

Pseudoxantoma elástico asociado a patología hepática. Comunicación de dos casos

Pseudoxanthoma elasticum associated to hepatic pathology:
Report of two cases

María Lía Carrea,¹ Mariana Arias,² María Eugenia Buonsante,² Lais Gomes Barbosa Cunha,³ María Cristina Kien⁴ y Alejandra Abeldaño⁵

RESUMEN

El pseudoxantoma elástico es un trastorno hereditario del tejido conectivo que afecta la piel, la retina y el sistema cardiovascular. Se caracteriza por la calcificación progresiva de las fibras elásticas y masiva acumulación de proteoglicanos en la matriz extracelular. La expresión clínica y edad de inicio son variables.

Se presentan dos casos de esta entidad en mujeres adultas con compromiso cutáneo y ocular, en ambas con antecedentes de hepatitis C (*Dermatol. Argent.*, 2012, 18(4): 286-290).

Palabras clave:

pseudoxantoma elástico, estrías angioides.

ABSTRACT

Pseudoxanthoma elasticum is an hereditary disorder of the connective tissue affecting the skin, retina and cardiovascular system. It is characterized by progressive calcification of elastic fibers and massive accumulation of proteoglycans in extracellular matrix. The clinical features and age of onset are variable.

We report two cases of this entity in adult female patients with cutaneous and ocular involvement, both with a previous history of hepatitis C (*Dermatol. Argent.*, 2012, 18(4): 286-290).

Keywords:

pseudoxantoma elasticum, angioid streaks.

Fecha de recepción: 21/03/2012 | Fecha de aprobación: 29/05/2012

¹ Médica concurrente de 4º año, 2º año de la carrera de Especialista en Dermatología

² Médica de planta

³ Médica dermatóloga

⁴ Médica dermatopatóloga

⁵ Jefa de Unidad de Dermatología

Unidad de Dermatología, Hospital General de Agudos Dr. Cosme Argerich, Pi y Margall 750, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.

Correspondencia: María Lía Carrea, Anchorena 1726 PB B, CABA, liacarrea@hotmail.com

Introducción

El pseudoxantoma elástico (PXE) es un trastorno hereditario que afecta órganos con abundantes fibras elásticas como la piel, los ojos y los vasos sanguíneos. El defecto básico radica en el gen *ABCC6* o *MRP6*, que codifica una familia de proteínas transmembrana llamadas MRPS.¹

Se caracteriza histológicamente por la calcificación progresiva de las fibras elásticas y masiva acumulación de proteoglicanos en la matriz extracelular, lo que genera la agregación y fragmentación de dichas fibras.²

Se presentan dos casos de esta entidad en mujeres adultas con compromiso cutáneo y ocular.

Caso 1

Paciente de sexo femenino de 54 años de edad. Como antecedentes personales, trasplantada hepática (2005) por cirrosis secundaria a hepatitis C (esquema inmunosupresor actual: meprednisona, ciclosporina, mofetil-micofenolato). Múltiples episodios de rechazo. Cuadro de vasculitis leucocitoclásica secundaria a crioglobulinemia.

Antecedentes familiares: no refiere.

Consultó por presentar lesiones asintomáticas en axilas que aparecieron 4 años posteriores al trasplante.

Examen físico: múltiples pápulas blanco-amarillentas agrupadas que forman placas y piel laxa en axilas asintomáticas (foto 1).

Diagnóstico presuntivo de PXE, se realizaron los siguientes estudios complementarios:

Interconsulta con oftalmología: fondo de ojo: finas estrías angiodes que parten radiadas de ambos nervios ópticos, confirmadas mediante retinografía color y autofluorescencia macular. Sin presencia de compromiso macular central. Evaluación cardiológica: ecocardiograma, electrocardiograma: s/p.

Laboratorio (datos positivos): anemia (Hto 33%, Hb 10,78 g%), leucopenia (3.100 cel/mm^3), plaquetopenia (55.000 cel/mm^3), alteraciones del hepatograma: BT 4,40 mg/dl, BD 3,10 mg/dl, GOT 126 U/L, GPT 77 U/L, FAL 517 U/L y GGT 173 U/L. Calcio y fósforo séricos normales.

Estudio histopatológico: calcificación y fragmentación de las fibras elásticas en el tercio medio e inferior de la dermis (foto 2).

Caso 2

Paciente de sexo femenino, de 45 años de edad, con antecedentes de hepatitis C crónica e hipotiroidismo en tratamiento con levotiroxina.

Consultó por presentar lesiones asintomáticas de 10 años de evolución, localizadas en cara lateral cervical, axilas, pliegue antecubital, región periumbilical, hueco poplíteo e ingle.

Antecedentes familiares: madre fallecida por causa cardíaca



Foto 1. Pápulas amarillentas agrupadas y piel laxa redundante en axila.

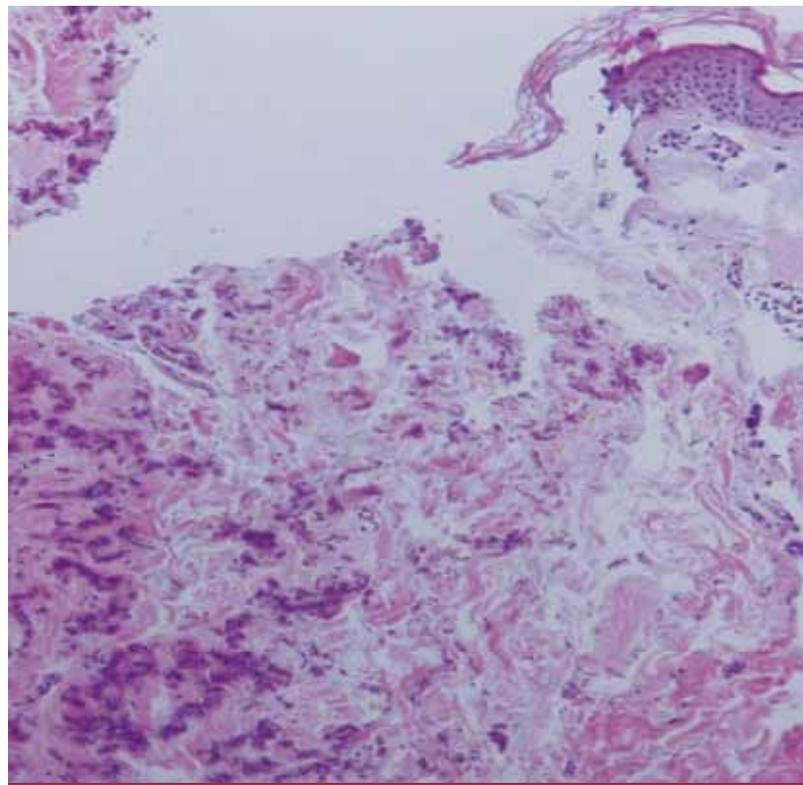


Foto 2. Tinción con hematoxilina y eosina: en dermis se observa fragmentación y calcificación de las fibras elásticas.



Foto 3. Pápulas amarillas agrupadas en hueco poplíteo.

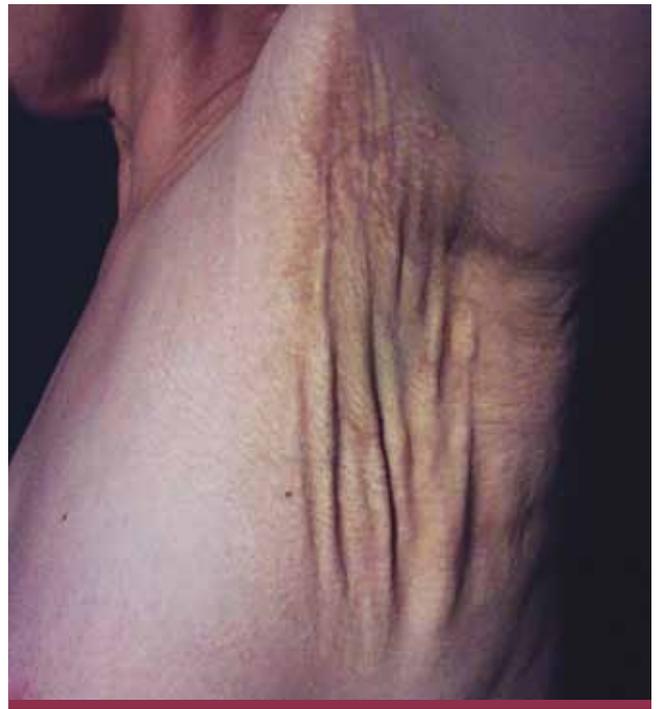


Foto 4. Pápulas amarillentas agrupadas asociadas a piel laxa redundante en axila.

(desconoce diagnóstico preciso). Hija con lesiones cutáneas semejantes (que no pudo ser evaluada clínicamente).

Examen físico: múltiples pápulas amarillentas agrupadas en la región lateral cervical, huecos poplíteos, antecubitales, axilas, ingles y región periumbilical. Piel laxa en axilas (fotos 3 y 4).

Estudios complementarios:

Evaluación oftalmológica: estrías angioides.

Evaluación cardiológica: ecocardiograma, electrocardiograma: s/p.

Laboratorio: s/p

La histopatología cutánea confirmó el diagnóstico de PXE. A pedido de la paciente, por motivos estéticos se derivó a cirugía plástica para resolución quirúrgica de la piel laxa en axilas, con resultados poco satisfactorios.

Discusión

El PXE es una enfermedad hereditaria poco frecuente, que se transmite principalmente en forma autosómica recesiva y menos frecuentemente dominante.³ Afecta al tejido conectivo y se caracteriza por presentar alteraciones a nivel de la piel, la retina y el sistema cardiovascular. Ocurre como consecuencia de la mutación del gen *ABCC6*, que codifica una familia de proteínas transmembrana *MPR6* (*Multidrug Associated Resistance Protein*).³⁻⁵ La misma se expresa mayormente en hígado, y en menor cantidad en los túbulos proximales del riñón, piel, ojos y sistema cardiovascular.^{2,6} Hasta

la fecha se identificaron más de 100 mutaciones en el gen *ABCC6* asociadas al PXE.²

No se conoce la función fisiológica in vivo de la proteína *MPR6*. Sí se demostró que la disminución de la actividad de la misma produce una alteración en el fetuim-A (un inhibidor de la calcificación), lo que provoca una lenta y progresiva acumulación de calcio en las fibras elásticas.^{2,7} Existen además evidencias que sugieren que el PXE es un desorden metabólico en el cual circulan moléculas indeterminadas que llevarían a la mineralización de las fibras elásticas de la piel, la membrana de Bruch del ojo y las paredes vasculares.^{2,6}

El PXE se presenta a partir de la segunda década de la vida, y es más frecuente en el sexo femenino.⁸ Las lesiones cutáneas usualmente constituyen la primera manifestación de la enfermedad. Se presentan como pequeñas pápulas amarillentas asintomáticas que se agrupan y forman placas que otorgan un aspecto rugoso a la superficie (de “piel de naranja” o de “pollo desplumado”) asociadas a flaccidez y laxitud de la zona afectada.^{4,8} Las mismas se localizan en sitios de flexión como cuello, axilas, ingles, pliegues antecubitales, huecos poplíteos y región periumbilical. El compromiso es bilateral y simétrico. Puede también afectar mucosa oral, paladar blando, recto y vagina.^{8,9} Una de las pacientes que comunicamos presentaba un cuadro clínico florido a nivel cutáneo con compromiso de múltiples áreas flexoras, mientras que la otra sólo presentaba lesiones a nivel axilar. Ninguna tenía afectación mucosa.

Las manifestaciones oculares aparecen entre los 20 y 40 años y son secundarias a la afectación de la retina. El 85% de los pacientes presenta estrías angioides, características de esta entidad, aunque no patognomónicas, que surgen de la ruptura de la lámina elástica de la membrana de Bruch. Suelen asociarse a neovascularización subretiniana, lo que puede causar hemorragias y pérdida de la visión.^{4,9} A la asociación de las estrías angioides con lesiones cutáneas se la conoce como síndrome de Grönblad-Strandberg.⁸ La pérdida de visión también puede ocurrir como consecuencia de la degeneración macular, que ocurre en el 70% de los casos. En ambas pacientes se confirmó la presencia de estrías angioides, sin que ocasionaran sintomatología ocular.

Las complicaciones cardiovasculares se presentan en el 29 al 48% de los casos. Son producidas por la calcificación de la lámina elástica interna de los vasos de mediano calibre, que provoca un estrechamiento de la luz vascular.²⁻¹⁰ Esto puede generar hipertensión arterial, cardiopatía isquémica, infarto de miocardio, pulsos arteriales disminuidos y claudicación intermitente, manifestaciones similares a las ocasionadas por la aterosclerosis.^{1,10} En el 70% de los casos es posible que haya prolapso de la válvula mitral. Además, pueden presentar hemorragia cerebral y diátesis hemorrágica.^{8,9}

Con menor frecuencia (10%) se pueden afectar otros órganos, como el tubo digestivo, y es posible que ocasione hemorragia gastrointestinal, en ocasiones mortal.^{8,9} A nivel obstétrico pueden ocurrir abortos en el primer trimestre de gestación. En los casos presentados no se evidenció hasta la fecha este tipo de complicaciones.

Las dos pacientes que comunicamos presentaban como antecedente personal hepatitis C; sin embargo, no se halló en la literatura asociación entre PXE y dicha patología hepática. Recientemente, en la literatura se mostró a tres pacientes que presentaron PXE unos años después de recibir un trasplante hepático. El inicio de las lesiones de PXE luego del trasplante, la ausencia de mutaciones del gen ABCC6 en los pacientes y en sus familiares directos, hace sospechar la adquisición de PXE a través del órgano trasplantado, si bien los autores no pudieron demostrar la presencia de la mutación en dicho gen (en un 10% de los casos confirmados de PXE, los test genéticos no logran demostrar estas mutaciones).¹¹ En nuestro caso N° 1, las lesiones cutáneas de PXE aparecieron 4 años después del trasplante, pero no se pudieron realizar estudios del gen y determinar si el PXE fue adquirido a través del órgano donado.

A pacientes con PXE se les debe solicitar:

Estudio histopatológico: en el tercio medio e inferior de la dermis se observan fibras elásticas fragmentadas, engrosadas y basófilas dispuestas como material granular entre fibras colágenas normales asociadas a masiva acumulación de proteoglicanos en la matriz extracelular. Con la tinción

de Von Kossa se pone de manifiesto la presencia de depósitos de calcio de color negro.^{2,8,10-13}

Evaluación oftalmológica: fondo de ojo: en búsqueda de estrías angioides y alteraciones maculares.

Evaluación cardiológica: electrocardiograma, ecocardiograma, radiografía de tórax.

Laboratorio: puede hallarse elevación de calcio, fósforo y vitamina D.

El diagnóstico se basa en criterios mayores y menores sobre la base de las características clínicas e histológicas específicas y se los agrupa en 5 categorías (cuadros 1 y 2).^{8,14} Una vez confirmado el mismo, se debe estudiar a los familiares directos.

Dentro de los diagnósticos diferenciales pueden incluirse: elastosis de la dermis papilar, cutis laxa, elastosis calcificante, elastosis solar, síndrome de Ehlers Danlos y el síndrome de Marfan.

CUADRO 1. Criterios diagnósticos de PXE^{8,14}

Criterios mayores

1. Lesiones cutáneas características (pápulas amarillentas en empedrado en los pliegues).
2. Hallazgos patológicos característicos en la piel afectada.
3. Afección ocular característica (estrías angioides, maculopatía) en adultos mayores de 20 años.

Criterios menores

1. Hallazgos histopatológicos característicos sin lesiones cutáneas.
2. Historia familiar de PXE en pacientes de primer grado.

CUADRO 2^{8,14}

Categoría I	Categoría II	Categoría II B	Categoría II C	Categoría III
(3 criterios mayores)	(1 criterio mayor y 2 menores)	(1 criterio mayor y 1 menor)	(1 criterio mayor y 1 menor)	(2 criterios menores)
1- Lesiones cutáneas características en sitios de flexión	1- Estrías angioides	1- Estrías angioides	1- Estrías angioides	1- Historia familiar de PXE
2- Calcificación de fibras elásticas de la piel afectada	2- Calcificación de fibras elásticas de la piel no afectada	2- Calcificación de fibras elásticas de piel no afectada	2- Historia familiar de PXE en familiares de 1º grado	2- Calcificación de las fibras elásticas de la piel no afectada
3- Afección ocular en el adulto	3- Historia familiar de PXE			

El tratamiento es sintomático. Es de vital importancia evitar los factores de riesgo que puedan agravar la enfermedad cardiovascular, como el tabaco, la hipercolesterolemia y la hipertensión arterial. Se recomienda disminuir la ingesta de bebidas alcohólicas para evitar las hemorragias gastrointestinales.⁸ Si bien las restricciones dietarias son controvertidas, se sugiere restringir la ingesta de calcio a 1.200 mg/día en los niños, y evitar alimentos y bebidas con alto contenido de calcio en los adultos.^{8,15} Los controles oftalmológicos y cardiovasculares deben realizarse cada 6 meses. Se está experimentando en ratones, con resultados alentadores, la utilización de suplementos de magnesio en la dieta con el objetivo de prevenir la mineralización del tejido conectivo, hecho que aún no se ha demostrado en humanos.³ La resolución quirúrgica es una opción terapéutica para la piel laxa en pliegues con resultados poco alentadores.

Conclusión

El PXE es una enfermedad sistémica con manifestaciones cutáneas típicas, en la que el dermatólogo juega un rol importante en el diagnóstico precoz. La evaluación interdisciplinaria es fundamental en estos pacientes con el objetivo de prevenir y pesquisar tempranamente las posibles complicaciones. Si bien el patrón de herencia es variable, debería realizarse asesoramiento genético.

Bibliografía

1. Utani A., Tanioka M., Yamamoto Y., Taki R. *et ál.* Relationship between the distribution of pseudoxanthoma elasticum skin and mucous membrane lesions and cardiovascular involvement, *J. Dermatol.*, 2010, 37: 130-136.
2. Hendig D., Schulz V., Arndt M., Szliska C. *et ál.* Role of serum fetuin-A, a major inhibitor of systemic calcification, in pseudoxanthoma elasticum, *Clin Chem.*, 2006, 52: 288-292.
3. La Russo J., Li Q., Jiang Q., Uitto J. Elevated dietary magnesium prevents connective tissue mineralization in a mouse model of pseudoxanthoma elasticum (ABCC6), *J. Invest. Dermatol.*, 2009, 129: 1388-1394.
4. Chassaing N., Martin L., Mazereeuw J., Barrié L. *et ál.* Novel ABCC6 mutations in pseudoxanthoma elasticum, *J. Invest. Dermatol.*, 2004, 22: 608-613.
5. Ohtani T., Furukawa F. Pseudoxanthoma elasticum: report of a case without any mutations in 5 exons of the MRP6 gene, *J. Dermatol.*, 2002, 29: 46-47.
6. Jiang Q., Uitto J. Pseudoxanthoma elasticum: a metabolic disease, *J. Invest. Dermatol.*, 2006, 126: 1440-1441.
7. Uitto J., Li Q., Jiang Q. Pseudoxanthoma elasticum: molecular genetics and putative pathomechanisms, *J. Invest. Dermatol.*, 2010, 130: 661-670.
8. Liatto de Nogalo A., Saadi M., Molina S., Garlatti M.I. *et ál.* Pseudoxantoma elástico, *Arch. Argent. Dermatol.*, 2007, 57: 59-65.
9. Díaz G., Danieri M., Salazar de Talamazzi S., Ortiz Major M. Pseudoxantoma elástico, *Dermatol. Argent.*, 2005, 9: 288-290.
10. Sherer D.W., Bercovitch L., Lebwohl I.M. Pseudoxanthoma elasticum: significance of limited phenotypic expression in parents of affected offspring, *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2001, 44: 534-537.
11. Bercovich L., Ludovic M., Chassaing N., Timothy N. *et ál.* Acquired pseudoxanthoma elasticum presenting after liver transplantation, *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2010, 10: 1016-1020.
12. Ocampo E., Verdi M., Balsells L., Zusaeta M. Descubriendo el pseudoxantoma elástico, *Rev. Argent. Dermatol.*, 2006, 87: 6-14.
13. Ohtani T., Furukawa F. Pseudoxanthoma elasticum. *J. Dermatol.*, 2002, 29: 615-620.
14. Lebwohl I.M., Kenneth N., Pope M.F. Classification of the pseudoxanthoma elasticum: report of a consensus conference, *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1994, 30: 103-107.
15. Lespada C., Maciulis M., Abeldaño A., Kien M. *et ál.* Pequeñas pápulas en cuello y axilas, *Arch. Argent. Dermatol.*, 2004, 54: 185-187



PERLAS DERMATOLÓGICAS

Effects of silver-based wound dressing on the bacterial flora in chronic leg ulcers and its susceptibility in vitro to silver.

Sütterlin S., Tano E., Bergsten A., Tallberg A.B. *et ál.* *Acta Derm. Venereol.*, 2012, 92: 34-39.

Los vendajes con plata han sido usados ampliamente en el manejo de las heridas, pero datos sobre su actividad antimicrobiana in situ son limitados.

Con el objeto de explorar los efectos sobre la flora de las úlceras crónicas de las piernas, se cultivaron 14 úlceras después de no menos de

3 semanas de tratamiento con un vendaje con plata. Los vendajes con plata tienen un efecto limitado en los patógenos primarios de la herida, presentes en el 79% de los cultivos antes y en el 71% después del tratamiento. Se identificó un *Enterobacter* resistente a la plata.

Estudios posteriores in vitro demostraron que la

resistencia inducida a la plata fue más frecuente en enterobacteriáceas con resistencia a la cefalosporina, y que el nitrato de plata tiene principalmente efecto bacteriostático sobre el *Staphylococcus aureus*. En áreas donde la plata es usada de manera frecuente, se debería considerar el monitoreo de su resistencia.

León Jaimovich