



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
E INVESTIGACION
SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

LIPOIDOPROTEINOSIS: CARACTERISTICAS
CLINICO - PATOLOGICAS EN
CUATRO PACIENTES

TRABAJO DE INVESTIGACION
QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
ESPECIALISTA EN PEDIATRIA
P R E S E N T A

JOSE ANTONIO CUIEL SANCHEZ

TUTORA DE TRABAJO DE TESIS:
DRA. CAROLA DURAN MCKINSTER



MEXICO, D. F.

2008

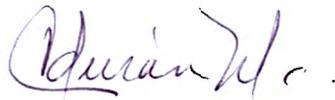
**LIPOIDOPROTEINOSIS: CARACTERÍSTICAS
CLINICO-PATOLÓGICAS EN CUATRO PACIENTES**



**DR. JOSÉ N. REYNES MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO**



**DRA. MIRELLA VÁZQUEZ RIVERA
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA DE
PRE Y POSGRADO**



**DRA. CAROLA DURÁN MCKINSTER
JEFA DEL SERVICIO DE DERMATOLOGÍA
PEDIÁTRICA
TUTORA DEL TRABAJO DE TESIS**

Índice:

Índice	3
Agradecimiento	4
Introducción	5
Definición	8
Antecedentes.....	8
Fisiopatología	9
Características clínicas.....	12
Diagnóstico	14
Diagnóstico diferencial.....	15
Tratamiento.....	17
Epidemiología	18
Ejes de investigación	19
Objetivo	20
Población	20
Criterios de inclusión y exclusión.....	20
Material y métodos	21
Casos clínicos.....	25
Resultados.....	32
Discusión	34
Conclusión.....	37
Tablas e iconografía	38
Bibliografía.....	44

Agradezco primeramente a Dios por la oportunidad de estudiar y trabajar en favor de la salud de los niños.

Agradezco a mis padres, mis hermanos y hermanas por su apoyo en mis estudios, así como el invaluable apoyo, amor y comprensión de mi esposa Adriana, a todos ellos en conjunto mi familia, mi más sincera gratitud, amor y respeto.

Agradezco a mis maestros, a todos ellos, especialmente a la Dra. Carola Duran Mckínster, quienes me han orientado, me enseñan y facilitan el conocimiento, siempre encaminado a la salud y bienestar de nuestros pacientes los niños.

Introducción

La lipoidoproteinosis (LP), también conocida como *hialinosis cutis et mucosae*, es una enfermedad hereditaria muy rara con un patrón de transmisión autosómico recesivo. Se caracteriza por presentar diversos grados de depósito de material hialino en la piel, mucosas y órganos internos, lo que condiciona infiltración y engrosamiento de los órganos afectados. La enfermedad tiene una evolución crónica sin que exista hasta la fecha un tratamiento efectivo. En este trabajo de tesis se reportan los casos de cuatro pacientes con la enfermedad, estudiados en el Servicio de Dermatología del Instituto Nacional de Pediatría, y se describen los hallazgos clínicos e histopatológicos característicos de esta entidad.

La lipoidoproteinosis se debe al depósito de material hialino en la piel, principalmente en la dermis, alrededor de los vasos sanguíneos, epitelio de los anexos, mucosas así como en órganos internos. El mecanismo exacto de patogénesis no ha sido aún determinado.

El defecto genético de la lipoidoproteinosis ha sido localizado en el cromosoma 1q21, en el gen determinado: proteína 1 de la matriz extracelular (ECM1)¹; la matriz extracelular es el espacio alrededor de las células y constituye de manera muy importante el volumen de cualquier tejido. Esta matriz extracelular está compuesta por tres grupos de macromoléculas físicamente asociadas: 1) proteínas estructurales (colágeno y elastina) 2) un grupo de glicoproteínas

adhesivas (fibronectina y laminina) y 3) proteoglicanos y ácido hialurónico. La función global de la matriz extracelular está asociada con la angiogénesis, cicatrización, proliferación y diferenciación de la membrana basal. El defecto de la ECM1 permite el depósito de material hialino, con lo cual aparece la enfermedad.

El cuadro clínico está determinado por el grado de infiltración de material hialino en piel, mucosas y órganos internos. Generalmente inicia la infiltración en las cuerdas vocales y la mucosa oral, manifestándose con voz y llanto de tono grave.

Posteriormente se presenta infiltración en la piel, principalmente en párpados, labios, cuello, axilas, codos, dorso de las manos y rodillas. La infiltración en el borde de los párpados superiores es muy característica, presenta pequeñas pápulas perladas que provocan un aspecto muy similar a una "blefarosis moniliforme"²; en codos y rodillas se forman pápulas de color amarillento y nódulos de aspecto verrucoso así como ampollas que al resolverse dejan cicatrices atróficas. Las lesiones que se presentan en la piel cabelluda dejan alopecia cicatrizal. Además de la piel, puede haber infiltración en el sistema nervioso central que condiciona calcificaciones, alteraciones en la conducta y crisis convulsivas.^{3,4} Otros órganos como riñón, páncreas e incluso pulmón también pueden verse afectados en mayor o menor grado.

El diagnóstico de la lipoidoproteinososis es clínico y se confirma con el estudio histopatológico de piel, donde se observan depósitos de material hialino en la dermis, los anexos y de manera característica

alrededor de los vasos sanguíneos en forma de hojas de cebolla. Histológicamente el tejido se tiñe con Ácido Periódico de Schiff (PAS). Con el estudio de microscopía electrónica, el material hialino tiene un aspecto granular y está disperso entre las fibras de colágeno.^{6,7}

El diagnóstico diferencial debe hacerse con la protoporfiria eritropoiética, la amiloidosis, la hialinosis infantil y el milio coloide.^{8,9}

Respecto al tratamiento de la lipoidoproteinosis, se reporta en la literatura mundial mejoría clínica parcial con dimetil sulfóxido oral,¹⁰ D-penicilamina¹¹ y con tratamiento dermoquirúrgico.¹² Existe un reporte de dos pacientes tratados con etretinato por vía oral con resultados alentadores,¹³ sin embargo, no es aceptado por muchos autores y hasta la fecha no existe un tratamiento efectivo.

La evolución de la lipoidoproteinosis es crónica y en los primeros años del desarrollo (infancia y adolescencia) es compatible con una vida normal. La morbilidad está condicionada por las complicaciones debidas a la infiltración de los diferentes órganos, mientras que la mortalidad esta asociada a obstrucción por infiltración de la vía respiratoria.

Definición:

La lipoidoproteinosis (LP) es una enfermedad hereditaria muy rara con un patrón de transmisión autosómico recesivo que se caracteriza por presentar diversos grados de depósito de material hialino en la piel y mucosas así como en órganos internos. Este depósito de material hialino condiciona infiltración y engrosamiento de los órganos afectados.

Antecedentes:

La lipoidoproteinosis fue descrita por primera vez en 1908 por Siebenmann, quien le dio el nombre de "enfermedad ictiosiforme". Dos décadas después (1929) en base a los hallazgos histológicos, la establecieron como una entidad distinta los médicos Erich Urbach y Camilo Wiethe, quienes la denominaron "lipoidosis cutis et mucosae" con el posterior reconocimiento de que no hay alteración en los lípidos^{14,15,16}; actualmente se reconoce como: enfermedad de Urbach-Wiethe ó Hialinosis Cutis et Mucosae, aunque el término más común es Lipoidoproteinosis.

Fisiopatología:

La lipoidoproteinosi se debe al depósito de material hialino en la dermis, alrededor de los vasos sanguíneos, epitelio de los anexos, mucosas y órganos internos como riñón, páncreas, pulmón y cerebro, lo que condiciona engrosamiento del órgano afectado. El mecanismo exacto de patogénesis no ha sido determinado hasta la fecha.

El defecto genético de la lipoidoproteinosi ha sido localizado en el cromosoma 1q21, en el gen determinado: proteína 1 de la matriz extracelular (ECM1)¹; la matriz extracelular es el espacio alrededor de las células y constituye de manera muy importante el volumen de cualquier tejido. Esta matriz extracelular está compuesta por tres grupos de macromoléculas físicamente asociadas: 1) proteínas estructurales (colágeno y elastina) 2) un grupo de glicoproteínas adhesivas (fibronectina y laminina) y 3) proteoglicanos y ácido hialurónico. La función global de la matriz extracelular está asociada con la angiogénesis, cicatrización, proliferación y diferenciación de la membrana basal. El defecto de la ECM1 permite el depósito de material hialino, con lo cual aparece la enfermedad.

Histológicamente se encuentra un depósito de material hialino, una glicoproteína no colágena, secretada por los fibroblastos. En la piel se encuentra en la dermis, alrededor de los vasos sanguíneos, las glándulas ecrinas, glándulas sebáceas, folículos pilosos, músculo erector del pelo y en el perineurium

de los nervios. Así mismo hay depósito de material hialino y engrosamiento de mucosa de la laringe (cuerdas vocales), esófago, trabécula del ojo, y prácticamente en cualquier órgano del cuerpo. Es frecuente que existan calcificaciones en los lóbulos temporales, secundarias a calcificación distrófica del material hialino depositado debajo de la membrana basal de los vasos en la región del hipocampo, dando una calcificación característica bilateral en "forma de frijol" en la región supraselar en la cara anterior y medial de los cuernos temporales,^{3,4,17} lo que da origen a la sintomatología clínica neurológica. Con la tinción de Hematoxilina y Eosina (H/E) se observa un engrosamiento de color rosa pálido en los capilares de las papilas dérmicas. La reacción es positiva con la tinción de Ácido Periódico de Schiff (PAS) y es resistente a la digestión con diastasa, es positiva la tinción de azul-Alcian y al tratamiento con hialorunidasas, pero es negativo a la tinción de Rojo Congo y a la tinción de Sudan III ó Rojo aceite O. Al microscopio electrónico se observa depósito de material amorfo hialino alrededor de las paredes de los vasos sanguíneos y en los fibroblastos se observa bien desarrollado el retículo endoplásmico rugoso con abundantes mitocondrias; algunos fibroblastos muestran inclusiones citoplasmáticas que contienen estructuras granulares electrodensas.^{6,7} En la microscopia con inmunofluorescencia indirecta se observa una normal distribución del colágeno tipo I, mientras que el colágeno tipo III está presente alrededor de los vasos sanguíneos y dentro de las áreas de material hialino. Las múltiples capas de la

lámina basal se tiñen para el colágeno tipo IV y laminina, material que esta ausente dentro del material hialino.⁶

Bioquímicamente se observa un gran acúmulo de glicoproteínas no colágeno en la piel con lipoidoproteinosis debido a que sólo se encuentra un 20% de colágeno, mientras que en la piel normal se encuentra en un 80% el colágeno.⁶ En el cultivo de fibroblastos se observa que éstos tienen una apariencia alargada, el retículo endoplásmico rugoso es denso, con abundantes mitocondrias, inclusiones citoplasmáticas y vesículas pinocíticas a lo largo de la membrana celular cuyo contenido es ácido hexurónico.^{6,7,15}

Características clínicas:

El cuadro clínico está determinado por el grado de infiltración de material hialino en piel, mucosas y órganos internos. Generalmente inicia la infiltración en las cuerdas vocales y la mucosa oral, manifestándose con alteraciones en el tono de la voz ó el llanto. Posteriormente se presenta infiltración en la piel, principalmente en párpados, labios, cuello, axilas, codos, dorso de las manos y rodillas. La infiltración en el borde de los párpados superiores es muy característica: presenta pequeñas pápulas perladas que provocan un aspecto muy similar a una “blefarosis moniliforme”; en codos y rodillas se forman pápulas de color amarillento y nódulos de aspecto verrucoso así como ampollas que al resolverse dejan cicatrices atróficas. Las lesiones que se presentan en la piel cabelluda dejan alopecia cicatrizal. Puede ocurrir depósito hialino en la trábecula del ojo lo que condiciona glaucoma de ángulo abierto¹⁸ y opacidad corneal con conjuntivitis pseudomembranosa.¹⁹

En la cavidad oral, las anomalías dentales incluyen aplasia o hipoplasia de los incisivos superiores, premolares o molares, macroglosia con impresiones dentales en sus bordes laterales,²⁰ glositis vesicular, edema transitorio de los labios y la lengua, infiltración de la lengua posterior y del frenillo que dañan el sentido del gusto y la movilidad de la lengua,^{21,22} induración de la mucosa de los labios con aspecto de “empedrado” que pueden progresar a lesiones

granulares y comprometer la encía, el paladar blando y la úvula.

Las lesiones pueden encontrarse en la faringe, epiglotis, pliegues ariepiglóticos y cuerdas vocales, produciendo llanto ó voz ronca, disfagia y ocasionalmente dificultad respiratoria por obstrucción laríngea que amenaza la vida, ameritando traqueostomía.²² Además de la piel y mucosas ya mencionadas, puede haber infiltración en el sistema nervioso central que condiciona calcificaciones a nivel de los lóbulos temporales con manifestaciones que van desde alteraciones en la conducta como alteraciones en la memoria, conducta esquizofrénica y depresión hasta crisis convulsivas.^{5,17,23} Otros órganos como riñón páncreas e incluso pulmón también pueden verse afectados en mayor o menor grado.

Diagnóstico:

El diagnóstico de la lipoidoproteinosi es clínico y se confirma con el estudio histopatológico de piel, donde se observan depósitos de material hialino en la dermis, los anexos y de manera característica alrededor de los vasos sanguíneos en forma de hojas de cebolla. Histológicamente el tejido se tiñe con Ácido Periódico de Schiff (PAS). Con el estudio de microscopía electrónica, el material hialino tiene un aspecto granular y está disperso entre las fibras de colágeno.

Adicionalmente se pueden realizar exámenes de laboratorio y gabinete: se ha detectado elevación de la velocidad de sedimentación globular probablemente secundarias a un incremento en las alfa o gamma globulinas, aunque este hallazgo es inconstante.⁸ Se pueden realizar estudios de imagen como radiografía y tomografía computada simple de cráneo en busca de calcificaciones intracraneales que son un hallazgo característico y que se ha considerado por algunos autores como característica patognomónica.^{3,5,8}

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico clínico debe hacerse con la protoporfiria eritropoiética, la cual presenta eritema y edema de piel en sitios de fotoexposición, con lesiones lineares en cara y manos que curan dejando cicatrices variceliformes; histológicamente también hay hialinización, que es PAS positiva y resistente a la diastasa pero ésta hialinización es moderada más focalizada, superficial y rara vez involucra las glándulas ecrinas.⁸

La amiloidosis se presenta poco frecuente en niños, clínicamente en la variedad sistémica las lesiones de piel o mucosas son purpúricas y en su variedad localizada son nódulos con telangiectasias subyacentes, histológicamente pueden sobreponerse amiloidosis con lipoidoproteinosi, ya que el depósito de proteína amiloide es en la dermis papilar reticular y tejido celular subcutáneo, los depósitos también se ven en la pared de los vasos sanguíneos, las glándulas ecrinas, la lámina propia y alrededor de los adipocitos, también tiñe con PAS, pero tiñe al Rojo Congo y bajo luz polarizada muestra birrefringencia de color verde manzana.⁸

El milio coloide ocurre en piel de sitios de fotoexposición, con lesiones papulares translúcidas que al puncionarlas drenan un material gelatinoso y dejan la piel atrófica, histológicamente hay material coloide subepidérmico y puede verse en los folículos pilosos, tiñe PAS positivo y es resistente a la diastasa

pero es negativo a la tinción azul-Alcian y el depósito no tiene distribución perivascular, además tiñe al Rojo congo y muestra débil birrefringencia verde.⁸

La hialinosis infantil aparece en edades tempranas y su manifestación clínica es engrosamiento de piel, presencia de pápulas perladas, placas hiperpigmentadas, hiperplasia gingival, características que podrían similar a la lipoidoproteinosis, sin embargo la hialinosis infantil también presenta edema de las articulaciones grandes que limita la movilidad y provocan dolor, así mismo cursa con alteraciones óseas y enteropatía perdedora de proteínas y no afecta al sistema nervioso central, lo cual hace la diferencia clínica con la lipoidoproteinosis; histológicamente existe depósito de material hialino en la dermis, positivo a la tinción PAS y azul Alcian, pero no tiene el arreglo en capas de cebolla ni predominio perivascular.⁹

Tratamiento:

Respecto al tratamiento de la lipoidoproteinosis, se reporta en la literatura mundial mejoría clínica parcial con dimetil sulfóxido oral,¹⁰ con D-penicilamina¹¹ y con tratamiento dermoquirúrgico.¹² Existe un reporte de dos pacientes tratados con etretinato por vía oral con resultados alentadores,¹³ sin embargo no es aceptado por muchos autores y hasta la fecha no existe un tratamiento efectivo.

La evolución de la lipoidoproteinosis es crónica, y en los primeros años del desarrollo (infancia y adolescencia) es compatible con una vida normal. La morbilidad está condicionada por las complicaciones debidas a la infiltración de los diferentes órganos, mientras que la mortalidad esta asociada a obstrucción por infiltración de la vía respiratoria.

Epidemiología:

La mayoría de los pacientes reportados tienen ascendencia europea y sudafricana. En Sudáfrica se realizó una investigación genealógica que orienta a la introducción del gen responsable de la enfermedad a mediados del siglo XVII.^{24,25,26} Actualmente se han reportado en la literatura mundial aproximadamente 250 casos. Hasta el momento en México no existen datos epidemiológicos. La enfermedad es muy rara y aún sin codificación dentro del sistema internacional de clasificación de enfermedades. En Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) (herencia mendeliana en el hombre) se designa a la lipoidoproteínosis como OMIM 247100.^{1,27}

Eje de la investigación:

Tipo de estudio:

Observacional: No se aplicó ninguna maniobra experimental a los pacientes.

Descriptivo: No se procesó la información obtenida por medio de métodos estadísticos inferenciales para hacer comparaciones.

Transversal: Cada una de las variables en estudio se midió una sola vez.

Retrospectivo: Se basó en la revisión y análisis de expedientes clínicos.

En el Servicio de Dermatología Pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría se revisaron los cuatro casos de lipoidoproteinosis registrados desde el año 1979 hasta el año 2006. Se revisaron los expedientes clínicos, reportes histopatológicos y expedientes radiológicos en los respectivos archivos del Instituto. Se utilizaron criterios de inclusión, exclusión y se describieron las variables de estudio.

Objetivo

El objetivo de este trabajo de tesis, es describir las características clínico-patológicas de la lipoidoproteinosis.

Población:

Pacientes en edad pediátrica registrados en el Servicio de Dermatología del Instituto Nacional de Pediatría.

Criterios de inclusión

Pacientes en edad pediátrica registrados en el Servicio de Dermatología del Instituto Nacional de Pediatría con diagnóstico clínico y/o histológico de lipoidoproteinosis.

Criterios de exclusión

Si no cumplen con los criterios de inclusión.

Material y métodos

El lugar de estudio es el Servicio de Dermatología del Instituto Nacional de Pediatría, centro de tercer nivel de atención médica de la Secretaría de Salud en los Estados Unidos Mexicanos. La duración del estudio fue de febrero a junio del 2006. Se realizó un estudio observacional, descriptivo y transversal de cuatro casos con diagnóstico de lipoidoproteinosis registrados desde el año 1979 hasta el año 2006. Se realizó una revisión de los expedientes clínicos, los reportes histopatológicos de las biopsias de piel teñidas con hematoxilina y eosina (H/E) y ácido periódico de Schiff (PAS). Además se revisaron los expedientes radiológicos de los respectivos archivos del Instituto. Se utilizaron los criterios de inclusión, exclusión y descripción de variables

Variables de estudio:

- 1.- Edad al momento del diagnóstico.
- 2.- Sexo.
- 3.- Edad de inicio de signos y/o síntomas.
- 4.- Signo y/o síntoma inicial.
- 5.- Signo y/o síntoma predominante.
- 6.- Consanguinidad en los padres.
- 7.- Hermanos afectados por la misma enfermedad.
- 8.- Presencia de calcificaciones intracraneales.
- 9.- Presencia de crisis convulsivas o alteraciones de la conducta.

Definición de variables:

• Variables independientes:

Sexo: variable cualitativa nominal dicotómica: femenino (1) ó masculino (2).

Signo y/o síntoma inicial: variable cualitativa nominal ordinal: 1) Llanto ó voz ronca, 2) Pápulas ó cicatrices atróficas, 3) Blefarosis moniliforme, 4) Úlceras orales y 5) Engrosamiento de labios y mucosas.

Signo y/o síntoma predominante: variable cualitativa nominal ordinal: 1) Llanto ó voz ronca, 2) Pápulas ó cicatrices atróficas, 3) Blefarosis moniliforme, 4) Úlceras orales y 5) Engrosamiento de labios y mucosas.

Consanguinidad: variable cualitativa nominal dicotómica: Sí (1), No (2).

Hermanos afectados por la misma enfermedad: variable cualitativa nominal dicotómica: Sí (1), No (2).

Calcificaciones intracraneales: cualitativa nominal dicotómica: Sí (1), No (2)

Crisis convulsivas: variable cualitativa nominal dicotómica: Sí (1), No (2).

• Variables dependientes:

Edad al momento del diagnóstico: variable cuantitativa ordinaria: edad en años y meses al momento del diagnóstico de lipoidoproteínosis.

Edad de inicio de signos y/o síntomas: variable cuantitativa ordinaria: edad en años y meses al momento de presentar sintomatología de lipoidoproteínosis.

Descripción de variables:

- 1.- Edad al momento de diagnóstico: edad cronológica en años y meses, hasta el momento en que se realiza el diagnóstico de lipoidoproteinosis
- 2.- Sexo: Denominación femenino ó masculino otorgada al sujeto según sus características fenotípicas y genotípicas. En este trabajo femenino se le otorga el número 1 y masculino se le otorga número 2.
- 3.- Edad de inicio de signos y/o síntomas: edad cronológica en años y meses cuando aparecen los primeros signos y/o síntomas de la enfermedad.
- 4.- Signo y/o síntoma inicial: signo: manifestación objetiva de la enfermedad. Síntoma: manifestación subjetiva de la enfermedad. Signo y/o síntoma con el cual inició la enfermedad. Se consideran en este trabajo para fines ordinales los 5 signos y/o síntomas iniciales y predominantes, otorgándole un número progresivo del 1 al 5, en orden de importancia: 1) Llanto ó voz ronca, 2) Pápulas ó cicatrices atróficas, 3) Blefarosis moniliforme, 4) Úlceras orales y 5) Engrosamiento de labios y mucosas.
- 5.- Signo y/o síntoma predominante: signo y/o síntoma de mayor importancia por su intensidad o persistencia. Se consideran los mencionados en la variable previa: 1) Llanto ó voz ronca, 2) Pápulas ó cicatrices atróficas, 3) Blefarosis moniliforme, 4) Úlceras orales y 5) Engrosamiento de labios y mucosas.
- 6.- Consanguinidad en los padres: parentesco familiar entre los padres.

7.- Hermanos afectados por la misma enfermedad: hermanos que padezcan la misma enfermedad.

8.- Calcificaciones intracraneales: presencia de proceso de calcificación dentro del cráneo, mostrado por radiografías simples de cráneo ó tomografía computada de cráneo. Se le asigna en este trabajo la palabra "sí" a la presencia de calcificaciones y "no" a la ausencia de calcificaciones.

9.- Crisis convulsivas: la manifestación clínica y bioeléctrica resultante de la descarga brusca, rápida y excesiva de una población de neuronas de la sustancia gris cerebral. En este trabajo se le asigna la palabra "sí" a la presencia de crisis convulsiva y "no" a la ausencia de las mismas

Presentación de los casos:

Caso 1

Paciente del sexo masculino de 7 años y 3 meses de edad, que inició su sintomatología a los 3 meses de edad con cambios en el tono de voz (llanto ronco), posteriormente aparecieron pápulas eritematosas que al resolverse dejaron cicatrices atróficas tanto hipocrómicas como hiperocrómicas en las extremidades. La mucosa oral era pálida e hipertrófica.

Se le practicó microlaringoscopia, apreciando alteraciones morfológicas como engrosamiento y disminución de la elasticidad de los tejidos, éstos son fácilmente traumatizables, cuerdas vocales sin alteraciones. Se tomó biopsia de piel, que reportó: moderada hiperqueratosis, con material eosinófilo no homogéneo en la dermis papilar y superficial. En un corte de mucosa se encontró depósito de material eosinófilo submucoso, de predominio perivascular (subendoletial, parecido al aspecto que da el amiloide); a la tinción este material es positivo a PAS, hierro coloidal y rojo oleoso, resistente a la digestión con diastasa y negativo para la tinción de Rojo Congo.

Diagnóstico anatomopatológico: Proteinosis lipoidea (Hialinosis cutis et mucosae).

Caso 2

Paciente del sexo masculino de 6 años 7 meses de edad

Paciente con disfonía congénita y dermatosis diseminada a cabeza, tronco y extremidades. En cara presentaba pápulas blanco-amarillentas que al resolverse dejaban cicatrices acneiformes en "pica hielo". En el borde de los párpados superiores presentaba pequeñas pápulas perladas. En los labios se observó engrosamiento de la mucosa y pápulas de 1 a 3mm de diámetro predominando en la mucosa de labio inferior; en cavidad oral presentaba caries dental severa. En tronco y extremidades presentaba costras y cicatrices, predominando en codos, rodillas y salientes óseas.

Se realizó laringoscopia directa encontrando engrosamiento de la mucosa de epiglotis, las cuerdas vocales presentaban aspecto y movilidad normales.

Se tomó biopsia de mucosa del labio inferior cuyo reporte describe mucosa con epitelio plano sin alteraciones, corion con depósito uniforme de material hialino eosinófilo, de predominio en los vasos, que le confiere engrosamiento importante de la pared de los mismos. El material es PAS positivo.

La impresión diagnóstica anatomopatológica: depósito de material hialino en corion y pared vascular, compatible con lipoidoproteinosis.

Se realizó tomografía computada de cráneo que reporta calcificaciones bilaterales, aparentes en prolongaciones de apófisis clinoides.

Los exámenes de laboratorio practicados: biometría hemática: con reporte: hemoglobina 12.5gr, hematocrito: 37%, leucocitos: 5700/mm³, segmentados: 46.8%, linfocitos: 44.3%, plaquetas: 352,000/mm³; química sanguínea: glucosa: 78mg/dl, BUN: 7.5, creatinina: 0.5mg/dl, ácido úrico: 3.47, CO₂ total: 22%; electrolitos séricos: sodio: 140mg/dl, potasio: 4.4mg/dl, cloro: 111mg/dl, proteínas totales: 6.7mg/dl, albúmina: 3.7mg/dl, colesterol total: 154mg/dl, triglicéridos: 42mg/dl; coproparasitoscópico con quistes de *Endolimax nana* y coprocultivo con *Entamoeba coli*.

Caso 3

Paciente del sexo masculino de 8 años 7 meses de edad

Presenta una dermatosis diseminada a la cabeza y extremidades; en cabeza afecta los bordes palpebrales superiores con la presencia de pápulas de 0.5 a 1mm de diámetro, de color amarillento, con pérdida de las pestañas en el sitio de las pápulas, de aspecto de "blefarosis moniliforme" (Fig. 1). En la cavidad oral se encontró la mucosa oral pálida y engrosada con úlceras de bordes irregulares con exudado blanco-amarillento, la mucosa labial interna presenta infiltrado papular con aspecto de empedrado (Fig. 2). La lengua presenta depresiones en su dorso e impresiones dentales en los bordes laterales (Fig. 3). En codos y rodillas presenta cicatrices atróficas, además tiene la piel seca de manera generalizada (Fig. 4).

Se le practicaron los siguientes estudios: se le realizó fibronasolaringoscopia que reportó la mucosa pálida, las cuerdas vocales con aspecto y movilidad normales.

Se le realizó biopsia de mucosa labial, reportando mucosa labial y acini de glándulas salivales menores, con epitelio hiperplásico, focos de espongirosis con daño focal de interfase, corion estromal ensanchado por depósito irregular de predominio perivascular de material amorfo PAS positivo resistente a la diastasa. También hay vasos de neoformación y escaso infiltrado inflamatorio mixto.

Diagnóstico: lipoidoproteinosis más sialoadenitis crónica folicular.

Se le realizó tomografía computada de cráneo donde no se evidenciaron calcificaciones. Se realizaron los siguientes exámenes de laboratorio: biometría hemática: hemoglobina: 13.8gr, hematocrito: 39.6%, leucocitos: 8700/mm³, segmentados: 58%, linfocitos: 32%, plaquetas: 506,000/mm³, velocidad de sedimentación globular: 19cm/h (valor de referencia: 0-12cm/h), química sanguínea: glucosa: 90mg/dl, BUN: 11.9mg/dl, creatinina: 0.5mg/dl. Aspartato transaminasa (AST): 29UI/ml (valor de referencia: 15-50UI/ml), alanino aminotransferasa (ALT): 16 UI/ml (valor de referencia: 10-25UI/ml). Exámenes inmunológicos: CH50: 147 (valor de referencia: 150-250), C3: 139 (valor de referencia: 91-161), C4: 25.9 (valor de referencia: 15-49), proteína C reactiva: 0.54 (valor de referencia: < 0.5) inmunoglobulinas: IgG: 973, (valor de referencia: 607-1228), IgM: 123 (valor de referencia: 45-196), IgA: 124 (valor de referencia: 32-199), anticuerpos antiSmith: negativo; examen general de orina: color amarillo claro, pH: 6, densidad urinaria: 1020.

Caso 4

Paciente del sexo femenino de 5 años y 7 meses de edad

Inició con disfonía congénita y llanto ronco que con la edad evolucionó a disfonía progresiva la cual le condiciona esfuerzo para hablar. Presenta una facies dismórfica, por hipertelorismo, puente nasal deprimido, nariz ancha y labios prominentes, piel gruesa y seca en forma generalizada. En los bordes palpebrales superiores presenta pápulas perladas de 0.1 a 0.2mm de diámetro dando el aspecto de "blefarosis moniliforme". La mucosa labial estaba engrosada y pálida con predominio del labio inferior. En la cavidad oral presenta úlceras de bordes irregulares con exudado blanco-amarillento localizadas en el paladar y dorso de la lengua. En las extremidades presentaba cicatrices atróficas y piel engrosada incluyendo palmas y plantas (Fig. 5)

Se le realizaron los siguientes estudios: nasofibrolaringoscopia que reporta un nódulo pequeño en tercio posterior de cuerda vocal izquierda y en cuanto a movilidad, las cuerdas vocales no coaptan en su totalidad.

Se le realizó tomografía computada de cráneo donde se observaron calcificaciones de las apófisis clinoides anteriores y de ligamentos interclinoideos (Fig. 6). Se le realizaron exámenes de laboratorio: biometría hemática: hemoglobina: 14.1gr, hematrocito: 40.8%, leucocitos: 5700/mm³, segmentados: 52%, linfocitos: 38%, plaquetas: 220,000/mm³, CO2 total: 20% (valor de referencia 20-31%), AST: 21UI/ml (valor de

referencia: 15-50UI/ml), ALT: 9UI/ml (valor de referencia: 10-25UI/ml) fosfatasa alcalina: 152UI/ml (valor de referencia: 93-309UI/ml) examen general de orina: color y aspecto: amarillo turbio, pH: 7, densidad urinaria: 1010, en sedimento: bacterias regulares y células escasas, coproparasitoscópico en serie de 3: reporte negativo a parásitos, coprocultivo: reporte: sin desarrollo, urocultivo: sin desarrollo.

Se le realizó biopsia de mucosa del labio inferior que reporta la epidermis con atrofia en forma focal, contrastando con acantosis. En la dermis se observa depósito de material hialino que se dispone en haces homogéneos de color rosa pálido. En la dermis profunda los depósitos hialinos son focales, redondos, alrededor de folículos pilosos y perivasculares. Este material hialino es PAS positivo diastasa resistente, azul Alciano negativo (Fig. 7). Diagnóstico: lipoidoproteínosis.

Resultados:

En el presente estudio de cuatro casos, tres de ellos fueron de sexo masculino.

No se encontró el antecedente de consanguinidad ni antecedentes de otros familiares con la misma enfermedad. Nuestros pacientes son de nacionalidad Mexicana y residen en la República Mexicana.

En promedio, la edad de inicio del cuadro clínico fue de 8 meses.

En promedio la edad al momento del diagnóstico fue de 7 años.

En los cuatro casos, el signo inicial fueron las alteraciones en la voz, con llanto y voz ronca, la cual fue congénita en dos casos (No. 2 y 4) y en los primeros seis meses de edad en los casos restantes. Esta alteración fue progresiva, inclusive provocando esfuerzo para emitir la voz a la edad de 5 años en un caso (No.4).

Las alteraciones cutáneas se caracterizaron por presentar pápulas de color blanco-amarillento (perladas) las cuales típicamente se localizaron en el borde palpebral superior en todos los casos a una edad promedio de 5 años.

La cavidad oral estuvo afectada en todos los casos con la presencia de palidez de la mucosa e infiltración de labios provocando un aspecto de labios gruesos. En dos casos (No. 3 y 4) se observaron úlceras orales desde temprana edad, así como infiltración en la lengua que se manifestó como lengua gruesa con mucosa lisa, que permitía la impresión de las piezas dentales en los bordes laterales. En todos los casos la

piel se observó gruesa y seca en forma generalizada, con predominio de codos, rodillas y salientes óseas. En éstos sitios los pacientes presentaron exulceraciones y costras secundarias a traumatismos mínimos, que al resolverse dejaron cicatrices atróficas permanentes, apareciendo en promedio a los cuatro años de edad. Los cuatro pacientes fueron estudiados desde el punto histopatológico. En todos los casos, tanto en biopsia de labio como de piel, se encontró depósito de material hialino en el corion estromal de la dermis superficial y profunda con predominio perivascular, PAS positivo y resistente a la digestión con diastasa. Se realizó tomografía axial computada de cráneo en 3 casos. En dos casos se observaron calcificaciones intracraneales en las apófisis clinoides anteriores (No. 2 y 4) mientras que en un caso se encontraron calcificaciones (No. 3). Ninguno de nuestros casos presentaba a la edad de estudio crisis convulsivas o alteraciones de conducta. Desde el punto de vista laríngeo, se realizó microlaringoscopia en todos los casos donde se observó mucosa engrosada y pálida; en un caso (No.1) se reporta la mucosa friable. El aspecto y movilidad de las cuerdas vocales se observó normal en tres casos (No. 1,2 y 3) mientras que en un caso (No. 4) se observó en cuanto a movilidad que las cuerdas no coaptaban en su totalidad y la presencia de un nódulo infiltrado en la cuerda vocal izquierda. La evolución de la enfermedad, fue similar en los cuatro casos. El signo inicial fue la voz y llanto ronco, seguida de las manifestaciones en piel y mucosas y la presencia de exulceraciones y cicatrices atróficas de predominio en salientes óseas.

Discusión:

La lipoidoproteinosi es una enfermedad poco frecuente. Se han reportado en la literatura 250 casos aproximadamente. Nuestro estudio se limitó a describir las características clínico patológicas de cuatro casos en edad pediátrica hasta ahora registrados y estudiados en el Instituto Nacional de Pediatría.

Los casos reportados en la literatura predominan en pacientes de ascendencia sudafricana ó europea. Ninguno de nuestros pacientes tenía antecedente de consanguinidad en los padres lo que sugiere que se trata de una mutación de novo.

En nuestros casos el promedio de edad al inicio de los síntomas fue de 8 meses, con un rango de presentación desde el nacimiento hasta los dos años de edad. En la literatura el reporte de edad más temprana es de 6 años de edad.^{28,29,30}

El signo inicial que se presentó en todos nuestros casos fue la alteración en el tono de voz, manifestada como llanto y voz ronca, inclusive en uno de ellos la emisión de la voz implicaba esfuerzo. Existe el reporte de un caso donde se imposibilitó el habla.²³

En segundo lugar, la presencia de pápulas perladas en el borde libre de los párpados superiores, fue un hallazgo clínico constante en todos nuestros casos, el cual apareció en promedio a los 5 años de edad y algunos autores lo consideran un signo clave para el diagnóstico.^{2,8,21,30}

El tercer signo fue el engrosamiento de los labios y mucosa oral, el cual apareció en promedio a la edad

de 2 años; en la literatura también reportan éste signo agregado al engrosamiento del frenillo lingual con limitación de la movilidad de la lengua, éstos últimos datos aún no se presentan en nuestros casos. Dos de nuestros casos presentaron úlceras orales, este hallazgo clínico no lo encontramos descrito en la literatura.

Nuestros casos presentaron manifestaciones en piel de salientes óseas (codos, rodillas, nudillos) con cicatrices atróficas posteriores a traumas mínimos, tal y como lo encontramos en las descripciones de la literatura.

Nuestros casos no presentaron alteraciones neurológicas hasta los 7 años de edad (momento del estudio), tales como alteraciones en la memoria y crisis convulsivas las cuales están descritas en la literatura desde los 18 años de edad.⁵ Las manifestaciones neurológicas son secundarias a las calcificaciones en los lóbulos temporales cerebrales, sin embargo dos de nuestros casos presentaban calcificaciones en la región ya descrita, en promedio a la edad de 6 años y sin presentar manifestaciones neurológicas hasta el momento del estudio. No podemos descartar que presenten dichas alteraciones posteriormente. Algunos autores consideran signo patognomónico la presencia de las calcificaciones intracraneales.^{3,5,8}

La descripción histopatológica de nuestros casos es la misma que las descripciones en los casos reportados en la literatura, así como los hallazgos a nivel laríngeo.²²

Los casos en la literatura reportan algunos hallazgos de laboratorio aún inconstantes como elevación de la velocidad de eritrosedimentación,⁸ en nuestros casos no se encontraron alteraciones sanguíneas, químicas, hepáticas o inmunológicas.

La evolución de la enfermedad entre nuestros casos es similar a la descrita en la literatura. La evolución de la enfermedad incluye los signos y síntomas como afección en piel y mucosas, en piel: cicatrices variceliformes y engrosamiento generalizado de piel. En laringe puede haber un engrosamiento que estreche severamente la luz, comprometiendo la ventilación y ameritando traqueostomía. Se ha descrito la presencia de parotiditis recurrente debido a infiltración de los conductos de Stenon, glaucoma de ángulo abierto¹⁸ y conjuntivitis pseudomembranosa.¹⁹ La afección al sistema nervioso central puede condicionar manifestaciones neurológicas (crisis convulsivas, alteraciones en la conducta), las cuales se presentan después de la adolescencia. El compromiso visceral incluye infiltración pancreática (diabetes mellitus), renal y gonadal. La afección de las terminaciones nerviosas puede condicionar disestesias.

Con respecto al tratamiento, en la literatura se mencionan varias modalidades terapéuticas, sin que alguna demuestre efectividad. En uno de nuestros casos, se ha implementado un tratamiento a base de inmunomoduladores con buenos resultados hasta el momento, a decir de los padres, quienes consideran que la enfermedad se ha mantenido estable.

Conclusión:

La lipoidoproteinosi es un enfermedad poco frecuente, con un modo de transmisión hereditario autonómico recesivo, sin embargo no se excluye la posibilidad de mutaciones de novo. Los datos claves para el diagnóstico son el antecedente de consanguinidad en los padres, la presentación a edad temprana de la enfermedad con manifestaciones clínicas como llanto o voz ronca, presencia de pápulas palpebrales y cicatrices con exulceraciones en salientes óseas. La presencia de úlceras orales es un hallazgo clínico en nuestros casos que no se ha descrito aún en la literatura. Las calcificaciones intracraneales pueden aparecer a edad temprana, sin embargo la presencia de síntomas neurológicos puede no aparecer sino hasta la adolescencia. Hasta el momento no existe un tratamiento totalmente efectivo, sin embargo se puede ofrecer orientación genética.

Tablas e iconografía:

Tablas de hallazgos clínicos:

Signos clínicos:

Signos clínicos	Caso No. 1	Caso No. 2	Caso No. 3	Caso No. 4
Voz/llanto ronco	+	+	+	+
Pápulas palpebrales	+	+	+	+
Engrosamiento de labios	+	+	+	+
Mucosa oral pálida	+	+	+	+
Lengua engrosada	-	-	+	+
Úlceras orales	-	-	+	+
Cicatrices atróficas en extremidades	+	+	+	+
Piel seca, gruesa y áspera	+	+	+	+

(+): presencia de signos; (-): ausencia de signos.

Hallazgos por microlaringoscopia:

Variable	Aspecto de la mucosa laríngea	Aspecto de las cuerdas vocales	Movilidad de las cuerdas vocales
Caso No.			
1	Engrosada y friable	Normal	Normal
2	Engrosada	Normal	Normal
3	Pálida	Normal	Normal
4	Pálida	Presenta un nódulo infiltrado en cuerda vocal izquierda	No coaptan en su totalidad

Iconografía:



Fig. 1. Escolar con lipoidoproteinosis, se observan las pápulas en los bordes palpebrales.



Fig. 2. Úlceras de la mucosa oral con aspecto de "empedrado" de la misma.



Fig. 3. La lengua presenta depresiones en su dorso.



Fig.4. Cicatrices atróficas en codo, a) y en extremidades inferiores b).



Fig. 5. Engrosamiento plantar (queratodermia).

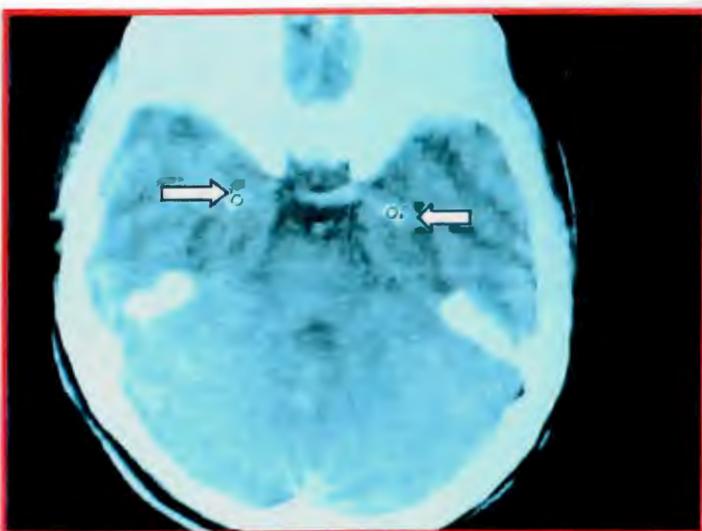


Fig. 6. Tomografía simple de cráneo, caso No. 4. Se observan calcificaciones en apófisis clinoides anteriores (flechas).



Fig. 7. Biopsia de piel teñida con H/E, en enfoque 4X. Se observa la dermis con depósito de material hialino que se dispone en haces homogéneos en color rosa pálido. En la dermis profunda los depósitos hialinos son focales, redondos, alrededor de folículos pilosos y perivasculares. Este material hialino es PAS positivo.

Bibliografía:

1. Hamada Takahiro, W.H. Irwin McLean, Michele Ramsay, Gabrielle H.S.Ashton, Arti Nanda, Trefor Jenkins, Isobel Edelstein, Andrew P.South, Oliver Bleck, Vesarat Wessagowit, Rajeev Mallipeddi, Guy E. Orchard, Hong Wan, Patricia J.C.Dopping-Hepenstal, Jemima E.Mellerio, NeilV. Whittock, Colin S.Munro, Takashi Hashimoto, Robin A. J. Eady, and John A. McGrath. Lipoid proteinosis maps to 1q21 and is caused by mutations in the extracellular matrix protein 1 gene (ECM1). *Hum Mol Genet.* 2002;11;7:833-840.
2. Aubin Francois, M.D., Blanc Dominique, M.D.,Badet J-M., M.D. and Chobaut J-C., M.D. Lipoid proteinosis: Case report, *Pediatric Dermatol.* 1989;6;2:109-113
3. Francis R.S. M.D., Lipoid Proteinosis : a case report. *Radiology.* 1975 ;117 :301-302
4. Yakout Y.M. Elwany S., Abdel-Kreem. A. Seif Abou. Radiological findings in lipoid proteinosis. *J Laryngol and Otol.*1985;99:259-265
5. Emsley Robin A, Paster Louis. Lipoid proteinosis presenting with neuropsychiatric manifestations. *J Neurosurgery and Psychiatry.* 1985; 48: 1290-1292
6. Fleischmajer Raul, M.D. Krieg Thomas, M.D. Dziadek Marie, Ph.D. Altchek Douglas, M.D. Timpl Rupert, Ph.D. Ultrastructure and Composition of Connective Tissue in Hyalinosis Cutis et Mucosae Skin. *J Invest Dermatol;* 1984;82;3:252-258.
7. Larry S. Moy. M.D., Ronald L. Moy, M.D., Lois Y. Matsuoka, M.D., Akihida Otha, M.D., Jouni Uitto, M.D., Ph.D. Lipoid proteinosis: Ultrastructural and

- biochemical studies. *J Am Acad Dermatol*; 1987; 16;6:1193-1201.
8. Diane MAJ. Touart MC. USA, Sau Purnima MC. USA. Washington D.C. Continuing Medical Education. Cutaneous deposition diseases. Part I. *J Am Acad Dermatol*. Aug. 1998;39;2:149-171
 9. Shin T. Helen, M.D., PallerAmy, M.D., Hoganson G., M.D., Willner J.P., M.D., Chang W.M., M.D., Orlous S.J., Infantile Systemic Hyalinosis. *J Am Acad Dermatol*. 2004;50:561-64
 10. Wong Chu-Kwan., Chiang-Shi Lin. Remarkable response of lipoid proteinosis to oral dimethyl sulphoxide. *Br J Dermatol*; 1988;119:541-544
 11. Irfan Kaya T., M.D., Kokturk Aysin, M.D., Tursen U., M.D., Ikizoglu G.,M.D., Polat A., M.D. D-Penicilamina Treatment for Lipoid Proteinosis. *Pediatric Dermatol*;2002;19;4:359-362
 12. Buchan N.G. and Harvey Kemble J. V. Successful surgical treatment of lipoid proteinosis. *Br J Dermatol* (1974); 91: 561-66.
 13. Gruber F., Manester D., Stasic D., et al. Treatment of lipoid proteinosis with etretinate. *Acta Dermatol Venerol*; 1996;76:154-5
 14. Harper J.I. Duance V.C. Sims T.J. Light N.D. Lipoid proteinosis: an inherited disorder of collagen metabolism? *Br J Dermatol*;1985;113:145-151.
 15. Bauer A. Eugene, M.D., Santa-Cruz J. Daniel, M.D., Eisen Z. Arthur, M.D. Lipoid Proteinosis: In vivo and in Vitro Evidence for a Lysosomal Storage Disease. *J Invest Dermatol*; 1981;76;2:119-125
 16. Newton J.A., Rasbrigde S., Temple A., Pope F.M., Black M.M, Mckee P. Lipoid proteinosis-new

- immunopathological observations. *Clinic and Experimental Dermatol.* 1991;16:350-354
17. Siebert M., Marckowitsch H.J., Bartel P. Amygdala affect and cognition: evidence from 10 patients with Urbach-Wiethe disease. *Brain* 2003;126:2627-2637
 18. Zapata MA. Romera M. Linares F. Glaucoma juvenil asociado a síndrome de Urbach-Wiethe. A propósito de un caso. *Annals d'Oftalmol;* 2004;12;2:92-94
 19. Barthelemy H. M.D., Mauduit, M.D., Kanitakis, J. M.D., Cambazard, F. M.D., Thivolet, J. M.D. Lipoid proteinosis with pseudomembranous conjunctivitis. *J Am Acad Dermatol.* 1986 ;14 :367-371
 20. Wollina U. Konrad H. Schönlebe J. Lipoid proteinosis. *Acta Dermatoven APA* 2004;13;4:131-134.
 21. Wishnow Inserra D. M.D., Bickley K. L. M.D., Brodtkin R.H. M.D. Skin Clues to Medical Emergencies. *AFP;* March,1990;41;3:877-886
 22. Ferhan Oz. M.D., Nuran K., M.D., Baris K., M.D., Ozcan O., M.D., Buge Oz, M.D. Lipoid proteinosis of the larynx. *J Laryngol and Otol.* 2002;116:736-739
 23. Teive H.A.G MD., Pereira E.R., MD.,Zavala JAA, MD., Lange M.C. MD., Paola L. MD., Raskin S. MD, PhD., Wemeck L.C. Md, PhD., Hamada T MD.,Mcbrath J.A. MD. Generalized dystonia and striatal calcifications with lipoid proteinosis. *Neurology.*2004;63:2168-69
 24. Gordon H. Gordon W. Botha Valerie. Lipoid proteinosis in an Inbred Namaqualand Community. *The Lancet* 1969; 1:1032-35.

25. Heyl T. Lipoid Proteinosis in South Africa. *Dermatologica*. 1971; 142: 129-132.
26. Juberg R.C., Winder P.R., Turk L.L. A case of hyalinosis cutis et mucosae (lipoid proteinosis of Urbach and Wiethe) with common ancestors in four remote generations. *J Med Genet*. 1975;12:110-112
27. Ringpfeil Franziska MD. Selected disorders of connective tissue: pseudoxanthoma elasticum, cutis lax, and lipoid proteinosis. *Clinics in Dermatol* 2005;23:41-46
28. Cinaz P., Güvenir T., Gönlüsen G. Lipoid proteinosis:Urbach-Wiethe disease. *Acta Paediatr*; 1993;82:892-3
29. Haneke E., Hornstein O.P., Meisel-Stosiek M., Steiner W. Hyalinosis cutis et mucosae in siblings. *Hum Genet*;1984;68:342-5
30. Konstantinov K., M.D., Kabakchiev P., M.D., Karchev T., M.D., Kobayasi T., M.D., Ullman S., M.D. Lipoid proteinosis. *J Am Acad Dermatol*; 1992;27;2:293-7
31. Böhme M., Wahlgren CF. Lipoid proteinosis in three children. *Acta Paediatr*.1996;85:1003-5