

# Lipoidoproteinos y cáncer de cuello uterino. Reporte de caso

## Lipoidoproteinos and cervical cancer. Case report

José R. Urdaneta<sup>1,2\*</sup>, Mayerlim Medina<sup>1,2</sup>, Zoila Romero<sup>1,2</sup>, Clímaco Cano<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Universidad del Zulia, Venezuela

<sup>2</sup> Centro de Investigaciones Endocrino Metabólicas Dr. Félix Gómez, Venezuela

\*doctorjrurum@hotmail.com



**Recibido:** 20 de septiembre de 2021

**Aceptado:** 15 de noviembre de 2021

### Resumen

La lipoidoproteinos (LP) es una genodermatosis rara, de herencia autosómica recesiva, que se caracteriza por el depósito de un material hialino eosinófilo PAS positivo, diastasa resistente a nivel de la piel, mucosas y órganos internos; de la cual existen aproximadamente 300 - 500 casos publicados en la literatura. Aunque su pronóstico es generalmente benigno y no se ha informado de una correlación entre el aumento de la incidencia de cáncer y la LP; la expresión de proteína de matriz extracelular-1 (ECM1) se ha vinculado con aspectos de malignidad, encontrándose precisamente en el gen que codifica esta proteína la alteración genética que origina la LP. Se presenta un caso de cáncer de cuello uterino en paciente con esta rara condición.

**Palabras clave:** .

### Abstract

*Lipoidoproteinos (LP) is a rare genodermatosis, of autosomal recessive inheritance, characterized by the deposit of a PAS-positive eosinophilic hyaline material, resistant diastase at the level of the skin, mucosa and internal organs; of which there are approximately 300 - 500 cases published in the literature. Although its prognosis is generally benign and a correlation between increased cancer incidence and LP has not been reported; the expression of extracellular matrix protein-1 (ECM1) has been associated with aspects of malignancy, the genetic alteration that causes LP is found precisely in the gene that encodes this protein. A case of cervical cancer is presented in a patient with this rare condition*

**Key words:** .

### 1 Introducción

El cáncer de cuello uterino (CCU) sigue siendo un problema de salud pública, según estimaciones de la Organización Mundial de la Salud,<sup>1</sup> para el año 2020 más de 340.000 mujeres en todo el mundo fallecieron debido a esta causa; representando la cuarta causa principal de mortalidad relacionada con el cáncer en mujeres en general y la segunda entre las menores de 50 años.<sup>2</sup> El virus del papiloma humano (VPH) es el principal factor etiológico de la carcinogénesis cervical, puesto que produce daño en el ADN, anomalías del centrosoma, cambios epigenéticos y metilación del ADN; sin embargo, puede estar asociado a otras causas.<sup>3,4</sup>

Por su parte, la Lipoproteinos (LP) o Síndrome de Urbach-Wiethe (hialinosis cutis et mucosae; CIE-10: E78.8; Online Mendelian Inheritance in Man, 247100; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>), es una rara condición autosómica recesiva caracterizada por depósitos de tipo hialino en piel, membranas mucosas y otras partes del

cuerpo;<sup>5</sup> la cual fue descrita por primera vez desde 1929 por los médicos austriacos Erich Urbach y Camillo Wiethe, dermatólogo y otorrinolaringólogo respectivamente.<sup>6</sup>

Aunque es poco común y sólo han sido informados en la literatura médica entre 300-500 casos;<sup>7-10</sup> tiene una distribución mundial y afecta a ambos sexos por igual, siendo en Suecia y la región de Namaqualand en Sudáfrica donde se han reportado el mayor número de casos.<sup>10</sup> Asimismo, su incidencia es relativamente alta en la Región de Anatolia de Turquía debido a la aceptación cultural del matrimonio consanguíneo.<sup>8</sup>

La base molecular de la lipoidoproteinos era desconocida hasta que en el año 2002 Hamada *et al.*,<sup>11</sup> demostraron que el defecto genético se encontraba en el cromosoma 1q21, a nivel del gen que codifica la proteína de matriz extracelular-1 (Extracellular Matrix Protein o ECM1); la cual está presente tanto en la epidermis como como proteína secretora en la dermis y que actúa sobre la formación de la matriz extracelular, adhesión, señalización y regulación

de la angiogénesis, así como como en la diferenciación y maduración de tejidos.<sup>7</sup> Desde entonces, se ha informado de un total de 52 diferentes mutaciones patógenas de ECM1, de las que casi el 50 % ocurren en los exones 6 y 7 (The Human Gene Mutation Database; www.hgmb.cf.ac.uk; September 17, 2014).<sup>12</sup>

El diagnóstico se basa en los hallazgos clínicos y se confirma por examen histopatológico. Histológicamente, la LP se caracteriza por tejido conectivo denso con presencia de amorfo y material hialino eosinofílico extracelular debido al depósito de proteínas y glicoproteínas no colágenas en la dermis, en la unión dermoepidérmica, perivascularmente y a lo largo del epitelio aneal; estos depósitos son positivos a la tinción con ácido periódico-Schiff (PAS) y resistentes a la digestión con diastasa.<sup>7,13</sup> Asimismo, la resonancia magnética del cerebro puede revelar calcificaciones bilaterales del lóbulo temporal medial, especialmente dentro de la amígdala y que son confirmadas por la tomografía computarizada.<sup>14,15</sup>

Debido a la rareza de esta entidad, no se ha establecido un enfoque terapéutico definitivo (16). La enfermedad sigue un curso lento y progresivo, con empeoramiento progresivo de las manifestaciones cutáneas con desaparición de las lesiones ampollares de la infancia y desarrollo progresivo de lesiones infiltrativas; así como la progresión de la ronquera y las lesiones de las mucosas;<sup>17</sup> esta condición puede comprometer la calidad de vida de quienes la padecen debido a sus cicatrices desfigurantes y afectación multisistémica; especialmente por deterioro neurológico y obstrucción respiratoria.<sup>18</sup>

Su pronóstico es generalmente benigno<sup>18,19</sup> y no se ha informado de una correlación entre el aumento de la incidencia de cáncer y la LP.<sup>9</sup> Sin embargo, se nos presenta un caso de una mujer adulta joven diagnosticada con LP a quien se le detecta Carcinoma in situ de cuello uterino; dado la baja incidencia de esta entidad y a la rareza de esta asociación se propone difundir el mismo entre la comunidad médica y científica en general.

## 2 Caso Clínico

Se trata de una paciente de 26 años, natural y procedente de la sub región Guajira, perteneciente a la etnia indígena Añú, con diagnóstico establecido desde la adolescencia de Lipoidoproteinosi o enfermedad de Urbach – Wiethe, confirmada por biopsia de piel que reveló la presencia de hiperqueratosis en la epidermis con acantosis y depósitos hialino acelular en la dermis papilar; tratada tópicamente con hidratantes a base de urea y ácido láctico. La paciente acude a la consulta ginecológica del Centro de Investigaciones Endocrinas Metabólicas Dr. Félix Gómez (CIEM) de la Facultad de Medicina de la Universidad del Zulia, en Maracaibo, Venezuela, referida de la consulta dermatológica de la misma institución por presentar úlceras vulvares y leucorrea.

En cuanto a sus antecedentes familiares se encontró que es hija de padres consanguíneos (primos hermanos) clíni-

camente sanos, con 4 hermanos igualmente asintomáticos y sin otros casos detectados en la familia. En cuanto a sus antecedentes personales informa menarquia a los 14 años de edad, inicio de las relaciones sexuales a los 17 años, orientación heterosexual, 2 compañeros sexuales a lo largo de su vida, última citología vaginal hace 2 años con resultado normal e historia de trastornos de la voz (ronquera y disfonía crónica) y úlcera cutáneas a repetición. Niega hábito tabáquico, consumo de alcohol o sustancias psicoactivas, uso de contraceptivos orales o métodos de barrera, así como conductas sexuales de riesgo.

Al examen físico general se encontraba en buenas condiciones generales, con fascie envejecida, presentando lesiones papulares verrugosas blanco-amarillentas, céricas, de superficie lisa y consistencia firme que se distribuyen en forma de rosario en los bordes libres de ambos párpados; además, de engrosamiento de los labios con fisuras radiales y cicatrices acneiformes en cara y región dorsal. Asimismo, a nivel de cuello, axilas y pliegue de los codos se visualizan pápulas verrugosas céricas agrupadas a manera de placas; mientras que, en cavidad bucal se evidenciaba protrusión lingual, engrosamientos de encías y caries dentales.



Fig. 1: Imagen bajo visión colposcópica. Nótese la presencia de lesión acetoblanca en radial 12 y la presencia de vasos atípicos, engrosados, con disposición en tirabuzón

Respecto al examen ginecológico se evidencian genitales externos femeninos, normoconfigurados, con presencia de úlcera vulvar localizada entre el labio mayor y menor derecho; asimismo, presentaba pápulas verrugosas céricas a nivel de la vulva. Presenta vagina permeable, normotónica con leucorrea abundante, amarillenta, fétida, con test de aminas positivo. Cuello uterino grueso, posterior de consistencia pétreo; a la evaluación colposcópica se observó lesión acetoblanca en labio anterior, radial 12 y vasos sanguíneos engrosados en tirabuzón, con test de Schiller negativo (Fig. 1). Al tacto bimanual, el útero se encontraba

en anteversoflexión, de tamaño normal, con un cérvix no doloroso a su movilización y parametrios libres.

Se tomaron frotis para citología cervicovaginal e hisopado endocervical para prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para genotipificación del Virus del papiloma humano (VPH), así como biopsia de cérvix dirigida por colposcopia en una siguiente consulta; éstas muestras fueron procesadas y analizadas en las secciones de anatomopatología y de biología celular del CIEM. La citología cervicovaginal reportó frotis eutrófico con hallazgos citológicos sugestivos de carcinoma de células escamosas según el sistema de Bethesda, con metaplasia endocervical, inflamación severa e infección por *Gardnerella vaginalis*; No se evidenciaron cambios coilocíticos asociado a infección por VPH, e igualmente el ensayo de PCR multiplex ejecutado tampoco detectó la presencia de ADN viral.

El estudio histopatológico de la muestra tomada bajo visión colposcópica identificó neoplasia maligna de estirpe epitelial caracterizada por presentar células grandes con pérdida de la relación núcleo/citoplasma, con núcleos grandes, pleomórficos, irregulares, elongados, fusiformes, ovalados y redondos, muy hiper cromáticos, con presencia de mitosis atípicas. Dichas células neoplásicas se encuentran en todo el espesor epitelial y no infiltran el estroma subyacente de tejido conectivo denso colágeno irregular, con depósito hialino acelular, entremezclado con fibras musculares lisas; del mismo modo a nivel del estroma se observan vasos sanguíneos congestivos y moderado infiltrado inflamatorio mononuclear tipo linfoplasmocitario (Fig. 2 y 3). Con base a estos hallazgos histopatológicos se diagnosticó la presencia de Carcinoma in situ de células escamosas grandes no queratinizante y moderadamente diferenciado.

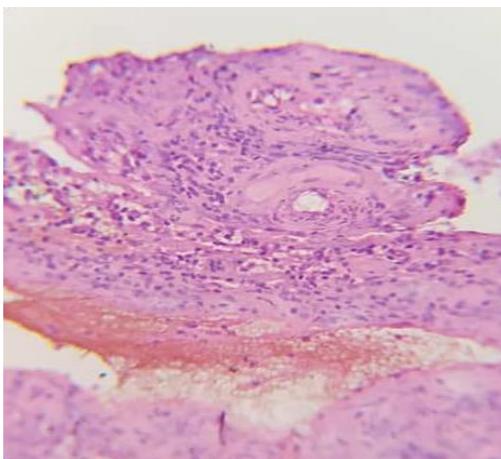


Fig. 2: Nótese la presencia de lesión neoplásica en todo el espesor epitelial. Hematoxilina-Eosina, 100X

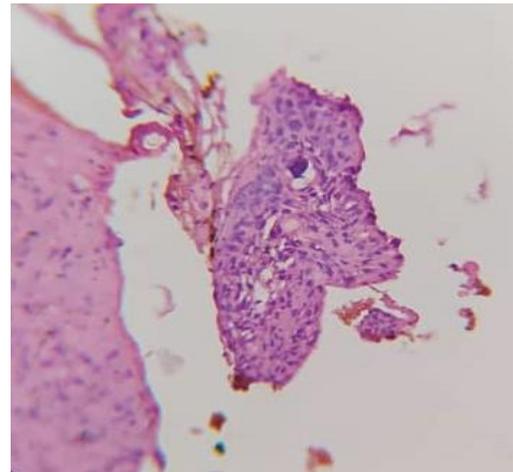


Fig. 3: Nótese la presencia de depósito hialino acelular a nivel del estroma. Hematoxilina-Eosina, 100X

Dada la indicación quirúrgica del caso, se remite la paciente a la Maternidad Dr. Armando Castillo Plaza, sede de la División de Ginecología y Obstetricia del Hospital Universitario de Maracaibo; donde es valorada y planificada para realización de conización uterina. Sin embargo, debido a la pandemia de la Covid-19 y a la crisis sanitaria que atraviesa Venezuela, la paciente permanece 8 meses en espera de su resolución quirúrgica. Durante este tiempo la paciente comienza a empeorar su estado de salud presentando descarga vaginal sanguinolenta y fétida, pérdida de peso, fiebre, anemia normocítica y normocromica; progresando la tumoración a un estadio 2B, motivo por el cual en conjunto con el Servicio de Oncología de la misma institución se decide iniciar protocolo con radioterapia pélvica y quimioterapia.

No obstante, a la fecha de redactarse este manuscrito la paciente ha sido valorada por los Servicio de Oncología de tres instituciones pública de la región sin recibir repuesta oportuna a su problemática dada a la carencia o paralización de los servicios de radio y quimioterapia; empeorando su estado de salud general y agravándose la extensión tumoral, presentando actualmente síntomas de obstrucción urinaria (Estadio 3B).

### 3 Discusión y revisión de la literatura

La LP es una genodermatosis que puede tener características fenotípicas que podrían involucrar varios sistemas, pero que primariamente afectan la piel y las membranas del sistema aerodigestivo; sin embargo, la ronquera por infiltración de las cuerdas vocales desde la infancia temprana es una de las primeras manifestaciones, así como manifestaciones cutáneas como cicatrices tipo virueliforme o acneiformes, papulas, nódulos o placas verrugosas, blefarosis moliniformes, lesiones oculares y restricción de los movimientos de la lengua.<sup>13</sup> Las lesiones cutáneas involucran principalmente la cara y las extremidades y rara vez aparecen en otros lugares.<sup>16</sup>

Los pacientes con LP pueden cursar con dificultades en el habla debido a la infiltración de la base de la lengua y el frenillo que puede resultar en una movilidad restringida;<sup>20</sup> otras manifestaciones de la alteración del sistema estomatognático incluyen pápulas en la lengua, frenillo y labios, disgeusia, ulceración de labios y lengua, hiperplasia o aplasia de los dientes e inflamación recurrente de las glándulas parótidas y submandibulares.<sup>21</sup> De igual manera, se han informado diversas manifestaciones oculares como ojos secos, glaucoma de ángulo abierto, drusas en la mácula, retinitis pigmentosa, uveítis y subluxación del cristalino.<sup>22</sup>

Dentro de la esfera neurológica, los pacientes con LP pueden manifestar epilepsia (predominantemente variante lóbulo temporal), hemorragias espontáneas del sistema nervioso central (incluidas pequeñas hemorragias cerebrales profundas y grandes hematomas cerebrales) y síntomas neuropsiquiátricos tales como deterioro de la memoria, paranoia, comportamiento agresivo, alucinaciones y ausencia de miedo; esto como resultado de calcificaciones de la amígdala localizadas en la región anteroinferior del lóbulo temporal, pudiendo conducir a alteraciones en la percepción del miedo, provocando falta de respuesta a los estímulos adversos.<sup>9,23</sup> Raramente, han sido reportados casos de hemorragias gastrointestinales, lo cual es debido a la presencia de múltiples nódulos amarillentos asintomáticos en esófago, estómago, duodeno y colon;<sup>9,24</sup> asimismo, se ha informado su asociación con diabetes mellitus debido al depósito de material amorfo en los vasos capilares o en el páncreas.<sup>25</sup>

Desde el punto de vista clínico, el caso presentado relata una paciente con historia de disfonía desde la infancia y con una extensa manifestación dermatológica, que facilitaría el diagnóstico de esta enfermedad para quienes conozcan la misma; cabe resaltar que no todos los casos reportados a nivel mundial muestran la afectación dermatológica tan variada y extensa, particularmente en cara y párpados, cuello, labios mayores, como en esta paciente. Nuestro paciente era de baja estatura, varios autores han informado que la baja estatura en LP podría deberse a la presencia de osteoblastos defectuosos biológicamente similares a los fibroblastos;<sup>21,26</sup> sin embargo, en este caso la paciente pertenece a una etnia indígena donde es común la talla baja entre sus miembros.

La LP suele comprometer las membranas mucosas del tracto respiratorio superior, el tracto digestivo superior, el sistema nervioso central, los ganglios linfáticos y los músculos estriados;<sup>27</sup> aunque teóricamente cualquier órgano podría estar involucrado.<sup>28</sup> Sin embargo, a la luz de la revisión bibliográfica consultada no se encontró algún otro caso donde la afectación mucosa de la LP comprometiese al cuello uterino.

Esta patología se hereda con un patrón autosómico recesivo, los pacientes a menudo tienen familiares afectados o son hijos de padres consanguíneos,<sup>5,8</sup> como en este caso que sus padres eran primos hermanos. Se ha reportado que enfermedad también es muy frecuente entre los habitantes

del Mediterráneo oriental donde los matrimonios consanguíneos son comunes, describiéndose que la endogamia entre padres de afectados con LP ocurre en aproximadamente 20 % de los casos;<sup>7</sup> aunque se identificó consanguinidad entre los padres de esta paciente en particular, sus padres no sabían de ningún otro miembro de la familia diagnosticado con LP.

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.<sup>12</sup> 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.<sup>8,29,30</sup>

A pesar de que la LP es una enfermedad genética rara, su diagnóstico puede ser realizado sobre la base de síntomas clínicos típicos y verificados por histopatología.<sup>31</sup> Sin embargo, las características histopatológicas pueden subestimarse, retrasando el diagnóstico si no hay un alto grado de sospecha; el diagnóstico de LP se aclara mediante ácido periódico Tinción positiva y resistente a la diastasa de depósitos hialinos. La distinción entre LP y depósito de amiloide cutáneo es un desafío en las primeras etapas, ya que los depósitos eosinofílicos hialinos pueden teñirse con tioflavina T y débilmente con rojo Congo en ambos trastornos; asimismo, se puede utilizar la inmunofluorescencia directa utilizando los anticuerpos contra el colágeno tipo IV y tipo VII resaltan bandas gruesas en la unión dermoepidérmica y alrededor de los vasos sanguíneos que sugieren un engrosamiento de la membrana basal hialina.<sup>14</sup>

También debe efectuarse el diagnóstico diferencial tanto con la epidermolísis bullosa basado en la presencia de lesiones abrasivas causadas por trauma, con la protoporfiria eritropoyética que puede presentar lesiones vesiculares fotoinducidas, así como con el pseudoxantoma elasticum que generalmente cursa con pápulas amarillentas en la piel y/o estrías angioides de la retina.<sup>9,32</sup>

El LP suele tener un curso progresivo con empeoramiento de las características cutáneas y desarrollo de lesiones infiltrativas, lo que tiene un gran impacto en la calidad de vida. Se han probado muchos tratamientos, que van desde la dermoabrasión, dimetilsulfóxido, esteroides, retinoides orales, d-penicilamina, peeling químico y rejuvenecimiento dérmico con láser fraccionado de CO<sub>2</sub> hasta la ablación con láser de CO<sub>2</sub> de las lesiones de las cuerdas vocales o párpado; pero se informa que ninguno ha mostrado tener beneficios sostenidos.<sup>13</sup> Sin embargo, se pueden asegurar beneficios cosméticos con el láser de dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>) fraccionado, dermoabrasión y radiofrecuencia no ablativa.<sup>20</sup>

Debe destacarse que la lipoidoproteínosis está asociada a una función defectuosa de la proteína en su isoforma larga ECM1a, junto con una elevación de la producción de pro-colágeno tipo IV y disminución de pro-colágeno tipo I.<sup>11</sup> El

gen que codifica para la ECM1 involucrada está compuesto por 11 exones; la mutación puede ocurrir en cualquiera de ellos, siendo los más frecuentemente comprometidos son el 6 y 7;<sup>19</sup> dependiendo las manifestaciones clínicas del exón afectado, estado relacionadas las mutaciones del exón 6 con manifestaciones clínicas severas y las del exón 7 con alteraciones moderadas.<sup>33</sup> Si bien en el caso presentado no se ha realizado el estudio genético, la variabilidad fenotípica podría explicar la clínica de la paciente.

ECM1 puede estimular la proliferación de células endoteliales de los vasos sanguíneos y la angiogénesis y dentro de la epidermis puede influir en la diferenciación de los queratinocitos. Después de secretado en la dermis, ECM1 actúa como un "pegamento biológico" al unirse a glicosaminoglicanos y factores de crecimiento de proteínas fibrilares, y luego regula la membrana basal y el macroensamblaje de fibrillas de colágeno intersticial y la unión del factor de crecimiento.<sup>34</sup> La expresión reducida de esta proteína genera anomalías en el vía de los glicolípidos o esfingolípidos, con subproducción de colágeno fibroso y sobreproducción de proteínas de la membrana basal; dando como resultado un depósito aberrante de material eosinofílico similar a la hialina en la piel y las vísceras, lo que da lugar a características clínicas proteicas.<sup>7,13</sup>

Esta patología también se ha relacionada con una alteración en la síntesis y metabolismo del colágeno, lo que lleva a un aumento en la producción de colágeno tipo IV y V por las células endoteliales de los vasos sanguíneos, una disminución en la producción de colágeno tipo I y II, y un aumento en la síntesis de una sustancia glicoproteica por parte de los fibroblastos. La disminución del ARN del procolágeno tipo I y el aumento del ARNm del procolágeno tipo IV dan como resultado una subproducción de colágenos fibrosos y una sobreproducción de colágenos basales, que tienden a depositarse en la piel y en varios órganos; aunque también pudiese estar involucrado un desorden del almacenamiento de los lisosomas que involucra múltiples defectos enzimáticos.<sup>35</sup>

El pronóstico de esta enfermedad varía y aunque suele ir con un deterioro progresivo, por lo general es benigno;<sup>17</sup> no se ha correlacionado la presencia de LP con una mayor incidencia de neoplasias.<sup>9</sup> Sin embargo, se ha vinculado la expresión de ECM1 con aspectos de malignidad, debido a que en algunos carcinomas existe una sobre expresión de ECM1; sobre todo en muchos tumores epiteliales malignos que dan lugar a metástasis, enfatizando su relevancia en el proceso del cáncer.<sup>36</sup>

Al respecto, Wang *et al.*,<sup>37</sup> establecieron que la ECM1 estaba estrechamente relacionada con algunos tipos de tumores, incluyendo carcinoma invasivo ductal de mamas (83 %), carcinoma escamosos de esófago (73 %), cáncer gástrico (88 %) y cáncer colorectal (78 %); asimismo, la expresión de ECM1 se correlacionaba significativamente con las propiedades metastásicas de los tumores, por lo que se creía que ECM1 tendía a expresarse preferentemente por tumores epiteliales metastásicos. Hallazgos recientes

sugieren que la ECM participa en la tumorigénesis, la metástasis del cáncer, la quimiorresistencia y la remodelación del microambiente tumoral; existiendo evidencia de que la ECM1 promueve la tumorigénesis en múltiples órganos, pero los mecanismos asociados a los subtipos de isoformas de ECM1 aún no se han aclarado.<sup>38</sup>

Por su parte, Lee *et al.*<sup>39</sup> han demostrado que ECM1 tiene un papel importante en el crecimiento, angiogénesis, metástasis e interacciones epitelio-estromales; por tanto, es un marcador de tumorigénesis correlacionado con la invasividad y el mal pronóstico en varios tipos de cáncer (tiroides, mamas, estomago, carcinoma laríngeo, colangiocarcinoma). Todos los resultados muestran que ECM1 juega un cierto papel en la aparición y progresión de varios tumores malignos; como péptido señal secretado por las células tumorales, puede promover el crecimiento, la metástasis y la angiogénesis de las células tumorales; por lo que como glucoproteína secretora, puede considerarse como un predictor eficaz en la aparición y recurrencia posoperatoria de algunas neoplasias como el carcinoma de laringe.<sup>40</sup>

De igual manera, ECM1 ha sido relacionada con una mayor invasividad y un mal pronóstico en las principales neoplasias malignas, pero el mecanismo subyacente sigue siendo desconocido;<sup>41</sup> así pues, la ECM1 viene a ser una base molecular de interacción entre las células cancerosas y el microambiente circundante, la cual puede promover la angiogénesis y la proliferación de células endoteliales vasculares, asociadas con la aparición, progresión y metástasis de muchos cánceres.<sup>42</sup> Específicamente, en el caso del Cáncer de cuello uterino, MiR-486-3p, un microRNAs supresor de tumor, dirigido a ECM1 reprime la proliferación celular y la metástasis;<sup>43</sup> mientras que tanto en cáncer de mama como en cáncer gástrico la sobreexpresión de ECM1 tiene efecto sobre la linfoangiogénesis favoreciendo las metástasis linfáticas.<sup>44,45</sup>

Contrariamente, se ha sugerido que ECM1 es un candidato para ser considerado como un gen supresor de tumores ya que promueve la hipermetilación del ADN en el carcinoma hepatocelular;<sup>46</sup> este inhibe la actividad de la metaloproteínasa 9 de la matriz (MMP9), la cual puede estar sobre expresada en muchos tumores sólidos y sus interacciones con ECM1 disminuyen su actividad proteolítica.<sup>47</sup>

En las mujeres con LP o en caso de presentarse esta entidad en algún miembro de la familia, se recomienda un asesoramiento preconcepcional, puesto que es el momento óptimo para determinar el riesgo genético, clarificar el estado de portador y discutir la disponibilidad de pruebas prenatales. Por tanto, es apropiado ofrecer asesoramiento genético (incluida la discusión de los riesgos potenciales para la descendencia y las opciones reproductivas) a los adultos jóvenes que se ven afectados, son portadores o corren el riesgo de ser portadores.<sup>9</sup>

Como es bien sabido, el VPH causa más del 99 % de todos los cánceres de cuello uterino a nivel mundial;<sup>48</sup> sin embargo, en este caso la asociación del cáncer con este virus quedó descartada al no detectarse en la paciente ADN

viral en la prueba de reacción en cadena de la polimerasa. Actualmente, la paciente se encuentra en buenas condiciones generales y en seguimiento de su caso con controles citológicos y colposcópicos periódicos a fin de detectar oportunamente la presencia de lesión residual posterior a la conización uterina efectuada.

Finalmente, la importancia de dar a conocer este caso clínico se debe no sólo a que se trata de un enfermedad rara y poco frecuente, sino que además hasta donde abarcó la revisión de la literatura efectuado es el primer caso donde se presenta una probable asociación entre la presencia de LP y el desarrollo de una neoplasia, específicamente, del cáncer de cuello uterino; en nuestro conocimiento, este es el primer caso de LP asociado con cáncer de cuello uterino descrito en la literatura. Sin embargo, más estudios clínicos y genéticos son necesarios para un mayor entendimiento de esta asociación entre LP y oncogénesis.

#### 4 Fuente de Financiamiento

Este estudio es autofinanciado.

#### 5 Conflicto de Intereses

No existen conflictos personales, profesionales, financieros de otro tipo.

#### 6 Consentimiento Informado

Los autores cuentan con el consentimiento informado de los pacientes para la investigación, la publicación del caso y sus imágenes.

#### Referencias Bibliográficas

- World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. Cancer Today. [06/08/2021]. Disponible en: [https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2020&mode=cancer&mode\\_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=2&cancer=39&type=1&statistic=5&prevalence=0&population\\_group=0&ages\\_group%5B%5D=0&ages\\_group%5B%5D=17&group\\_cancer=1&include\\_nmsc=1&include\\_nmsc\\_other=1](https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2020&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=2&cancer=39&type=1&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&group_cancer=1&include_nmsc=1&include_nmsc_other=1). Fecha de consulta: 01-10-2021.
- Itkin B, Garcia A, Straminsky S, Adelchanow ED, Peireyra M, Haab GA, et al. (2021) Prevalence of HER2 overexpression and amplification in cervical cancer: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 16 (9): e0257976.
- Arbyn M, Weiderpass E, Bruni L, de Sanjosé S, Saraiya M, Ferlay J, et al. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. *Lancet Glob Health*. 2020; 8 (2): e191–e203.
- Urdaneta JR, Baabel N, Maggiolo IB, Contreras A. Genotipificación del Virus del Papiloma Humano en mujeres en edad reproductiva del estado Zulia, Venezuela
- LeWitt TM, Paller AS, Bell A, Zhou X. Lipoid Proteinosis. 2021. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan–. PMID: 33760528
- Ávila R, Bermúdez V, Chacín M, 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.
- 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; 31(2):186-189.
- Dertlioğlu SB, Edgünlü TG, Şen DE, Süzek TÖ. Extracellular Matrix Protein 1 Gene Mutation in Turkish Patients with Lipoid Proteinosis. *Indian J Dermatol*. 2019; 64 (6): 436-440.
- Vahidnezhad H, Youssefian L, Uitto J. Lipoid Proteinosis. 2016 Jan 21. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2021.
- 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 Nov;16(11):881-90
- 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 (ECM1). *Hum Mol Genet*. 2002; 11: 833–40.
- Youssefian L, Vahidnezhad H, Daneshpazhooh M, Abdollahzadeh S, Talari H, Khoshnevisan A, et al. Lipoid proteinosis: Phenotypic heterogeneity in Iranian families with c.507delT mutation in ECM1. *Exp Dermatol*. 2015; 24: 220 – 222.
- Tabassum H, Mushtaq S, Amin SS, Adil M, Mohtashim M, Akhtar K. Lipoid Proteinosis with Esotropia: Report of a Rare Case and Dermoscopic Findings. *Indian J Dermatol*. 2020; 65(1):53-56.
- Larkin S, Blixt EK, Kumar N, Watson RE, Comfere NI, Hand JL. Lipoid proteinosis: Unfamiliar skin findings delay diagnosis. *JAAD Case Reports* 2018; 4: 609-11.
- McGrath JA. Lipoid proteinosis. In: Islam MP, Roach ES (Ed.). *Handbook of Clinical Neurology*. 3rd Series. London: Elsevier; 2015. pp. 317–22
- 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.
- Mittal HC, Yadav S, Malik S, Singh G. Lipoid Proteinosis. *Int J Clin Pediatr Dent*. 2016; 9 (2): 149 - 151.
- Zaouak A, Zribi H, Eleuch D, Mokni M. Vesiculobullous eruption revealing lipoid proteinosis: A potential diagnostic pitfall. A case report and a brief review. *Int J Pediatr Adolesc Med*. 2015; 2 (3-4):157-160
- Cione MA, Olivares LM, Forero OL, Sánchez AP, Maronna E. Variabilidad fenotípica de la lipoidoproteinosis: comunicación de un caso. *Med Cutan Iber Lat Am* 2016; 44 (3): 206-208
- 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: 91-4.

21. Ravi Prakash SM, Verma S, Sumalatha MN, Chattopadhyay S. Oral manifestations of lipid proteinosis: A case report and literature review. *Saudi Dent J.* 2013; 25 (2): 37-91-94
22. Mukherjee B, Devi PN. Lipoid proteinosis: A rare entity. *Indian J Ophthalmol.* 2015; 63 (8): 680 – 681
23. Hortensius R, Terburg D, Morgan B, Stein DJ, van Honk J, de Gelder B. The dynamic consequences of amygdala damage on threat processing in Urbach-Wiethe Disease. A commentary on Pishnamazi et al. (2016). *Cortex* 2017; 88:192-197.
24. Custódio Lima J, Nagasako CK, Montes CG, Barcelos 39. IH, de Carvalho RB, Mesquita MA. Gastrointestinal involvement in lipid proteinosis: a ten-year follow-up of a brazilian female patient. *Case Rep Med.* 2014; 2014: 952038.
25. Deniz KG, Alpaslan T, Mithat B, Mzeyyen Y, Sedat A, Selver Z, et al. Possible mechanism of diabetes mellitus may be result of the diffuse deposition of amorphous material into the capillary vessels or in pancreas. *Turk J 41. Endocrinol Metabol* 2009; 13: 60.
26. Poyrazoğlu Ş, Günöz H, Darendeliler F. Severe short stature: an unusual finding in lipid proteinosis. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2008; 1 (2): 97-101.
27. Bai X, Liu JW, Ma DL. Novel Mutations in Extracellular 42. Matrix Protein 1 Gene in a Chinese Patient with Lipoid Proteinosis. *Chin Med J* 2016; 129: 2765-6.
28. Singh S, Mittal S, Bhari A, Bhari N. Lipoid proteinosis. *BMJ Case Rep* 2017: bcr2017221632
29. Dogramaci AC, Celik MM, Celik E, Bayarogullari H. Lipoid proteinosis in the Eastern Mediterranean region of Turkey. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2012; 78: 318 - 322.
30. Afifi HH, Amr KS, Tosson AM, Hassan TA, Mehrez MI, El-Kamah GY. Lipoid proteinosis: A clinical and molecular study in Egyptian patients. *Gene.* 2017; 628: 308 – 14.
31. Kartal D, Çınar SL, Kartal L, Saka ÖŞ, Borlu M. Lipoid 45. proteinosis. *Acta Dermatovenereol Alp Pannonica Adriat.* 2016; 25 (1): 19-21.
32. Carnevale C, Castiglia D, Diociaiuti A, Proto V, Giancristoforo S, Boldrini R, et al. Lipoid Proteinosis: A 46. Previously Unrecognized Mutation and Therapeutic Response to Acitretin. *Acta Derm Venereol.* 2017; 97 (10): 1249-1251.
33. Rao AG, Koppada D. Lipoid proteinosis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2015; 81: 549.
34. Zhang R, Liu Y, Xue Y, Wang Y, Wang X, Shi S, et 47. al. Treatment of lipid proteinosis due to the p.C220G mutation in ECM1, a major allele in Chinese patients. *J Transl Med.* 2014; 12: 85.
35. Deshpande P, Guledgud MV, Patil K, Hegde U, Sahni A, Huchanahalli Sheshanna S. Lipoid proteinosis: a rare 48. encounter in dental office. *Case Rep Dent.* 2015; 2015: 670369.
36. Sercu S, Zhang L, Merregaert J. The extracellular matrix protein 1: its molecular interaction and implication in tumor progression. *Cancer Invest.* 2008; 26 (4): 375 - 84.
- Wang L, Yu J, Ni J, Xu XM, Wang J, Ning H, Pei XF, Chen J, Yang S, Underhill CB, Liu L, Liekens J, Merregaert J, Zhang L. Extracellular matrix protein 1 (ECM1) is over-expressed in malignant epithelial tumors. *Cancer Lett.* 2003; 200: 57–67.
- Yin H, Wang J, Li H, Yu Y, Wang X, Lu L, Lv C, et al. Extracellular matrix protein-1 secretory isoform promotes ovarian cancer through increasing alternative mRNA splicing and stemness. *Nat Commun.* 2021; 12 (1): 4230.
- Lee KM, Nam K, Oh S, Lim J, Kim RK, Shim D, Choi JH, Lee SJ, Yu JH, Lee JW, Ahn SH, Shin I. ECM1 regulates tumor metastasis and CSC-like property through stabilization of  $\beta$ -catenin. *Oncogene.* 2015b; 34: 6055–65.
40. Meng XY, Liu J, Lv F, Liu MQ, Wan JM. Study on the correlation between extracellular matrix protein-1 and the growth, metastasis and angiogenesis of laryngeal carcinoma. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2015; 16 (6): 2313-6.
- Gan L, Meng J, Xu M, Liu M, Qi Y, Tan C, et al. Extracellular matrix protein 1 promotes cell metastasis and glucose metabolism by inducing integrin  $\beta$ 4/FAK/SOX2/HIF-1 $\alpha$  signaling pathway in gastric cancer. *Oncogene.* 2018; 37 (6): 744 - 755.
- Gu M, Guan J, Zhao L, Ni K, Li X, Han Z. Correlation of ECM1 expression level with the pathogenesis and metastasis of laryngeal carcinoma. *Int J Clin Exp Pathol.* 2013; 6 (6): 1132 - 1137.
43. Ye H, Yu X, Xia J, Tang X, Tang L, Chen F. MiR-486-3p targeting ECM1 represses cell proliferation and metastasis in cervical cancer. *Biomed Pharmacother.* 2016; 80: 109-114.
44. Wu QW, She HQ, Liang J, Huang YF, Yang QM, et al. Expression and clinical significance of extracellular matrix protein 1 and vascular endothelial growth factor-C in lymphatic metastasis of human breast cancer. *BMC Cancer.* 2012; 12: 47.
- Wu Q, Li X, Yang H, Lu C, You J, Zhang Z. Extracellular matrix protein 1 is correlated to carcinogenesis and lymphatic metastasis of human gastric cancer. *World J Surg Oncol.* 2014; 12: 132.
- Gao F, Xia Y, Wang J, Lin Z, Ou Y, Liu X, Liu W, Zhou B, Luo H, Zhou B, Wen B, Zhang X, Huang J. Integrated analyses of DNA methylation and hydroxymethylation reveal tumor suppressive roles of ECM1, ATF5, and EOMES in human hepatocellular carcinoma. *Genome Biol.* 2014;15:533.
- Fujimoto N, Terlizzi J, Aho S, Brittingham R, Fertala A, Oyama N, et al. Extracellular matrix protein 1 inhibits the activity of matrix metalloproteinase 9 through high-affinity protein/protein interactions. *Exp Dermatol.* 2006; 15: 300-307.
- Njue JK, Muturi M, Kamau L, Lwembe R. Human Papillomavirus Types Associated with Cervical Dysplasia among HIV- and Non-HIV-Infected Women Attending Reproductive Health Clinics in Eastern Kenya. *Biomed*

Res Int. 2021; 2021: 2250690.

