

Lipoidoproteínose - relato de dois casos*

*Lipoid proteinosis - a report of two cases**

Letícia Rathlew de Lima¹Luciana Cristina Manfrinato²Sérgio Zuñeda Serafini³Fabiane Andrade Mulinari-Brenner²Ana Sílvia Dal Pizol²José Fillus Neto⁴

Resumo: A lipoidoproteínose (doença de Urbach-Wiethe) é doença autossômica recessiva rara, caracterizada pela deposição progressiva de substância hialina na pele, membranas mucosas e órgãos internos. Clinicamente, os pacientes apresentam lesões papulonodulares na face, com áreas de infiltração difusa da pele principalmente nos joelhos, cotovelos e mãos; a língua apresenta consistência firme. Infiltração da laringe produz rouquidão que pode estar presente já ao nascimento. Os autores relatam dois casos dessa doença acometendo indivíduos da mesma família (irmãos).

Palavra-chave: lipoidoproteínose.

Summary: *Lipoid proteinosis (Urbach-Wiethe disease) is a rare disorder with autosomal recessive inheritance, characterized by progressive deposition of hyaline substance in the skin, mucous membranes and internal organs. Clinically, there are papular and nodular lesions on the face, with areas of infiltration in the elbows, knees and hands; the tongue is firm and hoarseness may be present at birth. We describe two cases of this disease in the same family (brother and sister).*

Keywords: *lipoidproteinosis.*

INTRODUÇÃO

A lipoidoproteínose, também denominada doença de Urbach-Wiethe, hialinose cutâneo-mucosa, lipoidose cutânea e mucosa, lipoproteínose, lipoglicoproteínose, foi descrita pela primeira vez em 1908 por Seibenmann,^{1,2} mas o primeiro relato detalhado foi feito por Urbach e Wiethe em 1929.^{1,2,3} É dermatose autossômica recessiva rara, congênita ou de aparecimento precoce na infância, caracterizada pela deposição progressiva de uma substância hialina amorfa de constituição glicoprotéica na pele e em membranas mucosas (boca, faringe, laringe). Envolvimento visceral generalizado também tem sido relatado.^{4,5} Clinicamente, caracteriza-se por lesões papulosas, que podem agrupar-se em placas, de coloração amarelada, localizadas principalmente na face, no pescoço e em áreas sujeitas a atrito, além de rouquidão causada pelo envolvimento mucoso. O curso da doença é geralmente benigno e crônico, a patogênese não é bem conhecida, e o tratamento, pouco efetivo.^{1,4,5}

O objetivo deste trabalho é descrever dois casos dessa entidade rara, pouco relatada, sendo encontrados aproximadamente 250 casos na literatura médica.^{5,6}

INTRODUCTION

Lipoid proteinosis, also denominated Urbach-Wiethe disease, mucocutaneous hyalinosis, lipoidosis cutis et mucosae, lipoproteinosis and lipoglycoproteinosis, was described for the first time in 1908 by Seibenmann,^{1,2} but the first detailed report was made by Urbach and Wiethe in 1929.^{1,2,3} It is a rare recessive autosomal dermatosis, which can be congenital or precocious with onset in infancy, characterized by the progressive deposition of an amorphous hyaline substance with a glycoproteic constitution in the skin and mucous membranes (mouth, pharynx and larynx). Generalized visceral involvement has also been reported.^{4,5} It is characterized clinically by papular lesions, that can aggregate forming plaques with a yellowish coloration, located mainly in the face, neck and in areas subject to attrition, there is also hoarseness caused by the mucous involvement. The course of the disease is usually benign and chronic, the pathogenesis is not fully understood and treatment somewhat ineffective.^{1,4,5}

The objective of the present work was to describe two cases of this rare entity, which has been infrequently reported, with approximately 250 cases found in the medical literature.^{5,6}

Recebido em 22.09.2000. / Received in September, 22nd of 2000.

Aprovado pelo Conselho Consultivo e aceito para publicação em 24.01.2003. / Approved by the Consultive Council and accepted for publication in January, 24th of 2003.

* Trabalho realizado no Serviço de Dermatologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná. / Work done at the Dermatology Service of the Hospital de Clinicas, Federal University of Parana.

¹ Estagiária. / Trainee.

² Médicas Dermatologistas. / M.D. Dermatologist.

³ Professor Assistente do Serviço de Dermatologia. / Assistant Professor, Dermatology Service.

⁴ Professor Adjunto do Serviço de Anatomopatologia / Adjunct Professor, Anatomical Pathology Service.

RELATO DOS CASOS

Caso 1

Paciente de 31 anos, do sexo masculino, branco, casado, lavrador, natural e procedente de Pitanga - PR.

Desde a infância apresenta rouquidão e "pele frágil", com formação de úlceras aos pequenos traumas, de difícil cicatrização. Há 20 anos, surgimento de lesões papulosas nas mãos, nos punhos e cotovelos, com piora progressiva lenta. Atualmente o quadro está estável. Piora das lesões no verão e com exposição solar.

Refere vários internamentos durante a infância pelo aparecimento de quadro bolhoso na pele e mucosa oral. É portador de úlcera péptica há quatro anos, fazendo uso de cimetidine 400mg ao dia.

Bisavô paterno e irmã com lesões de pele semelhantes. Não há história de consanguinidade.

Ao exame dermatológico, apresenta pequenas pápulas hiperkeratóticas coalescentes, localizadas no dorso das mãos e nas faces laterais dos punhos; lesões verrucosas nos cotovelos (Figura 1) e pele xerótica nos membros inferiores.

O estudo histopatológico evidenciou epiderme com focos de hiperqueratose compacta, acantose regular e espongiose focal. Derme com deposição superficial, perivascular e perianexial de material PAS-positivo e diástase-resistente (Figuras 2 e 3).

À videolaringoscopia, presença de língua rígida, infiltrada, de aspecto amilóide; parede da faringe com infiltração irregular e granulada; corpo da laringe com presença de granulações.

Iniciado creme de uréia a 20%, duas vezes ao dia, com discreta melhora.

Caso 2

Paciente de 35 anos, do sexo feminino, branca, separada, trabalha com serviços gerais, natural de Pitanga - PR e procedente de Curitiba - PR.

Desde o nascimento, os pais notaram "vermelhidão na pele". Na infância, aparecimento de lesões papulosas, pruriginosas, localizadas na face, no pescoço e nos cotovelos, além de lesões ulceradas na mucosa oral. Faz uso, sem prescrição médica, de neomicina tópica e tetraciclina via oral, sem melhora significativa do quadro.

Há 23 anos, episódios de convulsões, com diagnós-

Figura 1: Lesões verrucosas coalescentes nos cotovelos



Figure 1: Verrucous and coalescent lesions in the elbows

CASE REPORTS

Case 1

Patient, 31 year-old man, white, married, agricultural worker, born and resident in Pitanga - Parana State.

Ever since infancy he presented hoarseness and "fragile skin", with formation of ulcers following minor traumas, which healed with difficulty. Twenty years ago papular lesions appeared in the hands, fists and elbows, with slow but progressive worsening. To date the picture is stable, though there is worsening of the lesions in the summer and with solar exposure.

He referred to several hospitalizations during childhood due to the onset of a bullous picture in the skin and oral mucous membrane. Four years previously he had developed a peptic ulcer and is taking cimetidine at a daily dose of 400mg.

Paternal great-grandfather and sister with similar skin lesions. There is no history of consanguinity.

Dermatological exam showed small coalescing hyperkeratose papules, located in the back of the hands and in the lateral faces of the fists; verrucous lesions in the elbows (Figure 1) and xerotic skin in inferior members.

Histopathological study demonstrated epidermis with compact hyperkeratose foci, regular acanthosis and focal spongiosis. Dermis with superficial, perivascular and periannexial deposition of PAS-positive and diastase-resistant material (Figures 2 and 3).

Videolaryngoscopy, revealed a rigid, infiltrated tongue with an amyloid aspect; wall of the pharynx with irregular and granulated infiltration; body of the larynx with presence of granulations.

A slight improvement was observed following the use of 20% urea cream, twice daily.

Case 2

Patient, 35 year-old woman, white, separated, works doing general services, born in Pitanga - PR and resident in Curitiba - PR.

Since birth, the parents noticed "redness in the skin". During infancy, papular and pruriginous lesions appeared in the face, neck and elbows, as well as ulcerated lesions in the oral mucous membrane. She had been using topical neomycin and oral tetracycline, without medical prescription and there had been no significant improvement of the picture.

She had suffered episodes of convulsions 23 years previously, diagnosed as epilepsy. At the time of

Figura 2:
PAS 100X -
Derme
superficial
com deposi-
ção de sub-
stância PAS-
positiva e
diástase-
resistente
Figure 2:
PAS 100X -
superficial
dermis with
deposition
of a PAS-
positive and
diastase-
resistant
substance

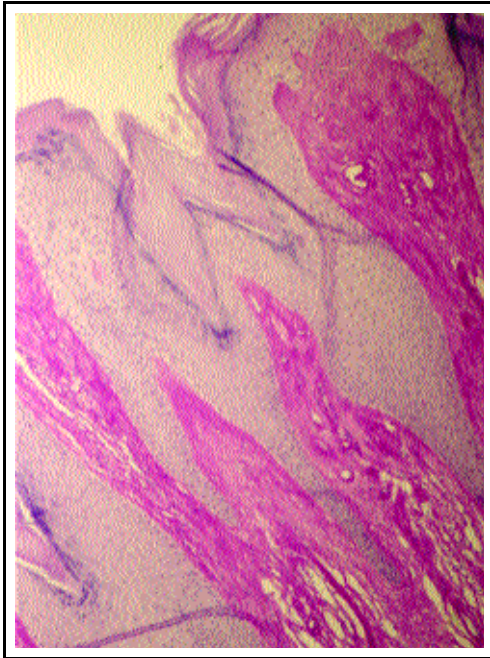
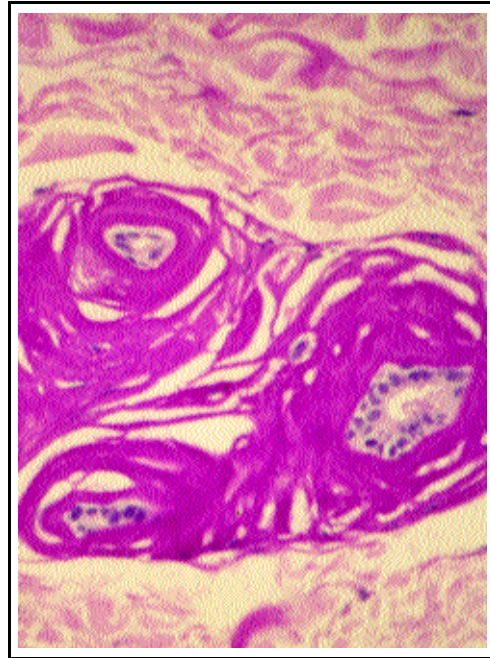


Figura 3:
PAS 400X -
Depósito
de material
ao redor
de glândula
écrina
Figure 3:
PAS 400X -
material
deposited
around
the eccrine
gland



tico de epilepsia. Atualmente, em uso de fenobarbital 100mg ao dia.

Ao exame dermatológico, múltiplas lesões papulosas, pequenas, amareladas, na região frontal e nas bordas palpebrais inferiores (Figura 4) e, em menor quantidade, lesões papulosas no pescoço e no dorso das mãos.

Ao exame anatomopatológico da pele, derme com deposição superficial, perivascular e perianexial de material PAS-positivo e diástase-resistente. À videolaringoscopia mostrava língua rígida, infiltrada e infiltração do corpo da laringe. Tomografia computadorizada de crânio (TAC) com calcificações grosseiras na região para-selar bilateralmente (Figura 5).

A paciente foi encaminhada ao Serviço de Neurologia para acompanhamento do quadro de epilepsia. O quadro cutâneo mantém-se estável clinicamente.

DISCUSSÃO

A lipoidoproteinose é doença autossômica recessiva rara, tendo aproximadamente 250 casos descritos na literatura, com maior prevalência na África do Sul e na Suécia.^{5,6} Caracteriza-se pela deposição de um material hialino amorfo de constituição glicoprotéica na pele, em mucosas e órgãos internos. A etiopatogênese da lipoidoproteinose não é ainda completamente conhecida, mas parece estar relacionada a uma alteração da síntese e do metabolismo do colágeno, levando a aumento na produção de colágeno tipos IV e V pelas células endoteliais dos vasos sanguíneos, diminuição da produção de colágeno tipos I e II, e aumento na síntese de uma substância glicoprotéica pelos fibroblastos.^{5,7,8}

Clinicamente, caracteriza-se por lesões papulonodulares, ceratóticas, de coloração amarelada, localizadas principalmente na face, no pescoço e em áreas submetidas a trauma mecânico como cotovelos e joelhos. Lesões verru-

publication she was taking 100mg/day phenobarbital.

Dermatological exam, showed multiple papular lesions, which were small and yellowish, in forehead, inferior palpebral borders (Figure 4) and, to a lesser extent, papular lesions in the neck and back of the hands.

Anatomicopathological exam of the skin showed dermis with superficial, perivascular and periannexial deposition of a PAS-positive and diastase-resistant material. Videolaryngoscopy revealed a rigid and infiltrated tongue, as well as infiltration in the body of the larynx. Computed tomography of the skull detected bilateral, gross calcifications in the paraselar area (Figure 5).

The patient was referred to the Service of Neurology for treatment of epilepsy. The cutaneous picture remains clinically stable.

DISCUSSION

Lipoid proteinosis is a rare disease with autosomal recessive inheritance, approximately 250 cases have been described in the literature, with a higher prevalence in South Africa and Sweden.^{5,6} It is characterized by the deposition of an amorphous hyaline material with a glycoproteic constitution in the skin, mucous membranes and internal organs. The etiopathogenesis of the lipoid proteinosis is not still completely clarified, but it seems to be related to an alteration in the synthesis and metabolism of the collagen, leading to an increase in the production of collagen types IV and V by the endothelial cells of the blood vessels, a decrease in the production of collagen types I and II, and an increase in the synthesis of a glycoproteic substance by the fibroblasts.^{5,7,8}

Clinically, it is characterized by papular, nodular and keratose lesions with a yellowish coloration, located mainly in the face, neck and in areas submitted to mechani-

Figura 4: Pápulas hiperkeratóticas nas regiões frontal e maxilar, como também nas bordas palpebrais

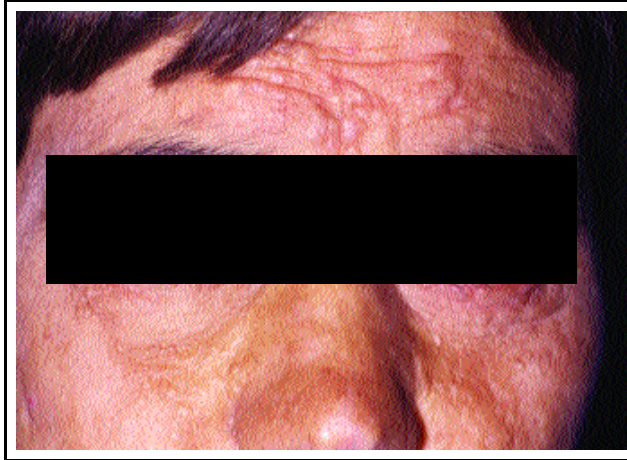


Figure 4: Hyperkeratose papules in the frontal and maxillary areas, as well as in the palpebral margins

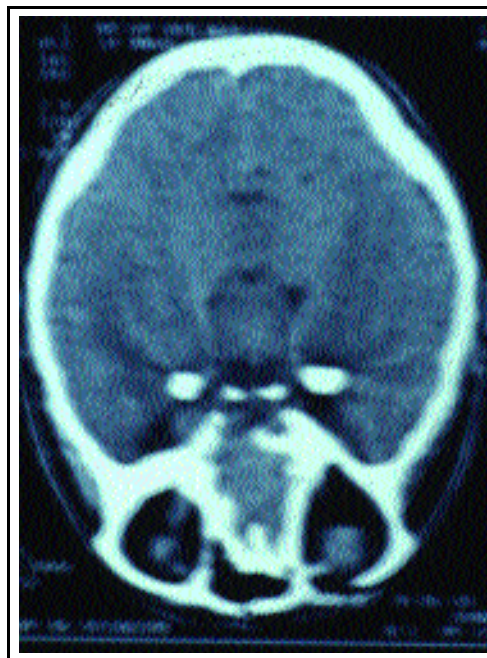
cosas podem aparecer nos locais submetidos a atrito. Pequenas lesões frequentemente aparecem nas margens das pálpebras ("blefarose moniliforme"); essa distribuição pode ser útil no diagnóstico.^{1,4,5} Usualmente, a manifestação clínica inicial é a rouquidão, devida à infiltração da laringe, que pode estar presente desde o nascimento. Nos casos familiares, a mãe reconhece o filho acometido pelo choro rouco.^{6,7} Os casos aqui descritos apresentam lesões características, o primeiro nas mãos, nos punhos e nos cotovelos, e o segundo na face, no pescoço e nas bordas palpebrais; os dois apresentavam rouquidão desde a infância.

Outras manifestações clínicas são a alopecia, a hipohidrose, o crescimento ungueal lento e as anormalidades dentárias.^{3,5} Não foram encontradas essas alterações nos casos apresentados.

O sistema nervoso central pode ser acometido. Calcificações intracerebrais bilaterais são frequentemente encontradas na lipoidoproteinose e, às vezes, são responsáveis por distúrbios de comportamento e epilepsia.^{3,9,10} Envolvimento visceral generalizado tem sido relatado, porém, como é assintomático, é usualmente achado de necrópsia.^{1,4,5} No segundo caso relatado, a paciente apresentava crises convulsivas tônico-clônicas, apresentando, na TAC, calcificações grosseiras na região para-selar bilateralmente.

Em relação ao estudo histopatológico, há extensa deposição de substância eosinofílica amorfa ao redor dos capilares, das glândulas sudoríparas e na derme papilar; deposição focal pode ser encontrada na derme profunda. Essa substância hialina é PAS-positivo e diástase-resistente. Ambos os casos descritos apresentaram derme com deposição superficial, perivascular e perianexial de material PAS-positivo e diástase-resistente, que é característica da doença.^{1,2,5,8}

Figura 5: Tomografia de crânio mostrando calcificações cerebrais na região para-selar bilateralmente.



cal trauma, such as the elbows and knees. Verrucose lesions can appear in places suffering attrition. Small lesions frequently appear in the margins of the eyelids (moniliform blepharosis); this distribution can be useful in the diagnosis.^{1,4,5}

Usually, the initial clinical manifestation is hoarseness, due to infiltration of the larynx, which can be present from birth. In familial cases, the mother can recognize the child with this disease by its hoarse cry.^{6,7} The cases described here present characteristic lesions, firstly in the hands, fists and elbows, and then in the face, neck and palpebral margins; both presented hoarseness since infancy.

Other clinical manifestations are alopecia, hypohidrosis, slow ungueal growth and dental abnormalities,^{3,5} however these alterations were not found in the presented cases.

The central nervous system can also be involved. Bilateral intracerebral calcifications are frequently found in the lipoid proteinosis and these are sometimes responsible for behavioral disturbances and epilepsy.^{3,9,10} In addition, generalized visceral involvement has been reported, however, since this is asymptomatic it is usually only found in the necropsy.^{1,4,5} In the second case, the patient presented convulsive tonicoclonic crises, computed tomography of the skull showed bilateral gross calcifications in the parasellar region.

In relation to the histopathological study, there is extensive deposition of an amorphous eosinophilic substance around the capillaries, sudoriparous glands and papillary dermis; focal deposition can be found in the profound dermis. This hyaline substance is PAS-positive and diastase-resistant. Both cases described here presented dermis with superficial, perivascular and perianexial deposition of PAS-positive and diastase-resistant material, which is characteristic of the disease.^{1,2,5,8}

Figure 5: Skull tomography showing bilateral cerebral calcifications in the selar area.

À microscopia eletrônica, três alterações principais podem ser notadas na derme: considerável adelgaçamento da lâmina basal; deposição extensa de material hialino amorfo, predominantemente na derme superficial e ao redor dos vasos sanguíneos, e significativa redução do número e tamanho das fibras colágenas.^{1,2}

O diagnóstico diferencial dessa entidade patológica deve ser feito com protoporfiria eritropoiética, cujas lesões são restritas a áreas expostas ao sol, não havendo envolvimento de mucosas. Outros diagnósticos diferenciais são a mucinose papular, a hanseníase, a amiloidose e a xantomatose cutânea.^{4,11}

O curso da lipoidoproteinose é geralmente benigno e crônico.^{1,4} Quanto ao tratamento, dermoabrasão, *peeling* químico e etretinato já foram utilizados como tentativas terapêuticas para as lesões cutâneas com resultados não satisfatórios.^{10,11} Há relato de um caso em que houve melhora das lesões com o uso de dimetil-sulfóxido via oral,² e de outro com resultados satisfatórios a longo prazo em lesões faciais com uma combinação de métodos cirúrgicos como dermoabrasão, esfoliação química, blefaroplastia e transplante de sobrancelhas.¹³ Tratamentos específicos e efetivos ainda não estão disponíveis.^{10,11,14} Este trabalho tem como objetivo salientar, especialmente aos dermatologistas, otorrinolaringologistas e pediatras, a importância da lipoidoproteinose como causa de alterações cutâneas e mucosas na infância. □

Under electron microscopy, three main alterations can be observed in the dermis: considerable thinning of the basal layer; extensive deposition of an amorphous hyaline material, predominantly in the superficial dermis and around the blood vessels, together with a significant reduction in the number and size of the collagen fibers.^{1,2}

The differential diagnosis of this pathological entity should consider erythropoietic protoporphyria, the lesions of which are restricted to solar exposed areas and there is involvement of the mucous membranes. Other differential diagnoses are papular mucinosis, leprosy, amyloidosis and cutaneous xanthomatosis.^{4,11}

The clinical course of lipoid proteinosis is usually benign and chronic.^{1,4} Regarding treatment, dermoabrasion, chemical peeling and etretinate have been attempted for the cutaneous lesions but without satisfactory results.^{10,11} There is a report of a case in which the lesions improved following oral dimethyl sulfoxide,² and another with long-term satisfactory results in facial lesions using a combination of surgical methods, such as dermoabrasion, chemical exfoliation, blepharoplasty and brow transplant.¹³ Specific and effective treatments are not still available.^{10,11,14} The objective of this work was to underscore the importance of lipoid proteinosis as a cause of cutaneous and mucous alterations in infancy, this being of particular relevance to dermatologists, otorhinolaryngologists and pediatricians. □

REFERÊNCIAS / REFERENCES

1. Muda AO, Paradisi M, Angelo C, Mostaccioli S, Atzori F, Puddu P, Faraggiana T. Lipoid Proteinosis: Clinical, Histologic and Ultrastructural Investigations. *Cutis* 1995; 56: 220-4.
2. Maize D, Metcalf J. Metabolic Disease of the Skin. In *Lever's Histopathology of the Skin*. 8th ed. Philadelphia: Raven Publishers, 1997: 375-6.
3. Farolan MJ, Ronan SG, Solomon LM, Loeff DS. Lipoid Proteinosis: Case Report. *Pediatr Dermatol* 1992; 9 (3): 264-7.
4. Böhme M, Wahgren CF. Lipoid proteinosis in three children. *Acta Paediatr* 1996; 85 (8): 1003-5.
5. Piérard GE, Cauwenberge DV, Budo J, Lapière CM. A Clinicopathologic Study of Six Cases of Lipoid Proteinosis. *Am J Dermatopathol* 1988; 10 (4): 300-5.
6. Rizzo R, Ruggieri M, Micali G, Tinè A, Safilippo S, Pavone L. Lipoid Proteinosis: A Case Report. *Pediatr Dermatol* 1997; 14 (1): 22-5.
7. Harper JI, Duance DC, Sims TJ, Light ND. Lipoid Proteinosis: an inherited disorder of collagen metabolism? *Br J Dermatol* 1985; 113: 145-51.
8. Williamson BK, Island R. Histology of Lipoid Proteinosis. *JAMA* 1994; 272 (7): 564-5.
9. Singh G, Misra D. Lipoid Proteinosis. *Int J Dermatol* 1988; 27 (5): 344-5.
10. Cinaz P, Gúvenir T, Gólúnsen G. Lipoid Proteinosis: Urbach-Wiethe disease. *Acta Paediatr* 1993; 82 (10): 892-3.
11. Cannata G, Robert E, Gambini C. An Edentulous Woman With Warty Lesions. *Arch Dermatol* 1996; 132 (10): 1240-1, 1243-4.
12. Wong CK, Lin CS. Remarkable response of lipoid proteinosis to oral dimethyl sulphoxide. *Br J Dermatol* 1998; 139: 541-4.
13. Costa IMC. Lipoidoproteinose: tratamento cirúrgico das lesões faciais. *An Bras Dermatol*, 1996; 71(2): 127-9.
14. Gruber F, Manestar D, Stasic A, Grgurevic Z. Treatment of Lipoid Proteinosis With Etretinate. *Acta Derm Venereol* 1996; 76 (2): 154-5.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA: / MAILING ADDRESS:

Letícia Rathlew de Lima

Rua Professora Zélia Dulce de Campos Maia, 411 / 4
Vila Florinda Sorocaba SP 18040-580

Tel.: (15) 232-3524 / (41) 243-0562

E-mail: leticia.r.lima@zipmail.com.br