

# URBACH-WIETHE DISEASE

## AKADEMISK AVHANDLING

som med vederbörligt tillstånd av  
Medicinska Fakulteten vid Universitetet i Umeå  
för vinnande av medicine doktorsgrad  
kommer att offentligen försvaras  
i Sjuksköterskeskolans aula  
onsdagen den 29 maj 1974 kl. 9.00 f.m.

av

PER-ÅKE HOFER

med.lic.

UMEÅ 1974



UMEÅ UNIVERSITY MEDICAL DISSERTATIONS

No. 19 1974

From the Department of Pathology, University of Umeå, Umeå, Sweden

---

# URBACH-WIETHE DISEASE

BY

PER-ÅKE HOFER

UMEÅ 1974

Till grund för denna sammanfattning ligger följande arbeten:

- I. Hofer, P.-Å.: Urbach-Wiethe disease (lipoglycoproteinosis; lipid proteinosis; hyalinosis cutis et mucosae). A review.  
Acta Derm-Venereol. 53, Suppl. 71, 1973.
- II. Hofer, P.-Å.: Urbach-Wiethe disease (lipoglycoproteinosis; lipid proteinosis; hyalinosis cutis et mucosae). A clinico-genetic study of 14 families from Northern Sweden.  
Hereditas. Under tryckning, 1974.
- III. Hofer, P.-Å., Larsson, P.-Å., Ek, B., Göller, H., Laurell, H. & Lorentzon, R.: A clinical and histopathological study of twenty-seven cases of Urbach-Wiethe disease. Dermatologic, gastroenterologic, neurophysiologic, ophthalmologic, and roentgendiagnostic aspects as well as the results of some clinico-chemical and histochemical examinations.  
Acta Path. Microbiol. Scand. Section A, Suppl. Under tryckning, 1974.
- IV. Hofer, P.-Å. & Bergenholtz, A.: Oral manifestations in Urbach-Wiethe disease (lipoglycoproteinosis; lipid proteinosis; hyalinosis cutis et mucosae).  
Odontologisk Revy. Under tryckning, 1974.
- V. Hofer, P.-Å. & Öhman, J.: Laryngeal lesions in Urbach-Wiethe disease (lipoglycoproteinosis; lipid proteinosis; hyalinosis cutis et mucosae). A histopathological and clinical study, including direct laryngoscopical examinations.  
Acta Path. Microbiol. Scand. Section A. Under tryckning, 1974.

I texten hänvisas till de romerska siffrorna I-V.

Undersökningarna har fått ekonomiska bidrag från Medicinska Fakulteten i Umeå, Svenska Diabetesförbundet, Svenska Sällskapet för Medicinsk Forskning, Umeå Stads Kulturnämnd samt Edvard Welanders Stiftelse.

## INLEDNING

Lipoid proteinos, lipoglykoproteinos, hyalinos cutis et mucosae, är synonyma begrepp för den sjukdom som efter upptäckarna kallas Urbach-Wiethe's sjukdom (UWD). Dermatologen Erich Urbach och otologen Camillo Wiethe beskrev sjukdomen detaljerat i en serie publikationer från 1924 till 1934 (I). De mest karakteristiska sjukdomsmanifestationerna utgöres av en egenartad heshet, ofta redan från födelsen, samt akne-ärr-liknande förändringar i huden, även utanför de karakteristiska akne-vulgaris-lokalisationerna, samt infiltrat i huden. De sistnämnda, som kan ha formen av små papler, noduli eller vara mera diffusa, är framför allt lokaliserade till ögonlocksränder, axiller, armbågar och knän. Även i munslemhinnan uppträder karakteristiska infiltrat. Hos enstaka patienter har tracheotomi måst utföras på grund av symptom på larynx-förträngning, av allt att döma helt eller delvis beroende på infiltrat. Sjukdomen är annars icke livshotande och patientens besvär är av måttlig grad.

Sjukdomens etiologi och patogenes är höljda i dunkel. Histopatologiskt är sjukdomen att hänföra till gruppen mikroangiopatier, i det att en konstant och tämligen karakteristisk förändring är deposition av amorft material i väggarna till små blodkärl inom hud och en del slemhinnor. Det deponerade materialet är ej fullständigt analyserat, men innehåller konstant glykoproteiner och som regel också lipider. Histopatologiskt och histokemiskt skiljer det sig från det material som avlagras på liknande ställen vid vissa andra sjukdomar med likartade histopatologiska förändringar, såsom amyloidos och senil elastica-degeneration (I).

Sjukdomen har aldrig beskrivits hos djur och någon metod att experimentellt framkalla den på djur finns icke. Sjukdomen är så sällsynt att de vetenskapliga rapporter som publicerats, i regel endast är baserade på enstaka eller endast ett fåtal fall. Sedan 1966 har ingen större monografisk sammanställning av sjukdomen gjorts (I).

Mot denna bakgrund måste en undersökning som syftar till att med moderna morfologiska och kliniska undersökningsmetoder, söka belysa sjukdomens etiologi och patogenes, vara baserad på ett stort patientmaterial som undersökts på ett enhetligt och systematiskt sätt. Helst bör alla åldersgrupper vara företrädda och patienterna ha observerats under flera års tid. Dessa grundförutsättningar finns inom den sjukvårdsregion som replierar på universitetssjukhuset i Umeå. Inom denna region har nämligen inte mindre

än 14 familjer med sammanlagt 27 fall av sjukdomen påträffats. Patienternas ålder varierar från 3 till 72 år. Flera av fallen har observerats i 7 - 10 år.

Ett arbete med de ovan givna förutsättningarna bör rimligen inledas med en kritisk granskning av alla publicerade fall i världslitteraturen för att få de relevanta problemställningarna formulerade. Därefter underkastas det egna materialet en kritisk granskning ifråga om hereditär bakgrund och ärftlighetsmönster, kliniska sjukdomsmanifestationer samt histopatologiska och histokemiska hud- och slemhinneförändringar. När materialet på detta sätt analyserats och de i litteraturöversikten formulerade frågeställningarna belysts med utgångspunkt från det egna patientmaterialet, kan sedan mer subtila undersökningsmetoder appliceras på de fall som kan tänkas ge de väsentligaste upplysningarna. Föreliggande undersökning har i huvudsak lagts upp enligt det skisserade tillvägagångssättet.

#### UNDERSÖKNINGENS SYFTE

Syftet med föreliggande serie av arbeten är att belysa följande frågeställningar:

1. Vilken är den bild av UWD som man får genom en kritisk granskning av samtliga hittills publicerade fall av sjukdomen och vilka är de relevanta frågeställningarna beträffande etiologi och patogenes?
2. Hur ser den genetiska bakgrunden ut till de 27 fall av UWD som påträffats i norra Sverige? Finns någon form av abortiv sjukdomsbild ("formes frustes"; "mikromanifestationer") hos nära släktingar till de 27 fallen bland de 14 familjerna?
3. Hur ter sig hud- och slemhinne manifestationerna av UWD hos det egna patientmaterialet, kliniskt, histopatologiskt och histokemiskt (speciell uppmärksamhet har ägnats de karakteristiska larynx-förändringarna och munslemhinne manifestationerna)? Förekommer tecken till affektion även av andra organ?
4. Vad ger modern konventionell lipidhistokemi för upplysningar om sjukdomens patogenes?

#### KRITISK ANALYS AV LITTERATUREN (I)

UWD är en sällsynt sjukdom, som anses ha en autosomal recessiv ärftlighetsgång. Endast omkring 200 fall har rapporterats, men eftersom såväl

symptomen som de morfologiska förändringarna lätt misstolkas av kliniker och patologer finns det skäl att anta att sjukdomen är vanligare än antalet rapporterade fall tyder på. Flertalet patienter som rapporterats hittills, har varit européer eller av europeiskt ursprung. Infiltrat, av den typ som beträffande huden ovan beskrivits, uppträder också i slemhinnor i läppar, mun, farynx och larynx. Tungan är förtjockad och har minskad rörlighet, bland annat på grund av inlagringar i tungbandet. Hesheten orsakas av inlagringar i stämbanden.

En del patienter har en speciell typ av bilaterala förkalkningar i hjärnan, lokaliserade till *nucleus amygdalae* och *gyrus hippocampi*. Hos en del patienter förorsakar denna förändring epilepsi. Makroskopiska förändringar förekommer sannolikt inte i några andra parenkymatösa organ.

Histopatologiskt finner man i infiltraten i hud och slemhinnor inlagringar av en substans som är PAS-positiv, d.v.s. ger röd färg med perjodsyra-Schiff's reagens, vilket i detta fall av allt att döma tyder på närvaro av glykoproteiner. Inlagringarna är ofta sudanofila, d.v.s. innehåller ämnen av lipid-natur. Mikroskopiskt kan lindriga förändringar finnas i åtskilliga inre organ, men bortsett från de cerebrala förändringarna där även angiopati-bild påvisats tycks förändringar i inre organ icke ge några kliniska symptom.

Sjukdomen anses passera genom två kliniska stadier, vilka tidsmässigt inte är distinkt skilda från varandra. Det första kliniska stadiet karakteriseras av vesikulära, pustulära och liknande förändringar, som efterlämnar atrofiska ärr. Det andra, det dominerande stadiet, karakteriseras av nämnda atrofiska acne-liknande ärr och av hud- och slemhinneinfiltrat av olika typer. Det har föreslagits att de vanligen iakttagna infiltraten ("major lesions") skulle föregås av svårobserverbara mikropapler, s.k. "minor lesions". De histopatologiska förändringarna under det första kliniska stadiet är ofullständigt kända. En histopatologisk stadiindelning av avlagringarna i de individuella cutana förändringarna i det andra kliniska stadiet föreslås. I "stadium A" ses avlagringar i väggarna till små blodkärl på samma sätt som vid diabetisk mikroangiopati. "Stadium B" karakteriseras av avlagringar i väggar till små blodkärl samt i perifera delar till svettkörtlar och i arrector-pili-muskler. I "stadium C" föreligger också avlagringar utanför dessa strukturer. Sannolikt utvecklas en del förändringar direkt från "stadium A" till ett abortivt "stadium C" med avlagringar förekommande utanför kärlväggar i övre delen av corium, men utan avlagringar i relation till svettkörtlar och arrector-pili-muskler. Det finns endast få rapporter om förekomst av avlagringar i arrector-pili-muskler. Förekomst av sådana avlagringar i den fullt

utbildade förändringen i "stadium C" är hittills inte bevisad. Det har dock föreslagits att vissa förändringar i en sådan lesion kan representera arrector-pili-muskler mättade med avlagringar. Det finns också enstaka rapporter om avlagringar i relation till andra strukturer i huden och i afficierade slemhinnor. Det beskrivs ofta samtidiga förändringar i bindvävens fibrillära strukturer i corium. Sjukdomen synes tillhöra samma grupp av sjukdomar som amyloidos och diabetesmikroangiopati.

Små granula och korta filament förefaller utgöra den ultrastrukturella motsvarigheten till det PAS-positiva materialet, medan den ultrastrukturella motsvarigheten till det sudanofila materialet ej är fastställd. Att döma av histokemiska och biokemiska fynd utgöres det PAS-positiva materialet i avlagringarna av ett glykoprotein som innehåller tryptofan. Det sudanofila materialet är ofullständigt karakteriserat. Omsättningshastigheten av vissa glykosaminoglykaner kan vara störd.

Det förefaller som om förändringarna uppträder framför allt i regioner som normalt är utsatta för milda mekaniska och termala traumata. Enligt vissa hypoteser härstammar avlagringarna från blodserum, enligt andra produceras de lokalt. Differentialdiagnostiskt måste sjukdomen skiljas från porfyrier, xanthomatos, extracellulär cholesteros, amyloidos och diabetisk mikroangiopati. En del läkemedel, t.ex. vissa corticosteroider, har i enstaka fall påståtts åstadkomma en viss förbättring. Resultaten är dock svåra att värdera, eftersom möjligheten av ett fluktuerande sjukdomsförlopp icke kan uteslutas. Sjukdomen går f.n. inte att bota.

Det är uppenbart att de ovannämnda hypoteserna bör prövas vid den fortsatta analysen av sjukdomens etiologi och patogenes. Det kan således vara av intresse att se om UWD-förändringarnas lokalisation i ett stort kliniskt material verkligen stämmer med hypotesen om överkänslighet för fysiologiska traumata. (Om så är fallet kan man också fråga sig om sjukdomen karakteriseras av ökad lysosomal skörhet, på samma sätt som föreslagits för erythropoietisk protoporfyri.) En fråga som också är obesvarad är om avlagringarna kommer från blodserum eller produceras lokalt. Om de kommer från blodserum beror de då på förekomst av abnorma beståndsdelar i serum eller på abnorma egenskaper i kärlväggen?



## EGNA UNDERSÖKNINGAR

En kliniskt-genetisk studie av 14 UWD-familjer från norra Sverige (II)

Diagnosen UWD ställdes på 27 patienter, födda inom de 4 nordligaste länen i Sverige. De kom från 14 familjer (16 syskonskaror). Hos probanderna ansågs diagnosen vara säkerställd vid förekomst av följande 4 kännetecken: 1) karakteristiska hudförändringar; 2) karakteristiska slemhinneförändringar; 3) heshet alltsedan tidiga barnaår; 4) karakteristiska histopatologiska fynd. Differentialdiagnostiska överväganden gentemot amyloidos och erytropoietisk protoporfyri diskuterades. En patient var inte hes men föredde i övrigt likartade symptom som två syskon som också var UWD-patienter.

Sjukdomen förekom inte hos föräldrar eller barn till patienterna. Fyndet gick väl samman med hypotesen att sjukdomen är recessivt autosomalt ärftlig. Anlagsbärare synes vara jämnt spridda utefter den svenska Norrlandskusten. En del anlagsbärare hade subtila hud- och/eller slemhinneförändringar på lokaliseringar där UWD-manifestationer brukar förekomma. Det förefaller därför möjligt att dessa förändringar representerade heterozygota effekter ("mikro-manifestationer") av UWD-genen.

Orala manifestationer (IV)

Typiska lokaliseringar för de orala infiltraten är underläppen, tungans dorsalsida, tungans frenulum, gommen och bakre svalgväggen. Det allmänna intrycket är att äldre patienter vanligtvis har mer uttalade manifestationer än yngre, vilket kan tyda på att de orala förändringarna blir mer framträdande med stigande ålder. En del patienter, såväl i litteraturen som i det svenska materialet, saknade tandanlag till en del permanenta tänder. Dessa tandanomalier förefaller vara vanligare hos UWD-patienter än hos genomsnittsbefolkningen. Den exakta innebörden av detta fynd är oklar.

Histopatologiskt undersöktes såväl kliniskt normal som kliniskt förändrad slemhinna och båda visade en mikroangiopati med kärlväggarna i små blodkärl förtjockade och PAS-positiva, tydande på närvaro av glykoproteiner. I kliniskt förändrade regioner fanns det dessutom PAS-positiva avlagringar extravaskulärt. I material som användes för lipidhistokemiska studier, påträffades sudanofila droppar i de förändrade kärlväggarna. Resultaten av de lipidhistokemiska undersökningarna var likartade de nedan beskrivna beträffande biopsimaterial från huden.

### Laryngeala förändringar (V)

Flertalet av de 27 patienterna intervjuades om sina symptom. Enligt de uppgifter som framkom, hade hesheten funnits alltsedan de första levnadsåren. En av de 27 patienterna var inte hes. Patienternas symptom hade ibland feltolkats som kronisk laryngit eller s.k. sångarknuta. En av de svenska patienterna fick så pass allvarliga laryngeala symptom att det blev nödvändigt att göra tracheotomi. Tio patienter undersöktes laryngoskopiskt. Av fynden att döma var de laryngeala förändringarna mera uttalade hos patienter med mer markant heshet. Hesheten berodde uppenbarligen på luftläckage mellan stämbanden, som inte kunde slutas perfekt p.g.a. deras oregelbundna fria ränder.

Histopatologiskt undersöktes stämbandsbiopsier från 7 patienter. I den subepiteliala bindväven förekom riklig inlagring av den för UWD karakteristiska substansen. UWD-avlagringarna färgades gula med van Gieson's och Herovici's färgningsmetoder och röda med hematoxylin-eosin. En positiv reaktion erhöles med PAS reagens och en positiv reaktion av måttlig grad med p-dimetylaminobensaldehyd-reagenset för tryptofan. Fibrinfärgning med fosfovolframsyreemetoden gav negativt resultat. Något klart positivt utfall erhöles ej med amyloidfärgningsmetoder. Retikulinfärgningar gav ej något entydigt resultat. Det visade sig ibland vara svårt att differentiera mellan degenererat elastin och UWD-avlagringar, om man inte använde sig av en metod speciellt avsedd för att påvisa elastin.

### Andra kliniska UWD-manifestationer (III)

Anamnestiskt förekom tre typer av hudförändringar under det första kliniska stadiet:

1. Grupper av små vesikler och sår, som efterlämnade akne-lika (ned-sänkta) ärr. Framför allt drabbades ansiktet.
2. Blodblåsor på apikala delar av fingrar och tår.
3. "Blåmärken" på underbenens framsida, efterlämnande "gropiga" förändringar liksom typ 1.

När patienterna kom till undersökning befann de sig redan i det andra kliniska stadiet. Det stadiet karakteriseras av akne-lika ärr och infiltrat.

1. Akne-lika ärr: Dessa var vanligen belägna i ansiktet, på underarmarnas ulnarsida och på underbenens framsida. Akne-liknande ärr i ansiktet sågs huvudsakligen hos de 10 yngsta patienterna, varför det förefaller tänkbart att dessa förändringar kan försvinna efter ett antal år. Observationstiderna på det egna patientmaterialet har hittills inte varit tillräckligt långa för att bekräfta huruvida detta verkligen är fallet. De akne-liknande ärrerna på underarmar och underben var inte lika tydligt relaterade till bestämda åldersgrupper som de akne-liknande ärrerna i ansiktet.

2. Infiltrat: Dessa förekom oftast i ansiktet, speciellt på ögonlocken, i axiller och på armbågar, knän och skrotum. Förändringarna i axiller och på ögonlocken hade vanligtvis formen av små papler. De mest markanta skrotala förändringarna karakteriserades av små noduli. På övriga lokalisationer var infiltraten vanligtvis mer diffusa.

Ögonlocksförändringar fanns hos alla 27 patienterna. Fynden bedömdes såsom normala i de 6 fall där nervledningshastigheter studerades, och/eller elektromyografiska undersökningar utfördes. Anamnestiskt hade epilepsi-liknande attacker förekommit hos 2 patienter. Hos 9 undersökta patienter, inkluderande en av dessa 2, var de elektroencefalografiska fynden i princip normala. Intrakraniella förkalkningar påträffades inte hos några av de 14 patienter där skullröntgenundersökning utfördes, vilket mot bakgrunden av den höga frekvensen av intrakraniella förkalkningar i fall som rapporterats i litteraturen, ter sig något förvånande. I 6 undersökta fall med esofagusröntgen kunde några förändringar inte påvisas, som hade samband med UWD. Det kliniska intrycket av att inlagringar kunde förekomma i rektalslemhinnan hos de 4 patienter som undersöktes rektoskopiskt, fick inget stöd histopatologiskt.

De hematologiska och kliniskt-kemiska fynden var i princip normala hos de 8 patienter som undersöktes i detta avseende. Det fanns inga hållpunkter för störd leverfunktion eller rubbad porfyrinmetabolism.

Diabetes mellitus förekom hos nära släktingar till UWD-patienter i 4 av de 14 familjerna. En av UWD-patienterna hade diabetes mellitus från 21 års ålder och behandlades med insulin. Glykosteranstest utfördes på 8 andra patienter. Gränsvärden erhöles åtminstone vid något tillfälle hos 3 av dessa patienter. Insulinsvaret, som studerades på 2 patienter, var normalt. Akne-liknande ärr på underbenen förekom hos 15 av 25 undersökta patienter. Dessa förändringar liknar de atrofiska pretibiala fläckar som ofta förekommer hos diabetespatienter (Melin, 1964).

Förtjockade, PAS-positiva, pikrinofila kärlväggar påträffades i kliniskt förändrad hud. Kärlförändringar förekom också i kliniskt normal hud. I kliniskt förändrad hud, speciellt i infiltrat, påträffades ofta extravaskulära avlagringar. På ett undantag när, sågs inga förändringar i elastiska fibrer, som inte kunde tolkas såsom varande åldersrelaterade eller sekundära till depositionen av det för UWD karakteristiska materialet. Kliniskt påträffades inte några "minor lesions"; det är således föga märkligt att några övertygande inlagringar i arrector-pili-muskulaturen ej återfanns i den aktuella undersökningen.

Små sudanofila droppar observerades vanligtvis både i en del förtjockade kärlväggar och i extravaskulära avlagringar, ibland dock endast i ringa antal. De påvisades även i biopsier från fastande patienter. De färgades inte med osmiumtetroxid, som påvisar dubbelbindningar i omättade fetter. Resultaten av OTAN(osmium-tetroxid- $\alpha$ -naftylamin)- och natriumhydroxid-OTAN-metoderna tydde på att osmiumtetroxid bindes till dropparna men av okänd anledning är ofullständigt reducerad. Brom-silver-metoden, som också påvisar en del dubbelbindningar, gav ofta positivt resultat. Med andra lipidhistokemiska metoder erhöles mer varierande eller negativa resultat. Dessa lipiders sammansättning är således fortfarande oklar.

Hittills har resultaten av de korrelerade kliniska, histopatologiska och histokemiska studierna av det aktuella materialet inte gett klart stöd för någon av de aktuella patogenetiska hypoteserna.

#### PATOGENES

Etiologi och patogenes har förut berörts såväl ovan som i de enskilda uppsatserna. Det nedan anförda har dock tidigare knappast diskuterats i litteraturen, men torde vara väsentligt för den fortsatta analysen av UWD:s patogenes.

Betydelsen av förändringar i basalmembraner. Histopatologiskt föreligger det vissa likheter i fördelningen i cutis beträffande det avlagrade materialet mellan UWD, diabetes mellitus, primär amyloidos och generaliserad argyri. Vid UWD kan basalmembranerna i små blodkärl och eccrina svettkörtlar angripas. Den epidermala basalmembranen är i enstaka fall också förändrad. Huruvida förändringar i arrector-pili-muskler, också är relaterade till basalmembraner, kan inte bedömas förrän sådana muskler har undersökts elektronmikroskopiskt. I enstaka fall uppträder UWD-avlagringar och degenererat elastin tillsammans. Vid diabetes mellitus kan de små

blodkärlen ha breddökade väggar, och basalmembranerna kring svettkörtlarna kan vara förtjockade (se Larsson, 1967). Förändringarna är vanligtvis mindre markerade än i UWD. Vid familjär amyloidos med polyneuropati förekommer avlagringar framför allt i anslutning till blodkärl, svettkörtlar och arrector-pili-muskler (Hofer & Andersson, 1969). Små mängder av amyloid kan observeras i anslutning till epidermala basalmembranerna och i elastiska trådar (Hofer, opublicerade observationer). Vid generaliserad argyri, som representerar en exogen sjukdom, är svettkörtlar, epidermala basalmembranerna, kärlväggar och arrector-pili-muskler de cutana strukturer i vilka silveravlagringar uppträder. Vid elektronmikroskopiska undersökningar har konstaterats att silveravlagringarna är belägna i basalmembranerna, bortsett från ett litet antal som var lokaliserade till områden med elastiska mikrofibriller (Hönigsmann *et al.*, 1973).

Det är sålunda uppenbart att förändringarna har en likartad fördelning i huden vid de fyra omnämnda sjukdomarna. Vid UWD och diabetes mellitus kan det ljusmikroskopiskt vara omöjligt att skilja normala basalmembranerna från dem som endast är lätt förtjockade, eftersom båda är PAS-positiva. Å andra sidan är subtila förändringar lätta att registrera vid amyloidos och vid argyri, där det avlagrade materialet är enkelt att skilja från basalmembranmaterial. Således kan en del observerade skillnader mellan de fyra sjukdomarna beträffande frekvensen av affektion av olika basalmembranerna vara skenbar.

Mot denna bakgrund förefaller det vara rimligt att spekulera över vissa gemensamma steg i patogenesen för de cutana förändringarna vid UWD, diabetes mellitus, vissa former av amyloidos och generaliserad argyri. Vid den sistnämnda sjukdomen når silveravlagringarna vävnaderna via kärlsystemet (Hönigsmann *et al.*, 1973). Vid amyloidos är mekanismen mer komplicerad eftersom amyloidfibriller inte består av oförändrade serumproteiner, men ibland kan tänkas vara derivater från  $\text{NH}_2$ -terminala, variabla fragmentet i kedjor från immunoglobulin-kedjor (Harada *et al.*, 1971; Ein *et al.*, 1972). En cirkulerande substans som är karakteristisk för UWD och/eller för diabetes mellitus, har hittills inte påvisats. I stället kan man tänka sig ett ökat utträde från blodet av glykoproteiner och lipoproteiner beroende på en förändrad permeabilitet i kärlväggar. Alternativt kan det primära vara en störd metabolism i basalmembranerna, i sin tur förorsakande ett fördröjt avlägsnande av glykoproteiner och lipoproteiner av en typ som normalt når det extravaskulära rummet, genom att de fastnar på förändrade basalmembranerna. Det är uppenbart att fortsatta jämförande studier beträffande de cutana manifestationerna vid UWD, diabetes mellitus, vissa former av amyloidos och generaliserad argyri är väsentliga i försöken att analysera UWD:s patogenes.

Effekten av UWD-avlagringar på den lokala energimetabolismen. Det föreligger vissa likheter mellan en del manifestationer av UWD och en del förändringar orsakade av vitaminbrist (se Dreizen, 1971). Vid t.ex. nikotinsyrebrist utgöres de initiala förändringarna av svullna papiller på tungspetsen och lateralt på tungan samt en rodnad av buccalslemhinnan runt parotisgångens öppning. Vid riboflavinbrist ses förändringar i munvinklarna samt en svullnad av läpparna, vanligtvis mer framträdande i underläppen än i överläppen. Hyperkeratos på knän och armbågar kan förekomma vid lindrig nikotinsyrebrist (Archibald *et al.*, 1956) och det föreligger vissa likheter mellan utbredningen av förändringarna i centrala nervsystemet vid UWD och vid nikotinsyrebrist. Sålunda har man experimentellt visat att anti-metaboliter till nikotinsyra orsakar nekros av neuroner i *hippocampus* och *nucleus amygdalae* (Püschner & Fankhauser, 1969). När centrala nervsystemet afficieras vid UWD, förekommer förändringar i *nucleus amygdalae* men i övrigt är det snarare *gyrus hippocampi* som afficieras än egentliga *hippocampus* (I).

Hyperkeratos, dilaterade blodkärl och förändrade elastiska fibrer, det sistnämnda påminnande om senil elastos, kan påträffas vid pellagra (Montgomery, 1967). Det förmodades av sistnämnde författare att liknande förändringar kan förekomma vid andra vitaminbrist-tillstånd.

Sammanfattningsvis påminner UWD-förändringarna i utbredning och i de sekundära histopatologiska förändringarna sålunda till en del om vissa vitaminbrist-tillstånd. Det är ett väl känt faktum att nämnda vitaminer i B-gruppen är involverade i cellandningen. Om kärlväggsförändringarna är det primära vid UWD, synes dessa kunna orsaka en lokalt störd metabolism. Det är lätt att föreställa sig att de regioner som är mest känsliga för vitaminbrist, också är mest känsliga för en störd tillförsel av vissa substanser som är nödvändiga vid energimetabolismen. Frågan måste emellertid f.n. lämnas öppen huruvida det är möjligt att förklara uppträdandet av extravaskulära avlagringar vid UWD som en följd av lokalt störd energimetabolism.

## SAMMANFATTANDE SLUTSATSER

Ungefär 200 UWD-patienter från litteraturen har analyserats beträffande olika aspekter på sjukdomen och en ny histopatologisk stadieindelning föreslagits (I). 27 UWD-patienter från norra Sverige och ungefär 100 nära släktingar till dem har studerats (II, III, IV, V). De enskilda rapporterna i avhandlingen inkluderar detaljerade sammanfattningar. Dessutom följer en "General Summary" nedan. Därför skall här endast ett fåtal av huvudresultaten och huvudslutsatserna i all korthet repeteras:

1. Kliniskt-genetiskt är UWD recessivt ärftlig. Anlagsbärare förekommer diffust spridda utefter hela den svenska Norrlandskusten. (II).
2. Via anamnes och kliniska undersökningar har detaljerad information erhållits beträffande de kliniska stadierna och predilektionslokaliseringarna för UWD-förändringarna, speciellt för de cutana lesionerna. (III).
3. De orala förändringarna vid UWD visar en karakteristisk fördelning och kan förvärras med stigande ålder. (IV).
4. Hesheten beror på luftläckage genom en defekt slutning av stämbanden vilka, beroende på UWD-inlagringar, har oregelbundna kanter. (V).
5. Det bekräftas att sjukdomen är en mikroangiopati, varför detaljerade studier av struktur och funktion hos de små blodkärlens väggar vid UWD är väsentliga. (III, IV, V).

GENERAL SUMMARY<sup>x)</sup>

1. A literature review (I) shows that Urbach-Wiethe disease (UWD) particularly affects the small blood vessels in skin and some mucous membranes, notably those in the mouth, pharynx and larynx. Often an area in the brain is affected, *viz.* the *gyrus hippocampi* and the *nucleus amygdalae*. The altered blood vessels have thickened walls due to deposition of PAS(periodic acid-Schiff)-positive material, consisting of glycoproteins containing tryptophan. Sudanophil droplets are often present in the deposits. Deposits can also occur extravascularly in the connective tissue.

The disease is said to pass through two clinical stages. The initial stage is characterized by vesicles, ulcers and similar lesions which leave acne-like scars. In the second, predominant, stage acne-like scars and infiltrative lesions are seen. A histopathological staging (A-C) of the deposits in the second clinical stage is proposed.

The localization of the clinically observable lesions suggests that the disease may be related to hypersensitivity to mild mechanical or thermal trauma. The deposits are presumed to be produced locally or to be derived from blood serum.

2. UWD was diagnosed in 27 patients belonging to 14 families (16 sibships) in Northern Sweden (II). The findings in a study of the pattern of inheritance are consistent with the hypothesis that the disease is inherited in an autosomal recessive manner. Carriers seem to be diffusely spread along the coast of Northern Sweden. Possible effects ("micromanifestations") of the UWD gene were found among some carriers of the gene.

3. Detailed case histories (II, III, IV, V) failed to provide additional information about the pathogenesis of the disease. However, anamnesticly it was possible to obtain information about 3 variants of skin lesions in the first clinical stage (III):

- a. Groups of small vesicles and ulcers, leaving acne-like scars.
- b. Blood blisters on apical parts of fingers and toes.
- c. Bruises on lower legs, leaving acne-like scars, like variant a.

In the skin (III) the second and predominant stage was characterized by acne-like scars and infiltrative lesions. The most frequent localizations

---

x) The Roman figures given within parentheses refer to the works listed on p. 2.



for the acne-like scars were the face, the ulnar aspect of the forearms and the frontal aspect of the lower legs. The age distribution of these lesions in the face suggests that they may disappear with increasing age. Occasional patients had no acne-like scars at all. The most frequent localizations for the infiltrative lesions were the face, particularly the borders of the eyelids, the axillae, the elbows, the knees, and the scrotum. All 27 patients had the characteristic eyelid lesions.

The infiltrative lesions observed by inspection of the oral cavity (IV) were particularly localized to the lower lip, the dorsal side of the tongue, the frenulum of the tongue, the palatal mucosa and the back wall of the pharynx. Frequently, older patients seemed to have more marked manifestations than younger.

In the larynx (V) it was particularly the vocal cords that were affected by the infiltrative lesions. Their free borders became irregular, impairing perfect closure. The resulting air-leakage caused the hoarseness.

The present study did not indicate clinical affection of internal organs (III).

The type of lesions observed light-microscopically and histochemically was the same in skin, mouth, and larynx (III, IV, V). Thickened, PAS-positive walls of small blood vessels were also found in clinically normal skin and mucosa. In clinically affected skin and mucosa extravascular deposits of the same type were often found as well. The PAS-positive material in the deposits apparently consists of tryptophan-containing glycoproteins. Sudanophil lipid droplets were usually found in the deposits. This account is essentially a simplified description of the histopathological stages A-C described in the review (I).

4. Although many histochemical methods were applied, it was difficult to characterize the lipid droplets in UWD (III, IV). Most staining reactions were negative. When staining with osmium tetroxide, the osmium was - contrary to previous assumptions - in some way bound to the droplets but, for unknown reasons, was not reduced to a coloured (black) product. The binding of osmium was demonstrated by the OTAN (osmium tetroxide  $\alpha$ -naphthylamine) method. The significance of this finding is still unclear.

5. The correlated histopathological, histochemical, and clinical studies performed so far on this large number of UWD patients of various ages have not provided any final solution to the pathogenetic problems of the disease, outlined in the review of the literature, but they form an excellent basis for future investigations applying more sophisticated techniques.

## REFERENCES

- Archibald, I.H., Eagles, E.I. & Pett, L.B.: Recent nutrition surveys and nutrition education programme in Cable Sand Island, Nova Scotia. *Canad. Bull. Nutr.* 4:1-156, 1956.
- Dreizen, S.: Oral indications of the deficiency states. *Postgrad. Med.* 49, No. 1:97-102, 1971.
- Ein, D., Kimura, S. & Glenner, G.G.: An amyloid fibril protein of unknown origin: partial amino-acid sequence analysis. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 46:498-500, 1972.
- Harada, M., Isersky, C., Cuatrecasas, P., Page, D., Bladen, H.A., Eanes, E.D., Keiser, H.R. & Glenner, G.G.: Human amyloid protein: chemical variability and homogeneity. *J. Histochem. Cytochem.* 19:1-15, 1971.
- Hofer, P.-Å. & Andersson, R.: Post-mortem findings in a case of familial amyloidosis with polyneuropathy. *Acta Path. Microbiol. Scand.* 76:151, 1969.
- Hönigsmann, H., Konrad, K. & Wolff, K.: Argyrose (Histologie und Ultrastruktur). *Hautarzt* 24:24-30, 1973.
- Larsson, O.: Studies of small vessels in patients with diabetes. A clinical, histological and immunohistochemical study of diabetic and non-diabetic subjects with special reference to the occurrence of various plasma proteins in the dermal vessel walls. *Acta Med. Scand. Suppl.* 480, 1967.
- Melin, H.: An atrophic circumscribed skin lesion in the lower extremities of diabetics. *Acta Med. Scand. Suppl.* 423, 1964.
- Montgomery, H.: *Dermatopathology*. Vol. 1. Harper & Row, New York, Evanston and London, 1967.
- Füschner, H. & Fankhauser, R.: Neuropathologische Befunde bei experimenteller Vioform-Vergiftung der weissen Maus. *Schweiz. Arch. Tierheilk.* 111: 371-379, 1969.