

Lipoidoproteínosis

Ana Miguélez^a, Cristina Gómez^b, Juan Escalas^a, Ana Martín^a y Francisca Mestre^a

^aSección de Dermatología. Hospital Universitario Son Dureta. Palma de Mallorca. España.

^bServicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Son Dureta. Palma de Mallorca. España.

Resumen.—La lipoidoproteínosis es una enfermedad poco frecuente, debida al depósito de un material hialino PAS+ diastasa resistente en la piel y en el tracto respiratorio, aunque también puede depositarse en órganos internos, de forma generalmente asintomática. La manifestación clínica más temprana es la ronquera. La sintomatología cutánea es más tardía, en forma de lesiones hiperqueratósicas localizadas en tronco, codos, axilas, ingles, dorso de manos, palmas y plantas. Una lesión típica de la enfermedad es la blefarosis moniliforme, que consiste en pápulas arrosariadas en el borde libre de párpados. Es también característica la presencia de calcificaciones intracraneales en forma de coma en los lóbulos temporales. El curso de la enfermedad es progresivo, con una esperanza de vida normal. Afecta por igual a hombres y mujeres con una distribución mundial. El diagnóstico se basa en la sintomatología y la histología. No existe hasta el momento un tratamiento eficaz de la enfermedad. Presentamos un caso de lipoidoproteínosis en una mujer de 23 años, con características clínicas e histológicas típicas.

Palabras clave: lipoidoproteínosis, proteínosis lipóidea, *hyalinosis cutis et mucosae*.

LIPID PROTEINOSIS

Abstract.—Lipoid proteinosis is an infrequent disease characterized by the deposition of a PAS-positive diastase-resistant hyaline material in the skin and respiratory tract, although it can also be deposited in internal organs, in a generally asymptomatic manner. The earliest clinical manifestation is hoarseness. Clinical cutaneous manifestations come later, in the form of hyperkeratotic lesions located on the trunk, elbows, axillae, groins, backs of hands, palms and soles. A lesion typical of the disease is moniliform blepharosis, which consists of beaded papules along the eyelid margins. Also characteristic is the presence of comma-shaped intracranial calcifications in the temporal lobes. The course of the disease is progressive, with a normal life expectancy. It affects men and women equally, with worldwide distribution. The diagnosis is based on the clinical symptoms and the histology. At this time, there is no effective treatment for the disease.

We present a case of lipoid proteinosis in a 23-year-old woman, with typical clinical and histological characteristics.

Key words: lipoid proteinosis, lipoid proteinosis, *hyalinosis cutis et mucosae*.

INTRODUCCIÓN

La lipoidoproteínosis es una enfermedad caracterizada por el depósito de un material hialino que afecta fundamentalmente a la piel y a las membranas mucosas, aunque también se ha descrito la afectación visceral¹. Recibe también los nombres de *hyalinosis cutis et mucosae* o enfermedad de Urbach y Wiethe². Es una entidad poco frecuente, de distribución mundial, con unos 300 casos publicados en la literatura médica³. No presenta una predisposición racial, aunque se ha descrito un gran número de casos en África, en posible relación con un inmigrante alemán⁴. Afecta por igual a ambos sexos con un patrón de herencia autosómico recesivo⁴ y se observa consanguinidad de los progenitores en el 20 % de los casos⁵. La enfermedad sigue en general un curso progresivo con una esperanza de vida normal⁴.

Se presenta un caso de lipoidoproteínosis en una mujer de 23 años.

Correspondencia:

Ana Miguélez. Sección de Dermatología. Hospital Universitario Son Dureta. Avda. Andrea Doria, 55. 07014 Palma de Mallorca. España. anamig@telefonica.net

Recibido el 21 de septiembre de 2004.

Aceptado el 17 de febrero de 2005.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Una mujer de 23 años, hija de padres no consanguíneos asintomáticos, con 4 hermanos asintomáticos refería haber presentado en los primeros meses de vida un llanto ronco y débil, y una voz ronca desde la infancia. En la piel presentaba lesiones queratósicas iniciadas en la espalda con afectación progresiva de otras localizaciones, a las que se asociaban dificultades para la deglución y la aparición periódica de aftas dolorosas en el dorso lingual.

A la exploración física se observaban placas verrugosas en la región lumbar, los codos y las axilas (fig. 1). En ingles, dorso de manos y caras laterales de los dedos presentaba pápulas queratósicas del color de piel normal con superficie lisa, así como hiperqueratosis difusa en las plantas. En el borde libre de los párpados superiores se observaban pápulas blanquecinas con una distribución arrosariada (fig. 2). En las comisuras labiales se observaban pliegues queratósicos. La cavidad oral mostraba queratinización del dorso y raíz linguales con aspecto leñoso y pérdida de las papilas (fig. 3) y las mucosas yugales presentaban un aspecto empedrado; además se observaba estrechamiento del istmo de las fauces y retracción de la úvula. No se observaba ninguna alteración en las uñas, el



Fig. 1.—Placas papilomasos queratóicas excrementes localizadas en codo.



Fig. 3.—Dorso lingual con aspecto leñoso, presencia de hiperqueratosis, pérdida de papilas y dificultad a la protrusión. Fisuras radiales en comisuras labiales.



Fig. 2.—Pápulas blancuecinas de distribución lineal con morfología arrosariada en el borde libre del párpado superior.

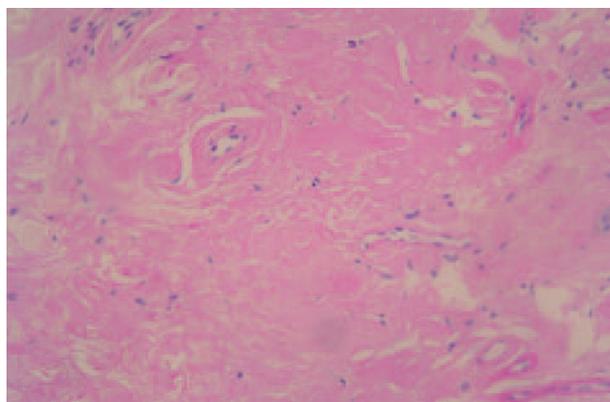


Fig. 4.—Material hialino eosinófilo acelular en la dermis y rodeando los vasos sanguíneos. (Hematoxilina-eosina, x80.)

pelo ni en la zona genital. En la exploración laríngea se observaba una hipertrofia marcada de la epiglotis y de la comisura posterior, con engrosamiento y presencia de nódulos en las cuerdas vocales, y una mucosa faríngea y laríngea edematosa y congestiva. En la revisión oftalmológica se observó triquiasis, con el resto de la exploración normal. Las exploraciones ginecológica y neurológica no presentaron alteraciones.

En las pruebas complementarias, el sistemático de sangre, la bioquímica, el sistemático de orina, la coagulación, el proteinograma y las porfirinas en orina mostraron valores normales. La resonancia magnética cerebral presentaba calcificaciones de ambos lóbulos temporales en su porción más anterior, por delante de los cuernos temporales. Se realizó una biopsia cutánea que mostró una epidermis de aspecto verrugoso con hiperqueratosis y una dermis papilar expandida con acumulación de material hialino acelular eosinófilo (fig. 4) rodeando los capilares, los folículos, los ductos ecrinos en la dermis profunda y los músculos erectores del pelo. No se observaban infiltrados inflamatorios. El material hialino era PAS positivo resistente a diastasa. El tratamiento tópico con ureal al 40 % y di-

metil sulfóxido en solución acuosa al 90 %, ha mostrado buena tolerancia y respuesta discreta.

DISCUSIÓN

La lipoidoproteinosi fue descrita inicialmente por Siebenmann en 1908⁶, aunque fueron el dermatólogo Urbach y el otorrinolaringólogo Wiethe quienes acuñaron el término de "lipoidosis cutis et mucosae"². Las manifestaciones de esta enfermedad son debidas al depósito de un material hialino amorfo PAS positivo resistente a diastasa⁷, que se localiza fundamentalmente en la piel y mucosas. Se ha descrito la presencia del material en órganos internos⁸, aunque suele tratarse de un hallazgo de la autopsia¹, porque el depósito es generalmente asintomático⁴.

La edad al diagnóstico de la enfermedad es muy variable, desde los 6 meses hasta los 60 años, aunque las manifestaciones clínicas comienzan en la infancia, y afectan por igual a ambos sexos⁹. El primer signo de la enfermedad suele ser un llanto ronco y débil desde el nacimiento¹⁰. La ronquera se mantiene con el paso

del tiempo, y puede empeorar en climas húmedos¹⁰. La afectación de las cuerdas vocales se produce en el 75 % de los casos¹⁰. Se observan también la mucosa oral queratinizada, la fijación del frenillo lingual que provoca una disminución de la movilidad y la presencia de ulceraciones orales¹¹. La sintomatología cutánea se inicia generalmente en los primeros 2 años de vida⁴, en dos estadios que se superponen. El estadio vesiculoso-erosivo cursa con la presencia de vesículas, erosiones y costras hemorrágicas localizadas en miembros superiores, tronco y cara; las lesiones aparecen ante un mínimo trauma o fricción y se resuelven espontáneamente dejando una cicatriz deprimida¹². El estadio hiperqueratósico se manifiesta con lesiones engrosadas y amarillentas de aspecto céreo, nódulos y placas en la cara y las flexuras¹². Es característica de la enfermedad, y en el 50 % de los casos se presentan pápulas blanquecinas en el borde libre de los párpados, que reciben el nombre de blefarosis moniliforme⁵. También puede asociar alopecia no cicatrizal en la región occipital y fisuras radiales en las comisuras labiales⁵. En cuanto a la sintomatología neurológica, pueden presentarse convulsiones, defectos de memoria y ataques de rabia¹¹. Destaca la presencia de calcificaciones intracraneales en el lóbulo temporal en forma de coma invertida, a la altura de la silla del esfenoides¹³; se trata de un hallazgo patognomónico que generalmente aparece en mayores de 10 años⁴.

El diagnóstico de la enfermedad se basa en los hallazgos clínicos, confirmados histológicamente. En la biopsia cutánea destaca la presencia de un material hialino amorfo PAS positivo en la dermis papilar, la membrana basal y alrededor de los capilares¹⁴. Este depósito se observa en microscopía electrónica en forma de anillos concéntricos alrededor de los vasos sanguíneos, con reduplicación de la lámina densa y vacuolización del citoplasma de los fibroblastos¹⁴.

El tratamiento de la lipoidoproteínosis resulta poco satisfactorio. Se emplean corticoides orales para el estadio vesiculoso-erosivo¹². En el estadio hiperqueratósico se han empleado el dimetilsulfóxido por vía oral, la penicilamina y la dermoabrasión¹⁵⁻¹⁸. La respuesta con los distintos tratamientos es variable y el número de pacientes tratados es demasiado pequeño para obtener conclusiones satisfactorias.

Recientemente se ha identificado el defecto genético de la lipoidoproteínosis en el gen que codifica la proteína de matriz extracelular ECM1, localizado en 1q21¹⁹. El ECM1 es una glucoproteína de 85 kDa de función desconocida, aunque se cree que posiblemente actúa como un "pegamento biológico" en la dermis, manteniendo la homeostasis¹⁴. El gen de la ECM1, de 10 exones, presenta dos isoformas: ECM1a y ECM1b¹⁹. Ambas se expresan en la piel y el tracto respiratorio superior¹⁹. La mayor parte de las mutaciones se han identificado en los exones 6 y 7 y, por tanto, en la isoforma ECM1a, ya que la isoforma ECM1b carece de exón 7²⁰. Se ha observado que las mutaciones fuera del exón 7 se asocian a formas clíni-

cas más graves de la enfermedad²⁰ y no se ha encontrado hasta la fecha una correlación entre genotipo y fenotipo en relación a los síntomas neurológicos²⁰.

BIBLIOGRAFÍA

1. Farolan MJ, Ronan SG, Solomon LM, Loeff DS. Lipoid proteinosis: case report. *Pediatr Dermatol*. 1992;9:264-7.
2. Urbach E, Wiethe C. Lipodosis cutis et mucosae. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*. 1929;273:285-319.
3. Hofer PA. Urbach-Wiethe disease. A review. *Acta Dermatol Venereol (Stockh)*. 1973;53 Suppl:1-52.
4. Nanda A, Alsaleh QA, Al-Sabah H, Ali AMA, Anim JT. Lipoid proteinosis: report of four siblings and brief review of the literature. *Pediatr Dermatol*. 2001;18:21-6.
5. Chaudhary SJ, Dayal PK. Hyalinosis cutis et mucosae. Review with a case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1995;80:168-71.
6. Siebenmann F. Über Mitbeteiligung der Schleimhaut bei allgemeiner Hyperkeratose der Haut. *Arch Laryngol Rhinol*. 1908;20:101-9.
7. Williamson BK, Island R. Histology of lipoid proteinosis. *JAMA*. 1994;272:564-5.
8. Caplan RM. Visceral involvement in lipoid proteinosis. *Arch Dermatol*. 1967;95:149-55.
9. Apisarnthanarax P. Lipoid proteinosis. En: Demis DJ, editor. *Clin Dermatol*. Philadelphia: JB Lippincott; 1989. p. 1-7.
10. Oz F, Kalekoclu N, Karakullukcu B, Ozturk O, Oz B. Lipoid proteinosis of the larynx. *J Laryngol Otol*. 2002;116:736-9.
11. Kaya TI, Gunduz O, Kokturk A, Tursen U, Ikizoglu G. A life-threatening exacerbation of lipoid proteinosis. *JEADV*. 2002;16:286-7.
12. Kaya TI, Tursen U, Kokturk A, Ikizoglu G, Dusmez D. The early erosive vesicular stage of lipoid proteinosis: clinical and histopathological features. *Br J Dermatol*. 2003;148:380-2.
13. Rahalkar MD, Kelkar AB, Gharapuray MB, Patwardhan NG. Lipoid proteinosis. *Ind J Radiol Imag*. 2001;2:85-7.
14. Hamada T. Lipoid proteinosis. *Orphanet Enciclopedia*. Dec 2003.
15. Wong CK, Lin CS. Remarkable response of lipoid proteinosis to oral dimethyl sulphoxide. *Br J Dermatol*. 1988; 119:541-4.
16. Ozkaya-Bayazit E, Ozarmagan G, Baykal C, Ulug T. Oral DMSO therapy in 3 patients with lipoidoproteínosis. Results of long-term therapy. *Hautarzt*. 1997;48:477-81.
17. Kaya TI, Kokturk A, Tursen U, Ikizoglu G, Polat A. D-penicillamine treatment for lipoid proteinosis. *Pediatr Dermatol*. 2002;19:359-62.
18. Bannerot H, Aubin F, Tropet Y, Najean D, Blanc D. Lipoid proteinosis: importance of dermabrasion. Apropos of a case. *Ann Chir Plast Esthet* 1998;43(1):78-81.
19. Hamada T, McLean WHI, Ramsay M, et al. Lipoid proteinosis maps to 1q21 and is caused by mutations in the extracellular matrix protein 1 gene (ECM1). *Hum Mol Genet*. 2002;11:833-40.
20. Hamada T, Wessagowit V, South AP, et al. Extracellular matrix protein 1 gene (ECM1) mutations in lipoid proteinosis and genotype-phenotype correlation. *J Invest Dermatol*. 2003;120:345-54.