

Bir linyöz konjonktivit olgusu

A case of ligneous conjunctivitis

Hüsniye Esra Paşaoğlu, Gülzade Özyalvaçlı, Tülay Alpar Akçetin*, Erol Bozkurt, Kadir Eltutar*, Tiraje Celkan**

Sağlık Bakanlığı İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

**Sağlık Bakanlığı İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye*

***İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Onkoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye*

Özet

Linyöz konjonktivit idiyopatik membranöz konjonktivit nadir görülen bir şeklidir. Tip 1 plazminojen eksikliğine bağlı olarak özellikle tarsal konjonktivada, fibrinden zengin, "odunsu", tekrarlayan, yalancı zarımsı lezyonların gelişimi ile kendini gösterir. Konjonktiva dışında ağız boşluğu, üst sindirim sistemi, trakeobronşiyal ağaç gibi diğer müköz zarlar da tutulabilir. Küçük travma sonucu hasarlı mukoza gelişen fibrin örtüsünün plazminojen eksikliğine bağlı olarak yıkımında kusur vardır. Otozomal çekinik geçiş tanımlanmasına rağmen çoğu olgu sporadiktir. Genellikle süt çocukları ve çocuklar etkilenmiştir, ancak hastalık herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir. Dört yaşındaki erkek hasta sol üst tarsal konjonktivada, irise uzanan pembe-kırmızı renkte zarımsı lezyon varlığı nedeniyle Göz Hastalıkları Kliniği'ne başvurmuştur. Çıkarılan örneğin histopatolojik incelemesi linyöz konjonktivit ile uyumlu bulunmuş ve tanı biyokimyasal olarak hastada plazminojen düzeyinin belirgin olarak düşük olmasıyla da desteklenmiştir. Topikal prednizolon asetat ve siklosporin tedavisine başlanmış ancak bir ay sonra lezyon yinelemiştir. Hematoloji konsültasyonu ile hastaya sistemik ve topikal taze donmuş plazma tedavisi uygulanmıştır. Olgu klinik-histopatolojik özellikleri ve taze donmuş plazma tedavisine verdiği olumlu yanıt açısından literatür bilgileri eşliğinde tartışılmıştır. (*Türk Ped Arş 2012; 47: 130-3*)

Anahtar sözcükler: Linyöz konjonktivit, plazminojen eksikliği

Summary

Ligneous conjunctivitis is a rare form of idiopathic membranous conjunctivitis. It occurs with type 1 plasminogen deficiency and characterized by the development of firm, fibrin-rich, woody-like, recurrent pseudomembranous lesions mainly on the tarsal conjunctiva. It may occurs in oral cavity, tracheobronchial tree, upper gastrointestinal tract and other mucous membrans, too. Due to the plasminogen deficiency, destruction of trauma induced fibrin plaque is defected. Although autosomal recessive inheritance is described, most of the cases are sporadic. Generally it develops during infancy and childhood, but can occurs at any age. Four year old male infant is introduced to Ophthalmology department with pink to red membranous lesion on his left eye extending from conjunctiva to the iris. Histopathologic evaluation of excised material is compatible with ligneous conjunctivitis and diagnosis is confirmed with significant decreased level of plasminogen in the case. Although topical prednisolone and cyclosporin treatment lesion recurs. The patient is consulted to a haematologist and systemic and topical fresh frozen plasma (FFP) are applied. The case is discussed in the manner of its histopathologic features and good response to FFP treatment in accompanion with literature. (*Turk Arch Ped 2012; 47: 130-3*)

Key words: Ligneous conjunctivitis, plasminogen deficiency

Giriş

Linyöz konjonktivit (LK) terimi ilk defa 1933'te Borel tarafından, gözde esas olarak üst tarsal konjonktiva, daha az olarak da alt göz kapağı ve bulber konjonktivada fibrinden zengin "odunsu" yalancı zarımsı lezyonların gelişimi ile ortaya

çıkan kronik, çift taraflı, tekrarlayıcı konjonktivit nadir bir şeklini tanımlamak için kullanılmıştır. Tip 1 plazminojen yetersizliğine bağlı olarak gelişir ve konjonktiva dışında diğer müköz zarları da tutan sistemik bir hastalık şeklinde karşımıza çıkabilir (1,2).

Otozomal çekinik geçiş tanımlanmasına rağmen tek başına ortaya çıkan olgular bildirilmiştir. Tip 1 plazminojen yetersizliği

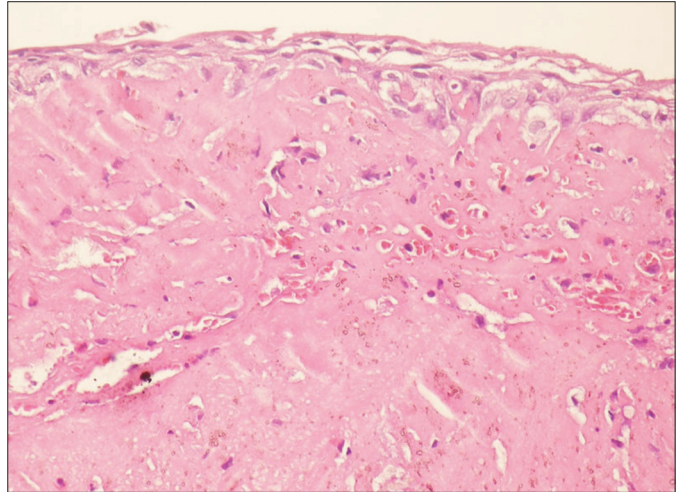
plazminojen genindeki homozigot ya da bileşik heterozigot mutasyonlarla ilişkili bulunmuştur (2-4). Bu mutasyonlar fibrinolitik sistemin anahtar unsuru olan plazminojenin hızlı yıkımına yol açmaktadır; böylece yara iyileşmesi esnasında oluşan geçici fibrin matriksinin eritilmesi plazminojen eksikliği nedeniyle gerçekleşmemektedir. Bu fibrin birikimleri küçük epitelyum altı kitleler halinde birikerek mukozada ülserlere neden olmakta ve sonunda doku hasarı ve fibrin birikimi şeklinde kısır bir döngü oluşmaktadır (4,5). Burada dört yaşında erkek hastada üst tarsal konjonktiva yerleşimli linyöz konjonktivit olgusu sunulmuştur.

Olgu

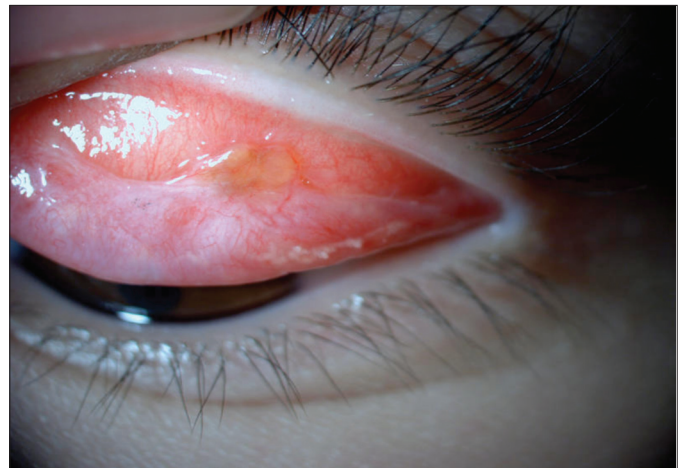
Dört yaşındaki erkek hasta su çiçeği enfeksiyonu sonrasında ortaya çıkan, sol üst göz kapağında pembe kırmızı renkli zarımsı lezyon nedeniyle Göz Hastalıkları Kliniği'ne başvurdu (Resim 1). Hastadan daha önce iki kez özel bir hastanede göz kapağından zar alındığı, çıkarılan örneğin histopatolojik incelemesinin yapılmadığı öğrenildi. Genel anestezi altında çıkarılan lezyon Patoloji Kliniği'ne gönderildi. Makroskopik incelemede 0,6x0,3x0,3cm ölçülerinde parlak pembe renkli, sertçe kıvamlı, düzgün yüzeyle lezyon görüldü. Histopatolojik incelemede yer yer hasarlı görünümde olan yüzey epitelinin hemen altında oldukça kalın, çıkacak, eozinofilik fibrinoid bir maddeye rastlandı (Resim 2). Diğer alanlarda aktif kronik enflamasyon ve odaksal hiyalinizasyon vardı. Amiloid açısından yapılan histokimyasal çalışmada Kongo ve Krezil viyole boyamaları (-) bulundu. Bu biriken madde fibrin olarak değerlendirildi. Bu arada Göz Hastalıkları Kliniği ile temasa geçilerek hastanın plazminojen düzeylerine bakılması istendi. Serbest plazminojen düzeyi düşük (16 mg/dl) bulununca olguya klinik, histopatolojik ve biyokimyasal bulgularla linyöz konjonktivit tanısı koyuldu. Anne ve babanın plazminojen düzeylerine de bakıldı, normal sınırlar içinde (anne:74 mg/dL, baba: 76 mg/dL) bulundu. Hastanın diğer müköz zarlarında benzer başka lezyonlara rastlanmadı, sistemik muayenede patolojik bir bulgu saptanmadı. Hastaya Göz Hastalıkları Kliniği'nde prednizolon asetat %1'lik damla (4x1) ve siklosporin %0,05'lik damla (2x1) verilerek izleme alındı. Bir ay sonra lezyonun tekrarlaması üzerine olgu Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Anabilim Dalı'na danışıldı. Birimin önerisi ile taze donmuş plazma (TDP) (15 ml/kg) damardan enfüzyon tek doz halinde uygulandı. Ayrıca TDP'den 5'er ml'lik enjektörlere çekilerek -18 °C'de saklanan topikal formda TDP hazırlandı ve topikal TDP (4x1ml/gün) ve %1'lik siklosporin damla (2x1) tedavisine başlandı. Tedavi ile zar küçüldü ancak bir ay sonra tekrarladı. Bunun üzerine sistemik TDP (15 ml/kg) tek doz ve topikal TDP (4x1), siklosporin %1'lik damla (2x1) olmak üzere yeniden uygulandı. Tedavi sekiz ay devam etti. Zar çok küçüldü ve yeni zar gelişimi gözlenmedi (Resim 3).



Resim 1. Üst göz kapağı konjonktivasında yerleşen parlak pembe renkli zarımsı kitle



Resim 2. Epitel altında birikim gösteren, eritrositler ve enflamatuar hücreler içeren amiloid benzeri fibrinoid madde (HEX200)



Resim 3. Sistemik ve topikal taze donmuş plazma tedavisi ile belirgin gerileme saptanan lezyonun son görünümü

Tartışma

Linyöz konjonktivit idiyopatik membranöz konjonktivitin nadir görülen bir şeklidir. Dünya üzerinde 100'ün üzerinde olgu bildirilmiştir ancak gerçek sıklığı bilinmemektedir (3). İlk kez 1847'de Biussou tarafından tanımlanmış, linyöz konjonktivit terimi ise 1933'te Borel tarafından kullanılmıştır (1). Benzer lezyonlar diğer müköz zarlarda da oluşabildiğinden Mingers ve ark. (1) psödomembranöz hastalık terimini önermişlerdir. Gerçek etioloji bilinmemektedir, ancak yerel hasar, enfeksiyonlar ve cerrahi girişimlerle ilişkili bulunmuştur (2,3). Linyöz konjonktiviti çoğu olgu tek başına olmasına rağmen ailesel olgular da bildirilmiştir. Ailesel olgular otozomal çekinik geçiş gösterir. İlk kez 1994'te Mingers ve ark. (6) bu hastalığın kalıtsal Tıp 1 plazminojen eksikliğine bağlı olarak geliştiğini göstermiştir. 1997'den beri Schuster ve ark. (2) linyöz konjonktiviti hastalarda plazminojen geninde homozigot ve bileşik heterozigot mutasyonların sık olduğunu göstermişler ve bu da hastalığın otozomal çekinik geçişini doğrulamıştır. Olgumuzda hastanın anne ya da babasında plazminojen eksikliği saptanmamış olması, yakın akrabalarında benzer lezyonların olmaması olgumuzun genetik geçişli olmadığını düşündürmektedir.

Başlangıçta göz yaşarması, konjonktivada kızarıklık ve mukopürülan akıntı şeklinde bulgu verir, daha sonra göz kapığı iç yüzeylerinde sarı-beyaz ya da pembe renkte, odunsu sertlikte yalancı zarlar gelişir. Yerel çıkarılmasından sonra yineleyebilir. Çoğu olguda süt çocukları ve çocuklar etkilenmiştir ancak hastalık herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir (2,7,8). Olgumuzda su çiçeği enfeksiyonu sonrası ortaya çıkan lezyon çıkarıldıktan kısa süre sonra tekrarlamıştır.

Olguların %51'inde her iki göz etkilenmiştir. Olguların %26-30'unda damarlanma, skarlaşma, keratomalasi ve korneal delinme sonucu körlüğe yol açabilen korneal tutulum söz konusudur (2,8). Linyöz konjonktiviti hastalarda ağız mukozası (özellikle gingiva) (9,10), dişi üreme sistemi (4,11), kulak (12), üst sindirim sistemi (2), böbrek (2) hatta deri (13) tutulumu bildirilmiştir. Olgumuzda diğer gözde, korneada ve göz dışında başka bir organda tutulum saptanmamıştır.

Yalancı zarların histopatolojik incelemesinde incelenmiş ya da bozulmuş epitel altında amorf hiyalin benzeri madde ve lenfositler, plazma hücreleri ve granülositlerin eşlik ettiği granülasyon dokusu gelişimi görülmektedir. Amorf hiyalin benzeri eozinofilik madde amiloide benzer, ancak Kongo kırmızısı ve Krezil viyole gibi amiloid boyaları negatiftir. Fibrin, albümin ve immünglobülinler (özellikle IgG) gibi plazma proteinlerini içerdiği gösterilmiştir (14). Olgumuzda da histopatolojik olarak aynı morfolojik görünüm vardı, amiloid boyaları negatif bulunmuştu.

Yalancı zarların oluşumunda temel olarak; mekanik hasarı izleyerek plazma proteinlerinin damar dışına çıkması ve hızlı fibrin (ojen) pıhtılaşması rol almaktadır. Bu fibrinden zengin pıhtı hasarlı doku alanında hemostazı sağlar ve yüzeyde geçici bir matriks oluşturur. Normal yara iyileşmesinde fibrin matriks

daha sonra yayılan enflamatuar hücrelerin aktivasyonu ile granülasyon dokusuyla yer değiştirir, granülasyon dokusunun yerini ise en sonunda bağ dokusundan zengin ikincil matriks alır. Fibrinden zengin hücre dışı matriksin yıkımında plazmin rol alır. Granülasyon dokusunun yıkımı plazminojen aktivatör sistemi ve matriks metalloproteinazlara (MMPs) bağımlıdır. Linyöz konjonktiviti hastalarda müköz zarlarda yara iyileşmesi bozulmuş olup granülasyon dokusu oluşumu evresinde durmuş gözükmektedir. Yalancı zarların temel bileşeni fibrin (ojen) dir bu da plazmin aracılı hücre dışı fibrinolitik eksikliğini göstermektedir (1,2). Antifibrinolitik bir ilaç olan traneksamik asid alan bir hastada konjonktivada yalancı zarların gelişmesi de linyöz konjonktivitin patojenezinde plazminojen eksikliğini desteklemektedir (15).

Linyöz konjonktivite kendiliğinden gerileme nadirdir. Hipoplazminojenemi güçlü bir etiolojik etmen olduğundan böyle olgularda zar gelişimini önlemek için cerrahi girişimlerden mümkün olduğunca kaçınmalıdır (2,3). Olgumuzda da cerrahi eksizyondan kısa süre sonra lezyon yeniden ortaya çıkmıştır. Bir çok bölgesel tedavi şekilleri uygulanmasına rağmen sonuçlar çoğunlukla umut kırıcıdır. İmmünsüpresif bir ilaç olan siklosporin A yerel olarak topikal kortikosteroidlerle birlikte kullanıldığında sistemik yan etkileri olmaksızın, cerrahi olarak çıkarıldıktan sonra tekrarların sıklığını ve şiddetini azaltmaktadır (2). Olgumuzda lezyon çıkarıldıktan sonra siklosporin damla tedavisine başlanmış ancak bir süre sonra yeniden zar gelişmiştir. Son yıllarda Watts ve ark. (16) taze donmuş plazmadan hazırlanan topikal plazminojen tedavisi ile linyöz konjonktiviti üç hastanın ikisinde zarların tamamen ortadan kalktığını, birinde belirgin küçülme olduğunu gözlemlemişlerdir. Bu tedavi zarları yumuşatarak ortadan kalkmasını kolaylaştırmaktadır ancak maliyeti oldukça yüksektir. Taze donmuş plazmadan hazırlanan topikal taze donmuş plazma tedavisi ile umut verici sonuçlar elde edilmiştir (17). Bizim olgumuzda da bu tedaviyle zarlarda belirgin küçülme saptanmış, yeni zar oluşumu görülmemiştir. Yavaş salımlı plazminojen preparatları ile yerine koyma tedavisi ve gen tedavisi gelecekte belki de bu hastalar için kesin tedavi olanağı sağlayacaktır (2).

Kaynaklar

- Rodriguez-Ares MT, Abdulkader I, Blanco A, et al. Ligneous conjunctivitis: a clinicopathological, immunohistochemical, and genetic study including the treatment of two sisters with multiorgan involvement. *Virchows Arch* 2007;451:815-21.
- Schuster V, Seregad S. Ligneous conjunctivitis. *Surv Ophthalmol* 2003;48:369-88.
- Rahman I. A seven month old baby with a right sticky eye. *Dig J Ophthalmol* 2006;12.
- Lotan TL, Tefs K, Schuster V, et al. Inherited plasminogen deficiency presenting as ligneous vaginitis: a case report with molecular correlation and review of the literature. *Hum Pathol* 2007;38:1569-75.
- Tefs K, Gueorguieva M, Klammt J, et al. Molecular and clinical spectrum of type 1 plasminogen deficiency: a series of 50 patients. *Blood* 2006;108:3021-6.
- Mingers AM, Heimburger N, Zeitler P, Kreth HW, Schuster V. Homozygous type 1 plasminogen deficiency and. *Semin Thromb Hemost* 1997;23:259-69.

7. Girard LJ, Veselinovic A, Font RL. Ligneous conjunctivitis after pingueculae removal in an adult. *Cornea* 1989;8:7-14.
8. Hidayat AA, Riddle PJ. Ligneous conjunctivitis. A clinicopathologic study of 17 cases. *Ophthalmology* 1987;94:949-59.
9. Günhan O, Günhan M, Berker E, Gürkan CA, Yıldırım H. Destructive membranous periodontal disease (Ligneous periodontitis). *J Periodontol* 1999;70:919-25.
10. Scully C, Gokbuget AY, Allen C, et al. Oral lesions indicative of plasminogen deficiency (hypoplasminogenemia). *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001;91:334-7.
11. Kayıkcıoğlu F, Bulbul D, Celiker S, Kucukali T. Ligneous inflammation of the cervix: a case report. *J Reprod Med* 2005;50:801-4.
12. Hyden D, Latkovic S, Brunk U, Laurent C. Ear involvement in ligneous conjunctivitis: a rarity or an under-diagnosed condition? *J Laryngol Otol* 2002;116:482-7.
13. Chowdhury MM, Blackford S, Williams S. Juvenile colloid milium associated with ligneous conjunctivitis: report of a case and review of the literature. *Clin Exp Dermatol* 2000;25:138-40.
14. Eagle RC Jr, Brooks JS, Katowitz JA, Weinberg JC, Perry HD. Fibrin is a major constituent of ligneous conjunctivitis. *Am J Ophthalmol* 1986;101:493-4.
15. Diamond JP, Chandna A, Williams C, et al. Tranexamic acid-associated ligneous conjunctivitis with gingival and periteneal lesions. *Br J Ophthalmol* 1991;75:753-4.
16. Watts P, Suresh P, Mezer E, et al. Effective treatment of ligneous conjunctivitis with topical plasminogen. *Am J Ophthalmol* 2002;133:451-5.
17. Gürlü VP, Demir M, Alimgil ML, Erda S. Systemic and topical fresh-frozen plasma treatment in a newborn with ligneous conjunctivitis. *Cornea* 2008;27:501-3.