Клиническая дерматология и венерология
2024, Т. 23, № 2, с. 221-225
https://doi.org/10.17116/klinderma202423021221

Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology
2024, Vol. 23, No. 2, pp. 221-225
https://doi.org/10.17116/klinderma202423021221

Болезнь Урбаха — Вите — жизнь без страха (клинический случай)

© А.Ш. АЛИЕВ[1], Э.В. КОЛДАРОВА[2], Б.И. МУХАМЕДОВ[3], М.Н. СОЛМЕТОВА[3]

[1]Ташкентская медицинская академия, Ташкент, Республика Узбекистан;
[2]«Asmo clinic», Ташкент, Республика Узбекистан;
[3]Ташкентский стоматологический институт, Ташкент, Республика Узбекистан

РЕЗЮМЕ

Болезнь Урбаха — Вите (липоидный протеиноз) является редким генодерматозом, вызванным мутациями в гене *ECM1* на хромосоме 1, который кодирует белок внеклеточного матрикса 1. При этом заболевании могут поражаться кожа, верхние дыхательные пути, головной мозг, реже — другие внутренние органы. В литературе описано около 400 случаев данного заболевания, 30 из которых зарегистрированы в Индии. Приводим описание собственного наблюдения болезни Урбаха — Вите у девочки в возрасте 9 лет. Клинические симптомы в виде охриплости голоса и высыпаний на коже появились у пациентки уже в раннем детском возрасте, однако наблюдалась она у врача по месту жительства с диагнозом «атопический дерматит». Данные анамнеза и клинической картины, а также результаты проведенного обследования (гистологическое исследование кожи, МРТ/КТ головного мозга) позволили подтвердить диагноз липоидного протеиноза. Поскольку данная патология редко встречается в клинической практике, повышение осведомленности дерматовенерологов, оториноларингологов, неврологов и врачей других специальностей позволит своевременно диагностировать данное заболевание. Пациентам с липоидным протеинозом показано генетическое консультирование с целью определения вариантов мутации *ECM1* и информирования больных и их родственников о природе, способах наследования и последствиях заболевания, а также потенциальных рисках для потомства.

Ключевые слова: *болезнь Урбаха — Вите, липоидный протеиноз, ген ECM1, клинический случай, монилиформный блефароз.*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:
Колдарова Э.В. — https://orcid.org/0000-0001-9450-4004
Алиев А.Ш. — https://orcid.org/0000-0003-4872-3649
Мухамедов Б.И. — https://orcid.org/0000-0002-7230-5183
Солметова М.Н. — https://orcid.org/0000-0002-8918-5499
Автор, ответственный за переписку: Колдарова Э.В. — e-mail: koldarova7@gmail.com

КАК ЦИТИРОВАТЬ:
Алиев А.Ш., Колдарова Э.В., Алиев А.Ш., Мухамедов Б.И., Солметова М.Н. Болезнь Урбаха — Вите — жизнь без страха (клинический случай). *Клиническая дерматология и венерология.* 2024;23(2):221–225.
https://doi.org/10.17116/klinderma202423021221

Urbach — Wiethe disease — life without fear (clinical case)

© A.SH. ALIEV[1], E.V. KOLDAROVA[2], B.I. MUKHAMEDOV[3], M.N. SOLMETOVA[1]

[1]Tashkent Medical Academy, Tashkent, Republic of Uzbekistan;
[2]Asmo clinic, Tashkent, Republic of Uzbekistan;
[3]Tashkent State Dental Institute, Tashkent, Republic of Uzbekistan

ABSTRACT

Urbach — Wiethe disease (lipoid proteinosis) is a rare genetic dermatosis caused by mutation in *ECM1* gene on chromosome 1, that encodes extracellular matrix protein 1. This disease can affect the skin, upper respiratory tract, brain, less often — other visceral organs. There are 400 cases of this disease described in the literature, among which 30 are registered in India. We present a description of our observation of 9-years-old girl with Urbach — Wiethe disease. Clinical symptoms in the form of hoarseness and skin rashes occurred in patient at an early childhood, but she was observed by a doctor in her home area with «atopic dermatitis» diagnosis. Anamnesis and clinical pattern data, as well as results of performed examination (histological skin examination, MRI/CT of the brain) allowed to confirm lipoid proteinosis diagnosis. Whereas this pathology is rare in clinical practice, raising awareness of dermatovenerologists, otorhinolaryngologists, neurologists and doctors of other specialties will allow to timely diagnose this disease. Patients with lipoid proteinosis should be provided with genetic counselling to identify *ECM1* mutation variants and to inform patients and their relatives about the nature, inheritance ways and disease consequences as well as potential risks for offspring.

Keywords: *Urbach — Wiethe disease, lipoid proteinosis, ECM1 gene, clinical case, moniliform blepharosis.*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:
Aliev A.Sh. — https://orcid.org/0000-0003-4872-3649
Koldarova E.V. — https://orcid.org/0000-0001-9450-4004
Mukhamedov B.I. — https://orcid.org/0000-0002-7230-5183
Solmetova M.N. — https://orcid.org/0000-0002-8918-5499
Corresponding author: Koldarova E.V. — e-mail: koldarova7@gmail.com

TO CITE THIS ARTICLE:
Aliev ASh, Koldarova EV, Mukhamedov BI, Solmetova MN. Urbach — Wiethe disease — life without fear (clinical case). *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology.* 2024;23(2):221–225. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/klinderma202423021221

Введение

Впервые о липоидном протеинозе (ЛП) сообщили E. Urbach и C. Wiethe в 1929 г. [1]. Это заболевание является редким аутосомно-рецессивным генодерматозом, известным также как гиалиноз кожи и слизистых оболочек. При липоидном некробиозе происходит накопление гиалинового материала в коже, полости рта, гортани и внутренних органов. Патогенез заболевания окончательно не выяснен [2, 3]. Первыми признаками, которые могут появиться уже в младенческом возрасте, являются охриплость голоса и характерные изменения кожи. Хриплый голос, часто проявляющийся при рождении или в раннем младенчестве в виде слабого крика, отмечается практически у всех пациентов с ЛП; этот симптом обычно сохраняется на протяжении всей жизни и может прогрессировать до тяжелой дисфонии и/или полной афонии [4]. Кроме того, у больных наблюдается поражение слизистых оболочек губ, глотки, мягкого неба и миндалин, которое может сопровождаться присоединением инфекций верхних дыхательных путей. В некоторых случаях инфильтрация слизистой оболочки гортани может привести к затруднению дыхания. У ряда пациентов возникают повторяющиеся эпизоды паротита, обусловленного стенозом околоушного протока, воспаление подчелюстных желез, аномалии зубов. Утолщение подъязычной уздечки может привести к затруднению высовывания языка [5].

Проявления на коже и слизистых оболочках включают в себя образование на лице и конечностях, а также на слизистой оболочке ротовой полости пузырей и геморрагических корок, вызванных незначительной травмой или трением. В дальнейшем с увеличением отложения гиалина в дерме кожа становится диффузно утолщенной и приобретает воскообразный вид с желтоватым оттенком. На лице и губах появляются папулы и бляшки, а также рубцы, напоминающие рубцы при ветряной оспе. У некоторых пациентов инфильтрация может быть незначительной. На разгибательных поверхностях конечностей, особенно на локтях, могут сформироваться веррукозные и кератотические очаги поражения [6]. Патогномичным признаком для данного заболевания является «монилиформный блефароз» — появление множественных бисерных папул вдоль краев век и внутреннего кантуса [7]. Поражение придатков кожи характеризуется развитием очаговой или диффузной алопеции на коже головы, выпадением ресниц и волос бороды, дистрофией ногтей [6].

Вследствие отложения гиалина на слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта образуются множественные бессимптомные желтоватые узелки. Одним из характерных проявлений ЛП является отсутствие у пациентов чувства страха [8]. Внекожные проявления иногда бывают сходны с симптомами синдрома Клювера—Бьюси и включают, помимо аномального восприятия чувства страха, агрессивное поведение и изменение эмоций отвращения. У некоторых пациентов на фоне кальцификации миндалевидных тел, а также спонтанных кровоизлияний в головном мозге могут возникать различные нервно-психические расстройства: эпилепсия, паранойя, ухудшение памяти, галлюцинации и др. [9, 10].

Течение заболевания хроническое [11], если у больных не возникает обструкции гортани, продолжительность жизни у них не отличается от таковой в популяции. В литературе описано около 400 пациентов с болезнью Урбаха—Вите в возрасте от 3 до 67 лет [12]. Хотя ЛП встречается во всем мире, около 25% всех зарегистрированных случаев наблюдались в Южной Африке, где часть населения имеет голландское или немецкое происхождение [13—15]. Мужчины и женщины подвержены данной патологии в равной степени; заболевание чаще наблюдается в кровнородственных браках.

ЛП может протекать с различным клиническим фенотипом. Широкий спектр клинических проявлений и медленное прогрессирование заболевания, включая наличие неврологических нарушений при отсутствии кожных проявлений, встречается у лиц с одинаковыми патогенными вариантами *ECM1* даже в пределах одного семейного изолята [16, 17]. Хотя наиболее часто у таких пациентов поражаются кожа, верхние дыхательные пути и головной мозг (особенно миндалевидное тело), в патологический процесс могут быть вовлечены любые другие внутренние органы.

При патоморфологическом исследовании кожи с окрашиванием гематоксилином и эозином выявляется гиперкератоз, а также накопление гиалиноподобного вещества в дерме, при окрашивании по Шиффу (PAS) — утолщение базальной мембраны и отложение аморфного эозинофильного вещества в зоне дермоэпидермального соединения и вокруг кровеносных сосудов [18]. При иммунотипировании с использованием поликлональных антител к *ECM1* можно обнаружить уменьшение содержания белка *ECM1* [19].

МРТ головного мозга позволяет выявить наличие кальцификации в области миндалевидных тел.



Рис. 1. **Инфильтрированные папулы на коже дистальных фаланг пальцев кистей.**

Fig. 1. **Infiltrated papules on the skin of fingers' distal phalanx.**



Рис. 2. **Множественные, четко очерченные папулы восковидно-желтоватого цвета, расположенные вдоль края верхних век.**
Большое количество оспенновидных атрофических рубцов.

Fig. 2. **Multiple, sharply marginated papules of wax-yellowish color, located along the edge of the upper eyelids.**
Large number of varioliform atrophic scars.

Всем пациентам с данной патологией показано генетическое консультирование с целью определения вариантов мутации *ECM1* и предоставления им и их родственникам информации о природе, способах наследования, последствиях заболевания и потенциальных рисках для потомства.

Лечение ЛП симптоматическое. При наличии обструкции дыхательных путей осуществляют удаление отложений в гортани или проводят трахеостомию. При лечении очагов поражения на коже применяют ретиноиды, D-пеницилламин, диметилсульфоксид, топические кортикостероиды [20]. Для улучшения внешнего вида кожных поражений назначают дермабразию, при эпилепсии проводят противосудорожную терапию.

Клинический случай

В частную дерматологическую клинику «Asmo clinic» обратились родители 9-летней пациентки с жалобами на высыпания на коже. Из анамнеза выяснено, что у девочки, родившейся от неблизкородственных родителей, с первых месяцев жизни отмечалась охриплость голоса. В возрасте 2 лет у нее начали возникать множественные гиперпигментированные, возвышающиеся над кожей, высыпания, появилась сухость кожи. Со временем кожа стала более грубой, а на местах высыпаний появились атрофические рубцы. При обращении родителей к врачу по месту жительства пациентке выставлен диагноз «атопический дерматит», по поводу которого она получала десенсибилизирующую и общеукрепляющую терапию, витамины, топические глюкокортикостероидные мази и увлажняющие средства с незначительным положительным эффектом.

Со слов родителей, головных болей, судорог или нарушений зрения у девочки не наблюдалось. Интеллект соответствовал возрасту, хотя больная неохотно шла на контакт.

В течение последних нескольких лет у пациентки отмечается диффузное выпадение волос, увеличение на коже количества атрофических элементов, что послужило причиной обращения родителей в клинику.

Status localis. Кожный патологический процесс имеет распространенный, воспалительный характер, представлен бородавчатыми, воскообразными папулами фиолетового и телесного цвета, размером 0,2—0,4 см, симметрично расположенными на лице, туловище и тыльной поверхности кистей (преимущественно в области мелких суставов пальцев) **(рис. 1)**. Кроме того, большое количество оспенновидных атрофических рубцов **(рис. 2)**. На коже верхних век множественные милиарные папулы восковидно-желтоватого и телесного цвета, расположенные вдоль края век **(см. рис. 2)**. На слизистой оболочке нижней губы мелкие эрозии, покрытые белесоватым налетом **(рис. 3)**, отмечается дистрофия зубов. На волосистой части головы диффузное выпадение волос **(рис. 4)**. Субъективно кожные высыпания пациентку не беспокоят.

Пациентке выполнены общеклинические анализы крови, биопсия кожи. В связи с подозрением на болезнь Урбаха—Вите рекомендовано МРТ головного мозга.

При исследовании крови все показатели в пределах возрастной нормы.

Результаты гистологического исследования кожи. В эпидермисе наблюдается гиперкератоз и неравномерный акантоз. Дерма значительно утолщена, в верхней ее части перпендикулярно к эпидермису расположены толстые волнистые пучки, состоящие из гомогенного, аморфного, гиалинодобного мате-



Рис. 3. **Наличие на слизистой оболочке нижней губы мелких эрозий, покрытых белесоватым налетом.**

Fig. 3. **The presence of small erosions, covered with a whitish plaque, on the lower lip mucous membrane.**



Рис. 4. **Диффузное выпадение волос на голове.**

Fig. 4. **Diffuse hair loss on the head.**

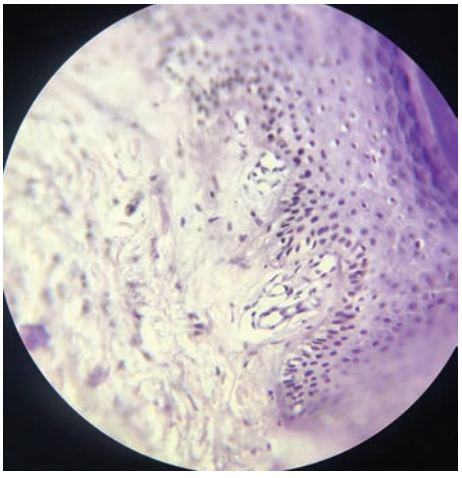


Рис. 5. **Гистологическая картина биоптата кожи, полученного из очага поражения, расположенного на туловище; окраска гематоксилином и эозином, ×400.**

Fig. 5. **Histological pattern of skin biopsy obtained from the body lesion; Hematoxylin and eosin stain, zoom ×400.**

риала бледно-розового цвета. Кровеносные сосуды окружены гиалином в виде муфты **(рис. 5)**. Данная морфологическая картина более всего характерна для ЛП (болезни Урбаха—Вите).

Результаты МРТ/КТ головного мозга. В мезиальных темпоральных областях билатерально, концентрируясь в миндалевидных телах (амигдала), отмечаются неправильной формы участки выпадения сигнала с четкими контурами во всех мр-последовательностях диаметра: справа до 0,7 см, слева до 0,8 см. На КТ данные участки представляют собой узловые кальцинаты. Остальные участки коры и белого вещества полушарий мозга без участков патологической интенсивности сигнала. МРТ/КТ-признаки соответствуют ЛП.

На основании жалоб, данных анамнеза и клинической картины, результатов гистологического исследования кожи, МРТ/КТ головного мозга поставлен диагноз: ЛП. Назначена симптоматическая терапия, заключавшаяся в применении на кожу кистей мази мометазона фуроата в течение 2 нед с последующей отменой препарата, длительном использовании эмолентов. Рекомендовано динамическое наблюдение дерматовенеролога, невропатолога и оториноларинголога по месту жительства.

Заключение

В связи с небольшим количеством описанных случаев ЛП в отечественной литературе данная статья представляет интерес как для врачей-дерматовенерологов, так и для врачей других специальностей — оториноларингологов, неврологов, психиатров. Симптом хриплого голоса (первый и самый ранний признак ЛП) должен быть включен в дифференциальную диагностику изменений голоса и охриплости в младенчестве и детстве при практической работе оториноларинголога [21].

ЛП следует дифференцировать с эритропоэтической порфирией, при которой поражения кожи обнаруживают в основном на открытых солнцу участках тела, тогда как слизистые оболочки в патологический процесс обычно не вовлекаются. Заболевание также дифференцируют с амилоидозом, микседемой и ксантоматозом.

В зависимости от тяжести симптомов ЛП может оказывать различное влияние на качество жизни, однако прогноз у пациентов в целом хороший, несмотря на прогрессирующий характер заболева-

ния. Продолжительность жизни, как правило, соответствует среднестатистическим показателям жизни в популяции, хотя непроходимость и инфекции верхних дыхательных путей, а также тяжелая форма судорожных припадков в редких случаях могут быть фатальными. При наблюдении таких больных важно, чтобы пациенты и их родители были проинформированы о потенциальных рисках данной патологии для потомства.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Урбах Э., Вите С. *Липоидоз кожи и слизистых оболочек*. *Архив Вирхова*. 1929;273:285-319.
Urbach E, Vite S. *Lipoidosis of the skin and mucous membranes*. 1929;273:285-319. (In Russ.).
2. Dogramaci A, Celik E, Celik M, Bayarogullari H. Lipoid proteinosis in the eastern Mediterranean region of Turkey. *Indian Journal of Dermatology, Venereology, and Leprology*. 2012;78(3):318. https://doi.org/10.4103/0378-6323.95447
3. Kuchabal SD, Kuchabal DS. Lipoid proteinosis in two families. *International Journal of Dermatology*. 2011;50(8):972-975. https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2010.04856.x
4. Savage MM, Crockett DM, McCabe BF. Lipoid proteinosis of the larynx: a cause of voice change in the infant and young child. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 1988;15(1):33-38. https://doi.org/10.1016/0165-5876(88)90048-1
5. Chan I, Liu L, Hamada T, Sethuraman G, McGrath JA. The molecular basis of lipoid proteinosis: mutations in extracellular matrix protein 1. *Experimental Dermatology*. 2007;16(11):881-890. https://doi.org/10.1111/j.1600-0625.2007.00608.x
6. Hamada T. Lipoid proteinosis. *Clinical and Experimental Dermatology*. 2002;27(8):624-629. Portico. https://doi.org/10.1046/j.1365-2230.2002.01143.x
7. Belliveau MJ, Alkhotani A, Ali A. Moniliform Blepharosis of Lipoid Proteinosis. *JAMA Ophthalmology*. 2015;133(7):e150688. https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2015.0688
8. Адольфс Р., Транел Д., Дамасио Х., Дамасио А. Нарушение распознавания эмоций по выражению лица после двустороннего повреждения миндалевидного тела человека. *Природа*. 1994;372(6507):669-672.
Adolfs R, Tranel D, Damasio H, Damasio A. Impaired recognition of emotions by facial expression after bilateral damage to the human amygdala. *Priroda*. 1994;372(6507):669-672. (In Russ.).
9. Siebert M. Amygdala, affect and cognition: evidence from 10 patients with Urbach-Wiethe disease. *Brain*. 2003;126(12):2627-2637. https://doi.org/10.1093/brain/awg271
Thornton HB, Nel D, Thornton D, van Honk J, Baker GA, Stein DJ. The Neuropsychiatry and Neuropsychology Of Lipoid Proteinosis. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*. 2008;20(1):86-92. https://doi.org/10.1176/jnp.2008.20.1.86
11. Vahidnezhad H, Youssefian L, Uitto J. Lipoid Proteinosis. 2016 Jan 21 [updated 2021 Jul 22]. In: Adam M.P., Everman D.B., Mirzaa G.M., Pagon R.A., Wallace S.E., Bean L.J.H., Gripp K.W., Amemiya A., editors. GeneReviews [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2022. PMID: 26803878.
12. LeWitt TM, Paller AS, Bell A, Zhou X. Lipoid proteinosis. In: *StatPearls*. Treasure Island, FL: StatPearls Publishing. Available online. 2021;7(15):21.
13. Heyl T. Genealogical study of lipoid proteinosis in South Africa. *British Journal of Dermatology*. 1970;83(3):338-340. https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1970.tb15712.x
14. Hofer P-Å. Urbach-Wiethe disease (Lipoglycoproteinosis; Lipoid proteinosis; Hyalinosis cutis et mucosae). *Hereditas*. 2009;77(2):209-218. https://doi.org/10.1111/j.1601-5223.1974.tb00934.x
15. Van Hougenhouck-Tulleken W, Chan I, Hamada T, Thornton H, Jenkins T, McLean WHI, McGrath JA, Ramsay M. Clinical and molecular characterization of lipoid proteinosis in Namaqualand, South Africa. *British Journal of Dermatology*. 2004;151(2):413-423. https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2004.06076.x
16. Youssefian L, Vahidnezhad H, Daneshpazhooh M, Abdollahzadeh S, Talari H, Khoshnevisan A, Chams-Davatchi C, Mobasher R, Li Q, Uitto J, Akhondzadeh S, Tabrizi M. Lipoid proteinosis: phenotypic heterogeneity in Iranian families with c.507delT mutation inECM1. *Experimental Dermatology*. 2015;24(3):220-222. https://doi.org/10.1111/exd.12620
17. Стаут С.С., Найдич Т.П. Болезнь Урбаха—Вите (липоидный протеиноз). *Детская нейрохирургия*. 1998;28(4):212-214.
Stout SS, Naiditsch TP. Urbach — Wite disease (lipoid proteinosis). *Children's neurosurgery*. 1998;28 (4):212-214. (In Russ.).
18. An I, Güldür M, Aksoy M, Yeşilova Y, Ozturk M. Histopathological findings in patients with lipoid proteinosis. *Turkish Journal of Dermatology*. 2019;13(3):99. https://doi.org/10.4103/tjd.tjd_8_19
19. Chan I. The role of extracellular matrix protein 1 in human skin. *Clinical and Experimental Dermatology*. 2004;29(1):52-56. https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.2004.01440.x
20. Di Giandomenico S, Masi R, Cassandrini D, El-Hachem M, De Vito R, Bruno C, Santorelli FM. Lipoid proteinosis: case report and review of the literature. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2006;26(3):162-167. PMID: 17063986; PMCID: PMC2639960.
21. Ravi Prakash SM, Verma S, Sumalatha MN, Chattopadhyay S. Oral manifestations of lipoid proteinosis: A case report and literature review. *The Saudi Dental Journal*. 2013;25(2):91-94. https://doi.org/10.1016/j.sdentj.2012.12.004

Поступила в редакцию 03.04.2023
Received 03.04.2023
Принята к печати 13.03.2024
Accepted 13.03.2024