

Asztmával társult felnőttkori periokuláris xantogranulóma – Esetismertetés

TÓTH-MOLNÁR EDIT¹, CSOMA ZSANETT², VARGA ERIKA², FACSKÓ ANDEA¹

¹Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szemészeti Klinika, Szeged (igazgató: Prof. Dr. Facskó Andrea egyetemi tanár)

²Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika (igazgató: Prof. Dr. Kemény Lajos egyetemi tanár)

A szerzők egy asztmával társult felnőttkori periokuláris xantogranulómás nőbeteg esetét ismertetik, valamint összefoglalják az igen ritka kórképcsoport legfontosabb jellegzetességeit.

A fiatal nőbeteg első terhessége idején észlelte mindkét felső és bal alsó szemhéjának progrediáló duzzanatát, tapintható granulómás elváltozások diffúz megjelenését, a terület sárgás-narancsos elszíneződését. A klinikai kép valamint a biopszia során nyert szövetminták hisztológiai-immunhisztokémiai vizsgálata megerősítette az asztmával társult felnőttkori xantogranulóma diagnózisát. Intralézionális triamcinolon-acetonid infiltrációs kezelés indult, amelynek hatására a beteg állapota (szubjektív panaszai, valamint az objektív klinikai kép) jelentősen javult. A nőbeteg gyermeke bőrgyógyászati elváltozással, diffúz palmoplantáris keratodermával született. A családtagok részletes genetikai vizsgálata új információval szolgálhat a két ritka kórkép genetikai hátteréről. A szerzők felhívják a figyelmet egy igen ritkán látható, ismeretlen etiológiájú és genetikai hátterű kórképre, hangsúlyozzák a betegek hosszú távú szemészeti és hematológiai követésének szükségességét.

Adult onset asthma and periocular xanthogranuloma – Case report

Authors report a rare case of a young adult female patient with asthma bronchiale and periocular xanthogranuloma and summarize the characteristic features of xanthogranulomas involving the periocular region as well.

The young woman noticed progressive swelling, formation of subcutaneous nodules and yellow-orange discoloration of her upper eyelids and left lower eyelid during her first pregnancy. Histopathological and immunohistochemical examinations of the biopsy specimens verified the diagnosis of periocular xanthogranuloma. Local treatment with intralesional triamcinolone-acetonide was initiated which resulted in considerable improvement of subjective signs and objective symptoms. The patient's child was born with diffuse palmoplantar keratoderma. Detailed genetic examination of the family members may result in new information of the genetic background of these rare diseases.

This case highlights an uncommon disease with unknown etiology and genetics. The necessity of life-long ophthalmological and haematological follow-up must be emphasized in case of adult periocular xanthogranulomas.

KULCSSZAVAK

felnőttkori periokuláris xantogranulóma, asztma

KEYWORDS

adult periocular xanthogranuloma, asthma

Az orbita, illetve a szemhéj szöveteinek felnőttkorban kialakuló xantogranulomás elváltozásai igen ritkán előforduló, ismeretlen etiológiájú kórképek. A betegségecsoportra, amely négy különböző kórképet foglal magában (felnőttkori xantogranuloma, asztmával társult felnőttkori xantogranuloma, nekrobiotikus xantogranuloma, Erdheim–Chester-betegség), nagyfokú heterogenitás jellemző (1, 2, 6, 7, 15, 19). Egyes kórformák csak a periokuláris régió bőrét és szubkután szöveteit érintik, míg más esetekben akár az életet veszélyeztető szisztémás elváltozások alakulhatnak ki. A kórformák közös jellemzője a szövettani vizsgálattal igazolható non-Langerhans-sejtes hisztiocitózis habos hisztiocitákkal, jellegzetes Touton-féle óriássejtekkel, különböző mértékű fibrózissal, bizonyos esetekben nekrozissal (14). Jelen közleményünkben egy asztmával társult felnőttkori periokuláris xantogranulomás nőbeteg esetét ismertetjük, valamint összefoglaljuk a kórképcsoport legfontosabb jellegzetességeit.

ESETISMERTETÉS

Az 1984-ben született nőbeteg első terhessége idején, 2010 nyarán észlelte, hogy mindkét oldalon a felső szemhéj-szemgödör bemenet környéke narancsos színezetűvé vált és kis mértékben diffúzan megduzzadt. Más intézetben szemészeti vizsgálat történt, diagnózis azonban nem született. Szemészeti tüneteinek megjelenése előtt 2 évvel, 2008 folyamán a betegnél asztma bronhiálét diagnosztizáltak, ami miatt időszakosan bronhodilatátor és szteroid inhalációs terápia válik szükségessé. Szülését követően szemészeti tünetei fokozatosan progrediáltak, a felső szemhéjak egyre fokozódó duzzanata mellett a tünetek a bal alsó szemhéjon is megjelentek. Az elváltozás fájdalommentes volt, a beteg látásélességében változást nem tapasztalt. Klinikánkon való jelentkezésének idején, 2013 márciusában mindkét felső, valamint a bal alsó szemhéj-orbitabe-

menet környéke kifejezetten duzzadt volt, a lágyszövetekben számos granulomatózus elváltozás volt tapintható. Mindkét felső szemhéjon xantelazmák voltak láthatóak, a szemhéjak bőre narancsszínűen áttetsző volt (1. A, 1. B ábra). Részletes szemészeti vizsgálat történt, amely intraokuláris kóros elváltozást nem tárt fel. A vezetett szemmozgások szabadok voltak, a beteg diplopiát nem jelzett, bár a szemrés nyitása a preszeptális-periokuláris szövetek vastagsága miatt részlegesen korlátozott volt. Orbita MRI-vizsgálat történt, amely intrakonális illetve retrookuláris kóros eltérést nem talált, mindkét oldalon a felső szemhéj-preszeptális régió-orbitabemenet diffúz, nem körülírt szövetszaporulatát írta le (2. ábra). Mindezek alapján felmerült az asztmával társult felnőttkori periokuláris

xantogranuloma diagnózisa. Feltevéssünk megerősítésére a szemöldökív alsó-laterális területén történt behatolásból szövettani vizsgálatok céljára mintavétel történt. Az eltávolított szövetminták a SZTE Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika Szövettani Laboratóriumában kerültek feldolgozásra. Az ödémásan fellazult szövetekben nagyszámú, habos plazmájú, zsírcseppeket tartalmazó xantóma sejtek és elszórtan Touton-féle óriássejtek helyezkedtek el. Diffúzan kevés, gócosan tüszőszerű halmazokat alkotó, részben perivaszkuláris mononukleáris beszűrődés is megfigyelhető volt. Immunhisztokémiailag a habos plazmájú hisztiociter sejtek CD 68 pozitívak, S100 protein és CD1a negatívnak bizonyultak (3. A, 3. B, 3. C, 3. D ábra). A szövettani vizsgálat megerősítette a klinikai

1. A ábra: Jobb oldali periokuláris régió képe a beteg klinikánkon való első jelentkezésekor



1. B ábra: Bal oldali periokuláris régió képe a beteg klinikánkon való első jelentkezésekor



2. ábra: T₁ súlyozott orbita MRI-felvétel: a szemhéjak-preszeptális régió szöveti mindkét oldalon vaskosak, granulomatózus elváltozásokkal infiltráltak. Az intrakonális és retrobulbáris tér patológiás eltérés nélküli



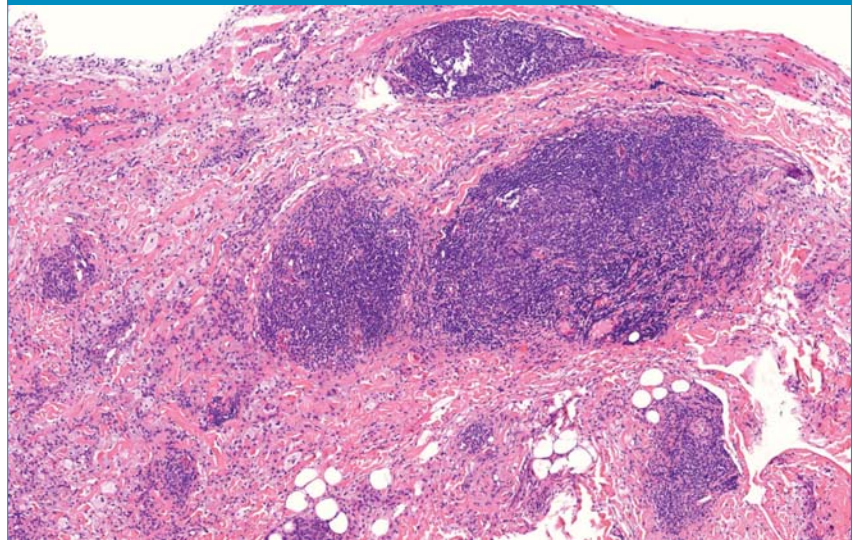
kép alapján felállított iránydiagnózist, a periokuláris xantogranulómát. A diagnózis felállítása után a beteg hematológiai vizsgálatát kezdeményeztük, amely kóros vérképzőszervi eltérést nem tárt fel. A beteg máj- és vesefunkciós értékei, kvalitatív és kvantitatív vérképe, vér zsírsav paraméterei normál tartományban voltak. A beteg beszámolt róla, hogy 2010 őszén gyermeke bőrgyógyászati elváltozással született. A kisgyermek bőrgyógyászati vizsgálata során kétoldali, szimmetrikus, élesen körülírt, vaskos, fisszurált, sárgás, viaszos jellegű, eritémás szegéllyel határolt hiperkeratózis volt megfigyelhető a tenyerek és talpak területén (4. ábra). A klinikai kép megerősítette a más intézetben korábban felállított diffúz palmoplantáris keratoderma diagnózisát. Tekintet a palmoplantáris keratoderma bizonyos formáinak hátterében azonosított genetikai eltérésekre, mind a szülő (betegünk és az édesapa), mind a gyermek részletes genetikai vizsgálata állapíthatja meg a két ritka kórkép közötti esetleges összefüggést. A diagnózis felállítása után terápiás tervet készítettünk. Tekintettel a betegség igen ritka voltára, a szakirodalomban eseteírásokat vagy esetsorozatokat találhatunk, konszenzusos terápiás ajánlások nélkül. A szisztémás kortikoszteroidok, citotoxikus szerek és alacsony dózisu irradiáció

mellett néhány beteg esetében leírták hosszú hatású szteroiddal történő intralézionális infiltráció hatásosságát is (4, 5, 8, 15). A beteg beszámolt róla, hogy asztmájának progressziója miatt szülését követően két hónapig szisztémás szteroid kezelésben részesült, ami alatt szemészeti tünetei ugyan javultak, de a gyógyszeresedés

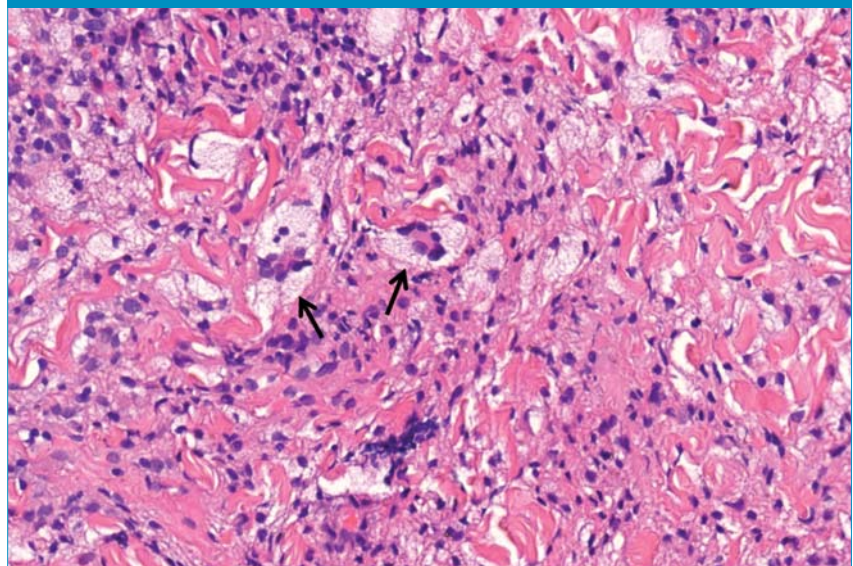
befejezése után jelentős mértékben progrediáltak. Figyelembe véve a beteg fiatal (reproduktív) életkorát, a hematológiai eltérések hiányát, valamint az előzőekben említett anamnesztikus szisztémás szteroid kezelés hatását, a beteg részletes felvilágosítása után, vele egyeztetve intrapalpebrális szteroid kezelés mellett dön-

3. ábra (A, B, C, D): Az incíziós biopszia során nyert szövetminta hisztopatológiai képei.

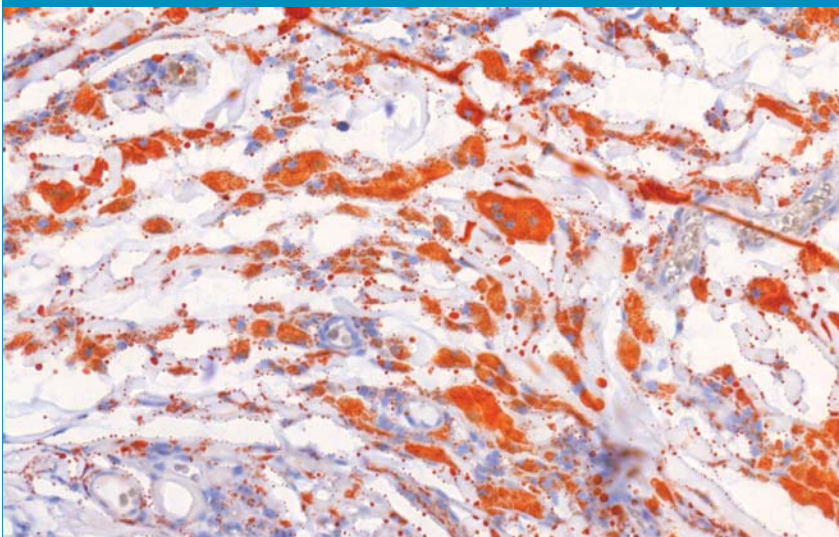
3. A: A kötő-, zsír- és harántcsíkolt izomszövetben nagyszámú habos plazmájú, zsírcseppeket tartalmazó xantomasejt és gócos, tüszőszerű halmozatot alkotó, részben perivaszkuláris mononukleáris beszűrődés látható (hematoxilin-eozin festés)



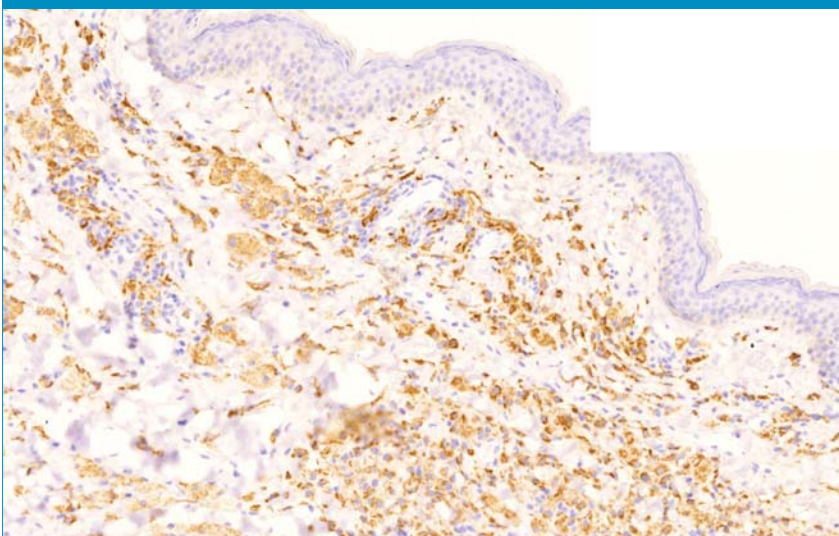
3. B ábra: A xantomasejtek között elhelyezkedő Touton-féle óriássejtek (nyilakkal jelölve, hematoxilin-eozin festés)



3. C ábra: Zsírnemű anyag a xantómasejtekben és az óriássejtekben (Oil-red-O festés)



3. D ábra: Immunhisztokémiailag CD68 pozitív xantómasejtek (sötétbarna szín) és óriássejtek az irhában, a kötőszöveti rostok között



töttünk. Négy-ötthetente az érintett területre (jobb felső szemhéj, bal alsó és felső szemhéj) elosztva egy alkalommal összesen 2 ml triamcinolon-acetonid (40 mg/ml) oldatot infiltrálunk. Jelen közlemény publikálásáig öt alkalommal történt injekciós kezelés, amelynek hatására a szemhéj-orbitabemenet környékének ödémája igen jelentős mértékben csökkent, a szubkután diffúzan tapintható granulómás csomók csaknem felszívódtak, a beteg a szemrés nyitásának illetve a szemmozgásoknak nagyfokú könnyítette válásáról számol be (5. ábra).

MEGBESZÉLÉS

1987-ben a Histiocita Társaság munkacsoportja (Histiocyte Society Writing Group) a histiocitózis eltéréseket három csoportra osztotta (9). Az I. csoportba a Langerhans-sejtes histiocitózis-histiocitózis X betegség-spektrum kerül, II. osztályba sorolták a non-Langerhans-sejtes mononukleáris fagociták okozta kórképeket, míg III. csoportba kerültek a malignus fibrózus histiocitózisok. A felnőttkori periokuláris xantogranulómák a II. csoportba tartozó kórképek. Ezen

csoporton belül négy további kórfomat különböztetünk meg, amelyek lefolyásukban, prognózisukban ugyan igen jelentősen különböznek egymástól, azonban bizonyos esetekben a határvonal nem éles, az alábbiakban részletezendő kórképfarmák között átfe-dések lehetségesek.

Az izolált felnőttkori periokuláris xantogranuloma esetében szisztemás érintettség nincs (13).

A nekrobiotikus xantogranuloma esetében a betegségcsoport többi kórfarmájához hasonló bőr-, és szubkután elváltozások láthatóak, ezek a léziók azonban ulcerálódásra és intenzív hegesedésre hajlamosak (2). Gyakori szisztémás eltérésként paraproteinémia, mieloma multiplex, limfoproliferatív betegségek alakulhatnak ki.

A felnőttkori xantogranulómák leg-súlyosabb formája az Erdheim-Chester-betegség, amelyben a periokuláris szövetek érintettsége mellett súlyos belső szervi progresszív fibroszklerózis (mediasztinum, pleura, perikardium, retroperitoneum, csont) alakul ki. A terápiás próbálkozások ellenére a betegség gyakran letális (1).

4. ábra: Periokuláris xantogranulómás betegünk kezelés előtti képe diffúz palmoplantáris keratodermás gyermekével



5. A ábra: Jobb oldali periokuláris régió képe 5 alkalommal adott triamcinolon-acetonid injekció után



5. B ábra: Bal oldali periokuláris régió képe 5 alkalommal adott triamcinolon-acetonid injekció után



1993-ban *Jakobiek és munkatársai* hat felnőttkori asztmával társult periokuláris xantogranulómás esetet ismertettek, önálló entitásként definiálva a két kórkép együttes előfordulását (10). 2006-ban jelent meg egy összefoglaló közlemény *Sivak-Callcott és munkatársai* tollából, amelyben az irodalomban 1966 és 2005 között fellelhető 137 felnőttkori periokuláris xantogranulómás esetet összegezték és a részletes leírások alapján reklasszifikálták (17). A szerzők 21 asztmával társult felnőttkori periokuláris xantogranulómás esetet verifikáltak. Az azóta eltelt években 1-1 esetleírással találkozhatunk, az eddig közölt összes esetszám 30 alatti (3, 12, 18). Néhány betegnél leírták

különböző hematológiai diszkráziák (anémia, trombocitopénia, eozinofília) kialakulását is.

Betegünk esetében az esetleírás fejezetben részletezett okok miatt intralézionális szteroid kezelést indítottunk, amelynek hatására jelentős javulást tapasztaltunk. A következő hat hónapban a kezeléseket kéthavonkénti gyakorisággal terveztük, majd a klinikai képtől függően alkalmasszerűen. A lokális kezelés alkalmazásával elkerülhetőek a szisztémásan adott szteroid és citotoxikus anyagok, valamint az irradiáció jól ismert súlyos mellékhatásai, figyelni kell azonban az esetleges helyi szövödményekre (zsír atrofia, szemnyomás-emelkedés). Külön kiemelendő a beteg szoros, hosz-

szú távú szemészeti és hematológiai követésének szükségessége. A felnőttkori periokuláris xantogranulóma kórlefolyása során bármikor előfordulhatnak relapszusok, így betegünk esetében sem zárhatjuk ki, hogy a későbbiekben szisztémás kezelés válik szükségessé.

Betegünk szemészeti tünetei az első terhessége idején kezdődtek, gyermekénél újszülött korban észlelték a tenyerek és talpak kóros elszarusodását. A palmoplantáris keratoderma heterogén betegségecsoport számos klinikai fenotípussal és változatos öröklődésmenettel (16). A kórképek csoportosítása számos klasszifikáció alapján lehetséges, alapvetően hereditér és szerzett formákat különböztethetünk meg. Az örökletes formák palmoplantáris megjelenésüket tekintve lehetnek diffúzak, fokálisak vagy punctáltak. Jelentkezhetnek izolált bőrtünetként – leggyakoribb a Vörner-típusú epidermolitikus palmoplantáris keratoderma, amely autoszomális domináns öröklődésmenetű –, más formák érinthetnek egyéb szerveket is (11). Tekintettel arra, hogy a kórkép hisztopatológiai sajátosságai nem specifikusak, a korrekt diagnózis felállításához genetikai vizsgálat szükséges.

A genetikai adatbázisokban nincs információ a felnőttkori xantogranulóma kialakulásának hátterében esetlegesen fennálló genetikai eltérésekről, az eddig leírt asztmával társult felnőttkori xantogranulómás betegek egyike esetében sem történt genetikai vizsgálat. Kérdésként merül fel, hogy található-e közös genetikai eltérés az asztmával társult felnőttkori xantogranulómás édesanya és palmoplantáris keratodermás gyermeke betegsége között vagy két ritka kórkép egy családon belüli incidenciájáról van szó. A családtagok klinikai (szemészeti és bőrgyógyászati) vizsgálata után részletes genetikai vizsgálat vihet közelebb a kérdés megválaszolásához és új információval szolgálhat a felnőttkori xantogranulóma ma még ismeretlen genetikai hátterének feltérképezéséhez.

Esetismertetésünkkel fel szeretnénk hívni a figyelmet egy igen ritka, de egyes formáiban súlyos szisztémás elváltozásokkal szövődő kórképre, a felnőttkori perio-

kuláris xantogranulómára. Tekintettel arra, hogy a kórképcsoport bizonyos formái között különböző fokú átfedések is lehetnek, a betegek élethosszig tartó hematológiai

követése igen fontos, hiszen akár évekkkel a szemészeti tünetek megjelenése után súlyos, akár életet veszélyeztető vérképzőszervi manifesztációk alakulhatnak ki.

IRODALOM

- Alper M, Zimmermann L, LaPiana F. Orbital manifestations of Erdheim-Chester disease. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1983; 81: 64–85.
- Bullock JD, Bartley GB, Campbell RJ, et al. Necrobiotic xanthogranuloma with paraproteinemia. *Ophthalmology* 1986; 93: 1233–1236.
- Cavallazzi R, Hirani A, Vasu TS, et al. Clinical manifestations and treatment of adult-onset asthma and periocular xanthogranuloma. *Can Respir J* 2009; 16: 159–162.
- Char DH, LeBoit PE, Ljung BM, Wara W. Radiation therapy for ocular necrobiotic xanthogranuloma. *Arch Ophthalmol* 1987; 105: 174–175.
- Elnor VM, Mintz R, Demirci H, Hassan AS. Local corticosteroid treatment of eyelid and orbital xanthogranuloma. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2005; 103: 69–74.
- Guo J, Wang J. Adult orbital xanthogranulomatous disease. Review of the literature. *Arch Pathol Lab Med* 2009; 133: 1994–1997.
- Hammond MD, Niemi EW, Ward TP, Eiseman AS. Adult orbital xanthogranuloma with associated adult-onset asthma. *Ophthalm Plast Reconstr Surg* 2004; 20: 329–32.
- Hayden A, Wilson DJ, Rosnbaum JT. Management of orbital xanthogranuloma with methotrexate. *Br J Ophthalmol* 2007; 91: 434–436.
- Writing Group of the Histiocyte Society. Histiocytosis syndromes in children. *Lancet* 1987; 329: 208–209.
- Jakobiec FA, Mills MD, Hidayat AA, et al. Periocular xanthogranulomas associated with severe adult-onset asthma. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1993; 91: 99–129.
- Küster W, Reis A, Hennies HC. Epidermolytic palmoplantar keratoderma of Vörner re-evaluation of Vörner's original family and identification of a novel keratin 9 mutation. *Arch Dermatol Res* 2002; 294: 268–272.
- London J, Soussan M, Gille T, et al. Adult-onset asthma associated with periocular xanthogranuloma: new diagnosis and therapeutic approaches in a very rare systemic disease. *Ophthalm Plast Reconstr Surg* 2013; 29: 104–108.
- Minami-Hori M, Takahashi I, Honma M, et al. Adult orbital xanthogranulomatous disease: adult-onset xanthogranuloma of periorbital location. *Clin Exp Dermatol* 2011; 36: 628–631.
- Miszkiel KA, Sohaib SAA, Rose GE, et al. Radiological and clinicopathological features of orbital xanthogranuloma. *Br J Ophthalmol* 2000; 84: 251–258.
- Papagoras C, Kitsos G, Voulgari PV, et al. Periocular xanthogranuloma: a forgotten entity? *Clin Ophthalmol* 2010; 4: 105–110.
- Requena R, Schoendorff C, Sanchez Yus E. Hereditary epidermolytic palmo-plantar keratoderma (Vörner type) report of a family and review of the literature. *Clin Exp Dermatol*. 1991; 16 :383–8. Review.
- Sivak-Callcott JA, Rootman J, Rasmussen SL, et al. Adult xanthogranulomatous disease of the orbit and ocular adnexa: new immunohistochemical findings and clinical review. *Br J Ophthalmol* 2006; 90: 602–608.
- Tokuhara KG, Agarwal MR, Rao NA. Adult-onset asthma and periocular xanthogranuloma: a case report. *Ophthalm Plast Reconstr Surg* 2011; 27: 63–64.
- Vick VL, Wilson MW, Fleming JC, Haik BG. Orbital and eyelid manifestations of xanthogranulomatous diseases. *Orbit* 2006; 25: 221–225.

LEVELEZÉSI CÍM

Dr. Tóth-Molnár Edit, Szegedi Tudományegyetem Szemészeti Klinika, Szeged, Korányi fasor 10–11. E-mail: tme@tmedit.hu