

Você conhece esta síndrome?*

*Do you know this Syndrome**

Luciana Baptista Pereira¹

João Renato Vianna Gontijo²

RELATO DO CASO

Paciente do sexo feminino, 17 anos, com história de bolhas e formação de cicatrizes nos locais de trauma desde o primeiro ano de vida. A primeira bolha ocorreu aos seis meses de idade, no local de aplicação de vacina BCG. O parto foi normal, a termo, sem outras intercorrências, e já ao nascimento apresentava choro rouco. Ausência de consangüinidade ou outros casos familiares.

Apresenta lesões cicatriciais, algumas circulares e atróficas, varioliformes, na face (Figura 1), membros superiores (Figura 2) e, em menor número, nos membros inferiores e tronco (Figura 2). Infiltração difusa de toda a superfície cutânea, mais intensa na face, cavidade oral, pescoço e axilas. Presença de pápulas agrupadas em rosário nas pálpebras superiores (blefa-

rose moniliforme) (Figuras 1 e 3). Presença de lesões verrucosas nos cotovelos (Figura 2).

Cavidade oral com limitação da abertura, lábios e língua muito infiltrados, ausência de papilas gustativas e marcas dos dentes nas bordas da língua (Figura 4). A fibronasolaringoscopia demonstrou infiltração da epiglote e aritenóides. A avaliação da motilidade e do trânsito gastrointestinal não apresentou alterações pela radiografia contrastada do esôfago, estômago e duodeno.

O desenvolvimento neuropsicomotor sempre foi normal. A radiografia simples de crânio não demonstrou alterações. A paciente nunca realizou tomografia ou ressonância magnética do crânio em virtude da ausência de sintomas neurológicos.

Durante a infância observaram-se vários episódios de impetiginização secundária, e, em um desses, aos sete anos, desenvolveu glomerulonefrite difusa aguda.



FIGURA 1: Face infiltrada, cicatrizes atróficas, pápulas em rosário nas pálpebras



FIGURA 2: Cicatrizes nos membros superiores e região do decote, placa verrucosa no cotovelo direito

Aprovado pelo Conselho Editorial e aceito para publicação em 28.11.2008.

* Trabalho realizado no Serviço de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) – Belo Horizonte (MG), Brasil.

Conflito de interesse: Nenhum / Conflict of interest: None

Suporte financeiro: Nenhum / Financial funding: None

¹ Professora Assistente de dermatologia da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Docente do Ambulatório de Genodermatoses do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG) – Belo Horizonte (MG), Brasil.

² Acadêmico da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) – Belo Horizonte (MG), Brasil.

©2008 by Anais Brasileiros de Dermatologia



FIGURA 3: Língua infiltrada, sem papilas, com marca dos dentes e diminuição da mobilidade. Lábios também infiltrados



FIGURA 4: Detalhe das pápulas em rosário na pálpebra superior esquerda

Biópsia cutânea demonstrou deposição de material PAS positivo na junção dermoepidérmica, em volta dos vasos sanguíneos da derme e anexos cutâneos.

QUE SÍNDROME É ESTA?

Síndrome Urbach-Wiethe (Lipoidoproteinose)

A síndrome de Urbach-Wiethe, também denominada lipoidoproteinose ou hialinose cutânea e mucosa (OMIM 247100), é genodermatose rara, de herança autossômica recessiva, caracterizada por infiltração de material hialino na pele, mucosa e órgãos internos (trato respiratório e gastrointestinal altos, sistema nervoso central, linfonodos e músculos estriados).^{1,2} O conjunto de alterações características inclui a rouquidão, blefarose moniliforme, infiltração de tonalidade amarelada cutâneo-mucosa e cicatrizes atróficas varioliformes.¹ Foi descrita em 1929 pelo dermatologista Urbach em conjunto com um otorrinolaringologista, Wiethe, que originalmente a denominaram lipoidose cutâneo-mucosa.

Pápulas e nódulos amarelados, com espessamento generalizado da pele, são bastante típicos, e pode ocorrer hiperqueratose com formação de lesões verrucosas em áreas de fricção como mãos, cotovelos, joelhos, nádegas e axilas.^{3,4} Durante a infância, a fragilidade da pele resulta na formação de bolhas e cicatrizes, raramente hipertróficas ou queiloideanas. Embora o envolvimento do couro cabeludo possa levar à perda de cabelos, pouco se observam quadros significativos de alopecia.^{3,4}

A deposição de material hialino nas cordas vocais pode levar à rouquidão ou afonia de instalação precoce, ao nascimento ou no primeiro ano de vida, ainda que eventualmente demore alguns anos para se tornar evidente.^{3,5,6} As mucosas da faringe, língua,

palato mole, tonsilas e lábios também estão infiltradas e podem levar à dificuldade respiratória e de deglutição.^{3,4} Hipertrofia gengival pode instalar-se, e a língua geralmente está encurtada pelo espessamento do freio sublingual, levando à dificuldade de sua protrusão.³

Do ponto de vista oftalmológico, a alteração mais característica é a blefarose moniliforme, constituída pelo agrupamento de pápulas, em forma de contas de um rosário, nas pálpebras superiores. Uveíte, depósitos hialinos na conjuntiva, córnea, trabécula e membrana de Bruch podem ocorrer.³

Sintomas neurológicos como epilepsia e distúrbios neuropsiquiátricos também são relatados, algumas vezes associados com calcificação nos lobos temporal ou complexo amígdala e hipocampo.³

Histologicamente há espessamento da membrana basal, com depósitos PAS positivos no nível da junção dermoepidérmica, derme e em volta de vasos e anexos. Pela imunofluorescência direta é possível determinar o aumento do colágeno tipo IV na membrana basal, fator possivelmente responsável por seu espessamento.³

Foi detectada expressão reduzida do gene da proteína 1 da matriz extracelular (ECM 1) nas células de pacientes com lipoidoproteinose. Várias mutações no gene ECM 1, localizado no fragmento 1q21, são relatadas, evidenciando heterogeneidade genética.^{3,7} A ECM 1 é uma glicoproteína com várias funções na diferenciação epidérmica e na coesão dos queratinócitos, na formação do colágeno dérmico e na regulação da angiogênese.^{1,7} Talvez sua principal ação seja a de uma “supercola” que liga os constituintes da substância fundamental amorfa e, portanto, regula a atividade biológica dos componentes da matriz, influenciando vários aspectos da homeostase dérmica.^{3,7}

A lipoidoproteinose deve ser considerada no diagnóstico diferencial das doenças vesicobolhosas presentes ao nascimento, como a epidermólise bolhosa, protoporfiria eritropoiética e a hiperkeratose epidermolítica.^{1,8}

Até o momento, o tratamento é bastante limitado. Há relatos de uso de dimetilsulfóxido oral, D-

penicilamina,⁹ corticóides orais e acitretina com resultados variáveis.^{2,5} O tratamento das lesões faciais pode ser feito com dermoabrasão, peelings químicos, blefaroplastia e laser de CO₂.¹⁰ Na paciente aqui relatada, nenhum tratamento específico foi tentado até o momento. A doença apresenta curso benigno, mas progressivo. Há relatos de melhora espontânea após os 50 anos.¹⁰ □

Resumo: A síndrome de Urbach-Wiethe, também conhecida como lipoidoproteinose ou hialinose cutânea e mucosa (OMIM 247100), é rara genodermatose de herança autossômica recessiva, de patogênese desconhecida, que se caracteriza pela deposição de material hialino na pele, mucosa oral e órgãos internos. Alterações características incluem a rouquidão, pápulas e nódulos na face, especialmente na borda das pálpebras, cicatrizes varioliformes, espessamento difuso e aspecto amarelado da pele e lesões verrucosas em áreas de atrito. Palavras-chave: Dermatopatias genéticas; Doenças genéticas inatas; Proteinose lipóide de Urbach e Wiethe

Abstract: *Urbach-Wiethe disease, also named lipoproteinosis or hyalinosis cutis et mucosae (OMIM 247100), is a rare autosomal recessive disorder of unknown pathogenesis with hyaline-like material deposition in the skin, oral mucosa and internal organs. Typical features include hoarseness, papules and nodules on the face, characteristically along the eyelid margins, pitted scars, diffuse thickening and yellow discoloration of the skin, and verrucous lesions in areas subjected to trauma. Keywords: Genetic diseases, inborn; Lipoid proteinosis of Urbach and Wiethe; Skin diseases, genetic*

REFERÊNCIAS

- Rao R, Prabhu SS, Sripathi H, Gupta S. Vesiculobullous lesions in lipoid proteinosis: a case report. *Dermatol Online J.* 2008;14:16.
- Baykal C, Topkarcı Z, Yazganoglu KD, Azizlerli G, Baykan B. Lipoid proteinosis: a case series from Istanbul. *Int J Dermatol.* 2007;46:1011-6.
- Chan I, Liu L, Hamada T, Sethuraman G, McGrath JA. The molecular basis of lipoid proteinosis: mutations in extracellular matrix protein 1. *Exp Dermatol.* 2007;16:881-90.
- Ringpfeil F. Select disorders of connective tissue: pseudoerythema elasticum, cutis laxa, and lipoid proteinosis. *Clin Dermatol.* 2005;23:41-6.
- Toosi S, Ehsani A. Treatment of lipoid proteinosis with acitretin: a case report. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008. [Epub ahead of print] Available from: <http://www3.interscience.wiley.com/journal/121413871/abstract?CRETRY=1&SRETRY=0>
- Acar A, Eryilmaz A, Gocer C, Akmansu H, Korkmaz H. Lipoid proteinosis of larynx: review of four cases. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2004; 68:1557-61.
- Han B, Zhang X, Liu Q, Chen X, Zhu X. Homozygous missense mutation in the ECM1 gene in Chinese siblings with lipoid proteinosis. *Acta Derm Venereol.* 2007; 87:387-9.
- Holme SA, Lenane P, Krafchik BR. What syndrome is this? Urbach-Wiethe syndrome (Lipoid proteinosis). *Pediatr Dermatol.* 2005;22:266-7.
- Kaya TI, Kokturk A, Tursen U, Ikizoglu G, Polat A. D-penicillamine treatment for lipoid proteinosis. *Pediatr Dermatol.* 2002;19:359-62.
- Brajac I, Kastelan M, Gruber F, Peris Z. Hyalinosis cutis et mucosae: a 30 year follow up of a female patient. *Eur J Dermatol.* 2004;14:310-3.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA / MAILING ADDRESS:

Luciana Baptista Pereira
Rua Domingos Vieira, 300 sala505
Santa Efigênia
30150 240 Belo Horizonte - MG
Tel./Fax: (31) 3241-2279 Fax.: (31) 3241-6691
e-mail: lucianabpereira@terra.com.br

Como citar este artigo / How to cite this article: Pereira LB, Gontijo JRV. Você conhece esta síndrome? Síndrome Urbach-Wiethe (Lipoidoproteinose). *An Bras Dermatol.* 2008;83(6):575-7.