

Bir Lipoid Proteinozis Olgusu ve Türk Dermatoloji Literatüründe Retrospektif Bir Çalışma

Ercan Arca*, Gürol Açıkgöz*, Osman Köse*, Salih Deveci**, Ali Rıza Gür*

* Gülhane Askeri Tıp Akademisi Dermatoloji Anabilim Dalı

** Gülhane Askeri Tıp Akademisi Patoloji Anabilim Dalı

Özet

Urbach-Wiethe hastalığı veya "hyalinosis cutis et mucosae" olarak da bilinen lipoid proteinozis, deri, oral kavite ve diğer konnektif dokularda hyalin madde birikimiyle karakterize, nadir görülen, otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Lipoid proteinozis ilk kez, bir dermatolog olan Urbach ile bir otolaringolojist olan Wiethe tarafından 1929 yılında 'lipoidosis cutis et mucosae' olarak tanımlanmıştır. Ses kısıklığı, göz kapağında ve dudakta, küçük deri renginde papüller ile travmaya uğrayan bölgelerde plaklar ve kraniyografide kalsifikasyonlarla karakterizedir. Bu makalede yeni bir olgu sunulmuş ve Türk Dermatoloji literatüründe bugüne kadar yayınlanan üç olgu ile bildirilen yedi olgu da gözden geçirilerek lipoid proteinozisli olguların özellikleri incelenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Lipoid proteinozis, Urbach-Wiethe hastalığı

Arca E, Açıkgöz G, Köse O, Deveci S, Gür AR. Bir lipoid proteinozis olgusu ve Türk dermatoloji literatüründe retrospektif bir çalışma. TÜRKDERM 2003; 38: 62-66

Summary

Also known as Urbach-Wiethe disease and hyalinosis cutis et mucosae, lipoid proteinozis is a rare autosomal recessive disease in which masses of hyaline-like materials are deposited in the skin, mucous membranes, brain, and other internal organs. It was first described in 1929 by Urbach, a dermatologist, and Wiethe, an otolaryngologist as 'lipoidosis cutis et mucosae'. Characteristically, hoarseness, small flesh-colored papules on the edges of eyelids and on lips, together with plaques in areas associated with mechanical trauma and calcifications in temporal lobes in craniography are found. In this article, we present a case of lipoid proteinozis in a 20-year-old man and review the cases in Turkish dermatological literature.

Key Words: Lipoid proteinozis, Urbach-Wiethe disease

Arca E, Açıkgöz G, Köse O, Deveci S, Gür AR. A case of lipoid proteinozis and a retrospective study of Turkish dermatological literature. TÜRKDERM 2003; 38: 62-66

Lipoid proteinozis (LP), ilk kez bir dermatolog olan Urbach ve bir otolaringolojist olan Wiethe tarafından 1929 yılında 'lipoidosis cutis et mucosae' olarak tanımlanan nadir görülen otozomal resesif geçişli bir depo hastalığıdır. Urbach-Wiethe hastalığı veya "hyalinosis cutis et mucosa" olarak da bilinir. Karakteristik olarak, deri, oral kavite ve diğer konnektif dokularda hyalin madde birikimi sonucu ses kısıklığı, göz kapağında ve dudakta, küçük deri renginde papüller ile travmaya uğrayan bölgelerde atrofik plaklar ve kraniyografide kalsifikasyonlar görülür¹⁻⁴. Bu makalede yeni bir olgu sunulmuş ve Türk Dermatoloji literatüründe bugüne kadar yayınlanan üç olgu ile kongrelerde sunulan ye-

di olgu da gözden geçirilerek lipoid proteinozisli olguların özellikleri incelenmiştir.

Olgu

Yirmibir yaşında erkek olgu, yüzünde ve kollarında 2-3 yaşından itibaren olan ve iyileşirken iz bırakan yaralar nedeniyle kliniğimize baş vurdu. Öz geçmişinde 10 yaşında ses kısıklığı nedeniyle bir ameliyat geçirmiş olduğunu belirtiyordu. Soy geçmişinde anne babasının birinci dereceden akrabası olduğu öğrenildi. Ancak ailesi ve kardeşlerinde olgumuza benzer şikayetlerinin olmadığı anlaşıldı. Sistemik muayenesinde patolojik bir bulgu saptanmadı.

Alındığı Tarih: 28.01.2002 **Kabul Tarihi:** 21.05.2002

Yazışma Adresi: Yrd. Doç. Dr. Ercan Arca, Gülhane Askeri Tıp Akademisi Dermatoloji Anabilim Dalı, 06018 Etlik/Ankara
Tel: 0 312 304 4453, Fax: 0 312 304 4456, e-mail: earca@gata.edu.tr

Deri muayenesinde; yüz, göz kapakları, diz ve dirseklerde küçük sarıya benzer, çok sayıda, 1-3 mm boyutlarında papüler lezyonlar ile yer yer akneiform sikatriyel alanlar saptandı (Şekil 1). Diz ve dirseklerdeki lezyonların birleşerek plaklar oluşturdukları gözlemlendi. Makroglosi ve dil hareketlerinde kısıtlılık, dişlerde eksiklikler ve distrofiler saptandı.

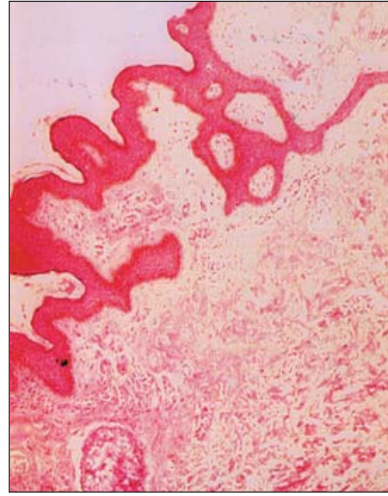
Olgunun yapılan laboratuvar incelemelerinde tam kan, sedimentasyon, rutin biyokimyasal hematolojik tetkikler, tam idrar, serum kalsiyum seviyesi, lipoprotein elektroforezi ve plazma, idrar ile eritrosit porfirin düzeyleri normal sınırlar içindeydi. Kraniografide sfenoid kanat süperiorunda simetrik iki adet 5x7 mm boyutlarında opasiteler izlendi. Batın ultrasonografisi normal idi.

Deri lezyonlarından alınan biyopsi örneğinin dermatopatolojik incelemesinde; epidermiste minimal hiperkeratoz ve akantoz ile papiller dermiste eozinofilik boyanan bir materyalin biriktiği saptandı (Şekil 2).

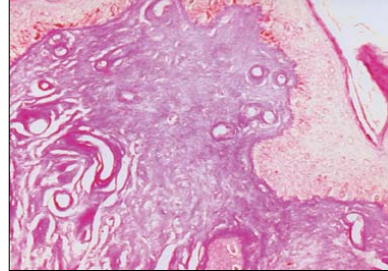


Şekil 1: Olgunun yüz bölgesindeki ve göz kapaklarındaki lezyonlar.

Derin dermiste de özellikle ekrin glandlar çevresinde aynı materyalin birikimi gözlemlendi. Biriken bu materyal PAS pozitif boyanma göstermekteydi ve diastaza da dirençliydi (Şekil 3). Bu materyal Kongo red ve kristal viyole boyamalarında ise negatifti.



Şekil 2: Papiller dermiste eozinofilik madde birikimi ile karakterize, yer yer düzensiz epitelyal proliferasyon izlenmektedir (x25, Hematoksilen eosin).



Şekil 3: Epidermis altında papiller dermis ve retiküler dermise uzanan PAS (+) proteinaz madde birikimi (x100, HE).

Olgunun yapılan KBB, göz, kardiyoloji ve dahiliye konsültasyonlarında herhangi bir patolojik bulgu saptanmadı.

Olguya klinik, radyolojik ve histopatolojik bulgularla lipoid proteinozis tanısı kondu.

Tartışma

Lipoid proteinozis nadir görülen genetik geçişli bir deri hastalığıdır. Etyopatogenezi tam olarak açıklanmamıştır. Fakat kan damarları endotel hücreleri tarafından bazal membran kollajenlerinin (Tip IV ve tip V) aşırı üretildiği ve fibroblastlar tarafından fibröz kollajenin (tip I ve tip III) az üretildiği, aynı zamanda kollajenaz yapısında olmayan glikoproteinlerin sentezinde artış olduğu düşünülmektedir^{3,4}.

Lipoid proteinoziste deri lezyonları genellikle yaşamın ilk iki yılında ortaya çıkar. İki dönem şeklinde lezyonlar vardır. Özellikle ilk dönemde çocuklarda deri lezyonları büller, püstüller ve bunları takip eden ülserler şeklinde görülürler. Bunlar çok sayıda küçük atrofik veya varioliform skarlarla sonlanırlar^{1,4,5}. İkinci dönemde deri lezyonları sarımsı balmumu renginde papüller ile karakterizedir. Bu lezyonlar yüz, boyun, dirsek, el ve parmaklara yerleşmeye meyillidirler. Papüllerin göz kapaklarının kenarlarında boncuk dizisi gibi sıralanmaları tipiktir^{1,5,6}. Diz ve dirseklerde hiperkeratotik lezyonlar gelişebilir⁴. Literatürde bahsedilen bu deri belirtileri olgumuzda mevcuttu.

Mukoza lezyonları genellikle deri lezyonlarından önce çıkar. LPde en erken bulgu ses kısıklığı ya da bebeklik döneminde ince ve zayıf ağlamadır^{1,4}. Olgumuz ses kısıklığı nedeniyle opere edilmiştir.

Olguların yarısına yakın kısmında intrakranial kalsifikasyonlar ve epilepsi bildirilmiştir: Hipokampusta sella tursikanın her iki tarafında yarım ay şeklindeki kalsifikasyonun patognomik olduğu bildirilmiştir^{1,4,5}. Olgumuzda kraniografide opasiteler tespit edilmiş, ama epilepsi saptanmamıştır.

Deriden yapılan biopsilerin dermatopatolojik incelemede epidermiste hiperkeratoz ve düzensiz akantoz, üst dermiste amorf, eozinofilik hyalin materyal birikimi vardır. Özellikle dermal kan damarları ve ter glandları çevresinde yoğunlaşmış olup PAS (+) ola-

rak boyanır^{4,5,6}. Bu dermatopatolojik özellikler bizim olgumuzun biopsi örneğinde de saptandı.

Hastalığın ayırıcı tanısında eritropoetik protoporfiria, amiloidozis, ksantomatöz diseminatum, granüloematöz hastalıklar göz önüne alınmalıdır^{1,4}.

Hastaların % 20'sinde kendilerinde ve aile bireylerinde DM vardır⁷. Olgumuzda DM saptanmadı.

Literatürde yaklaşık 300 kadar LP'lu olgu bildirilmiştir. Tüm dünyada görülebilirse de Avrupa ve Güney Afrika'da daha yüksek sayıda bildirilmektedir. Özellikle Alman ırkında daha sık görülmektedir⁷. Ülkemizde 1993-2001 yılları arasında üç adet LP^{8,9} olgusu yayınlanmış ve yedi adet olgu¹⁰⁻¹⁶ ise çeşitli kongre ve sempozyumlarda bildirilmiştir. Bu olguların özellikleri Tablo 1'de gösterilmektedir.

Bindokuzyüzdoksanüç yıldan bugüne kadar Türk dermatoloji literatüründe bildirilen 11 olgudan altısı erkek, beşi kadın olup yaşları 3-32 arasında değişmektedir. Tüm olgularda ses kısıklığı ve göz kapaklarında boncuk tanesi şeklinde küçük papüller gözlenmiştir. İki olguda radyolojik bulgular belirtilmiş ancak epilepsi gibi nörolojik bir bulgu tüm olgularda belirtilmemiştir. Kaya ve ark. şiddetli oral ülserasyonlar ve tüm vücutta yaygın eroziv lezyonlarla karakterize ve hospitalize edilen üç yaşında bir kız çocuğu bildirerek LP'nin nadir de olsa hayatı tehdit edebilen yönüne dikkat çekmişlerdir. Olgular arasında ailelerinde akraba evliliği olduğu dört olguda, olmadığı ise bir olguda bildirilmiş olup, dört olguda bahsedilmiştir. Özarmağan ve ark. yurtdışında yaptıkları bir yayınlarda akraba evliliğinden olan 16 ve 19 yaşlarında LP'li iki kadın olgu bildirmişlerdir¹⁷.

Hastalık kronik ve nispeten iyi seyirlidir. Radikal tedavisi yoktur. Hastalığın tedavisi esasen semptomatik olup, vokal kordların bağlanması, dermabrazyon, kimyasal peeling ve blefaroplasti bazı vakalarda uygulanmıştır. Dimetil sulfoksit^{8,15,19}, karbondioksit lazer²⁰ ve etretinate²¹ ile iyi sonuçlar alındığı bildirilmiştir. Ancak Özkaya-Bayazıt ve ark. 3 LP'lu olguya üç yıl boyunca 60 mg/kg/gün dozunda oral dimetil sulfoksit tedavisi uygulamışlar ancak bir iyileşme göremediklerinden dolayı tedaviyi kesmişlerdir⁸.

Ülkemizde görülen olgu sayısının bu rakamlardan fazla olduğu ve bazı olguların yabancı literatürlerde

Tablo 1: Olguların klinik özellikleri								
Yazarlar	Yaş-cinsiyet	Ses	Yüz	Klinik Özellikler			Radyolojik	Diğer
				Dil	Deri			
Özgözaşı ve ark. ⁶	11-E	Ses kısıklığı, vokal kord, epiglottiste kalınlaşma	Yüz ve boyun bölgesinde sarımsı infiltrate plaklar, pitted skarlar. Her iki göz kapağında saydam sarımsı infiltrate papüller	Dil sert, üzen ülsere, hareketi kısıtlı	Den kuru, ekstansör yüzde hiperkeratotik ve deskuame alanlar	Hipokampusta fasülye görünümünde kalsifikasyon; CT'de orta hattın her iki yanında lokalize	AEY	
Alpay ve ark. ⁷	19-E	Ses kısıklığı	Göz kapaklarında papüller, ağız köşelerinde hipertrofik vejetatif plaklar		Diz ve dirseklerde eritemli papüller, sırtta hipopigmente makül, atrofik skar		?	
	20-E	Ses kısıklığı	Göz kapaklarında papüller.		Her iki dirsekte ve sırtta atrofik skatris, dizde eritemli, skuamli plak		AE	
Bozdağ ve ark. ^{23,11}	20-E	Ses kısıklığı	Göz kapaklarında kırık diplerine dizilmiş papüller	Dilde kalınlaşma ve hareket kısıtlılığı	Ei, dirsek, diz ve ayaklarda vertüköz papüller		AE	
Güven Yılmaz ve ark. ²	9-K	Ses kısıklığı	Yüzde sarı-beyaz renkli infiltrate papüller, atrofik ve akneiform skarlar ile palpebral kenarlardaki küçük papüller				AE	
	11-K	Ses kısıklığı	Yüzde sarı-beyaz renkli infiltrate papüller, atrofik ve akneiform skarlar ile palpebral kenarlardaki küçük papüller				AE	
Akar ve ark. ¹³	21-E	Ses kısıklığı	Yüz ve göz kapaklarında küçük sanmtrak papüller	Dil büyük, hareketleri kısıtlı	Üst ekstremiteelerde sarımsı papüller ve akneiform lezyonlar	Sfenoid kemikte kalsifikasyonlar. CT'de sellanın her iki tarafında kalsifikasyonlar	?	
Özkan ve ark. ¹⁴	25-K	Ses kısıklığı	Göz kapağında papüller	Dil ve frenulumda papül tarzında lezyonlar	Her iki alt ekstremitede atrofik skatrisler		?	
Sezer ve ark. ¹⁵	32-E	Ses kısıklığı	Yüzde sarımsı infiltrasyon, papüler lezyonlar	Ei ve ayaklar, diz ve dirseklerde sakral bölgede papüler lezyonlar			?	
Kaya ve ark. ¹⁸	3-K	Ses kısıklığı	Oral ülseler		Yaygın erüptif, eroziv lezyonlar			

AEY: Akriba evliliği yok, AE: Akriba evliliği, ?: Bilinmiyor

yaımlandığı düşünülebilir. Bu makaleyi Türk dermatoloji literatüründe yayımlanan ve bildirilen olguların özellikleri inceleyerek, bundan sonra yapılacak çalışmalara epidemiyolojik yönden katkı sağlamaya çalıştık ve olgunun nadir görülmesi nedeniyle sunmayı uygun bulduk.

Kaynaklar

- Lapierre M: Lipoid proteinosis. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine'de. Ed. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K ve ark. 5.baskı. NewYork, McGraw-Hill Co., 1999; 1825-1828.
- Black MM: Lipoid proteinosis. Rook's Textbook of Dermatology'de. Ed. Rook A, Wilkinson DS, Ebling FJG ve ark. 6.baskı. Oxford. Blackwell Scientific Publications, 1998;
- Odom RB, James WD, Berger TG: Andrews' Diseases of the Skin'de. 9.baskı. Philadelphia. WB Saunders Co., 2000:670-671.
- Touart DM, Sau P: Cutaneous deposition diseases. J Am Acad Dermatol 1998; 39: 149-171.
- Cohen AD, Vardy DA, Cagnano E, Zvulunov A, Naimer SA: A 17 year old adolescent with acneiform skin changes. Eur J Pediatr 1999; 158: 863-864
- Navarro C, Fachal C, Rodriguez C, Padro L, Dominguez C: Lipoid proteinosis. A biochemical and ultrastructural

- investigation of two new cases. Br. J Dermatol 1999;141:326-331.
7. Nanda A, Alsaleh OA, Al-Sabah H ve ark: Lipoid protienosis:report of four siblings and brief review of the literature. Pediatric Dermatology 2001;18:21-26
 8. Özgözaşı O, Bayraktaroğlu Z, Özaraç C, Erbağcı Z: Lipoid proteinozis. Turk J Dermatopathol 1993; 2: 211-213.
 9. Alpay K, Turgutalp H, Bahadır S, Ferahbaş A: Lipoid proteinozis. Turk J Dermatopathol 1995; 4: 119-121.
 10. Bozdağ KE, Çelik A, Gül Y, Karaman A: Bir lipoid proteinozis olgusu. 17. Ulusal Dermatoloji Kongresi, 19-24 Ekim 1998, Kuşadası Özet Kitabı S:161.
 11. Bozdağ KE, Gül Y, Karaman A: Lipoid proteinozis. Int J Dermatol 2000; 39: 203-204
 12. Güven Yılmaz B, Eskioglu F, Kasim P: Lipoid proteinozis: Urbach-Wiethe hastalığı. 17. Ulusal Dermatoloji Kongresi, 19-24 Ekim 1998, Kuşadası Özet Kitabı S:236.
 13. Akar A, Özdoğan S, Erbil H, Can C, Kurumlu Z, Gür AR: Bir lipoid proteinozis olgusu. 3. Çukurova Dermatoloji Günleri. 1-4 Haziran 2000, Poster 25.
 14. Özkan Ş, Fetil E, Erdem Y, Birgin B, Güneş AT: Urbach-Wiethe sayırlığı. 18. Ulusal Dermatoloji kongresi 26 Eylül-1 Ekim 2000, Antalya. Özet kitabı Poster P-1/103. S:47.
 15. Sezer E, Saraçoğlu Z, Ürer S, Sabuncu İ, Dündar E: Lipoid proteinozis: Urbach-Wiethe Disease. 3rd Congress of the Mediterranean Association of Dermatology, May 23-27,2001 Antalya, Turkey. Özet kitabı Poster 030, S: 32.
 16. Kaya TI, Gündüz O, Kaktürk A, Türsen Ü, İkizoğlu G, Baz K: A life threatening exacerbation of lipoid proteinozis. 4th Dermathopathology September 21-24, 2001 Antalya, Türkiye. Özet kitabı Poster 059, S:96.
 17. Özarmağan G, Baykal C, Özkaya-Gürsoy E, Yılmaz S, Büyükbabani N, Çoban O: Lipoidproteinoze bei zwei schwestern. Hautarzt 1993; 44: 315-318.
 18. Özkaya-Bayazit E, Özarmağan G, Baykal C, Uluğ T: Orale DMSO-Therapie bei 3 patienten mit lipoidproteinoze. Hautarzt 1997; 48: 477-481.
 19. Costagliola C, Verolino M, Landolfo P ve ark: Lipoid proteinozis (Urbach- Wiethe Disease). Ophthalmologica 1999;213:392-396.
 20. Rosenthal G, Lifshitz T, Monos T, Kachco L, Argov S: Corbon dioxide laser treatment for lipoid proteinozis (Urbach-Wiethe syndrome) involving the eyelids. Br J Ophthalmol 1997; 81: 253.
 21. Gruber F, Manestar D, Static A, Grgurevic Z: Treatment of lipoid proteinozis with etretinate. Acta Derm Venereol (Stockh) 1996; 76: 154-155.