

Lipoidoproteínosis en un paciente pediátrico mexicano

Lipoid proteinosis in a Mexican pediatric patient.

Juan Alberto Godínez-Chaparro,¹ Helena Vidaurri-de la Cruz,³ María de Jesús Quintal-Ramírez,² Laura Lara-Cintora⁴

Resumen

ANTECEDENTES: La lipoidoproteínosis es una genodermatosis autosómica recesiva provocada por la mutación en el gen de la proteína 1 de la matriz extracelular (ECM1) localizado en el cromosoma 1q21.2 que se manifiesta clínicamente por depósitos de material hialino amorfo en la piel y otros órganos, el material es positivo a la tinción de PAS. Esta afección es rara y poco reportada en población latina, evoluciona de manera progresiva y benigna con esperanza de vida igual a la de la población general. La histopatología es esencial para establecer el diagnóstico.

CASO CLÍNICO: Paciente femenina de 12 años de edad, originaria de la Sierra de Oaxaca, México, con una dermatosis diseminada a todos los segmentos corporales, bilateral y simétrica, constituida por cicatrices varioliformes de 3 a 5 mm de diámetro, más evidentes a lo largo de la línea vertebral media. Desde los 18 meses de edad manifestó erupciones vesículo-ampollosas recurrentes que evolucionaron a cicatrices. En las superficies extensoras de los codos y las rodillas tenía placas liquenificadas, hiperqueratósicas, de aspecto verrugoso. Se estableció el diagnóstico de lipoidoproteínosis.

CONCLUSIONES: Las lesiones cutáneas de la lipoidoproteínosis orientan al diagnóstico. Es una enfermedad rara y poco prevalente en nuestra población.

PALABRAS CLAVE: Lipoidoproteínosis; enfermedad de Urbach-Wiethe; proteína de la matriz extracelular.

Abstract

BACKGROUND: Lipoid proteinosis is an autosomal recessive genodermatosis caused by a mutation in the extracellular matrix protein 1 (ECM1) gene located on chromosome 1q21.2. Its clinical features are deposits of amorphous hyaline material in skin and other organs, these deposits are positive for PAS staining on histopathological examination. This entity is rare and under-reported in the Latino population, it has a progressive and benign course with a life expectancy equal to that of the general population. Histopathology is essential to establish the diagnosis.

CLINICAL CASE: A 12-year-old female patient, originally from the Sierra de Oaxaca, Mexico, with a bilateral and symmetrical dermatosis spread to all body segments, consisting of varioliform scars of 3 to 5 mm in diameter, more evident along the middle vertebral line. From 18 months of age, patient manifested recurrent vesicular-bullous eruptions that evolved into scars. On the extensor surfaces of the elbows and knees there were lichenified, hyperkeratotic plaques with a warty appearance. The diagnosis of lipoid proteinosis was established.

CONCLUSIONS: The skin lesions of lipoid proteinosis guide the diagnosis. It is a rare and not very prevalent disease in our population.

KEYWORDS: Lipoid proteinosis; Urbach-Wiethe disease; Extracellular matrix protein.

¹ Dermatólogo pediatra, Servicio de Dermatología Pediátrica, UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza.

² Anatomopatóloga, Servicio de Anatomía patológica, UMAE Hospital de Especialidades Dr. Antonio Fraga Mouret. Centro Médico Nacional La Raza, IMSS, Ciudad de México.

³ Dermatóloga pediatra, Servicio de Dermatología Pediátrica, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, Secretaría de Salud, Ciudad de México.

⁴ Dermatóloga, Servicio de Dermatología, Hospital General Regional núm. 1, IMSS, Morelia, Michoacán, México.

Recibido: mayo 2020

Aceptado: julio 2020

Correspondencia

Juan Alberto Godínez Chaparro
alberto.godinezch@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Godínez-Chaparro JA, Vidaurri-de la Cruz H, Quintal-Ramírez MJ, Lara-Cintora L. Lipoidoproteínosis en un paciente pediátrico mexicano. Dermatol Rev Mex. 2021; 65 (suplemento 1): S125-S134. <https://doi.org/10.24245/dermatol-revmex.v65id.5434>

ANTECEDENTES

Las dermatosis por depósito son un grupo de enfermedades caracterizadas por la acumulación de sustancias endógenas o exógenas dentro de la piel.¹ **Cuadro 1**

La lipoidoproteínosis (OMIM 247100) es una genodermatosis en la que se depositan masas de material hialino eosinófilo PAS positivo en la piel, las membranas mucosas, el tejido cerebral y otros órganos.² Se conoce también como hialinosis de la piel y las mucosas o enfermedad de Urbach-Wiethe. La describieron en 1929 los doctores Erich Urbach, dermatólogo, y Camilo Wiethe, otorrinolaringólogo.^{2,3} Es más frecuente en personas de ascendencia europea: descendientes de inmigrantes alemanes, holandeses y suizos.^{4,5,6} En la región de Namaqualand, Sudáfrica, la lipoidoproteínosis afecta a 1 de cada 300 habitantes.⁵ La incidencia actual se desconoce, 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.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 12 años de edad, originaria de la Sierra de Oaxaca, México, sin otros

antecedentes de importancia para el padecimiento actual. Acudió a consulta en junio de 2017 por una dermatosis diseminada a todos los segmentos corporales, bilateral y simétrica, constituida por cicatrices varioliformes de 3 a 5 mm de diámetro, más evidentes a lo largo de la línea vertebral media (**Figura 1**). Desde los 18 meses de edad manifestó erupciones vesículo-ampollosas recurrentes que evolucionaron a cicatrices. En las superficies extensoras de los



Figura 1. Cicatrices varioliformes.

Cuadro 1. Dermatosis por depósito de materiales

Material de depósito	Tipo	Dermatosis
Calcio		Calcinosis cutis
Metabolitos reactivos a la luz	Porfirina IX	Protoporfiria eritropoyética
Pigmentos exógenos	Grafito, carbono	Tatuajes
Proteínas	Mucina	Mucinosis papular
	Amiloide	Liquen amiloide
	Colágena I y VI	Hialinosis sistémica infantil
	Depósito hialino PAS+	Lipoidoproteínosis
Lípidos	Colesterol	Enfermedad de Tangier
	Triglicéridos	Xantomas eruptivos
	Ambos	Xantelasma
Polisacáridos	Glucosaminoglicanos	Mucopolisacaridosis

Fuente: referencia 1.

codos y las rodillas tenía placas liquenificadas, hiperqueratósicas de aspecto verrugoso. **Figura 2**

A la exploración física se observaron pápulas céricas a lo largo del borde libre de los párpados (**Figura 3**), lengua pálida, indurada, pérdida de las papilas dorsales, apertura bucal limitada y fisuras radiales en las comisuras labiales (**Figura 4**). Desde la infancia cursó con llanto débil y voz ronca. La biopsia de piel mostró en la dermis depósitos de material amorfo eosinófilo alrededor de los vasos y glándulas ecrinas que se tiñó con ácido peryódico de Schiff (**Figuras 5 a 7**). Los exámenes paraclínicos y la tomografía de cráneo no mostraron anomalías. Indicamos tratamiento tópico con emolientes y urea al 30%. Se envió a los servicios de Genética, Oftalmología, Otorrinolaringología y Neurología con el diagnóstico de lipoidoproteínosis. La paciente



Figura 2. Placas líquenificadas hiperqueratósicas de aspecto verrugoso.



Figura 3. Blefarosis moniliforme.



Figura 4. Lengua leñosa, fisuras radiales en las comisuras labiales y apertura oral limitada.

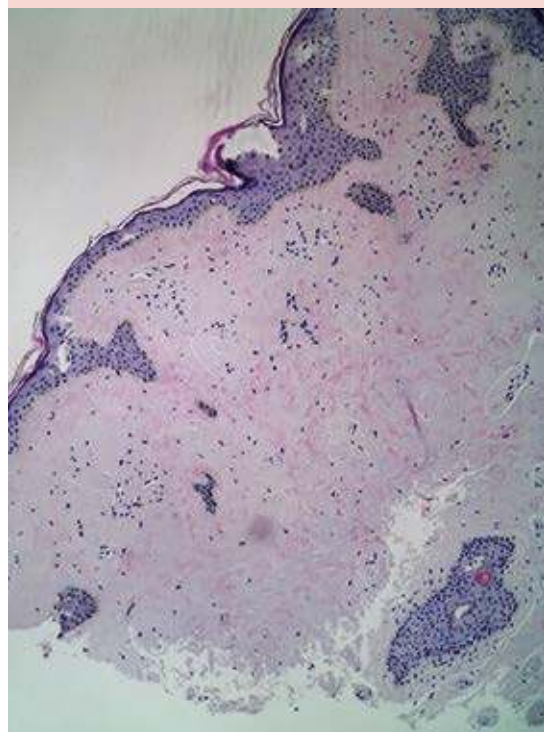


Figura 5. Piel delgada pigmentada con epidermis discretamente adelgazada y papilomatosa; dermis con extenso depósito de un material eosinófilo, amorfo, acelular y de aspecto hialino (hematoxilina y eosina, 5x).

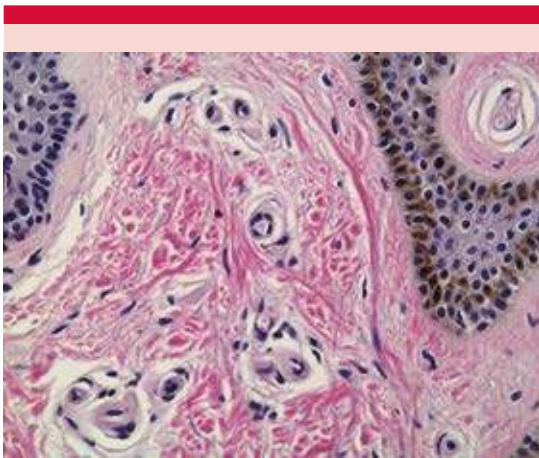


Figura 6. En la dermis papilar este material se extiende alrededor de los vasos sanguíneos y anexos, con escaso infiltrado de linfocitos (hematoxilina y eosina, 40x).

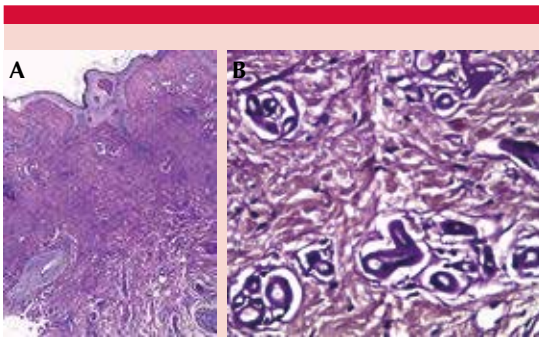


Figura 7. La tinción de ácido peryódico de Schiff (PAS) es intensamente positiva, en magenta, en el material depositado en la dermis papilar y reticular media, perianexial (A, 5x) y perivascular (B, 40x).

abandonó el seguimiento médico por cambio de residencia.

DISCUSIÓN

La lipoidoproteinosi es una genodermatosis con herencia autosómica recesiva. Ocurre por una mutación con pérdida de la función en el gen

que codifica para la proteína 1 de la matriz extracelular (gen ECM1) cuyo locus es 1q21.2.^{7,8} Este gen abarca 5454 nucleótidos y tiene 11 exones, la mutación puede ocurrir en cualquiera de ellos, los exones 6 y 7 son los que tienen más mutaciones.⁹ La función de ECM1 en la piel no está del todo clara. En la epidermis puede participar en la diferenciación del queratinocito y en la dermis, como un pegamento biológico que se une a los glucosaminoglicanos, factores de crecimiento y proteínas fibrilares. Las mutaciones de este gen podrían alterar el patrón normal de maduración y diferenciación de los queratinocitos y la homeostasia dérmica ocasionando las lesiones que caracterizan a esta enfermedad.^{5,9} Además, la mutación de ECM1 puede ocasionar anomalías en la vía de degradación de los glucolípidos o esfingolípidos, disminuir la producción de las fibras de colágena y aumentar la producción de las colágenas de la membrana basal, lo que conduce a depósito de materiales hialinos PAS positivos.⁸

La enfermedad tiene expresividad clínica variable. La manifestación más temprana es llanto débil o ronco que inicia en la infancia y permanece durante toda la vida.¹⁰ Las lesiones cutáneas aparecen durante los primeros dos años de vida y ocurren en dos etapas que se superponen. La primera etapa, vesículo-erosiva, puede durar hasta el final de la adolescencia. Se caracteriza por vesículas, pústulas, ampollas, erosiones y costras hemorrágicas que al desaparecer dejan cicatrices deprimidas; su topografía habitual es la cara, el tronco y la región distal de las extremidades.² En la segunda etapa, llamada hiperqueratósica, los depósitos aumentan en la dermis, lo que genera engrosamiento de la piel con aspecto céreo y coloración amarillenta.⁵ Se forman pápulas, nódulos y placas en la cara, las axilas y la región escrotal que coalescen y producen infiltración generalizada. De manera paulatina surgen lesiones verrugosas y cicatrices en las superficies extensoras, como los codos, la

región extensora de los antebrazos y las manos. Al final, los pacientes padecen hiperqueratosis generalizada.² Algunos pueden tener umbral alto a la percepción del dolor en las lesiones cutáneas.⁵ En la piel cabelluda puede ocurrir alopecia difusa. Un hallazgo muy característico es la blefarosis moniliforme que son pápulas blanquecinas en el borde libre de los párpados. En la cavidad oral, los depósitos hialinos en la lengua y el frenillo posterior producen que la lengua tenga textura firme y leñosa, así como adherencias al piso de la boca, lo que produce disgeusia, dificultad en el habla y movimientos limitados de la lengua.^{5,11} Otros hallazgos orales son: ulceración de la lengua, pérdida de las papilas gustativas, glositis vesicular y edema transitorio de los labios y la lengua. Las anomalías dentales incluyen hipoplasia o aplasia de los incisivos superiores, premolares, o molares. Algunos pacientes pueden manifestar inflamación recurrente de las glándulas salivales (parótidas y submandibulares) asociada con infecciones de las vías respiratorias superiores.⁵ Asimismo, pueden verse afectadas la faringe, la epiglotis, los pliegues epiglóticos y las cuerdas vocales, lo que ocasiona disfonía, disfagia y de forma ocasional insuficiencia respiratoria.²

Las manifestaciones neurológicas son comunes e incluyen: retraso psicomotor, convulsiones, migraña, pérdida de la memoria, ansiedad, parálisis braquiofacial transitoria y ataques de ira o comportamiento esquizofrénico.¹² La tomografía computada es útil para el diagnóstico y seguimiento porque puede evidenciar calcificaciones intracraneanas, bilaterales, falciformes en el lóbulo temporal y la amígdala a partir de los 10 años de edad.¹² Estas calcificaciones se consideran patognomónicas.

En la histología cutánea en las etapas iniciales pueden encontrarse depósitos amorfos de material hialino eosinófilo pálido en los capilares de la dermis papilar. Las lesiones con mayor

tiempo de evolución muestran hiperqueratosis, papilomatosis con engrosamiento dérmico y haces gruesos y difusos de depósitos hialinos eosinófilos que se distribuyen de forma perpendicular a la unión dermoepidérmica. Los depósitos hialinos pueden rodear a los anexos cutáneos, se tiñen fuertemente con PAS y son resistentes al efecto de la diastasa, lo que indica que hay mucopolisacáridos neutros.² La tinción de azul alciano revela la existencia de ácido hialurónico. Los cambios en el tejido conectivo dérmico son: disminución de las fibras de colágeno y elastina dentro de las masas hialinas con fibras de colágeno que ingresan a los depósitos desde la periferia. No hay anomalías en el tejido celular subcutáneo.² La lipoidoproteínosis tiene hallazgos clínicos e histológicos muy característicos que facilitan el diagnóstico. Los principales diagnósticos diferenciales incluyen otras dermatosis por depósito, como: xantomatosis, amiloidosis, protoporfiria eritropoyética, colesterosis extracelular, mucinosis papular, mixedema y coloide miliar.²

Hasta la fecha no hay tratamiento efectivo disponible contra esta genodermatosis y en la bibliografía médica no hay series de casos con suficientes pacientes que comparen las distintas opciones terapéuticas. Los medicamentos que se han prescrito por vía sistémica incluyen: dimetilsulfóxido, D-penicilamina, retinoides y esteroides; las respuestas terapéuticas han sido variables.^{13,14} Se han propuesto algunos tratamientos locales contra las lesiones faciales: dermoabrasión, quimioexfoliación, blefaroplastia, láser ablativo de CO₂, Er-YAG y radiofrecuencia no ablativa. **Cuadro 2**

La enfermedad progresa lentamente, los pacientes tienen expectativa de vida similar a la de la población general sin mayor riesgo de malignidad. Las tasas de mortalidad infantil pueden ser más altas que el promedio, posiblemente por insuficiencia respiratoria. En la edad adulta pue-

Cuadro 2. Tratamientos prescritos en lipoidoproteínosis (continúa en la siguiente página)

Fármaco	Autor/año	Tratamiento	Número de pacientes	Edad	Dosis	Duración/ seguimiento del tratamiento	Efectos adversos	Evolución	Cambios histológicos posttratamiento
Agente lipotrópico	Tompkins y col. ¹⁵ 1954	Agente lipotrópico: lipocaico	2	P1: 32 P2: 33	P1: 24 mg P2: 10 mg	P1: 20 meses P2: ingesta intermitente por 9 años (7 meses, 8 meses y 2 años)	No reportados P2: diarrea	P1: disminución de las placas, nódulos en cara y labios, piel más suave y flexible. P2: mejoría parcial de lesiones cutáneas pero mayor cambio en lesiones orales	P2: biopsia de faringe sin cambios
	Wong y col. ¹⁶ 1988	Dimetilsulfóxido	1	41	40-60 mg/kg/día	3 años	Halitosis olor ajo	Desaparición de las pápulas palpebrales, mejoría en: lesiones cutáneas, ronquera y función esofágica	
Quelantes	Kaya y col. ¹⁴ 2002	D-penicilamina	1	13	600 mg/día	2 años		Mejoría en el prurito, la inducción de la piel y la ronquera	
	Gruber y col. ¹⁷ 1996	Etretinato	2	P1: 36 P2: 40	P1: 0.75-1 mg/kg/día P2: 0.5-1 mg/kg/día	6 meses		Mejoría en lesiones verrugosas, mayor elasticidad cutánea. P1: Recaída a los 2 meses de suspender tratamiento	
Retinoides	Toosi y Ehsani ¹⁸ 2009	Acitretina	1	3	0.5 mg/kg/día	1 año		Mejoría en la ronquera pero ligera reducción en la aparición de nuevas lesiones cutáneas	
	Akoglu y col. ¹⁹ 2011	Adultos: Acitretina	Adultos : 2	P1: 37 P2: 39	Adultos: 0.3 mg/kg/día	P1: 11 meses y 1.5 años P2: 16 meses		P1: Mejoría de lesiones, al suspender tratamiento recaída. P2: Reparación de lesiones cutáneas	P1: Disminución de hiperqueratosis. Hialinosis sin cambios
	Gündüz y col. ²⁰ 2012	Acitretina	1	21	0.5 mg/kg/día	6 meses		Placas menos induradas Mejoría de disfonía Recaída al año	No reportados

Cuadro 2. Tratamientos prescritos en lipoidoproteínosis (continúa en la siguiente página)

Fármaco	Autor/año	Tratamiento	Número de pacientes	Edad	Dosis	Duración/seguimiento del tratamiento	Efectos adversos	Evolución	Cambios histológicos postratamiento
Retinoides	Dertlioglu y col. ²¹ 2014	Acitretina	10	2-20	0.5 mg/kg/día	2 años y en curso		Disminución de -Placas y pápulas: 7 P -Disfonía 7 P -Lesiones vesiculosas 3 P -Úlceras orales 3 P Persistencia de lesiones orales y cutáneas: 3 P	2P disminución en hiperqueratosis. Hialinosis sin modificación
	Bakry y col. ¹³ 2014	Acitretina	1	2 y 4	0.5 mg/kg/día	1 año	No reportados	Mejoría lesiones cutáneas, cavidad oral y disfonía	
	Luo y col. ²² 2016	Acitretina	2	P1: 10 P2: 8	0.5 mg/kg/día	6 meses	Sequedad de labios y boca, piel escamosa	Alivio de la ronquera. Sin alivio de las lesiones cutáneas. Recidiva a los 2 meses de suspender tratamiento	
	Camevale y col. ²³ 2017	Acitretina	1	17	0.5 mg/kg/día	6 meses	Suspendió tratamiento por desarrollo de granulomas piógenos	Mejoría en blefaritis moniliforme, engrosamiento de la piel, lesiones verrugosas y disfonía	
Esteroides	Akoglu y col. ¹⁹ 2011	Niños: emolientes y esteroides tópicos	Niños: 2	P1: 11 P2: 8	Cantidad tópica no especificada	No lo menciona		No lo menciona	
	Zhang y col. ²⁴ 2014	Glucocorticoides	1	12	1 mL betametasona lesiones orales Hidrocortisona 20-25 mg/m ² sc	Betametasona mensual por 6 meses y bimensual por 6 meses Hidrocortisona cada 3 días por 2 años	No se observaron	Mejoría en lesiones cutáneas, ronquera y rigidez	

Cuadro 2. Tratamientos prescritos en lipoideproteínosis (continuación)

Fármaco	Autor/año	Tratamiento	Número de pacientes	Edad	Dosis	Duración/seguimiento del tratamiento	Efectos adversos	Evolución	Cambios histológicos postratamiento
Dermoabrasión: química, criocirugía, láser	Buchan y col. ²⁵ 1974	Dermoabrasión, <i>peeling</i> y blefaroplastia		16	<i>Peeling</i> con Fenol al 80%	18 meses		Cara: Mejoría parcial cosmética	
	Shirani ²⁷	Criocirugía en área de labios	1	24	2 sesiones de N ₂ O a -63°C por 1 minuto	1 año		Tratamiento para zona de labios y lesiones orales	
	Rosenthal ²⁶ 1997	Láser de dióxido de carbono en blefarosis moniliforme	1	21	Láser LX20SP a 1-2 W de potencia	1 sesión	Hematomas y edema postratamiento	Mejoría cosmética de blefarosis moniliforme	
	Çaliskan y col. ²⁸ 2015	Láser Er-YAG	4	P1: 25 P2: 23 P3: 16 P4: 20	Pulsos de 100 ms en frecuencia de 4-15 j/cm ²	P1 y P2: 2 sesiones en 24 meses P3 y P4: 1 sesión en 14 meses		En cara y párpados mejoría de las lesiones desfigurantes y cicatrices	
	Madura y col. ²⁹ 2018	Láser CO ₂ fraccional y radiofrecuencia no ablativa	1	19	Láser CO ₂ : Pulsos de 40 mJ	8 meses Láser CO ₂ : 4 sesiones Radiofrecuencia: 6 sesiones	Sin estudio	Cara en cicatrices faciales, mejoría clínica y estética	

P: paciente.

de requerirse traqueotomía, pues los pacientes tienen mayor riesgo de obstrucción laríngea.²

CONCLUSIONES

La lipoidoproteínosis es un trastorno por depósito de material hialino eosinófilo PAS positivo que se asienta en diferentes órganos. Las lesiones cutáneas orientan al diagnóstico. Es una enfermedad rara y poco prevalente en nuestra población. El diagnóstico histológico es una gran herramienta. El diagnóstico molecular permite precisar la mutación específica.

REFERENCIAS

- Phung TL, Wright TS, Pourciau VY, Smoller BR. Deposition disorders. *Pediatric Dermatopathology*. 1st ed. Switzerland: Springer International Publishing; 2017. Chapter 16, Deposition diseases; p. 317-345.
- Touart DM, Sau P. Cutaneous deposition diseases: part I. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39: 149-171. Erratum in: *J Am Acad Dermatol* 1998; 39: 1042. doi. 10.1016/s0190-9622(98)70069-6.
- Urbach E, Wieth C. Lipoidosis cutis et mucosae. *Virchows Arch Pathol Anat Physiol* 1929; 273: 285-319. doi. 10.1007/BF02158983.
- Heyl T. Genealogical study of lipoid proteinosis in South Africa. *Br J Dermatol* 1970; 83 (3): 338-40. doi. 10.1111/j.1365-2133.1970.tb15712.x.
- Van Hougenhouck-Tulleken W, Chan I, Hamada T, Thornton H, et al. Clinical and molecular characterization of lipoid proteinosis in Namaqualand, South Africa *Br J Dermatol* 2004; 151: 413-423. doi. 10.1111/j.1365-2133.2004.06076.x.
- Hofer PA. Urbach-Wiethe disease (lipoglycoproteinosis; lipoid proteinosis, hyalinosis cutis et mucosae). A clinico-genetic study of 14 families from northern Sweden. *Hereditas* 1974; 77 (2): 209-218. doi. 10.1111/j.1601-5223.1974.tb00934.x.
- Hamada T, McLean WH, Ramsay M, Ashton G, et al. Lipoid proteinosis maps to 1q21 and is caused by mutations in the extracellular matrix protein 1 gene (ECM1). *Hum Mol Genet* 2002; 11 (7): 833-840. doi. 10.1093/hmg/11.7.833.
- Chan I, Liu L, Hamada T, Sethuraman G, et al. The molecular basis of lipoid proteinosis: mutations in extracellular matrix protein 1. *Exp Dermatol* 2007; 16 (11): 881-890. doi. 10.1111/j.1600-0625.2007.00608.x.
- Chan I. The role of extracellular matrix protein 1 in human skin. *Clin Exp Dermatol* 2004; 29 (1): 52-56. doi. 10.1111/j.1365-2230.2004.01440.x.
- Nanda A, Alsaleh QA, Al-Sabah H, Ali AM, et al. Lipoid proteinosis: report of four siblings and brief review of the literature. *Pediatr Dermatol* 2001; 18 (1): 21-26. doi. 10.1046/j.1525-1470.2001.018001021.x.
- Aroni K, Lazaris AC, Papadimitriou K, Paraskevaki H, et al. Lipoid proteinosis of the oral mucosa: case report and review of the literature. *Pathol Res Pract* 1998; 194 (12): 855-859. doi. 10.1016/S0344-0338(98)80088-5.
- Mcgrath JA. Lipoid proteinosis. *Handb Clin Neurol* 2015; 132: 317-322. doi. 10.1016/B978-0-444-62702-5.00023-8.
- Bakry OA, Samaka RM, Houla NS, Basha MA. Two Egyptian cases of lipoid proteinosis successfully treated with acitretin. *J Dermatol Case Rep* 2014; 8 (1): 29-34. doi. 10.3315/jdcrr.2014.1168.
- Kaya TI, Kokturk A, Tursen U, Ikizoglu G, et al. D-penicillamine treatment for lipoid proteinosis. *Pediatr Dermatol* 2002; 19 (4): 359-362. doi. 10.1046/j.1525-1470.2002.00104.x.
- Tompkins J, Wenstein IM. Lipoid proteinosis: two case reports including liver biopsies, special blood lipid analyses, and treatment with a lipotropic agent. *Ann Intern Med* 1954; 41 (1): 163-71. doi. 10.7326/0003-4819-41-1-163.
- Wong CK, Lin CS. Remarkable response of lipoid proteinosis to oral dimethyl sulphoxide. *Br J Dermatol*. 1988; 119(4):541-544. doi. 10.1111/j.1365-2133.1988.tb03260.x.
- Gruber F, Manestar D, Stasic A, Grgurevic Z. Treatment of lipoid proteinosis with etretinate. *Acta Derm Venereol* 1996; 76 (2): 154-155. doi. 10.2340/0001555576154155.
- Toosi S, Ehsani AH. Treatment of lipoid proteinosis with acitretin: a case report. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23 (4): 482-483. doi. 10.1111/j.1468-3083.2008.02928.x.
- Akoglu G, Karaduman A, Ergin S, Erkin G, et al. Clinical and histopathological response to acitretin therapy in lipoid proteinosis. *J Dermatolog Treat* 2011; 22 (3): 178-183. doi. 10.3109/09546631003639407.
- Gündüz O, Sahiner N, Atasoy P, Senyücel C. Acitretin treatment for lipoid proteinosis. *Case Rep Dermatol Med* 2012; 2012: 324506. doi. 10.1155/2012/324506.
- Dertlioğlu SB, Çalık M, Çiçek D. Demographic, clinical, and radiologic signs and treatment responses of lipoid proteinosis patients: a 10-case series from Şanlıurfa. *Int J Dermatol* 2014; 53 (4): 516-523. doi. 10.1111/ijd.12254.
- Luo XY, Li Q, Tan Q, Yang H, et al. Treatment of lipoid proteinosis with acitretin in two patients from two unrelated Chinese families with novel nonsense mutations of the ECM1 gene. *J Dermatol* 2016; 43 (7): 804-807. doi. 10.1111/1346-8138.13261.
- Carnevale C, Castiglia D, Diociaiuti A, Proto V, et al. Lipoid proteinosis: A previously unrecognized mutation and therapeutic response to acitretin. *Acta Derm Venereol* 2017; 97 (10): 1249-1251. doi. 10.2340/00015555-2752.
- Zhang R, Liu Y, Xue Y, Wang Y, et al. Treatment of lipoid proteinosis due to the p.C220G mutation in ECM1, a major

- allele in Chinese patients. *J Transl Med* 2014; 12: 85. doi. 10.1186/1479-5876-12-85.
25. Buchan NG, Kemble JV. Successful surgical treatment of lipoid proteinosis. *Br J Dermatol* 1974; 90 (5): 561-566. doi. 10.1111/j.1365-2133.1974.tb06453.x.
26. Rosenthal G, Lifshitz T, Monos T, Kachco L, et al. Carbon dioxide laser treatment for lipoid proteinosis (Urbach-Wiethe syndrome) involving the eyelids. *Br J Ophthalmol* 1997; 81 (3): 253. doi. 10.1136/bjo.81.3.252b.
27. Shirani AM. Cryosurgery (N2O) Application to Remove Lip Lesions of Lipoid Proteinosis Syndrome: A Case Report. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects*. 2008;2(2):68-70. doi. 10.5681/joddd.2008.014.
28. Çalışkan E, Açıkgöz G, Tunca M, Koç E, et al. Treatment of lipoid proteinosis with ablative Er:YAG laser resurfacing. *Dermatol Ther* 2015; 28 (5): 291-295. doi. 10.1111/dth.12247.
29. Madura C, Priya A, Chandrashekar BS. Lipoid proteinosis: skin resurfacing with combination of fractional CO2 and non-ablative radio frequency: A rare case report. *J Cutan Aesthet Surg* 2018; 11 (2): 91-94. doi. 10.4103/JCAS. JCAS_29_18.

