

# Lipoid proteinozis (Urbach-Wiethe Hastalığı)

## Lipoid proteinosis (Urbach-Wiethe's Disease)

Dr. Hatice Karaman,<sup>1</sup> Dr. Işın Soyuer,<sup>2</sup> Dr. İsmail Külahcı,<sup>3</sup> Dr. Nursen Tatlışen<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, Kayseri, Türkiye

<sup>2</sup>Özel Patoloji ve Sitoloji Laboratuvarı, Kayseri, Türkiye

<sup>3</sup>Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

<sup>4</sup>Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Kliniği, Kayseri, Türkiye

### ÖZ

Yirmi beş yaşında kadın hasta doğumdan itibaren ses kısıklığı ile polikliniğimize başvurdu. Larenks ve dilaltı bölgesinden alınan punch biyopsi örneklerinde, hiperkeratoz paternli çok katlı yassı epitel ve epitel altında amorf hiyalinize materyal birikimi izlendi. Bu birikim, özellikle damarlar etrafında da izlendi. Histokimyasal incelemede bazal membranda periyodik asit-schiff ile pozitif boyanma, kongo kırmızısı ile negatif boyanma elde edildi. Fizik muayenede tüm vücutta papül benzeri kaşıntılı lezyonlar ve ses kısıklığı saptandı. Göz muayenesinde iki taraflı blefarozis görüldü. Dişlerde kayıp ve ağız mukozasında sarı renkli papül oluşumları da dikkati çekti. Olgumuz tipik vokal kord tutulumu ve klasik histopatolojik ve klinik bulgular ile karakterize lipoid proteinozis ile tanımlandı.

**Anahtar Sözcükler:** Blefarozis; larenks; lipoid proteinozis.

### ABSTRACT

A 25-year-old female patient was admitted to our outpatient clinic with postpartum hoarseness. Punch biopsy specimens obtained from the larynx and sublingual region revealed multi-folded squamous epithelium with a hyperkeratosis pattern and amorphous hyaline material aggregation. This aggregation was also remarkable around the vessels. Histochemical examination showed periodic acid-schiff-positive staining of the basal membrane with negative staining with Congo red. Physical examination revealed papule-like itchy lesions in the whole body and hoarseness. Ophthalmological examination showed bilateral blepharitis. Tooth loss and yellowish papule formation in the oral mucosa were remarkable. The patient was diagnosed with lipoid proteinosis characterized by typical vocal cord involvement and conventional histopathological and clinical findings.

**Keywords:** Blepharitis; larynx; lipoid proteinosis.

Lipoid proteinozis (LP), ilk kez Urbach ve Wiethe tarafından 1929 yılında "lipoidosis cutis et mucosae" adı ile tanımlanmıştır.<sup>[1]</sup> Nadir görülen ve otozomal resesif geçiş gösteren kalıtsal bir hastalıktır.<sup>[2-4]</sup>

Lipoid proteinozisin patogenezi bilinmemektedir. Lipoidosis olarak adlandırılmış olmasına

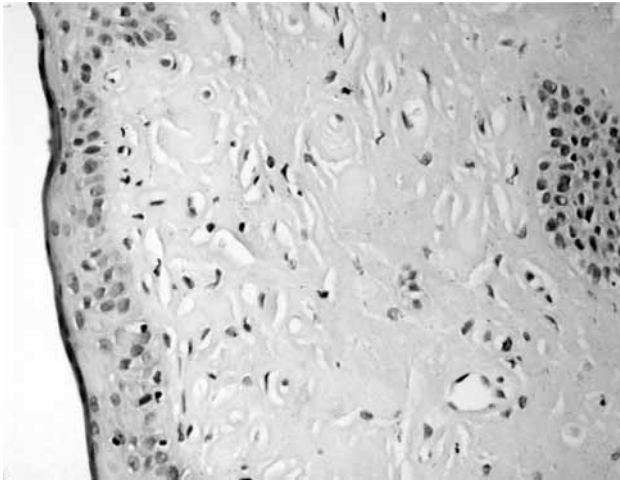
karşın, biriken hyalen maddenin karbonhidrat-protein kompleksi olduğu ve değişen derecelerde lipid içerdiği düşünülmektedir.<sup>[5-9]</sup> Yapılan çalışmalarda LP'nin 1q21 kromozomda yer alan ekstraselüler matriks protein geninde (ECM-1) mutasyon sonucunda gelişebileceği gösterilmiştir.<sup>[9-11]</sup> Karakteristik deri ve sıklıkla buna eşlik

eden oral mukoza, farenks ve larenks tutulumları nedeni ile başlangıçta bu bölgeler ile sınırlı gibi düşünülmüş olmasına karşın, günümüzde hastalığın tüm organları etkileyebileceği bilinmektedir.<sup>[9-15]</sup>

Larenks tutulumu seste kabalaşma ve ağlama sesinde cılızlık ile doğumdan itibaren fark edilebilir ve genellikle hastalığın ilk bulgusudur.<sup>[3,16]</sup> Histolojik olarak, tutulan organlarda, periyodik asit-schiff (PAS) ile pozitif (+) boyama, amorf materyalin dermal ve submukozal ekstraselüler/perivasküler birikimi tipiktir.<sup>[17]</sup> Özellikle göz kapakları kenarı boyunca papüller ve ses tellerinin tutulumuna bağlı olarak seste kabalaşma ile kendini gösterir. Deri ve ses tellerinin tutulumu dışında, ağız mukozasında papül, ve plaklar, kserestomi, disfaji, diş kaybı, normal olmayan diş gelişimi, mental retardasyon gibi anomaliler görülür.<sup>[3,15,16-19]</sup> Histopatolojik özelliği soluk, eozinofilik, PAS (+), hyalen görünümlü maddenin papiller dermiste, dermoepidermal bileşkede, dermal kan damarları ve deri ekleri etrafında, mukozalarda ve iç organlarda depolanmasıdır.<sup>[19-22]</sup>

### OLGU SUNUMU

Doğumdan itibaren ses kısıklığı ile polikliniğe başvuran 25 yaşındaki kadın hastanın larenks ve dil altından alınan punch biyopsilerinde hiperkeratoz gösteren çok katlı yassı epitel ve epitel altında amorf hyalinize materyal birikimi dikkati çekti. Bu birikimler özellikle



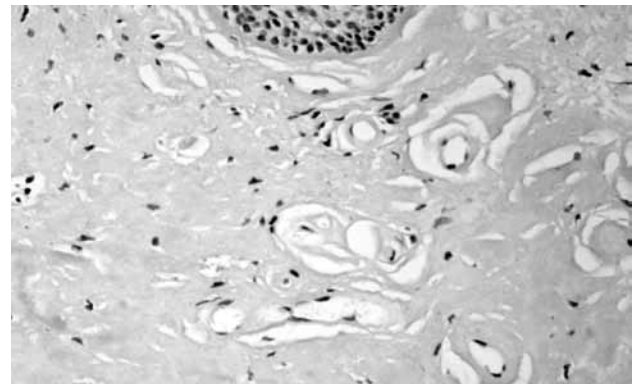
**Şekil 1.** Larenksten alınan punch biyopside hiperkeratoz gösteren çok katlı yassı epitel ile örtülü epitel ve epitel altında amorf hyalinize materyal birikimi dikkati çekti (H-E x 20).

damarlar etrafında da izlendi. Histokimyasal incelemede bazal membranda PAS ile pozitif boyanma, Kongo kırmızısı ile negatif boyanma elde edildi. Hastanın fizik muayenesinde tüm vücutta papül benzeri kaşıntılı lezyonlar, ses kısıklığı ve göz muayenesinde iki taraflı blefarozis, dişlerde kayıp ve ağız mukozasında sarı renkli papül oluşumları dikkati çekti. Olgumuza tipik vokal kord tutulumu, klasik histopatolojik ve klinik bulguları ile LP tanısı konuldu.

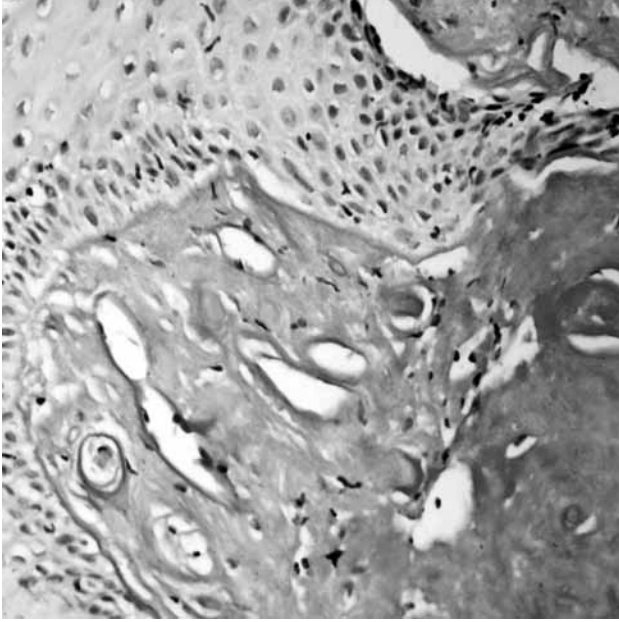
### TARTIŞMA

Lipoid proteinozis otozomal resesif geçiş gösteren nadir bir kalıtsal hastalıktır.<sup>[9]</sup> Özellikle göz kapakları kenarı boyunca görülen boncuk benzeri papüller ve ses tellerinin tutulumuna bağlı olarak seste kabalaşma ile kendini belli eden klinik bulgular genellikle erken çocukluk döneminde ortaya çıkar.<sup>[3,6-16]</sup> Bazı hastalarda belirtiler doğumdan itibaren de görülebilir. Yenidoğan döneminde seste kabalaşma olduğunda doğuştan disfoni ve doğuştan hipotiroidi ile birlikte akla gelmesi gereken üç antiteden biridir.

Deri tutulumu, klasik görünümü dışında, akne, varisella ve impetigoya benzer şekilde farklı morfolojilerde de olabilir.<sup>[6]</sup> Deri ve ses tellerinin tutulumu dışında, solunum yolu tıkanıklığı, ağız mukozasında papül ve plaklar şeklinde infiltrasyon, kserostomi, disfaji, hipoosmi, diş kaybı ya da normal olmayan diş gelişimi, kalınlaşmaya ikincil olarak dil hareketlerinde azalma, temporal lob kalsifikasyonuna ikincil olduğu düşünülen epilepsi ve mental retardasyon gibi anomalilerin de bu hastalarda görülebildiği bildirilmiştir.<sup>[8-11]</sup>



**Şekil 2.** Bu birikimler özellikle damarlar etrafında izlendi (H-E x 40).



Şekil 3. Histokimyasal incelemede bazal membranda periyodik asit-schiff ile pozitif boyanma (H-E x 20).

Klasik histopatolojik özelliği soluk, eozinofilik, PAS (+), hiyalen görümlü maddenin papiller dermiste, dermoepidermal bileşkede, dermal kan damarları ve ektrin ter bezleri çevresinde, mukozalarda ve iç organlarda depolanmasıdır.<sup>[4,5]</sup>

Eritropoetik protoporfi, papüler müsinoz, lepra, amiloidozis ve kütanöz ksantomatozis deride gözlenen bu birikim için ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken diğer antiteler olmakla birlikte, karakteristik deri değişikliklerine eşlik eden seste kabalaşma lipoid proteinozis için patognomonik kabul edilmektedir.

Histopatolojik bulgularla larengeal amiloidoz ilk akla gelen antitedir. Amiloid hücre dışı, amorf, eozinofilik materyalden oluşan nodüler kitle veya subepitelyal depolanma şeklinde izlenir. Kongo kırmızısı ile polarize ışık altında elma yeşili ya da farklı renklere kırılım en güvenilir bulgudur. Larengeal amiloidoz sıklıkla 5. ve 6. dekadlarda görülmektedir. Az sayıda pediatrik olgu da bildirilmiştir.<sup>[6]</sup> Erkeklerde üç kat daha siktir.<sup>[6,7]</sup> Ses kısıklığı en sık karşılaşılan bulgudur.<sup>[1,8]</sup> Etyoloji ve patogenezi henüz bilinmemektedir. Sigara kullanımı, alkol kullanımı veya tekrarlayan enfeksiyon ile larengeal amiloidoz arasında bir ilişki saptanmamıştır.<sup>[8,11]</sup> Bizim olgumuz genç bir kadın hasta olup yakınmaları doğumdan itibaren vardı. Histopatolojik olarak Kongo kırmızısı ile negatif boyanma elde edildi.

Olgumuzda belirgin konuşma bozukluğu ve cilt lezyonları, dişte kayıplar ve gözde bleferozis vardı. Olgumuza genetik çalışma önerildi ancak ailesi kabul etmedi.

Lipoid proteinozisli hastaların prognozu erken yetişkinliğe kadar hastalığın ilerleyici doğasına rağmen genellikle iyidir. Ancak, şu anda etkili tedavisi yoktur. Ancak sesi artırmak için lazer mikrolarengoskopi ve ekzizyon yapılabilir. Solunum tıkanıklığı nadirdir ve nadiren trakeostomi gerektirir. Dermabrazyon ve kimyasal deri soyma bazı durumlarda gerçekleştirilebilir.<sup>[21,22]</sup>

Sonuç olarak, hastamız klasik deri tutulumu, gözde blefarozis ile literatürde yaklaşık 300 olgu içerisinde yer aldı. Olgumuzun hastalığı klinik ve histopatolojik bulgularla akılda tutulması gereken nadir bir durumdur.

#### Çıkar çakışması beyanı

Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çakışması olmadığını beyan etmişlerdir.

#### Finansman

Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

#### KAYNAKLAR

1. Urbach E, Wiethe C. Lipoidosis cutis et mucosae. Virchows Arch Pathol Anat 1929;27:286-319.
2. Blodi FC, Whinery RD, Hendricks CA. Lipid-Proteinosis (Urbach-Wiethe) Involving the Lids. Trans Am Ophthalmol Soc 1960;58:155-66.
3. Hofer PA. Urbach-Weithe disease: a review. Acta Derm Venereol 1973;53(Suppl. 71):1-52.
4. Juberg RC, Winder PR, Turk LL. A case of hyalinosis cutis et mucosae (lipoid proteinosis of Urbach and Wiethe) with common ancestors in four remote generations. J Med Genet 1975;12:110-2.
5. Emsley RA, Paster L. Lipoid proteinosis presenting with neuropsychiatric manifestations. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1985;48:1290-2.
6. Muda AO, Paradisi M, Angelo C, Mostaccioli S, Atzori F, Puddu P, et al. Lipoid proteinosis: clinical, histologic, and ultrastructural investigations. Cutis 1995;56:220-4.
7. Navarro C, Fachal C, Rodríguez C, Padró L, Domínguez C. Lipoid proteinosis. A biochemical and ultrastructural investigation of two new cases. Br J Dermatol 1999;141:326-31.
8. Bauer EA, Santa-Cruz DJ, Eisen AZ. Lipoid proteinosis: in vivo and in vitro evidence for a lysosomal storage disease. J Invest Dermatol 1981;76:119-25.
9. Hamada T, McLean WH, Ramsay M, Ashton GH, Nanda A, Jenkins T, et al. Lipoid proteinosis maps to

- 1q21 and is caused by mutations in the extracellular matrix protein 1 gene (ECM1). *Hum Mol Genet* 2002;11:833-40.
10. Lupo I, Cefalu AB, Bongiorno MR, Daniele O, Valenti V, Noto D, et al. A novel mutation of the extracellular matrix protein 1 gene (ECM1) in a patient with lipoid proteinosis (Urbach-Wiethe disease) from Sicily. *Br J Dermatol* 2005;153:1019-22.
  11. Chan I. The role of extracellular matrix protein 1 in human skin. *Clin Exp Dermatol* 2004;29:52-6.
  12. Böhme M, Wahlgren CF. Lipoid proteinosis in three children. *Acta Paediatr* 1996;85:1003-5.
  13. Caplan RM. Visceral involvement in lipoid proteinosis. *Arch Dermatol* 1967;95:149-55.
  14. Lambert WC. Cutaneous deposition disorders. In: Farmer, ER, Hood, AF, editors. *Pathology of the Skin*. East Norwalk: Appleton & Lange; 1990. p. 432-50.
  15. Harper JI, Duance VC, Sims TJ, Light ND. Lipoid proteinosis: an inherited disorder of collagen metabolism? *Br J Dermatol* 1985;113:145-51.
  16. Piérard GE, Van Cauwenberge D, Budo J, Lapière CM. A clinicopathologic study of six cases of lipoid proteinosis. *Am J Dermatopathol* 1988;10:300-5.
  17. Muda AO, Paradisi M, Angelo C, Mostaccioli S, Atzori F, Puddu P, et al. Lipoid proteinosis: clinical, histologic, and ultrastructural investigations. *Cutis* 1995;56:220-4.
  18. Navarro C, Fachal C, Rodríguez C, Padró L, Domínguez C. Lipoid proteinosis. A biochemical and ultrastructural investigation of two new cases. *Br J Dermatol* 1999;141:326-31.
  19. Vural Ç, Gönül İ. I, Dursun A. Larengeal lipoid proteinosis (Urbach-Wiethe hastalığı): Olgu sunumu.. *Türk Patoloji Derg* 2009;25:45-8.
  20. Gruber F, Manestar D, Stasic A, Grgurevic Z. Treatment of lipoid proteinosis with etretinate. *Acta Derm Venereol* 1996;76:154-5.
  21. Rosenthal G, Lifshitz T, Monos T, Kachco L, Argov S. Carbon dioxide laser treatment for lipoid proteinosis (Urbach-Wiethe syndrome) involving the eyelids. *Br J Ophthalmol* 1997;81:253.
  22. Kaya TI, Kokturk A, Tursen U, Ikizoglu G, Polat A. D-penicillamine treatment for lipoid proteinosis. *Pediatr Dermatol* 2002;19:359-62.