

- sistémico y de su tratamiento. Síndrome de opsoclonomioclono. En: Zarranz JJ, editor. *Neurología*. 5.ª ed. Barcelona: Elsevier España, S.L.; 2012. p. 503.
6. Lemos J, Eggenberger E. Saccadic intrusions: Review and update. *Curr Opin Neurol*. 2013;26:59–66.
 7. Jen JC, Lopez I, Baloh RW. Opsoclonus: Clinical and immunological features. *J Neurol Sci*. 2012;320:61–5.
 8. Sahu JK, Prasad K. The opsoclonus-myoclonus syndrome. *Pract Neurol*. 2011;11:160–6.
 9. Ohara S, Iijima N, Hayashida K, Oide T, Katai S. Autopsy case of opsoclonus-myoclonus-ataxia and cerebellar cognitive affective syndrome associated with small cell carcinoma of the lung. *Mov Disord*. 2007;22:1320–4.
 10. Groiss SJ, Siebler M, Schnitzler A. Full recovery of adult onset opsoclonus myoclonus syndrome after early immunotherapy: A case report. *Mov Disord*. 2011;26:1805–7.
 11. Klaas JP, Ahlskog JE, Pittcock SJ, Matsumoto JY, Aksamit AJ, Bartleson JD, et al. Adult-onset opsoclonus-myoclonus syndrome. *Arch Neurol*. 2012;69:698–707.
 12. Hassan KA, Kalemkerian GP, Trobe JD. Long-term survival in paraneoplastic opsoclonus-myoclonus syndrome associated with small cell lung cancer. *J Neuroophthalmol*. 2008;28:27–30.
 13. Nadal E, Bruna J, Ochoa de Olza M, Antonio M, Cardenal F. Paraneoplastic opsoclonus-myoclonus syndrome as a new and single manifestation of relapsing disease in a patient with small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2011;6:968–9.
 14. Wiersinga WJ, Prins JM, van de Beek D. Therapy-resistant opsoclonus-myoclonus syndrome secondary to HIV-1 infection. *Clin Infect Dis*. 2012;54:447–8.
 15. Laroumagne S, Elharrar S, Coiffard B, Plojoux J, Dutau H, Breen D, et al. «Dancing eye syndrome» secondary to opsoclonus-myoclonus syndrome in small-cell lung cancer. *Case Rep Med*. 2014, 2014: 545490.
 16. Hoque R, Delrosso L. Paraneoplastic overlap syndrome in non-small squamous cell lung carcinoma. *BMJ Case Rep*. 2014, 2014. pii: bcr2013201571. doi: 10.1136/bcr-2013-201571.
 17. Agustí García-Navarro C, Marrades Sicart R, Molins López-Rodó L. Tumores broncopulmonares. En: Ferreras-Rozman, editor. *Medicina Interna*, 1, 17.ª ed. Barcelona: Elsevier España, S.L.; 2012. p. 722–34.
 18. Minna JD, Schiller JH. Neoplasias de pulmón. En: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, et al., editors. *Harrison: Principios de Medicina Interna*, 1, 17.ª ed. Barcelona: McGraw-Hill Interamericana; 2012. p. 551–62.
 19. Wilken B, Baumann M, Bien CG, Hero B, Rostasy K, Hanefeld F. Chronic relapsing opsoclonus-myoclonus syndrome: Combination of cyclophosphamide and dexamethasone pulses. *Eur J Paediatr Neurol*. 2008;12:51–5.
 20. Shuba S, Jayasree P. Opsoclonus myoclonus syndrome-a rare case report. *Int J Med Health Sci*. 2014;3:77–8.
- M. León Ruiz^{a,*}, J. Benito-León^{b,c,d},
M.A. García-Soldevilla^a, L. Rubio-Pérez^a,
A. Parra Santiago^a, L.A. Lozano García-Caro^a,
L. Izquierdo Esteban^a, A.C. Hernández Martínez^e,
A. González Estecha^f y E. García-Albea Ristol^{a,g}
- ^a Servicio de Neurología, Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, Madrid, España
^b Servicio de Neurología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España
^c Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España
^d Centro de Investigación Biomédica en Red sobre Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED), Madrid, España
^e Servicio de Medicina Nuclear, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España
^f Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, Madrid, España
^g Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Alcalá, Alcalá de Henares, Madrid, España
- * Autor para correspondencia.
Correo electrónico: pistolpete271285@hotmail.com
(M. León Ruiz).
- <http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2015.02.005>
0213-4853/
© 2014 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Lipoidoproteínosis o enfermedad de Urbach-Wiethe: a propósito de un nuevo caso con afectación cerebral[☆]



Lipoid proteinosis or Urbach-Wiethe disease: Description of a new case with cerebral involvement

Sr. Editor:

La lipoidoproteínosis (LP), *hialinosis cutis et mucosae* o enfermedad de Urbach-Wiethe (OMIM 247100) es un raro

trastorno autosómico recesivo. El curso es lento y carácter benigno; un total de 250¹ a 300 casos^{2,3} están comunicados. Caracterizado por depósitos intercelulares de material hialino, ácido periódico Schiff positivo en la piel, membranas mucosas y órganos internos⁴⁻⁶.

Es una genodermatosis debida a mutaciones de pérdida de función del gen codificador de la proteína 1 de la matriz extracelular (ECM1) en el cromosoma 1q21^{1,7-9}. *ECM1* contiene 10 exones con 3 isoformas (*ECM1a* [la más frecuente], *ECM1b* y *ECM1c*), cuyas funciones son todavía mal conocidas. *ECM1* se expresa en la dermis, queratinocitos, células endoteliales y los huesos en desarrollo, y está ligada a la diferenciación de los queratinocitos, la regulación de membrana basal, la composición del colágeno y el factor de crecimiento (homeostasis de la piel)^{1,9}.

Las manifestaciones clínicas de la LP son proteicas con variación interindividual⁵. Tiene una implicación sistémica múltiple, aunque la piel y las mucosas del tracto aéreo-digestivo superior son los principalmente afectados⁷.

[☆] La parte genética de este artículo fue previamente publicada en *J Clin Neurol*. 2014;10:64-8.

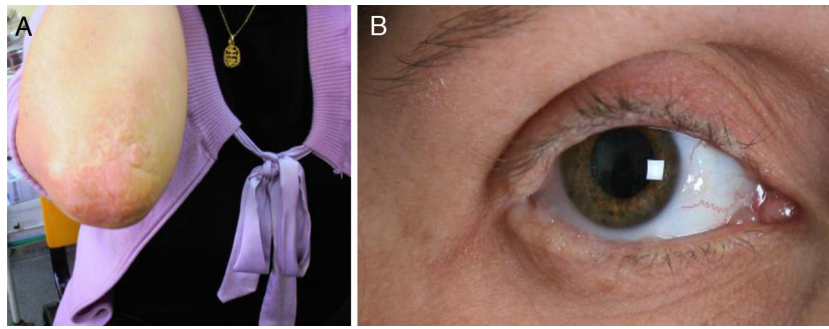


Figura 1 A y B) Placas hiperqueratóticas en zonas de extensión en codos y blefarosis morbiliforme.

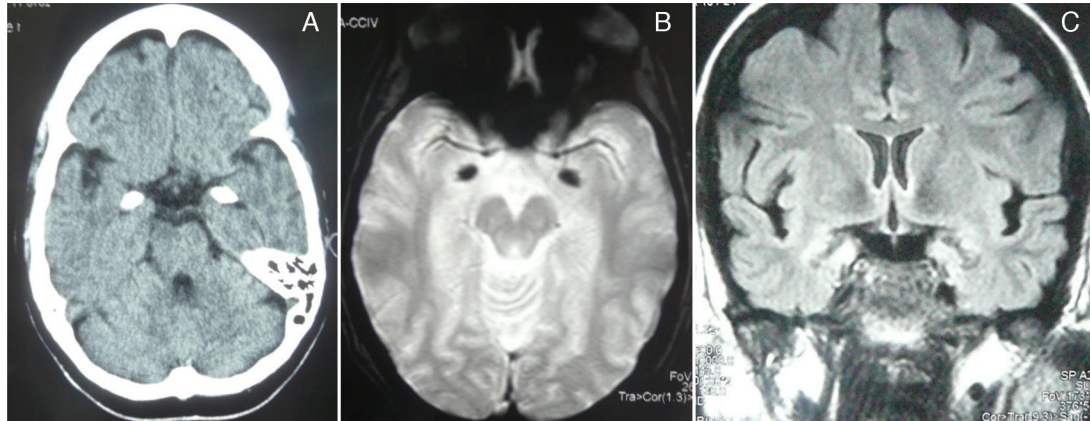


Figura 2 A-C) TAC s/c y RM craneal secuencia eco gradiente T2* axial y FLAIR coronal: se visualizan hiperdensidades, hiposeñal e hiperseñal, respectivamente, en regiones amigdalouncales simétricas y bilaterales compatibles con calcificaciones.

Típica, y casi patognomómicamente, se inicia en la infancia con un llanto débil y una voz ronca que es debida a la infiltración laríngea¹⁰. Algo más tarde, 3 años edad, la piel sufre una infiltración y engrosamiento difuso, dando lugar a pápulas y cicatrices variceliformes. En el 50-60% de los casos presenta blefarosis moniliforme, a modo de «collar de perlas», esto es casi patognomónico¹¹. En un 50-70% de los casos se producen calcificaciones bilaterales, circunscritas y simétricas en la región medial de los lóbulos temporales, incluyendo los *unci* hipocampales y el complejo amigdalino visibles en la TC y la RM craneal¹², poniendo en evidencia actividad epiléptica, así como alteraciones mnésicas, cambios conducta social y de comportamiento, síntomas paranoicos y retraso mental^{1,8,12,13}.

Presentamos el caso de una mujer de 35 años de edad, con padres no consanguíneos, que desde los 9 meses de edad presentaba una voz ronca y disfónica, que venía consultando en nuestro servicio desde 1997 por quejas diversas: dolor de cabeza, pérdida de memoria, «sensación de haber experimentado cosas que no eran verdaderas», «dificultad para reconocer los sitios comunes», mareos, inestabilidad, ansiedad y depresión. Antecedentes de hipotiroidismo. Su exploración mostró una voz disfónica de bajo tono. En superficies de extensión de las articulaciones presentaba múltiples pápulas verrucosas hiperqueratóticas y amarillentas, con aspecto de «empedrado», así como afectación de las mucosas lingual, labial, yugal y blefarosis moniliforme (fig. 1). La exploración neurológica fue normal. La

neuropsicológica mostró una leve disminución en la velocidad de procesamiento de la información y leves alteraciones en la memoria episódica y en los procesos de evocación.

Un completo estudio analítico, hormonal, anticuerpos, inmunidad, serología fue normal, negativo o sin significación clínica. La TC y la RM de cráneo (secuencias de eco-gradiente T2*) mostraron unas lesiones hiperdensas e hipointensas, respectivamente, en regiones amigdalouncales simétricas y bilaterales compatibles con calcificaciones (fig. 2). El electroencefalograma en privación de sueño, normal. Los potenciales evocados cognitivos (P-300) mostraron un retraso en el tiempo de reacción durante el desarrollo de la tarea de Posner, con una latencia normal del componente P3 durante la tarea «oddball».

La biopsia de piel: cambios dérmicos y epidérmicos con acantosis irregular, hiperqueratosis y deposición de material homogéneo, eosinófilo, hialino, fuertemente PAS+ y diastasa resistente alrededor de los vasos sanguíneos dérmicos y estructuras anejas, revelando su naturaleza glucoproteica consistente con LP.

La secuenciación de la región codificante del gen *ECM1* mostró una mutación sinsentido en el exón 7 de *ECM1*, c.1076G > A, que provocaba la aparición de un codón de terminación prematuro, p.Trp359*, que afectaba a la isoforma ECM1a de la proteína 1 de la matriz extracelular.

Son necesarios estudios adicionales para poder establecer una relación genotipo-fenotipo más específica; en nuestro caso, se plantea que la nueva mutación podría dar

lugar a un fenotipo cutáneo-mucoso-cerebral más extenso. De la misma manera que las mutaciones fuera del exón 7, como las que afectan a la isoforma ECM1b (que carece de exón 7) se ha asociado a un fenotipo cutaneomucoso (pero no neurológico) más grave¹⁴.

En nuestro conocimiento, este es el primer caso de LP con calcificaciones cerebrales confirmadas por análisis genético descrito en la literatura española.

Conflicto de intereses

No existen conflictos de intereses.

Bibliografía

- Hamada T, McLean WH, Ramsay M, Ashton GH, Nanda A, Jenkins T, et al. Lipoid proteinosis maps to 1q21 and is caused by mutations in the extracellular matrix protein 1 gene (EMC1). *Hum Mol Genet.* 2002;11:833–40.
 - Aroni K, Lazaris AC, Papadimitriou K, Paraskevovou H, Davaris PS. Lipoid proteinosis of the oral mucosa: Case report and review of the literature. *Pathol Res Pract.* 1998;194:844–59.
 - Cote DN. Head and neck manifestations of lipoid proteinosis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1998;119:144–5.
 - Heyl T. Geological study of lipoid proteinosis in South Africa. *Br J Dermatol.* 1970;83:338–40.
 - Hofer PA. Urbach-Wiethe disease (lipoglycoproteinosis; lipoid proteinosis; hyalinos cutis et mucosae): A review. *Acta Dermatol Venereol.* 1973;53(Suppl 71):1–52.
 - Van Houghehouck-Tulleken W, Chan I, Hamada T, Thornton 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.
 - Acar A, Eryilmaz A, Gocer C, Akmansu H, Korkmaz H. Lipoid proteinosis of larynx: Review of four cases. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2004;68:1557–61.
 - Hamada T, Wessagowit V, South AP, Ashton GH, Chan I, Oyama N, et al. Extracellular matrix protein 1 gene (EMC1) mutations in lipoid proteinosis and genotype-phenotype correlation. *J Invest Dermatol.* 2003;120:345–50.
 - Chan I, Liu L, Hamada T, Sethuraman G, McGrath JA. The molecular basis of lipoid proteinosis: Mutations in extracellular matrix protein 1. *Exp Dermatol.* 2007;16:881–90.
 - Savage MM, Crockett DM, McCabe BF. Lipoid proteinosis of the larynx: A cause of voice change in the infant and young child. *Int J Pediatric Otol.* 1988;15:33–8.
 - Urbach E, Wiethe C. Lipoidosis cutis et mucosae. *Virch Arch Pathol Anat.* 1929;273:285–319.
 - Staut CCV. Lipoid proteinosis. CT and MRI features. *Int J Neuro-radiol.* 1998;4:199–207.
 - Hamada T. Lipoid proteinosis. *Clin Exp Dermatol.* 2002;27:624–9.
 - Mondejar R, García-Moreno JM, Rubio F, Solano F, et al. Clinical and molecular study of the extracellular matrix protein 1 gene in a spanish family with lipoid proteinosis. *J Clin Neurol.* 2014;10:64–8.
- J. Abril-Jaramillo^{a,*}, R. Mondéjar^b, M. Lucas^c, B. García-Bravo^d, J.J. Ríos-Martin^e y J.M. García-Moreno^{a,f}
- ^a *Servicio de Neurología, H. Virgen Macarena, Sevilla, España*
^b *Servicio de Bioquímica, H. Virgen Macarena, Sevilla, España*
^c *Servicio de Biología Molecular, H. Virgen Macarena, Sevilla, España*
^d *Servicio de Dermatología, H. Virgen Macarena, Sevilla, España*
^e *Servicio de Anatomía Patológica, H. Virgen Macarena, Sevilla, España*
^f *Asociación Neuroinvest, Sevilla, España*
- * Autor para correspondencia.
 Correos electrónicos: javierabriljaramillo@gmail.com, nusame@gmail.com (J. Abril-Jaramillo).
- <http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2015.04.004>
 0213-4853/
 © 2015 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Múltiples malformaciones vasculares en un paciente con enanismo primordial osteodisplásico microcefálico tipo II



Multiple vascular malformations in a patient with microcephalic osteodysplastic primordial dwarfism type II

Sr. Editor:

El enanismo primordial osteodisplásico microcefálico (MOPD) es un síndrome caracterizado por la presencia de restricción del crecimiento intrauterino, deficiencia del crecimiento posnatal, microcefalia y un fenotipo similar al síndrome de Seckel¹. El MOPD tipo II es un síndrome raro, de

herencia autosómica recesiva, y es el más distintivo dentro de este grupo de patologías; recientemente, nosotros describimos un paciente de origen colombiano, con una nueva mutación del gen PCNT en donde se presentaba un cambio en el exón 10, c. 1468C > T que resulta en la creación de un codón prematuro de parada en el aminoácido 490 p.Q490X, lo cual se predice genera una proteína truncada².

Dicho paciente, en el momento del reporte tenía 5 años de edad, se caracterizaba por presentar retardo en el desarrollo psicomotor, talla extremadamente baja (por debajo del percentil 3 para la edad), microcefalia, fisuras palpebrales inclinadas hacia abajo, nariz prominente, amelogénesis imperfecta, desviación ulnar, pelvis alta y estrecha, piernas y brazos desproporcionalmente cortos, coxa vara, voz aguda, y personalidad social². Entre los estudios de extensión solicitados a los 5 años de edad se incluían una tomografía computarizada (TC) simple de cerebro en la cual se identificó un IV ventrículo y una fosa posterior normales, con cierre de las suturas metópica y sagital, y permeabilidad