

Pseudoxantoma elástico: reporte de un caso

Pseudoxanthoma elasticum: a case report

Sarah Acosta,¹ Antonio Paredes,² Gadwyn Sanchez,³ Tomas Carbajal¹

RESUMEN

El pseudoxantoma elástico es un trastorno hereditario raro, el cual consiste en una mutación genética en el gen ABCC6 del cromosoma 16 generando fragmentación y calcificación de las fibras elásticas de diferentes órganos y sistemas. Con mayor frecuencia se afecta el sistema cardiovascular, ojos y la piel. El diagnóstico es básicamente clínico; sin embargo la biopsia de piel puede ayudar a su confirmación. Los hallazgos histopatológicos no son muy específicos, es necesario utilizar tinciones especiales para evidenciar con mayor claridad las fibras elásticas finas y fragmentadas (Voerhoff) y los depósitos cálcicos (von Kossa). Ante la presencia de estos hallazgos es importante realizar evaluaciones oftalmológicas y cardiovasculares para evitar el compromiso y complicaciones serias en estos órganos. Se presenta el caso de una paciente de 69 años con pseudoxantoma elástico debido a los hallazgos clínicos y histopatológicos aquí presentados.

PALABRAS CLAVE: Tejido conectivo, fibras elásticas, pseudoxantoma elástico.

ABSTRACT

The pseudoxanthoma elasticum is a rare hereditary disorder, which consists of a genetic mutation in the ABCC6 gene on chromosome 16 generating fragmentation and calcification of elastic fibers of different organs and systems. Most often affects the cardiovascular system, eyes and skin. The diagnosis is essentially clinical; however the skin biopsy can help your confirmation. Histopathological findings are not very specific, it is necessary to use special stains to reveal more clearly fragmented and thin elastic fibres (Voerhoff) and calcium deposits (von Kossa). The presence of these findings, it is important to cardiovascular and ophthalmologic evaluations to avoid commitment and serious complications in these organs. The case of a 69-year-old woman patient is presented with elastic pseudoxanthoma due to clinical findings and histopathological is presented.

KEY WORDS: Connective tissue.

INTRODUCCIÓN

El pseudoxantoma elástico (PE) es un trastorno del tejido conectivo raro, de carácter hereditario, considerado dentro de las enfermedades huérfanas con afectación multisistémica. Conocida también como elastorrexis generalizada o sistémica, síndrome de Gronblad- Strandberg o síndrome de Darier-Grondbland-Strandberg en caso se presente daño ocular. Característicamente afecta la piel, el sistema cardiovascular, ocular y en ocasiones el aparato gastrointestinal, debido a la fragmentación generalizada y calcificación progresiva del tejido elástico.¹

En 1881, Rigal es el primero en describir los aspectos clínicos de la enfermedad, Darier en 1896 adopta el término pseudoxantoma elástico tras la observación de los hallazgos histopatológicos. Así mismo, en 1929, el oftalmólogo Gronblad y el dermatólogo Strandberg, ambos suecos, describen la asociación de las manifestación cutáneas y afectación ocular, aspecto clínico importante de esta entidad. Es en 1944 que Carlbord reporta calcificación de las paredes de los vasos como parte de este síndrome.^{1,2}

1. Médico residente de Dermatología, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM). Lima, Perú.

2. Médico asistente del servicio de Dermatología, HNERM. Lima, Perú.

3. Jefe del servicio de Dermatología, HNERM. Lima, Perú.

La prevalencia exacta se desconoce pero se estima que está entre 1:25 000 y 1:100 000 casos, con una mayor predominancia en el sexo femenino, en una relación de 2:1. Las lesiones dérmicas pueden aparecer en la segunda a tercera década de la vida.³

A continuación se presenta el caso clínico de una paciente que acudió a la consulta externa del servicio de Dermatología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.

CASO CLÍNICO

Mujer de 69 años que acude a la consulta externa con tiempo de enfermedad de nueve años, nota que tras el baño habitual sensación de piel rugosa en cara posterior y lateral del cuello, de coloración blanco amarillenta. Así mismo,

hace dos años nota lesiones de las mismas características en ambas fosas antecubitales de brazos.

Antecedentes de osteopenia, lumbociatalgia, gonartrosis y cataratas en ambos ojos. Operada por hernia del núcleo pulposo L4-L5, en el año 2006, y exéresis de lipoma en zona cervical anterior, en el año 2007.

Al examen, se trataba de lesiones tipo pápulas amarillo marfil con tendencia a confluir dando el aspecto en 'empedrado' en zona cervical lateral y posterior y en fosas antecubitales. El examen clínico general estuvo límites normales. Figura 1.

Se le realizó una biopsia en sacabocados en cada región anatómica comprometida. El estudio histopatológico



Figura 1. A) Pápulas de color amarillo-blanquecino que confluyen formando placas, piel laxa, redundante en las caras lateral y posterior del cuello. B) Lesiones con las mismas características, aspecto de 'empedrado' en fosas antecubitales.

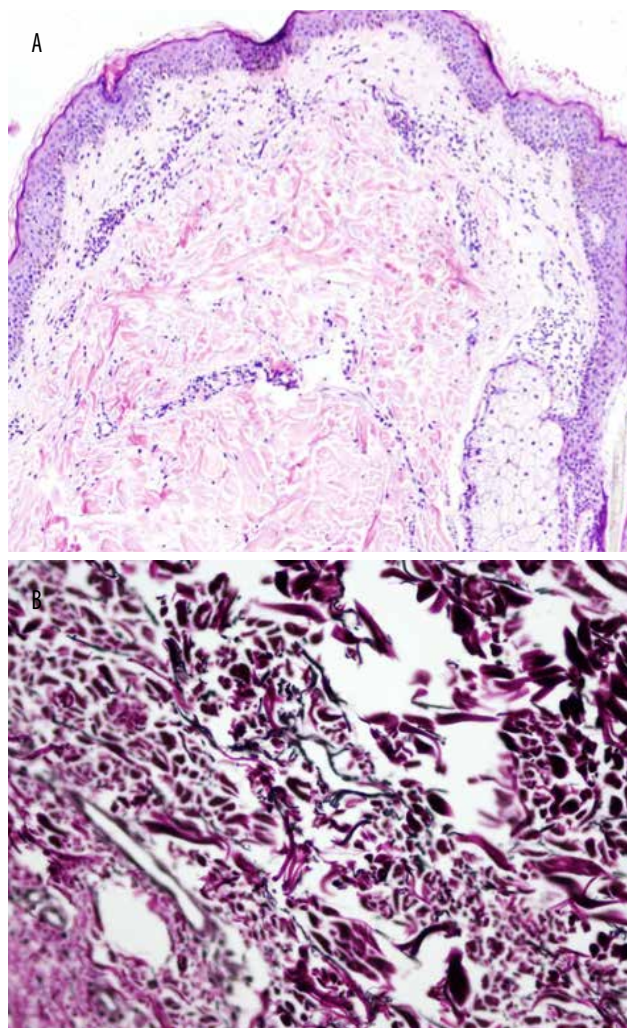


Figura 2. A) 10x. Ligera atrofia epidérmica, con presencia de infiltrado inflamatorio crónico perivascular superficial con presencia de melanófagos. En dermis tejido fibroconjuntivo con densos. B) Tinción de Verhoeff para fibras elásticas: se observan fibras elásticas finas reducidas, fragmentadas y en dermis reticular, de color negro.

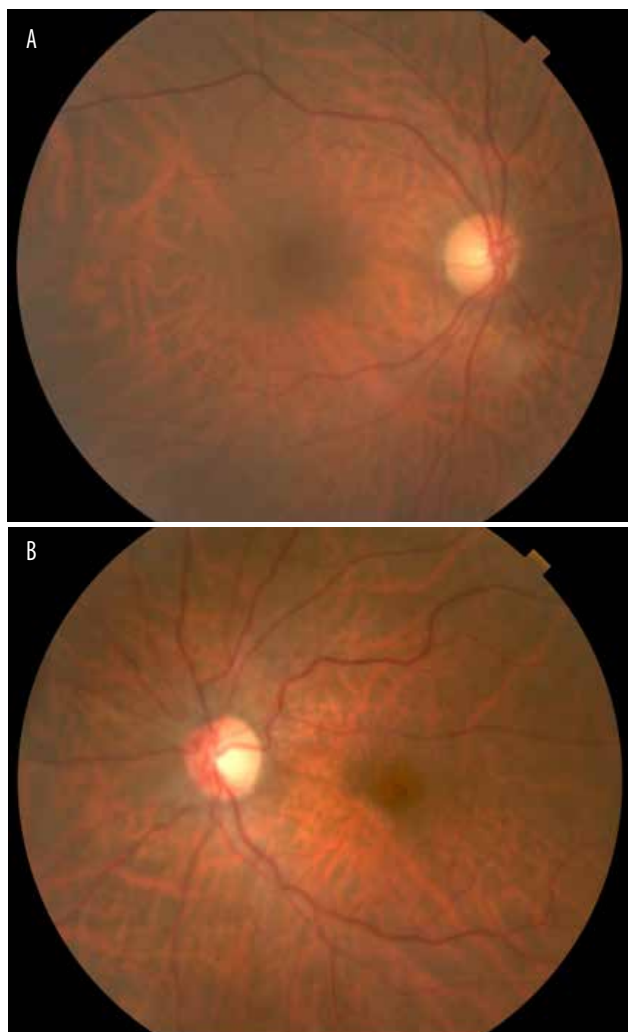


Figura 3. A) Tinción de Verhoeff para fibras elásticas: fibras elásticas finas reducidas, fragmentadas. En dermis reticular de color negro. B) Fluorangiografía de retina ojo izquierdo: tortuosidades vasculares y leve edema de papila.

de la biopsia mostró epidermis sin mayores cambios significativos, leve infiltrado inflamatorio crónico. Coloración para fibras elásticas muestra fragmentación de las mismas compatible con PE. Figura 2.

Posteriormente, se hace interconsulta al servicio de Cardiología. Se le encontró hipertensión arterial y se le realizó un ecocardiograma, que fue normal. Acudió a Oftalmología, en donde se le realizó el estudio de agudeza visual (ojo derecho 20/25 y ojo izquierdo 20/30) y una angiografía de retina, en la que se hallaron tortuosidades vasculares, leve edema papilar en ojo izquierdo y no se evidenció hemorragias. Figura 3.

En los exámenes de laboratorio y en la radiografía de tórax no hubo alteraciones.

La paciente no ha regresado a sus controles posteriores.

COMENTARIO

El PE es una enfermedad hereditaria rara prototipo de mineralización ectópica en donde la mayoría de los órganos pueden verse afectados ya que se observa calcificación de las fibras elásticas en los vasos de diferentes sistemas y su manifestación depende del área afectada. Principalmente compromete la piel, ojos y sistema cardiovascular.^{2,3}

En la piel, el PE se caracteriza por la aparición de pequeñas pápulas suaves de 1 a 5 mm de tamaño de color amarillo marfil asintomáticas, en zonas flexurales como cuello, axilas, ingles, pliegue inframamario, fosas antecubitales o poplíteas. Estas pápulas pueden confluir formando placas dando el aspecto de piel laxa y redundante. Se pueden ver afectadas la mucosa oral, genital con cambios similares. Las lesiones dérmicas no están en relación con la afectación a otros órganos, sin embargo es en estos donde las manifestaciones son más serias.³

Las lesiones dérmicas son seguidas de la afectación ocular luego de 20 años de enfermedad, como cambio inicial, imágenes en 'piel de naranja', y lesiones características como estrías angioides que se presentan en 50 % a 75 %. La 'piel de naranja' en el fondo de ojo se ve como irregularidades pigmentarias en el área temporal y las estrías angioides, como líneas anchas irregulares de color rojo a naranja, con disposición radiada a partir del nervio óptico y ubicadas por debajo de la retina. Estas pueden ser originadas por la mineralización de la membrana de Bruch, la cual se calcifica de manera progresiva con riesgo de ruptura, lo que causaría posteriormente neovascularización corooidal y hemorragia subretiniana, manifestadas como disminución de la agudeza visual y, en casos graves, hasta con ceguera completa.^{3,4}

Entre las manifestaciones cardiovasculares debido a mineralización progresiva de la capa elástica media y de la íntima en arterias de mediano calibre, los pacientes pueden cursar con disminución de los pulsos periféricos, claudicación intermitente como parte de la insuficiencia arterial periférica y, en algunos pacientes, se ha descrito hipertensión arterial, angina de pecho, cardiomiopatía restrictiva, prolapso de la válvula mitral, accidente cerebrovascular y muerte súbita. En algunas ocasiones, se ha visto sangrado digestivo, como afectación gastrointestinal, y deficiencia de factores de la coagulación dependientes de vitamina K.^{4,5}

Algunos autores han desarrollado criterios clínicos para su diagnóstico:³

- ▲ Criterios mayores
 - Lesiones amarillentas con aspecto de 'empedrado' en las zonas de flexión.

- Imagen histopatológica característica de la piel afectada (se utilizan tinciones para calcio y fibras elásticas, como la de van Gieson y von Kossa).
- Estrías angioides en la retina.

▲ Criterios menores

- Cambios histopatológicos característicos en la piel aparentemente sana.
- Antecedentes de PE en familiares de primer grado.

En los últimos años se ha visto su asociación a mutaciones en el gen *ABCC6* localizado en el cromosoma 16p13.1, la cual estaría relacionada a alteraciones en el transporte de péptidos aniónicos debido a la reducción o ausencia del transportador transmembrana ADP dependiente de la proteína MRP6, lo que generaría acumulo de material extracelular, responsable de la fragmentación y posterior calcificación de las fibras elásticas.^{6,7}

La herencia de este trastorno puede ser autosómica dominante o autosómica recesiva. En ambos casos se ha podido distinguir dos tipos, en la forma dominante el tipo I consiste en un cuadro cutáneo clásico asociado a alteraciones vasculares graves. En el tipo II, existe afectación cutánea localizada o moderada, hiperextensibilidad cutánea, esclerótica azul, paladar ojival y laxitud articular. En la forma autosómica recesiva de tipo I, aparecen manifestaciones cutáneas oculares y vasculares típicas, sin embargo, en el tipo II se observa afectación cutánea extensa sin manifestaciones oculares ni vasculares.⁸

De tal modo, el diagnóstico de PE puede ser catalogado como definitivo cuando existen dos mutaciones en el gen *ABCC6* o estrías angioides en el fondo de ojo o lesiones en 'piel de naranja' en un individuo menor de 20 años asociado a hallazgos en la piel e histopatológicos; y probable cuando hay manifestaciones de la enfermedad en familiares, microcalcificaciones de los vasos o cambios histopatológicos en una piel aparentemente no afectada o la presencia de una mutación aislada del gen *ABCC6* o *ENPP1*. En los casos de pseudoxantoma definitivo es importante descartar cuadros que puedan dar las mismas manifestaciones como betatalasemia, anemia de células falciformes, deficiencia de gamma-glutamil carboxilasa.⁹

El diagnóstico inicialmente es clínico, la biopsia de piel ayuda a su confirmación. Los hallazgos histopatológicos son característicos. Se observan fibras elásticas distorsionadas y fragmentadas en la dermis reticular y profunda por depósito cálcico. Los cambios son más evidentes con las coloraciones van Gieson, Calleja y Verhoeff, que tienen las fibras elásticas de color gris oscuro. La calcificación de las fibras elásticas se evidencia con la coloración von Kossa.¹⁰

Una vez realizado el diagnóstico, por una lesión dérmica sospechosa, es importante ampliar el estudio para descartar compromiso en otros órganos. El estudio oftalmológico, con fondo de ojo y angiografía de retina ayudan a descartar el compromiso ocular. El ecocardiograma, electrocardiograma y angiografía pueden ser estudios base para el descarte del compromiso cardiovascular.

Algunos autores señalan variantes de esta entidad, PE perforante con eliminación transepidérmica y PE perforante umbilical. Este último afecta principalmente a mujeres multíparas, obesas de raza negra. La región de piel afectada es la periumbilical por ser la zona de mayor exposición al trauma obstétrico manifestándose como placas bien delimitadas de superficie reticulada, verrucosa, atrófica que puede llegar a la fisuración.^{9,10}

En la actualidad, no existe un tratamiento adecuado para el PE, por lo que el seguimiento es importante para detectar de manera temprana las serias complicaciones sistémicas que pueden aparecer en su curso. Se ha visto que los suplementos vitamínicos de vitamina K y magnesio pueden enlentecer la progresión de la enfermedad y mejorar la calidad de vida. La cirugía se ha probado para mejorar de forma estética las lesiones en piel, sin embargo pueden existir complicaciones locales como formación de cicatriz queloide y salida de material cálcico a través de la herida operatoria.¹¹

El enfoque preventivo debe estar dado en la educación del paciente, consejo genético y modificaciones del estilo de vida. El abordaje de un paciente con PE debe ser multidisciplinario entre el dermatólogo, oftalmólogo, cardiólogo entre otros para el adecuado manejo y seguimiento.^{10,11}

CONCLUSIONES

El pseudoxantoma elástico es una enfermedad infrecuente con afectación multisistémica, que compromete la piel, los ojos y el sistema cardiovascular, entre otros órganos. Es importante reconocer el amplio espectro clínico de esta entidad ya que su diagnóstico es infravalorado en muchos de los casos. Ante la sospecha clínica, es importante realizar evaluaciones cardiológicas y oftalmológicas para descartar compromiso sistémico y complicaciones severas.

Dada la naturaleza hereditaria de este trastorno no existe tratamiento efectivo que pueda revertir las alteraciones que esta produce. Se han probado diversos tratamientos sin resultados satisfactorios y sin evidencia científica por lo que las medidas preventivas son la base del tratamiento, ya sea desde consejería genética hasta cambios en el estilo de vida.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Demirseren DD, Ugurlu N, Aysegul A, Emre S, Yavuz SO, Metin A. A case of pseudoxanthoma elasticum. *J Ocul Biol Dis Infor*. 2012;5(3-4):83-85.
2. Li Y, Cui Y, Zao H, Wang C, Lui X, Han J. Pseudoxanthoma elasticum: A review of 86 cases in China. *Intractable Rare Dis Res*. 2014;3(3):75-78.
3. Marques F, Nakandakari S, Pinto Coelho C, Freire Nigro M, Sabage J. Pseudoxanthoma elasticum: report of two cases. *An Bras Dermatol*. 2014; 89(5):812-815.
4. Li Q, Schumacher W, Siegel D, Jablonski D, Uitto J. Cutaneous features of pseudoxanthoma elasticum in a patient with generalized arterial calcification of infancy due to a homozygous missense mutation in the ENPPI gene. *Br J Dermatol*. 2012;166(5):1107-1111.
5. Vences Carranza M, Ramos Garibay A, Guarneros Campos A, Llergo Valdez RJ. Pseudoxantoma elástico. *Dermatología Rev Mex*. 2008;52(6):268-72.
6. Ochoa Tabares, Santos García, Pazcka-Zapata. Pseudoxantoma elástico, revisión bibliográfica a propósito de un caso. *Rev Mex Oftalmol*. 2003;77(2): 75-82.
7. Grassi Sales A, Nascimento Remigio AF, Borsoi Moraes L, Camacho Varoni A, Gemperli R, Castro Ferreira M. Pseudoxanthoma elasticum treatment with fractional CO₂ laser. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2014;2(9):e219.
8. Uitto J, Jiang Q, Varadi A, Bercovitch LG, Terry F. Pseudoxanthoma elasticum: diagnostic features, classification and treatment options. *Expert Op Orphan Drugs*. 2014;2(6):567-577.
9. Yoo JY, Blum RR, Singer GK, Stern DK, Emanuel PO, Fuchs W, Phelps RG, Terry SF, Lebowitz MG. A randomized controlled trial of oral phosphate binders in the treatment of pseudoxanthoma elasticum. *J Am Acad Dermatol*. 2011; 65:341-348.
10. Uitto J, Varadi A, Bercovitch LG. Pseudoxanthoma elasticum: progress in research toward treatment: summary of the 2012 PXE International Research Meeting. *J Invest Dermatol*. 2013;133:1444-9.
11. Jiang Q, Endo M, Difra F, Wang K, Uitto J. Pseudoxanthoma elasticum is a metabolic disease. *J Invest Dermatol*. 2009;129:348-54.

Correspondencia: Dra. Sarah Acosta Cajo
sacostacajo@gmail.com

Recibido: 2 de junio de 2015.

Aceptado: 1 de julio de 2015.