

# Elastosis perforans serpiginosa en una enferma afecta de pseudoxantoma elástico

M.A. Barnadas<sup>a</sup>, R. Curell<sup>b</sup>, R. Pujol<sup>a</sup>, J.M. de Moragas<sup>a</sup> y A. Alomar<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Dermatología. Hospital Sta. Creu i St. Pau. Barcelona. España.

<sup>b</sup>Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Santa Creu i San Pau. Barcelona. España.

**Resumen.**—Mujer de 34 años de edad diagnosticada de pseudoxantoma elástico (PXE) consultó por presentar una placa anular de márgenes serpiginosos, que alcanzó 42 × 30 mm de diámetro en la cara interna del brazo izquierdo. Posteriormente le apareció otra lesión similar de menor tamaño en la cara interna del brazo derecho. El examen histopatológico de una pápula evidenció una alteración de las fibras elásticas, junto a otras de aspecto normal, en la dermis reticular alta y media. Eran cortas, deshilachadas, onduladas, agrupadas unas con otras. La epidermis mostraba una hiperplasia epitelial, que englobaba cúmulos de fibras elásticas degeneradas y otras de aspecto normal. También se apreciaban canales con eliminación transepidermica de dichas fibras elásticas. Estos hallazgos eran compatibles con el diagnóstico elastosis perforans serpiginosa (EPS). Destacaba la presencia de abundantes células gigantes multinucleadas alrededor de la zona de hiperplasia epitelial y en la dermis reticular. Se trató con tazaroteno y las placas desaparecieron en 9 meses.

**Palabras clave:** eliminación transepidermica, elásticas alteradas, reacción granulomatosa.

## ELASTOSIS PERFORANS SERPIGINOSA IN A PATIENT WITH PSEUDOXANTHOMA ELASTICUM

**Abstract.**—A 34-year-old female previously diagnosed of pseudoxanthoma elasticum developed an annular plaque with serpiginous borders of 42 by 30 mm in diameter on the inner left arm. A similar lesion later appeared on the inner right arm. Histopathological examination of a papule showed short, fragmented, granular, basophilic and calcified elastic fibers in the mid-reticular dermis. The epidermis showed hyperplasia surrounding degenerated and normal elastic fibers. Transepidermal elimination channels of these elastic fibers were also observed. These findings were consistent with the diagnosis of elastosis perforans serpiginosa. Abundant multinucleated giant cells were observed surrounding the area of epidermal hyperplasia and in the reticular dermis. The patient was treated with tazarotene, and the plaques disappeared in 9 months.

**Key words:** transepidermal elimination, altered elastic fibers, granulomatous reaction.

## INTRODUCCIÓN

La elastosis perforans serpiginosa (EPS) es una dermatosis poco frecuente, que se caracteriza por la eliminación de fibras elásticas engrosadas a través de canales epidérmicos<sup>1-4</sup>. La EPS se ha clasificado en tres tipos: idiopática, secundaria al tratamiento con D-penicilamina y asociada con otras enfermedades como síndrome de Down, osteogénesis imperfecta, síndrome de Marfan, síndrome de Ehler-Danlos, acrogeria, esclerosis cutánea, síndrome de Rothmund-Thomson y pseudoxantoma elástico<sup>4,5</sup>.

Se presenta el caso de una paciente afecta de PXE que en el curso de su enfermedad desarrolló lesiones compatibles con el diagnóstico de EPS en las caras internas de ambas extremidades superiores.

## CASO CLÍNICO

Mujer de 34 años de edad que en el año 1989 acudió a nuestro Servicio por presentar desde la infancia, y de forma progresiva, unas placas amarillentas en genitales, ingles, axilas, caras laterales del cuello, abdomen y región torácica (fig. 1). Se practicaron dos biopsias cutáneas cuyo estudio histopatológico mostró la presencia de unas fibras eosinofílicas cortas, tortuosas que se localizaban en la dermis reticular alta. Eran cortas, deshilachadas, onduladas y se agrupaban unas con otras (fig. 2A). La tinción de las fibras elásticas fue positiva tanto para alteradas como para las normales (fig. 2B), mientras que la tinción de von Kossa solamente fue positiva para las fibras alteradas (fig. 2C). Con estos resultados, la paciente fue diagnosticada de pseudoxantoma elástico (PXE). El estudio oftalmológico evidenció la presencia de estrías angioides en el fondo de ojo, sin objetivarse otras alteraciones en las repetidas exploraciones cardiológicas y vasculares.

En octubre de 2002 consultó por presentar una placa anular de márgenes irregulares, de 20 × 20 mm de diámetro en la cara interna del brazo izquierdo. El margen de dicha placa mostraba pequeñas pápulas queratósicas algo umbilicadas de 2-3 mm de diámetro (fig. 3). Esta placa fue creciendo por la periferia que-

### Correspondencia:

M.A. Barnadas. Servicio de Dermatología.  
Hospital Santa Creu i San Pau.  
St. Antoni M.º Claret, 167. 08025 Barcelona. España.  
Correo electrónico: Mbarnadas@hsp.santpau.es

Recibido el 10 de noviembre de 2005.

Aceptado el 24 de marzo de 2006.



Fig. 1.—Aspecto clínico de las placas amarillentas en abdomen.

dando pigmentación residual en su interior y alcanzando un diámetro de 42 × 30 mm. Posteriormente le apareció otra lesión similar de 5 × 14 mm de diámetro en la cara interna del brazo derecho.

El examen histopatológico de una pápula de la periferia evidenció una alteración de las fibras elásticas en la dermis reticular alta y media. Estos cambios eran superponibles a los que se habían detectado el año 1989 y correspondían a las alteraciones propias del PXE. Focalmente, la epidermis mostraba una hiperplasia epitelial, que englobaba cúmulos de fibras elásticas alteradas y en algunas zonas se evidenciaban canales con eliminación transepidérmica de dichas fibras elásticas (fig. 4A). Destacaba la presencia de abundantes células gigantes multinucleadas que contenían fibras elásticas en su interior, en la dermis papilar y reticular vecinas a la zona de hiperplasia epitelial y de eliminación transepidérmica (fig. 4B). La tinción para fibras elásticas fue positiva tanto para las normales como para las alteradas, evidenciando claramente la eliminación de las fibras elásticas a través de la epidermis (fig. 4C). La tinción de von Kossa fue positiva solamente en las áreas con fibras elásticas alteradas evidenciándose dicha positividad en algunas que se encontraban en la capa córnea, indicando por tanto que correspondían a fibras que habían sufrido el proceso de eliminación transepidérmica (fig. 4D). Con estos hallazgos histopatológicos, se diagnosticó de EPS.

La paciente fue tratada con tazaroteno y las placas anulares de EPS desaparecieron en 9 meses, dejando

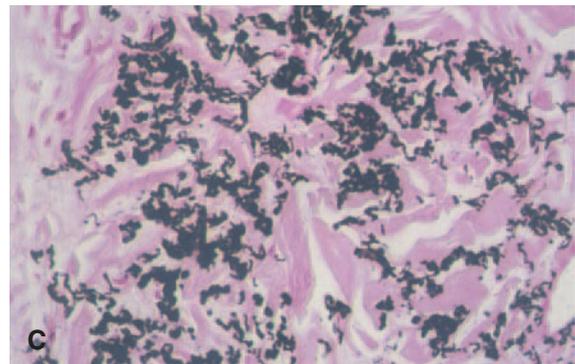
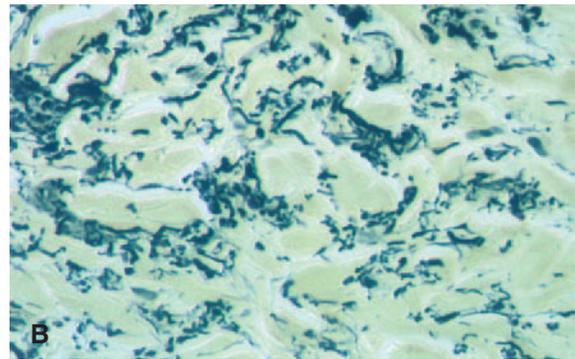
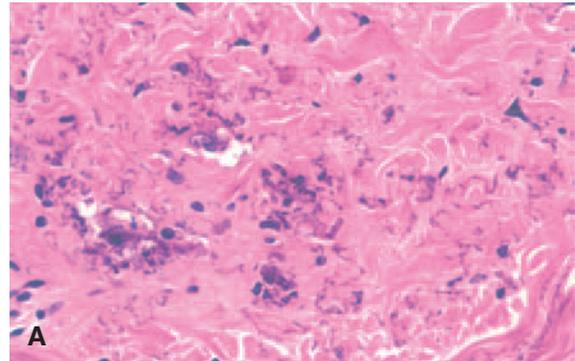


Fig. 2—A) Estudio histopatológico de las placas amarillentas obtenido el año 1989. Se aprecian fibras alteradas en la dermis reticular alta (H/E ×400). B) Tinción de fibras elásticas que muestra con más detalle las alteraciones de las fibras elásticas (Verhoeff-van Gieson, ×400). C) Tinción de von Kossa que muestra positividad de las fibras elásticas alteradas (×400).

unas zonas de piel desprovistas de la coloración amarillenta, de aspecto casi normal.

## DISCUSIÓN

El PXE se caracteriza por la calcificación progresiva de las fibras elásticas en la piel, la retina y el sistema cardiovascular. Clínicamente cursa con lesiones cutáneas constituidas por pápulas y placas amarillentas localizadas de forma característica en los pliegues axilares, cuello, abdomen y muslos. Aunque la afectación de la piel en sí misma es principalmente un problema cosmético, ésta significa la asociación de cam-

bios patológicos en los ojos y el sistema cardiovascular, con una morbilidad y mortalidad considerable<sup>6-9</sup>.

El PXE es una enfermedad hereditaria que se transmite en un patrón de herencia autosómica recesiva, aunque también se ha descrito un patrón de herencia autosómica dominante, así como casos esporádicos<sup>9,10</sup>. Sin embargo, hay que tener en cuenta que la expresión fenotípica de la enfermedad puede ser muy limitada en los padres de los enfermos. Sherer et al sugirieron que todos los parientes de primer grado de los pacientes deben ser sometidos a un estudio oftalmológico, así como a una exploración dermatológica completa, planteando el estudio histopatológico de la piel<sup>11</sup>.

En los últimos años se ha progresado en el estudio genético de esta enfermedad, habiéndose identificado diversas mutaciones en el gen *ABCC6* (*MRP6*)<sup>8,9</sup>.

La elastosis perforans serpiginosa (EPS) es una dermatosis que se caracteriza por la presencia de pápulas eritematosas con un tapón de queratina central, que sangra cuando se elimina. Estas pápulas tienden a for-



Fig. 3.—Aspecto clínico de la placa anular en la cara interna del brazo izquierdo sobre la placa amarillenta, observada en octubre de 2002.

mar un patrón arciforme o serpiginoso. Se localizan preferentemente en la nuca, cara y extremidades<sup>4</sup>. Su patrón de herencia no está totalmente aclarado<sup>6</sup>. Existen casos familiares y se ha sugerido un patrón de he-

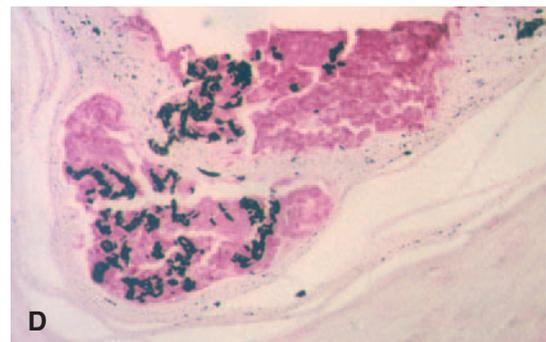
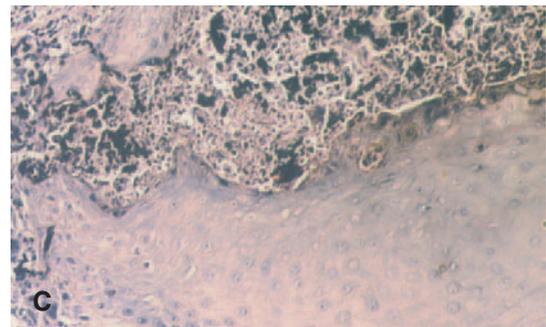
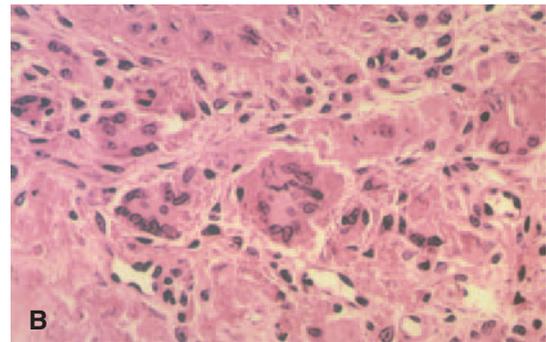
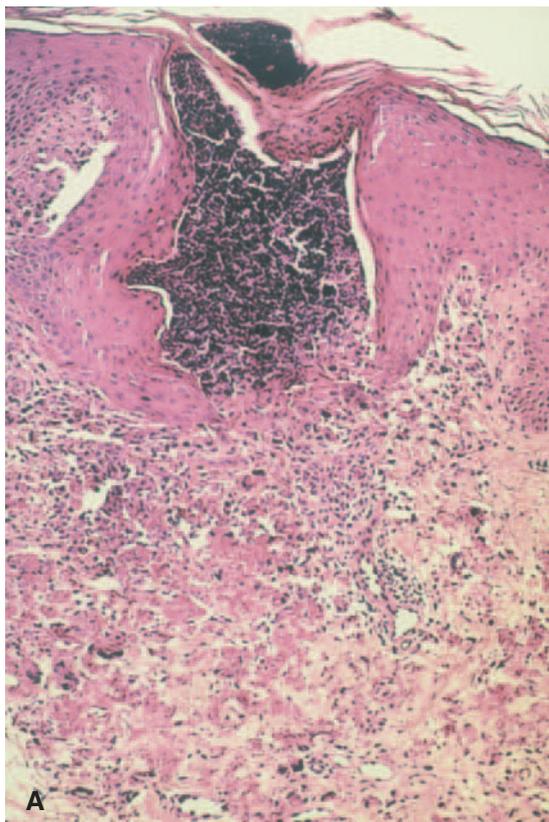


Fig. 4—A) Estudio histopatológico de la placa anular que muestra una hiperplasia epitelial que engloba las fibras elásticas alteradas con eliminación transepidérmica a través de un canal ancho (H/E  $\times 200$ ). B) Detalle que muestra células gigantes multinucleadas alrededor de las fibras elásticas alteradas, algunas de ellas con fibras elásticas en su citoplasma (H/E  $\times 400$ ). C) Tinción de fibras elásticas que muestra la eliminación transepidérmica de las fibras elásticas alteradas en una zona con marcada hiperplasia epidérmica (Verhoeff-vanGieson,  $\times 200$ ). D) Imagen de las fibras elásticas alteradas en la capa córnea (von Kossa,  $\times 400$ ).

rencia autosómico dominante con expresión variable<sup>5,12,13</sup>. Se ha observado que los queratinocitos epidérmicos que rodean el material elastótico eliminado expresan el receptor de la elastina (de 67 kDa), el cual podría estar implicado en su interacción con la elastina y su posterior eliminación<sup>14</sup>.

La presencia de perforación en las lesiones de PXE ha planteado el interrogante acerca de si se debe considerar como la asociación de PXE y EPS<sup>15-17</sup> o simplemente como un «PXE perforante», es decir un PXE con eliminación transepidermica<sup>18-20</sup>.

Creemos que existen dos situaciones distintas: el primer grupo incluiría enfermos, que habiendo sido diagnosticados previamente de PXE, en el curso de su enfermedad desarrollan lesiones clínicas e histopatológicamente indistinguibles de la EPS<sup>15,16</sup>. Consideramos que nuestra paciente se debería incluir en el primer grupo, y que esta situación se debe considerar como una asociación de PXE y EPS. El segundo grupo se trata de pacientes que desarrollan placas amarillentas sugestivas de PXE, estando habitualmente localizadas en la región periumbilical. Sin embargo, estos pacientes no presentan las manifestaciones oculares, viscerales ni vasculares del PXE<sup>17-19</sup>. Este último grupo de enfermos, por tanto, difícilmente pueden ser diagnosticados de PXE. Es posible que la realización de estudios dirigidos a dilucidar si este segundo grupo de enfermos sufren una alteración genética similar a la descrita en el PXE permita incluir a estos pacientes dentro del espectro clínico de esta entidad. A falta de estos datos creemos que estas dos situaciones clínicas diferentes no deben englobarse en el mismo grupo de anomalía de las fibras elásticas, ya que el pronóstico en ambas situaciones es diferente, y reconocerlos como procesos idénticos, podría generar confusión.

Queremos destacar la presencia del infiltrado granulomatoso en la vecindad de las pápulas de EPS. Este infiltrado está compuesto por células gigantes multinucleadas, que contienen fibras elásticas en su citoplasma. Este infiltrado granulomatoso se puede encontrar tanto en la dermis reticular, dispuesto de forma difusa, como alrededor de las zonas de eliminación transepidermica. Estos hallazgos han sido descritos previamente en la EPS<sup>2,15</sup>. Se ha postulado que las alteraciones del tejido conectivo pueden conllevar a una respuesta de células gigantes que a su vez se seguiría de la eliminación de dicha reacción a cuerpo extraño<sup>20</sup>. Esta eliminación de las fibras elásticas alteradas explicarían la casi completa normalización de la piel en las zonas de EPS.

El hecho que la EPS aparezca en un alto porcentaje en individuos que sufren una alteración de las fibras elásticas, ya sea de causa hereditaria o inducida por fármacos (como la D-penicilamina)<sup>4,5</sup>, sugieren que la EPS consistiría en el proceso reparativo de dichas fibras elásticas. Estas fibras elásticas serían reconocidas como cuerpo extraño, lo cual daría lugar a una reacción granulomatosa con su posterior eliminación. Me-

rece destacarse el hecho de que previamente se haya descrito la presencia de granulomas en algunos enfermos de PXE<sup>21</sup>. Este hallazgo plantearía la hipótesis de que la reacción granulomatosa podría intervenir en la fisiopatología de la EPS. Por otra parte, se ha descrito la asociación de eliminación transepidermica a otros procesos granulomatosos, como granuloma anular, nódulo reumatoide o líquen nítidus<sup>22</sup>.

La valoración de la eficacia de las diversas modalidades terapéuticas en la EPS, incluido el tazaroteno<sup>23</sup> es difícil, puesto que se ha descrito una involución espontánea en la evolución del proceso<sup>1</sup>. De forma anecdótica se ha descrito una buena respuesta después del tratamiento con crioterapia, electrocoagulación, hidrocortisona subcutánea, ácido bicloroacético<sup>4</sup> e isotretinoína<sup>24</sup>.

#### Declaración de conflicto de intereses

Declaramos no tener ningún conflicto de intereses.

#### BIBLIOGRAFÍA

- Whyte HJ, Winkelmann RK. Elastosis perforans (perforating elastosis). The association of congenital anomalies, salient facts in the histology, studies of enzyme digestion and a report of necropsy in a case. *J Invest Dermatol.* 1960;35:113-21.
- Mehregan AH. Elastosis perforans serpiginosa. A review of the literature and report of 11 cases. *Arch Dermatol.* 1968;97:381-92.
- Woo TY, Rasussen JE. Disorders of transepidermal elimination. Part I. *Int J Dermatol.* 1985;24:267-79.
- Patterson JW. The perforating disorders. *J Am Acad Dermatol.* 1984;10:561-81.
- Ríos-Buceta L, Amigo-Echenagusía A, Sols-Candelas M, Fraga-Fernández J, Fernández-Herrera J. Elastosis perforans serpiginosa with simultaneous onset in two sisters. *Int J Dermatol.* 1993;32:879-81.
- Uitto J. Biochemistry of the elastic fibers in normal connective tissues and its alterations in diseases. *J Invest Dermatol.* 1979;72:1-10.
- Sherer DW, Sapadin AN, Lebwohl MG. Pseudoxanthoma elasticum: An update. *Dermatology.* 1999;199:3-7.
- Uitto J. The gene family of ABC transporters – novel mutations, new phenotypes. *Trends Mol Med.* 2005;11:340-3.
- Noji Y, Inazu A, Higashikata T, Nohara A, Kawashiri M, Yu W, et al. Identification of two novel missense mutations (p.R1221C and p.R1357W) in the ABCC6 (MRP6) gene in a Japanese patient with pseudoxanthoma elasticum (PXE). *Int Med.* 2004;43:1171-6.
- Pope FM. Historical evidence for the genetic heterogeneity of pseudoxanthoma elasticum. *Br J Dermatol.* 1975;92:493-509.
- Sherer DW, Bercovitch L, Lebwohl M. Pseudoxanthoma elasticum: significance of limited phenotypic expression in parents of affected offspring. *J Am Acad Dermatol.* 2001;44:534-7.

12. Ayala F, Donofrio P. Elastosis perforans serpiginosa. Report of a family. *Dermatológica*. 1983;166:32-7.
13. Langeveld-Wildschut EG, Toonstra J, van Vloten WA, Bee-mer FA. Familial elastosis perforans serpiginosa. *Arch Dermatol*. 1993;129:205-7.
14. Fujimoto N, Tajima S, Ishibashi A. Elastin peptides induce migration and terminal differentiation of cultured keratinocytes via 67 kDa elastin receptor in vitro: 67 kDa elastin receptor is expressed in the keratinocytes eliminating elastic materials in elastosis perforans serpiginosa. *J Invest Dermatol*. 2000;115:633-9.
15. Schutt DA. Pseudoxanthoma elasticum and elastosis perforans serpiginosa. *Arch Dermatol*. 1965;91:151-2.
16. Caro I, Sher MA, Rippey JJ. Pseudoxanthoma elasticum and elastosis perforans serpiginosa. *Dermatológica*. 1975;150:36-42.
17. Lund HZ, Gilbert CF. Perforating pseudoxanthoma elasticum. Its distinction from elastosis perforans serpiginosa. *Arch Pathol Lab Med*. 1976;100:544-6.
18. Schwartz RA, Richfield DF. Pseudoxanthoma elasticum with transepidermal elimination. *Arch Dermatol*. 1978;114:279-80.
19. Hicks J, Carpenter CL, Reed RJ. Periumbilical perforating pseudoxanthoma elasticum. *Arch Dermatol*. 1979;115:300-3.
20. Smith EW, Malak JA, Goodman RM, McKusick VA. Reactive perforating elastosis: a feature of certain genetic disorders. *Johns Hopkins Med J*. 1962;111:235-55.
21. Heyl T. Pseudoxanthoma elasticum with granulomatous skin lesions. *Arch Dermatol*. 1967;96:528-31.
22. Woo TY, Rasmussen JE. Disorders of transepidermal elimination. Part 2. *Int J Dermatol*. 1985;24:337-48.
23. Outland JD, Brown TS, Callen JP. Tazarotene is an effective therapy for elastosis perforans serpiginosa. *Arch Dermatol*. 2002;138:169-71.
24. Ratnavel RC, Norrris PG. Penicillamine-induced elastosis perforans serpiginosa treated successfully with isotretinoin. *Dermatology*. 1994;189:81-3.