

SECCION DE TRABAJOS CIENTIFICOS ORIGINALES

Diagnóstico de pseudoxantoma elástico en pacientes portadores de estrías angioides sin manifestaciones sistémicas evidentes

Miguel Ángel Quiroz-Reyes, José Luis Rodríguez-Loaiza, Oliver Schneider-Ehrenberg, Federico Graue-Wiechers*

RESUMEN

Objetivo: Realizar el diagnóstico de pseudoxantoma elástico (PXE) en pacientes sin lesiones sistémicas, que son detectados como portadores de estrías angioides.

Pacientes y métodos: Se estudiaron seis pacientes con diagnóstico de estrías angioides sin manifestaciones de pseudoxantoma elástico evidente. A todos se les realizó biopsia de piel y tinción específica para fibras elásticas.

Resultados: En los seis pacientes estudiados se observó fragmentación de las fibras elásticas confirmando el diagnóstico de síndrome de Grönblad-Strandberg.

Conclusiones: Es conveniente realizar biopsia de piel a los pacientes portadores de estrías angioides para realizar un diagnóstico oportuno de pseudoxantoma elástico para su manejo multidisciplinario y evitar complicaciones sistémicas.

Palabras clave: Pseudoxantoma elástico, estrías angioides.

SUMMARY

Objective: To diagnose pseudoxanthoma elasticum (PXE) in patients with no evidence of systemic manifestations, who are detected as having angioid streaks.

Patients and methods: Six patients with diagnosis of angioid streaks with no evidence of systemic manifestations due to pseudoxanthoma elasticum were studied. A skin biopsy and specific tintion for elastic fibers were done in all patients.

Results: Fragmentation of the elastic fibers was found in all 6 (100%) patients, confirming the diagnosis of Grönblad-Strandberg syndrome.

Conclusions: It is convenient to take skin biopsy in patients with angioid streaks in order to realize an opportune diagnosis of pseudoxanthoma elasticum. This permits an adequate multidisciplinary medical care and avoids systemic complications.

Key words: Pseudoxanthoma elasticum, angioid streaks.

ANTECEDENTES

Las estrías angioides fueron descritas por Doyne en 1889, pero fue hasta 1892 que se acuñó el término estría angioides por Knapp. En 1930 se definieron las causas histopatológicas de esta entidad. Se denomina síndrome de Grönblad-Strandberg a la asociación clínica existente en pacientes portadores de estrías angioides en un sustrato sistémico en

degeneración elastótica conocida como pseudoxantoma elástico (PXE) (1).

El PXE es un desorden genético del tejido conectivo caracterizado por una mineralización progresiva de las fibras elásticas (2). Consiste en lesiones características de la piel que se localizan en los sitios de flexión, afección ocular y manifestaciones sistémicas vasculares (hemorragias gastrointestinales, enfermedades vasculares oclusivas e hipertensión). La enfermedad puede heredarse en forma autosómica dominante o recesiva y tiene una prevalencia de 1 en 100,000 (2). La causa del desorden se desconoce. La calcificación progresiva y la fragmentación de las fibras elásticas en la piel, en la membrana de Bruch en el ojo y la

* Instituto de Oftalmología Conde de Valenciana. Chimalpopoca No. 14, col. Obrera. México, D. F. Teléfono: 55-88-46-44. Correspondencia: Dr. José Luis Rodríguez-Loaiza, jose_luisrl@yahoo.com

afección de los vasos sanguíneos son los responsables de las manifestaciones clínicas de esta enfermedad.

La importancia en el conocimiento, diagnóstico y manejo de esta entidad radica en su asociación con diversas manifestaciones sistémicas que pueden alterar de forma significativa la calidad de vida de quienes la padecen y, en consecuencia, obligan a un manejo multidisciplinario para mejorar la sobrevida y la calidad visual.

Hallazgos clínicos

Esfera ocular. Las estrías angioides son lesiones curvilíneas, irregulares, de color rojo-grisáceo que irradian del área peripapilar en todas direcciones, a nivel de coroides, sin sobrepasar la región ecuatorial. Habitualmente constituyen un hallazgo bilateral. El término angioides se dio por su similitud con los vasos sanguíneos.

Generalmente son asintomáticas, pero al desarrollarse neovascularización coroidea como complicación macular o al presentarse hemorragia subretiniana frecuentemente posterior a un trauma, pueden causar disminución de la agudeza visual. Otras causas de baja visual son el desprendimiento hemorrágico del EPR y la degeneración macular secundaria. (3)

Otros hallazgos oftalmoscópicos asociados son la coloración moteada de la retina causada por lesiones amarillentas, confluentes, múltiples, a nivel del EPR, denominándosele piel en naranja (*peau d'orange*), más aparente en la media periferia de la región temporal, o bien una distrofia reticular en patrón (4). A las lesiones epiteliales pigmentadas focales atróficas a nivel del EPR se les ha denominado manchas asalmonadas y también pueden observarse, al igual que los cuerpos cristalinos subretinianos, en la región yuxtapapilar inferior y en la media periferia. Se han reportado otros hallazgos como los cuerpos hialinos en nervio óptico y, de forma más aislada, una alteración reticular macular asociada a las estrías angioides descrita por Gass como distrofia macular reticular (5).

Las estrías angioides también se encuentran en diversas patologías sistémicas como la enfermedad de Paget, las hemoglobinopatías y el síndrome de Ehlers-Danlos.

Piel. Las lesiones en piel se caracterizan por pápulas que dan la apariencia de "piel de gallina", de predominio en zonas de flexión, presentándose en un promedio de edad de 13.5 años (6). Comúnmente, las áreas más frecuentemente afectadas son la antecubital, poplíteas, inguinal, cuello, axilar y periumbilical, así como pared de la cavidad oral, vaginal y mucosa rectal. La afección puede ser progresiva y dañar toda la piel. Con el tiempo, la piel puede hacerse laxa, redundar y formar pliegues, particularmente en cuello, axila e ingles (Figs. 1, 2).

El diagnóstico puede realizarse por biopsia de la piel afectada. Las características histológicas consisten en la fragmentación y calcificación de las fibras elásticas en la media y tercio interno de la dermis. Aunque las fibras elásticas normales no se tiñen con hematoxilina/eosina, las fibras elásticas alteradas en el PXE tiñen de azul por su con-



Fig. 1. Lesión propia del pseudoxantoma elástico donde se observa piel redundante en la región axilar.



Fig. 2. Lesiones papulares en la región de la nuca en un paciente con pseudoxantoma elástico.

tenido cálcico. La elastosis serpiginosa perforans puede coexistir en pacientes con pseudoxantoma elástico (6).

Enfermedades vasculares. La calcificación de la capa elástica media de los vasos sanguíneos con la subsecuente proliferación de la íntima provoca serias complicaciones. La claudicación es el síntoma más frecuente y los pulsos, en el adulto, están frecuentemente ausentes. La angina pectoris o la angina abdominal pueden ser incapacitantes. La hipertensión es exclusiva de los adultos (2) y parece estar asociada a daño de la arteria renal; esto ocurre en etapas tempranas de la enfermedad.

Las hemorragias gastrointestinales aparecen debido a la fragilidad de los vasos de la submucosa. Pueden ocurrir en

forma temprana y con frecuencia este signo está presente. El sangrado puede ocurrir en el tracto urinario. Debido a razones desconocidas, la enfermedad cerebrovascular aparece con menor frecuencia de lo esperado.

Otras. A pesar de la abundancia de tejido elástico, los pulmones no están predominantemente afectados en el pseudoxantoma elástico (2). El embarazo cursa sorprendentemente sin complicaciones y la hemorragia, en general, no es problema (7). El porcentaje de aborto durante el primer trimestre puede estar incrementado (7).

Histopatología

El defecto básico del PXE se desconoce. La calcificación de la elastina y la fragmentación de las fibras elásticas en el área de calcificación es progresiva (8). En los vasos sanguíneos de la piel, las anomalías de la elastina ocurren a nivel de la lámina elástica interna y pueden detectarse aun en ausencia de mineralización (9). Se han reportado cantidad de anomalías de los proteoglicanos en piel como en tracto urinario de los pacientes con PXE (10), como anomalías proteolíticas (11) y elastolíticas (12) en fibroblastos dérmicos. Igualmente se han documentado cambios en la piel consecutivos a PXE en pacientes con cistinuria a quienes se les administra D-penicilamina (13). La penicilamina puede inhibir las uniones colágeno-elastina. La severidad del PXE puede aumentar por la ingestión de calcio (2, 14).

Genética

Se han reportado dos formas autosómicas dominantes y tres autosómicas recesivas del PXE (15-18). Más pacientes aparecen con desórdenes heredados como rasgos autosómicos recesivos, aunque las nuevas mutaciones dominantes no pueden excluirse. Las formas menos comunes de los desórdenes que envuelven la piel sólo están presentes en las lesiones dérmicas generalizadas similares a las del cutis laxo (19).

PACIENTES Y MÉTODOS

Se estudiaron seis pacientes con diagnóstico clínico de estrías angioides que se presentaron en el Instituto de Oftalmología Conde de Valenciana de marzo 1999 a noviembre 2001. El diagnóstico fue corroborado por el estudio minucioso del fondo de ojo en el departamento de retina del Instituto. Los pacientes eran residentes de la ciudad de México, 2 del sexo masculino y 4 del sexo femenino, con un rango de edad de 35 a 61 años (promedio de 48 años).

En cada paciente ambos ojos fueron examinados por un mismo médico (MAQR) con oftalmoscopia directa e indirecta. A todos se les realizó fotografías de fondo de ojo, angiografía retiniana, medición de la agudeza visual y, previa autorización, toma de biopsia en la región del cuello. La biopsia fue de 1 x 1 cm con una profundidad suficiente

hasta llegar a la dermis, procurando no tomar tejido celular subcutáneo; se fijó en formol y se preparó para teñirse con tinción específica para fibras elásticas. Ningún paciente cursaba con manifestaciones fenotípicas o sistémicas de PXE.

RESULTADOS

En el examen del fondo de ojo se observaron típicas estrías angioides bilaterales en los 6 pacientes (100%), como lesiones lineales dentadas que emergían de la región peripapilar de forma radial, que llegaban hasta el ecuador, y que en diversos casos involucraban la región macular e incluso la fovea (Fig. 3). Los hallazgos fueron confirmados con fluorangiografía retiniana observando la hiperfluorescencia característica de las estrías angioides, asociada en 7 de los 12 ojos (70%) (Fig. 4) a hiperfluorescencia por tinción

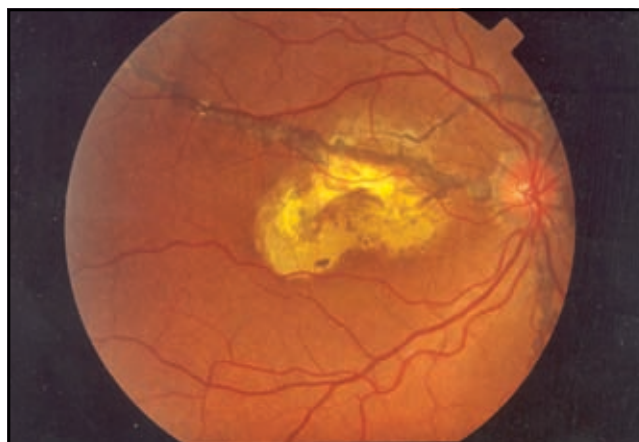


Fig. 3. Paciente portadora de estrías angioides asociadas con neovascularización coroidea antigua.

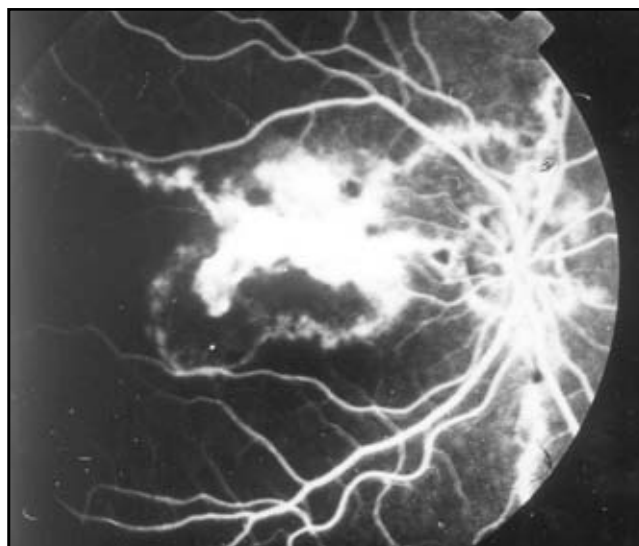


Fig. 4. Fluorangiografía donde se demuestra la hiperfluorescencia de las estrías angioides asociada con la hiperfluorescencia de la lesión cicatrizal en la región macular.

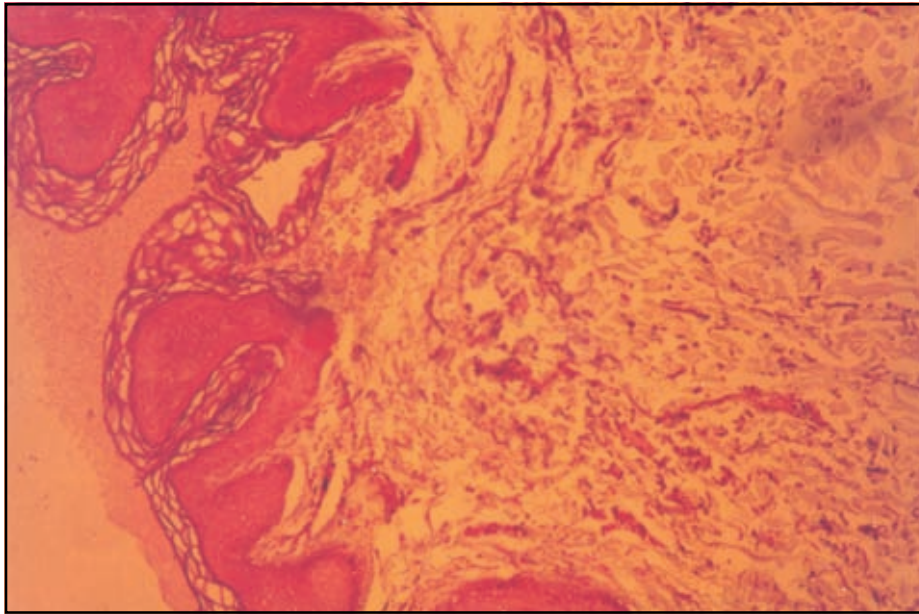


Fig. 5. Corte de piel con tinción específica para fibras elásticas donde se observa fragmentación en un paciente portador de estrías angioides sin lesiones clínicas sistémicas.

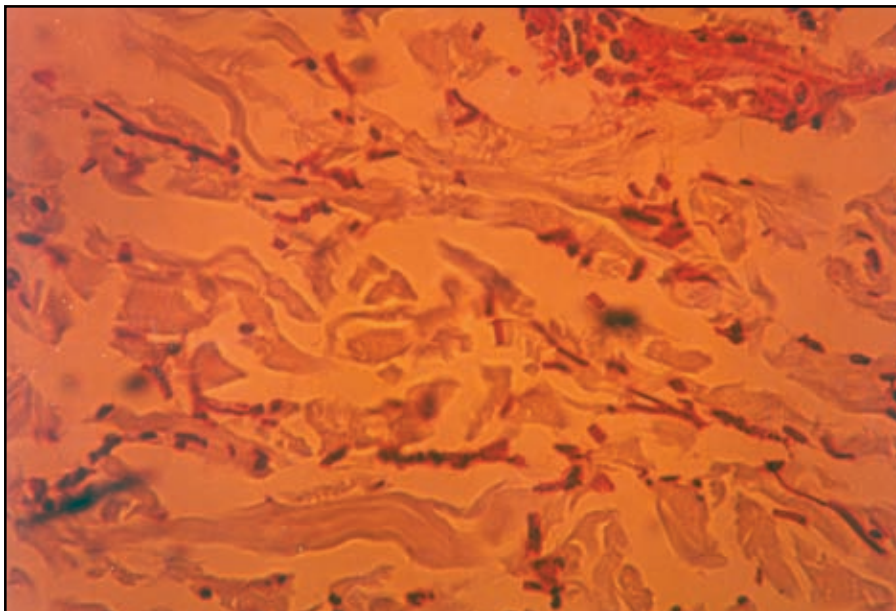


Fig. 6. Acercamiento a la zona de tinción de las fibras elásticas en el mismo paciente, observándose una distribución irregular.

en la región macular por secuelas de neovascularización coroidea. El rango de la agudeza visual fue de 20/20 a 1/200. Los pacientes no mostraban características clínicas dermatológicas evidentes clásicas de PXE.

En la biopsia de piel se hizo tinción de fibras elásticas observando su fragmentación, lo que confirmó el diagnóstico de PXE y, por lo tanto, el de síndrome de Grönblad-Strandberg, en los 6 pacientes (100%) (Figs. 5 y 6). Los pacientes fueron canalizados a una institución de tercer nivel para su estudio sistémico multidisciplinario.

DISCUSIÓN

El PXE es la patología sistémica más frecuentemente asociada con las estrías angioides. Se clasifica como una elastorrexia sistémica que involucra piel, ojos, sistema gastrointestinal y corazón. Es un padecimiento que afecta con más frecuencia a mujeres que a hombres, con una relación de 2:1, y usualmente el diagnóstico se realiza en la tercera o cuarta décadas de la vida, aunque se ha reportado el caso de una niña de 13 años con síndrome de Grönblad-Stranberg

(20). Connor y cols., en un revisión de 106 pacientes con diagnóstico de PXE, reportaron a un niño de 10 años de edad con biopsia positiva, pero no mencionan si presentaba algún cambio ocular (21).

La asociación de estrías angioides y PXE fue reportada por Paton (22) hasta en 87% de los casos, mientras que Clarkson y Altman, en un estudio de 50 pacientes con diagnóstico de estrías angioides, encontraron 25 pacientes (50%) con alguna patología sistémica y en 17 de ellos se confirmó el diagnóstico de PXE (23).

Las características clínicas de nuestros pacientes fueron las mismas que las reportadas en la literatura: fondo en piel de naranja en donde el involucro de las estrías con la región foveal se asocia con neovascularización coroidea, las cuales se encontraban fuera de tratamiento por estar en etapa cicatrizal. La decisión de tratar la neovascularización coroidea aún está en discusión, ya que tiene un alto índice de recurrencia (24, 25).

En nuestro estudio, el diagnóstico de estrías angioides se asoció al PXE en 100% de los casos, sin presentar ninguna manifestación sistémica o dermatológica, por lo que estamos obligados a descartar, por medio de una biopsia de piel, esta entidad aun sin características evidentes, ya que podemos así evitar o detectar alguna complicación de las ya descritas en otros reportes y realizar un adecuado seguimiento multidisciplinario.

Además se obliga la vigilancia longitudinal de estos pacientes para conocer la incidencia de complicaciones sistémicas y, en consecuencia, su sobrevida, e implementar medidas de detección para mejorar la calidad de vida y mantener, en lo posible, la visión mediante el manejo oportuno de las complicaciones maculares.

CONCLUSIONES

Conforme sugieren los resultados, la biopsia ciega en pacientes portadores de estrías angioides, aun sin que presenten manifestaciones sistémicas evidentes, es un método eficaz para el diagnóstico de PXE. Por lo tanto, es un procedimiento obligado en todos los pacientes que manifiesten sintomatología visual asociada a estrías angioides o bien en quienes se haga el diagnóstico de forma incidental, antes de que aparezca algún tipo de sintomatología sistémica.

REFERENCIAS

1. Albert & Jakobiec: Principles and Practice of Ophthalmology. Ed. Saunders. 2a ed. 2000. 2037- 2043.
2. Nelder KH: Pseudoxanthoma elasticum. Clin Dermatol, 1988; 6:1.
3. Ryan SJ: Retina, Macular dystrophies. Ed. Mosby, 3a ed. 2001. 1242-1244.
4. McDonald HR y cols: Reticular-like pigmentary patterns in pseudoxanthoma elasticum. Ophthalmology, 1988; 95:306.
5. Gass DM: Macular diseases diagnosis and treatment. Ed. Mosby. 3a ed. 1987. 102-109.
6. Nelder KH: Pseudoxanthoma elasticum. Int J Dermatol, 1988; 27:98.
7. Viljoen DL y cols: The obstetric and gynaecological implications of pseudoxanthoma elasticum. Br J Obstet Gynecol, 1987; 94:884.
8. Tsuji T: Three-dimensional architecture of altered dermal elastic fibers in pseudoxanthoma elasticum: Scanning electron microscopic studies. J Invest Dermatol, 1984; 82:518.
9. Walker EA y cols: The mineralization of elastic fibers and alterations of extracellular matrix in pseudoxanthoma elasticum. Arch Dermatol, 1989; 125:70.
10. Longas MO y cols: Glycosaminoglycans of skin and urine in pseudoxanthoma elasticum: evidence for chondroitin 6-sulfate alteration. Clin Chim Acta, 1986; 155:227.
11. Gordon SG y cols: Cysteine protease characteristics of the proteoglycanase activity from normal and pseudoxanthoma elasticum (PXE) fibroblasts. J Lab Clin Med, 1983; 102:400.
12. Schwartz E y cols: Elastase-like protease and elastolytic activities expressed in cultured dermal fibroblasts derived from lesional skin of patients with pseudoxanthoma elasticum, actinic elastosis, and cutis laxa. Clin Chim Acta, 1988; 176:219.
13. Meyrick Thomas RH y cols: Elastosis perforans serpiginosa and pseudoxanthoma elasticum-like skin change to D-penicillamine. Clin Exp Dermatol, 1985; 10:386.
14. Renie WA y cols: Pseudoxanthoma elasticum: High calcium intake in early life correlates with severity. Am J Med Genet, 1984; 19:235.
15. Pope FM: Autosomal dominant pseudoxanthoma elasticum. J Med Genet, 1974; 11:152.
16. Pope FM: Two types of autosomal recessive pseudoxanthoma elasticum. Arch Dermatol, 1974; 110:209.
17. Viljoen DL y cols: Heterogeneity of pseudoxanthoma elasticum: Delineation of a new form? Clin Genet, 1987; 32:100.
18. De Paep A y cols: Heterogeneity of pseudoxanthoma elasticum: Similar autosomal recessive subtype in Belgian and Afrikaner families. Am J Med Genet, 1991; 38:16.
19. Rongioletti F y cols: Generalized Pseudoxanthoma elasticum with deficiency of vitamin K-dependent clotting factors. J Am Acad Dermatol, 1989; 21:1150.
20. Grand MG, Isserman MJ, Miller CW: Angioid streaks associated with pseudoxanthoma elasticum in a 13-years-old patient. Ophthalmology, 1987; 94(2):197-200.
21. Connors PJ Jr, Juergens JL, Perry HO, y cols: Pseudoxanthoma elasticum and angioid streaks: a review of 106 cases. Am J Med, 1961; 30:537-543.
22. Paton D: The relation of angioid streaks to systemic disease. Springfield, Charles C. Thomas; 1972; 3-37.
23. Clarkson JG, Altman RD: Angioid streaks. Surv Ophthalmol, 1982; 26:235-246.
24. Singerman LJ, Hatem G: Laser treatment of choroidal neovascular membranes in angioid streaks. Retina, 1981; 1(2):75-83.
25. Carr Re, Noble KG: Angioid Streaks. Ophthalmology, 1980; 87(3):263-265.