

URBACH-WIETHE HASTALIĞI VE DİRENÇLİ EPİLEPSİ

Betül Baykan-Kurt*, Ayşen Gökyiğit**, Oğuzhan Çoban***, Esen Özkaya§, Güzin Özarmağan§§

Urbach-Wiethe hastalığı (UWH) ya da diğer adıyla lipoid proteinozis; mukozalarda ve deride hiyalin depo materyeli ve iki yanlı meziyal temporal lob kalsifikasyonları ile karakterize, otozomal ressesif geçişli, oldukça nadir görülen sistemik bir hastalıktır. Yirmiki yaşındaki kadın olgu, 4.5 yıl önce küçüklüğünden beri var olan ses kısıklığı ve deri lezyonları ile başvurmuş ve yapılan biyopsi sonucu UWH tanısı konmuştu. Anne ve babası uzak akraba olan hastanın bir kız kardeşinde de aynı yakınmalar mevcuttu. Olgu 17 yaşından beri ayda 2-6 episod şeklinde tekrarlayan temporal lobdan kaynaklanan parsiyel epileptik nöbetler geçirmekteydi. Kranyal bilgisayarlı tomografide (BT) sağdaki daha büyük olmak üzere iki yanlı temporal kalsifikasyonlar saptandı, dört yıl sonra yapılan BT kontrolünde lezyonlarda değişme görülmedi. Manyetik rezonans görüntülemesi ise lezyonları gösteremedi. Epilepsisi olmayan kızkardeşte de aynı bölgede simetrik lezyonlar saptandı. Olgunun nöropsikolojik testlerinde görsel bellekte ve özellikle "recall" fazında belirgin bozukluk dikkati çekti. SPECT incelemesinde sağ meziyal temporal hipoperfüzyon görüldü. İzlendiği süre içinde 1200 mg karbamazepin, 300 mg difenilhidantoin ve 200 mg fenobarbital gibi çeşitli anti-epileptikleri tek ve kombine olarak kullanan hastanın nöbet sıklığında anlamlı bir azalma sağlanamadı. Olgumuz UWH'nin dirençli epilepsiye yol açabildiğini göstermektedir. Epilepsi ile başvuran ve öyküde ses kısıklığı, deri lezyonları gibi tipik bulguları olan hastalarda oldukça nadir rastlanmakla birlikte UWH akla gelmelidir.

Anahtar Kelimeler: Dirençli epilepsi, lipoid proteinozis, Urbach-Wiethe hastalığı

Urbach-Wiethe Disease and Intractable Epilepsy

Urbach-Wiethe disease (UWD) or lipoid proteinosis is a rare, autosomal recessive, systemic disease, characterized by the deposition of hyaline material in the skin, mucosae and bilateral calcifications of mesial temporal lobe. UWD had been diagnosed in a 22-year-old female patient according to the typical clinical, light microscopic and ultrastructural findings, 4.5 years ago. One of her sisters had the same disease and the parents were cousins. The patient had partial seizures, originating from temporal lobe, repeating 2-6/monthly, since the age 17. Cranial computed tomography demonstrated bilateral mesial temporal lobe calcifications (right larger than left) and repeated scan did not show any change after 4 years. Interestingly magnetic resonance imaging missed these lesions. The sister, who did not have epilepsy, showed symmetric lesions in the same regions. The neuropsychological testing demonstrated memory failure, prominent in recall and in visual memory processes. A SPECT scan disclosed right mesial temporal hypoperfusion. The patient used carbamazepine (1200 mg), diphenylhydantoin (300 mg) and phenobarbital (200 mg) separately and then in combinations, but did not show any significant change in seizure frequency in the 4 year follow-up period. Our case demonstrates that, UWD can cause intractable epilepsy. This rare condition must be kept in mind in epileptic patients with skin lesions and hoarseness.

Key Words: Intractable epilepsy, lipoid proteinosis, Urbach-Wiethe disease

* Uzm. Dr.

** Prof. Dr.

*** Doç. Dr.

İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul

§ Araş. Gör.

§§ Prof. Dr.

İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Urbach-Wiethe hastalığı (UWH) ya da diğer adıyla lipoid proteinozis; oldukça nadir, otozomal ressesif geçişli, ağız, farenks ve larinks mukozalarında ve deride hiyalin depo materyeli ile karakterize sistemik bir hastalıktır (3,12,16). İki yanlı meziyal temporal kalsifikasyonlar olguların yaklaşık % 50'sinde görülür ve epilepsi, bellek bozukluğu gibi nörolojik komplikasyonlarla seyrederek (2). Bu çalışmada 4.5 yıl boyunca izlediğimiz medikal tedaviye dirençli temporal lob epilepsisi ile seyreden bir UWH olgusu sunulacaktır.

OLGU SUNUMU

Yirmiki yaşındaki kadın olgu, küçüklüğünden beri var olan ses kısıklığı, deri lezyonları nedeniyle başvurmuştu. Anne ve babası akraba olan olgunun 3 yaş küçük kız kardeşinde de aynı tipte deri lezyonları ve ses kısıklığı mevcuttu. Üçü erkek 2'si kız olan diğer 5 kardeşin ve diğer aile bireylerinin herhangi bir yakınması yoktu. Sağlam erkek kardeşlerden birinin 8 yaşındaki çocuğunda ses kısıklığı dikkati çekmişti.

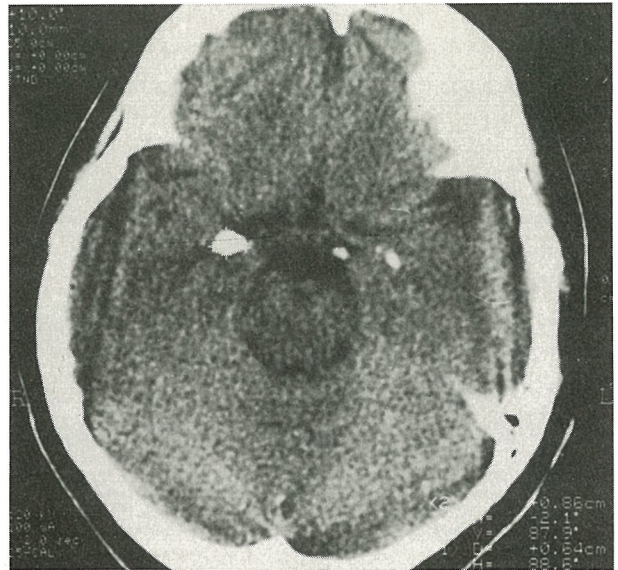
Hastanın dermatoloji kliniğinde yapılan ilk fizik muayenesinde göz kapaklarında tespih tanesi gibi sıralanmış parlak papüller, boyun ve kalçada sikatrisler, dil, dil frenulumu, dudak mukozası ve aksillada diffüz infiltrasyon, alın çizgilerinde ve perioral sulkuslarda belirginleşme, el parmaklarında yan kısımlarda verrusiform papüller ve diş eksikliği saptandı. Yapılan dermatolojik değerlendirme ve deri biyopsisi UWH tanısı ile uyumlu bulundu (13). Yapılan çeşitli incelemelerde sistemik tutulum saptanmadı.

Olgu 17 yaşından beri ayda 2-6 episod şeklinde, günde 1-6 kez tekrarlayan temporal lobdan kaynaklandığı düşünülen epileptik nöbetler geçirmekteydi. Nöbetler kalp çarpıntısı ve mideden boğaza dek yükselen bir sıcaklık hissi ile başlamaktaydı. Ardından hasta "deja vu" tarzında psikişik semptomlar yaşamaktaydı. Nöbet sırasında yüzde kızarma şeklinde otonomik belirtiler gözleniyordu. Tüm nöbet sırasında şuuru korunmuş kalan ve söylenenleri anımsayan hasta nöbet sırasında konuşamıyordu. Kimi zaman konuşulanları duymamak için istemli olarak kulaklarını kapattığını anlatan hastada otomatizmler gözlenmiyordu. Nöbet sonrası başağrısı olan hastanın konfüzyonel durumu olmuyordu. Nörolojik muayenesinde depo materyeline bağlı donuk yüz ifadesi, ses kısıklığı, dilde hareket azalması dışında özellik saptanmadı. Nöropsikolojik testlerde görsel bellekte özellikle "recall" fazında belirgin bozukluk dikkati çekti, sözel bellek normal sınırlarda olmakla birlikte eğitim durumuna oranla (lise mezunu) hafif bozuk olarak yorumlandı. Genel entellektüel durum ve soyutlama becerileri normal sı-

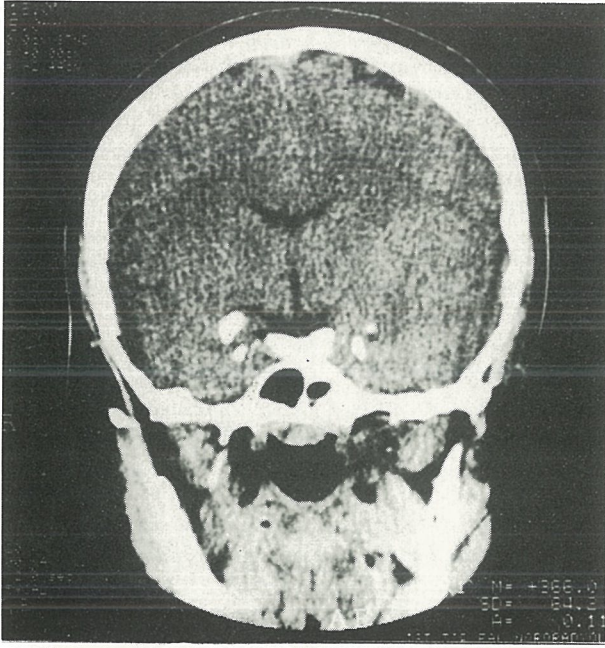
nırlardaydı. 3 yıl sonra aynı testler yinelenildiğinde anlamlı bir değişme görülmedi.

Kan biokimyası normal bulunan olgunun yüzeysel EEG incelemeleri normal sonuç verdi. Kranyal bilgisayarlı tomografi (BT) incelemesinde her iki temporal lobun kavernoöz sinüs lateral duvarı komşuluğunda yaklaşık 0.5 cm çapında birer kalsifikasyon ve bu lezyonların 0.5 cm yukarı ve dış konumunda sağda 1 cm'ye varan solda ise 2 mm kadar iki kalsifikasyon odağı (Resim 1,2) saptandı. Dört yıl sonra yapılan BT kontrolünde lezyonlarda değişme görülmedi. Kranyal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) (0.2 Tesla) incelemesi BT lezyonları bilinen ve koronal planda 5mmlik kesitlerle yapılmasına rağmen normaldi. Tc99m-HMPAO SPECT incelemesinde sağ meziyal temporal hipoperfüzyon görülürken sol taraf normal sınırlar içinde bulundu.

Son 2.5 yıldır dermatoloji kliniği tarafından başlanmış olan dimetilsulfoksit (dimethylsulphoxide) tedavisi altında olan hastanın bu tedaviyle deri lezyonları geriledi. Ses kısıklığı ve diğer belirtilerde herhangi bir değişiklik yoktu. Bu tedavinin yan etkisi olarak hoş olmayan bir koku dikkati çekmekteydi. Epilepsi polikliniğimizden izlendiği 4.5 yıl içinde 1200 mg karbamazepin (carbamazepine), 300 mg difenilhidantoin (diphenylhydantoin) ve 200 mg fenobarbital (phenobarbital) gibi çeşitli antiepileptik ilaçları tek ve kombine olarak kullanan hastanın nöbet sıklığında anlamlı bir azalma sağlanamadı.



Resim 1. Olgunun kranyal BT incelemesindeki lezyonlar (aksial plan)



Resim 2. Olgunun kranyal BT incelemesindeki lezyonlar (koronal plan)

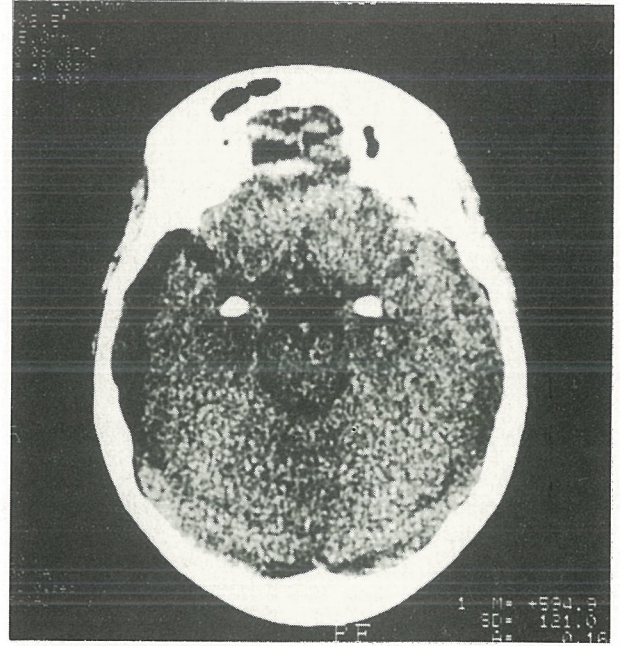
Olguyla aynı hastalığı taşıyan kız kardeşinde BT de simetrik temporal kalsifikasyonlar olmasına rağmen epilepsi bulunmaması dikkat çekiciydi (Resim 3).

TARTIŞMA

Lipoid proteinozis otozomal resesif kalıtım özelliği gösteren, deri ve mukozalarda PAS (periodic acid-Schiff) ve sudanofilik bir madde ile pozitif reaksiyon veren depozit infiltrasyonu ile karakterize selim seyirli bir tablodur (6,12). Çoğunlukla Avrupa kökenli ailelerde ve Güney Afrika'da rastlanmaktadır (5,9,10). Literatürde olgumuz ve kızkardeşi dışında Türkiye'den bildirilen tek bir olgu bulunmaktadır (8). Hastamızın ailesi Sivas'da yaşamaktadır, anne ve babanın akraba olması resesif geçiş özelliği ile uyumludur.

Kadın ve erkek oranı eşit olan hastalıktan sorumlu olan depo materyelinin; glikoprotein, azalmış kollagen lifleri ve kollagen liflerinin aşırı hidrosilasyonundan oluşan hyalinimsi bir madde olduğu ve iç organlarda da depolanabildiği saptanmıştır. Kollagen metabolizmasındaki ana değişiklik tip IV ve V kollagenlerin birikimi ve tip I ve II kollagenlerin azalması ve anormal dağılımı olarak bildirilmiştir (11). Bugün için biokimyasal ve genetik özellikleri tam olarak bilinmeyen bu nadir hastalığı ilk olarak 1929 yılında Urbach ve Wiethe tanımlamışlardır.

Bir olguda yapılmış olan nekropsi çalışmasında intrakranyal kalsifikasyonun yoğun amorf kalsiyum kitlesi,



Resim 3. Olgunun kızkardeşinin BT incelemesi

etrafında küçük kan damarları, astrosit proliferasyonu ve yoğun gliosisten oluştuğu, makroskopik olarak görüldüğü daha geniş alana yayılmış olduğu belirtilmiştir (10).

Kollagen metabolizmasındaki artmış hidrosillenmeyi, serbest hidroksil radikallerini yakalayarak engelleyen ve depolanmış kollajeni eriterek çözebilen bir madde olan dimetilsulfoksidin 3 yıl süreyle kullanımı sonucu deri bulguları ve ses kısıklığında iyileşme elde edilmiş bir olgu ilk olarak Wong ve Lin tarafından 1988 de bildirilmiştir (15). Bizim olgumuzda da bu tedavi ile deri lezyonları açısından başarılı sonuçlar alınmıştır.

Tipik deri ve mukoza lezyonları olan hastalarda merkezi sinir sisteminin mutlaka araştırılması gerekmektedir. Hastalarda bilateral mezyal temporal lobda oval görünümüne kalsifikasyonlar %52 oranında görülmektedir ve bu hastalığa spesifik olarak düşünülmektedir (2). Kalsifikasyonun yerleşimi epilepsinin etyolojisi açısından anlamlıdır. Ulaşabildiğimiz literatürdeki epilepsi olguları kolayca kontrol altına alınabilmişlerdir (1,2,4,9). Bizim olgumuz bu yönüyle diğer olgulardan farklı görünmektedir.

Lipoid proteinozis olgularında bellek bozukluğu dikkati çeken bulgulardan biridir. Bu bulgu iki yanlı mezyal temporal kalsifikasyonlarıyla direkt ilişkili olarak yorumlanmaktadır (2). Tranel ve arkadaşları bir olguda "eksekütif" kontrol (kognitif esneklik, yargılama, karar verme, planlama, distraksiyondan korunma, kognitif bir seti sür-

dürme gibi) bozukluğu bildirmişler ve bu bulguyu amigdala tutulumuna bağlamışlardır (14). Bizim olgumuzda amigdala tutulumuna rağmen bu fonksiyonlar laboratuvar koşullarında ayrıca klinik izlenim olarak korunmuştu.

Bildirilen intrakranyal kalsifikasyonlar büyük oranda simetrikdir. Olgumuzda ise kalsifikasyon alanı sağda daha belirgindir. SPECT incelemesinde sağ mezyal temporal hipoperfüzyon görülmesi ve nöropsikolojik testlerde görsel belleğin sözele oranla çok daha belirgin olarak bozuk bulunması sağ tarafın daha çok tutulmuş olduğunu desteklemektedir.

Deri lezyonları geç belirdiğinde veya ikinci planda kaldığında tanı gücü ortaya çıkmaktadır (7). Bu nedenle tipik bitemporal kalsifikasyon bulgusu ile başvuran bir olguda UWH hemen akla gelmelidir.

İlginç bir nokta da olgunuzda kranyal MRG'nin BT ile gösterilen lezyonları gösterememiş olmasıdır. İntrakranyal kalsifikasyonlar BT'nin MRG'ye üstün olduğu bir lezyon tipi olarak görünmektedir.

Sonuç olarak epilepsi ile başvuran ve öyküde ses kıskılığı, deri lezyonları gibi tipik bulguları olan hastalarda oldukça nadir rastlanmakla birlikte UWH akla gelmelidir. Şimdiye kadar bildirilmemiş olmakla birlikte bu hastalığa bağlı gelişen epilepsi tedaviye dirençli seyredebilmektedir. İntrakranyal kalsifikasyonlar ve bu lezyonlarla büyük olasılıkla bağlantılı olarak bellek bozukluğu asimetri gösterebilmektedir.

Teşekkür: Literatürlerin sağlanmasındaki nazik yardımlarından ötürü Sn. Dr. Gülay Gürvit'e ve Roche literatür servisine teşekkür ederiz. Nöropsikolojik testleri yapan ve değerlendirmemize yardımcı olan Sn Doç. Psikolog Dr. Öget Öktem-Tanör'e içten teşekkürlerimizi sunuyoruz.

KAYNAKLAR

1. Boudouresques J, Gosset A, Sayag J. Maladie d'Urbach-Wiethe: Crises temporales avec phénomènes extatiques et calcifications dans les deux lobes temporaux. Bull Acad Natl Med (Paris) 1972;156:16-21
2. Emsley RA, Paster L. Lipoid proteinosis presenting with neuropsychiatric manifestations. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1985;48:1290-1292
3. Fau R, Girard PF, Perret J, et al. Manifestations neurologiques et lésions histologiques au cours d'une lipoido-protéinose (Maladie d'Urbach-Wiethe). Reunion Franco-Belge, Paris 30 et 31 Mai 1969:101-109
4. Francis RF. Lipoid Proteionosis: A case report. Radiology 1975;117:301-302
5. Gordon H, Gordon W, Botha V. Lipoid proteinosis in an inbred Namaqualand community. Lancet 1969;24:1032-1035
6. Hofer PA. Urbach-Wiethe disease: A review. Acta Derm Venereol 1973; 53: suppl 71:5-52
7. Kchouk M, Ben Romdhane MH, Toubi S. Hyalinose Cutanéomuqueuse avec localisations cérébrales. J Radiol 1992;73:377-381
8. Kinacıgil R. Lipoid-Proteinose Urbach-Wiethe. Hautarzt 1958;9:229
9. Leonard JN, Ryan TJ, Sheldon PWE. CT scan appearances in a patient with lipoid proteinosis. Br J Radiol 1981;54:1098-1100
10. Meenan FOC, Bowe SD, Dinn JJ, et al. Lipoid proteinosis: A clinical, pathological and genetic study. Q J Med 1978; 47:549-61
11. Moy LS, Moy RL, Matsuoka LY et al. Loid proteinosis: Ultrastructural and biochemical studies. J Am Acad Dermatol 1987;16:1193-1201
12. Newton FH, Rosenberg RN, Lampert PW, O'Brien JS. Neurologic involvement in Urbach-Wiethe's disease (lipoid proteinosis). Neurology 1971; 21:1205-1213
13. Özarmağan G, Baykal C, Özkaya-Gürsoy E et al. Lipoidproteinose bei zwei Schwestern. Hautarzt 1993;44:315-318
14. Tranel D, Hyman BT. Neuropsychological correlates of bilateral amygdala damage. Arch Neurol 1990;47:349-355
15. Wong CK, Lin CS. Remarkable response of lipoid proteinosis to oral dimethyl sulphoxide. Br J Dermatol 1988;119:541-544
16. Yakout YM, Elwany S, Abdel-Kreem AS, et al. Radiological findings in lipoid proteionosis. J Laryngol Otol 1985;99:259-265