

Seudoxantoma elástico asociado a hipertensión arterial severa

Pseudoxanthoma elasticum associated with severe hypertension

Dr. Rafael Pila Pérez^I; Dra. Aymed Rodríguez Pargas^{II}; Dra. Mariela Rodríguez Martí^{III}; Dr. Víctor A. Holguín Prieto^{IV}; Dr. Pedro Rosales Torres^V

I Especialista de II Grado en Medicina Interna. Profesor Titular y Consultante. Hospital Universitario Manuel Ascunce Domenech. Camagüey, Cuba. vadolfo@finlay.cmw.sld.cu

II Especialista de II Grado en Oftalmología. Profesor Instructor. Hospital Universitario Manuel Ascunce Domenech. Camagüey, Cuba.

III Especialista de I Grado en Oftalmología. Profesor Instructor. Hospital Universitario Manuel Ascunce Domenech. Camagüey, Cuba.

IV Especialista de I Grado en Medicina Interna. Hospital Universitario Manuel Ascunce Domenech. Camagüey, Cuba.

V Especialista de II Grado en Anatomía Patológica. Profesor Instructor. Hospital Universitario Manuel Ascunce Domenech. Camagüey, Cuba.

RESUMEN

Introducción: el seudoxantoma elástico es un raro desorden caracterizado por degeneración de las fibras elásticas con áreas de calcificación en la piel, la retina y el sistema cardiovascular. **Objetivo:** presentar el caso de una paciente con esta enfermedad, constituye el segundo reporte en nuestro país. **Caso clínico:** paciente femenina de 37 años con antecedente de salud presentó micropápulas en regiones corporales de pliegues cutáneos, asociadas a bandas angioides en el fondo de ojo, edema en miembros inferiores, hipertensión arterial severa y pulsos periféricos muy débiles. **Conclusiones:** el estudio histopatológico de las lesiones es concluyente de un seudoxantoma elástico; que se clasifica como tipo I de acuerdo al patrón de herencia evidenciado. Este síndrome constituye una enfermedad sin tratamiento específico por lo que se recomienda una valoración multidisciplinaria para su mejor estudio. La causa más frecuente de morbilidad es la

disminución de la agudeza visual, de ahí la importancia de la realización sistemática del fondo de ojo.

DeSC: SEUDOXANTOMA ELÁSTICO; HIPERTENSIÓN; ADULTO; ESTUDIOS DE CASOS; PIEL/lesiones.

ABSTRACT

Background: pseudoxanthoma elasticum is a rare disorder characterized by degeneration of the elastic fibers with calcification areas in the skin, retina and cardiovascular system.

Objective: to present the case of a patient with this disease, the second reported in our country. **Case report:** a female of 37 years old patient presented micropapulae in body regions of skinfolds, associated with angioid bands in the eyeground, edema in lower limbs, severe hypertension and very weak peripheral pulse. The histopathologic lesions study is conclusive of a pseudoxanthoma elasticum; that is classified as type I according to the inheritance pattern as is clearly shown. This syndrome is a disease without specific treatment so it is recommend a multidisciplinary assessment for a better study. The most common cause of morbidity is the decrease in visual acuity, hence the importance of the systematic fulfillment of the eyeground.

DeSC: PSEUDOXATHOMA ELASTICUA; HYPERTENSION; ADULT; CASE STUDIES; SKIN/injuries.

INTRODUCCIÓN

Este síndrome fue descrito hace más de 100 años como un cuadro de alteraciones dermatológicas que se pensaba eran depósitos de colesterol llamados xantomas.¹ El término seudoxantoma elástico fue empleado por Darier en 1896² para caracterizar una lesión cutánea que se manifestaba microscópicamente por cambios degenerativos y fragmentación del tejido elástico de la dermis.

Las bandas angioides del fondo de ojo fueron descritas por Doyne,³ en el siglo pasado, recibió este nombre por su parecido a los vasos sanguíneos y que constituyen el otro elemento fundamental de esta enfermedad.

La contribución de Grönblad y Strandberg,^{4,5} fue demostrar que las dos lesiones esenciales de esta enfermedad, los seudoxantomas y las bandas angioides aparecen al mismo tiempo en pacientes, entre 40-60 % de los casos. El seudoxantoma elástico o síndrome de

Grönblad-Strandberg es un desorden hereditario del tejido conectivo en el cual las fibras elásticas presentes en la piel, los ojos y el sistema cardiovascular llegan a ser gradualmente calcificadas e inelásticas.⁶ Esta enfermedad también es conocida como elastorrexis sistémica y síndrome de elastosis distrófica, los cuales no son empleados actualmente.

La causa de este síndrome es desconocida, se han implicado factores genéticos como herencia autosómica recesiva y ciertas formas autosómicas dominantes, aunque casi siempre se hereda con carácter autosómico recesivo; se describen cuatro tipos: dos formas autosómicas dominantes y dos recesivas, considerándose como de mayor gravedad a la autosómica dominante tipo I que produce cambios cutáneos y complicaciones vasculares; la autosómica dominante tipo II es menos severa, tiene síntomas vasculares mínimos y a veces no posee manifestaciones cutáneas. El tipo I recesivo se parece al tipo I dominante pero con cambios vasculares y retinianos más moderados y el tipo II recesivo es una variante rara sin complicaciones sistémicas.¹

Sin embargo; recientemente se descubrió el gen llamado *abcc6*, responsable de esta enfermedad a nivel del cromosoma 16 (16p13.1).⁷ Este gen codifica una superfamilia de proteínas conocidas como MRP6, que influyen en la composición molecular de la matriz extracelular.⁸

El objetivo de este trabajo es presentar el caso de una paciente con esta enfermedad, el cual constituye el segundo en nuestro país y el primero asociado a hipertensión sistémica severa.

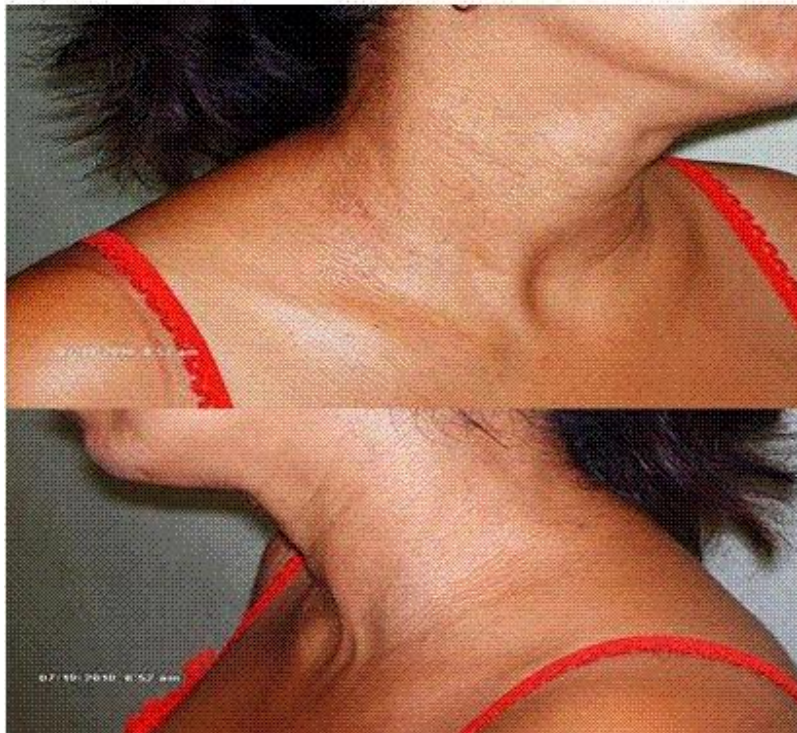
CASO CLÍNICO

Se presenta una paciente femenina de 37 años de edad, que desde la infancia presenta micropápulas que comprometen las zonas de flexión del cuerpo llevando una vida normal; señala que el abuelo desde la juventud tiene el mismo tipo de lesiones. Hace aproximadamente cinco años comienza a padecer de cefaleas, palpitaciones, malestar general, acude a su médico quien le detecta cifras tensionales elevadas e inicia tratamiento antihipertensivo con mejoría parcial de las mismas. Acude con frecuencia a los servicios de urgencias de los hospitales por hipertensión arterial descontrolada a pesar de cumplir con las indicaciones médicas. Desde hace tres meses esta situación se ha agravado por lo que concurre semanalmente a su médico sin respuesta satisfactoria; en el día de ayer presenta cefalea intensa, dolor periorbitario, diplopia, vómitos y gran debilidad, es valorada en el servicio de urgencias donde se constatan cifras tensionales elevadas (urgencia hipertensiva) y después de controlar la crisis es hospitalizada para su estudio.

Examen físico

Paciente con afectación del estado general con disminución de 10 kg de peso en las dos últimos meses. Piel: se observan micropápulas, múltiples, de 1-3 mm de diámetro, que forman placas con patrón lineal o reticular en los pliegues de flexión de la región lateral del cuello, axilas, regiones inguinales, fosas poplíteas y región periumbilical; la piel es laxa, dando el aspecto guijarroso de la "piel de pollo desplumado". (Figura 1)

Figura 1. Pequeñas pápulas en la región lateral del cuello con el aspecto de "piel de pollo desplumado", cicatriz de la toma de biopsia



Tejido celular subcutáneo: edema en miembros inferiores.

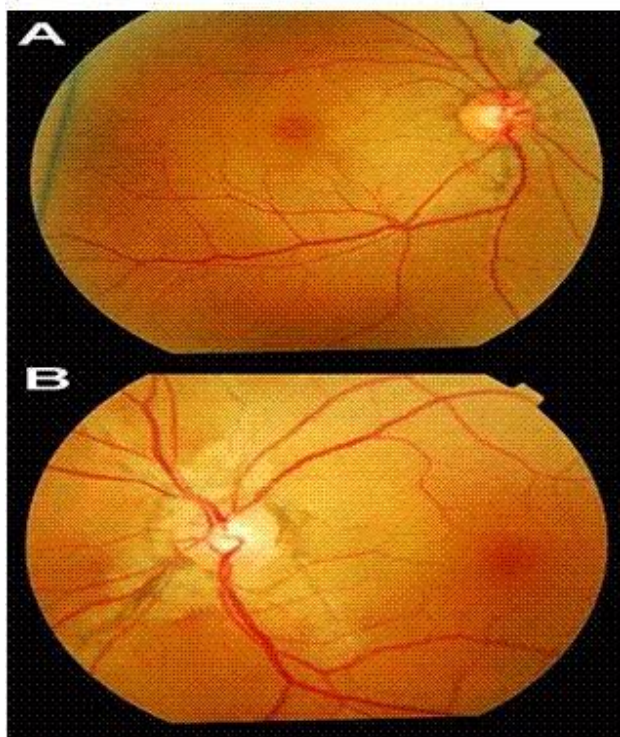
Aparato cardiorrespiratorio: frecuencia respiratoria: 16 resp/minuto; murmullo vesicular normal, latidos cardíacos taquicárdicos, no soplos, no arritmias, tensión arterial: 170/120 mm Hg

Frecuencia cardíaca central: 110 lat/mm, pulsos periféricos sincrónicos y muy débiles en los cuatro miembros, sin nódulos en los vasos. Resto del examen físico por aparatos y sistemas: sin alteraciones.

Tacto rectal y exploración ginecológica: normales.

Examen oftalmológico: agudeza visual 20/25 en el OD y 20/40 en el OI, en el fondo de ojo se observan estrías angioides bilaterales con márgenes irregulares, irradiando en forma de huso desde el disco óptico, más evidentes en el OI, con alteraciones del epitelio pigmentario hacia el ecuador y atrofia peripapilar. (Figura 2)

Figura 2. Fondo de ojo



Estudio analítico

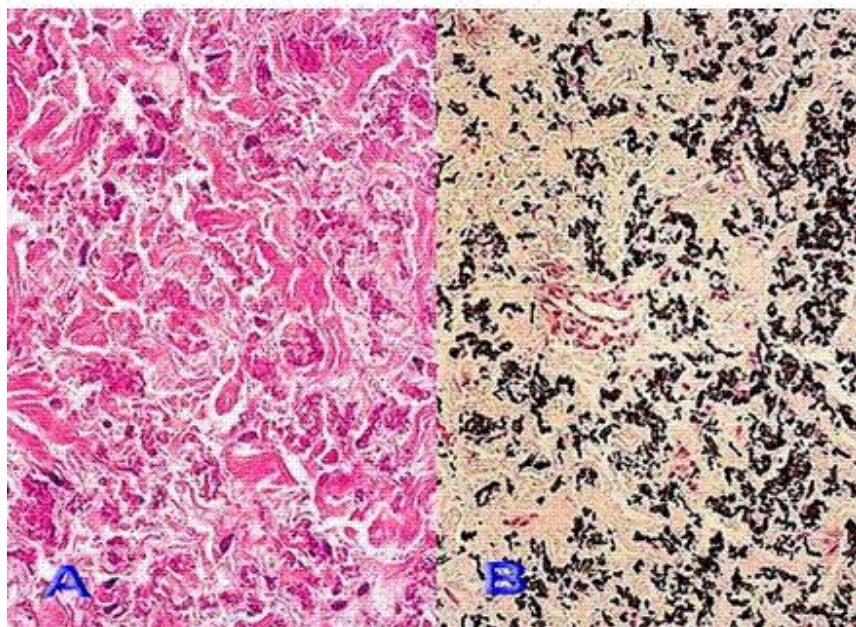
Existe presencia de bandas curvilíneas rojo-parduscas irregulares, de localización radial desde la papila óptica que se corresponden con las estrías angioides, con alteración concomitante del epitelio pigmentario hacia el ecuador. Las lesiones son incipientes en el OD (A) y notorias en el OI (B). Presencia de atrofia peripapilar.

Hemoquímica, iones, enzimas hepáticas, pancreáticas, coagulograma completo, estudios de la función renal e inmunológica: todo dentro de la normalidad. Sedimento urinario mediante conteo de Addis (dos horas): microhematuria. Estudio hormonal con ácido vanililmandélico, aldosterona, cortisol y 17-OH corticoides: normales.

Electrocardiograma: hipertrofia ventricular izquierda, taquicardia sinusal. Radiografía de tórax posteroanterior y lateral: aumento de tamaño del borde izquierdo del mediastino, a expensas del ventrículo izquierdo. Ecografía abdominal, de tiroides, y ginecológica: sin alteraciones. *Tomografía* axial computarizada de mediastino, peritoneo, riñones y

suprarrenales: no se observan alteraciones. Pielograma intravenoso: normal. *Biopsia de piel*: compatible con pseudoxantoma elástico. (Figura 3)

Figura 3. (A) Microfotografía de un corte histológico de la dermis reticular. (B) Imagen anterior



Proliferación y fragmentación típica de las fibras elásticas (H/E 40x).

(B) Imagen anterior. Presencia de fibras elásticas oscuras, fraccionadas (elastorrexis) y agrupadas (Técnica de Verhoeff 40x).

Endoscopia: gastritis eritematosa.

Se impone tratamiento con dieta baja en sal y calcio, hidroclorotiazida (25 mg) una tableta diaria, amlodipina (10 mg) una tableta diaria, así como vitamina C (500 mg) tres tabletas diarias y vitamina E (400 mg) dos tabletas diarias. La paciente fue egresada asintomática y es asistida en consulta de medicina interna y oftalmología. Después de seis meses de seguimiento no ha presentado nuevas manifestaciones clínicas.

DISCUSIÓN

Esta enfermedad aunque afecta la piel y los ojos fundamentalmente, puede afectar el tejido elástico de todo el cuerpo especialmente el de los vasos sanguíneos, por ello fue que

Sandbacka-Holmström ⁹ fue el primero que llamó la atención sobre las lesiones de vasos sanguíneos, tales como arteritis, calcificaciones de los vasos e hipertensión arterial, pero fue Touraine ¹⁰ el que afirmó que este padecimiento era una enfermedad sistémica, por ello se le añadió el epónimo de este autor, recibiendo el nombre de síndrome de Grönblad-Strandberg-Touraine. No se conoce la frecuencia exacta del pseudoxantoma elástico aunque se calcula 1 en 160.000; la relación de hombres a mujeres es cercana a 1:1. ⁶

Esta enfermedad dependiendo de su grado de afectación puede dañar a diferentes órganos. Las primeras manifestaciones, como ocurrió en este caso, son las dermatológicas, que se presentan como pápulas pequeñas, circunscritas, de 1-5 mm de diámetro, de color amarillento a pardusco, que al confluir forman placas, con piel laxa redundante, en zonas del cuello, axilas, región periumbilical, periauricular, inguinal y poplítea y en menor proporción en la mucosa oral, paladar blando, recto y vagina ¹, con aspecto de "piel de pollo desplumado" ⁶ y que se observó en la paciente. En los labios, las pápulas remedan las lesiones amarillas de las glándulas sebáceas atípicas de la afección de Fordyce. ⁶ La histogénesis de estas alteraciones parece consistir en una proliferación de fibras elásticas normales que sufren una calcificación anormal y prematura. ^{11,12} La histopatología del pseudoxantoma elástico es característica y la enfermedad se diagnostica mediante biopsia de lesiones cutáneas, ^{7, 11,12} como ocurrió en esta paciente.

Las alteraciones oculares ocurren en el 75 % de los pacientes, suelen ser bilaterales, ocurren después de las lesiones cutáneas, durante el tercer o cuarto decenio de la vida, ^{11,12} como se señaló en el caso. En ciertos pacientes las estrías angioides se relacionan con otras enfermedades como: la enfermedad de Paget ósea, la talasemia, la hemoglobinopatía C-C, el síndrome de Marfán, el síndrome de Ehlers-Danlos, la anemia de células falciformes, la calcinosis tumoral, la intoxicación por plomo y la trombocitopenia idiopática. ^{6,13} Estas lesiones se producen debido a que los tejidos elásticos de la membrana de Bruch se rompen y la fibrosis subsiguiente durante el proceso de reparación produce amplias franjas lineales parduscas que simulan vasos. ^{6, 7,13} Los vasos de la retina son particularmente frágiles debido a la alteración del tejido elástico de sus paredes y las hemorragias son frecuentes; ^{7,13} de manera secundaria a estas dos alteraciones oculares puede producirse pérdida parcial de la visión, ¹³ como se como se evidenció de manera incipiente en la paciente.

Las primeras manifestaciones de afectación arterial incluyen: hipertensión arterial de causa desconocida en el 25 % de los casos, pulsos periféricos débiles y claudicación intermitente, ^{1,14} las dos primeras fueron observadas en la paciente. Existe una franca predisposición a las hemorragias y la isquemia, que ocurre por la degeneración del tejido conjuntivo de la túnica media de los vasos, válvulas y miocardio. ⁶ Existe una alta prevalencia del prolapso de la válvula mitral en los enfermos con este síndrome. ¹³ Los cambios vasculares ocasionan

calcificaciones de los vasos, con signos de arteriopatía como son: claudicación intermitente e hipertensión arterial de origen renovascular; ^{1,14} donde las complicaciones más devastadoras son la oclusión de las coronarias, la hemorragia cerebral (debido a ruptura de aneurismas, hemorragia subaracnoidea e intracerebral), los infartos lacunares múltiples con deterioro intelectual progresivo y disturbio psíquico mental, ^{6,11,12} pero la complicación más frecuente es la hemorragia recurrente del tubo digestivo, sobre todo por daño de la mucosa gástrica, donde se afectan las fibras elásticas de las arterias, hasta en el 10 %; ⁷ la paciente presentó gastritis eritematosa.

En el sistema urológico, puede haber hemorragia de las vías urinarias, ⁶ como se observó en este caso, con un conteo de Addis (dos horas) con microhematuria importante, que cedió espontáneamente; no obstante, se reportan algunos casos en los que se observan focos hipercogénicos en el parénquima renal, explicados por el fenómeno de la calcifilaxis, descrito en pacientes con este síndrome, ¹⁵ la presencia de litiasis demostrada por medio de ultrasonido a nivel testicular debería ser considerada predictora de esta enfermedad. ¹⁶

El diagnóstico se confirma mediante biopsia de piel o de paredes vasculares, encontrándose fibras elásticas fragmentadas y distorsionadas, depósitos de calcio a nivel de la dermis reticular media y profunda, ^{1,11} tal como se demostró en este caso.

No se cuenta con terapéutica específica y la prevención primaria implica asesoría genética; debe imponerse tratamiento para sus complicaciones, en este caso, para la hipertensión arterial severa que requirió cuatro fármacos, además de administración de vitamina C y vitamina E (para reducir el riesgo de hemorragias retinianas) y modificaciones dietéticas (baja en lípidos y calcio) . ¹³ Para el manejo adecuado de esta enfermedad se requieren los esfuerzos multidisciplinarios de internistas, oftalmólogos, dermatólogos y genetistas. Se diagnosticó un pseudoxantoma elástico tipo I en la paciente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Barzallo RM, Legña ZM. Pseudoxantoma elástico. Casos clínicos. Rev Científica Sociedad Ecuatoriana de Dermatología. 2007; 4:1-5.
2. Darier J. Pseudoxanthoma elasticum. Monatsh Prakt Dermat. 1896; 23:609.
3. Doyne F. Grönblad-Strandberg-Touraine syndrome. Press Med. 1963; 71:2511.
4. Grönblad E. Angioid streaks. Pseudoxanthoma elasticum. Vorläufige Mitteilung. Acta Ofthth. 1929; 7:329.
5. Strandberg J. Pseudoxanthoma elasticum. Zentralbl Haut U Gschl Kegn. 1929; 31:689.

6. Pyeritz RE. Cecil: Textbook of Medicine [CD-ROM]. New York: W.B. Saunders Company; 2001.
7. Laube S, Moss C. Pseudoxanthoma elasticum. Arch Dis Child. 2007; 90(7):754-6.
8. Germain D, Pardu J, Remones V, Jeunemaitre X. Homozygosity for the R1268Q mutation in MRP6 the Pseudoxanthoma elasticum gene, is not disease causing. Biochem Biophys Res Com. 2008; 274:297-300.
9. Sandbacka-Holmström I. Das Grönblad-Strandberg Schen Syndrom. Acta Dermat Venereol.1939; 20:684.
10. Touraine A. L'elastorrhexie systematisée. Bull Soc Fran Dermat et Syph.1940; 47:255.
11. Agarwal A, Patel P, Adkins T, Donald J. Spectrum of pattern dystrophy in Pseudoxanthoma elasticum. Arch Ophthalmol. 2008; 123:923-28.
12. Boutouyrie P, Germain D, Tropeano A, Laloux B, Carezni F, Zidi M, et al. Compressibility of the carotid artery in patients with Pseudoxanthoma elasticum. Hypertension. 2006; 38:1181-4.
13. Lebwohl MG, Vinson RP, Mowad CM, Quirk C, James WD, editors. Pseudoxanthoma Elasticum [monograph on the Internet]. New York: emedicine; 2008 [CITED 2007 Jun 20]. Available from: <http://www.emedicine.com/derm/topic359.htm>
14. Farreras Valenti P, Rozman C, Jurado Grau J, Del Río G, Elizalde C. Grönblad-Strandberg-Touraine syndrome with systemic hypertension due to unilateral renal angioma. Am J Med. 1965; 39:355-60.
15. Altman L, Fialkow P, Parker F. Pseudoxanthoma elasticum: an underdiagnosed genetically heterogeneous disorder with protean manifestations. Arch Intern Med. 2004; 164:1048-54.
16. Vitto J, Ringpfeil F, Pulkkinen L. Enfermedades hereditarias del tejido conjuntivo. Síndrome de Ehlers-Danlos, Pseudoxantoma elástico y Cutis laxa. En: Bologna J, Jorizzo J, Rapini R, editores. Dermatología. Barcelona: Elsevier; 2003.p.1524-6.

Recibido: 29 de junio de 2010

Aprobado: 18 de mayo de 2011

Dr. Rafael Pila Pérez. Email. vadolfo@finlay.cmw.sld.cu