

<https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v66i6.8312>

Síndrome de fibromatosis hialina, enfermedad muy poco frecuente con manifestaciones dermatológicas

Hyaline fibromatosis syndrome, a very infrequent disease with dermatological manifestations.

Luz María Sánchez-Sánchez,¹ Josefina Navarrete-Solís,² Beatriz De la Fuente-Cortez³

Resumen

ANTECEDENTES: El síndrome de fibromatosis hialina es una enfermedad genética muy poco frecuente que se caracteriza por lesiones nodulares-papulares en la piel y las articulaciones debido a depósitos hialinos. El diagnóstico se establece mediante hallazgos clínicos, biopsia de piel en la que se identifica la acumulación de material hialino y se confirma con el análisis molecular del gen ANTXR2.

CASO CLÍNICO: Paciente masculino de 3 años, hijo de padres jóvenes no consanguíneos del estado de Hidalgo, México, con lesiones papulares aperladas en la piel y las mucosas, así como nódulos en las articulaciones que limitaban su movilidad. Se confirmó el diagnóstico por biopsia de piel y mediante análisis molecular del gen ANTXR2 que reportó mutación c.1069del p.(Ala357Profs*52) homocigoto, patogénica del síndrome de fibromatosis hialina. El estudio de la familia no documentó consanguinidad; sin embargo, por ser homocigoto de una enfermedad sumamente rara es probable que sí haya algún nexo de consanguinidad.

CONCLUSIONES: Se comunica el caso de esta enfermedad genética rara que tiene manifestaciones cutáneas y articulares importantes, confirmando el diagnóstico por estudio del gen ANTXR2. En nuestro conocimiento, es el segundo caso reportado en México, pero el primero en el que se confirma la enfermedad por estudio molecular genético.

PALABRAS CLAVE: Síndrome de fibromatosis hialina; consanguinidad; mutación; biopsia.

Abstract

BACKGROUND: Hyaline fibromatosis syndrome is an ultra-rare genetic disorder characterized by nodular and papular lesions in skin and joints due to hyaline deposits. The diagnosis is done by clinical findings, skin biopsy with accumulation of hyaline material and confirmed by molecular analysis of the ANTXR2 gene.

CLINICAL CASE: A 3-year-old male patient, son of a young non-consanguineous couple from the state of Hidalgo, Mexico, with pearly papular lesions of the skin and mucosa, as well as nodules in joints limiting mobility. The diagnosis was confirmed by skin biopsy and molecular analysis of the ANTXR2 gene that reported a homozygous c.1069del p.(Ala357Profs*52) mutation, pathogenic of hyaline fibromatosis syndrome. The study of the family did not reveal consanguinity; however, it is a rare disease, the parents are from a small community, so it is likely that there is a consanguineous background of the parents.

CONCLUSIONS: We present a case of this rare genetic disease that has important skin and joint manifestations, confirming the diagnosis by mutation of the ANTXR2 gene. To our knowledge, this is the second case reported in Mexico but the first in which the disease was confirmed by molecular study where a pathogenic mutation of hyaline fibromatosis syndrome was identified.

KEYWORDS: Hyaline fibromatosis syndrome; Consanguinity; Mutation; Biopsy.

¹ Pediatra, práctica privada Kids Doctor.

² Dermatóloga, Hospital de Especialidades UMAE núm. 25. Monterrey, Nuevo León, México.

³ Genetista, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, Nuevo León, México. Práctica privada Kids Doctor.

Recibido: noviembre 2021

Aceptado: enero 2022

Correspondencia

Josefina Navarrete Solís
dra.josefina.navarrete@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Sánchez-Sánchez LM, Navarrete-Solís J, De la Fuente-Cortez B. Síndrome de fibromatosis hialina, enfermedad muy poco frecuente con manifestaciones dermatológicas. Dermatol Rev Mex 2022; 66 (6): 720-726.

ANTECEDENTES

El síndrome de fibromatosis hialina es una enfermedad genética autosómica recesiva ultrarrara.^{1,2} Anteriormente se dividía en hialinosis sistémica infantil y fibromatosis hialina juvenil, pero desde 2009 el término fue unificado a síndrome de fibromatosis hialina, ya que se consideró que se trataba de una sola enfermedad con diferente severidad.³ Como parte de este concepto, los pacientes pueden tener una expresión temprana de la enfermedad, altamente incapacitante y letal, o pueden tener síntomas menos intensos que aparecen en la edad adulta.

Una característica común de esta enfermedad es la aparición de lesiones papulares y nodulares en la piel, hipertrofia gingival y síntomas osteoarticulares que limitan la función. A esto se añade el daño sistémico que puede repercutir en la calidad y expectativa de vida de los pacientes.⁴

Las lesiones tisulares se deben al acúmulo de material hialino y ciertas metaloproteinasas y proteoglicanos en la dermis papilar y reticular y en las mucosas, lo que ocasiona lesiones papulares y nodulares, así como depósitos hialinos en diversos órganos y tejidos. También pueden aparecer lesiones nodulares y rigidez en las articulaciones que ocasionan dolor y llevan al confinamiento de los pacientes a una cama o silla de ruedas. Neurológicamente los pacientes no tienen daño alguno.^{5,6}

El diagnóstico de síndrome de fibromatosis hialina se establece mediante hallazgos clínicos, con apoyo del examen histopatológico de tejido cutáneo o intestinal en el que se identifica la acumulación de material hialino y se confirma con el análisis molecular del gen ANTXR2 (único gen identificado, hasta hoy, asociado con la enfermedad).^{7,8,9}

Se han descrito en el mundo aproximadamente 170 casos de síndrome de fibromatosis hialina,

de los cuales sólo 70 son de la forma infantil severa. En México se describió un caso clínico en la revista Acta Pediátrica de México en 2019;¹⁰ sin embargo, no se le realizó estudio genético. Éste sería el segundo caso reportado en nuestro país.

En este reporte comunicamos el caso de un niño con características clínicas de síndrome de fibromatosis hialina que fue confirmado por biopsia de piel y estudio molecular donde se identificó una mutación del gen ANTXR2 patogénica de la enfermedad.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 3 años 10 meses de edad, procedente de una pequeña comunidad del estado de Hidalgo, México, hijo de padres no consanguíneos de 25 años. Producto de la primera gestación de madre de 22 años, cursó con amenazas de aborto durante todo el embarazo que se manejó con reposo. Culminó en cesárea de término obteniendo un recién nacido masculino con peso de 2600 gramos, sin complicaciones, egresado junto con la madre.

La madre del paciente refirió el inicio del padecimiento a los 2 meses de edad al notar nódulos en la cabeza, el cuello, los pabellones auriculares, las articulaciones, el tórax y la espalda, además de rigidez articular. Posteriormente aparecieron lesiones papulares descamativas en el cuello y la cabeza, y nodulaciones en los labios, así como hipertrofia gingival. Los nódulos incrementaron su volumen con el tiempo y algunos de ellos mostraron secreción purulenta. Las lesiones cutáneas y articulares se muestran en las **Figuras 1 a 3**.

Lo anterior asociado con diarreas frecuentes y retraso en el crecimiento, contracturas articulares, dolor a la movilización, sin retraso mental. Lenguaje adecuado para su edad, pero con difícil pronunciación por las lesiones en la boca.



Figura 1. Lesiones en los labios y las encías que infiltran hasta la nariz. Lesiones papulares y nodulares en los pabellones auriculares y la piel cabelluda; nódulos en la espalda y los codos.

Se realizó biopsia de piel de cuello que reportó hialinización de la colágena y mastocitos. La



Figura 2. Lesiones nodulares en las articulaciones.

biometría hemática y el perfil bioquímico fueron normales; colesterol y triglicéridos normales. El estudio molecular reveló la mutación en el gen *ANTXR2* c.1069del p.(Ala357Profs*52) homocigoto. Ésta es una mutación patogénica de síndrome de fibromatosis hialina. Se realizó estudio genético a la madre, quien es portadora de la misma mutación. El padre no aceptó realizarse el estudio genético.



Figura 3. Fenotipo del paciente que muestra facies infiltrada; lesiones orales que impiden cerrar la boca, rigidez articular, nódulos, lesiones cutáneas, bajo peso y talla para la edad.

El paciente fue referido a genética, donde se realizó el árbol genealógico con los datos que proporcionó la madre y no pudo documentarse consanguinidad; sin embargo, por ser homocigoto de una enfermedad sumamente rara, y por ser de una comunidad pequeña, es probable que sí haya algún nexo de consanguinidad de los padres. **Figura 4**

DISCUSIÓN

El síndrome de fibromatosis hialina es una enfermedad genética sumamente rara que se hereda de forma autosómica recesiva.^{1,2} En la bibliografía se han documentado alrededor de 170 casos, de los que aproximadamente 70

corresponden a la forma infantil, antes llamada hialinosis sistémica infantil.^{3,4} En Latinoamérica se han reportado aproximadamente 18 casos, la mayoría en Brasil, también en Argentina y Colombia, y éste sería el segundo caso reportado en México.^{5,10,11}

El término síndrome de fibromatosis hialina fue propuesto por Nofal y colaboradores en 2009 para agrupar el síndrome de hialinosis sistémica infantil y la fibromatosis hialina juvenil en una sola entidad clínica.³ Esto se basó en dos aspectos claves; el primero es que ambas enfermedades tienen el mismo origen genético con mutaciones en el gen ANTRX2, y en segundo lugar, porque existe dificultad para clasificar a

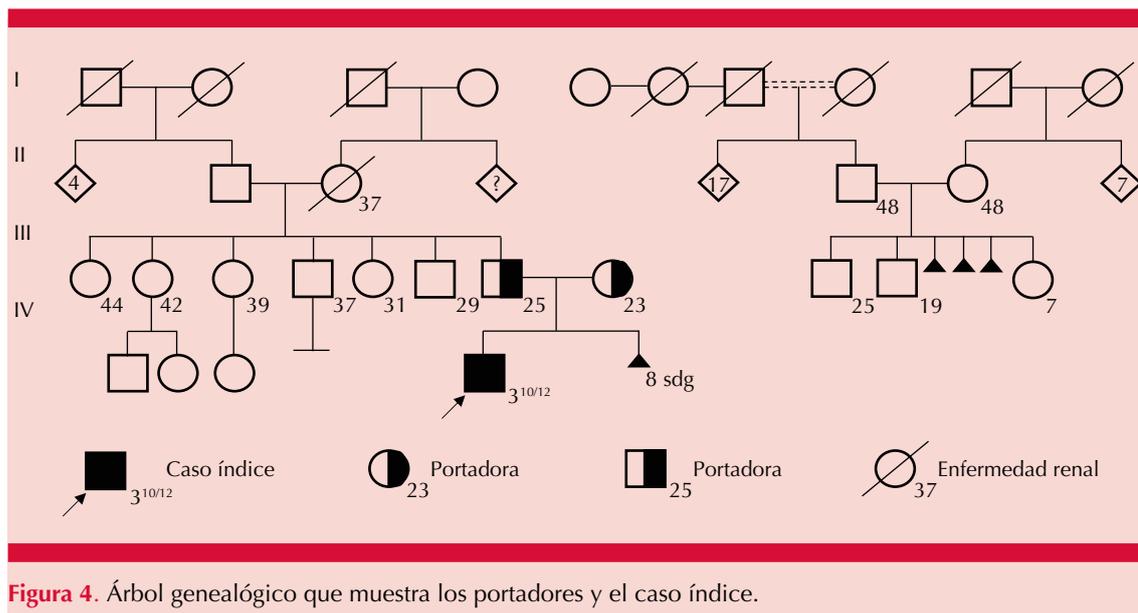


Figura 4. Árbol genealógico que muestra los portadores y el caso índice.

un paciente en uno u otro síndrome, ya que en ocasiones los criterios clínicos, histopatológicos y genéticos se superponen. Además, el término hialinosis sistémica no se utiliza puesto que se excluirían los casos de enfermedad localizada. Así que el término síndrome de fibromatosis hialina se refiere a todo el espectro clínico de esta enfermedad, proponiendo, además, clasificarla en grados: leve, moderado y grave, y posteriormente, Denadai y su grupo agregaron a la clasificación la forma letal.¹² El grado leve corresponde a los pacientes con hiperplasia gingival y afectación cutánea; el grado moderado, a los que también tienen daño articular o lesiones óseas; el grado grave incluye a los pacientes que tienen también daño en otros órganos y muestran síntomas como diarreas persistentes e infecciones pulmonares de repetición; y la forma letal describe a los pacientes con insuficiencia orgánica o septicemia.^{3,12}

Los niños con síndrome de fibromatosis hialina pueden manifestar signos desde el nacimiento, dentro de los primeros meses o años de vida, especialmente antes del cuarto año. Las manifes-

taciones se caracterizan por lesiones papulares de aspecto aperlado en la piel que pueden llegar a supurar, así como nódulos de diversos tamaños en la región auricular, la piel cabelluda, la región perianal, la espalda y las articulaciones.^{2,4,5} Los pacientes muestran hiperplasia gingival y nódulos en los labios que en ocasiones pueden dificultar el lenguaje y la alimentación. Los pacientes pueden tener retraso en el crecimiento e infecciones recurrentes, así como diarreas frecuentes. La afectación articular suele ser progresiva y simétrica en las extremidades, limitando la movilidad y condenando a los pacientes a la rigidez articular y a la larga a la postración. Los pacientes con síndrome de fibromatosis hialina tienen un neurodesarrollo normal. Los niños con la forma grave de la enfermedad suelen tener una muerte temprana debido a las infecciones, diarreas y malabsorción intestinal que también los llevan a la desnutrición.^{2,4,5,10,11} El caso que comunicamos en este trabajo corresponde a la forma grave de la enfermedad.

Este trastorno genético se debe a la mutación del gen *ANTXR2* (*anthrax toxin receptor-2*),

también conocido como CMG2 (*capillary morphogenesis gene2*), localizado en el cromosoma 4q21. Este gen codifica una proteína que desempeña un papel esencial durante la formación de la matriz de colágeno extracelular y la morfogénesis capilar. Se considera que los síntomas de la enfermedad son consecuencia de la acumulación perivascular de material hialino en los diversos órganos afectados.^{6,7,13} El estudio histopatológico de las lesiones cutáneas por lo general reporta depósitos hialinos en la dermis papilar y reticular.

Se han descrito cerca de 50 variantes patogénicas del gen y en aproximadamente el 80% de los casos los genotipos son homocigotos. Los *puntos calientes* de mutación o sitios recurrentes mutados (*hotspot*) se encuentran en el dominio vWA del exón 13, donde c.1073dup y c.1074del son las mutaciones más frecuentes.^{14,15}

En este caso se confirmó el diagnóstico por biopsia de piel y mediante análisis molecular del gen ANTXR2 que reportó mutación c.1069del p.(Ala357Profs*52) homocigoto, patogénica del síndrome de fibromatosis hialina. La madre es portadora de la mutación y el padre no aceptó realizarse el estudio molecular, pero seguramente también es portador, ya que es una enfermedad genética recesiva. El estudio de la familia no documentó consanguinidad; sin embargo, por ser homocigoto de una enfermedad sumamente rara, y por ser de una comunidad pequeña, es probable que sí haya algún nexo de consanguinidad.

No existe un tratamiento específico contra esta enfermedad. El tratamiento es paliativo y consiste en la resección quirúrgica de las lesiones nodulares y en algunas ocasiones se han administrado esteroides con resultados poco satisfactorios.^{16,17} Otros reportan el uso de láser diodo para tratar las lesiones en los labios y las encías.¹⁸ Sin embargo, las lesiones tienden a recidivar.¹⁹

La terapia física y nutricional es necesaria para minimizar las repercusiones articulares, musculares y nutricionales de la enfermedad. Es importante recalcar que la capacidad intelectual de estos pacientes es normal. El consejo genético y el manejo multidisciplinario son fundamentales.

Hasta nuestro conocimiento éste es el segundo caso que se reporta en México de síndrome de fibromatosis hialina que anteriormente se denominaba hialinosis sistémica infantil, pero es el primero que cuenta con estudio molecular que confirma la mutación en el gen ANTXR2.

REFERENCIAS

1. Shin HT, Paller A, Hoganson G, Willner JP, et al. Infantile systemic hyalinosis. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50 (2 Suppl): S61-4. [https://doi.org/10.1016/S0190-9622\(03\)02798-1](https://doi.org/10.1016/S0190-9622(03)02798-1).
2. Prabhas PG, et al. Infantile systemic hyalinosis. *Indian Pediatr* 2012; 49: 62-63.
3. Nofal A, Sanad M, Assaf M, Nofal E, et al. Juvenile hyaline fibromatosis and infantile systemic hyalinosis: a unifying term and a proposed grading system. *J Am Acad Dermatol* 2009; 61 (4): 695-700. doi: 10.1016/j.jaad.2009.01.039.
4. Krishnamurthy J, et al. Juvenile hyaline fibromatosis. *Indian J Dermatol* 2011; 56 (6): 731-3. doi: 10.4103/0019-5154.91840.
5. Marques SA, Stolf HO, Polizel JO, Munhoz T, Brandão MC, Marques ME. Hyaline fibromatosis syndrome: cutaneous manifestations. *An Bras Dermatol* 2016; 91 (2): 226-9. doi: 10.1590/abd1806-4841.20163799.
6. Tzellos TG, Batzios P, Dionyssopoulos A, Karakukakis G, et al. Differential expression of matrix metalloproteinases and proteoglycans in juvenile hyaline fibromatosis. *J Dermatol Sci* 2011; 61: 94-100. doi: 10.1016/j.jdermsci.2010.12.002.
7. Rahman N, Rahman N, Dunstan M, Teare MD, Hanks S, Edkins SJ, Hughes J, Bignell GR, et al. The gene for juvenile hyaline fibromatosis maps to chromosome 4q21. *Am J Hum Genet* 2002; 71 (4): 975-80. doi: 10.1086/342776.
8. Youssefian L, Vahidnezhad, H., Touati, A, Ziaee V, et al. The genetic basis of hyaline fibromatosis syndrome in patients from a consanguineous background: a case series. *BMC Med Genet* 2018; 18 (87): 1-5. <https://doi.org/10.1186/s12881-018-0581-1>.
9. Haidar Z, Temanni R, Chouery E, Jithesh P, et al. Diagnosis implications of the whole genome sequencing in a large Lebanese family with hyaline fibromatosis syndrome. *BMC Genet* 2017; 18 (3): 1-13. doi: 10.1186/s12863-017-0471-0.

10. Cervera-Gaviria M, García-Sánchez J, Juárez-Vignon WJJ, Legorreta-Ramírez BGL. Síndrome de fibromatosis hialina: reporte de un caso y revisión bibliográfica. *Acta Pediatr Mex* 2019; 40 (5): 274-281.
11. Rangel-Rivera D, Mendoza-Rojas VC, Uribe-Pérez CJ, Contreras-García GA. Síndrome de fibromatosis hialina: reporte de dos casos de una misma familia. *Arch Argent Pediatr* 2015; 113 (5): 264-7. <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2015.e264>.
12. Denadai R, Raposo-Amaral CE, Bertola D, Kim C, et al. Identification of 2 novel ANTXR2 mutations in patients with hyaline fibromatosis syndrome and proposal of a modified grading system. *Am J Med Genet A* 2012; 158A (4): 732-42. doi: 10.1002/ajmg.a.35228.
13. Bürgi J, Kunz B, Abrami L, Deuquet J, Piersigilli A, Scholl-Bürgi S, Lausch E, Unger S, et al. CMG2/ANTXR2 regulates extracellular collagen VI which accumulates in hyaline fibromatosis syndrome. *Nat Commun* 2017; 8: 15861. <https://doi.org/10.1038/ncomms15861>.
14. Casas-Alba D, Martínez-Monseny A, Pino-Ramírez RM, Alsina L, Castejón E, Navarro-Vilarrubí S, Pérez-Dueñas B, Serrano M, Palau F, García-Alix A. Hyaline fibromatosis syndrome: Clinical update and phenotype-genotype correlations. *Hum Mutat* 2018; 39 (12): 1752-1763. <https://doi.org/10.1002/humu.23638>.
15. Cozma C, Hovakimyan M, Luraşcu MI, Makhseed N, Selim LA, et al. Genetic, clinical and biochemical characterization of a large cohort of patients with hyaline fibromatosis syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2019; 14 (1): 209. <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1183-5>.
16. Costa de Oliveira-Lyra A, Monte-Razo L, Ribeiro-Estrella R, Pantaleão L. Juvenile hyaline fibromatosis: an unusual clinical presentation. *Dermatol Online J* 2019; 25 (7): 13030/qt75082292.
17. Braizat O, Badran S, Hammouda A. Juvenile hyaline fibromatosis: literature review and a case treated with surgical excision and corticosteroid. *Cureus* 2020; 12 (10): e10823. doi: 10.7759/cureus.10823.
18. Fekrazad R, Fazilat F, Kalhori KA, Hakimiha N, Amirmoini M, Nikhalat Jahromi M. Juvenile hyaline fibromatosis management with a diode laser: a rare case report. *J Lasers Med Sci* 2020; 11 (1): 104-107.
19. Rashmi MV, Geetha JP, Srinivas A, Niranjana MB, Kodandswamy C. Juvenile hyaline fibromatosis (JHF): A rare case with recurrence. *J Clin Diagn Res* 2014; 8 (2): 161-2. doi: 10.7860/JCDR/2014/7637.4043.

AVISO IMPORTANTE

Ahora puede descargar la aplicación de **Dermatología Revista Mexicana**. Para consultar el texto completo de los artículos deberá registrarse una sola vez con su correo electrónico, crear una contraseña, indicar su nombre completo y especialidad. Esta información es indispensable para saber qué consulta y cuáles son sus intereses y poder en el futuro inmediato satisfacer sus necesidades de información.

La aplicación está disponible para Android o iPhone.

