

Urbach-Wiethe Hastalığında Göz Tutulumu

Zeynep Özbek (*), Mahmut Kaya (**), Meltem F Söylev Bajin (***), A Osman Saatci (****), İsmet Durak (***), Banu Lebe (****)

ÖZET

Gözlerde yanma, kızarıklık, sulanma ve kapaklarda küçük şişlikler yakınması ile kliniğimize başvuran 27 yaşındaki bayan hastanın görme keskinliği her iki gözde tam, biyomikroskopik muayenesi bilateral kirpik diplerinde çok sayıda papülonoduler oluşumlar dışında olağandı. Bu lezyonlardan alınan biyopsi papiller dermisi dolduran hyalinize amorf materyal birikimi olarak değerlendirildi. Öyküsünde cilt lezyonları ve ses kısıklığı bulunması nedeniyle yapılan Dermatoloji ve Kulak Burun Boğaz konsültasyonları sonucu ile birlikte hastaya Urbach-Wiethe hastalığı (lipoid proteinosis, Hyalinosis cutis et mucosae) tanısı konuldu. Hyalinosis cutis et mucosae mukokutanöz bölgelerde, tükürük bezlerinde, ciltte, göz kapaklarında, oral kavite ve bazı başka organlarda hyalin benzeri glikoproteinöz madde birikimi ile giden nadir görülen genetik bir hastalıktır. Spontan veya tedavi ile gerileme nadirdir. Tanı genellikle ses kısıklığı ve cilt lezyonları ile konur. Burada ilk olarak göz yakınmaları ile başvuran ilginç bir olgu tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Kapak papillomu, kuru göz sendromu, Urbach-Wiethe Hastalığı

SUMMARY

Eye-Lid Involvement in Urbach-Wiethe Disease

A 27 year old female presented with burning, redness, tearing and little bumps on eye-lid margins. Her visual acuity was 20/20 in both eyes. Slit-lamp microscopy was within normal limits except for multiple papulonodular lesions on both eye-lid margins. Biopsy of the lesions revealed extracellular deposition of hyalinized amorphous material. Considering the result of the Dermatology consult for skin lesions and the Otolaryngological consult for hoarseness, the patient was diagnosed with Urbach-Wiethe Disease (lipoid proteinosis). 'Hyalinosis cutis et mucosae' is a rare genetic disorder characterised by the deposition of glycoprotein material in mucocutaneous junctions, skin, salivary glands, oral cavity and other organs. Regression with or without treatment is rare. We hereby report an interesting case of Urbach-Wiethe Disease who presented with primary ocular complaints.

Key Words: Dry eye syndrome, eyelid papilloma, Urbach-Wiethe Disease

(*) Yrd. Doç. Dr., Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir

(**) Tıpta uzmanlık öğrencisi doktor, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir

(***) Prof. Dr., Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir

(****) Doç. Dr., Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İzmir

Yazışma adresi: Yrd. Doç. Dr. Zeynep Özbek, Mithatpaşa Cad., Erok Sit., D-Blok 95/19, Balçova 35330, İzmir E-mail: zeynep_ozbek@hotmail.com

Mecmuaya Geliş Tarihi: 02.03.2006

Düzeltilmeden Geliş Tarihi: 05.06.2006

Kabul Tarihi: 19.06.2006

GİRİŞ

Urbach-Wiethe hastalığı (lipoid proteinosis, Hyalinosis cutis et mucosae) mukokutanöz bölgelerde, tükürük bezlerinde, santral ve periferik sinir sistemlerinde, göz kapaklarında, dermiste, oral mukozada, submukozal bağ dokusu ve bazı başka organlarda glikoproteinöz, hyalin benzeri madde birikimi ile karakterize, nadir görülen, genetik, sistemik bir hastalıktır (1-12). Urbach-Wiethe hastalığı (lipoid proteinosis, Hyalinosis cutis et mucosae) genellikle 1. dekatta ortaya çıkar (4). Lipoid proteinosis ilk kez, bir dermatolog olan Urbach ile bir otolaringolojist olan Wiethe tarafından 1929 yılında 'Hyalinosis cutis et mucosae' olarak tanımlanmıştır. Literatürde 1929'dan bu yana yaklaşık olarak 300'ün üzerinde olgu rapor edilmiştir (3,7). Primer ve sekonder form olarak iki tip hyalinozdan bahsedilir. Genel olarak hyalinozis adıyla bilinen hastalık grubundan ışığa hassasiyet göstermeyen, cilt lezyonları ile karakterize form, primer formu oluşturmaktadır. Işığa duyarlı cilt lezyonları ile giden, benzer patolojik değişiklikler gösteren sekonder form eritropoetik porfiriya ile birlikte tanımlanmaktadır (1).

Burada ilk kez göz yakınmaları ile başvurarak Urbach-Wiethe hastalığı (tip 1) tanısı alan ilginç bir olgu tartışılacaktır.

OLGU SUNUMU

Gözlerde yanma, kızarıklık, sulanma ve kapaklarda küçük şişlikler yakınması ile ilk kez kliniğimize başvuran 27 yaşındaki bayan hastanın bilinen sistemik hastalığı ve ilaç kullanımı öyküsü bulunmamaktaydı. Öyküsünde göz yakınmalarının çocukluğundan beri var olduğu ve buna ilaveten son yıllarda ses kısıklığı ellerde ve ayaklarda terleme, parmak uçlarında yaralar, dilde hassasiyet, büyüme ve beyazlıklar olduğu öğrenildi. Öz geçmişinde özellik bulunmayan hastanın soy geçmişinden anne ve babasının 2. derece akraba olduğu bilgisi edinildi. Yapılan oftalmolojik muayenesinde görme keskinliği her iki gözde tashihsiz tamdı. Biyomikroskopik muayenesinde bilateral üst ve alt kapaklarda, kirpik diplerinde çok sayıda homojen, karnıbahar benzeri papülonodüller lezyonlar gözlemlendi (Resim 1). Diğer ön segment yapıları doğal sınırlardaydı. Göz yaşı kırılma zamanı bilateral 7-8 sn ölçüldü. Schirmer testi normal sınırlardaydı. Göz içi basıncı aplanasyon tonometri ile her iki gözde 14 mmHg ölçüldü. Fundus muayenesi bilateral doğal olarak değerlendirildi. Kapak kenarlarındaki çoğul kitlelerden biyopsi alınması planlandı. Lokal anestezi altında sol üst kapaktan alınan biyopsi materyalinin yapılan patolojik incelemesi sonucu papiller dermisi dolduran hyalinleşmiş amorf materyal birikimi gösteren deri dokusu

olarak rapor edildi (Resim 2). Hastanın şikayetleri ve mevcut gözyaşı instabilitesi nedeniyle suni gözyaşı tedavisi başlanarak izlem planlandı.

Sistemik tutulum açısından yapılan Dermatoloji konsültasyonunda göz kapağı bulgularına ek olarak, dilin sağ ve sol yan kısmında papillomlar, dil altında yerleşmiş beyaz renkli sert kıvamlı iki adet papula, sağ ve sol el parmak uçlarında deskuamasyon ve fissürasyon izlenen lezyonlar, her iki bacağın ön kısmında guttat ve punktat büyüklükte bir kısmı hiperpigmente atrofik skarlar, dizde krutlu ülserasyon, sol aksiller bölgede 0.7 cm çaplı lenfadenomegali saptandı.

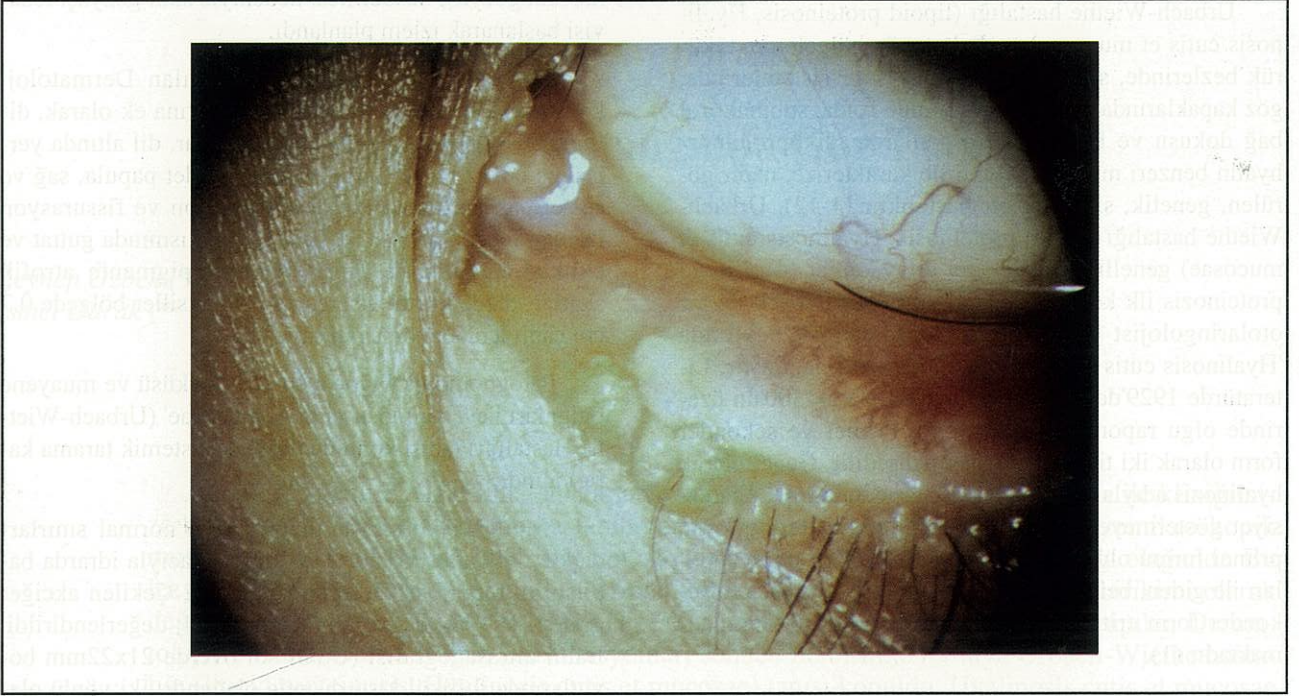
Patognomonik biyopsi sonucu, öyküsü ve muayene bulguları ile 'Hyalinosis cutis et mucosae' (Urbach-Wiethe Hastalığı) tanısı konuldu, hastada sistemik tarama kararı alındı.

Yapılan laboratuvar incelemeleri normal sınırlardaydı. Sekonder formdan ayırmak amacıyla idrarda bakılan protoporfirin düzeyleri olağandı. Çekilen akciğer grafisi ve Waters grafisi olağan olarak değerlendirildi. Batın ultrasonografisi (USG) sol overde 21x22mm boyutlarında follikül kisti dışında olağandı. İki yönlü olarak çekilen kranium ve sella tursika grafisinde sol parietalde yaklaşık 5 mm çapında, düzgün konturlu, sınırları net ayırddilebilen radyolusen alan ve sella derinliğinde artış izlendi. Hastanın varolan ses kısıklığı nedeniyle istenilen Kulak Burun Boğaz Hastalıkları konsültasyonunda inter-aritenoidal bölgede sağda dominant mukozal kabarıklık saptandı ve ses kısıklığının muhtemel sebebi olarak kabul edildi. Batın USG'sinde saptanan over follikül kistinin değerlendirilmesi amacıyla istenen Kadın Doğum Hastalıkları konsültasyonunda bikornu uterus ve kronik servisit dışında bulgu saptanmadı. Hastanın olası nörolojik tutulum açısından yapılan Nöroloji konsültasyonu ise olağan sınırlarda idi.

Cilt lezyonları için Dermatoloji servisinde tedavi ve izlem önerildi. Ancak hasta özel sebeplerle ne göz ne de dermatoloji kontrollerine gelmedi.

TARTIŞMA

Urbach-Wiethe hastalığı mukokutanöz bölgelerde, tükürük bezlerinde, santral ve periferik sinir sistemlerinde, gözlerde, dermiste, oral mukozada, submukozal bağ dokusu ve bazı başka organlarda hyalin benzeri madde birikimi ile karakterize, nadir görülen, genetik, sistemik bir hastalıktır. Genel olarak hyalinozis olarak bilinir ve iki tipi mevcuttur. Primer form olarak bilinen Urbach-Wiethe hastalığında ışığa hassasiyet yoktur ve cilt lezyonları karakteristiktir. Bu form nadir görülen ailesel bir hastalık olup otozomal resesif geçtiği düşünülmektedir.

Resim 1. Sol göz alt kapağında kirpikli kenarda papillomlar*Resim 2. Kapak kenarından alınan biyopsi materyalinde gözlenen papiller dermisi dolduran hyalinize amorf materyal birikimi*

Cinsler arası tutulum açısından fark saptanmamıştır. Sekonder formda ışığa duyarlı cilt lezyonları ve benzer patolojik bulgular bildirilmiş; eritropoetik porfiriya ile birlikteliğinden bahsedilmiştir (1).

Patogenez tam olarak bilinmese de, Lupo ve ark. yaptığı bir çalışmada Lipoid proteinozisin moleküler temelinde ekstraselüler matris protein 1 (ECM1) gen şifresinde homozigot ve birleşik heterozigot mutasyonlar

tanımlamaktadır (1,2). Hamada ve arkadaşları da benzer gen mutasyonu bildirmiştir (8). Hastalığın patogenezi ile ilgili birkaç teori ortaya atılmıştır. Teorilerden biri, spesifik plazma proteinlerinin kandan dokulara taşınması sırasındaki transfer fonksiyonunda bir bozukluk olmasıdır. Bunun sonucunda kapillerler, ter bezleri, saç follikülleri çevresinde ve papiller dermiste amorf, eozinofilik hyalin materyalin yaygın bir şekilde depolanması söz konusu olmaktadır (1,3). Bir başka teori de, primer bozukluğun glikoprotein sentezinde sistemik bir enzim defektine bağlı vasküler sızıntı olmasıdır. Bunun sonucunda lipid materyalin depolanmasıyla elastik ve kollajen fibrillerde dejenerasyon olmaktadır. Biriken hyaloid materyalin yapısı histokimyasal olarak amiloidden tamamiyle farklıdır. Bu madde metakromazi göstermekte, yüksek oranda PAS pozitif boyanmaktadır. Elektron mikroskopik çalışmalarda dokulara vasküler sızıntı olduğu ve bunun kapiller yetmezliğe bağlı olduğu tanımlanmaktadır. Hyaloid materyal 4-6 nm kalınlığında filamentlerden oluşan ince fibriller halinde görülmektedir. Genellikle erken dönemde kapillerlerin etrafında, geç dönemde ise dokuların çevresinde birikmektedir. Bu birikim hastalığıdaki birçok belirtinin kaynağını oluşturmaktadır (1,4).

Çocukluk döneminden itibaren başlayan ses kısıklığı, hyalin depozitlerin larinkste birikimi sonucu ortaya çıkar. Ses kısıklığı sıklıkla ilk klinik belirtidir ve tanıda en önemli ipuçlarının başında gelir. Cilt bulguları yüzde genellikle üst ve alt göz kapaklarında, boyunda, parmakların ekstansör yüzeylerinde, dirseklerde, aksillada bulunan sarımsı beyaz veya cilt renginde papulonoduler lezyonlardır. Cildin tüylü alanlarında hyalin birikmesiyle tüy dökülmeleri meydana gelebilmektedir. Mukoz membranlardaki birikimlerden biri olan oral kavite değişiklikleri çok tipiktir. Bunlar yanak mukozasında, tonsillerde, farinksde ve larinksde diffuz beyaz-mavi veya sarımsı-beyaz hyalin depozitleri şeklindedir. Diğer sistem tutulumları arasında özefagusda, midede, rektumda ve vajinada benzer bulgular oluşabilir. Kısmen karakteristik özelliklerden biri de sella tursika üzerindeki simetrik kanatsız intrakranial kalsifikasyondur ki bu olgularda epilepsi ve mental retardasyon görülebilir (1,3).

Urbach-Wiethe hastalığının göz bulguları arasında; kapak kenarı boyunca papüller, kuru göz sendromu, epifora, konjunktival infiltrasyon, korneal infiltrasyon, korektopia, trabekülüm depozitleri ve retinal drusen tanımlanmıştır (1-12). Urbach-Wiethe hastalığında göz kapaklarının tutulumu patognomoniktir (6). Orhan ve arkadaşları epifora ile başvuran, her iki gözde lakrimal punktumların kistik yapılar tarafından kapanmış olduğu ilginç bir olgu bildirmiştir. Olgunun kardeşinde kuru göz sendromu mevcut olup kuru göz bulguları meibomian

bezlerinin depozitler tarafından infiltrasyonuna bağlanmıştır (11). Irkeç ve ark. ise kuru göz sendromunun, ak-sesuar lakrimal bezlerin çevresinde hyalin depozitlerin birikimine bağlı olduğunu ileri sürmektedir (12).

Urbach-Wiethe hastalığı yavaş seyirli ve ilerleyicidir. Spontan ya da tedavi ile gerileme eğiliminde değildir. Genellikle yaşam süresinde kısıalma beklenmez. Ancak belirgin şekil bozukluğu ve fonksiyonel yetmezliğe neden olabilir (1). Wong ve ark. oral dimetilsulfoksit tedavisi ile cilt lezyonlarında dikkate değer cevap alındığını rapor etmişlerdir (10). Cohen ve ark. aynı tedaviyi desteklemektedir (6). Rosenthal ve arkadaşları göz kapakları kenarındaki lezyonlara karbon dioksit lazer tedavisi uygulamışlardır. Tedaviden 2 ay sonra kapak kenarlarında lezyonlarda gerileme ve düzgün bir yüzey sağlanmıştır (6).

Urbach -Wiethe hastalığında genelde ilk belirti ses kısıklığı olmasına rağmen bizim olgumuzda başvuru nedenini göz yakınmalarının oluşturması dikkat çekicidir. Ses kısıklığı hastanın anamnezinde geç bulgular arasında gelmektedir. Eşlik eden cilt bulgularının varlığı, bu cilt bulgularının ışığa hassasiyet göstermemesi, idrar protoporfirin düzeylerinin olağan saptanması sekonder formdan ayırıcı tanıda ışık tutmuştur. Yapılan Kulak Burun Boğaz konsültasyonundaki muayene bulguları tanıyı desteklemiştir.

Hastalığın diğer bulguları arasında yer alan intrakranial kalsifikasyonu saptamak amacıyla çekilen kafa grafilinde bu bulguya rastlanmamıştır. Hastanın öyküsünde epilepsi benzeri yakınmalar bulunmamaktadır ve nörolojik tutulum açısından istenilen konsültasyonunda da anormal bulguya rastlanmamıştır.

Alınan kapak biyopsisi sonucunda hyalinize kollajen birikimi tanyaya götüren esas bulgudur. Kapağın kirpikli kenarındaki birikim meibomian bezlerinin fonksiyonlarını ve dolayısıyla göz yaşı kırılma zamanını etkilemiş olabilir.

Urbach-Wiethe hastalığında genetik geçiş otozomal resesiftir. Moleküler genetik çalışmalarla hastalıktan sorumlu gen halen bilinmemektedir. Elbetteki genetik geçişin söz konusu olduğu aileler için umut vaat eden bu çalışmaların bir sonraki basamağı, gen tedavisi olacaktır. Genetik geçişin önemli olduğu Urbach-Wiethe hastalığı olgularında, aile öyküsü mutlaka alınmalı, özellikle de ülkemiz koşullarında akraba evliliği kesinlikle sorgulanmalıdır. Gerekirse bir genetik uzmanı ile danışılarak aile ağacı çıkarılmalıdır. Aile ağacının tüm bireyleri dikkatle muayene edilmeli, bu muayeneler periyodik olarak sürdürülerek, yeni olguların gözden kaçması önlenmelidir.

Yukarıda tartışılan hastaya hastalığı ile ilgili detaylı açıklama yapılmış, destekleyici lubrikan tedavi verilmiştir. Aile bireylerinin incelenmesi ve izlemin önem taşıdığı anlatılmış olmasına rağmen hasta kendi isteğiyle takipten çıkmıştır. Yine de göz bulgularından yola çıkılarak istenen konsültasyonlar ile tanı konması ve sistemik tarama yapılması mümkün olmuştur. Bu da göz bulgularının sistemik hastalıkların tanısına ışık tutması açısından önemini vurgulamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Hyalinoses. In: Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Winkelmann RK. *Dermatology*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 1991; P.885.
2. Lupo I, Cefalu AB, Bongiorno MR, Daniele O, Valenti V, NotoD, Camarda R, Savettieri G, Arico M, Averna MR: 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.
3. Nanda A, Alsaleh QA, Al-Sabah H, Ali AM, Anim TJ: Lipoid Proteinosis: Report of four siblings and brief of the literature. *Pediatr Dermatol*. 2001; 18: 21-6.
4. Costagliola C, Verolino M, Landolfo P, Winkler RN, Mastropasqua L, Landolfo V. *Ophthalmologica* 1999; 213; 392-6.
5. Cohen AD, Vardy DA, Cagnona E, Zvulunov A, Naimer SA: A 17-year-old adolescent with acneiform skin changes. *Diagnosis: Lipoid proteinosis (Urbach-Wiethe disease, Hyalinoses Cutis et Mucosae)* *Eur J Pediatr* 1999; 158: 863-4.
6. 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.
7. Arca E, Açıkgöz G, Köse O, Devci S, Gür AR: Bir lipoid proteinozis olgusu ve türk dermatoloji literatüründe retrospektif bir çalışma. *Türk Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi* 2004; 38; 62-64.
8. Hamada T, Wessagowit V, South AP et al: Extracellular matrix protein 1 gene (ECM1) mutations in lipoid proteinosis and genotype-phenotype correlation. *J Invest Dermatol* 2003; 120: 345-50
9. Bazopoulou-Kyrkanidou E, Tosios KI, Zabelis G, Charalampopoulou S, Papanicolou SI: Hyalinoses cutis et mucosae: gingival involvement. *J Oral Pathol Med* 1998; 27: 233-7.
10. Wong CK, Lin CS: Remarkable response of lipoid proteinosis to oral dimehylsulfoxide *Br J Dermatol* 1988; 119: 541-44.
11. Orhan M, Mocan MC, Söylemezoğlu F, Irkeç M: A case of epiphora associated with Urbach-Wiethe sendromu syndrome. *Eye* 2001; 15: 552-53.
12. Irkeç M, Orhan M, Orhan D, Durgun B, Can C: Dry eye syndrome associated with Urbach-Wiethe Disease. *J. Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1996; 33: 265-68.