
11. Xia L, Hu Y, Zhang C, Wu D, Chen Y. Juvenile hyaline fibromatosis: a rare oral disease case report and literature review. *Transl Pediatr*. 2021 Nov;10(11):3124-3129. doi: 10.21037/tp-21-169. PMID: 34976780; PMCID: PMC8649598.
12. Urbina F, Sazunic I, Murray G. Infantile systemic hyalinosis or juvenile hyaline fibromatosis? *Pediatr Dermatol* 2004;21:154-9.
13. Karaçal N, Gülçelik N, Yıldız K, Mungan S, Kutlu N. Juvenile hyaline fibromatosis: a case report. *J Cutan Pathol* 2005;32: 438-40.
14. De Rosa G, Tornillo L, Orabona P, D'Antonio A, Stabano S, Boscaino A. Juvenile hyaline fibromatosis. A case report of a localized form? *Am J Dermatopathol*. 1994; 16:624-627.
15. Keser G, Karabulut B, Oksel F, Calli C, Ustün EE, Akalin T, Koçanaoğulları H, Gümüdiş G, Doğanavşargil E. Two siblings with juvenile hyaline fibromatosis: Case Reports and Review of the Literature. *Clin Rheumatol*. 1999; 18:248-252.
16. El-Maaytah, M., Jerjes, W., Shah, P., Upile, T., Murphy, C., & Ayliffe, P. (2010). Gingival hyperplasia associated with juvenile hyaline fibromatosis: A case report and review of the literature. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 68(10), 2604–2608.