

Pseudoxantoma elástico – Caso clínico

Cecília Martins¹, Vinhas da Silva¹, Inês Leite², Eduarda Osório Ferreira², Jorge Romariz¹

RESUMO

Pseudoxantoma elástico é uma doença genética rara que se caracteriza pela progressiva calcificação e fragmentação das fibras elásticas da pele, retina e sistema cardiovascular. Os pacientes apresentam lesões cutâneas típicas e as manifestações extra-cutâneas aparecem posteriormente. O diagnóstico baseia-se na clínica, histologia e genética.

Os autores apresentam o caso de um rapaz de 8 anos que refere aparecimento de pápulas alaranjadas, confluindo em placas de consistência elástica, de limites imprecisos, inicialmente limitadas à região cervical e estendendo-se posteriormente às regiões axilares. Realizou biopsia de pele que confirmou a suspeita clínica de pseudoxantoma elástico. Efectuou estudo analítico, electrocardiograma, ecocardiograma, *eco-Doppler* das carótidas e aorto-iliacas, retinograma e potenciais evocados visuais que foram normais. Houve expansão das lesões para as regiões inguinais, não apresentando quaisquer queixas sistémicas.

A raridade desta doença leva ao diagnóstico tardio. Sendo as complicações frequentes, é importante o diagnóstico atempado para instituir medidas profiláticas, evitando sequelas.

Palavras-chave: Criança, Pseudoxantoma elástico, gene ABCC6

INTRODUÇÃO

Pseudoxantoma elástico (PE) é uma doença genética rara que apresenta uma hereditariedade autossómica recessiva^(1,2). Tem uma prevalência estimada de 1:25000 a 1:100000 habitantes^(3,4). Está descrita em todas as raças e a sua incidência é superior no sexo feminino, aproximadamente 2:1^(3,4). O PE deve-se a mutações no gene *ABCC6* (*ATP-binding cassette transporter C6*), mapeado no cromossoma 16^(3,5-7). Esta patologia caracteriza-se pela progressiva calcificação e fragmentação das fibras elásticas da pele, retina (membrana de Bruch) e sistema cardiovascular^(5,8). As manifestações clínicas são muito variáveis e podem ter início em qualquer idade, desde a infância até à idade adulta, sendo o pico de incidência na adolescência^(3,5). No início do quadro as queixas são habitualmente cutâneas: manchas e/ou pápulas amarelo-alaranjadas, assintomáticas, quase sempre nas regiões cervicais laterais com posterior extensão das lesões para a região cervical posterior, axilas, regiões inguinais, poplíteas e peri-umbilical^(3,9). As manifestações extra-cutâneas incluem envolvimento das mucosas, com hemorragias gastro-intestinais frequentes (melena, sangue oculto nas fezes, hematemeses)⁽⁵⁾. Com a progressão da doença é frequente o envolvimento cardíaco com *angina pectoris* e hipertensão arterial^(8,9). O atingimento ocular leva ao aparecimento de estrias angioides na membrana de Bruch e assim, a hemorragias retinianas, comuns a partir da quarta década de vida, podendo provocar perda de visão central⁽³⁾. Há outras manifestações, possíveis mas mais raras, como hematúria, hemorra-

gia pulmonar ou cerebral e insuficiência arterial periférica com claudicação^(5,10). A causa mais frequente de morbidade e incapacidade nos doentes com PE é a redução da capacidade de visão.

O diagnóstico baseia-se em aspectos clínicos, uma vez que as lesões são muito características, mas também na histologia e no estudo genético^(3,11).

O tratamento não é curativo, mas as medidas profiláticas podem minimizar as complicações retinianas e cardiovasculares^(3,8). O prognóstico é portanto variável, dependendo dos órgãos afectados e do grau do seu atingimento. A maioria dos doentes tem uma sobrevida normal.

CASO CLÍNICO

Os autores apresentam o caso clínico de uma criança do sexo masculino com oito anos que foi orientado para a consulta de pediatria por aparecimento de manchas amareladas irregulares na região cervical lateral.

A criança estava a ser seguida na consulta de Imunoalergologia Pediátrica desde os três anos, por asma e rinite alérgicas intermitentes. Estava medicada com salbutamol, budesonido e desloratadina nas agudizações. Não apresentava outros antecedentes patológicos de relevo. A história familiar revelou que o pai tem sinusite e colite ulcerosa e uma prima paterna tem doença de Chron, não apresentando outros antecedentes de importância.

Aos oito anos, na consulta, refere manchas amareladas de forma irregular e crescimento indolente, acompanhadas de prurido intermitente, nas regiões cervicais laterais, com cerca de três meses de evolução. Já tinha sido medicado, pelo médico assistente,

Nascer e Crescer 2009; 18(1): 36-39

¹ Serviço de Pediatria do Centro Hospitalar de V.N.Gaia - Espinho/EPE

² Serviço de Dermatologia do Centro Hospitalar de V.N.Gaia - Espinho/EPE

com anti-fúngicos e corticóides tópicos, bem como emolientes, não manifestando qualquer melhoria. Não referia qualquer outra queixa. Ao exame físico apresentava bom estado geral, com boa hidratação e coloração da pele e mucosas e a tensão arterial era normal. Apresentava placas amareladas, rugosas, irregulares que se localizavam na região cervical lateral de forma simétrica (Figura 1). Não apresentava dor ou desconforto com a palpação das manchas e não havia sinais inflamatórios circundantes. O restante exame objectivo completo não mostrou alterações. Dado o tipo de manchas foi orientado para a consulta de Dermatologia. Nessa consulta realizou biopsia de pele, cujo exame histológico revelou: "...a presença de fibras anfófilas, encurtadas, espessadas e de aspecto

ondulado. A coloração pelo método de *Von Kossa* revelou a presença de sais de cálcio depositadas nas fibras elásticas ...compatível com pseudoxantoma elástico...". Na sequência da investigação foram efectuados hemograma, bioquímica geral com perfil lipídico e equilíbrio fósforo-cálcio e sedimento urinário, electrocardiograma e ecocardiograma, *eco-doppler* das carótidas e aorto-iliacas, retinograma e potenciais evocados visuais, os quais foram normais e/ou não revelaram alterações relevantes.

Durante o seu seguimento foi sendo evidente uma expansão gradual das lesões com aparecimento das mesmas nas regiões axilares (Figura 2), cervical posterior, inguinais e raiz das coxas. Mantém-se actualmente sem qualquer queixa sistémica. Foi também orienta-

do para a consulta de Nutrição, tendo-lhe sido prescrita uma dieta pobre em lípidos.

DISCUSSÃO

O PE é uma doença rara e, apesar de pouco comum, acredita-se que a sua frequência poderá estar subestimada. Ao longo do tempo, casos recentes pareciam apontar uma hereditariedade dominante ou recessiva^(6,8), no entanto, estudos mais recentes parecem determinar, definitivamente, um padrão exclusivamente recessivo⁽²⁾. Há, todavia, autores que admitem a existência de formas esporádicas^(7,12). O gene responsável por esta patologia é o *ABCC6* (*ATP-binding cassette transporter C6*), também denominado *MRP6* (*Multidrug Resistance- Associated Protein 6*). São conhecidas mais de cem mutações e



Figura 1- Aspecto das lesões iniciais, na região cervical
(Fotografia autorizada pelos pais)



Figura 2- Aspecto das lesões típicas, na axila
(Fotografia autorizada pelos pais)

para que a doença se manifeste é necessária homozigotia para a mesma mutação, heterozigotia para mutações diferentes ou heterozigotia alélica composta para o haplótipo segregado^(2,13). As mutações mais frequentes nas populações da Europa, América do Norte e África do Sul são: c.3421C>T (p.R1141X) no exon 24 e deleção Alu-mediada das sequências entre o exon 23 e 29 (ex23_ex29del)⁽¹⁴⁾.

O gene ABCC6 codifica a proteína ABCC6 que pertence à família de transportadores transmembrana dependentes de ATP. Esta proteína é composta por 1503 amino-ácidos, três segmentos transmembrana, consistindo em 17 hélices hidrofóbicas e dois domínios de ligação a nucleotídeos (NBD1 e NBD2)^(15,16).

Esta proteína expressa-se, fundamentalmente, no fígado e rins e numa menor extensão, nos tecidos afectados no PE. O substrato fisiológico ainda não está determinado embora se considere actualmente uma doença metabólica^(3,13). Esta hipótese baseia-se na convicção de que o PE se deve a moléculas circulantes, ainda por determinar, que interagem com a síntese, *turnover* e manutenção das fibras elásticas⁽¹³⁾. As mutações genéticas levam a um transporte transmembrana reduzido ou mesmo ausente provocando acumulação de substrato e calcificação das fibras elásticas⁽¹⁷⁾. Dada a riqueza em fibras elásticas da pele, retina e sistema cardiovascular, estes são essencialmente os tecidos afectados^(3,5,8, 17).

Apesar de ser quase constante a manifestação cutânea com máculas ou pápulas amarelo-alaranjadas na região cervical lateral, a clínica é muito variável. Uma vez que os pacientes não valorizam habitualmente as lesões cutâneas, o facto de as manifestações extra-cutâneas aparecerem, geralmente, mais tarde, leva a que o diagnóstico seja feito apenas na idade adulta por complicações da própria doença^(3, 18).

A doença pode manifestar-se em qualquer idade. No caso apresentado, as lesões dérmicas características apareceram aos oito anos e levantaram a suspeita diagnóstica. Após a

biópsia de pele, o estudo histológico revelou os achados típicos de calcificação e fragmentação das fibras elásticas, fazendo o diagnóstico definitivo. Dado a associação de critérios clínicos e histológicos, não foi pedido estudo genético molecular. Apesar da precocidade do diagnóstico e da inexistência de quaisquer queixas sistémicas, foi pedida colaboração de diferentes especialidades, a qual, após realização de exames complementares de diagnóstico específicos confirmou a ausência de envolvimento da retina, coração e sistema cardiovascular a nível dos membros inferiores e da aorta; por outro lado, esta vigilância apertada assegura uma actuação mais atempada no caso de aparecerem complicações. Apesar de muito jovem e para minimizar as sequelas habituais desta patologia está sob dieta pobre em lípidos, numa tentativa de prevenir a aterosclerose. Mais tarde, já na idade adulta deverá evitar também uma dieta rica em cálcio. Relativamente ao tratamento dermatológico das lesões há várias possibilidades: excisão cirúrgica ou por laser, injeções de colagénio ou de gordura autóloga ou mesmo a abstenção terapêutica^(3,8). Em termos oftalmológicos, a hemorragia retiniana é precedida por formação de estrias angioides na membrana de Bruch sub-retiniana⁽⁹⁾. Esta alteração pode ser confirmada por angiografia intravenosa de fluoresceína e no caso de ser detectada pode ser feita coagulação a laser numa tentativa de minimizar perda de visão⁽³⁾. Neste caso, dado ser muito jovem, e não apresentar lesões extra-cutâneas, não foi submetido a qualquer intervenção. Foi incentivado a fazer exercício físico continuado, devendo evitar desportos de contacto, pelo risco acrescido de hemorragia retiniana. O tratamento de outras complicações, quer cardíacas, gastro-intestinais ou outras são orientadas para o problema em si.

Se esta criança mantiver um acompanhamento multidisciplinar e cumprir todas as indicações estabelecidas, não se espera um mau prognóstico.

É possível, actualmente, o aconselhamento genético, que tem papel

importante no rastreio de portadores e no estabelecimento do diagnóstico pré-natal, através da pesquisa de mutações do gene ABCC6 nos amniócitos e/ou vilosidades coriônicas.

CONCLUSÕES

A variabilidade fenotípica e a baixa prevalência do PE levam, muitas vezes, a diagnósticos tardios. Como as complicações cardiovasculares e retinianas são frequentes no decurso desta patologia é importante fazer o diagnóstico atempado, instituir medidas profiláticas e fazer uma vigilância multidisciplinar a longo prazo, para evitar todas as sequelas possíveis.

PSEUDOXANTHOMA ELASTICUM – CASE REPORT

ABSTRACT

Pseudoxanthoma elasticum is a rare inherited disorder, characterised by a progressive mineralization and fragmentation of elastic fibres of the skin, retina and cardiovascular system. The skin exhibits distinctive lesions and extra-dermal manifestations appear in advanced age. The diagnosis relies on clinical manifestations, histology and genetic analysis.

The authors present a case report of an eight year old boy complaining of orange papules in the lateral cervical regions and axillae, becoming later into elastic consistence plaques with irregular limits. The skin biopsy demonstrated pseudoxanthoma elasticum. Analytic study, electrocardiogram, echocardiogram, carotid and aortal-iliac eco-doppler, retinogram and evocated visual potentials were normal. There was expansion of cutaneous lesions to inguinal regions.

The low prevalence of this disease may be the cause of a late diagnosis. The authors emphasize the importance of an early diagnosis to minimize the complications, which are common in these cases.

Key-words: Child, Pseudoxanthoma elasticum, ABCC6 gene

BIBLIOGRAFIA

1. Bergen AA. Pseudoxanthoma Elasticum: the end of the autosomal dominant segregation myth. *J Invest Derm* 2006; 126: 704-5.
2. Miksch S, Lumsden A, Guenther UP, Foernzler D, Christen-Zach S, Daugherty C et al. Molecular genetics of Pseudoxanthoma Elasticum: type and frequency of mutations in ABCC6. *Hum Mutat* 2005; 26 (3): 235-48.
3. E-medicine. Pseudoxanthoma elasticum. Disponível em: <http://emedicine.medscape.com/article/1074713-overview>.
4. Bercovitch L, Terry P. Pseudoxanthoma elasticum 2004. *J Am Acad Dermatol* 2004;51 S13-4
5. Wenstrup RJ, Zhao H. Heritable disorders of connective tissue with skin changes. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. In IM Freedberg et al editors. 6th ed. New York; 2003; 1503-5.
6. Bergen AA, Plomp AS, Schuurman EJ, Terry S, Breuning M, Dauwerse H et al. mutations in ABCC6 cause pseudoxanthoma elasticum. *Nat Genet* 2000; 25: 228-31.
7. Struk B, Cai L, Zach S, Ji W, Chung J, Lumsden A et al. Mutations of the gene encoding the transmembrane transporter protein ABC-C6 cause pseudoxanthoma elasticum. *J Mol Med* 2000; 78:282-6.
8. Paller A. Genetic disorders of the dermis. *Pediatric Dermatology*. In LA Schachner & Ronald C Hansen editors. 3rd ed. Miami; 2003; 280-1.
9. Hacker SM, Ramos-Caro FA, Beers BB, Flowers FP. Juvenile pseudoxanthoma elasticum: recognition and management. *Pediatr Dermatol* 1993;10(1):19-25.
10. Sherer DW, Bercovitch L, Lebowhl M. Pseudoxanthoma elasticum: significance of limited phenotypic expression in parents of affected offspring. *J Am Acad Dermatol* 2001;44(3):534-7.
11. Zaraa I, Cherif F, Abdelmoula F, Mokni M, Ben Tekaya N, Haouet S et al. Pseudoxanthoma elasticum: a report of 11 cases. *Tunis Med* 2006; 84 (5): 296-300.
12. Le Saux O, Urban Z, Tschuch C, Csiszar K, Bacchelli B, Quaglino D et al. Mutations in a gene encoding an ABC transporter cause pseudoxanthoma elasticum. *Nat Genet* 2000, 25:223-227.
13. 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 (12): 881-92.
14. Lebowhl M, Neldner K, Pope FM, De Paepe A, Christiano AM, Boyd CD ET AL. Classification of pseudoxanthoma elasticum: report of a consensus conference. *J Am Acad Dermatol* 1994, 30:103-107.
15. Longhurst TJ, O'Neill GM, Harvie RM, Davey RA. The anthracycline resistance-associated (ara) gene, a novel gene associated with multidrug resistance in a human leukaemia cell line. *Br J Cancer* 1996; 74:1331-1335.
16. Belinsky MG, Kruh GD. MOAT-E (ARA) is a full-length MRP/cMOAT subfamily transporter expressed in kidney and liver. *Br J Cancer* 1999; 80:1342-1349.
17. Ringpfeil F, Pulkkinen L, Uitto J. Molecular genetics of pseudoxanthoma elasticum. *Exp Dermatol* 2001;10 (4): 221-8.
18. Hacker SM, Ramos-Caro FA, Beers BB, Flowers FP. Juvenile pseudoxanthoma elasticum: recognition and management. *Pediatr Dermatol* 1993;10 (1): 19-25.

CORRESPONDÊNCIA

Cecília de Sousa Pinto Martins
Travessa da Rasa 161 Ap. 83, 4400
Vila Nova de Gaia
Telm: 918532812
ceciliamartins@net.sapo.pt