

DESCUBRIENDO EL PSEUDOXANTOMA ELÁSTICO DISCOVERING THE ELASTICUM PSEUDOXANTHOMA

E OCAMPO*, M VERDI**, L BALSELLS*** y M ZUSAETA***

SUMMARY Hereditary disease does not frequent pseudoxanthoma elastic; is a genetic upheaval of the connective weave, that characterizes by fragmentation of elastic fibers and later calcification of these, affecting dermis, blood vessels and membrane of Bruch of retina.

The inheritance pattern is very variable which causes that disease; can be subdiagnosed. The little incidence of this pathology, causes that in our professional experience we have been able to diagnose two cases in which the manifestations were cutaneous.

KEY WORDS: Pseudoxanthoma elasticum. Elastic fibers. Disease systemic. Genodermatoses.

Rev Argent Dermatol 2006; 87: 6-14.

RESEÑA HISTÓRICA

Es descrita por primera vez en 1881 por Rigal, quien consideró a las lesiones cutáneas como "xantomas atípicos"^{1,2,3}. Tres años más tarde Balzer identifica las lesiones sistémicas asociadas² recién en 1896. Darier demuestra que hay alteraciones en la elastina y propone el término de "pseudoxantoma elástico"^{1,2}, término hasta hoy aceptado.

Knapp en 1892 describe las lesiones oculares, denominándolas estrías angioides³ y es Doyne en 1899 quien las relaciona con las lesiones cutáneas.

En 1929 Grönlblad confirma la presencia de estrías angioides en tres enfermos diagnosticados de pseudoxantoma elástico por Strandberg^{2,4} y en 1936 Franceschetti y Roulet lo denomina "síndrome de Grönlblad-Strandberg", utilizándose también como epónimo⁵.

En 1940 Touraine define la enfermedad tal como la conocemos actualmente⁴.

CASOS CLÍNICOS

Caso N° 1: RM femenino, paciente de 49 años de edad, consulta por primera vez en nuestro servicio en julio de 2003 por presentar hiperlaxitud de piel axilar bilateral. Al examen físico se constata piel redundante en axilas, muy incipientes en cuello, con pápulas amarillentas en región anterior de tórax que la paciente no había tomado en cuenta. Se realizó biopsia que informó "pseudoxantoma elástico".

Antecedentes personales. HTA, en tratamiento con enalapril y atenolol; por ansiedad alprazolam.

Se realizó interconsulta con oftalmología y cardiología.

Interconsulta con oftalmología (11-08-2003): fondo de ojo normal para su edad.

Evaluación cardiológica: trastorno de repolarización en ECG.

Ergometría: prueba ergométrica insuficiente, no presentó angor, ni falla de bomba,

* Concurrente Servicio de Dermatología Hospital "Dr. Carlos Bocalandro".

** Jefa del Servicio de Dermatología Hospital "Dr. Carlos Bocalandro".

*** Servicio de Patología Hospital "Dr. Carlos Bocalandro".

ni alteraciones del ST-T. Motivo de suspensión: agotamiento de miembros inferiores.

Caso N° 2: CS femenino paciente de 30 años, consulta por presentar lesiones papulosas en cuello, axilas, abdomen y mucosa labial. Refiere que éstas aparecieron a los 13 años.

Antecedentes personales: G1P1, embarazo normal.

Se realizó biopsia que dió compatible con estrías; se repitió la biopsia que informó "características atribuibles a pseudoxantoma elástico".

Evaluación cardiológica y oftalmológica sp.

COMENTARIO

1) Definición: es un trastorno genético del tejido conectivo, hereditario, se transmite de forma autosómica dominante o recesiva. Esta enfermedad se caracteriza por una elastorrexis generalizada de las fibras elásticas de la dermis reticular, de la túnica media de las paredes vasculares y de la membrana de Bruch del ojo^{5,6}, con posterior calcificación de las mismas y consecuente manifestación sistémica, siendo características las lesiones en piel, ojos y paredes vasculares^{7,8,9}.

2) Incidencia: su incidencia mundial se estima con una prevalencia de 1 en 100.000 habitantes; es común en todas las razas y más frecuente en sexo femenino^{2,6,10}.

3) Etiología-aspectos genéticos: la etiología es desconocida. Estudios genéticos recientes han localizado un locus del pseudoxantoma elástico en el brazo corto del cromosoma 16p13:1. El defecto radicaría en el gen ABCC6 (MRP6), este gen codificaría una proteína de transmembrana perteneciente a la familia de las proteínas resistentes a multidroga^{9,11}. Esta proteína transmembrana puede influir en la composición molecular de la matriz extracelular, por tal causa, se especula que el pseudoxantoma elástico no afectaría solamente "las fibras elásticas", sino que sería una enfermedad metabólica que afecta el ensamble del tejido conectivo (fibras de colágeno, matriz extracelular)^{6,11}.

4) Manifestaciones clínicas: suelen presentarse a partir de la 2ª década de la vida.

Las primeras lesiones en aparecer son las cutáneas y más específicas; generalmente orientan al diagnóstico; pero muchas veces puede pasar desapercibido por el paciente, de allí que el diagnóstico temprano por parte del profesional será determinante.

La causa más frecuente de consulta son alteraciones en la visión⁵.

Las complicaciones que puede ocasionar son varias tales como: ceguera, hemorragia digestiva^{12,13}, enfermedad cardíaca grave, etc.

4.1) Dermatológicas: son características la aparición de máculas amarillas, luego pápulas de 1 a 4 mm de diámetro que pueden confluír en placas, presentando un aspecto de piel de gallina^{7,9,10,13} o en "empedrado"; la piel afectada suele presentarse de consistencia flácida laxa, con una superficie irregular discretamente arrugada, piel redundante. Se presenta en forma bilateral y simétrica en pliegues axilares, caras laterales del cuello, pliegues inguinales, zona supraclavicular, hueco poplíteo y antecubital, ombligo y tronco^{7,9,10,13}. Puede estar presente el fenómeno de Köebner, con tendencia a formar lesiones sobre las cicatrices¹³.

Existen lesiones similares a las cutáneas en mucosas de recto, oral, vaginal, estómago y vejiga. En la mucosa oral, simula glándulas sebáceas ectópicas (condición de Fordyce)^{2,5}. Estos cambios cutáneos suelen manifestarse en la 2ª década de la vida, quedando estables o progresar, con lo cual la piel quedaría más laxa e hiperextensible.

4.2) Oculares: también recibe el nombre de síndrome de "Grönblad Strandberg" por la asociación de estrías angioides oculares y lesiones cutáneas^{3,5}.

El signo más frecuente y precoz es la hiperpigmentación moteada de la retina o "piel de naranja"^{2,3,7}, que se visualiza mediante angiografía con fluoresceína. Las estrías angioides presentes en el 85% de los casos suelen iniciarse entre los 20 y 40 años, tienden a ser bilaterales y simétricas⁵; estas son secundarias a la ruptura de la membrana de Bruch del ojo (rica en elastina)³; se observan como líneas que simulan vasos de color gris o marrón y se distribuyen en forma radial a partir de la mácula⁷. Es importante aclarar que este tipo de lesión se presenta también en la enfermedad de Paget ósea, en los síndromes de

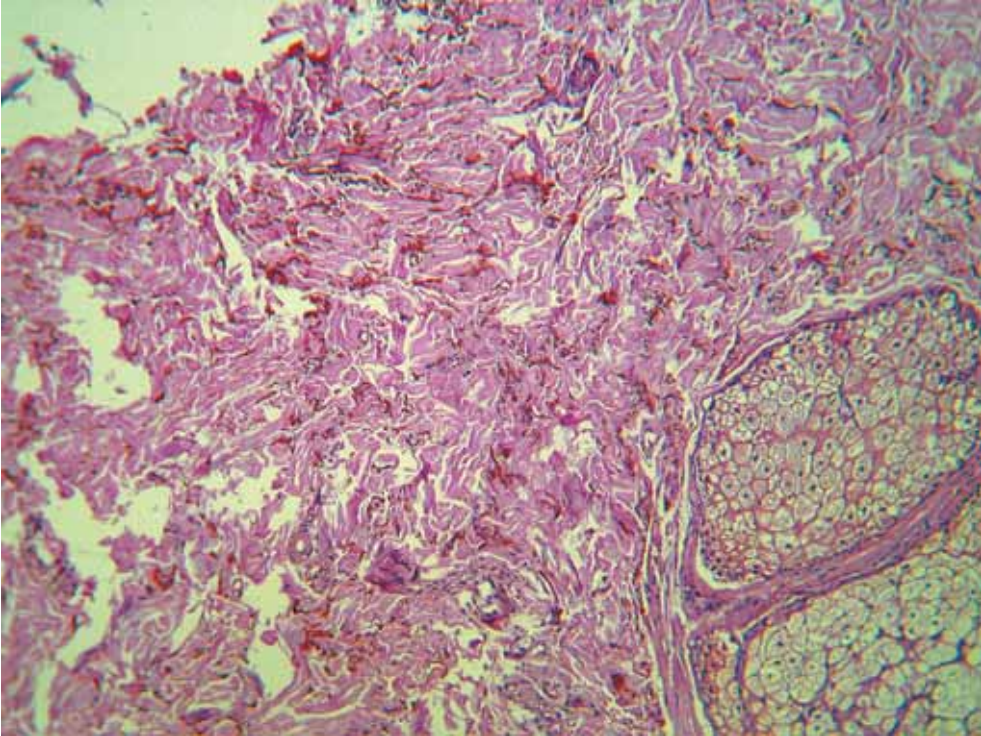


Fig 1: Histopatología. Técnica para fibras elásticas (orceína) con la que se visualizan, en dermis reticular, grupos de fibras elásticas alteradas irregulares con cambios degenerativos.

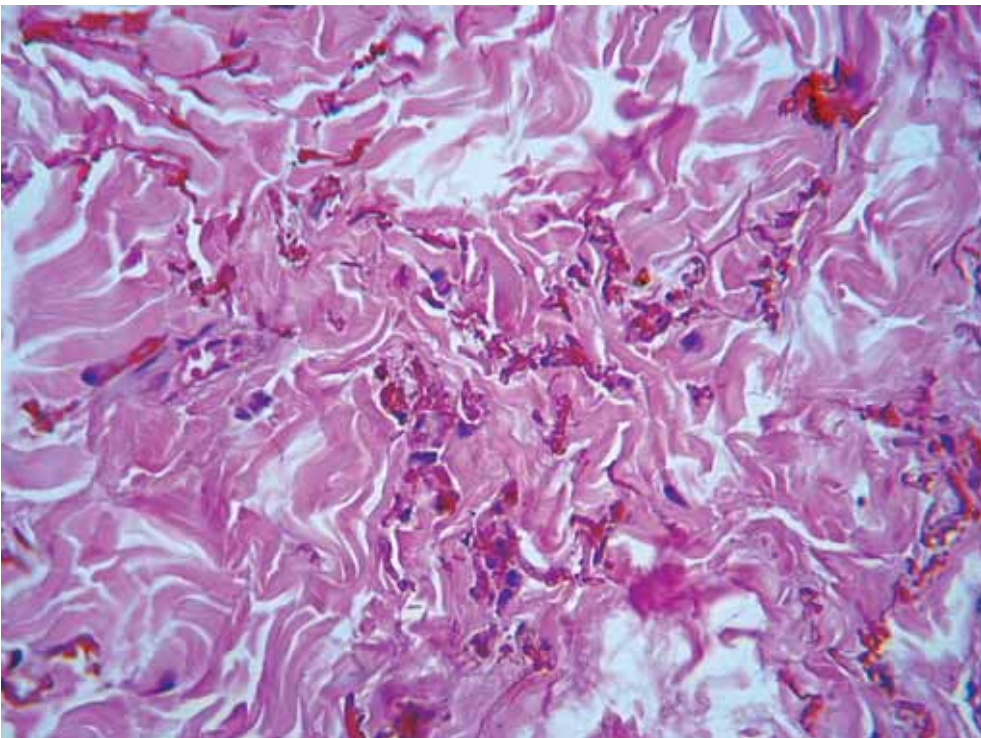


Fig 2: Histopatología. A mayor aumento se visualizan los cambios en las fibras elásticas.



Fig 3: Pápulas blandas, amarillentas que coalescen dándole a la piel afectada apariencia de laca y arrugada.



Fig 4: A mayor aumento se visualizan las aparentes arrugas y las pápulas blandas en axila.

Marfan, Ehlers Danlos y Rothmund Thomson⁹.

En estadios más avanzados pueden producir hemorragias, llevando a la ceguera.

4.3) Vasculares: las arterias afectadas pueden ser de cualquier territorio de la economía, formando por tal causa un amplio grupo con síntomas muy diversos.

4.4) Cardiovasculares: a nivel cardiovascular, se ha descrito la asociación con aterosclerosis prematura, hipertensión arterial, angina de pecho, aneurisma de la carótida interna, cardiomiopatía restrictiva, oclusión coronaria.

En este tipo de pacientes se ha encontrado hasta 70% de los casos, prolapso de la válvula mitral que en la población normal se reduce al 5-8%^{5,14,15}.

Una de las formas de presentación de la enfermedad es el infarto agudo de miocardio (IAM), pero este es poco frecuente, dada la oclusión vascular que se produce en esta enfermedad, pero hay casos documentados de muerte súbita por IAM, en adolescentes varones con pseudoxantoma elástico, mientras realizaban ejercicio físico vigoroso¹. El síntoma más frecuente es la claudicación intermitente, sobre todo si se presenta antes de la 3ª década, hay que sospechar de un pseudoxantoma elástico¹.

4.5) Gastrointestinal: por compromiso de las arterias mesentéricas se pueden presentar síndromes isquémicos o hemorragias. Se ha encontrado en endoscopías de estos pacientes, una mucosa con pápulas amarillentas que sangran en sábana^{2,12}; el sangrado ocurre en 14% de los casos⁴.

4.6) Neurológico: manifestaciones infrecuentes que se han relacionado con el pseudoxantoma elástico, tales como: epilepsia, esquizofrenia, accidentes cerebrovasculares, demencia, alteraciones psiquiátricas^{2, 9,13}.

En las autopsias realizadas a aquellos que desarrollaron deterioro neurológico, se encontró una extensa desmielinización difusa, mineralización de pequeñas arterias, arteriolas y capilares¹⁶.

Otros: se presume que por anomalías placentarias habría un incremento del riesgo de aborto, en el primer trimestre del embarazo^{5,10,17} y todas las embarazadas desarrollarían estrías abdominales⁵. También mencio-

na la coexistencia de hipotiroidismo y tiroiditis de Hashimoto, recomendando el estudio tiroideo en todo paciente con pseudoxantoma elástico. Otra asociación infrecuente es la diabetes mellitus tipo II¹⁸.

CLASIFICACIÓN DEL PSEUDOXANTOMA ELÁSTICO

En 1975 Popé postuló la existencia de 4 tipos de pseudoxantomas, dos autosómicos dominantes y dos autosómicos recesivos⁵.

En 1992 se realizó una conferencia de consenso en el Jefferson Medical College en Filadelfia, donde se discutieron los diferentes aspectos del pseudoxantoma elástico, entre ellos los criterios para su diagnóstico⁵.

En 1994 Lebwohl y colaboradores actualizaron estos criterios y se estableció una clasificación de esta entidad en cinco categorías, sin tener en cuenta el patrón de herencia (Ver tabla 1)⁹.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se realiza por la clínica e histología. Mediante tinción con hematoxilina y eosina, se puede observar la presencia de fibras elásticas fragmentadas, engrosadas y basofílicas en dermis reticular^{1,5}. Estas fibras son positivas para las tinciones de fibras elásticas, orceína y Verhoef. Con la tinción de Von Kossa se pone de manifiesto la presencia de depósitos de sales de calcio (si existen), que aparecen de color negro^{1,5}. Mediante microscopía electrónica se ha observado inicialmente, que la calcificación ocurría en las zonas centrales de las fibras elásticas; a medida que progresa la calcificación, las fibras elásticas se distorsionan cada vez más. En la cercanía de estas fibras aparece material filamentoso formado por glicoproteínas y mucopolisacáridos; también se ven fibras de colágeno retorcidas.

En este conjunto de alteraciones en el que intervienen elastina, colágeno y sustancia intersticial, se vislumbra un defecto del fibroblasto que existiría no sólo en la dermis, sino también en ojos y vasos².

TABLA I

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DEL PSEUDOXANTOMA ELÁSTICO

CATEGORIA 1	CATEGORIA 2A	CATEGORIA 2B	CATEGORIA 2C	CATEGORIA 2D
(tres criterios mayores)	(un criterio mayor y dos menores)	(un criterio mayor y uno menor)	(un criterio mayor y uno menor)	(dos criterios menores)
<ul style="list-style-type: none"> · Lesiones amarillas características en áreas de flexión. · Calcificación de fibras elásticas – piel afectada. · Enfermedad ocular en adultos. 	<ul style="list-style-type: none"> · Estrias angioides. · Calcificación de fibras elásticas – piel no afectada. · Historia familiar de pseudoxantoma elástico en familiares de primer grado. 	<ul style="list-style-type: none"> · Estrias angioides. · Calcificación de fibras elásticas – piel no afectada. 	<ul style="list-style-type: none"> · Estrias angioides. · Historia familiar de pseudoxantoma elástico en familiares de primer grado. 	<ul style="list-style-type: none"> · Historia familiar de pseudoxantoma elástico en familiares de primer grado. · Calcificación de fibras elásticas – piel no afectada.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

- Síndromes fibroelastolíticos relacionados con la edad¹⁹:
 - a) Pseudoxantoma elástico – símil elastólisis dérmica papilar (PXE-S elastólisis dérmica papilar).
 - b) Papulosis fibrosa del cuello.
 - c) Elastólisis no inflamatoria de la dermis media, tipo II.
- Anetodermia
- Colagenoma eruptivo.
- Elastólisis perifolicular.
- Nevo anelástico.
- Dermatofibrosis lenticularis diseminada.
- Cambios cutáneos inducidos por penicilamina.
- Lesiones por soda cáustica.
- Elastosis solar.
- Síndrome de Marfan.
- Puntos de Fordyce (en mucosas).
- Algunas formas del síndrome de Ehlers-Danlos.

TRATAMIENTO

No existe tratamiento específico. Solamente se realiza tratamiento sintomático.

Si se producen pliegues redundantes en piel, se puede recurrir a cirugía².

Las lesiones retinianas requieren un control oftalmológico constante. El tratamiento mediante fotocoagulación con láser esta discutido^{2,5}.

Reviste importancia el control cardiovascular y prevenir las hemorragias gastrointestinales, con la prohibición de la ingesta de antiagregantes plaquetarios².

No está justificada la dieta pobre en calcio y fósforo que antiguamente se había preconizado.

CONCLUSIÓN

Esta patología es poco frecuente; es una rara enfermedad hereditaria que se caracteriza, por la progresiva afectación generalizada de las fibras elásticas con repercusión sistémica, de las cuales depende el pronóstico y evolución del paciente. Es una entidad de la que habitualmente no se sospecha; por ello, el interés en presentar es-



Fig 5: A mayor aumento se visualizan las aparentes arrugas y las pápulas blandas en axila.



Fig 6: Las lesiones también se visualizan en mucosa oral.



Fig 7: Las lesiones se visualizan en piel de tronco.

tos dos casos y hacer una revisión de la misma.

RESUMEN

Enfermedad hereditaria rara, el pseudoxantoma elástico es un trastorno genético del tejido conectivo, que se caracteriza por fragmentación de las fibras elásticas y posterior calcificación de éstas afectando dermis, vasos sanguíneos y la membrana de Bruch de retina.

El patrón de herencia es muy variable, lo que hace posible que esta enfermedad pueda estar subdiagnosticada. La escasa incidencia de esta patología justifica la presentación de dos casos que tuvieron solamente manifestaciones cutáneas.

PALABRAS CLAVE

Pseudoxantoma elástico. Fibras elásticas. Enfermedad sistémica. Genodermatosis.

REFERENCIAS

- Gines E, Cruz J, Sotillo Y y Camacho. Pseudoxantoma Elástico con alteraciones cardiovasculares. *Actas Dermosifil* 1993; 84 (1): 42-44 .
- Pérez S, González M J, Marengo R, Bueno C y Lecona M. Pseudoxantoma Elástico. Revisión. *Actas Dermosifil* 2000; 91: 371- 376.
- Dorado J y Llamas M. Pseudoxanthoma elasticum con eliminación transepidérmica. Estudio clínico e histopatológico de un nuevo caso y revisión de la literatura. *Actas Dermosifil* 1989; 80 (9): 623-630.
- Sánchez R y Pérez J. Pseudoxantoma Elástico. Presentación de un caso. *Rev Cubana Med* 1995; 34 (2): 130-133.
- Just M y Ferrandiz C. Pseudoxantoma Elástico. La piel en el contexto de la medicina y sus especialidades. *Piel* 2000; 15: 72-77.
- Lódolo CD. Pseudoxantoma Elástico. A propósito de un caso. *Rev Argent Dermatol* 2003; 84: 34-39.
- Guerra A, Hergueta Sánchez F y Revenga Arranz D. Pseudoxantoma elástico en tres hermanas. *Actas Dermosifil* 1992; 83 (10): 534-538.
- Antunes de Oliveira S, Alceu Leuz CV, Bruno S, Clauber y Lourenço A. Pseudoxanthoma elasticum: Report of six Cases and literature Review. *Med Cutan Iber Lat Am* 2003; 31 (1): 23-28.
- Della Giovanna P. Pseudoxantoma elástico. Diagnóstico. *Arch Argent Dermatol* 2002; 52 (5): 204-207.
- Wenstrup RJ. Trastornos hereditarios del tejido conectivo con alteraciones de la piel. *Dermatología en Medicina General. IM Freedberg, AZ Eisen, R Wolff, K Frank Austen, LA Goldsmith, SI Katz y TH Fitzpatrick. 5ª Edición. Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires. Argentina. 1997; 1949-1950.*
- Chassaing N, Ludovic M, Mazereuw J, Laurence B, Nizard S, Bonafé J.L y Calvas P. Hovnanian: Novel ABCC6 Mutations in Pseudoxanthoma Elasticum. *J Invest Dermatol* 2004; 122: 608-613.
- Pons RF. Enfermedades vasculares del intestino. Enfermedades sistémicas que afectan la circulación mesentérica. *Medicina Interna. 13ª Edición. Editor Harcourt Brace. Farreras Rozman. Madrid. España. 1995; 206.*
- Nelder K. Pseudoxanthoma elasticum. *Clin Dermatol* 1988; 6: 1-155.
- Toshio O y Fukumi F. Pseudoxanthoma elasticum: Report of a case without any Mutations in 5 exons of the MRP6 Gene. *J Dermatol* 2002; 29: 46-47.
- Lebwohl MG, Distefano D, Prioleau PG y col. Pseudoxanthoma and Mitral-valve prolapse. *N Engl J Med* 1982; 307: 228-231.
- Katsuya G. Involvement. of central nervous systems in pseudoxanthoma

- elasticum. *Folia Psych Neurol Japonica* 1975; 29: 263-277.
- 17) Elejalde BR, Elejalde MM, Samter T, Burgess J, Lombardi J y Gilbert EF. Manifestations of pseudoxanthoma elasticum During Pregnancy: a case report and Review of the literature. *Am J Med Genet* 1984; 18: 755-762.
- 18) Miratani H. Pseudoxanthoma elasticum Associated with Hashimoto Thyroiditis. *JPM J Med* 1982; 21 (3): 324-326.
- 19) Vereá M, Corleto M, Strada V y Alarcón V. Pseudoxantoma elástico símil elastólisis dérmica papilar. *Dermatología Argentina* 1997; 3 (4): 317-320.