



Uso de pentoxifilina en lipoidoproteínosis o enfermedad de Urbach Wiethe: Reporte de un caso.

Use of pentoxifylline in lipoidoproteínosis or Urbach's disease: A case report.

Jennifer Katherine Cañarte Mero *1.

1. Servicio de Dermatología Pediátrica, Hospital de Especialidades Pediátricas de Maracaibo. Maracaibo, Edo. Zulia. Venezuela.

Recibido: Junio 29, 2023

Aceptado: Julio 27, 2023

Publicado: Agosto 29, 2023

Editor: Dr. Francisco Xavier Jijón Letort.

Membrete bibliográfico:

Cañarte J. Uso de pentoxifilina en lipoidoproteínosis o enfermedad de Urbach Wiethe: reporte de un caso. Revista Ecuatoriana de Pediatría 2022;24(2):153-159.

DOI: <https://doi.org/10.52011/210>

SOCIEDAD ECUATORIANA DE PEDIATRÍA

e-ISSN: 2737-6494



Copyright 2023, Jennifer K. Cañarte Mero.

This article is distributed under the terms of the [Creative Commons CC BY-NC-SA 4.0 Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/), which permits non-commercial use and redistribution provided the source, and original author is cited.

Resumen

Introducción: La lipoproteínosis o enfermedad de Urbach Wiethe, es una genodermatosis, de origen genético y patrón de transmisión autosómico recesivo, sin predilección de sexo. Caracterizado por diversos grados de depósitos intercelulares de material hialino en la piel, membranas mucosas y órganos internos, lo que condiciona infiltración y engrosamiento de órganos afectados. El curso es lento y carácter benigno.

Caso clínico: Se presenta el caso de una niña de 6 años de edad, quien consulta por piel seca y ronquera desde los 2 años de edad. Se realiza el diagnóstico clínico e histopatológico.

Evolución: Se inicia tratamiento con Pentoxifilina observándose luego de 6 meses mejoría significativa de las lesiones

Conclusiones: Se evidencia la eficacia y la seguridad de la pentoxifilina como terapia complementaria en pacientes pediátricos con diagnóstico de lipoidoproteínosis.

Palabras claves:

DeCS: Proteínosis Lipoidea de Urbach y Wiethe, Pentoxifilina, Dermatología, Niño, Informes de Casos.

Abstract

Introduction: Lipoproteínosis, or Urbach's disease, Wiethe, is a ge-nodermatosis of genetic origin with an autosomal recessive transmission pattern without sex predilection. It is characterized by varying degrees of intercellular deposits of hyaline material in the skin, mucous membranes, and internal organs, leading to infiltration and thickening of affected organs. The course is slow and benign.

* Autor para correspondencia.

Clinical case: The case of a 6-year-old girl who consulted for dry skin and hoarseness since she was two years old is presented. The clinical and histopathological diagnosis is made.

Evolution: Treatment with pent-oxifylline was started, and a significant improvement in the lesions was observed after six months.

Conclusions: The efficacy and safety of pentoxifylline as a complementary therapy in pediatric patients diagnosed with lipoidproteinosis are demonstrated.

Keywords:

MESH: Lipoid Proteinosis of Urbach and Wiethe, Pentoxifylline, Dermatology, Child, Case Reports.

Introducción

La lipoidoproteínosis (LP) es una genodermatosis en la que se depositan masas de material hialino eosinófilo PAS (ácido peryódico de Schiff) positivo en la piel, las membranas mucosas, el tejido cerebral y otros órganos. Se conoce también como hialinosis de la piel y las mucosas o enfermedad de Urbach-Wiethe. Es más frecuente en personas de ascendencia europea: descendientes de inmigrantes alemanes, holandeses y suizos. La LP afecta a 1 de cada 300 habitantes. La incidencia actual se desconoce, existen poco más de 400 casos descritos en la bibliografía; la edad de los pacientes al momento del diagnóstico varía de 6 meses a 60 años [1,2].

Aunado a lo anterior, los síntomas varían mucho entre los individuos afectados, incluso dentro de la misma familia. Por lo general, la enfermedad comienza en la primera infancia con una voz ronca debido al engrosamiento de las cuerdas vocales. También aparecen lesiones y cicatrices en la piel, generalmente en la cara y las partes distales de las extremidades. La piel puede dañarse fácilmente como resultado de un trauma o lesión menor, dejando muchas ampollas y cicatrices adicionales. La cicatrización deficiente de las heridas y la cicatrización continúan aumentando a medida que el paciente envejece, dejando la piel con una apariencia cerosa. La piel también suele estar muy seca y arrugada. Se forman infiltrados blancos o amarillos en los labios, mucosa bucal, amígdalas, úvula, epiglotis y frenillo de la lengua. El diagnóstico de LP se basa en los hallazgos clínicos y se confirma mediante un examen histopatológico [3-5].

Esta enfermedad tiene un curso benigno, con lesiones que progresan hasta la edad adulta temprana,

sin afectar la esperanza de vida. El diagnóstico precoz puede justificar un tratamiento que, aunque controvertido, tiene como objetivo reducir el estigma y mejorar la calidad de vida de los individuos afectados. Actualmente, no existe un tratamiento eficaz. Se han utilizado varias moléculas con diferentes resultados, como la D-penicilamina, el dimetilsulfóxido y los retinoides por su efecto inhibidor sobre el colágeno. Asimismo, el láser de CO₂, la dermoabrasión y el peeling químico representan otros medios terapéuticos para el manejo de las lesiones cutáneas [5, 6]. Por otro lado, la pentoxifilina se ha reportado en el tratamiento de muchas enfermedades de la piel tales como, úlceras venosas de la pierna, vasculopatías y vasculitis, lepra, dermatosis purpúrica pigmentada [7,8]. Sin embargo, en la actualidad existen pocos reportes sobre el uso y la eficacia de este fármaco en el tratamiento de la LP.

Caso clínico

Paciente escolar femenino de 6 años de edad, procedente de Coro, Estado Falcón, Venezuela. Acude al Servicio de Dermatología Pediátrica del HEP, en compañía de Abuela Paterna, quien refiere piel seca desde los 2 años de edad con tendencia a fragilidad y mala cicatrización de heridas en sitios de traumatismos, asociado a voz ronca.

Hija de Padres no consanguíneos, clínicamente sanos y sin antecedentes patológicos personales ni familiares. Con 2 hermanos igualmente asintomáticos. Madre de 24 años de edad. Embarazo simple pretérmino de 32 semanas de gestación, es extraída debido a ruptura prematura de membranas ovulares. No respira ni llora al nacer y permanece con soporte ventilatorio no invasivo. Alimentación complementaria a partir de los 2 meses de edad. Desnutrición grave a

los 6 meses de edad. Llanto débil desde el nacimiento, evolucionando a disfonía. A los 2 años de edad lesiones tipo vesículas aisladas en superficies flexoras de extremidades con cicatriz residual.

Al examen físico, se observa paciente Fitzpatrick III, con facie envejecida. Dermatitis generalizada caracterizada por xerosis cutánea, múltiples micropápulas amarillentas que confluyen formando placas de superficie rugosa a predominio de tórax posterior, extremidades y cara, que alternan con excoriaciones/costras hemáticas, cicatrices tipo atrofodérmica en sitio previo de traumatismo; respetando área genital, glútea, palmas y región plantar. En piel cabelluda se evidencia pelo ralo y alopecia difusa.

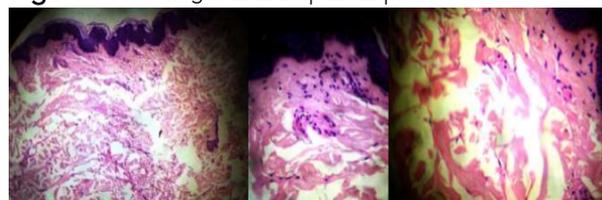
Se realiza biopsia de piel que se remite para estudio histopatológico el cual reporta: Corte de piel recubierto de epitelio íntegro. Acanosis moderada. Basal conservada. Toda la dermis está ocupada y reemplazada por un material amorfo, basofílico con áreas de hialinosis. En dermis superior se observa la presencia de restos nucleares de fuente a precisar. Marcada elastosis en toda la dermis. Ausencia de anexos pilo-sebáceos o sudoríparos. Los hallazgos concatenados con la clínica y tiempo de evolución obligan a estudiar compatibilidad con: ENFERMEDAD DE URBACH-LIPOIDO-PROTEINOSIS-HIALINOSIS CUTANEA ET MUCOSA.

Con el diagnóstico histopatológico, se le indican las medidas generales de protección de la piel y se inicia tratamiento con Pentoxifilina a razón de 400 mg vía oral. Posterior a 6 meses de uso continuo de Pentoxifilina, sin alteraciones en estudios de laboratorio ni efectos secundarios, se decide mantener la dosis, evidenciando mejoría en cuanto a lesiones cutáneas, en espera de realización de estudios complementarios como estudios de Neuroimagen y Laringoscopia.

Figura 1. Evolución fotográfica del caso.



Figura 2. Histología de la biopsia de piel.



Discusión

La LP fue descrita en 1929 por los doctores Erich Urbach, dermatólogo, y Camilo Wiethe, otorrinolaringólogo, con el término de lipoidosis cutis y mucosa. Una década después de su descripción, Urbach sugiere el nombre Hialinosis cutánea mucosa. Más frecuente en personas de ascendencia europea: descendientes de inmigrantes alemanes, holandeses y suizos. Existen poco más de 300 casos descritos en la bibliografía; la edad de los pacientes al momento del diagnóstico varía de 6 meses a 60 años. La base molecular de la LP era desconocida hasta que en el año 2002 se demostró que el defecto genético se encontraba en el brazo largo del cromosoma 1q21, gen que codifica la proteína de matriz extracelular-1 (Extracellular Matrix Protein o ECM1). Las mutaciones de pérdida de función en el gen ECM1 causan la proteinosis lipóide. Este gen está compuesto por 11 exones; la mutación puede ocurrir en cualquiera de ellos; los más frecuentemente comprometidos son el 6 y 7 [9,10].

La función global de la matriz extracelular está asociada con la angiogénesis, cicatrización,

proliferación y diferenciación de la membrana basal, la cual tiene un papel importante sobre los fibroblastos de la dermis, en la LP se ve reducida en comparación con los fibroblastos normales. El defecto de la ECM1 genera un aumento del colágeno tipo IV, que da como resultado depósitos de material hialino anómalo en la dermis y otros tejidos [11].

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 o el llanto. Posteriormente, se presenta infiltración en la piel, la infiltración en el borde de los párpados es muy característica: presenta pequeñas pápulas perladas "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. En la cavidad oral, las anomalías dentales incluyen aplasia o hipoplasia de los incisivos superiores, macroglosia con impresiones dentales en sus bordes laterales, edema transitorio de los labios y la lengua. Además de la piel y mucosas, 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 [1-3,10,11].

El diagnóstico es clínico y se confirma con el estudio histopatológico de piel. Histológicamente el tejido se tiñe con Ácido Periódico de Schiff (PAS). Con la tinción de Hematoxilina y Eosina (H/E) se observa un engrosamiento de color rosa pálido en los capilares de las papilas dérmicas. Al microscopio electrónico se observa depósito de material amorfo hialino alrededor de las paredes de los vasos sanguíneos y en los fibroblastos los cuales muestran inclusiones citoplasmáticas que contienen estructuras granulares electrodensas [12]. La evolución 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 está asociada a obstrucción por infiltración de la vía respiratoria [11,12].

El caso presentado relata una paciente con historia de disfonía desde la infancia y con lesiones en piel extensas características de esta patología, lo cual facilitó el diagnóstico. En este aspecto hay que resaltar que no todos los casos reportados en la literatura se presentan con afectación dermatológica variada y extensa, particularmente en cara y extremidades, como en esta paciente [13]. Esta patología se hereda con un patrón autosómico recesivo, los pacientes a menudo tienen familiares afectados o son hijos de padres consanguíneos, este no fue el caso de nuestra paciente, tampoco se recogen datos sobre otros miembros de la familia que tengan esta condición. No obstante, los hallazgos clínicos pueden variar entre los individuos afectados dentro de una misma familia o de una población determinada, incluida la presencia de anomalías neurológicas en ausencia de manifestaciones cutáneas. La variabilidad clínica entre hermanos portadores de la misma mutación homocigótica indica que el genotipo no es el único factor que determina el fenotipo; factores genéticos, epigenéticos o ambientales probablemente jueguen un papel en la expresión clínica de LP [14].

Para el tratamiento se han utilizado corticoides tópicos y orales, cloroquina, etretinato, dimetilsulfóxido y D-penicilamina, pero los resultados han sido variables y los efectos adversos relevantes. Métodos adyuvantes Láser CO₂ fraccionado. Recientemente, la utilización de la Pentoxifilina ha tenido buenos resultados con mejoría clínica evidente. La Pentoxifilina es un derivado sintético del grupo de las metilxantinas, que por su actividad farmacológica como vasodilatador y capacidad para disminuir la viscosidad sanguínea, en principio se indicó en diversas enfermedades que evolucionaban con procesos obstructivos a nivel vascular. Se le ha encontrado capacidad de estimular los receptores de adenosina en hematíes, leucocitos y plaquetas; inhibir la fosfodiesterasa e incrementar el adenosín monofosfato cíclico o AMPc, mediante pruebas y casos reportados, se tiene un mayor conocimiento de su actividad antiinflamatoria y protectora en los procesos inflamatorios generados en el endotelio vascular así como a nivel tisular, actividad sobre los fibroblastos y los procesos relacionados a cicatrización y enfermedades del colágeno, y se considera la inhibición de la producción y actividad del factor de

necrosis tumoral su principal mecanismo de acción [8,9].

En este caso, el uso de la Pentoxifilina, luego de 6 meses de tratamiento, evidencia la efectividad clínica del medicamento sobre la mejoría de las lesiones cutáneas presentadas por la paciente, resaltando el hecho de que la administración prolongada del fármaco no ha tenido efectos colaterales en la paciente. Actualmente, la paciente se encuentra en buenas condiciones generales, con evolución satisfactoria.

Conclusiones

La importancia de dar a conocer este caso clínico se debe no solamente a que se trata de una enfermedad rara y poco frecuente, sino que además hasta donde abarcó la revisión de la literatura existen muy pocos casos documentados del uso de Pentoxifilina como tratamiento de esta enfermedad, destacando la efectividad de la misma evidenciada por la mejoría clínica evidente de las lesiones dermatológicas.

Abreviaturas

PCR: Proteína C reactiva.

Información suplementaria

No se declara materiales suplementarios.

Agradecimientos

No aplica.

Contribuciones de los autores

Jennifer Katherine Cañarte Mero: Conceptualización, Conservación de datos, Adquisición de fondos, Investigación, Recursos, Software, Redacción - borrador original.

Financiamiento

Los procedimientos terapéuticos, estudios de laboratorio e imágenes constituyeron parte de las actividades regulares del servicio de dermatología pediátrica y no fueron un costo adicional para el paciente. Los investigadores cubrieron los gastos administrativos de la presente investigación.

Disponibilidad de datos y materiales

Los conjuntos de datos generados y / o analizados durante el estudio actual no están disponibles públicamente debido a la confidencialidad del caso clínico.

Declaraciones

Aprobación de comité de ética y consentimiento para participar

No requerida para casos clínicos.

Consentimiento de publicación

Los autores cuentan con el permiso de publicación por parte de los padres del paciente.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Referencias

1. de Almeida HL Jr, Rodeghiero RG, Suzuki PNA, Ogawa MM. Ultrastructural aspects of the skin in lipoid proteinosis (Urbach-Wiethe disease). *An Bras Dermatol*. 2021 Nov-Dec;96(6):730-734. doi: [10.1016/j.abd.2021.04.010](https://doi.org/10.1016/j.abd.2021.04.010). Epub 2021 Sep 17. PMID: 34544637; PMCID: PMC8790196.
2. Godínez-Chaparro JA, Vidaurri-de la Cruz H, Quintal-Ramírez MJ, Lara-Cintora L. Lipoidoproteinosis en un paciente pediátrico mexicano. *Dermatol Rev Mex*. 2021; 65 (suplemento 1): S125-S134. <https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex>.
3. Lourenço AG, Araújo VC, Passador-Santos F, Sperandio M, Neville BW, Dorta RG. Lipoid Proteinosis: A Rare Disease In Pediatric Dentistry. *Braz Dent J*. 2020 Mar-Apr;31(2):186-189. doi: 10.1590/0103-6440202003054. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32556019/>
4. Bendaoud L, Bigjoine I, Hocar O, Amal S. Association Between Lipoid Proteinosis and Coeliac Disease. *Dermatol Pract Concept*. 2023 Jan 1;13(1):e2023003. doi: 10.5826/dpc.1301a3. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9946112/>
5. Thaddanee R, Khilnani AK, Pandya P, Chaturvedi M. Lipoid proteinosis (Urbach-Wiethe disease) in two siblings. *Indian Dermatol Online J*. 2014 Dec;5(Suppl 2):S95-7. doi: [10.4103/2229-5178.146168](https://doi.org/10.4103/2229-5178.146168). PMID: 25593816; PMCID: PMC4290189.
6. Natarajan B, Prathap P, Asokan N, Balakrishnan S. Lipoid proteinosis – An erratic disease with an archetypal presentation. *J Skin Sex Transm Dis* 2020;2(1):56-8. <https://jsstd.org/lipoid-proteinosis-an-erratic-disease-with-an-archetypal-presentation/>
7. Kamath SJ, Marthala H, Manapragada B. Ocular manifestations in lipoid proteinosis: A rare clinical entity. *Indian J Ophthalmol*. 2015 Oct;63(10):793-5. doi: https://journals.lww.com/ijo/fulltext/2015/63100/ocular_manifestations_in_lipoid_proteinosis_a.11.aspx. PMID: 26655007; PMCID: PMC4728981.
8. Meza Méndez B. Pentoxifilina en dermatología. *Dermatología Peruana*, 2003; 13(3): 216-19. https://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/dermatologia/v13_n3/Pdf/a07.pdf
9. Aranibar L, Ramírez C, Arellano J, Wortsman X, Sazunic I. Pentoxifilina como tratamiento efectivo de la lipoidoproteinosis. *Dermatol. Pediatr. Latinoam*, 2014; 12(1): 31-34. <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-776143?lang=es>
10. Olivares LM, Forero OL, Sánchez Stieb AP, Maronnall E. Variabilidad fenotípica de la lipoidoproteinosis: comunicación de un caso. *Med Cutan Iber Lat Am*, 2016; 44 (3): 206-208. <https://www.medigraphic.com/pdfs/cutanea/mc-2016/mc163h.pdf>
11. Ávila R, Bermúdez V, Chacín MC, Vílchez E, Contreras I. Lipoidoproteinosis o enfermedad de Urbach- Wiethe: presentación de un caso y revisión de la literatura. *Piel*, 2019;34(7):396-399. <https://doi.org/10.1016/j.piel.2018.06.012>
12. Urdaneta JR, Medina M, Romero Z, Cano C. Lipoidoproteinosis y cáncer de cuello uterino. Reporte de caso. *Revista Estudiantil CEUS*, 2021; 3(3): 19-26. <https://ceus.ucacue.edu.ec/index.php/ceus/article/view/68>
13. Ravi Prakash SM, Verma S, Sumalatha MN, Chattopadhyay S. Oral manifestations of lipoid proteinosis: A case report and literature review. *Saudi Dent J*. 2013 Apr;25(2):91-4. doi: 10.1016/j.sdentj.2012.12.004. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3723256/>
14. Srinivas SM, Maganthi M, Chandrasekaran PJ, Gowdra A, Palany R. Clinical and molecular characterization of lipoid proteinosis in three Indian families. *Indian J Paediatr Dermatol* 2020;21:167-73. DOI: 10.4103/ijpd.IJPD_9_20. https://journals.lww.com/ijpd/Fulltext/2020/21030/Clinical_and_Molecular_Characterization_of_Lipoid.3.aspx

DOI: Digital Object Identifier PMID: PubMed Identifier SU: Short URL

Nota del Editor

La Revista Ecuatoriana de Pediatría permanece neutral con respecto a los reclamos jurisdiccionales en mapas publicados y afiliaciones institucionales.
