

Elastosis perforante serpiginosa y pseudo-pseudoxantoma elástico secundarias a tratamiento con D-penicilamina en paciente con enfermedad de Wilson

Elastosis perforans serpiginosa and pseudo-pseudoxanthoma elasticum secondary to D-penicillamine in a patient with Wilson's disease

Melina Lois,¹ Mauro Coringrato,² Margarita Jaled,³ Mercedes Fandiño⁴ y Esteban Maronna⁵

RESUMEN

La D-penicilamina es la opción terapéutica más utilizada en la enfermedad de Wilson, rara enfermedad genética, autosómica recesiva, en la cual existe una alteración en el metabolismo del cobre que se deposita en los tejidos (hígado, encéfalo y córnea). Presenta numerosos efectos adversos, la mayoría cutáneos, que se observan cuando la droga es utilizada en altas dosis y por largo tiempo; entre ellos se encuentran las dermatosis degenerativas, que incluyen elastosis perforante serpiginosa, cutis laxa, anetodermia y pseudo-pseudoxantoma elástico (también llamado pseudoxantoma elástico símil o pseudoxantoma elástico like). Se presenta una paciente de 29 años con antecedentes de enfermedad de Wilson asociada a elastosis perforante serpiginosa y pseudo-pseudoxantoma elástico, ambas secundarias al tratamiento con D-penicilamina (*Dermatol. Argent.*, 2015, 21 (4): 284-287).

Palabras clave:

elastosis perforante serpiginosa, pseudo-pseudoxantoma elástico, penicilamina.

¹ Médica dermatóloga

² Médico de planta, Servicio de Dermatología, Hospital de Infecciosas F. J. Muñiz

³ Jefa de sección Lepra, Servicio de Dermatología, Hospital de Infecciosas F. J. Muñiz

⁴ Médica dermatóloga

⁵ Médico anatomopatólogo, Servicio de Dermatología, Hospital de Infecciosas F. J. Muñiz

Centro Dermatológico Dra. Jaled, Arturo Illia 1030, Lanús, provincia de Buenos Aires, República Argentina.

Correspondencia: Melina Lois. melinalois@hotmail.com

ABSTRACT

Penicillamine is the most commonly used therapeutic option in Wilson's disease. This is a rare, genetic, autosomal recessive disease in which there is an alteration in the metabolism of copper that is deposited in the tissues (liver, brain and cornea). It has numerous adverse effects, most of them affecting skin, but they are only observed when the drug is used in high doses and for a long time, such as perforating elastosis serpiginosa, cutis laxa, anetodermia and pseudo-pseudoxantoma elasticum (also called elasticum pseudoxantoma simil or elasticum pseudoxantoma like). We present the case of a 29 year-old woman with a history of Wilson's disease and two concomitant degenerative dermatoses: elastosis perforans serpiginosa and pseudo pseudoxantoma elasticum, both of them, secondary to treatment with D-penicillamine (*Dermatol. Argent.*, 2015, 21 (4): 284-287).

Keywords:

elastosis perforans serpiginosa, pseudo-pseudoxantoma elasticum, penicillamine.

Fecha de recepción: 11/06/2015 | Fecha de aprobación: 02/07/2015

Caso clínico

Mujer de 29 años, con antecedentes de enfermedad de Wilson en tratamiento con D-penicilamina (1,5 g/día VO) desde los 16 años. Consultó por presentar en región anterior del cuello pápulas duras al tacto, marrón rojizas, algunas con disposición anular (foto 1), de 6 meses de evolución, asintomáticas. En pliegues axilares, antecubitales, inguinales y huecos poplíteos se observaban además múltiples pápulas blanco-amarillentas dispuestas en empedrado sobre una piel laxa y redundante (foto 1), sin compromiso de mucosas.



FOTO 1. En región anterior del cuello, pápulas marrón rojizas con disposición anular. En pliegues axilares, pápulas blanco-amarillentas sobre una piel laxa y redundante.

El estudio histopatológico a nivel del cuello evidenció: en epidermis, invaginación epitelial bulbosa con material basófilo constituido por células inflamatorias y fibras elásticas de disposición irregular (foto 2). Con tinción de Verhoeff y a 400x las fibras elásticas presentaban aspecto en diente de sierra, hallazgos compatibles con elastosis perforante serpiginosa. (foto 3). A nivel de la piel laxa de la axila: en dermis reticular gran cantidad de fibras elásticas de disposición irregular (foto 4), con tinción de Verhoeff y a 400x estaban acortadas y con aspecto deshilachado, hallazgos vinculados con pseudoxantoma elástico (foto 5).

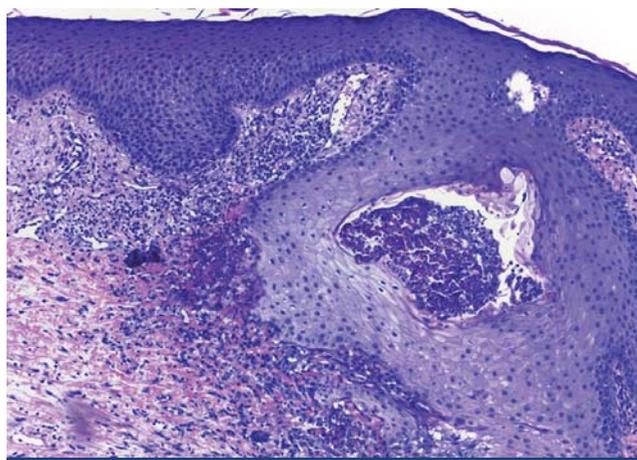


FOTO 2. Perforación transepidérmica que se extiende hacia arriba desde la dermis con material basófilo (HyE, 40x).

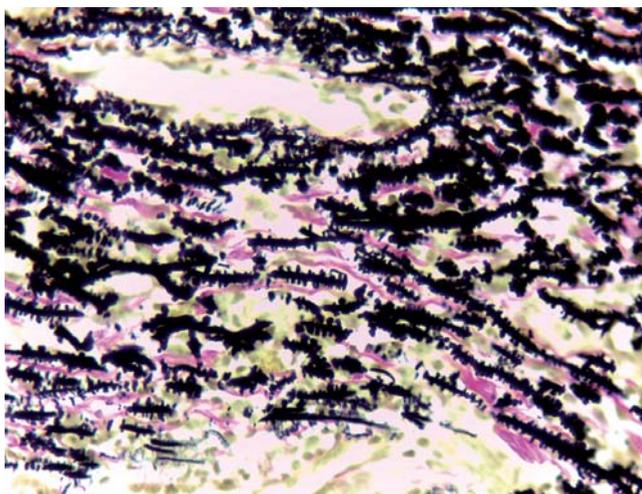


FOTO 3. Fibras elásticas con aspecto en dientes de sierra (Verhoeff, 400x).

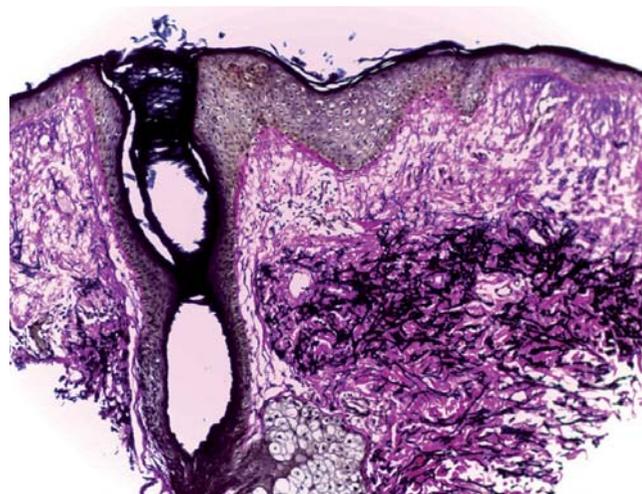


FOTO 4. Gran cantidad de fibras elásticas en la dermis reticular (Verhoeff, 100x).

Con el fin de descartar alteraciones sistémicas concomitantes se solicitó examen ocular (fondo de ojo) y evaluación cardiológica (radiografía de tórax, electrocardiograma y ecocardiograma), que no revelaron alteraciones, con lo cual se arribó al diagnóstico de pseudo-pseudoxantoma elástico.

En presencia de estas dos dermatosis secundarias a la terapia con D-penicilamina se rotó la terapia quelante a acetato de zinc 150 mg/día VO. Además, se realizó en las lesiones asociadas a elastosis perforante: retinoides y esteroides tópicos, criocirugía, UVB banda angosta, radiofrecuencia ablativa y resección quirúrgica parcial, sin respuesta.

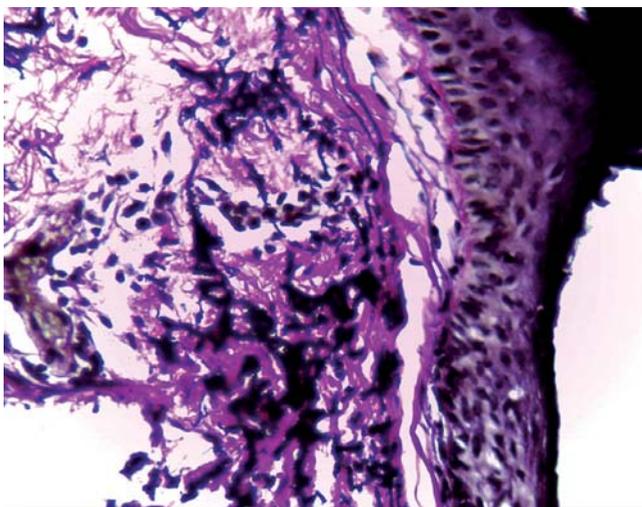


FOTO 5. Fibras elásticas fragmentadas y deshilachadas (Verhoeff, 400x).

Comentarios

La D-penicilamina es un agente quelante que ha sido revolucionario en el tratamiento de la enfermedad de Wilson desde su introducción, en 1956. Sin embargo, su éxito terapéutico se ve limitado por sus numerosos efectos adversos. Éstos ocurren en el 25-50% de los pacientes. Se describen reacciones de hipersensibilidad, dermatosis degenerativas, enfermedades autoinmunes y otras como liquen plano, dermatitis psoriasiforme y alopecia. Todos los efectos adversos, excepto las reacciones de hipersensibilidad y las autoinmunes, están en relación directa con la dosis y la duración del tratamiento. En el 10% de los casos se requiere la suspensión de la droga.¹

Las dermatosis degenerativas incluyen: elastosis perforante serpiginosa, cutis laxa, anetodermia y pseudo-pseudoxantoma elástico, clínicamente similares a las formas idiopáticas; sólo se presentan cuando la droga es utilizada en altas dosis y durante un tiempo prolongado (promedio 11,3 años), como ocurre en la enfermedad de Wilson y en la cistinuria. Pueden presentarse aisladas o en forma concomitante: elastosis perforante serpiginosa con cutis laxa² o elastosis perforante serpiginosa con pseudo-pseudoxantoma elástico,^{3,4} tal como ocurrió en nuestra paciente.

La etiopatogenia es aún desconocida; la D-penicilamina interfiere en la formación de las fibras elásticas al quelar el cobre, que es el cofactor de la lisil oxidasa, enzima necesaria para compactar y estabilizar la fibra elástica, lo que conduce a una fibra elástica anómala, que en el caso de la

elastosis perforante serpiginosa se elimina en forma transepidérmica.³

La elastosis perforante serpiginosa secundaria a la D-penicilamina se describió por primera vez en 1972 en un paciente con enfermedad de Wilson.⁵ Afecta a adultos jóvenes en la segunda década de la vida.⁶ Se presenta como pápulas queratósicas dispuestas en un patrón anular o serpiginoso que se localizan con mayor frecuencia en cuello y, en menor medida, en extremidades y tronco. En la histopatología se evidencia una perforación transepidérmica que se extiende hacia arriba desde la dermis y que contiene material basófilo de células inflamatorias y fibras elásticas. En los casos relacionados a D-penicilamina las fibras elásticas tienen un aspecto característico: son gruesas, de bordes irregulares, con aspecto en dientes de sierra.⁷

El pseudo-pseudoxantoma elástico secundario a D-penicilamina presenta las mismas lesiones cutáneas que el pseudoxantoma elástico: pápulas amarillentas dispuestas en empedrado, acentuación de los pliegues, pérdida de elasticidad en los sitios de flexión. Se diferencia del mismo por la ausencia de antecedentes familiares y de las alteraciones sistémicas concomitantes (ocular: estrías angioides, maculopatía), la falta de la mutación del gel ABCC6⁸ y, en el estudio histopatológico, la ausencia de calcificación de las fibras elásticas¹ (Von Kossa negativa).

Una mejoría o resolución se ha observado luego de la suspensión del fármaco. Las terapias alternativas eficaces incluyen el acetato de zinc y la trientina.⁹ Respecto del tratamiento local, en la elastosis perforante serpiginosa se ha utilizado tretinoína tópica, corticoides tópicos o intralesionales, imiquimod, tazarateno al 0,1%, isotretinoína oral, crioterapia, curetaje y láser.¹⁰

Bibliografía

1. Ishak R., Abbas O. Penicillamine revisited: historic overview and review of the clinical uses and cutaneous adverse effects, *Am. J. Clin. Dermatol.*, 2013, 14: 223-233.
2. Rosen L.B., Muellenhoff M., Tran T.T., Muhart M. Elastosis perforans serpiginosa secondary to D-Penicillamine therapy with coexisting Cutis Laxa, *Cutis*, 2005, 79: 49-53.
3. Bècuwe C., Dalle S., Ronger-Savié S., Skowron F. et al. Elastosis perforans serpiginosa associated with pseudo-pseudoxanthoma elasticum during treatment of Wilson's with penicillamine, *Dermatology*, 2005, 210: 60-63.
4. Meyrick T., Kirby J.D.T. Elastosis perforans serpiginosa and pseudo-xanthoma elasticum – like changes due to D-penicillamine, *Clin. Exp. Dermatol.*, 1985, 10, 386-391.
5. Pass F., Goldfischer S., Sternlieb I., Scheinberg I.H. Elastosis perforans serpiginosa during penicillamine therapy for Wilson disease, *Arch. Dermatol.*, 1973, 108: 713-715.
6. Atzori L., Pinna A.L., Pau M., Aste N. D-penicillamine elastosis perforans serpiginosa: Description of two cases and review of the literature, *Dermatol. Online J.*, 2011, 17: 3.
7. Rearte N., Guillamondegui M.F., Sciarretta M., Brusco J.E. et al. Elastosis perforante serpiginosa secundaria a tratamiento con D-penicilamina, *Arch. Argent. Dermatol.*, 2013, 63: 95-98.
8. Le Saux O., Beeck K., Sachsinger C., Silvestri C. et al. A spectrum of ABCC6 mutations responsible for pseudoxanthoma elasticum, *Am. J. Hum. Genet.*, 2001, 69: 749-764.
9. Trocello J.M., Broussolle E., Girardot-Tinant N., Pelosse M. et al. Wilson's disease, 100 years later, *Rev. Neurol.*, 2013, 169: 936-943.
10. Deguti M.M., Muccnic M., Cancado E.L.R., Tietge U.J. Elastosis perforans serpiginosa secondary to D-penicillamine treatment in a Wilson's disease patient, *Am. J. Gastroenterol.*, 2002, 97: 2153-2154.