

Valor de la precocidad diagnóstica del pseudoxantoma elástico

Value of diagnostic earliness of pseudoxanthoma elasticum.

Alejandra Ávila Rangel,¹ José Jesús Pulido Moreno,² Eduardo David Poletti³

Resumen

ANTECEDENTES: El pseudoxantoma elástico es una enfermedad metabólica del tejido conectivo de herencia autosómica recesiva debido a mutaciones en el gen ABCC6 en el cromosoma 16p13.1 con prevalencia de 1:25,000 a 100,000 habitantes con ligero predominio en mujeres. Este defecto ocasiona calcificación y fragmentación progresiva de las fibras elásticas en la piel, los ojos, el sistema gastrointestinal y cardiovascular.

CASO CLÍNICO: Paciente femenina de 28 años de edad que consultó al dermatólogo por padecer una dermatosis de crecimiento progresivo de 10 años de evolución de inicio en el periodo posparto a los 18 años, localizada en la región anterior del cuello, de superficie rugosa color marrón claro que daba la apariencia de piel de gallina, de 2.5 x 2.5 cm de diámetro, sin evolución de crecimiento actual. Ante la sospecha de pseudoxantoma elástico se solicitó valoración cardiológica, oftalmológica y la realización de una biopsia de piel. En el reporte histopatológico la tinción de Verhoeff-Van Gieson evidenció fibras elásticas basófilas cortas, rizadas y deshinchadas y la tinción de hematoxilina y eosina mostró depósitos cálcicos en espacios intracelulares, fibras colágenas torsionadas y material filamentosos.

CONCLUSIONES: El diagnóstico temprano del pseudoxantoma elástico puede modificar y reducir su morbilidad y mortalidad.

PALABRAS CLAVE: Pseudoxantoma elástico; fibras elásticas; biopsia de piel.

Abstract

BACKGROUND: Pseudoxanthoma elasticum is a connective tissue metabolic disease of autosomal recessive inheritance due to mutations in the ABCC6 gene in the chromosome 16p13.1 with a prevalence of 1:25,000 to 100,000 inhabitants with a slight predominance in women. This defect causes calcification and progressive fragmentation of elastic fibers in the skin, eyes, gastrointestinal and cardiovascular systems.

CLINICAL CASE: A 28-year-old female patient consulted a dermatologist due to a progressive growth dermatosis of 10 years of evolution with onset in the postpartum period at 18 years of age, located on the anterior region of the neck with a rough light brown surface giving a yellowish papule lesion appearance with a 2.5 x 2.5 cm diameter with no current growth evolution. In view of the pseudoxanthoma elasticum suspicion, cardiologic and ophthalmologic evaluation and a skin biopsy were requested. In the histopathological report the Verhoeff-Van Gieson stain evidenced short, curled, and frayed basophilic elastic fibers and the hematoxylin and eosin stain showed calcium deposits in intracellular spaces, twisted collagen fibers and filamentous material.

CONCLUSIONS: Early diagnosis of pseudoxanthoma elasticum can modify and reduce its morbidity and mortality.

KEYWORDS: Pseudoxanthoma elasticum; Elastic fibers; Skin biopsy.

¹ Estudiante de Medicina, Universidad Autónoma de Aguascalientes, Aguascalientes, México.

² Estudiante de Medicina, Universidad Cuauhtémoc plantel Aguascalientes, Aguascalientes, México.

³ Internista y dermatólogo. Profesor de las Universidades Autónoma de Aguascalientes y Cuauhtémoc de Aguascalientes, Aguascalientes, México.

Recibido: 21 de octubre 2021

Aceptado: 17 de noviembre 2021

Correspondencia

Eduardo David Poletti
drpoletti.dermanorte@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Ávila-Rangel A, Pulido-Moreno JJ, Poletti ED. Valor de la precocidad diagnóstica del pseudoxantoma elástico. Med Int Méx 2023; 39 (5): 804-810.

ANTECEDENTES

De los trastornos hereditarios del tejido conectivo, destaca el pseudoxantoma elástico, también conocido como elastorrexis sistémica o síndrome de Darier-Grönblad-Stranberges; es una enfermedad metabólica con patrón de herencia autosómica recesiva debido a mutaciones en el gen ABCC6, que se han mapeado en el cromosoma 16p13.1 que afectan las concentraciones circulantes de factor inorgánico de pirofosfato. Puede encontrarse al menos una mutación ABCC6 en el 80% de los individuos afectados. El pseudoxantoma elástico es un trastorno metabólico sistémico en lugar de un trastorno puramente estructural del tejido conectivo. Se estima una prevalencia de 1:25,000 a 100,000 habitantes con ligero predominio en mujeres.^{1,2}

Este defecto ocasiona calcificación y fragmentación progresiva de las fibras elásticas en la piel, los ojos, el sistema gastrointestinal y cardiovascular. Las primeras manifestaciones suelen ser cutáneas y aparecen entre la primera y tercera décadas de la vida como pápulas amarillentas habitualmente más oscuras a la tonalidad habitual de la piel denominadas piel de pollo desplumado; dichas lesiones se localizan en pliegues de flexión, como el cuello, las axilas, las fosas antero cubital y poplítea, las ingles, el tórax y el abdomen. La calcificación de las fibras elásticas produce la decoloración amarillenta de la piel.^{2,3,4}

También ocurren alteraciones oftalmológicas, las más prevalentes son las estrías angioideas (roturas de la membrana de Bruch), que son visibles en el fondo de ojo como bandas anaranjadas o grisáceas, ubicadas alrededor del disco óptico.⁵

Respecto a las manifestaciones cardiovasculares y sistémicas, las más comunes son resultado del estrechamiento progresivo de arterias de pequeño-mediano calibre debido a elastorrexis y calcificación de las fibras elásticas distróficas.

Los pacientes pueden padecer disminución o pérdida de los pulsos periféricos, hipertensión secundaria renovascular, enfermedad coronaria prematura y enfermedades cerebrovasculares.³ De forma menos común se asocian las hemorragias digestivas altas en el 10-14% de los casos.⁶

El diagnóstico de pseudoxantoma elástico se establece mediante los cambios observados en la biopsia del segmento de piel lesionada, que muestra fibras rizadas basofílicas elásticas rotas con tinción de hematoxilina y eosina o tinción de Verhoeff-Van Gieson. Además, la tinción de Von Kossa detecta fácilmente los depósitos de calcio en las fibras elásticas.⁷

No existe tratamiento efectivo contra el pseudoxantoma elástico; sin embargo, los cambios en el estilo de vida pueden limitar las complicaciones. Es conveniente evitar el tabaco, mejorar la dieta, restringir el consumo de calcio en la dieta, mantener perfil de lípidos y cifras de presión arterial normales y desarrollar actividad física aeróbica constante. Además, se sugiere disminuir el consumo de antiinflamatorios no esteroideos y de aspirina debido a que pueden aumentar la probabilidad de hemorragias gástricas y retinianas. Es necesario el asesoramiento genético para la planificación familiar debido a que los pacientes con pseudoxantoma elástico tienen un riesgo del 25% de transmitir la enfermedad.⁸

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 28 años de edad que consultó al dermatólogo por padecer una dermatosis de crecimiento progresivo de 10 años de evolución, que inició en el periodo posparto, a los 18 años. Al momento de su consulta, mostraba una dermatosis localizada en la región anterior del cuello, suprayacente al hueco esternal, que consistía en una placa color pardo-marrón, papulada, de superficie rugosa y que daba apariencia de piel de pollo desplumado, de 2.5 x 2.5 cm de diámetro. **Figura 1**



Figura 1. Dermatitis localizada en la región anterior del cuello, consistente en una placa color pardomarrón, con pápulas de superficie rugosa, mal delimitadas, aumentadas de textura, con apariencia de piel de pollo desplumado.

Como antecedente relevante, la paciente tuvo hemorragia uterina sin complicaciones durante el parto de su primer embarazo, sin haber padecido eclampsia. Tuvo un aborto en su segundo embarazo a causa de lo que fue catalogado como malformación fetal, decidiendo luego iniciar tratamiento con anticonceptivos orales. La dermatosis ha permanecido sin cambios.

Ante la sospecha de pseudoxantoma elástico se procedió a realizar biopsia cutánea con sacabocado y solicitar valoraciones cardiológica y oftalmológica.

En la revisión oftalmológica se encontró agudeza visual de 20/40 que mejoraba a 20/20 con corrección, segmento anterior normal, nervio óptico de características normales, dilatación de pupila, mácula con brillo, vasos de retina y retina periférica normales, concluyendo que las estructuras revisadas no tenían anomalías.

En la exploración cardiológica se detectó presión arterial de 110/70 mmHg, frecuencia cardiaca de

75 latidos por minuto, índice tobillo brazo 1.1. Ruidos cardiacos rítmicos, sin S3 o S4, sin soplos o frote. Se realizaron maniobras especiales de posición y respiratorias sin encontrar soplos ni ruidos anormales. Los campos pulmonares limpios y bien ventilados, sin estertores o sibilancias.

Mediante ecocardiografía se determinaron diámetros del ventrículo izquierdo y derecho normales (**Figura 2**). La función ventricular izquierda fue normal, con FEVI calculada en un 58%, movilidad global y segmentaria conservada en reposo y sin maniobras provocadoras de isquemia. Sin alteración en aparatos valvulares o subvalvulares (**Figuras 3, 4 y 5**). No se detectó hipertensión pulmonar.

Respecto a los hallazgos dermatopatológicos, las secciones practicadas mostraron piel con epitelio conservado; en la dermis reticular se encontraron fibras elásticas basófilas cortas, rizadas y deshinchadas (**Figura 6**), así como depósitos cálcicos en espacios intracelulares, fibras colágenas torsionadas y material filamentososo (**Figura 7**). No se identificaron datos de atipia o malignidad. Los cambios morfológicos se catalogaron como compatibles con el diagnóstico de pseudoxantoma elástico.



Figura 2. Diámetro de cavidades.

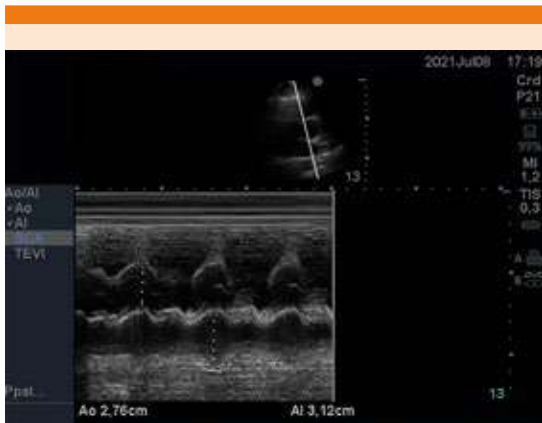


Figura 3. Diámetro de la arteria aorta y la aurícula izquierda.

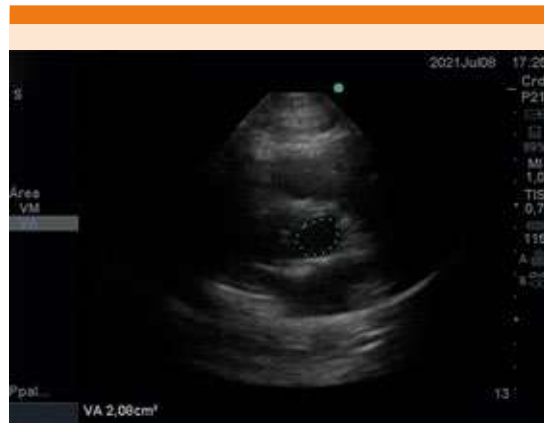


Figura 5. Área de la válvula aórtica.



Figura 4. Área de la válvula mitral.

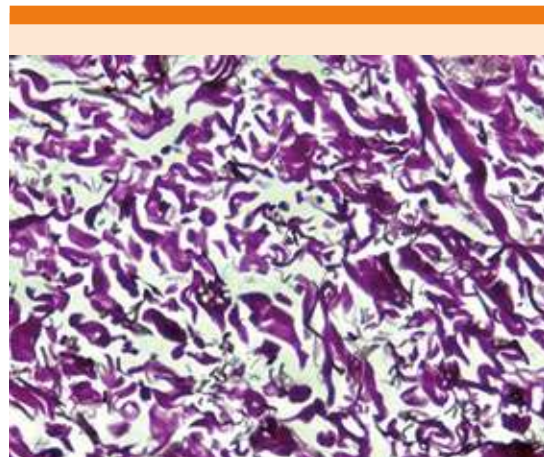


Figura 6. Fibras elásticas basófilas cortas, rizadas y deshilachadas, evidenciadas con tinción de Verhoeff-Van Gieson.

DISCUSIÓN

El interés de comunicar este caso reside en que la paciente no tenía otras manifestaciones sistémicas de importancia, y desde su primera visita a consulta dermatológica, hubo alto índice de sospecha. Resalta la trascendencia de detectar de manera temprana una dermatosis de mínima expresión morfológica y alta significancia clínica. Para el internista y demás médicos avezados, una

máxima es saber observar marcadores cutáneos y otorgarles su verdadera relevancia sistémica que, como logro, en el caso aquí relatado tenía poco tiempo de evolución. De allí se desprendieron acciones preventivas en los ajustes de su estilo de vida y propuesta formal de permanente revisión de seguimiento para que las complicaciones tarden en aparecer.

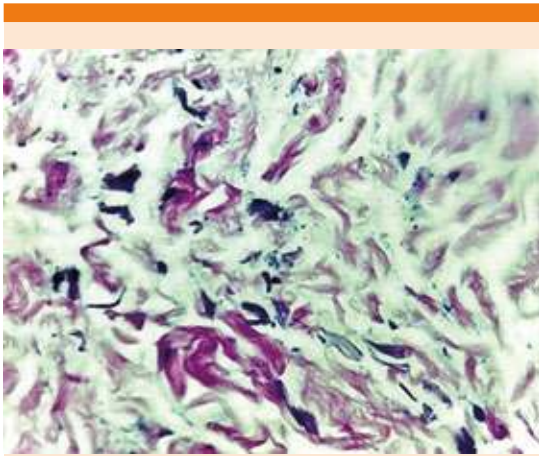


Figura 7. Depósitos cálcicos en espacios intracelulares, fibras colágenas torsionadas y material filamentososo con tinción de hematoxilina y eosina.

Ya que este defecto ocasiona calcificación y fragmentación progresiva de las fibras elásticas en la piel, los ojos, el sistema gastrointestinal y cardiovascular, la participación multidisciplinaria no debe posponerse.

En este caso la paciente concuerda con la epidemiología descrita por diversas bibliografías del pseudoxantoma elástico respecto al sexo, edad y las primeras manifestaciones clínicas, como la lesión en piel de gallina en el cuello.^{2,3,4}

Las pápulas delgadas y amarillentas en las áreas de flexión surgen durante la primera o segunda década de la vida. Por lo general, aparecen por primera vez en las caras laterales del cuello. Las pápulas se fusionan para formar placas de adoquines que se asemejan a la piel de gallina desplumada. Están afectadas las fosas antecubital y poplítea, los carpos, las axilas, las ingles y el área periumbilical (en mujeres multíparas). Las características pápulas amarillentas del pseudoxantoma elástico pueden confundirse con elastosis solar. Existe una variante de pseudoxantoma elástico, la de tipo perforante, que

corresponde a una forma avanzada de la enfermedad, en la que puede ocurrir incremento del depósito de calcio dérmico y extrusión de este material amarillento a través de la epidermis y se manifestará como pérdida de retroceso y piel flácida en las axilas y las ingles y pueden aparecer pápulas amarillas en la mucosa oral/anogenital. La biopsia cutánea de la piel en flexión o las cicatrices está justificada en los casos sospechosos y en los familiares potencialmente afectados.⁹

En cuanto a las manifestaciones oculares, resaltamos la existencia de rayas angioides asintomáticas (ruptura de la membrana de Bruch) generalmente en la primera década, ojos de búho, que son áreas emparejadas de manchas hiperpigmentadas que se extienden sobre una racha angioides. También se observan rayas angioides en la enfermedad ósea de Paget, anemia de células falciformes, talasemia, intoxicación por plomo y degeneración relacionada con la edad. Puede ocurrir degeneración macular, drusas ópticas y hemorragia retiniana (que ocasionalmente conduce a ceguera). La exploración física también muestra moteado del epitelio pigmentario de la retina, que puede corresponder al hallazgo oftalmológico más prevalente y puede preceder a la aparición de estrías angioides.⁹

De mucho interés para el clínico es la detección temprana de manifestaciones cardiovasculares, como claudicación intermitente, pérdida de pulsos periféricos, hipertensión renovascular, prolapso de la válvula mitral, angina/infarto de miocardio y accidente cerebrovascular. La calcificación progresiva de la media elástica e íntima evoluciona a placas ateromatosas que afectan predominantemente arterias de tamaño mediano (especialmente en las extremidades). Asimismo, destacan las manifestaciones gastrointestinales, con hemorragia de la arteria gástrica (el sitio más común de sangrado es el estómago), hematemesis, epistaxis, las complicaciones obstétricas, que

incrementan el riesgo de aborto espontáneo en el primer trimestre y complicaciones cardiovasculares maternas (que posiblemente fue el caso de nuestra paciente). En términos neurológicos, puede haber 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.²

Texeira y colaboradores propusieron recientemente la existencia de manifestaciones orales en pseudoxantoma elástico que variaban entre el 7.7 y el 83%. La mayor parte de los cambios consisten en alteraciones de la mucosa oral. También destaca la prevalencia de anomalías dentales (amelogénesis imperfecta) y trastornos temporomandibulares. Similar a los signos cutáneos clásicos, las manifestaciones orales del pseudoxantoma elástico se observan principalmente en mujeres entre la segunda y quinta décadas de la vida. La ubicación común es la mucosa labial, seguida del suelo de la boca, el paladar duro/blando y la mucosa alveolar. A diferencia de la apariencia normal, la mucosa oral puede mostrar parches, máculas o pápulas con un color amarillento.¹⁰

Según los criterios diagnóstico del pseudoxantoma elástico (Lebwohl y colaboradores, 1994), los criterios mayores son: afección cutánea característica (pápulas amarillentas en empedrado en flexuras), hallazgos histopatológicos característicos de piel lesional (tinción de fibras elásticas y de calcio o de Von Kosa), enfermedad ocular característica (estrías angioides, hiperpigmentación moteada o *peau d'orange*, maculopatía) en adultos mayores de 20 años. Los criterios menores son: hallazgos histopatológicos característicos en piel sana (tinciones de fibras elásticas de calcio o de Von Kossa), antecedente familiar de pseudoxantoma elástico en familiares de primer grado.^{11,12}

En este caso la paciente cumplía con dos criterios mayores: la dermatosis en piel de gallina en el cuello y las evidencias dermopatológicas descritas en las **Figuras 6 y 7**.

La proteína codificada por el gen ABCC6 es un miembro de la superfamilia de los transportadores ABC. Estas proteínas ABC transportan varias moléculas a través de membranas extra e intracelulares. Las mutaciones en esta proteína causan pseudoxantoma elástico, las más comunes son R1141X y 23-29 del. Es ideal contar con su tipificación. Desde hace poco se dispone de pruebas genéticas moleculares para el gen ABCC6. Las pruebas detectan una mutación en un alelo en casi todos los individuos afectados y en ambos alelos en cerca del 90%.¹²

La morbilidad y mortalidad del pseudoxantoma elástico son esencialmente originadas por hemorragia gastrointestinal, hemorragia cerebral, enfermedad aterosclerótica e infarto de miocardio.²

El pronóstico depende del grado de la afectación sistémica de las complicaciones del pseudoxantoma elástico, por lo que debe darse seguimiento a largo plazo y realizar diversos estudios que evidencien la evolución de la enfermedad y sus complicaciones sistémicas para su tratamiento oportuno.

CONCLUSIONES

Describimos el caso de una paciente con diagnóstico temprano de pseudoxantoma elástico, que, aun siendo una enfermedad poco frecuente, es de gran importancia debido a la severidad de las manifestaciones sistémicas y evolución que pueden tener. El diagnóstico se basa en la exploración clínica acuciosa y en los resultados histopatológicos. El pseudoxantoma elástico es subdiagnosticado por su variabilidad fenotípica. Las complicaciones y alteraciones sistémicas ponen en riesgo la calidad y esperanza de vida

de quienes las padecen. Concordamos con el clásico aforismo de Baltasar Gracián, quien mencionó que “para el hombre prudente es más fácil prevenir que remediar” y nos complace advertir a los colegas sobre un padecimiento de tanta expresividad clínica que bien puede detectarse tempranamente.

REFERENCIAS

1. Moreyra Vargas Machuca M, Solís-Reyes A, Chian García C, Aguilar García K. Pseudoxantoma elástico. *Dermatol Peru* 2020; 30 (2): 157-159.
2. Germain DP. Pseudoxanthoma elasticum. *Orphanet J Rare Dis* 2017; 12 (1): 85. doi: 10.1186/s13023-017-0639-8.
3. Bercovitch L, Uitto J. Pseudoxanthoma elasticum. *UpToDate Waltham* [en línea]. Dirección URL: .
4. Lucas C, Aranha J, da Rocha I, Sousa D. Case report: Pseudoxanthoma elasticum. *F1000Research* 2020; 9: 9. <https://doi.org/10.12688/f1000research.21431.1>.
5. López JM, Iρός M. Neovascularización coroidea en estrías angioides. *Revista OCE* 2020; 13 (1): 41-47.
6. Butrón-Bernal P, Hurtado-Paredes R, Bouroncle-Díaz del Olmo M, Llerena-Concha Y, Postigo-McDowall M. Pseudoxantoma elástico con complicaciones tardías y asociaciones infrecuentes. *Dermatol Perú* 2008;18(2):112-117.
7. Kang S, Amagai M, Bruckner A, Enk A, et al. *Fitzpatrick's dermatology*. 9th ed. New York: McGraw-Hill, 2019: 1229-1233.
8. Roach ES, Islam MP. Pseudoxanthoma elasticum. *Handb Clin Neurol* 2015; 132: 215-21. DOI: 10.1016/B978-0-444-62702-5.00015-9.
9. Stembridge N, Rytina E, Holden S, Burrows NP. Pseudoxanthoma elasticum presenting without typical skin changes. *Clin Exp Dermatol* 2020; 45: 518-20. doi: 10.1111/ced.14177.
10. Teixeira LR, Chahud F, Simao JC, Souza CS, Motta ACF. Cutaneous and oral manifestations of pseudoxanthoma elasticum: clinicopathological features of an uncommon disorder. *Clin Exp Dermatol* 2021; 46: 727-763. doi: 10.1111/ced.14549.
11. Lebowohl M, Neldner K, Pope FM, De Paepe A, et al. Classification of pseudoxanthoma elasticum: Report of a consensus conference. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30 (1): 103-107. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0190-9622\(08\)81894-4](https://doi.org/10.1016/s0190-9622(08)81894-4).
12. Plomp AS, Toonstra J, Bergen AA, van Dijk MR, et al. Proposal for updating the pseudoxanthoma elasticum classification system and a review of the clinical findings. *Am J Med Genet A* 2010; 152a: 1049-58. doi: 10.1002/ajmg.a.33329.

AVISO PARA LOS AUTORES

Medicina Interna de México tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.