

## Diabetes İnsipitus ve Genital Hipoplazi ile Birliktelik Gösteren Lenfanjiyoleiomyomatozis Olgusu

Safiye KAFADAR<sup>1</sup>  
Ayşe MURAT AYDIN<sup>1</sup>  
Hüseyin KAFADAR<sup>2</sup>  
Erkin OĞUR<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Fırat Üniversitesi  
Tıp Fakültesi,  
Radyoloji Anabilim Dalı,  
Elazığ, TÜRKİYE

<sup>2</sup>Fırat Üniversitesi  
Tıp Fakültesi,  
Adli Tıp Anabilim Dalı,  
Elazığ, TÜRKİYE

Geliş Tarihi : 12.09.2008  
Kabul Tarihi : 23.10.2008

### Yazışma Adresi Correspondence

Safiye KAFADAR  
Fırat Üniversitesi  
Tıp Fakültesi,  
Radyoloji Anabilim Dalı,  
23119  
Elazığ-TÜRKİYE

dr.safiye@yahoo.com

Lenfanjiyoleiomyomatozis (LAM) etyolojisi tam olarak bilinmeyen reproduktif dönemdeki kadınlarda görülen nadir bir hastalıktır. Kistik akciğer lezyonlarına abdominal ve lenfatik anormallikler de eşlik edebilir. Literatürde tuberoskleroza birliktelik gösteren LAM olguları mevcuttur. Ancak diabetes insipitus (DI) ve genital hipoplazi ile birliktelik bildirilmemiştir. Biz bu yazıda DI ve genital hipoplazi ile birliktelik gösteren 19 yaşındaki LAM' lı kadın olguyu sunduk.

**Anahtar Kelimeler:** Lenfanjiyoleiomyomatozis, bilgisayarlı tomografi, genital hipoplazi.

### A Case of Lymphangiomyomatosis Together With Diabetes Insipitus and Genital Hypoplasia

Lymphangiomyomatosis is a rare disorder of unknown etiology and occurs almost exclusively in women, usually during reproductive period. Abdominal and lymphatic abnormalities might be accompanied by cystic lung lesions. The case with LAM and tuberosclerosis was reported, but LAM with diabetes insipitus (DI) and genital hypoplasia was not reported before in the literature. In this case we present a 19-year-old female with LAM together with DI and genital hypoplasia.

**Key Words:** Lymphangiomyomatosis, computed tomography, genital hypoplasia.

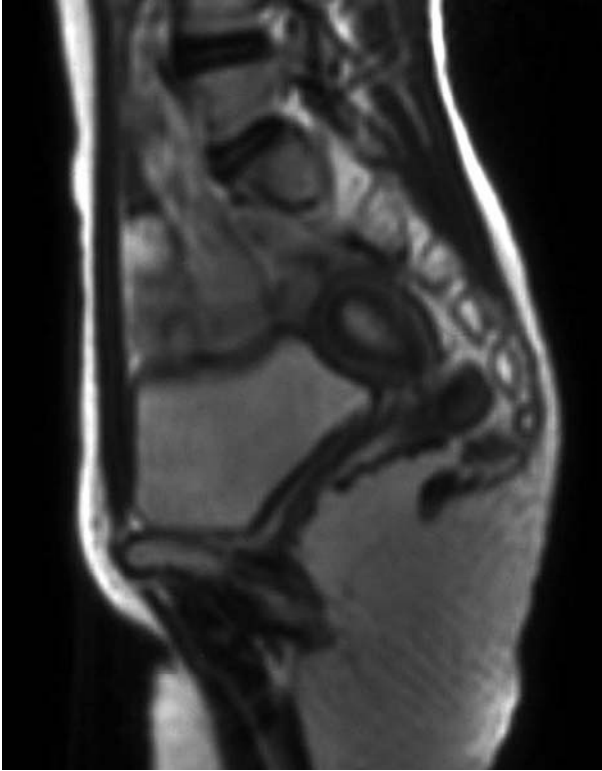
### Giriş

Lenfanjiyoleiomyomatozis (LAM) etyolojisi bilinmeyen bir hastalık olup reproduktif dönemdeki kadınlarda görülür. Hava yollarında, kan damarlarında ve lenfatik damarlarda atipik düz kas hücrelerinin anormal proliferasyonu vardır (1). En sık görülen pulmoner semptomlar; egzersizle artan dispne, spontan pnömotoraks ve öksürüktür. Progresif olarak solunum yetmezliği gelişir ve sonunda ölüme yol açar (1, 2).

Radyolojik olarak direkt grafide; akciğer tabanında daha belirgin olan kaba retikülonodüler görünüm, artmış akciğer volümü, pnömotoraks ve plevral effüzyon görülebilir (1-3). Bilgisayarlı tomografide (BT); daha çok akciğer tabanında olmak üzere her iki akciğere dağılmış ince duvarlı uniform kistik görünüm izlenir (3). Ayrıca eşlik eden pnömotoraks ve plevral effüzyon değerlendirilebilir. Kesin tanı akciğer biyopsisi ile konur (2-4).

### Olgu Sunumu

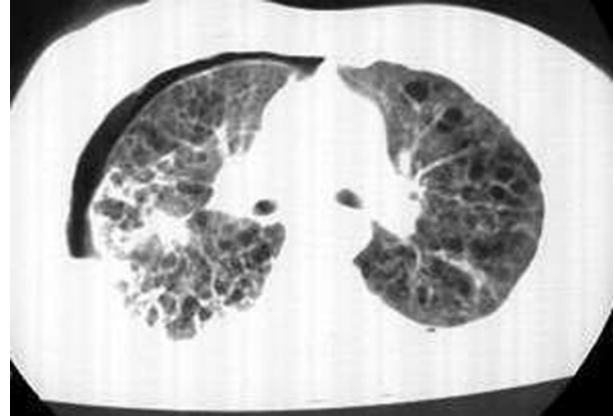
Çok su içme ve çok idrara çıkma şikâyetleri üç yıldır devam eden 19 yaşında bayan olgunun susuzluk testinde idrar osmolalitesi 150 kg/su (normal:300-909 kg/su) bulundu ve diabetes insipitus (DI) tanısı aldı. Yapılan hipofiz Manyetik rezonans Görüntüleme (MRG) tetkikinde; T1 A görüntülerde, posterior hipofizin beklenen hiperintens sinyali izlenmedi. 17 yaşına kadar amenoreik olan olgunun pelvik ultrasonografi (US) ve pelvik MRG tetkikinde uterus boyutları 3,5x2 cm ölçüldü. Bu bугu hipoplazi lehine değerlendirildi (Şekil 1). Bilateral overler net olarak izlenemedi. Genital hipoplazi tanısı alan olgu, medikal tedavi ile birkaç ayda bir menstürasyon görmeye başladı. Son iki yıldır geceleri artan öksürük, günde bir su bardağı kadar balgam çıkartma, ateş ve kilo kaybı şikâyetleri ve son olarak ta nefes darlığı nedeni ile acil servise başvuran olgunun fizik muayenesinde; boy 152 cm, ağırlığı 40 kg olup ve çenesi mikrognatik görünümdeydi. PA akciğer grafisinde; bilateral akciğer parankiminde retikülonodüler dansitelerde artış ve pnömotoraks ile uyumlu görünüm izlendi (Şekil 2). Yapılan kontrastlı toraks BT incelemede, sağ hemitoraksta belirgin plevral kalınlaşma ve minimal plevral effüzyon ile sağ akciğerde yer yer buzlu cam görünümünde yamalı konsolidasyon alanları, pnömotoraks ile uyumlu görünüm, her iki akciğer parankiminde milimetrik boyutlu pulmoner nodüller, retiküler çizgilenmeler ve dağınık yerleşimli, değişik boyutlarda ince duvarlı multipl hava kistleri izlendi (Şekil 3). Bu görünüm radyolojik olarak LAM ve eşlik eden pnömotoraks lehine yorumlandı. Exploratif torakotomi ile biyopsi yapılan hastanın patoloji sonucu LAM ile uyumlu olarak değerlendirildi. Olgunun yapılan genetik analiz sonucunda 46XX, inversion 9 (p13-q21) olduğu tespit edildi.



**Şekil 1.** Sagittal T2 ağırlıklı pelvik MRG tetkikinde uterus boyutlarında hipoplazi ile uyumlu azalma izlenmekte.



**Şekil 2.** PA akciğer grafisinde; bilateral akciğer parankiminde retikülonodüler dansitelerde artış ve sağda pnömotoraks ile uyumlu görünüm izleniyor.



**Şekil 3.** Toraks BT incelemede, her iki akciğer parankiminde milimetrik boyutlu pulmoner nodüller, retiküler çizgilenmeler ve dağınık yerleşimli değişik boyutlarda ince duvarlı multipl hava kistleri ayrıca sağda pnömotoraks ile uyumlu görünüm izlenmekte.

### Tartışma

LAM; primer olarak doğurganlık yaşındaki (ortalama görülme yaşı 34) kadınlarda nadir olarak görülen, etiyojisi bilinmeyen, multisistemik bir hastalıktır. Bu hastalık progresyon göstererek sonunda ölüme yol açabilir (1). Histopatolojide; hava yollarında, kan damarlarında ve lenfatik damarlarda atipik düz kas benzeri hücrelerin anormal proliferasyonu mevcuttur. Olgumuzda spontan pnömotoraks tedavisi için yapılan torakotomi esnasında alınan öreneğin patolojik incelemesi sonucunda atipik düz kas benzeri hücrelerin anormal proliferasyonu görülerek LAM tanısı konmuştur. Klinik olarak en sık görülen semptomlar; egzersizle artan dispnedir (2, 3). Eşlik eden diğer semptomlar ise; nonproduktif öksürük, hemoptizi, güğüs ağrısı, şilöz plevral effüzyon ve şilöz asittir (3). Bizim olgumuzda da benzer şekilde produktif öksürük, dispne semptomları ve tekrarlayan pnömotoraks ve plevral effüzyon bulguları vardı.

Temel radyolojik görünüm; akciğer tabanında daha belirgin olan kaba retikülonodüler patern, artmış akciğer volümü, tekrarlayan pnömotoraks ve plevral effüzyondur (1-3). Hastalığın tanısında YRBT oldukça önemli role sahip olup en karakteristik bulgusu, daha çok akciğer tabanında olmak üzere her iki akciğere dağılmış ince duvarlı uniform kistlerdir. Renal anjiolipomlar en sık görülebilecek abdominal lezyonlar olup genellikle renal kortekste yağ dansitesinde bilateral asemptomatik küçük tümörlerdir. Lenfanjiomlar olguların %20'sinden fazlasında bulunan kistik retroperitoneal kitlelerdir. Diğer BT bulguları, hipo ya da hiper atenuasyonlu lenf nodları, dilate torasik duktus ve batında asittir (2). Bu olguda bu gurup patolojilere rastlanmamıştır. Ayırıcı tanıda; tüberoskleroz kompleksi, langerhans hücreli histiositoz, pnömosel, pulmoner fibrozis ve amfizem yer alır.

Tedavi çođu zaman semptomatik olup; antibiyotik uygulaması, solunum yetmezliği için oksijen ve

bronkodilatör verilmesini içerir. LAM'ın premenapozal kadınlarda görülmesi, gebelik ve östrojen kullanılması esnasında semptomların artması, hormonal manipülasyon tedavisini gündeme getirmiştir (2). Hormonal tedavi olarak metilprogesteron, tamoksifen, cerrahi ooforektomi, overlerin radyoablasyonu, busserelin ve GnRH uygulanmıştır (4). Pek çok çalışmada LAM'da antiöstrojen hormon tedavisinin yararlı olduğunu bildirilmiştir. Ancak şilotoraks ya da şilöz asit düzelirken pulmoner tutulum ilerleyebilir ya da sabit kalabilir (2). Şilotoraks tedavisinde sık torasentez uygulaması malnütrisyon ve infeksiyöz komplikasyonlara neden olabilir (3). Sürekli oksijen tedavisi gerektiren olgularda transplantasyon önerilir (3,4). Bu olguda mevcut olan pnomotoraks, toraks tüpü takılması ile ve diğer bulgular medikal olarak tedavi edildi. Genel durumu düzelen olgu takip programına alındı.

Literatürde LAM ile genital hipoplazi ya da diabetes insipitus birlikteliği bildirilmemiştir. Bizim olgumuzda erken yaşta ortaya çıkan ve progresyon gösteren genital hipoplazi ve diabetes insipitusun eşlik ettiği bir süreç mevcuttu

Uterin malformasyonlara toplumda %0,5 insidansında rastlanır. Müllerian kanal agenezisinden çeşitli tip füzyon defektlerine kadar değişen bir yelpazede farklı şekillerde ortaya çıkabilir. Bunlara konjenital genitoüriner sistem anomalileri eşlik edebilir ya da genital anomaliler diğer kalıtsal hastalıkların bir komponenti olarak görülebilir (5). Olgumuzda yapılan Ultrasonografide ve pelvik MR incelemede overler net değerlendirilememiş ve uterus boyutları normalin altında değerlerde izlenmiştir.

Diabetes insipitus (DI) santral ya da nefrojenik tipte olabilir. Belirgin klinik bulgu; çok su içme ve çok idrara çıkmadır. (6). Olgumuzda santral DI belirtileri eşlik etmekte olup yapılan hipofiz MR incelemesinde; arka hipofize ait intensite izlenmemiştir. Susuzluk testi ve idrar osmolalite ölçümleri santral DI' u desteklemekteydi. DI kalıtsal özellik gösterebilir ya da kalıtsal hastalıkların bir komponenti olabilir. Literatürde DI'un Huntington Koresi ile birlikte görüldüğü bildirilmiştir (7). Otozomal dominant DI' un 20 p13 geniği ile birliktelik gösterdiği ve ayrıca X e bağlı geçiş gösteren tiplerinin bulunduğunu bildiren yayınlar mevcuttur (8). Otozomal dominant geçiş gösteren tipe (hipertelorizm, geniş ve belirgin burun kemiği, kısa burun, uzun filtrum gibi) karakteristik yüz görünümü de eşlik edebilir (9). Olgumuzun fiziksel

görünümünde boy 1.52 m, ağırlık 40 kg idi. Yüz görünümünde mikrognati mevcuttu.

LAM'ın bilinen ailesel eğilim mevcut değildir. Ancak otozomal dominant kalıtım gösteren tüberoskleroz kompleksi (TSK) ile birliktelik gösterir. TSK 1'de 9q34 ve TSK2' de 16p13 geniği izlenmiştir (10). Yapılan genetik analiz sonucu olgumuzun genetik yapısının 46XX, inversion 9 (p 13-q 21 ) olduğunu gösterdi.

Inversiyon, kromozomda bir parçanın 180 derece ters dönerek tekrar aynı kromozoma bağlanması şeklinde görülen kromozom anomalilerindedir. İnsan kromozomlarında en yaygın görülen inversiyon, 9 numaralı kromozomun heterokromatin bölgesini içine alan perisentrik inversiyonudur (11). Benzer şekilde bu olguda genetik inceleme sonucunda inversiyon 9(p13-q21) bulunduğunu göstermiştir.

Bu inversiyon genellikle zararlı etkileri görülmeyen, fakat bulunan ebeveynlerde %30 oranında düşüğe yol açan bir değişimdir (19). Perisentrik inversiyonlarda dengesiz gamet üretme olasılığının artmış olması, taşıyıcı bireylere anormal çocuk sahibi olma riski getirmektedir (19, 21). Literatürde tekrarlayan spontan abortusları olan çiftlerde yapılan genetik araştırmada sonucunda iki erkekte 46,XY, inv 9 (p 13-q 21) geniği olduğu bildirilmiştir (13). Frajil X tanısı alan mental retarde erkek çocukların ikisinde inv 9 (p 13-q 21) geniği tesbit edilmiştir (14). Skimitar sendromunda ise sağ akciğerin ve sağ pulmoner arterin hipoplazisi ve pulmoner venöz drenajın anormal olarak vena kava inferiora dökülmesi gibi akciğerle ilgili anormalliklerin bulunduğu bildirilmiştir (14, 15). Kim ve arkadaşları annesi ve olgunun kendisinde inv 9 (p13, q21) geniği olan bir Skimitar sendromu olgusunu bildirmişlerdir (15).

Sonuç olarak olgumuza eşlik eden genital hipoplazi ve DI'un genetik temeli bilinmemekte ve bu antiteler diğer kalıtsal hastalıklara eşlik edebilmektedir. Olgumuzun gösterdiği genetik yapı sık rastlanan perisentrik inversiyon çeşididir. Literatürde bu genetik yapıya eşlik eden kalıtsal hastalıklar bildirilmiştir. LAM bilinen bir ailesel eğilim göstermemekle birlikte daha önce tüberosklerozla birlikte görülmesi ve tüberosklerozun genetik temelinin bilinmesi, olgumuzun genetik yapısının normal olmaması, genital hipoplazi ve DI gibi genetik temeli olabilen antitelerin eşlik etmesi, LAM'ın genetik temellerinin bulunabileceği ve bunun araştırılması gerektiğini düşündürmektedir.

## Kaynaklar

1. Bonelli FS, Hartman İE, Swensen SJ, Sherricka. Accuracy of high resolution CT in diagnosing lung diseases. *AJR* 1998; 170: 1507-1512.
2. Pallisa E, Sanz P, Roman A, Majo J, Andreu J. Lymphangioleiomyomatosis: Pulmonary and abdominal findings with pathologic correlation. *Radiographics* 2002; 22: 185-198.
3. Sullivan EJ. Lymphangioleiomyomatosis: a review. *Chest* 1998; 114: 1689-1703.
4. Hancock E, Osborne J. Lymphangioleiomyomatosis: A review of literature. *Respiratory Medicine* 2002; 96: 1-6.
5. Dahnert W. *Radiology review manual*. 3rd ed, Philadelphia: Williams-Wilkins, 1996: 536-537
6. İliçin G, Biberöglü K, Süleymanlı G, Ünal S. *İç hastalıkları. 2. baskı, Ankara; Güneş Kitapevi, 2003: 1669-1700.*
7. Frontali M, Vivona G, Jacopini AG, Torrelli L, Gandini E. Autosomal dominant diabetes insipidus of the

- neurohypophyseal type in a family segregating for huntington chorea. *J Med Genet* 1991; 28(8): 544–546.
8. Rapeske DR, Philips JA, Kirby LT, Tze WJ, D'ercole AJ, Battey J. *Molecular analysis of autosomal dominant neurohypophyseal diabetes insipidus* 1990; 70(3): 752–758.
  9. Laing RB, Dean JC, Pearson DW. Facial dysmorphism: a marker of autosomal dominant cranial diabetes insipidus. *J Genet Med* 1991; 28(8): 544–546.
  10. Bowen J, Beasley SW. Rare pulmonary manifestation of tuberous sclerosis in children. *Pediatr Pulmonol* 1997; 23: 114–116.
  11. Bal F, Düzcan F, Atmaca M, Ayşe B. İki ayrı ailede perisentrik inversiyon. *Gülhane Tıp Dergisi* 2003; 45 (4): 376 – 378
  12. Güneş S, Ökten G, Kara N, Yiğit S, Şengül T, Emre T, Karakuş N. Konjenital malformasyonlu olgularda kromozomal anomaliler. *O.M.Ü. Tıp Dergisi*, 2005; 22(3): 113–118.
  13. Alp M, Diclehan O. Tekrarlayan spontan abortusları olan çiftlerde genetik araştırmalar. *Dicle Tıp Dergisi* 2006; 33 (2): 71–80.
  14. Özbey Ü, Yüce H, Kara M, Kabakuş N, Elyas H. Elazığ bölgesinde mental retardasyonlu çocuklarda sitogenetik incelemeler. *F Ü Sağ Bil Der* 2006; 20 (4): 293 – 296.
  15. Kim JW, Kim YY, Shin JC, Lee WB. Familial chromosome no. 9 pericentric inversion producing scimitar syndrome. *J Genet Med* 1999; 3(1): 1–4.