

Urbach-Wiethe Sayrılığı; Tanımlanan Bulgular

URBACH-WIETHE DISEASE; DEFINED FINDINGS

Turna İLKNUR*, Şebnem ÖZKAN*, Yasemin ERDEM*, Bahar BİRGİN*, Emel FETİL*,
Banu LEBE**, Emel MERT***

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı*

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı**

Universal Hospital Bodrum***

ÖZET

Urbach-Wiethe sayrılığı, seyrek olarak görülen, autosomal resesif geçişli, deri, oral kavite, larinks ve iç organlarda hiyalin madde infiltrasyonu ile karakterize bir sayrılıktır. Bu makalede sunduğumuz çocukluk çağından itibaren tıpkı ses özellikleri gösteren, farklı yaşlardaki üç olgunun deribilimsel bakılarda, bu sayrılığa gözlemlenebilen değişik dönemlere ait bulgular saptanmıştır. Olgularımızın ışığında, bugüne değin bildirilen olgular incelenerek sayrılık ile birlikte tanımlanan bulgular belirlenmiştir.

Anahtar sözcükler: Urbach-Wiethe Sayrılığı, Lipoid Proteinosis

SUMMARY

Urbach-Wiethe disease is a rare, autosomal recessive inherited disorder which is characterized by the deposition of hyaline material in the skin, oral cavity, larynx and visceral tissues. Physical examination of three cases, at different ages presented in this article, showed different skin findings of the disease but they all had typical hoarseness. All reported cases of Urbach-Wiethe disease have been examined and associated findings have been determined.

Key words: Urbach-Wiethe Disease, Lipoid Proteinosis

Turna İLKNUR

Dokuz Eylül Üniversitesi

Tıp Fakültesi

Dermatoloji Anabilim Dalı

Tel: 232- 2595959 3856

Urbach-Wiethe sayrılığı, seyrek olarak görülen, autosomal resesif geçişli, deri, oral kavite, larinks ve iç organlarda hiyalin madde infiltrasyonu ile karakterize bir sayrılıktır (1). İlk kez 1908 yılında Siebenmann tarafından deride hiperkeratoz ve oral mukozada sarı beyaz renkli birikim izlenen bir olgu tanımlanmıştır. 1929 yılında Urbach ve Wiethe tarafından klinik ve histolojik özellikleri tanımlanmış olan bu sendrom "lipoidosis cutis et mucosae" olarak adlandırılmış ancak bu terminoloji 1932 yılında Urbach tarafından deride lipid ve protein birikimi belirlendiğinden "lipoid proteinosis" olarak değiştirilmiştir (2). Sayrılık sıklıkla çocukluk çağında ses kısıklığı ile başlamaktadır. Türk Deribilim kaynakçasında bugüne değin oldukça az sayıda yayınlanmış olduğu görülmektedir. Urbach-Wiethe sayrılığı tanısı alan farklı yaşlardaki üç olgunun klinik özellikleri irdelenmiş ve bugüne değin bildirilen

olgulardan ilave bulgular belirlenmiştir.

OLGU 1

25 yaşında kadın olgu, ses kısıklığı, dilinde büyüme ve göz kapaklarında kabartıklıklar yakınmaları ile kliniğimize başvurmuştur. Öyküsünden, çocukluk çağından itibaren ses kısıklığının olduğu ve son altı yıldır dilinde büyüme ve göz kapaklarında kabartıklıklar olduğu öğrenilmiştir.

Özgeçmişinde özellik tanımlanmayan olgunun soy geçmişinde, anne ve babasının ikinci dereceden akraba olduğu belirlenmiştir.

Olgunun deribilimsel bakısında her iki göz kapagında çok sayıda 2-3 mm'lik deri renginde papulalar, dil üst ve alt kısmında sarı-beyaz renkli papular karakterde lezyonlar (Şekil 1a) ile freniluma yerleşmiş sarı renkli 2 adet papula saptanmıştır. Ayrıca hastanın her

iki alt ekstremitesinde 1-2 cm'lik atrofik sikatriksler tesbit edilmiştir.

Sistem sorgu ve incelemelerinde ses kısıklığı mevcut olan olgunun kulak burun boğaz bakısında, interariteneal bölgede özellikle sağda sarı beyaz renkli birikim belirlenmiştir. Kord vokaller normal olarak değerlendirilmiştir. Gözde yanma batma şikayeti olan olguda kseroftalmi saptanmıştır. Nörolojik muayenesi normal olarak değerlendirilmiştir.

Yapılan laboratuvar tetkiklerinde rutin biyokimya değerleri, ürogram, hemogram değerleri, hormon düzeyleri, 24 saatlik idrarda üroporfirin, koproporfirin düzeyleri normal değerlerde bulunmuştur. Beyin bilgisayarlı tomografisinde bulgular normal olarak değerlendirilmiştir.

Göz kapağından yapılan insizyonel biyopsi örneğinin histopatolojik incelemesinde ortokeratoz ve papillamatozis gösteren epidermis ile örtülü deri dokusunda papiller dermisi dolduran hyalinleşmiş amorf materyal izlenmiştir. Yapılan Masson trikrom özel boyası ile olumlu boyanma sonucu bu amorf materyal hyalinize kollagen birikimi olarak değerlendirilmiştir.

OLGU 2

9 yaşında kız olgu, ses kısıklığı ve göz kapaklarında kabarıklıklar yakınmaları ile kliniğimize başvurmuştur. Öyküsünden, bebekliğinde ağlamada zayıflık tanımlanan olgunun, konuşmaya başladığında ses kısıklığının farkedildiği ve son üç yıldır da göz kapaklarında kabarıklıklar olduğu öğrenilmiştir.

Özgeçmişinde özellik tanımlanmayan olgunun soy geçmişinde, üçüncü olgumuz olan dayısında da benzer yakınmalar olduğu öğrenilmiştir.

Olgunun deribilimsel bakısında her iki göz kapağında çok sayıda 2-3 mm'lik deri renginde papulalar (Şekil 1b), dil alt arka kısmında 1,5cm çaplı sarı beyaz renkli papular karakterde lezyon saptanmıştır. Ayrıca hastanın diz, dirsek ve bacak ön kısımlarında biraraya gelerek plak oluşturma eğiliminde 1-2 cm'lik hiperpigmentasyo alanları tesbit edilmiştir.

Sistem sorgu ve incelemelerinde ses kısıklığı mevcut olan olgunun kulak burun boğaz bakısında, hiperkinetik disfoni saptanmış, kord vokaller normal olarak değerlendirilmiştir. Göz bakısı ve nörolojik muayenesi normal olarak değerlendirilmiştir.

Yapılan laboratuvar tetkiklerinde rutin biyokimya değerleri, ürogram, hemogram değerleri, hormon düzeyleri, 24 saatlik idrarda üroporfirin, koproporfirin düzeyleri normal değerlerde bulunmuştur. Beyin bilgisayarlı tomografisi normal olarak değerlendirilmiştir.

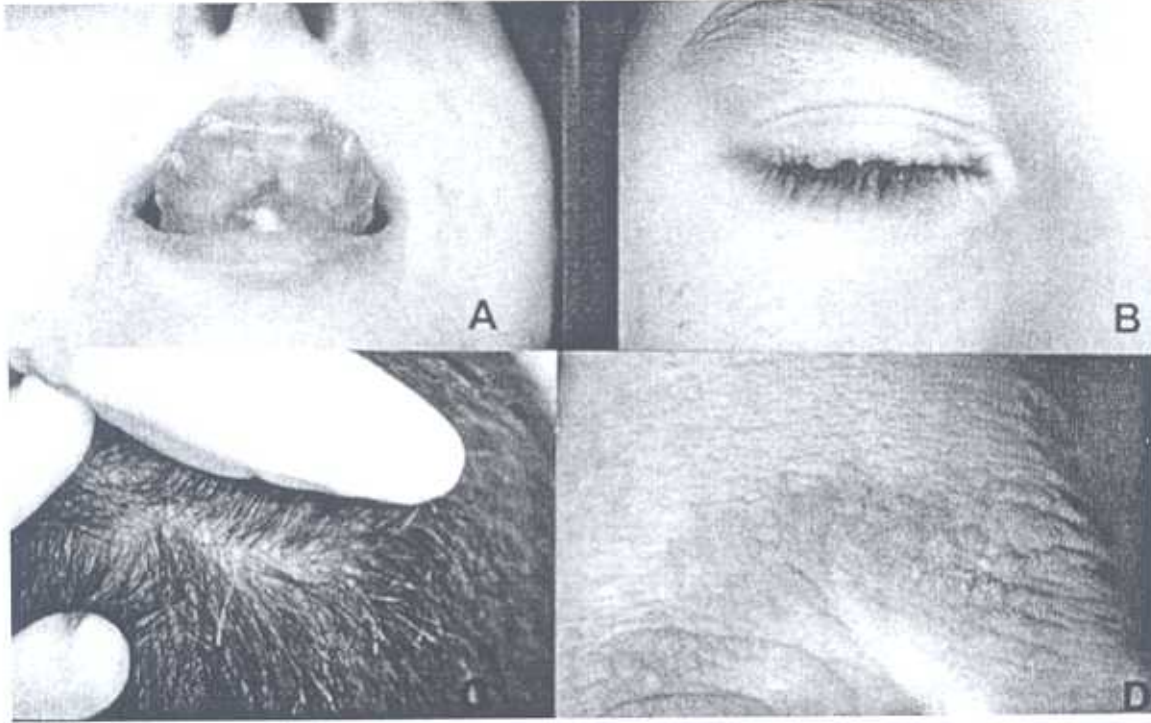
OLGU 3

40 yaşında erkek olgu, ses kısıklığı, göz kapaklarında ve vücudunda kabarıklıklar yakınmaları ile kliniğimize başvurmuştur. Öyküsünden, çocukluk çağından itibaren ses kısıklığının olduğu ve otuz yıldır göz kapaklarında, 17 yıldır kol ve bacaklarda, 5 yıldır saçlı deride, 2 yıldır da koltuk altlarında ve genital bölgesinde giderek artan kabarıklıklar olduğu öğrenilmiştir.

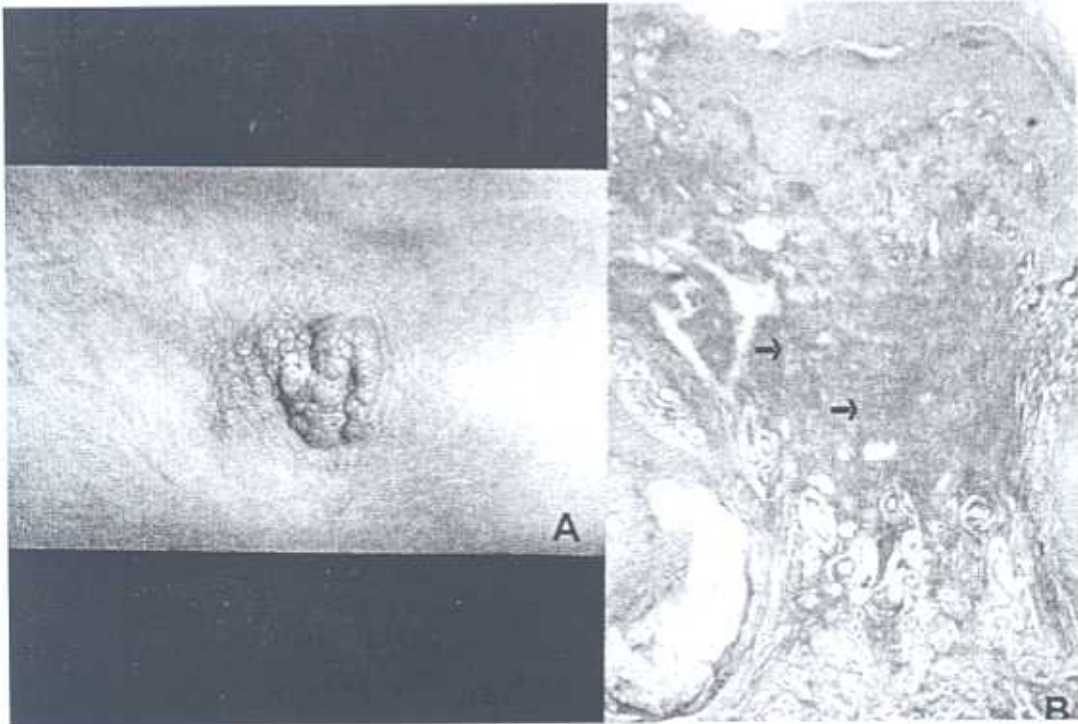
Özgeçmişinde özellik tanımlanmayan olgunun soy geçmişinden ikinci olgumuz olan yeğeninde de benzer yakınmalar olduğu ve anne ve babasının ikinci dereceden akraba olduğu öğrenilmiştir.

Olgunun deribilimsel bakısında her iki göz kapağında çok sayıda 2-3 mm'lik deri renginde papulalar, saçlı deride deri renginde verrukoz lezyonlar (Şekil 1c), el ve ayak dorsal kısımlarında biraraya gelerek plak oluşturan kahverengi hiperkeratotik lezyonlar (Şekil 1d), diz ve dirseklerde yer yer deri renginde yer yer kahverengi verrukoz lezyonlar (Şekil 2b), pubik ve aksiller bölgelerde sarımsı renkli papula plakları saptanmıştır.

Dirsekten yapılan insizyonel biyopsi örneğinin histopatolojik incelemesinde ortokeratoz, fokal parakeratoz ve papillamatozis gösteren epidermis ile örtülü deri dokusunda papiller dermiste damarların ve deri eklerinin etrafında amorf homojen eozinofilik madde birikimi saptanmış, yapılan özel boyama yöntemleri ile olumlu boyanma sonucu bu amorf materyal hyalinleşmiş kollagen birikimi olarak değerlendirilmiştir (Şekil 2b).



Şekil 1a) Birinci olgunun dilinde sarı-beyaz renkli papular karakterde lezyonlar. b) İkinci olgunun göz kapagında 2-3mm'lik deri reoğında papulalar. c) Üçüncü olgunun saçlı derisinde verrukoz lezyonlar. d) Üçüncü olgunun el sırtında biraraya gelerek plak oluşturan kalıverengi hiperkeratotik lezyonlar



Şekil 2. a) Üçüncü olgunun dirseğinde verrukoz lezyonlar. b) Üçüncü olgunun histopatolojik incelenmesinde dermiste PAS pozitif hiyalinleşmiş materyal birikimi (PAS x40).

TARTIŞMA

Günümüze değin çoğunluğu Avrupa kökenli olmak üzere 300 dolaylarında Urbach-Wiethe sayrılığı olan olgu bildirilmiştir. Sayrılığın patogenezi hakkında iki farklı yorum yapılmaktadır. Bazı araştırmacılar sayrılıkta izlenen glikoprotein birikiminin lizozomal depo sayrılıklarına benzer şekilde bir yada daha fazla enzim defektine bağlı olduğunu düşünmektedir. Bazı araştırmacılar ise kollagen sentezindeki metabolik bir bozukluk olduğunu ileri sürmektedir. Yapılan immunohistolojik çalışmalar dermiste izlenen tip I kollagenin yerini, bazal membranda izlenen tip IV kollagen ve lamininin aldığını göstermiştir. Yapılan in vitro çalışmalarda fibroblast kültürlerinde m-RNA düzeyleri ölçülmüş ve bu iki mayor bazal membran proteinindeki artış belirlenmiştir (2-4).

Sayrılık genellikle çocukluk çağında ses kısıklığı ile başlamaktadır (5-7). Zamanla larinks, farinks, dil, yanak ve dudak mukozası tutulmakta ve sert sarı beyaz renkli birikim izlenmektedir. Dilde büyüme ve palpasyonla sertlik hissedilmektedir. Benzer değişiklikler labia ve vagina mukozasında da gelişebilmektedir (4). Larinks tutulumu solunum sıkıntısına, farinks ve özefagus tutulumu disfajiye neden olabilmektedir (8). Olgularımızda da bulgular çocukluk çağında ses kısıklığı ile başlamış, dilde büyüme daha ileri yaşlarda fark edilmiştir.

Yaşamın ilk yıllarında, özellikle yüz ve ekstremitelerde pustula, bulla ve hemoragik krustalar gelişmekte ve lezyonlar yerlerinde sikatriks bırakarak iyileşmektedir (6). Daha ileri yaşlarda, dermiste hiyalin madde birikimine bağlı, özellikle yüzde aksillada ve skrotumda olmak üzere papul ve plak karakterinde lezyonlar izlenmektedir. Sürtünmeye maruz kalan alanlarda, özellikle diz, dirsek ve ellerde verrukoz lezyonlar görülebilmekte hatta zamanla deri rengi koyulaşmakta ve yaygın hiperkeratozis gelişebilmektedir (6,9-11). Birinci olgumuzda gövdede sadece atrofik sikatriks alanları belirlenmiş olmakla birlikte, bunlar çocukluk çağında geçirilmiş travmaların ardından gelişmiştir. Üçüncü olgumuzda ileri yaş bulguları olan el ve ayak dorsal kısımlarında kahverengi hiperkeratoz gösteren papular lezyonlar, diz, dirsek ve saçlı deride

verrukoz lezyonlar, aksilla ve pubik bölgede sarımsı renkli papula plakları izlenmiştir.

Alt ve üst göz kapağında izlenen 'boncuk tanesi' görünümünde papulalar (blepharosis synmoniliformis) kirpiklerin total olarak dökülmesine ve fonksiyon kaybına bağlı korneal ulserasyona sebep olabilmektedir. Benzer şekilde saçlı deri tutulumunda sikatriysel saç kaybı izlenmektedir (3,6). Üçüncü olgumuzda saçlı deride verrukoz lezyonlar izlenmekle birlikte sikatriysel saç kaybı izlenmemiştir.

Dental anomaliler, yincleyici parotitis, intrakraniyal kalsifikasyon ve epilepsi bu sendromda izlenen diğer bulgulardır. Kardiyak, endokrin ve ürogenital anomaliler izlenmekle birlikte bu sendromun bir parçasının olduğu açık değildir. Sayrılık erken erişkin döneme kadar progresif seyirlidir (3). Urbach-Wiethe sayrılığında gözlenebilen bulgular Tablo I'de özetlenmiştir.

Histopatolojik karakteristikler; yeni lezyonlarda kapiller damarlar çevresinde yoğun şekilde, daha eski lezyonlarda ise papiller dermiste geniş bantlar oluşturan, ekmm bezleri, saç follikülleri, sebace bezler ve nadiren erektiler pili kaslarını çevreleyen amorf eozinofilik, hiyalin benzeri birikimdir. Hiyalin benzeri maddenin içeriğindeki glikoprotein, PAS (Periodic Acid-Schiff) boyası ile güçlü olumlu boyanma göstermektedir (12). Histopatolojik inceleme yaptığımız iki olgumuzda da sayrılığın tipik histopatolojik özellikleri belirlenmiştir.

Papiller dermiste hiyalin benzeri madde birikimi izlenen eritropoietik protoporfirya'da birikim daha az ve fokal yerleşimli olup mukoza tutulumu içermemektedir. Ksantomatozis ve amiloidozis ile ayırtıcı tanı histopatolojik olarak yapılmaktadır. Erişkin dönemde liken amiloidozis, miksödem ve liken miksödematöz ayırtıcı tanıda düşünülmesi gereken diğer sayrılıklardır (10,13,14).

Olgularımız dolayısıyla, Türk Deribilim yazınında seyrek olarak bildirilen bu sayrılıkla ilişkili tanımlanan tüm bulgular gözden geçirilmiştir. Görüldüğü gibi yaygın hiyalin madde infiltrasyonu ile ortaya çıkan bu sayrılık oldukça değişik bulgularla kendini gösterebilmektedir. Hiyalin birikimin ardında bir enzim defektinin mi

yoksa kollagen sentezindeki metabolik bir bozukluğun mu olduğunun ortaya çıkarılmasında katkı sağlayabilmek için gerekli alt yapıya sahip ve iyi desteklenen araştırma merkezlerine yada laboratuarlara gereksinim duyulmaktadır. Olanakları sağlanmasıyla ülkemizde

belirlenebilen nadir olguların sadece bulgularının irde-lenerek sunulması değil, sayrılık yada sindromların patofizyolojik mekanizmalarının anlaşılabilmesinde önemli aşamalar sağlayabilecek araştırmalar yapularak veriler ortaya koymak mümkün olabilecektir.

Tablo I. Urbach-White sayrılığında gozlenebilen bulgular (1-14)

<p>Dudak mukozası, gingiva, yumuşak damak, farinks, epiglot, ariepiglottik kıvrım ve vokal kord infiltrasyonuna bağlı; ağlamada zayıflık ses kısıklığı solunum sıkıntısı disfaji kserostomi</p> <p>Dil posterioru ve frenilum infiltrasyonuna bağlı; tad almada bozukluk konuşmada zorluk dil hareketlerinde kısıtlılık</p> <p>Stensen kanalının obstriksiyonuna bağlı; tekrarlayan parotit</p> <p>Deri bulguları; yaşamın ilk yıllarında; özellikle yüz ve distal ekstremitelerde sıklıkla birararak iyileşen pustula, bulla ve hemorajik krustalar daha deri yaşlarda; dermiste hyalin madde birikimine bağlı özellikle yüzde, aksillada ve skrotumda sarı balmumu renginde görünüm oluşturan papul ve plaklar özellikle diz, dirsek, el ve ayak gibi sürtünmeye maruz kalan alanlarda bazen deri renginde koyulaşma ve yaygın hiperkeratozis  eşlik edebildiği verrukoz lezyonlar saçlı deri tutulumuna bağlı; alopesi ve diffuz saç kaybı</p> <p>Tırnak gelişim anomalileri</p> <p>Dental anomaliler; st n azı, azı ve kesici dişlerde aplazi, hipoplazi</p> <p>Nörolojik tutulumu bağlı; epilepsi davranış bozuklukları bellekte azalma zeka geriliği ağrıya duyarsızlık duyuma bozukluğu göz belirtileri hipogonadizm</p>

KAYNAKLAR

1. Navarro C, Fachal C, Rodriguez C, et al. Lipoid proteinosis. A biochemical and ultrastructural investigation of two new cases. *Br J Dermatol* 1999;141:326-331.
2. Konstantinov K, Kabakchiev P, Karchev T, et al. Lipoid proteinosis. *J Am Acad Dermatol* 1992;27:293-297.
3. Tauart DM, Sau P. Cutaneous deposition disease. Part I. *J Am Acad Dermatol* 1998;149:171.
4. Cote DN. Head and neck manifestations of lipoid proteinosis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;119:144-145.
5. Gruber F, Manestar D, Stasic A, et al. Treatment of lipoid proteinosis with etretinat. *Acta Derm Venerol*

- (Stockh) 1996;76:154-155.
6. Özkamer B, Betil B, İltter Ö, et al. Lipoid proteinosis. *Deri Hast Ve Frengi Arş* 1983;17:95-100.
 7. Gürhan N, Onat F. Bir lipoid proteinosis (Urbach-Wiethe Sendromu) vak'ası. II. Ulusal Dermatoloji Kongresi Kitabı. Ankara: Ogun Kardeşler Matbaası, 1968;329-336.
 8. Güneş AT, Benhoğlu N, Kapdağlı H. Freiberg hastalığı ile birlikte Urbach-Wiethe sendromu. *Deri Hast Ve Frengi Arş* 1984;18:27-32.
 9. Cınaz P, Güvenir T, Gönülşen G. Lipoid proteinosis Urbach-Wiethe disease. *Acta Pediatr* 1993;82:892-893.
 10. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, et al. *Dermatology*. Third Edition. Berlin: Springer-Verlag, 1991;885-887.
 11. Özarmağan G, Baykal C, Gürsoy EO, et al. Lipoidproteinose bei zwei Schwestern. *Hauzart* 1993;44:315-318.
 12. Paller AS. Histology of lipoid proteinosis. *JAMA* 1994;272:564-565.
 13. Böhme M, Wahlgren CF. Lipoid proteinosis in three children. *Acta Pediatr* 1996;85:1003-1005.
 14. Kınaçıl RT, Çoruh G. Lipoid proteinosis (Urbach-Wiethe). IX. Ulusal Dermatoloji Kongresi Kitabı. İzmit: E.U. Mühendislik Fakültesi Basımevi, 1982;783-784.