

PSEUDOXANTOMA ELÁSTICO CON COMPLICACIONES TARDÍAS Y ASOCIACIONES INFRECIENTES

Pseudoxanthoma elasticum with late complications and unusual associations

Pablo Butrón-Bernal¹, Raúl Hurtado-Paredes², Mariana Bouroncle-Díaz del Olmo³, Yolanda Llerena-Concha⁴, Mauricio Postigo-McDowall⁵.

RESUMEN

El pseudoxantoma elástico (PXE) es un trastorno hereditario poco común del tejido conectivo, que se caracteriza por lesiones cutáneas, oculares y cardiológicas originadas por fragmentación y calcificación de las fibras elásticas. La mayoría de casos se hereda con un patrón autosómico recesivo, y, en menos proporción, autosómico dominante. El propósito del presente reporte es dar a conocer un caso de pseudoxantoma elástico con complicaciones tardías y asociaciones infrecuentes, como son una ECV (enfermedad cerebrovascular) recidivante, abortos recurrentes, la presencia de un bocio multinodular unilateral derecho, fibromatosis uterina gigante no sintomática, hipertensión arterial, y un antecedente no bien clarificado con respecto a la presencia de diabetes mellitus.

Palabras clave: Pseudoxantoma elástico, ECV recidivante, aborto recurrente, bocio multinodular, fibromatosis uterina, hipertensión arterial, diabetes mellitus.

Dermatol Perú 2008;18(2):112-117

ABSTRACT

Pseudoxanthoma elasticum (PXE) is connective tissue's rare inherited disorder, characterized by skin, eye and cardiac lesions, originated by fragmentation and calcification of elastic fibers. Most cases are inherited with an autosomal recessive pattern, and in a little proportion, with an autosomal dominant pattern. This paper has the purpose of reporting a case of pseudoxanthoma elasticum with late complications and unusual associations, such as recidivated stroke, recurrent abortions, right multinodular unilateral goiter, giant uterine fibromatosis, arterial hypertension, and an unclear antecedent of diabetes mellitus.

Key words: Pseudoxanthoma elasticum, recidivated stroke, recurrent abortions, multinodular goiter, uterine fibromatosis, arterial hypertension, diabetes mellitus.

RELATO DEL CASO

Paciente de 45 años de edad, de sexo femenino, natural de Cabanillas, Puno; casada, comerciante, con grado de instrucción primaria completa. Acude al hospital con un tiempo de enfermedad de 3 días caracterizado por dificultad para movilizar el hemicuerpo derecho y para articular palabras, motivo por el cual había acudido al Puesto de Salud de su localidad, donde le encuentran una presión arterial elevada, por lo que le administran captopril. Al día siguiente como desmejora es derivada a nuestro nosocomio.

EXAMEN FÍSICO

Ingresa con presión arterial de 120/80 mmHg, frecuencia cardiaca de 80 por minuto, frecuencia respiratoria de 24 por minuto. Regular estado general, de nutrición e hidratación. Colabora en forma parcial, en decúbito dorsal pasivo, facies asimétrica. Piel trigüeña, tibia, redundante, en empedrado en regiones cervical, axilar, inguinal y en cara anterior de codos (Figuras 1 y 2), turgor y elasticidad disminuidas; cicatriz infraumbilical de 15 x 1 cm. Boca con desviación

1. Residente de Dermatología del Hospital Regional 'Honorio Delgado' (HRHD) de Arequipa.
 2. Dermatólogo, Consultor y ex Jefe del Servicio de Dermatología del HRHD de Arequipa, Profesor Principal de la Cátedra de Dermatología de la Universidad Nacional de 'San Agustín' de Arequipa.
 3. Médico Internista, Jefe del IV Sector del Servicio de Medicina Mujeres, HRHD de Arequipa.
 4. Patólogo Clínico, Médico Asistente del Servicio de Anatomía Patológica del HRHD de Arequipa.
 5. Residente de Anatomía Patológica del HRHD de Arequipa.
- Correspondencia: Dr. Pablo Butrón Bernal. E-mail: pablomed32636@yahoo.com
Recibido: 25 junio 2008. Aceptado: 30 junio 2008



Figura 1. Lesiones en región cervical

de comisura labial a la izquierda, borramiento de surco nasogeniano derecho. Tumoración en región tiroidea derecha, de 4 x 2 cm, consistencia aumentada, fija, no móvil con la deglución. Abdomen: tumoración de 14 x 10 cm, en mesohipogastrio.

Examen neurológico: afasia expresiva, se comunica con señas, obedece órdenes, disminución de fuerza muscular y sensibilidad en hemicuerpo derecho; Míngazzini positivo en miembros superiores e inferiores; parálisis facial central. reflejos osteotendinosos aumentados; Babinski positivo.

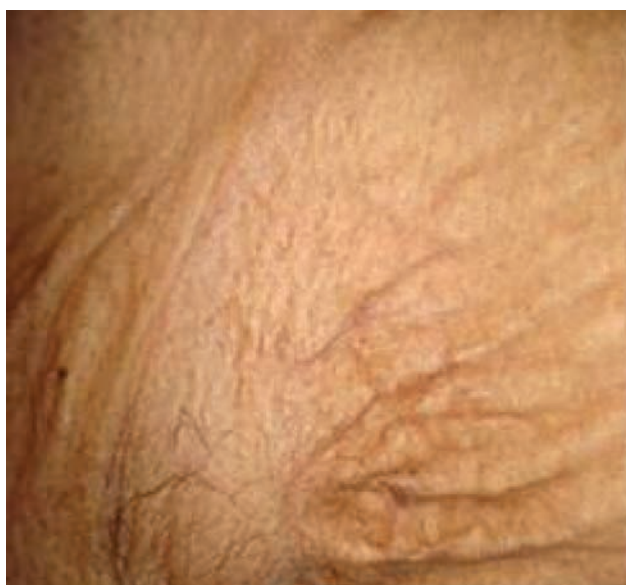


Figura 2. Lesiones en región axilar

ANTECEDENTES DE IMPORTANCIA

Registra cinco gestaciones, de las cuales tuvo tres abortos y dos cesáreas, debido a que los productos de la gestación eran grandes para la edad gestacional.

Sufre de hipertensión arterial desde hace 15 años, recibe enalapril, 10 mg, cada 8 horas; además fue diagnosticada de diabetes mellitus tipo 2 hace 4 años, recibía clorpropamida, 250 mg, cada 12 h, hasta hace un año, fecha en la que le encontraron una glicemia baja y suspendieron el tratamiento.

Sufrió un episodio de enfermedad cerebro vascular hace un año (tratado en un Instituto Neurológico de la ciudad de Lima), luego de lo cual persistió con hemiparesia izquierda y dificultad para articular palabras; desde entonces, presenta breves episodios confusionales asociados a elevación de la presión arterial.

Madre de 75 años con artritis reumatoidea.

EXÁMENES AUXILIARES

Hemoglobina de 13,8 g/dL, leucocitos de 6 300, con neutrófilos 72%, segmentados 70%, bastonados 2%, linfocitos 26%, eosinófilos 0%, monocitos 2%; glicemia 118,2 mg/dL, creatinina 0,85 mg/dL, TP 13", INR 1,09, T4 libre 1,81 ng/mL (0,8-2,2), T3 0,7 ng/mL (0,8-1,9), TSH 1,0 UI/L (0,4-7,0), colesterol 160 mg/dL, triglicéridos 152 mg/dL, HDL 40 mg/dL, LDL 89 mg/dL, proteína C 114,9 (70-140), proteína S 57,3 (59-118).

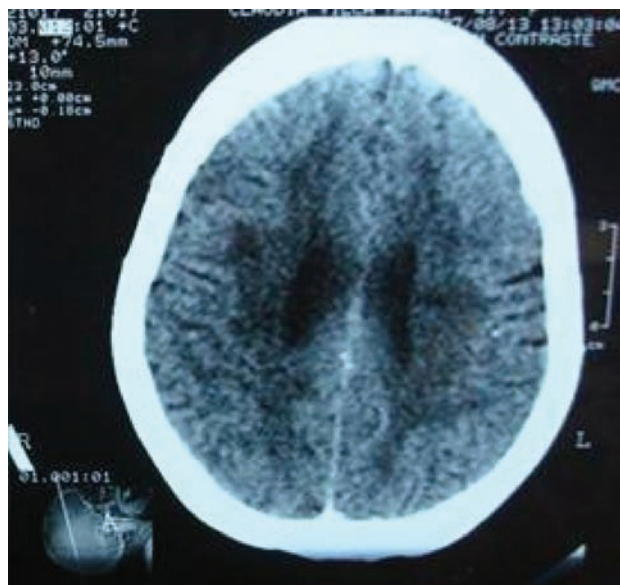


Figura 3. Estudio tomográfico con múltiples infartos perilacunares

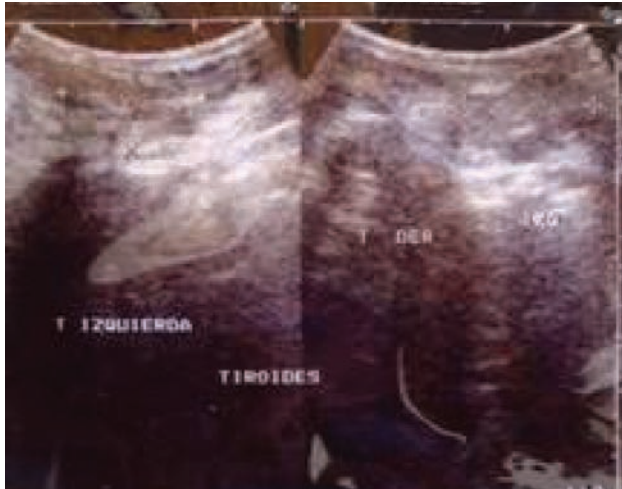


Figura 4. Ecografía tiroidea: imágenes hiperecoicas tumorales en tiroides a predominio derecho.

El estudio tomográfico (otro de hace un año había sido informado como ECV hemorrágica) arrojó como resultado, múltiples infartos lacunares periventriculares (Figura 3).

La ecografía tiroidea (Figura 4) es informada como imágenes hiperecoicas tumorales en tiroides a predominio derecho, por lo que subsecuentemente se realiza una gammagrafía tiroidea (Figura 5) cuyo resultado es bocio multinodular unilateral derecho.

La evaluación por Cardiología concluye hipertensión arterial, estadio I, con un electrocardiograma que informa sobrecarga sistólica de ventrículo izquierdo. Por otra parte, Oftalmología, en su examen de fondo de ojo, informa retinopatía hipertensiva leve (no encuentran estrías angioides). Ginecología evalúa a la paciente, debido a la tumoración abdominal, realiza una ecografía (Figura 6) e informa fibromatosis uterina gigante no sintomática.



Figura 6. Ecografía ginecológica: Fibromatosis Uterina Gigante no sintomática.

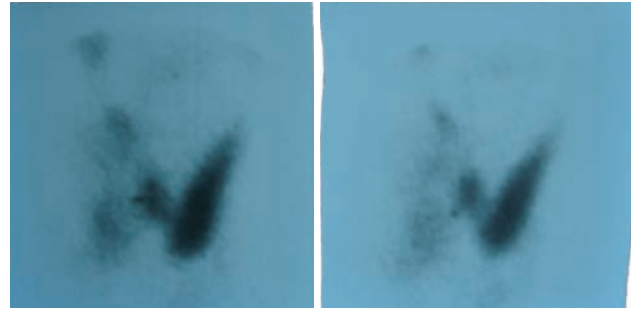


Figura 5. Gammagrafía tiroidea: bocio multinodular unilateral derecho.

Con la presunción diagnóstica de pseudoxantoma elástico (PE) se realiza el estudio biopsico de piel de las regiones afectadas (Figuras 7 y 8), el cual es informado con presencia de fibras elásticas en la dermis media tortuosas, aumentadas de volumen, fragmentadas.

Diagnóstico: pseudoxantoma elástico

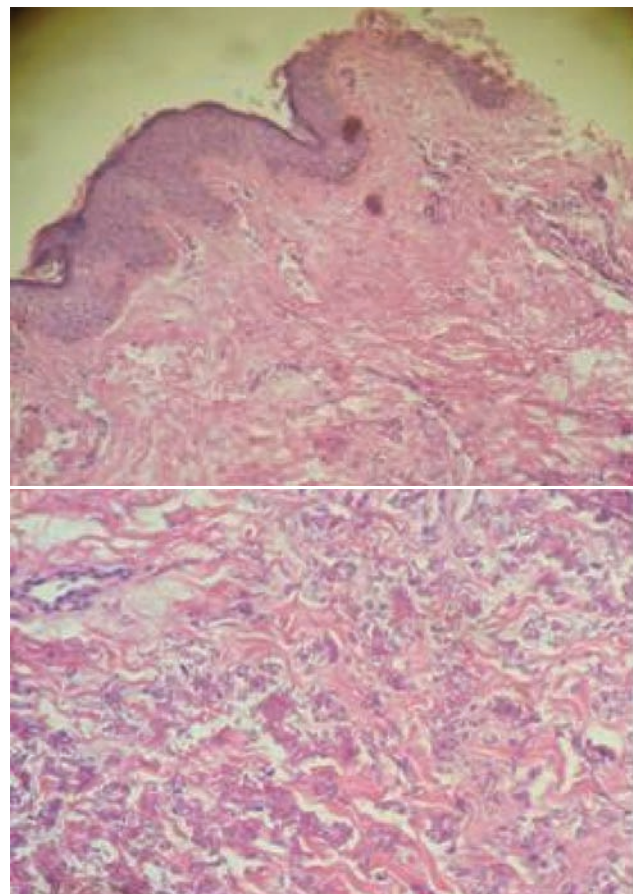


Figura 7. Arriba: coloración de hematoxilina-eosina 10x; fibras elásticas tortuosas, aumentadas de volumen, fragmentadas en la dermis media. Abajo: coloración de hematoxilina-eosina 40x; fibras elásticas tortuosas, aumentadas de volumen, fragmentadas en la dermis media.



DISCUSIÓN Y COMENTARIOS

El PE fue reportado por primera vez, en 1881, por Rigal como un xantoma atípico, y posteriormente denominado como se le conoce, en 1896, por Darier, quien demostró una anomalía histológica en la elastina⁽¹⁾. También es llamado síndrome de Grönblad-Strandberg, y elastorrexis sistémica⁽¹⁾.

Es un trastorno genético del tejido conectivo, caracterizado por mineralización progresiva de las fibras elásticas⁽²⁾; consiste en lesiones cutáneas características que involucran localizaciones flexurales, compromiso ocular (estrías angioides y hemorragias retinianas) y manifestaciones cardiovasculares (hemorragia gastrointestinal, hipertensión y patología vascular oclusiva); además, en forma rara, enfermedad cerebrovascular^(2,3).

El defecto genético ha sido identificado en el cromosoma 16p13.1: el gen implicado es el ABCC6⁽⁴⁾. Este gen codifica proteínas transportadoras de membranas, su defecto se expresa en el hígado y los riñones, lo que sugiere que su disfunción de transporte podría ocasionar acumulación de una sustancia desconocida en la sangre, y causar cambios distróficos de las fibras elásticas^(3,4). Los estudios genéticos han identificado, hasta la fecha, aproximadamente unas 60 mutaciones⁽⁴⁾. La prevalencia estimada es de 1 en 25 000 a 100 000, con una preponderancia femenina de 2,3:1^(3,4).

El PE es una enfermedad infrecuente, pero que determina riesgos y secuelas para el paciente⁽⁵⁾. Las manifestaciones clínicas de la enfermedad suelen producirse en los primeros diez años de vida⁽⁵⁾, aunque la edad media de la aparición de las lesiones cutáneas son los 13 años (rango: 10-15 años^(3,4)). Nuestra paciente no precisa la edad de aparición de las lesiones, pero los familiares refirieron que tenían muchos años.

Con respecto al cuadro clínico, en la piel aparecen pliegues pequeños, circunscritos, de color amarillento a crema, laxos, redundantes, que parecen crepé, y que presentan en su superficie pápulas amarillentas⁽⁶⁾ como 'piel de gallina'⁽³⁾. En la paciente era posible apreciar dichos cambios en todas las regiones flexurales de cuello, axilas, codos e ingles. Pueden observarse lesiones en las mucosas, el labio y la zona dorsal del pene⁽³⁾.

El fenómeno de Köbner puede coexistir, con tendencia a producir lesiones sobre las cicatrices⁽³⁾.

A nivel ocular se presenta alteraciones del fondo de ojo como 'estrías vasculares' por ruptura de la membrana de Bruch, hemorragia, y frecuente pérdida paulatina de la visión^(3,5,6). Sin embargo, las estrías angioides no son patognomónicas del PE, y también pueden ser halladas en el síndrome de Ehlers-Danlos, la enfermedad ósea de Paget, el síndrome de

Marfan, la anemia de células falciformes, la talasemia, la intoxicación por plomo⁽⁴⁾, calcinosis tumoral, trombocitopenia idiopática⁽¹⁾, diabetes, hemocromatosis, anemia hemolítica, hiperalanosis, elastosis solar, neurofibromatosis, esclerosis tuberosa, miopía e hiperfosfatemia⁽⁷⁾. La ceguera completa es rara⁽³⁾. El 50 al 85% de los pacientes con PE tiene evidencia clínica de los hallazgos retinianos^(4,6), que en nuestro caso, no fueron característicos.

En el aparato cardiovascular se pueden presentar numerosos síntomas a nivel cardíaco (enfermedad coronaria) y vascular (hemorragias intestinales y cerebrales, debilidad o falta de pulsos periféricos)⁽⁵⁾. La hemorragia se informa en muchos sitios: útero, nariz, articulaciones⁽³⁾. La hipertensión ocurre en muchos pacientes mayores de 30 años debido al daño de los vasos periféricos^(6,7). Nuestra paciente presentaba un antecedente de hipertensión arterial de aproximadamente quince años de evolución, coincidiendo con lo anteriormente mencionado. Otras complicaciones incluyen aterosclerosis temprana, angina de pecho e infarto⁽³⁾.

A nivel neurológico se han descrito complicaciones como insuficiencia cerebrovascular, infartos lacunares múltiples, aneurismas intracerebrales y de la arteria medular anterior, hemorragias subaracnoidea e intracerebrales, fístula cavernosa, deterioro intelectual progresivo, alteraciones psíquicas y mentales, por atrofia cortical, e ictus isquémicos⁽⁸⁾. El riesgo relativo de ictus isquémico debido a enfermedad de pequeño vaso en pacientes menores de 65 años con PE es de 3,6 comparado con la población general^(8,9). Sin embargo, la enfermedad cerebrovascular parece ser menos frecuente de lo que cabría esperar por razones desconocidas⁽¹⁾. A pesar de ello, nuestra paciente hasta la fecha, ha presentado dos episodios de enfermedad cerebrovascular, por lo que fue calificada como portadora de un ECV recidivante; ello que motivó que se le realizaran exámenes complementarios en busca de trastornos de la coagulación, y hasta déficit de las proteínas C y S, los cuales fueron negativos.

De forma menos común se asocian las hemorragias digestivas altas en el 10-14% de los casos^(3,6,8), el hipotiroidismo, la tiroiditis de Hashimoto, la diabetes mellitus, la displasia quística adrenal y trastornos neuropsiquiátricos, renales, etc.^(8,10). Recordemos que nuestra paciente tuvo un antecedente no muy claro de diabetes mellitus tipo 2, el cual incluso estuvo en tratamiento con hipoglicemiantes orales, los cuales tuvieron que ser retirados posteriormente debido a hipoglicemia. En la hospitalización que motiva este reporte, la paciente presentó valores de glicemia dentro de rangos normales. Debemos mencionar que se constató la presencia de bocio, pero las evaluaciones de hormonas tiroideas y además creatinina y perfil lipídico, no mostraron alteraciones.



Tabla 1. Clasificación del pseudoxantoma elástico.

D1	D2	R1	R2
Piel en cáscara de naranja (pliegues de flexión)	Piel en cáscara de naranja e hiperelasticidad	Piel en cáscara de naranja marcada	Piel en cáscara de naranja generalizada
Alteraciones vasculares graves	Trastornos vasculares mínimos	HTA	
Estrías angioides ocasionales, coroiditis	Estrías angioides frecuentes, miopía Escleróticas azules	Hemorragias digestivas Retinopatía degenerativa, coroiditis.	

El embarazo no está contraindicado en estas pacientes, pero el riesgo de aborto está incrementado en el primer trimestre⁽²⁾; el embarazo puede agravar las complicaciones vasculares y comprometer el pronóstico obstétrico⁽¹¹⁾, y debemos recordar que entre los antecedentes de importancia de nuestra paciente, se registra la pérdida de tres productos de la gestación. La edad materna avanzada no parece ser un factor que agrave la severidad de las lesiones cutáneas, oculares o cardíacas⁽¹¹⁾. El empeoramiento de las lesiones dermatológicas, durante el embarazo, o tiempo variable después del parto, es el problema que más se reporta en las gestaciones complicadas con PXE⁽¹¹⁾. Los efectos en el recién nacido de madre con PXE no se conocen con exactitud⁽¹¹⁾.

En 1975 Pope lo clasificó en dos formas dominantes y dos formas recesivas (Tabla 1)⁽¹²⁾.

Se considera como de mayor gravedad a la autosómica dominante tipo I que produce cambios cutáneos y complicaciones vasculares; la autosómica dominante tipo II menos severa, tiene síntomas vasculares mínimos y a veces no posee manifestaciones cutáneas. El tipo I recesivo se parece al tipo I dominante pero con cambios vasculares y retinianos más moderados, y el tipo II recesivo es una variante rara sin complicaciones sistémicas⁽¹³⁾.

En 1994, Lebowhl et al.⁽¹⁾ definieron los criterios de esta enfermedad (Tabla 2).

En la histopatología, a diferencia de la piel normal, en la dermis se aprecian fácilmente, con la tinción de rutina de

hematoxilina-eosina, fibras elásticas con alteraciones degenerativas⁽³⁾. En la dermis media, las fibras elásticas están hinchadas y fragmentadas, o son granulares. Tienen una coloración más azul grisácea de lo habitual, y están torcidas, onduladas y rotas, recordando a lana rizada⁽⁶⁾. Se trata de fibras elásticas basofílicas, cortas, rizadas y deshinchadas en la dermis reticular⁽¹⁴⁾. La calcificación de las fibras elásticas alteradas es típica del PXE⁽⁶⁾. Se ha observado actividad proteolítica y elastolítica anormal en los fibroblastos dérmicos⁽¹⁵⁾. Las fibras elásticas se tiñen con los métodos de von Kossa, de Verhoeff, y de un azul intenso con ácido fosfotúngstico y hematoxilina (PTAH)⁽¹⁴⁾. También se recomienda el empleo de orceína⁽⁴⁾.

Diagnóstico diferencial: se ha descrito un síndrome similar al PXE, con manifestaciones cutáneas, oculares y vasculares, en pacientes con talasemia y anemia de células falciformes. Es una condición adquirida y dependiente de la edad, con inicio tardío⁽⁴⁾. El PXE localizado, adquirido, es un trastorno que ocurre predominantemente en mujeres negras con distensión abdominal recurrente, por embarazo o ascitis; las lesiones típicas se desarrollan en el área periumbilical sin manifestaciones sistémicas e historia familiar negativa⁽⁴⁾. La elastosis dérmica papilar es un trastorno adquirido que afecta principalmente a mujeres de 60 a 80 años. Se caracteriza por pápulas blanquecino-amarillentas que se asemejan al PXE. Histológicamente hay pérdida de elastina en la dermis papilar⁽⁴⁾. En contraste, la elastosis actínica muestra engrosamiento, coloración amarillenta y arrugamiento marcado en las zonas

Tabla 2. Criterios para el diagnóstico de pseudoxantoma elástico

Criterios mayores	Criterios menores
Compromiso cutáneo: pápulas amarillentas en áreas flexura les.	Hallazgos histopatológicos de la piel no afectada: fragmentación y calcificación de las fibras elásticas.
Hallazgos histopatológicos de la piel afectada: fragmentación y calcificación de las fibras elásticas.	Historia familiar de pseudoxantoma elástico en familiares de primer grado.
Hallazgos oculares en adultos mayores de 20 años: estrías angioides, peau d'orange, maculopatía.	



de exposición al sol. Histológicamente hay un incremento en la elastosis dérmica ⁽⁴⁾.

Se han observado lesiones similares al PXE en la enfermedad renal terminal de larga data, el síndrome de eosinofilia mialgia inducido por L-triptofano, y la elastosis amiloidea ⁽⁴⁾, así como con el uso de D-penicilamina (en pacientes con enfermedad de Wilson u homocistinuria) ⁽⁶⁾ y exposición cutánea a las sales de calcio ⁽⁴⁾.

Otros problemas a ser considerados son la dermatofibrosis lenticularis (Síndrome de Buschke-Ollendorf), el síndrome de Ehlers-Danlos, la elastosis perforante serpiginosa ⁽¹⁴⁾, y cutis laxa ⁽⁶⁾.

Existen reportes aislados de la asociación de PXE con artritis reumatoide ⁽¹⁶⁾, y debemos recordar que si bien es cierto la paciente no presentaba esta alteración, la madre de la misma tenía este diagnóstico.

No se conoce ningún tratamiento eficaz ni definitivo ^(5,6). Existe un caso de resolución espontánea y reparación de la calcificación del tejido elástico ⁽¹⁴⁾. El pronóstico de la enfermedad depende en gran manera de la extensión de la enfermedad a los órganos extracutáneos envueltos, por lo que el reconocimiento temprano y el ajuste de estilos de vida son importantes para reducir la morbilidad ^(4,11).

La pentoxifilina puede alterar la reología de los eritrocitos, pero en cambio, reduce la viscosidad sanguínea. En caso de hemorragias, debe emplearse con precauciones extremas ⁽¹⁷⁾. El tratamiento profiláctico con antiagregantes en pacientes con PXE e ictus resulta controvertido por el riesgo de hemorragia digestiva alta ^(3,8).

Algunos autores recomiendan limitar el calcio y el fósforo en la dieta hasta los niveles mínimos necesarios ⁽⁶⁾, y reducir los factores de riesgo coronario (disminución de lípidos en la sangre, tabaquismo) ⁽³⁾.

La cirugía plástica es útil para el tratamiento de la piel redundante ⁽⁶⁾.

Se recomienda una evaluación periódica por parte del oftalmólogo y del cardiólogo, para poder detectar en forma temprana las posibles complicaciones que se asocian con este cuadro, además de contar con la participación del consejo genético y una evaluación estricta de los familiares de primer grado ^(1,4,17,18).

CONCLUSIÓN

Presentamos el caso de una paciente que cursa con un cuadro de pseudoxantoma elástico con complicaciones tardías y asociaciones infrecuentes, como son una ECV recidivante, abortos recurrentes, la presencia de un bocio multinodular unilateral derecho, fibromatosis uterina gigante no sintomática, hipertensión arterial, y un antecedente no bien clarificado con respecto a la presencia de diabetes mellitus. Es por la presencia de estas múltiples comorbilidades que creemos meritoria la publicación del presente reporte, el cual, sin embargo, creemos incompleto, ya que la paciente solicitó su alta voluntaria, y no se pudo realizar mayores estudios, como una biopsia tiroidea, o uterina para documentar en forma más precisa el caso. Desafortunadamente, la paciente no ha acudido a los controles respectivos, por lo que no podemos precisar la evolución de la misma.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Antunes de Oliveira Mantese S, et al. Pseudoxanthoma elasticum: informe de seis casos y comentario de la literatura. *Med Cutan Iber Lat Am* 2003;31(1):23-28.
2. Fitzpatrick TB, Eisen A, Wolf K. *Dermatology in General Medicine*. 5ª edición. McGraw-Hill Interamericana. 2001.
3. Torres Lozada V, Camacho FM, Mihm MC, Saber A, Sánchez-Carpintero I. *Dermatología Práctica Ibero Latinoamericana*. Nieto Editores, 1ª edición, México 2005.
4. Laube S, Moss C. Pseudoxanthoma elasticum. *Arch Dis Child* 2005;90:754-756.
5. Rassner G. *Manual y Atlas de Dermatología*. Ediciones Harcourt S.A. 5ª edición, España, 1999.
6. Odom RB, James WD, Berger TG. *Andrews' Dermatología Clínica*. Marbán Libros, España, 2004.
7. Díaz G, Daneri M, Salazar S, Ortiz M. Caso clínico: Pseudoxantoma elástico. *Dermatol Argent* 2005;11(4):288-290.
8. Sillero-Sánchez M, Gómez-González MB, Asencio-Marchante JJ, Rodríguez-Moreno E. Pseudoxantoma elástico como causa infrecuente de ictus. *Rev Neurol* 2007;45(4).
9. Aralikatti AK, Lee MW, Lipton ME, Kamath CG. Visual loss due to cerebral infarcts in pseudoxanthoma elasticum. *Eye* 2002; 16: 785-6.
10. Sánchez-Mayola R, Pérez-Assef J, González-Cendán JM. Seudoxantoma elástico: presentación de un caso. *Rev Cubana Med* 1998; 34: 130-3.
11. Saez Cantero V, Pujada Ríos X, García Mazorra M. Pseudoxantoma elástico y embarazo. Reporte de un caso. *Rev Cubana Obstet Ginecol* 2007;33(2).
12. Pun P, Morante V, Durán C, Alfaro A. Pseudoxantoma elástico: reporte de caso. *Folia Dermatol Per* 2000;11(3).
13. Barzallo M, Legña M. Pseudoxantoma elástico. *Casos Clínicos. Rev Cient, Soc Ecuat Dermatol*. 2007;4(2).
14. Weedon D. *Piel Patología*. Marbán Libros, España, 2002.
15. Uribe C, Ávila M. Pseudoxantoma Elástico: Reporte de un caso. *Rev Asoc Col Dermatol*. 2008;16(1):40-41.
16. Ochoa-Tabares JC, Santos-García, Pazca-Zapata JA. Pseudoxantoma elástico: revisión bibliográfica a propósito de un caso. *Rev Mex Oftalmol* 2003;77:75-82.
17. Glass LF, Marks MM, Fenske MA, Tadicherla F. Pseudoxantoma elasticum. Last updated Jun 2007. Visitado en: www.emedicine.com/derm/topic359.htm.
18. Fogelman JP. Pseudoxanthoma elasticum. *Dermatol Online J* 2001;7(2):16.