

Acta de Otorrinolaringología & Cirugía de Cabeza y Cuello

www.revista.acorl.org.co



Reporte de casos

Lipoidoproteínosis en otorrinolaringología. Presentación de un caso

Lipoidoproteínosis in otolaryngology. Case report

María Carolina Pérez, MD*, Omar A. Gutiérrez Guauque, MD**

* Residente de IV año, Universidad del Rosario. Departamento de Otorrinolaringología, Hospital Universitario de La Samaritana. Bogotá, Colombia.

** Profesor Asistente de Otorrinolaringología, Universidad del Rosario. Departamento de Otorrinolaringología, Hospital Universitario de La Samaritana.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido: 6 de febrero de 2012

Revisado: 20 de marzo de 2012

Aceptado: 2 de abril de 2012

Palabras clave:

lipoidoproteínosis, hialinosis de cutis y mucosas, enfermedad de Urbach y Wiethe, anquilosis lingual.

Keywords:

Lipoid proteinosis, hyalinosis cutis et mucosae, Urbach-Wiethe's Disease, lingual ankylosis

RESUMEN

La lipoidoproteínosis es una enfermedad de muy baja frecuencia de aparición y con pocos casos reportados en la literatura, con manifestaciones otorrinolaringológicas de importancia para la especialidad. A continuación se presenta el reporte de un caso con sus manifestaciones otorrinolaringológicas.

ABSTRACT

The lipoid proteinosis is a disease of very low frequency of occurrence with few cases reported in the literature and ENT manifestations of importance to the specialty. Below is the report of a case with otolaryngological manifestations. The following is the report of a case with ENT manifestations.

Correspondencia:

María Carolina Pérez

Hospital de la Samaritana: Carrera 8.ª N.º 0-55 sur, Bogotá, Colombia
dracarolinaperez@hotmail.com

El presente material fue presentado como un póster de concurso en el XXXV Congreso Nacional de Otorrinolaringología.

Reporte de un caso

Paciente de 25 años, procedente de Ubaté (Cundinamarca), que consulta por cuadro de una semana de evolución de dolor en cavidad oral, fiebre de 38 °C, malestar general e imposibilidad para deglutir alimentos. Presenta como antecedente una lipoidoproteinosiis diagnosticada en la infancia. No revela condiciones de consanguinidad en la familia, ni familiares afectados.

Al examen físico se encuentra una paciente consciente, alerta, colaboradora, orientada en las tres esferas. Manifiesta cambios en piel dados por nódulos subdérmicos amarillentos difusos en cara, torso y extremidades. Adicionalmente presenta alopecia completa, que disimula con una peluca, y en párpados se observa infiltración de los mismos con ausencia de cejas y pestañas. Muestra tejido redundante en narinas, y en la rinoscopia se evidencia séptum funcional y cornetes eutróficos. Al examen de la boca presenta limitación a la apertura oral, limitación para la protrusión lingual, con cambios de aspecto necrótico en todo el revestimiento de la misma (figura 1).



Figura 1. Anquilosis lingual sobreinfectada.

Se inicia manejo intrahospitalario con clindamicina, 600 mg por vía endovenosa, cada seis horas, y ampicilina sulbactam 1,5 g por vía endovenosa, cada seis horas. Muestra mejoría clínica después de una semana de tratamiento antibiótico (figura 2). Posteriormente se continuó manejo ambulatorio con antibiótico oral hasta por 14 días. Al cabo de un mes del ingreso al Hospital Universitario de La Samaritana evidencia alivio total. Persiste con los cambios de la mucosa oral y lingual asociados a la enfermedad, como son anquilosis lingual, ausencia de papilas en el dorso lingual, falta de protrusión de la lengua más allá de los labios, todos los cambios propios de la patología de base (figura 3).



Figura 2. Evolución clínica a la semana de iniciar tratamiento.



Figura 3. Evolución clínica a las cuatro semanas de iniciar tratamiento.

Revisión de la literatura

También llamada hialinosis cutaneomucosa (1, 2), la lipoidoproteinosiis es una enfermedad lisosomal de carácter autosómico recesivo (3), de muy baja frecuencia, caracterizada por el depósito difuso de material hialino en piel, mucosa de la cavidad oral y tracto respiratorio superior, así como en órganos internos (1-3).

Esta extraña patología inicialmente se mencionó como síndrome de Siebenmann (2) en 1908; sin embargo, la primera descripción concreta la hicieron Urbach y Wiethe en 1929. Consiste en una alteración ocasionada en la proteína 1 del gen ECM 1 en el cromosoma 1 a nivel 21 del brazo corto (2). Aproximadamente 50% del conjunto de mutaciones se presentan en los exones 6 y 7 del gen (4). El producto del gen mencionado es una glucoproteína de 85 kDa de función desconocida, que se cree que afecta la diferenciación de queratinocitos y posiblemente tenga un papel en la adhesión célula-célula (4). Genera un anómalo depósito de material hialino (proteico y lipídico) en los tejidos, en la unión dermo-epidérmica y alrededor de los vasos sanguíneos, el cual es resaltable con tinción PAS (5). Además, al parecer produce una alteración de la proporción de síntesis de colágeno tipo 1 y tipo 3, asociado a una disminución del RNAm para el

procolágeno I (4, 6, 7). Lo anterior también produce aumento en la cantidad de colágeno de membrana basal que se tiende a acumular en la piel (6), dentro de la cual se observa con mayor frecuencia colágeno tipo IV y laminina (4).

La etiología y patogenia son desconocidas, no hay predilección por sexo, tiene baja ocurrencia entre hermanos, aumenta la incidencia en casos de coosanguinidad y el tratamiento es sintomático (7). Se manifiesta en todo el mundo, pero es más común en algunos países, como Alemania y Holanda (5), y también se ha detectado en Sudáfrica (7), aunque esto se puede asociar a la inmigración alemana (2). Los cambios cutáneos frecuentemente se evidencian en los primeros años de vida (1), con el desarrollo de pápulas o nódulos blanco-amarillentos o del color de la piel, que a veces confluyen en placas querato-verrucosas (5, 6, 7) (figuras 4 y 5). Estas lesiones aparecen de manera progresiva en rodillas, codos, manos y pies (2, 4). En áreas pilosas se pierde el pelo, sobre todo en pestañas, lo que produce una blefarosis moniliforme, y la afección de las conjuntivas palpebrales puede producir epifora (5, 8).



Figura 4. Manifestaciones cutáneas.



Figura 5. Manifestaciones cutáneas en vestíbulo nasal.

Es característica la disfonía a partir de la primera infancia, asociada a depósito de sustancia hialina en las cuerdas vocales. Por eso suele verse en recién nacidos con imposibilidad para el llanto, llanto disfónico y débil, que se constituye en una de las primeras manifestaciones de la enfermedad (2, 5, 8, 9). También se encuentran depósitos en diversas estructuras de la cavidad oral, que pueden producir macroglosia y/o macroqueilia. Asimismo, hay infiltración de estructuras vecinas con restricción de los movimientos de los labios, el paladar, la faringe y las amígdalas, circunstancia que culmina en disfagia importante (2), y en casos severos puede progresar hasta insuficiencia respiratoria, que hace necesaria la traqueostomía (8, 10). En la lengua puede ocurrir pérdida de las papilas gustativas, lo que produce cambios en su superficie y la predisponen a formación de úlceras (2). En algunos casos se observa ausencia congénita de piezas dentales o severa hipoplasia del esmalte dental. También se ha reportado dolor de parótida recurrente, que puede indicar una obstrucción del conducto de Stensen por la infiltración de la mucosa bucal, con la consiguiente parotiditis retrógrada (2).

Se han documentado calcificaciones intracerebrales, sobre todo en el lóbulo temporal, que se han visto en el 50 al 75% de los casos (2, 5). Otros cambios intracerebrales descritos son alteraciones morfológicas en el hipocampo. Los afectados pueden experimentar convulsiones, pérdida de la memoria y alteraciones psiquiátricas o cambios conductuales asociados a las calcificaciones en el lóbulo temporal y alteraciones morfológicas del hipocampo (2).

Los cambios oculares se observan con depósitos hialinos en la conjuntiva, la trabécula, la córnea y la retina, que en algunos pacientes producen opacidad corneal o glaucoma (7). También se ha informado de baja estatura alcanzada en la adultez (6, 7, 9) y en algunos pacientes infiltraciones en el tracto intestinal, que pueden llevar a un sangrado de las vías digestivas (7).

Se especula que el sistema mucocutáneo linfático desempeña un papel importante en esta enfermedad, ya que por lo regular las lesiones se observan en las áreas con mayor movilidad, y demandan alta plasticidad. Por ejemplo, zonas de flexo-extensión de las rodillas, los codos y la fosa antecubital, sin mencionar la altamente dinámica zona de la mucosa oral (funcional para comer y hablar) (7).

El diagnóstico requiere de una alta sospecha clínica, basada en los antecedentes del paciente desde la primera infancia, y conviene hacer un análisis de mutación para el gen ECM-1. También se pueden llevar a cabo biopsias cutáneas en sitios de las lesiones más significativas y zonas no comprometida, a manera de control. En el examen histológico se encuentra una disrupción y/o duplicación de la membrana basal, junto con el depósito de material hialino en la unión dermo-epidérmica, dermis papilar, rodeando los capilares y anexos (7). El material hialino es eosinófilo, se tiñe con ácido peryódico de Schiff (PAS) y con rojo Congo, y es resistente a la diastasa, lo que indica presencia de glucoproteínas. Igualmente se pueden realizar estudios de inmunofluorescencia con anticuerpos anticolágeno, que

muestran acúmulos de colágeno tipos IV y V, y disminución de los tipos I y III alrededor de los vasos sanguíneos (7).

El diagnóstico diferencial incluye condiciones dermatológicas similares, dentro de las cuales se pueden incluir fibromatosis juvenil, hialinosis sistémica, fibromatosis mioinfantil y el síndrome de Winchester (10, 11). En la miofibromatosis infantil no hay afección visceral y la histología muestra un aspecto característico, con lesiones celulares que ofrecen fondo mixoide, sin hialinización inminente. Además, algunas lesiones pueden mostrar regresión. En cuanto al síndrome de Winchester, se caracteriza por enanismo, contracturas articulares, osteoporosis generalizada, labios hipertróficos y opacidades en encías y córneas, en algunos casos aparecen lesiones en la piel, como hipertrichosis, engrosamiento e hiperpigmentación (10, 11). En la hialinosis sistémica infantil la piel se torna dura, asociada a dolorosas contracturas articulares que se manifiestan en los primeros meses de vida. Además, se observan pápulas pequeñas que aparecen particularmente en la cara y el tronco, nódulos perianales, hiperpigmentación en las articulaciones metacarpofalángicas y el maléolo, hiperplasia gingival, diarrea persistente, retraso del crecimiento, y por último sobreviene la muerte antes de la edad de 18 meses (8, 9).

No hay un tratamiento efectivo y definitivo para la lipoidoproteinosi, y compromete de forma muy importante la calidad de vida del paciente, sobre todo por las cicatrices desfigurantes y el compromiso multisistémico (7). En la mayoría de ocasiones el tratamiento es sintomático, pero hay que prestar mucha atención cuando haya infecciones y especial observación a la permeabilidad de la vía aérea cuando exista compromiso de la faringe y principalmente de la laringe (figura 6). Como consideración estética

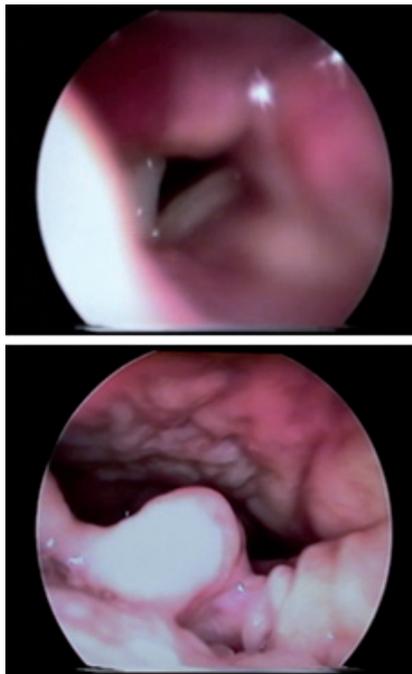


Figura 6: Estado de estructuras laríngeas un mes después de su tratamiento (telearinoscopia).

puede pensarse en dermoabrasión y peeling químico. También hay publicadas experiencias con D-penicilamina, etretinato, dimetilsulfóxido y heparina intralesional (7). La D-penicilamina es un agente quelante que, según se ha visto, inhibe las reacciones inmunes mediadas humoral y celularmente, por lo que es conveniente realizar una importante modulación de la formación de prostaglandinas, liberación de enzimas lisosomales y generación de radicales libres. Existe un estudio que muestra mejoría clínica de un paciente con dosis de 600 mg/día tomadas durante dos años. Sin embargo, los autores no logran explicar el mecanismo exacto mediante el cual la D-penicilamina mejora los síntomas en esta entidad (12).

Discusión

La lipoidoproteinosi es una enfermedad de mínima frecuencia de presentación. Durante la revisión de la literatura se encontraron pocos artículos en buscadores como PubMed y Medline, tomando como guía el nombre de la enfermedad en la fecha del 24 de junio de 2012; solo aparecen 380 publicaciones desde 1948. Adicionalmente, en los últimos cinco años se han agregado 64 publicaciones, de las cuales solo seis son de revistas de otorrinolaringología y cirugía maxilofacial. A pesar de ser una enfermedad con amplia variedad de manifestaciones otorrinolaringológicas, es poco el conocimiento que se tiene de la misma.

Dentro de la literatura hay gran variabilidad en las presentaciones clínicas; sin embargo, hay síntomas que se repiten de forma constante. La mayoría de pacientes descritos han tenido manifestaciones laríngeas. Como se describió anteriormente, suele ser el primer síntoma desde el nacimiento. Nuestra paciente presentaba disfonía desde la infancia, al igual que la mayoría de reportes en donde describen esta como uno de los primeros síntomas en aparecer (2, 5, 8, 9, 13, 14). Prueba de lo anterior lo menciona el autor Wen Xu (15), quien en su estudio de 22 casos de lipoidoproteinosi encontró que el 90% de los pacientes manifestaban una disfonía severa, de los cuales el 63% la padecían desde el nacimiento.

Las manifestaciones orales son de constante mención en todos los reportes revisados (1-17), con predominio de la anquilosis secundaria a infiltración y la disminución de movimiento de los tejidos orofaríngeos, como lo corroboran artículos de los autores Gulsen y colaboradores, Sunita, Wen Xu y Arti Nanda. El autor Wen Xu encontró compromiso oral y orofaríngeo en un 81% de los casos. La paciente en mención presentaba la típica infiltración de mucosa lingual y orofaríngeo; sin embargo, no hemos tenido conocimiento de otras descripciones de infecciones de la lengua como la presentada en este caso.

En cuanto a la consanguinidad, la paciente no presentaba antecedentes, aunque esta característica no es muy común, como lo mencionan Sunita y colaboradores (20% de los casos). En la revisión que se hizo se encontró esta característica en dos reportes (7, 16).

La paciente mencionada, hasta el momento de la realización del artículo no presentaba compromiso neurológico ni oftalmológico, como señala la literatura que puede ocurrir. Sin embargo, en los casos reportados que se revisaron el compromiso neurológico no es muy común. Se pueden ver casos con hallazgos imaginológicos sin síntomas, como lo mencionan Tamer y colaboradores, quienes reportan un caso donde encontraron calcificaciones supraselares, sin mencionar cambios al examen físico neurológico. Mientras que Gulsen y colaboradores, entre cuatro casos reportados, solo mencionan uno con crisis convulsivas, pero sin hallazgos positivos en la tomografía de cráneo.

Conclusión

La lipoidoproteínosis es una enfermedad lisosomal con baja frecuencia de aparición y escasas publicaciones en la literatura, por lo cual es poco conocida por los otorrinolaringólogos.

Puesto que dentro de la amplia gama de síntomas de la enfermedad hay tantos en los órganos de los sentidos, es importante poner al conocimiento de los especialistas estos casos y discutirlos.

Conflicto de intereses

Ninguno declarado.

REFERENCIAS

- Gero Quante (presenter), Orlando Guntinas-Lichius, Michael Damm, Eberhard Stennert. Lipoid Proteinosis with Laryngeal and Gingival Involvement: A Case Report. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, Cologne, Germany, p. 304, Scientific Posters, August, 2004.
- Sunita Janakraj Chaudhary and Promod Kumar Dayal. Hyalinosis cutis et mucosae. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*, Ahmedabad, India, 1995. 80: 1, 68-71
- Jose Antonio Pinto (presenter). Lipoid Proteinosis (Urbach-Wiethe's Disease) Otorhinolaryngologic Manifestations. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, Sao Paulo, Brazil, p. 256, Scientific Posters, August, 2003.
- Azam J. Samdani I, Abid Azhar, Syed M. Shahid, Syeda N. Nawab, Rozeena Shaikh, Shah A. Qader, Qaisar Mansoor, Bahram K. Khoso, Muhammad Ismail. Homozygous frame shift mutation in ECM1 gene in two siblings with lipoid proteinosis. *J Dermatol*, Case Rep 2010, 4, pp. 66-70.
- Christine KO and Ronald J. Barr. Vesicular Lesions in a Patient with Lipoid Proteinosis: A Probable Acantholytic Dermatitis. *The American Journal of Dermatopathology*, 25 (4): 335-337, 2003.
- Patricia EC Daldon, Marcela Baraldi Moreira, Sabrina R Talarico. Lipóido-proteinose de Urbach Wiethe: Relato de caso. *Dermatology Online Journal*, 2011; 17(11) de 2011.
- Mainali S, Nayak R, Gaur S. Oral findings in a child with lipoid proteinosis: A case report and review. *Journal of Indian Society of Pedodontics and Preventive Dentistry*, Jan-Mar, 2011, 29(1).
- Van Hougenuck-Tulleken W, Chan I, Hamada T, Thronton H, Jenkins T, McLean WHI, et al. Clinical and molecular characterization of lipoid proteinosis in Namaqualand, South Africa. *Br J Dermatol*, 2004; 151: 413-23.
- Renata Rizzo, Martino Ruggieri, Giuseppe Micali, Alessandra Tine, Santo Sanfilippo, and Lorenzo Pavone. Lipoid Proteinosis: A Case Report. *Pediatric Dermatology*, 1997; 14(1):22-25.
- Richard J Antaya, Mariana M Cajaiba, Joseph Madri, María A López, María Celeste M Ramirez, John A Martignetti, and Miguel Reyes-Mugica. Juvenile Hyaline Fibromatosis and Infantile Systemic Hyalinosis Overlap Associated With a Novel Mutation in Capillary Morphogenesis Protein-2 Gene. *American Journal of Dermatopathology*, February, 2007, (1) 99-103.
- Philip W Allen. Selected Case From the Arkadi M. Rywlin. International Pathology Slide Seminar: Hyaline Fibromatosis. *Advances in Anatomic Pathology*, Vol. 8, No. 3, May, 2001.
- Tamer Irfan Kaya, Aysin Kokturk, Umit Tursen, Guliz Ikizoglu and Ayse Polat. D. Penicillamine Treatment for Lipoid Proteinosis. *Pediatric Dermatology*, 2002; 19(4): 359-362.
- Arti Nanda A, Alsaleh QA, Al-Sabah H, Ali AMA, Anim JT. Lipoid proteinosis: report of four siblings and brief review of literature. *Pediatric Dermatol*, 2001; 18: 21-6.
- C. Navarro, C. Fachal, C. Rodraíguez, L. Padroa and C. Domainguez. Lipoid proteinosis. A biochemical and ultrastructural investigation of two new cases. *British Journal of Dermatology*, 1999; 141: 326-331L.
- Wen Xu, Lei Wang, Li Zhang, Demin Han, Luo Zhang. Otolaryngological Manifestations and Genetic Characteristics I of Lipoid Proteinosis. *Annals of Otolaryngology & Laryngology*, 119 (11): 767-771.
- Gulsen Akoglu, Aysen Karaduman, Sibel Ergin, Gul Erkin, Ozay Gokoz, Omer Faruk Unal and Takahiro Hamada. Clinical and histopathological response to acitretin therapy in lipoid proteinosis. *Journal of Dermatological Treatment*, 2011; 22: 178-183.
- Miquel Callizo, Nuria Ibáñez-Flores, Jessica Laue, Vanesa Cuadrado, Xavier Graell and Josep Maria Sancho. Eyelid Lesions in Lipoid Proteinosis or Urbach-Wiethe Disease: Case Report and Review of the Literature. *Orbi*, 2011; 30 (5): 242-244.