

Larengeal lipoid proteinozis (Urbach-Wiethe hastalığı): Olgu sunumu

Laryngeal lipid proteinosis (Urbach-Wiethe's disease): A case report

Çiğdem VURAL, İpek Işık GÖNÜL, Ayşe DURSUN

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, ANKARA

ÖZET

Lipoid proteinozis (Urbach-Wiethe hastalığı/hyalinosis cutis et mucosae) nadir görülen, otozomal resesif bir hastalıktır. Deri, müköz membranlar ve iç organlar da dahil olmak üzere vücudun çeşitli bölgelerinde, periyodik asit-Schiff (PAS) (+) hiyalen, amorf materyalin, ekstrasellüler ve perivasküler depolanması ile buna ikincil gelişen klinik bulgular tipik özelliğidir. Özellikle göz kenarları ve dudaklarda küçük papüller ile ortaya çıkan deri tutulumu baskın olmakla birlikte, larenks, farenks ve diğer visceral organlar da tutulabilir.

Burada, ses kısıklığı ve ses tonunda kabalaşma yakınması ile kliniğe başvuran 17 yaşındaki kadın hastaya ait kord vokal biyopsisinin ışık ve elektron mikroskopik bulguları sunulmuştur.

Literatürde 200 den fazla olgu olmakla birlikte, lipoid proteinozis yine de nadir görülen hastalıklar sınıfındadır. Hastamızın semptomlarının ileri yaşlarda ortaya çıkması tipik bulgu değildir ve bu nedenle hem klinik hem patolojik olarak bu yaş grubunda akla gelmeyebilir.

Anahtar sözcükler: Lipoid proteinozis, larenks, elektron mikroskopi

ABSTRACT

Lipoid proteinosis (Urbach-Wiethe's disease/hyalinosis cutis et mucosae) is a rare autosomal recessive disease. The characteristic pathology which is responsible for the clinical findings of the disease is the deposition of periodic acid-Schiff (PAS) positive hyaline, amorphous material in the extracellular and perivascular spaces of skin, mucous membranes and organs. Skin involvement consisting of the small-beaded papules along the eyelid and lip margins is the dominant clinical finding in most cases. However larynx, pharynx and other visceral organs may also be affected.

We present here the light and electron microscopic findings of cord vocal biopsy from a 17 year-old female patient with the complaint of hoarseness.

Although more than 200 cases were published in the literature, lipoid proteinosis is still a very rare entity. The late appearance of the clinical symptoms of our patient is not typical and therefore clinical and pathological misdiagnoses are possible.

Key words: Lipoid proteinosis, larynx, ultrastructure

GİRİŞ

Lipoid proteinozis, ilk kez Urbach ve Wiethe tarafından 1929 yılında "lipoidosis cutis et mucosae" ismi ile tanımlanmıştır (1). Nadir görülen ve otozomal resesif geçiş gösteren kalıtsal bir hastalıktır (2,3).

Karakteristik deri ve sıklıkla buna eşlik eden oral mukoza, farenks ve larenks

tutulmaları nedeni ile başlangıçta bu bölgeler ile sınırlı gibi düşünülmüş olmasına karşın, hastalığın tüm organları etkileyebileceği günümüzde bilinmektedir (4,5).

Larenks tutulumu seste kabalaşma ve ağlama sesinde cılızlık ile doğumdan itibaren fark edilebilir ve genellikle hastalığın ilk bulgusudur. Histolojik olarak, tutulan organlarda, PAS (+), amorf materyalin dermal ve submukozal ekstrasellüler/perivasküler birikimi tipiktir.

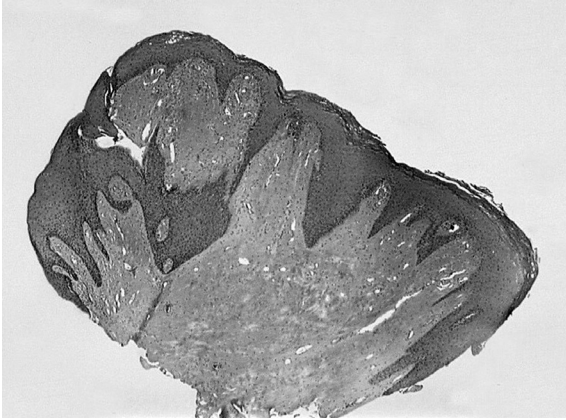
Alındığı tarih: 08.06.2008

Kabul tarihi: 25.08.2008

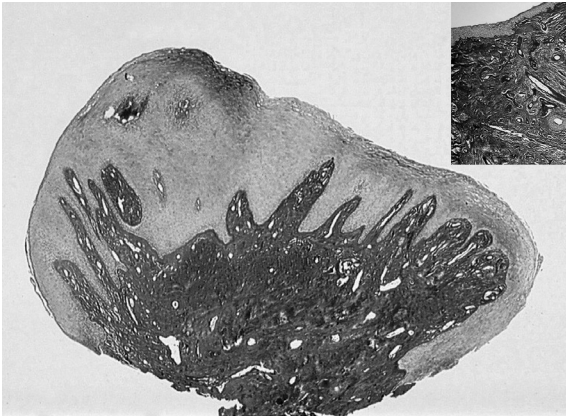
Yazışma adresi: Dr. Çiğdem Vural, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Ankara

OLGU SUNUMU

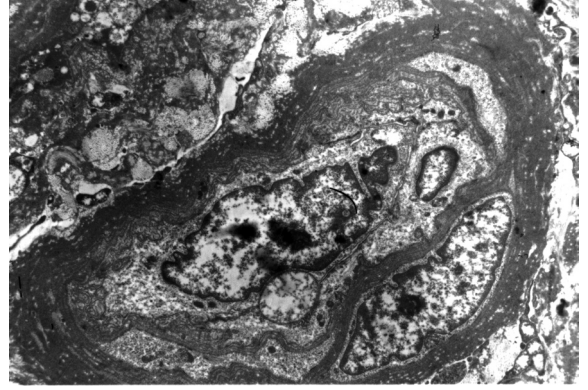
Ses kısıklığı ve ses tonunda kabalaşma yakınması ile kliniğe başvuran 17 yaşındaki kadın hastanın, sağ kord vokal ve interaritenoid bölgeden alınan punch biyopsilerinde, yüzeyde fokal hiperkeratoz gösteren, hiperplazik görünümlü, matür çok katlı yassı epitel ve epitel altında, yer yer nodüller şeklinde izlenen amorf madde birikimi dikkati çekti (Resim 1). Benzer birikim vasküler yapılar çevresinde de belirgin olduğu ve epitel bazal membranının ileri derecede kalınlaştığı izlendi. Histokimyasal incelemede, bu materyalin kristal viyole ile boyanmadığı, PAS ile pozitif olup (Resim 2), bu boyanmanın dPAS ile solmadığı görüldü.



Resim 1. Çok katlı yassı epitel altında, homojen görünümdaki, amorf, eozinofilik madde birikimi (HE x12,5).



Resim 2. Yüzey epiteli altında, kuvvetli PAS pozitif boyanan madde birikimi, (PAS x12,5); inset: Vasküler yapıların duvarında belirgin PAS pozitif birikimler (PAS x40).



Resim 3. Elektron mikroskopik incelemede kapiller damar bazal membranında izlenen belirgin duplikasyon ve ince granüler birikimler nedeni ile oluşan soğan zarı görünümü (uranyl asetat-kurşun sitrat x3000).

Larengeal biyopsilerin elektron mikroskopik incelemesinde, subepitelyal alanda, interstisyel kollajen lifleri arasında, ince granüler, filaman yapısında olmayan (non-kollajenöz) büyük, amorf birikimler görüldü. Hem epitel bazal membranında hem de epitel altı kapiller damar bazal membranlarında ileri derece duplikasyon ile karakterli soğan zarı görünümü dikkati çekti (Resim 3).

TARTIŞMA

Lipoid proteinozis otozomal resesif geçiş gösteren nadir bir kalıtsal hastalıktır. Özellikle göz kapakları kenarı boyunca görülen boncuk benzeri papüller ve ses tellerinin tutulumuna bağlı olarak sese kabalaşma ile kendini belli eden klinik bulgular genellikle erken çocukluk döneminde ortaya çıkar. Bazı hastalarda belirtiler doğumdan itibaren de görülebilir Yenidoğan döneminde sese kabalaşma olduğunda konjenital disfoni ve konjenital hipotiroidi ile birlikte akla gelmesi gereken 3 antiteden biridir. Deri tutulumu, klasik görünümü dışında, akne, varisella ve impetigoya benzer şekilde farklı morfolojilerde de olabilir (6). Deri lezyonlarının özellikle yüz ve ekstremitelerin ekstansör yüzlerinde hiperkeratoz ile karakterli olması, sürtünmeye bağlı travma

ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (7). Deri ve ses tellerinin tutulumu dışında, solunum yolu obstrüksiyonu, ağız mukoza-sında papül ve plaklar şeklinde infiltrasyon, kserostomi, disfaji, hipoosmi, diş kaybı ya da normal olmayan diş gelişimi, kalınlaşma-ya ikincil olarak dil hareketlerinde azalma, temporal lob kalsifikasyonuna ikincil oldu-ğu düşünülen epilepsi ve mental retardasyon gibi anomalilerin de bu hastalarda görülebil-diği bildirilmektedir (8,9,10,11).

Klasik histopatolojik özelliği soluk, eozinofilik, PAS (+), hiyalen görünümlü maddenin papiller dermiste, dermo-epidermal bileşkede, dermal kan damarları ve ektrin ter bezleri çevresinde, mukozalarda ve iç organlarda depolanmasıdır (4,5). Eritropoetik protoporfiri, papüler müsinoz, lepra, amiloidozis ve kutanöz ksantomatozis deride gözlenen bu birikim için ayırıcı tanı-da düşünülmesi gereken diğer antiteler olmakla birlikte, karakteristik deri değişik-liklerine eşlik eden seste kabalaşma lipoid proteinozis için patognomonik kabul edil-mektedir.

Elektron mikroskopik incelemelerde kollajen yapısında olmayan dermal birikim-ler, fibroblastlarda vakuoller ile dermoepi-dermal bileşke ve endotel hücrelerinin bazal membranlarında reduplikasyon gösterilmiş-tir (12,13).

Lipoid proteinozisin patogenezi bilinmemektedir. Lipoidozis olarak isimlen-dirilmiş olmasına karşın, biriken hiyalen maddenin aslında karbohidrat-protein komp-pleksi olduğu ve değişen oranlarda lipid de içerdiği düşünülmektedir. Lizozomal depo hastalığının bir tipi olduğu ya da anormal kollajen üretiminden de kaynaklanabileceği iddia edilmektedir (14,15). Son yıllarda yapılan çalışmalar, lipoid proteinozisin birinci kromozomda yer alan ekstrasellüler matriks protein geninde (ECM-1) ekspres-yon azalması sonucu gelişebileceğini gös-termiştir (16,17). Üç tipi olan ECM1 geni-

nin (ECM1a, ECM1b ve ECM1c) fonksiyo-nu net olarak ortaya konmamıştır. Ancak, yaşlanma, yara iyileşmesi, skarlaşma gibi fizyolojik deri değişikliklerinde ve çeşitli deri hastalıklarında rolü olduğu gösterildik-ten sonra, derinin normal yapı ve fonksiyo-nunun devamı için gerekli olduğu ortaya konmuştur (18). Epidermiste keratinosit farklılaşması için gerekli iken, dermiste per-lekana bağlanarak bazal membran, interstis-yel kollajen ve büyüme faktörlerinin bağ-lanmasının düzenlenmesine yardımcı oldu-ğu düşünülmektedir.

Genel olarak hastalık seyri iyidir ve hayatı tehdit etmez. Ancak, farenks, larenks mukozaları, dil, yumuşak damak ve tonsil tutulumu gibi solunum güçlüğü oluşturabi-lecek bölgelerin tutulumu üst solunum yolu enfeksiyonlarına ve hatta trakeostomi açıl-masını gerektirecek kadar ciddi komplikas-yonlara yol açabilir (19). Spesifik bir tedavi şekli olmamakla birlikte, oral dimetil sülfoksit (20) ya da etretinat (21) tedavisine cevap verdiği yolunda olgular sunulmakta-dır. Ses teli tutulumu olgularında, mukozal soyma, makroskopik olarak görülen muko-zal infiltratların eksizyonu ya da CO2 lazer geçici bir iyileşme sağlayabilir (22). Der-mabrazyon, kimyasal peeling, ya da blefa-roplasti lokalize deri hastalığı durumlarında uygulanabilecek diğer tedavi modaliteleri olarak karşımıza çıkmaktadır (23,24). Öte yandan, Kaya ve ark.'ları (25), 13 yaşındaki bir kız hastada D-penisilamin tedavisi ile semptomların en azından geçici olarak geri-lediğini göstermişlerdir. ECM1 mütasyonu ile ilişkisi gösterildikten sonra, ECM1 için geliştirilecek rekombinant proteinin tedavi-de kullanılmak üzere üretilebileceği düşü-nülmektedir (11).

Sonuç olarak, burada sunulan olgu tipik kord vokal tutulumu ve klasik histopa-tolojik morfolojisi ile bir larengeal lipoid proteinozis olgusudur. Hastamızda, klasik deri ya da diğer organ tutulumları ile diğer

aile bireylerinde hastalık olup olmadığı gösterilememiştir. Literatürde 200'den fazla olgu olmakla birlikte, lipoid proteinozis yine de nadir görülen hastalıklar sınıfındadır. Hem klinisyenler hem patologlar için akılda tutulması ve ayırıcı tanıda akla gelmesi gerekli bir antite olduğunu düşündüğümüzden, olgumuz klasik ışık ve elektron mikroskopik bulguları ile birlikte sunulmuştur.

KAYNAKLAR

1. Urbach E, Wiethe C. Lipoidosis cutis et mucosae. *Virchows Arch Pathol Anat* 1929;27:286-319.
2. Juberg RC, Winder PR, Turk LL. A case of hyalinos cutis mucosae (lipoid proteinosis of Urbach and Wiethe) with common ancestors in four remote generations. *J Med Genet* 1975;12:110-112.
3. Bohme M, Wahlgren CF. Lipoid proteinosis in three children. *Acta Paediatr* 1996;85:1003-1005.
4. Caccamo D, Jaen A, Telenta M, Varela E, Tiscornia O. Lipoid proteinosis of the small bowel. *Arch Pathol Lab Med* 1994;118:572-574.
5. Caplan RM. Visceral involvement in lipoid proteinosis. *Arch Dermatol* 1967;95:149-155.
6. Harper JJ, Filipe MI, Staughton RC. Lipoid proteinosis: variations in the histochemical characteristics. *Clin Exp Dermatol* 1983;8:135-141.
7. Lambert WC. Cutaneous deposition disorders. In: Farmer, ER, Hood, AF, eds. *Pathology of the Skin*. East Norwalk, CT: Appleton & Lange 1990, 432-50.
8. Cote DN. Head and neck manifestations of lipoid proteinosis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;119:144-145.
9. Hofer PA. Urbach-Wiethe disease: a review. *Acta Derm Venereol* 1973;53 (Suppl. 71):1-52.
10. Paster L, Emsley RA. Lipoid proteinosis presenting with neuropsychiatric manifestations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985;16:1193-2001.
11. Hamada T. Lipoid proteinosis. *Clin Exp Dermatol* 2002;27:624-629.
12. Muda AO, Paradisi M, Angelo C, Mostaccioli S, Atzori F, Puddu P, et al. Lipoid proteinosis: clinical, histologic, and ultrastructural investigations. *Cutis* 1995;56:220-224.
13. 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;141:326-331.
14. Harper J, Duance V, Sims T, Light N. Lipoid proteinosis: an inherited disorder of collagen metabolism. *Br J Dermatol* 1985;113:145-151.
15. Bauer E, Santa Cruz D, Eisen A. Lipoid proteinosis: in vivo and in vitro evidence for a lysosomal storage disease. *J Invest Dermatol* 1981;76:119-125.
16. 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;11:833-840.
17. 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;153:1019-1022.
18. Chan I. The role of extracellular matrix protein 1 in human skin. *Clin Exp Dermatol* 2004;29:52-56.
19. Ramsey ML, Tschien JA, Wolf JE Jr. Lipoid proteinosis. *Int J Dermatol* 1985;24:230-232.
20. Wong CK, Lin CS. Remarkable response of lipoid proteinosis to oral dimethyl sulphoxide. *Br J Dermatol* 1988;119:541-544.
21. Gruber F, Manestar D, Stasic A, Grugurevic Z. Treatment of lipoid proteinosis with etretinate. *Acta Derm Venereol* 1996;76:154-155.
22. Rosenthal G, Lifshitz T, Monos T. Carbon dioxide laser treatment for lipoid proteinosis (Urbach-Wiethe syndrome) involving the eyelids. *Br J Ophthalmol* 1997;81:252-254.
23. Buchan NG, Kemble JVH. Successful surgical treatment of lipoid proteinosis. *Br J Dermatol* 1974;91:561-566.
24. Pierard GE, Cauwenberge DV, Budo J, Lapiere CM. A clinicopathological study of lipoid proteinosis. *Am J Dermatopathol* 1988;10:300-305.
25. Kaya TI, Köktürk A, Tursen U, İkizoğlu G, Polat A. D-penicillamine treatment for lipoid proteinosis. *Ped Dermatol* 2002;19:359-362.