

Pseudoxantoma Elástico: Relato de Caso

Maria Fernanda Gomes¹, Vinícius Broseghini Pinto¹, Gabrielli Saab Oliveira De Caprio¹, Isabella Lemos Baltazar²

¹Médica(o) Residente/Resident, Serviço de Dermatologia do Complexo Hospitalar Heliópolis, São Paulo, Brasil

²Médica Fellow/Consultant, Serviço de Dermatologia do Complexo Hospitalar Heliópolis, São Paulo, Brasil

RESUMO – Pseudoxantoma elástico (PXE) é uma doença hereditária autossômica recessiva rara, com defeito molecular no gene ABCC6. Esta disfunção acarreta acúmulo de cálcio nos tecidos ocasionando degenerescência das fibras elásticas, principalmente do globo ocular, do sistema cardiovascular, e da pele. Apresenta-se nesse relato o caso de um paciente de 61 anos com PXE, com diminuição da acuidade visual há 5 anos e pápulas amareladas, assintomáticas, nas axilas e pescoço há 30 anos.

PALAVRAS-CHAVE – Calcinose; Estrias Angióides; Proteínas Associadas à Resistência a Múltiplos Medicamentos/genética; Pseudoxantoma Elástico Pele.

Pseudoxanthoma Elasticum: Case Report

ABSTRACT – Pseudoxanthoma Elasticum (PXE) is a rare hereditary autosomal recessive disorder with a molecular defect in the ABCC6 gene. This dysfunction causes accumulation of calcium that causes degeneration of the elastic fibers, mainly in the eyes, cardiovascular system and skin. The case of a 61-year-old patient with PXE, with decreased visual acuity for 5 years and asymptomatic yellowish papules in the underarms and neck for 30 years is presented.

KEYWORDS – Angioid Streaks; Calcinosis; Multidrug Resistance-Associated Proteins/genetics; Pseudoxanthoma Elasticum; Skin.

INTRODUÇÃO

Pseudoxantoma elástico (PXE), também conhecido como síndrome Grönblad-Strandberg, é uma doença hereditária autossômica recessiva rara, com uma prevalência estimada de 1:50.000 habitantes da população em geral. O defeito molecular classicamente está descrito no gene ABCC6 localizado no braço curto do cromossomo 16 e que codifica proteína envolvida em transporte celular cuja disfunção acarreta acúmulo de cálcio nos tecidos.¹ As mulheres são mais comumente afetadas do que os homens (2:1). As manifestações clínicas são raramente presentes no nascimento e geralmente tornam-se evidentes durante a segunda ou terceira década de vida,¹ como no caso que relatamos.

RELATO DE CASO

Homem, 61 anos, natural e procedente de São Paulo, encaminhado pelo oftalmologista devido a diminuição da acuidade visual há 5 anos e pápulas amareladas, assintomáticas, no pescoço e axilas desde há 30 anos. O paciente é hipertenso há 20 anos, medicado com losartan 100 mg/dia e hidroclorotiazida 25 mg/dia. Ao exame dermatológico, foram observadas pápulas e placas amareladas em



Figura 1 - Pápulas e placas amareladas em disposição linear e pele flácida na lateral do pescoço.

disposição linear com pele flácida e redundante afetando região lateral do pescoço (Fig. 1), axilas (Fig. 2), ombros, virilhas e fossas poplíteas. Foram observadas ainda, pápulas

Correspondência: Isabella Baltazar
Serviço de Dermatologia do Complexo Hospitalar Heliópolis
Rua Cônego Xavier, nº 276
CEP: 04231-030, São Paulo, Brasil.

Recebido/Received
21 Novembro/November 2016
Aceite/Accepted
9 Janeiro/January 2017

Caso Clínico



Figura 2 - Região axilar: pele flácida, pápulas e placas amareladas em disposição linear.

amareladas na face interna de lábio inferior (Fig. 3), que surgiram pelos 6 anos. Paciente refere que o irmão tem alterações cutâneas similares, assintomáticas, desde os 12 anos de idade. À avaliação oftalmológica, apresentava diminuição da acuidade visual de ambos os olhos, maior à direita, com estrias angioides à fundoscopia de ambos os olhos. Foi realizado o tratamento laser, com melhoria discreta. A



Figura 3 - Pápulas amareladas na face interna do lábio inferior.

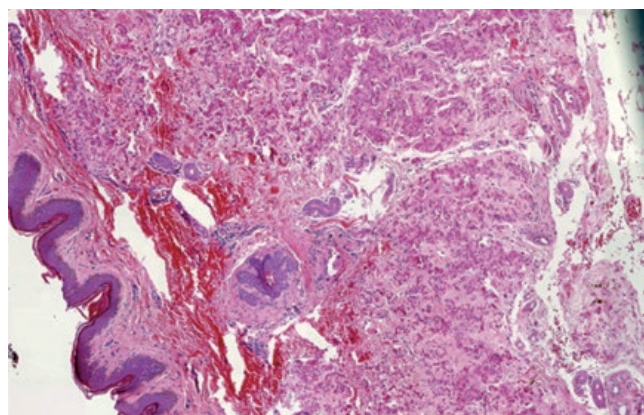


Figura 4 - Imagem panorâmica demonstrando epiderme preservada. Na derme média e profunda observa-se feixes basofílicos agrupados, irregulares e edemaciados que correspondem às fibras elásticas (H&E, 40x).

avaliação cardiológica, revelou sinais ecocardiográficos de disfunção diastólica discreta de ventrículo esquerdo e insuficiência da válvula aórtica também discreta. Não havia evidência de claudicação intermitente dos membros inferiores e os pulsos pediosos eram simétricos. A endoscopia digestiva alta mostrou gastrite enantematosa do antro, pelo que o paciente foi encaminhado ao gastroenterologista.

Cortes histológicos de biópsia de pele da axila demonstram epiderme preservada. Na derme média e profunda há aumento de fibras elásticas, irregulares e espessadas visualizadas nas colorações de hematoxilina-eosina (Fig. 4) e Verhoeff. A coloração de von Kossa evidenciou os depósitos de cálcio nas fibras elásticas distróficas (Fig. 5), características do PXE.

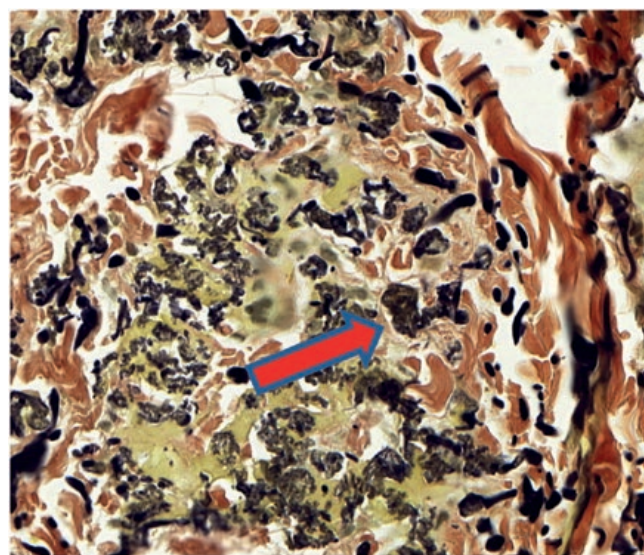


Figura 5 - Imagem demonstrando que os feixes basofílicos descritos na figura 4, correspondem a fibras elásticas aqui de cor enegrecida (seta) devido aos depósitos de cálcio (coloração de von Kossa, 400x).

DISCUSSÃO

O PXE é uma patologia relativamente rara caracterizado por distúrbios da mineralização do tecido conjuntivo com a degeneração das fibras elásticas, envolvendo principalmente o globo ocular, o sistema cardiovascular, e a pele,² como no presente caso.

As lesões cutâneas iniciais consistem em pequenas pápulas amareladas ou cor da pele que se aglutinam progressivamente em placas maiores e a pele afetada normalmente torna-se laxa e enrugada.³ Localizam-se inicialmente nas regiões laterais e posterior do pescoço e as pregas de flexão, incluindo axilas, região inguinal, fossas antecubital e poplítea, e a área periumbilical, são frequentemente envolvidos durante a progressão da doença. Podem também ocorrer lesões semelhantes localizadas à área genital e à mucosa oral, especialmente do lábio inferior, como as que se evidenciam neste doente.^{2,4}

As manifestações oftalmológicas de PXE incluem, principalmente, estrias angioides por lesão da membrana de Bruch (muito características, mas não patognomônicas de PXE), degeneração macular disciforme, pigmentação de refina, lesões cometa, neovascularização de coróide, hemorragias, e formação de cicatrizes na retina.⁴

As manifestações cardiovasculares são causa importante de morbidade nestes doentes. Dentre elas podem-se citar pulso periférico reduzido, hipertensão arterial, angina pectoris, e claudicação intermitente. Os pacientes com PXE também podem desenvolver aterosclerose prematura devido a calcificação da lâmina elástica interna dos vasos e alterações na composição das lipoproteínas, reduzidos níveis de colesterol HDL no plasma e hipertrigliceridemia, contribuindo assim para uma incidência maior de enfarte agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral.⁶ A manifestação gastrointestinal mais frequente é hemorragia digestiva devido erosões na mucosa do antro.^{2,4}

O exame histológico apresenta aglutinação e calcificação das fibras elásticas e fragmentação de fibras elásticas na derme média e profunda e também de vasos, o que é responsável pelas manifestações sistêmicas.⁵ Deve ser feito o diagnóstico diferencial com a elastólise da derme papilar semelhante a pseudoxantoma elástico (EDP-PXE). Esta é uma doença com lesões cutâneas semelhantes ao PXE, porém, a coloração de von Kossa é negativa para cálcio nas fibras elásticas e não há envolvimento sistêmico.⁷

Não há tratamento específico para o PXE. No caso de pregas de pele redundantes é possível excisão cirúrgica. É indispensável o seguimento com oftalmologista e cardiologista para monitorizar as complicações da doença. O controle de hipertensão e hiperlipidemia e a evicção de medicações como ácido acetil-salicílico e anti-inflamatórios não hormonais, para diminuir o risco de hemorragias, nomeadamente gastro-intestinais, são essenciais bem como atividade física de impacto.¹ Há relatos de benefício de dietas com ingestão moderada de cálcio.^{5,8}

No tratamento das complicações oculares tem-se utilizando antagonistas do fator de crescimento endotelial vascular

que impedem a neovascularização, reduzindo assim, a incidência da complicação mais grave, a perda de visão.⁸⁻¹⁰

Para confirmação do diagnóstico clínico, detecção de portadores e identificação pré-sintomática de indivíduos afetados com história familiar de PXE, a identificação de mutações no gene ABCC6 pode ser utilizada. Por fim, os testes pré-natais são possíveis, embora raramente realizados pelos pais que consideram o risco de recorrência da doença.³

No caso relatado, o diagnóstico foi tardio e o paciente já apresentava complicações esperadas pela doença, porém, foi encaminhado para acompanhamento com cardiologista, oftalmologista e gastroenterologista.

Agradecimentos

Ao Dr. Domingos Jordão Neto, chefe do Serviço de Dermatologia do Hospital Heliópolis, pelo respeito e ensinamentos compartilhados conosco.

À Dra. Ana Maria da Cunha Mercante e toda equipe da Unidade de Anatomia Patológica e Citologia do Hospital Heliópolis pelo carinho e interesse com que disponibilizaram as fotografias do histopatológico para ilustração deste trabalho.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

Suporte financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

Confidencialidade dos dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de doentes.

Proteção de pessoas e animais: Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship.

Confidentiality of data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

Protection of human and animal subjects: The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regulations of the relevant clinical research ethics committee and with those of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki).

REFERÊNCIAS

1. Chassaing N, Martin L, Calvas P, Le Bert M, Hovnanian A. Pseudoxanthoma elasticum: a clinical, pathophysiological and genetic update including 11 novel ABCC6 mutations. *J Med Genet.* 2005; 42:881-92.
2. Marconi B, Bobyr I, Campanati A, Molinelli E, Consales V, Brisigotti V, et al. Pseudoxanthoma elasticum and skin: Clinical manifestations, histopathology,

Caso Clínico

- pathomechanism, perspectives of treatment. *Intractable Rare Dis Res.* 2015; 4:113-22.
3. Li Q, Jiang Q, Pfindner E, Váradi A, Uitto J. Pseudoxanthoma elasticum: Clinical phenotypes, molecular genetics and putative pathomechanisms. *Exp Dermatol.* 2009; 18:1-11.
 4. Hosen MJ, Lamoen A, De Paepe A, Vanakker OM. Histopathology of pseudoxanthoma elasticum and related disorders: histological hallmarks and diagnostic clues. *Scientifica.* 2012; 2012: 598262.
 5. LaRusso J, Jiang Q, Li Q, Uitto J. Ectopic mineralization of connective tissue in *Abcc6*^{-/-} mice: Effects of dietary modifications and a phosphate binder--a preliminary study. *Exp Dermatol.* 2008; 17:203-7.
 6. Jiang Q, Endo M, Dibra F, Wang K, Uitto J. Pseudoxanthoma elasticum is a metabolic disease. *J Invest Dermatol.* 2009; 129:348-54.
 7. Lopes L, Reis MD, Gouveia AI, Vasconcelos JP, Soares de Almeida L, Filipe PL. Elastólise da derme papilar semelhante a pseudoxantoma elástico. *Rev Soc Port Dermatol Venereol.* 2014; 72:223-6.
 8. Li Q, Arányi T, Váradi A, Terry SF, Uitto J. Research progress in pseudoxanthoma elasticum and related ectopic mineralization disorders. *J Invest Dermatol.* 2016; 136:550-6.
 9. Myung JS, Bhatnagar P, Spaide RF, Klancnik JM Jr, Cooney MJ, Yannuzzi LA, Freund KB Retina. 2010; 30:748-55.
 10. Verbraak FD. Antivascolar endothelial growth factor treatment in pseudoxanthoma elasticum patients. *Dev Ophthalmol.* 2010;46:96-106.