

**REVISION BIBLIOGRAFICA**

**REVISTA ARGENTINA DE DERMATOLOGÍA**

Propiedad de la Asociación Argentina de Dermatología  
ISSN 1851-300X | Número de Propiedad Intelectual 20459734

# **Pseudoxantoma elástico. A propósito de un caso**

**PSEUDOXANTHOMA ELASTICUM. A CASE REPORT**



**Abr - Jun 2017 | Vol. 98 N°2**

Revisión Bibliográfica  
 Rev. argent. dermatol. 2017; 98 (2): 51 – 75  
 Publicado en línea 2017, Junio / Published online June 2017.  
 Pseudoxantoma elástico. A propósito de un caso

#### Autores | Contacto

MI Gonzalez \*, MF Terzano \*\*, M Morichelli \*\*\*, AM  
 Rodríguez Cabral \*\*\*\* e I Stella \*\*\*\*\*

\* Médica Dermatóloga. Hospital Bernardino Rivadavia.

\*\* Médica Dermatóloga. Hospital Bernardino Rivadavia.

\*\*\* Médica de Planta. Servicio de Dermatología. Hospital  
 Bernardino Rivadavia.

\*\*\*\* Jefe del Servicio de Dermatología. Hospital Bernardino  
 Rivadavia.

\*\*\*\*\* Médica de Planta. Servicio de Anatomía Patológica.  
 Hospital Bernardino Rivadavia.

“Hospital Bernardino Rivadavia”. Av. Las Heras 2670 (1425)  
 Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina.  
 e-mail: [mariairinagonzalez@gmail.com](mailto:mariairinagonzalez@gmail.com).

Los autores no poseen conflicto de interés alguno.

Recibido: 17.04.2017.

Aceptado para su Publicación: 24.05.2017.

## RESUMEN

El pseudoxantoma elástico o síndrome de Gröenblad-Strandberg, es una rara enfermedad multisistémica hereditaria, que se caracteriza por la mineralización ectópica de los tejidos conectivos y se manifiesta clínicamente mediante: lesiones cutáneas, oftalmológicas y vasculares. Está producido por mutaciones en el gen ABCC6 localizado en el cromosoma 16p13.1, que se expresa primariamente en el hígado, los riñones y en niveles muy bajos en los tejidos afectados clínicamente. Se han descrito más de 600 mutaciones, siendo p.R1141X y del23-29 las dos más frecuentes. Actualmente, no existe un tratamiento específico para el pseudoxantoma elástico, por lo que el diagnóstico precoz, el control multidisciplinario y las modificaciones en el estilo de vida, son importantes para disminuir su morbimortalidad. En este trabajo se presenta un caso de pseudoxantoma elástico, con compromiso cutáneo y ocular y se realiza una revisión de la literatura.

## PALABRAS CLAVES

pseudoxantoma elástico, síndrome de Gröenblad-Strandberg, estrías angioides, mineralización ectópica, gen ABCC6

## SUMMARY

Pseudoxanthoma elasticum, also known as Gröenblad-Strandberg syndrome, is a rare multi-system heritable disorder characterized by ectopic mineralization of connective tissues with clinical manifestations in the skin, eyes and vascular system. It is caused by mutations in the ABCC6 gene located in chromosome 16p13.1, which is expressed primarily in the liver and the kidney, and at very low level in tissues clinically affected. Over 600 distinct mutations have been identified so far, pR1141X and del23-29 are the most common ones. To date, there is no specific treatment for pseudoxanthoma elasticum, therefore early diagnosis, multidisciplinary control and lifestyle adjustments are very important to reduce its morbidity and mortality. A case of pseudoxanthoma elasticum in a patient with cutaneous and ocular involvement is presented along with a review of the available literature.

## KEY WORDS

pseudoxanthoma elasticum, Gröenblad-Strandberg syndrome, angioid streaks, ectopic mineralization, ABCC6 gene.

## INTRODUCCIÓN

El pseudoxantoma elástico, también conocido como síndrome de Gröenblad-Strandberg es una enfermedad multisistémica de herencia autosómica recesiva. Se caracteriza por la calcificación progresiva y posterior fragmentación de las fibras elásticas de la piel, retina y paredes arteriales. Es considerada dentro del grupo de las enfermedades raras y tiene una prevalencia de 1 caso cada 25.000/100.000 personas, con predominio en el sexo femenino. El pseudoxantoma elástico está causado por mutaciones en el gen ABCC6 que codifica una proteína de membrana, cuyo sustrato es aún desconocido. Se caracteriza por presentar lesiones cutáneas, que son las primeras en aparecer durante la segunda o tercera década de la vida, consistentes en pápulas amarillentas que pueden confluir formando placas y más tarde, aparecen grandes áreas de piel laxa y redundante. Estas lesiones se localizan principalmente en cuello y pliegues de flexión. Los hallazgos oftalmológicos son variados y el más frecuente es la presencia de estrías angioides, aunque estas no son patognomónicas. A nivel cardiovascular, se produce la calcificación de las paredes de arterias de mediano calibre, con claudicación intermitente como principal manifestación. En el estudio histopatológico se observa compromiso del tercio medio e inferior de la dermis, con presencia de acúmulos de fibras elásticas tumefactas, que se ponen de manifiesto con tinción de orceína y depósitos de calcio, observables con tinción de von Kossa. El diagnóstico se realiza cuando se cumplen criterios clínicos, histopatológicos y genéticos. Actualmente, no existe tratamiento efectivo para el pseudoxantoma elástico, pero mediante el control multidisciplinario y las modificaciones en el estilo de vida, es posible disminuir su morbimortalidad.

## CASO CLÍNICO

Paciente de sexo femenino de 29 años de edad, sin antecedentes personales de relevancia. Dentro de los antecedentes familiares, se destaca la muerte súbita debido a infarto agudo de miocardio de su hermano de 35 años, quien no presentaba antecedentes patológicos ni de consumo de sustancias ilícitas. La paciente concurre a la consulta por lesiones compatibles con pitiriasis versicolor. Durante el examen físico, a la inspección de la espalda y cuello se observan máculas levemente eritematosas, hipopigmentadas e hiperpigmentadas con descamación furfurácea y también se objetivan lesiones a nivel del cuello, diferentes de las anteriormente mencionadas. Estas consistían en pequeñas pápulas amarillentas de superficie plana y bordes bien definidos, que coalescían en placas con forma de banda, dándole a la zona el aspecto de «piel de gallina desplumada» y se localizaban en cara lateral del cuello (**Figs 1 y 2**). La paciente refería que eran asintomáticas y que comenzaron a aparecer en la adolescencia tardía y fueron aumentando en número y tamaño. No había consultado anteriormente por las mismas. Además se observaron lesiones de similares características en cara anterior del cuello, ambas axilas y pliegues antecubitales, que no habían sido detectadas previamente por la paciente (**Figs 3, 4, 5 y 6**). No presentaba lesiones en otras zonas características ni en mucosas.



**Fig 1:** cara lateral izquierda de cuello. Se observan las lesiones características del pseudoxantoma elástico, consistentes en múltiples pápulas amarillentas, que coalescen en placas con aspecto de bandas.



**Fig 2:** cara lateral derecha del cuello a mayor aumento. Se observan con mayor detalle las lesiones y la cicatriz de la biopsia.



**Fig 3:** lesiones incipientes en cara anterior del cuello.



**Fig 4:** lesiones cutáneas características en axila derecha.

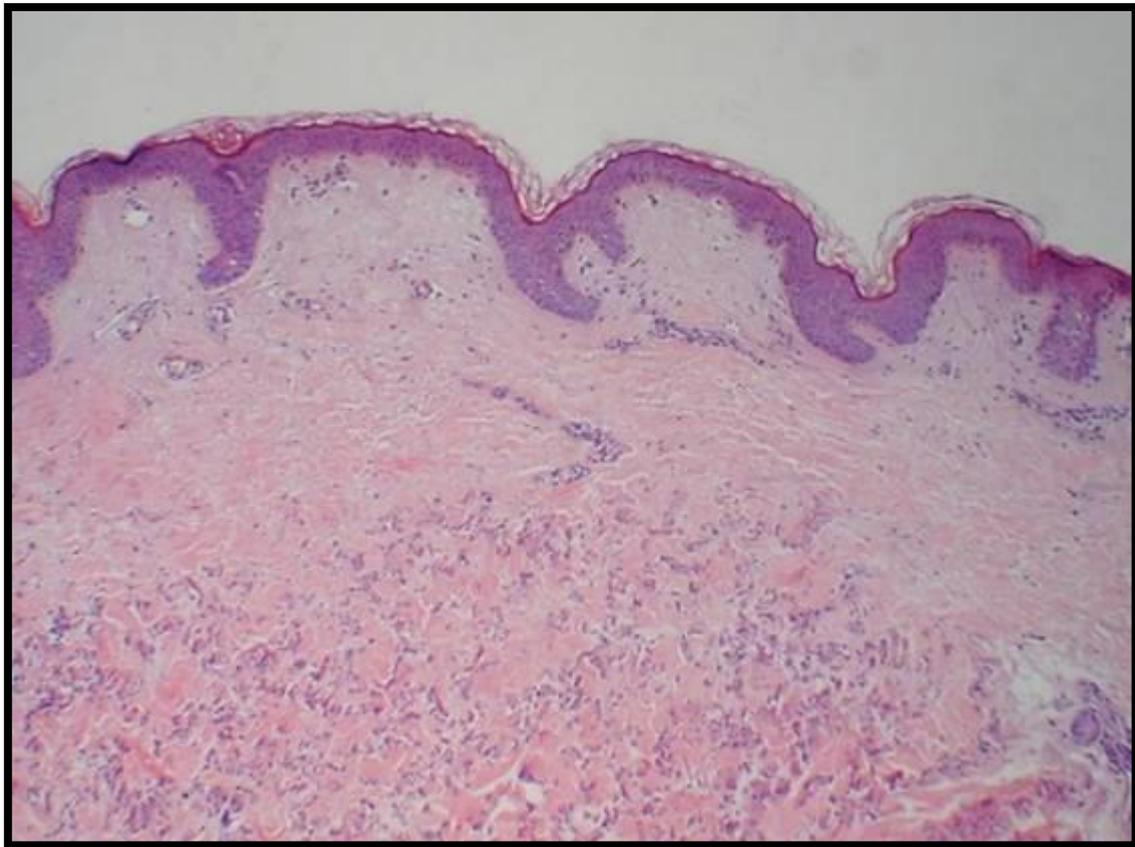


**Fig 5:** lesiones cutáneas características en axila izquierda.

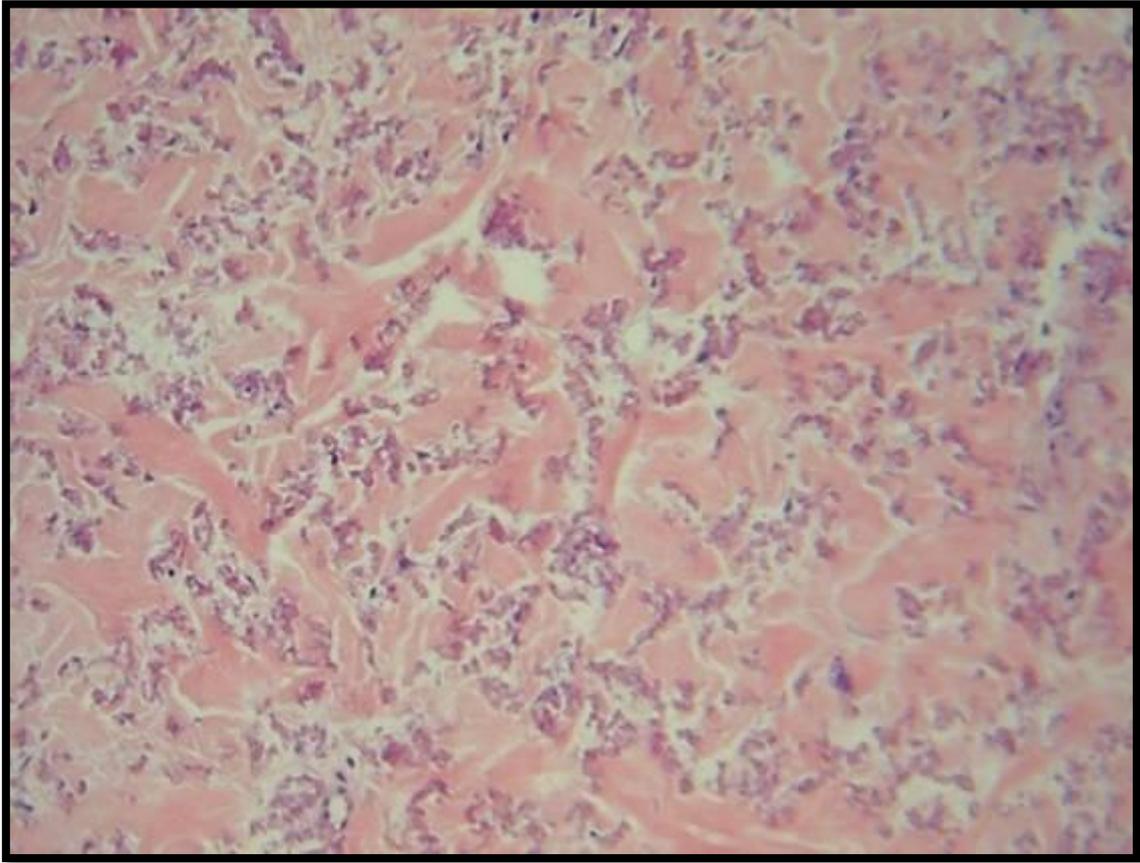


**Fig 6:** lesiones incipientes en pliegue antecubital izquierdo.

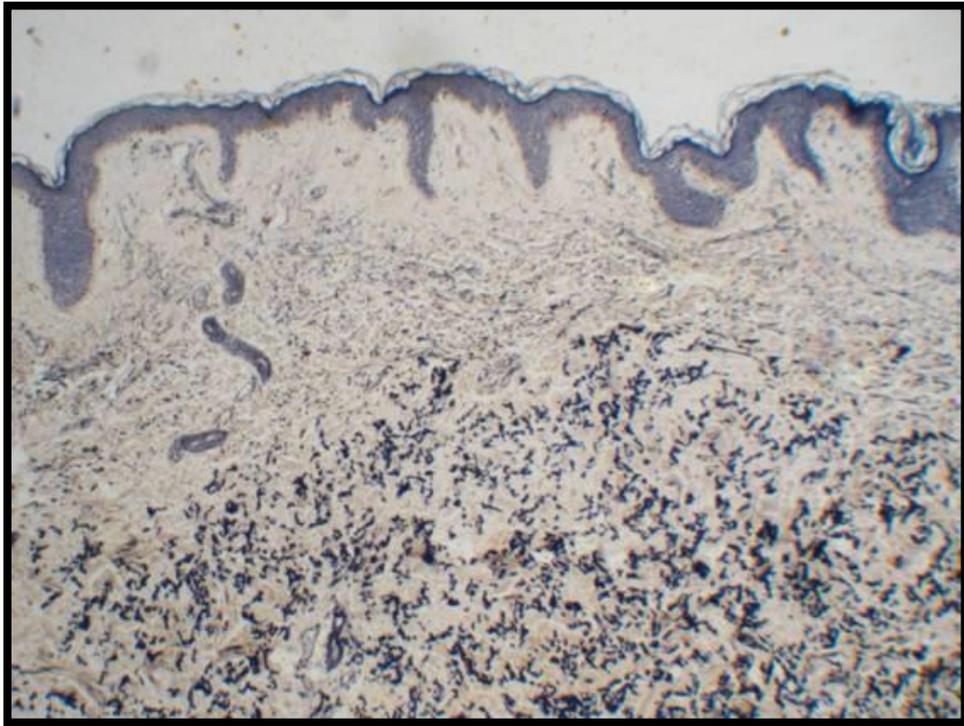
Se solicitó laboratorio de rutina que no informó datos patológicos. Se realizaron dos biopsias de piel, una en axila derecha y otra en cara lateral del cuello, que informaron hallazgos compatibles con pseudoxantoma elástico (Figs 7, 8, 9 y 10). Además se realizó interconsulta con Oftalmología quienes realizaron fondo de ojo y retinofluoresceingrafía, informando la presencia de estrías angioides incipientes en forma bilateral, sin otras manifestaciones oftalmológicas (Figs 11 y 12) e interconsulta con Cardiología quienes evalúan tensión arterial, realizan ecodoppler cardíaco y estiman factores de riesgo cardiovascular, sin detectar datos patológicos. Se decide realizar interconsulta con servicio de Genética quienes informan que no realizan test de detección de mutaciones del gen ABCC6.



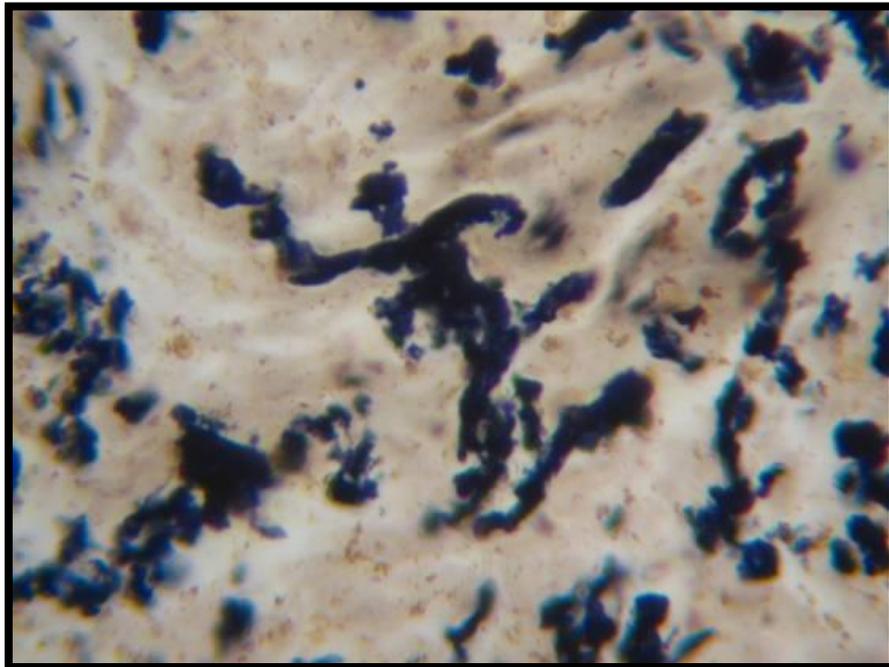
**Fig 7:** tinción con hematoxilina-eosina 100x, en donde podemos observar que la epidermis y la dermis superior no muestran cambios y a nivel de la dermis media e inferior, las fibras elásticas se muestran basófilas, tumefactas, fragmentadas y agrupadas.



**Fig 8:** tinción con hematoxilina-eosina 400x, en donde se muestran las fibras elásticas en acúmulos grumosos localizadas entre fibras colágenas normales y la presencia de depósitos de material amorfo y basófilo, compatible con depósitos de calcio (flecha).



**Fig 9:** tinción con orceína para fibras elásticas 100x, en donde se muestra también el respeto de la dermis superior y la presencia de fibras elásticas engrosadas, tumefactas y fragmentadas en dermis media y profunda.



**Fig 10:** tinción con orceína 1000x, en donde se observan acúmulos de fibras elásticas alteradas.



Fig 11: retinofluoresceingrafía de ojo izquierdo en donde se observan estrías angioides (flecha).

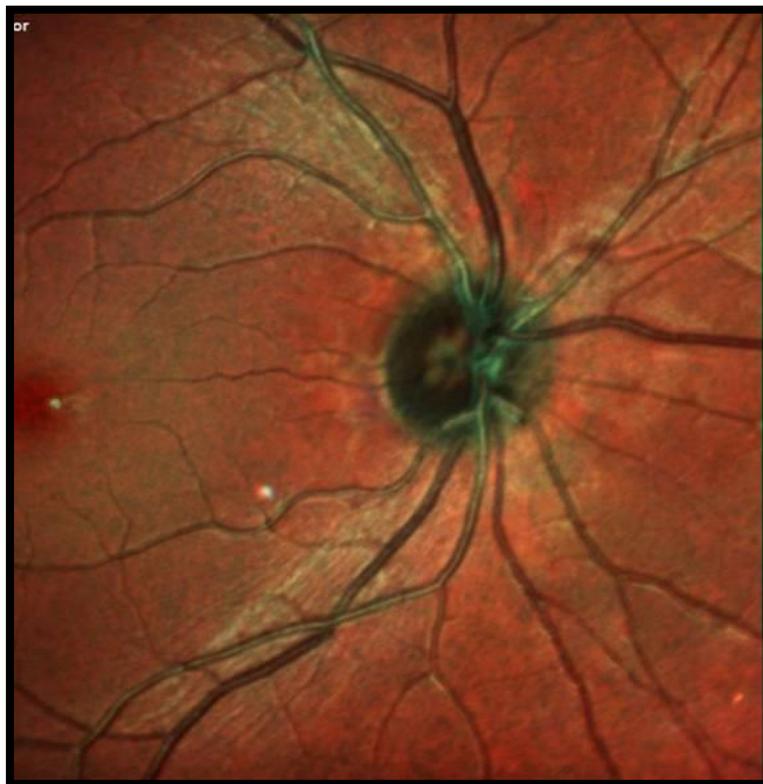


Fig 12: retinofluoresceingrafía de ojo derecho con presencia de estrías angioides (flecha).

Con los datos obtenidos en el examen físico, la histopatología y la interconsulta con Oftalmología se realiza el diagnóstico de certeza de pseudoxantoma elástico, de acuerdo con la actualización propuesta por Plomp y col en 2010. Nuestra paciente presenta dos o más criterios mayores de diferentes categorías (cutáneos: manifestaciones clínicas características + histopatología con hallazgos característicos y oftalmológicos: una o más estrías angioides de largo mayor al diámetro de un disco óptico). Lamentablemente, no se pudo realizar el estudio genético de la paciente ni de sus familiares, lo que habría sido importante para detectar portadores asintomáticos, ya que, estos tienen mayor riesgo cardiovascular que la población general. Tampoco se pudo examinar clínicamente a los familiares, debido a que no concurrieron a la consulta. Cabe resaltar que queda la incertidumbre sobre el fallecimiento del hermano, ya que la muerte súbita por infarto agudo de miocardio, pudo ser una complicación del pseudoxantoma elástico.

Respecto del tratamiento, se le realizó tratamiento para pitiriasis versicolor, se le explicó a la paciente que son muy importantes los cambios en el estilo de vida y el control periódico con los servicios de Cardiología, Oftalmología y Dermatología. Debido a que la paciente se desempeña como maestra jardinera, el oftalmólogo le indicó el uso de gafas protectoras para evitar los traumatismos oculares accidentales, por el contacto estrecho con los niños pequeños. También se le recomendó psicoterapia, por el gran impacto psicológico que tuvo el diagnóstico de su enfermedad y en el servicio de Genética se le brindó consejo genético. Actualmente, se encuentra en seguimiento por nuestro servicio sin aparición o agravamiento de sus manifestaciones cutáneas.

## HISTORIA

El pseudoxantoma elástico fue descrito por primera vez por Rigal en 1881, quien consideraba que las lesiones cutáneas eran depósitos de colesterol o xantomas <sup>1,2</sup>. En 1884, Balzer provee el primer reporte de autopsia sobre esta patología <sup>3</sup>. Doyne, en 1889 y Pflange, en 1892, describieron por primera vez las estrías angioides <sup>4</sup>. Luego de reexaminar los casos previamente publicados, en 1896, Darier les da a las lesiones cutáneas el nombre de "pseudo-xantoma élastique", diferenciándolas de los xantomas verdaderos <sup>5</sup>. En 1929 dos médicos suecos, Gröenblad, oftalmólogo y Strandberg, dermatólogo, describieron la asociación entre las estrías angioides y el pseudoxantoma elástico y le dieron el nombre de síndrome de Gröenblad-Strandberg a esta enfermedad <sup>4</sup>. En 1941, Touraine afirmó que este padecimiento era una enfermedad sistémica, por ello se le añadió el epónimo de este autor, recibiendo el nombre de síndrome de Gröenblad-Strandberg-Touraine <sup>6</sup>. En 1944, Carlbord comunicó la calcificación de las paredes vasculares en 29 pacientes con pseudoxantoma elástico, describiendo así la última característica de esta patología <sup>7</sup>. En el año 1975, Pope propuso una clasificación que en la actualidad no se utiliza <sup>8</sup>. En 1994, Lebowhl definió los criterios diagnósticos de esta enfermedad que aún siguen siendo utilizados por muchos profesionales <sup>9</sup>. Más recientemente, en el año 2000, por un método de clonación, fue descrito el defecto molecular que causa el pseudoxantoma elástico. Esto ayudó a aclarar el modo exacto de herencia, dejando atrás múltiples especulaciones respecto de la misma.

## EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de pacientes con pseudoxantoma elástico se estima en 1 de cada 25.000-100.000 personas, pero posiblemente esté subdiagnosticada debido a la variabilidad fenotípica que presenta <sup>10</sup>. La prevalencia antedicha de enfermos, categoriza a esta patología dentro de las enfermedades raras, definiéndose como tales en EEUU a aquellas que afectan menos de 200.000

personas, sobre el total de la población. La prevalencia de portadores del defecto genético es de 1-2 por cada 300 personas <sup>11</sup>.

El pseudoxantoma elástico tiene distribución universal, sin distinción de razas. Las mujeres, por un mecanismo desconocido, son afectadas con más frecuencia que los hombres, con una prevalencia de 2:14.

La edad promedio de diagnóstico, en pacientes con antecedentes familiares es entre 8 y 12 años. En pacientes sin antecedentes, el diagnóstico suele ser tardío debido a que las manifestaciones clínicas más frecuentes y las dermatológicas, suelen pasar desapercibidas y el diagnóstico se realiza mediante complicaciones vasculares y oftalmológicas, durante la tercera o cuarta década de la vida.

## ETIOPATOGENIA

En el año 2000, gracias a los avances en la biología molecular, se descubrió que el pseudoxantoma elástico es causado por mutaciones en el gen ABCC6, que se localiza en el cromosoma 16p13:<sup>1</sup>. Este gen es el miembro número 6 de la subfamilia C, de la superfamilia de transportadores de transmembrana del cassette de unión al ATP (ATB binding cassette). Codifica a la proteína 6 asociada a multi-resistencia a drogas MRP6, de 161 kDa, constituida por 1503 aminoácidos <sup>12</sup>, también conocida simplemente como proteína ABCC6. Esta, a diferencia de otros miembros de la familia, no confiere resistencia significativa a fármacos.

El proteoma humano contiene 48 proteínas ABC. Estas se agrupan en 7 subfamilias denominadas de A a la G. La subfamilia C incluye 12 miembros, la mayoría activos <sup>1</sup>. ABCC6 o MRP6 es una proteína transportadora de transmembrana, que se expresa primariamente en la cara basolateral de los hepatocitos y en menor medida en el túbulo proximal renal <sup>13,14</sup>, dos sitios que no se encuentran afectados por el pseudoxantoma elástico, mientras que se expresa poco o nada en los tejidos afectados. Mediante ensayos in vitro se demostró que ABCC6 actúa como una bomba de eflujo, que transporta aniones de bajo peso molecular conjugados con glutatión, pero a pesar que fueron evaluadas múltiples hipótesis sobre su posible ligando fisiológico in vivo, este es aún desconocido <sup>15</sup>. Se cree que el sustrato es un factor anti-mineralización, el que sería transportado desde el hígado hacia la circulación. En ausencia de una proteína ABCC6 funcional, los niveles plasmáticos de este factor disminuirían, permitiendo una lenta pero progresiva mineralización de los tejidos <sup>16</sup>.

Más de 600 mutaciones fueron descritas, representando más de 1000 alelos mutados <sup>17</sup>. Estas mutaciones son detectadas en el 90% de los pacientes con pseudoxantoma elástico <sup>16</sup>; en el 10% restante no se detectan mutaciones con los métodos diagnósticos actuales, siendo la causa exacta de esto desconocida <sup>18</sup>. El espectro de mutaciones incluye: mutaciones sin sentido, pequeñas inserciones y deleciones que determinan terminación prematura de la traslación del codón y mutaciones sin sentido, dentro de los pliegues de unión a nucleótidos críticos, para la función de transportador de transmembrana <sup>19-21</sup>. Dentro de estas mutaciones hay dos que son las más frecuentemente encontradas: 1) mutación sin sentido en exón 24, p.R1141X, encontrada predominantemente en población europea y 2) deleción de exones 23 a 29, del23-29, con mayor prevalencia en población americana <sup>12,13</sup>.

Hasta el 2006, se creía que el pseudoxantoma elástico tenía dos formas de herencia: autosómica dominante y autosómica recesiva. En ese año Ringpfeil y col, concluyeron que es una enfermedad de herencia recesiva con penetrancia completa y que aquellos casos, en los que la enfermedad se

presentaba en dos generaciones de una familia, se atribuyen a pseudodominancia<sup>3,13</sup>. También se cree que en un pequeño porcentaje de casos, el pseudoxantoma elástico podría ser de aparición esporádica<sup>4</sup>. Para la expresión fenotípica completa se requieren dos copias de alelos defectuosos 3, pero actualmente, se considera que portadores de un solo alelo mutado, tienen un riesgo aumentado de enfermedad vascular arterial<sup>1,15</sup>.

El pseudoxantoma elástico es considerado el paradigma de los trastornos de mineralización ectópica<sup>22,23</sup>. La calcificación de los tejidos blandos es un proceso metabólico complejo y multifactorial, que resulta del desbalance entre factores inhibidores y estimuladores<sup>10</sup>. Esta puede tener causas fisiológicas como el envejecimiento y causas patológicas como la aterosclerosis, la insuficiencia renal crónica y la diabetes tipo II, entre otras. Asimismo, también puede estar causada por enfermedades congénitas raras como en el caso del pseudoxantoma elástico. A pesar que todos los tejidos tienen el potencial de calcificarse, algunos muestran una mayor propensión como: la piel, el riñón, los vasos sanguíneos y las válvulas cardíacas<sup>24</sup>. Se define calcificación ectópica como el depósito patológico de sales de calcio y/o la biomineralización inapropiada de tejidos blandos, lo que resulta en la formación de material óseo en estos tejidos<sup>23</sup>.

Dos hipótesis se propusieron para explicar las consecuencias de la mutación de la proteína ABCC6 sobre los tejidos:

1) Hipótesis metabólica: la disminución o la ausencia de actividad de transportador de la proteína ABCC6 a nivel hepático, produciría una disminución de factores antimineralizantes circulantes. Estos factores en condiciones normales, previenen el depósito de complejos de calcio y fosfato en los tejidos blandos<sup>3,10,11,15,23,25</sup>

2) Hipótesis celular: se basa en que los fibroblastos de los tejidos afectados por pseudoxantoma elástico, presentan un patrón de biosíntesis diferente a los fibroblastos normales. Esto estaría explicado por el efecto del estrés oxidativo crónico, producido por el desbalance entre la producción y la degradación de especies reactivas de oxígeno, secundario a la deficiente función de la proteína ABCC6<sup>4,10,23</sup>. En estos fibroblastos se observó un aumento en la concentración de anión superóxido y superóxido dismutasa<sup>26</sup>.

A pesar que aún no se ha podido dilucidar el sustrato que la proteína ABCC6 transporta, la gran mayoría de los autores coinciden en que el pseudoxantoma elástico es una enfermedad metabólica. Muchos estudios han demostrado la capacidad que presenta el suero de estos pacientes, para inducir la calcificación de tejidos normales expuestos al mismo, reforzando así la teoría metabólica<sup>27</sup>.

La calcificación ectópica en el pseudoxantoma elástico, se caracteriza por la afectación principal de las fibras elásticas. Mediante el uso de microscopía electrónica, se determinó que hay dos tipos de mineralización en estas fibras: 1) depósitos finos en el centro de la fibra y 2) acúmulos gruesos que deforman la estructura de la fibra<sup>4</sup>. Las fibras elásticas calcificadas tienen tendencia a la degeneración y a su vez, las fibras fragmentadas se calcifican más fácilmente.

## CLÍNICA

Los pacientes con pseudoxantoma elástico presentan una gran heterogeneidad clínica, observándose en los casos típicos afectación de la piel, de los ojos y del sistema cardiovascular.

## Manifestaciones Cutáneas

Los síntomas cutáneos suelen ser los primeros en aparecer, pero pueden no estar presentes en todos los pacientes<sup>10</sup>. Suelen iniciarse durante la niñez, la adolescencia y progresar lentamente<sup>4</sup>. La afectación cutánea es más frecuente en mujeres<sup>17</sup>. Se caracteriza por presentar pequeñas pápulas planas, con límites netos y tinte amarillento, de ahí el nombre pseudoxantoma, que se localizan en caras laterales del cuello, axilas y también en otras en áreas de flexión como el pliegue antecubital, pliegue anterior de la muñeca y la fosa poplíteica. También pueden presentarse a nivel del periné y el ombligo. Estas pápulas pueden coalescer y formar grandes placas de distribución simétrica, adquiriendo el aspecto de «piel de gallina desplumada» o «empedrado»<sup>28</sup>. La pérdida de la flexibilidad le da a la piel un aspecto arrugado, que por lo general sólo tiene repercusión cosmética, pero que representa una carga psicológica importante para el paciente. En pocos casos estos pliegues, especialmente en el cuello y en la cara interna de los muslos, pueden causar problemas funcionales, por ejemplo, durante el sueño, cuando se camina o al andar en bicicleta<sup>10</sup>. La afectación cutánea es un indicador de afectación oftalmológica y cardiovascular. Debe tenerse en cuenta que los cambios cutáneos pueden ser mínimos, aún en presencia de alteraciones de otros sistemas<sup>4,5,10</sup>.

En algunos casos también pueden verse afectadas las mucosas. Se presentan como máculas o pápulas blanco amarillentas, con un aspecto de empedrado o reticulado. A nivel de la boca se localizan en la mucosa del labio inferior y con menor frecuencia en el paladar blando, mucosa yugal y mucosa amigdalina<sup>29</sup>. También puede afectarse la mucosa vaginal, vesical y la del tracto digestivo<sup>1,28</sup>. La afectación de la mucosa suele ser asintomática y no requiere tratamiento específico<sup>29</sup>.

## Manifestaciones Oftalmológicas

El hallazgo característico a nivel oftalmológico consiste en la presencia de estrías angioides. Estas se describen como bandas curvilíneas de color gris, marrón o rojizo, que irradian desde el nervio óptico hacia la periferia, provocadas por la visualización de la capa coroidea a través de la membrana de Bruch. Esta membrana es una capa de la retina rica en fibras elásticas, que separa el epitelio pigmentario de la capa vascular coroidea. A medida que se calcifica, esta tiende a la ruptura<sup>4,5,26</sup>. Las estrías angioides suelen desarrollarse durante la segunda o tercera década de la vida, están presentes en casi todos los pacientes y rara vez interfieren en la agudeza visual<sup>30</sup>.

Una complicación de las estrías angioides es la neovascularización coroidea, con crecimiento de vasos sanguíneos de neoformación, de paredes débiles, a través de las efracciones de la membrana de Bruch<sup>5,30</sup>. La ruptura de estos vasos genera hemorragias subretinianas, con síntomas como metamorfopsias y escotomas autodetectables con la grilla de Amsler<sup>10,31</sup>. Estas hemorragias suelen curar sin dejar cicatriz, pero si se extienden hacia la mácula causan amaurosis central, siendo esta la causa más frecuente de pérdida aguda de la visión en pacientes con pseudoxantoma elástico<sup>4,32</sup>. Las causas más frecuentes de ruptura son los traumatismos oculares, incluso leves y el aumento brusco de la presión de las venas del cuello y la cabeza, como el que se produce durante el parto y la maniobra de Valsalva<sup>30</sup>. Cabe destacar que en los hombres suele ser más severa la afectación de la agudeza visual, sufren hemorragia subretiniana en forma más precoz y tienen mayor predisposición a la ceguera legal<sup>17</sup>.

A pesar que las estrías angioides son las lesiones más características, pero no son patognomónicas, el hallazgo más frecuente en los pacientes con pseudoxantoma elástico es la "piel de naranja". Este es

el nombre que se le da al aspecto que presenta la retina<sup>5</sup> y consiste en pequeños puntos pigmentarios que le dan un aspecto moteado, localizado sobre todo a nivel periférico de la retina temporal. Se desconoce el mecanismo patogénico<sup>4</sup>.

Otros hallazgos son las lesiones cometa, las que son puntos atróficos con una cola que apunta hacia el nervio óptico y suelen tener localización periférica en la retina. Se postula que estas son las únicas lesiones patognomónicas<sup>4</sup>. También pueden verse lesiones en ala (wing sign), que son manchas hiperpigmentadas simétricamente dispuestas a los lados de las estrías angioides<sup>5</sup>.

Recientemente se incluyeron otras manifestaciones oftalmológicas como: 1) atrofia coriorretinal, 2) presencia de fluido subretiniano independiente de la neovascularización coroidea, 3) patrón de cambios símil distrofia, 4) acumulación de detritus debajo del epitelio pigmentario, 5) drusas reticulares y 6) disminución de la fluorescencia tardía en la angiografía<sup>10,30</sup>.

### Manifestaciones Vasculares

Las manifestaciones cardiovasculares suelen presentarse entre los 30 y los 40 años<sup>10</sup>. Dentro de estas se incluyen pérdida de pulsos periféricos, claudicación intermitente, hipertensión renovascular, hemorragia digestiva alta aguda con hematemesis y melena por sangrado de vasos gástricos, angina de pecho inestable, enfermedad coronaria, la que suele ser más severa en hombres y requerir angioplastia o bypass y en forma menos frecuente, infarto agudo de miocardio<sup>17</sup>. Se han descrito casos de muerte súbita por infarto agudo de miocardio, en varones adolescentes con pseudoxantoma elástico, mientras realizaban ejercicio físico vigoroso<sup>28</sup>. También se describen: alteración de la relajación miocárdica, alteración de las propiedades elásticas de la aorta y aterosclerosis acelerada<sup>11</sup>. Además, se comunica asociación con prolapso de la válvula mitral<sup>6</sup>.

El aumento del riesgo cardiovascular se presenta no sólo en pacientes con pseudoxantoma elástico, sino también en portadores homocigotas, principalmente de la mutación p.R1141X, en los que no se observan manifestaciones oftalmológicas ni cutáneas<sup>5,11,12</sup>.

Las manifestaciones cerebrovasculares incluyen: accidente isquémico transitorio, mini-infartos cerebrales y demencia multi-infarto<sup>1,4,5,30</sup>.

### Manifestaciones Relacionadas con el Embarazo

La mayoría de los embarazos no presentan complicaciones, por lo tanto, el embarazo no está contraindicado<sup>30</sup>. Sin embargo, se observó un aumento del riesgo de aborto en el primer trimestre y puede presentarse un agravamiento de las manifestaciones vasculares y/o cutáneas, durante el embarazo o tiempo variable luego del parto<sup>9</sup>.

### Otras Manifestaciones

Se informó la presencia de múltiples focos de microcalcificación a nivel del parénquima renal, testicular y mamario que no son específicos y sólo sugieren el diagnóstico de pseudoxantoma elástico<sup>2,3</sup>. Otros estudios describen la asociación con oligodontia, amelanogénesis imperfecta, agenesia dentaria y trastornos de la articulación témporo-mandibular<sup>29,33</sup>.

## HISTOPATOLOGÍA

En el examen histológico de la piel comprometida, a nivel de los tercios medio e inferior de la dermis se aprecian acúmulos irregulares de fibras tumefactas, que se tiñen de negro con orceína y colorante de Verhoeff. Cuando se emplean coloraciones tradicionales como hematoxilina-eosina, las fibras elásticas normales son invisibles, pero las del pseudoxantoma elástico son algo basofílicas porque contienen calcio. El método de von Kossa también permite identificarlas con claridad. En la vecindad de las fibras elásticas anormales, se detectan depósitos de material mucoide algo basofílico, que reacciona con el hierro coloidal y el azul alcian. Los haces colágenos son escasos y la impregnación argéntica demuestra numerosas fibras reticulares. Cuando la calcificación es acentuada podrían agregarse macrófagos y células gigantes <sup>34</sup>.

## DIAGNÓSTICO Y CLASIFICACIÓN

El diagnóstico de pseudoxantoma elástico, en particular para los médicos no dermatólogos, suele ser dificultoso ya que diversas patologías tanto adquiridas como hereditarias, presentan lesiones cutáneas similares <sup>5</sup>. Además, el diagnóstico puede ser un desafío incluso para dermatólogos, por la gran heterogeneidad clínica que muestra y porque las lesiones comienzan a aparecer en la segunda o tercera década de vida y suelen pasar inadvertidas para el propio paciente, retrasando el diagnóstico <sup>21</sup>.

Los primeros intentos para clasificar al pseudoxantoma elástico los realiza Pope en 1975, quien describe cuatro formas de esta enfermedad, dos dominantes y dos recesivas <sup>8</sup>. En 1994, Lebowohl propuso clasificar a los pacientes en dos grandes grupos, basándose en la histopatología y las manifestaciones cutáneas y oftalmológicas. De acuerdo con los diferentes criterios diagnósticos, se podía clasificar a los pacientes en: categoría I con diagnóstico de certeza y categoría II con diagnóstico de sospecha (**Tablas I y II**) <sup>35</sup>. En 2008, Vanakker y col agrupan a los pacientes en las categorías de diagnóstico definitivo, probable y posible, también de acuerdo con la presencia de manifestaciones cutáneas, oftalmológicas e histopatológicas (**Gráfico I**) <sup>5</sup>. En el año 2010, Plomp y col realizaron una revisión del pseudoxantoma elástico y propusieron una actualización en la clasificación, que incluye al estudio genético, además de las manifestaciones tomadas en cuenta en clasificaciones anteriores (**Tablas III y IV**) <sup>36</sup>. Es de destacar, que estos criterios diagnósticos no incluyen manifestaciones vasculares, ya que, son relativamente comunes en la población general y por lo tanto carecen de especificidad <sup>5</sup>.

**Tabla I.** Criterios diagnósticos de pseudoxantoma elástico. Lebowohl y col, 1994 <sup>35</sup>.

CRITERIOS MAYORES	
1.	Lesiones cutáneas características
2.	Hallazgos histopatológicos característicos en piel afectada
3.	Afección oftalmológica característica en adultos mayores de 20 años
CRITERIOS MENORES	
1.	Hallazgos histopatológicos característicos en piel no afectada
2.	Historia familiar de pseudoxantoma elástico en familiares de primer grado

**Tabla II.** Clasificación de pseudoxantoma elástico según criterios diagnósticos. Categoría I: Diagnóstico de certeza, Categoría II: Diagnóstico de sospecha. Adaptado de Lebowohl y col, 1994 <sup>35</sup>.

Categoría	Criterios
I	3 criterios mayores
Ila	Estrías angioides + 2 criterios menores
Ilb	Estrías angioides + histopatología característica en piel afectada
Ilc	Estrías angioides + historia familiar de pseudoxantoma elástico
Ild	2 criterios menores sin estrías angioides

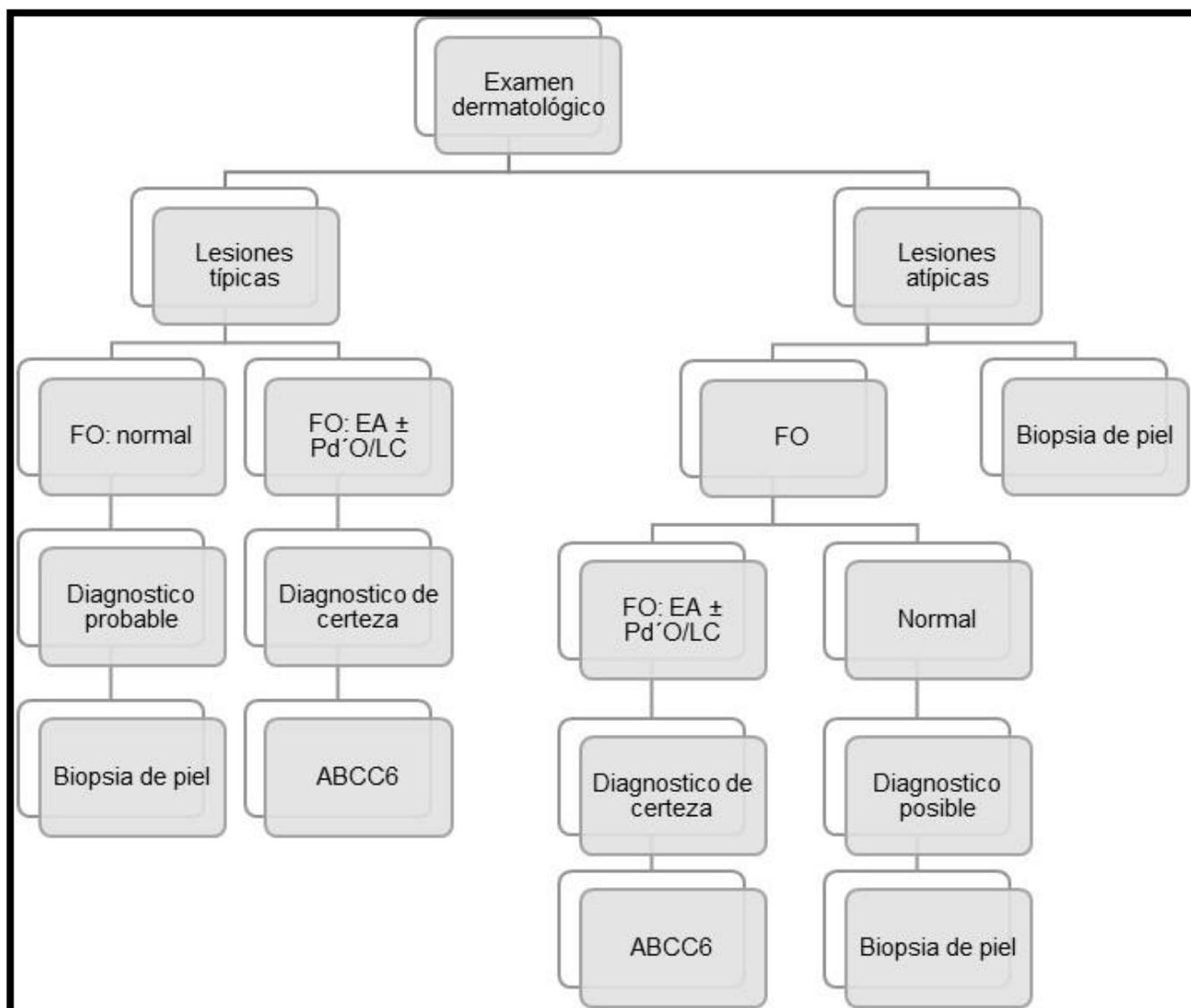
**Tabla III.** Criterios diagnósticos actualizados según Plomp y col **36**.

Criterios mayores	
1. Cutáneos	
	a. Pápulas o placas amarillentas en la cara lateral del cuello y/o pliegues de flexión; o
	b. Biopsia de piel afectada con aumento del número de fibras alteradas morfológicamente, con fragmentación, agrupamiento o calcificación de las fibras elásticas.
2. Oftalmológicos	
	a. Piel de naranja o Peau d'orange en la retina; o
	b. Una o más estrías angioides, con un largo mínimo del diámetro del disco óptico. Frente a dudas realizar RFG como método confirmatorio.
3. Genética	
	a. Mutación patogénica de ambos alelos del gen ABCC6; o
	b. Familiar de primer grado con criterios diagnósticos definitivos de PXE en forma independiente
Criterios menores	
1. Oftalmológicos	
	a. Una estría angioide de largo menor a un diámetro del disco óptico; o
	b. Una o más lesiones cometa en la retina; o
	c. Una o más lesiones en ala en la retina
2. Genética	
	a. Mutación patogénica de un alelo del gen ABCC6

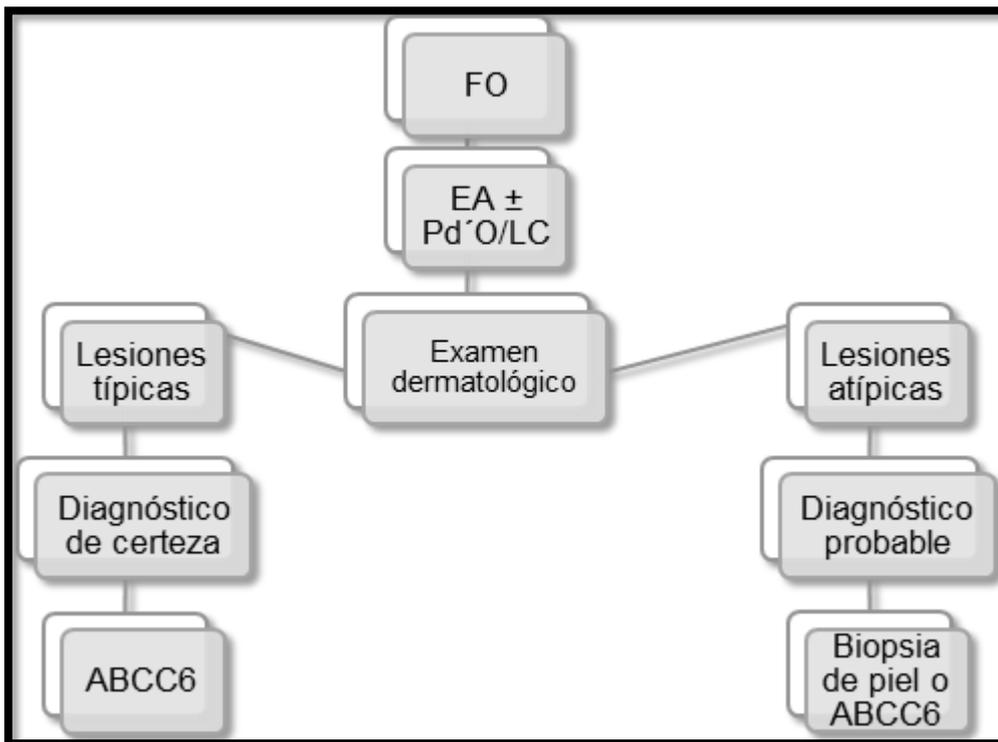
**Tabla IV.** Clasificación del pseudoxantoma elástico actualizado según Plomp y col, 2010 <sup>36</sup>.

Definitivo	
	2 o más criterios mayores de diferentes categorías
Probable	
	2 criterios mayores oftalmológicos; o 2 criterios mayores cutáneos; o 1 criterio mayor + 1 o más criterios menores de diferente categoría que el criterio mayor
Posible:	
	1 criterio mayor, descartando causas de pseudo pseudoxantoma

PACIENTE CON MANIFESTACIONES CUTÁNEAS



PACIENTE CON MANIFESTACIONES OFTALMOLÓGICAS



**GRÁFICO I:** Algoritmo diagnóstico de pseudoxantoma elástico propuesto por Vanakker y col, 2008<sup>6</sup>: EA= estrías angioides; Pd' O= piel de naranja; LC= lesiones cometa; PXE= pseudoxantoma elástico; ABCC6= análisis genético gen ABCC6. Frente a lesiones típicas y fondo de ojo característico, el análisis genético del gen ABCC6 sería suficiente para el diagnóstico de certeza de pseudoxantoma elástico, no requiriéndose la biopsia de piel.

Respecto de los criterios diagnósticos genéticos, el gold standard para el diagnóstico del pseudoxantoma elástico es el hallazgo de dos mutaciones patogénicas en el gen ABCC6, pero debido a la falta de sensibilidad en los métodos actuales de diagnóstico molecular, los criterios clínicos e histopatológicos acompañantes son de especial relevancia para el correcto diagnóstico<sup>5</sup>. El método Sanger de secuenciación de ADN sigue siendo el gold standard y puede ser complementado con amplificación por sondas dependiente de ligandos múltiples (MLPA), una variante de la reacción en cadena de polimerasa que permite detectar deleciones y duplicaciones que métodos convencionales no detectan, logrando así una tasa de detección de mutaciones del 95%<sup>10,26</sup>. El estudio genético en estos pacientes, se utiliza para confirmar el diagnóstico y es de particular importancia para la detección de miembros portadores asintomáticos, en una familia afectada<sup>4</sup>.

Además del examen físico completo, el examen oftalmológico y la evaluación cardiovascular dentro de los exámenes complementarios, se deben solicitar:

- 1- Hemograma completo para evaluar la presencia de anemia y sangre oculta en materia fecal, para descartar sangrado gastrointestinal.<sup>37</sup>

2- Hepatograma completo ya que se ha demostrado que estos pacientes tienen mayor predisposición a dislipemias, con disminución del colesterol HDL e hipertrigliceridemia, lo que aumenta aún más el riesgo cardiovascular.<sup>4</sup>

3- Orina completa para detectar presencia de hematuria micro o macroscópica, producida por el sangrado a nivel vesical.<sup>37</sup>

4- Estudios dirigidos a la signo-sintomatología del paciente<sup>37</sup>:

- a. VEDA si hay signos de sangrado gastrointestinal.
- b. Ecocardiograma si se detectan soplos, hay signos de angina de pecho o frente a antecedentes familiares o personales de coronariopatía.
- c. Índice tobillo-brazo frente a signos de claudicación intermitente o disminución de los pulsos periféricos.

## DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES

Se plantean numerosos diagnósticos diferenciales del pseudoxantoma elástico, en relación con sus manifestaciones cutáneas. Entre ellos se mencionan: daño actínico, elastosis dérmica focal de inicio tardío, elastoderma, trastornos fibroelastolíticos de la piel como elastolisis de la dermis papilar y papulosis blanca fibrosa del cuello, pseudo pseudoxantoma elástico, dermatofibroma lenticular, cutis laxa, anetodermia y calcificación arterial generalizada de la infancia (GACI)<sup>4,5,14,16,23,37-42</sup>.

Respecto de las manifestaciones oculares, se destaca que las estrías angioides también están presentes en otras patologías con las que se deben hacer diagnósticos diferenciales: síndrome de Ehlers-Danlos, síndrome de Marfan, intoxicación plúmbica, anemia de células falciformes, talasemia, enfermedad de Paget ósea, hiperfosfatemia familiar, acromegalia y otros trastornos hipofisarios<sup>28,38</sup>.

## TRATAMIENTO

En la actualidad no hay un tratamiento efectivo ni específico para el pseudoxantoma elástico y el manejo se enfoca en la prevención y tratamiento sintomático de sus complicaciones<sup>10</sup>.

### Manifestaciones Cutáneas

Control anual con un dermatólogo para evaluar la progresión de las lesiones. Si aparecen trastornos funcionales secundarios al exceso de piel, puede realizarse cirugía plástica, pero debe tenerse en cuenta que pueden aparecer complicaciones postquirúrgicas, como retraso en la cicatrización y aparición de lesiones en la cicatriz por fenómeno de Köebner. Recientemente, se describió el uso de laser CO<sub>2</sub> fraccionado con buenos resultados en un paciente con pseudoxantoma. Se comunicó disminución del volumen, de la distensibilidad y de la irregularidad; como así también mejoría en la textura de la piel<sup>10</sup>.

### Manifestaciones Oftalmológicas

Las alteraciones visuales, son las que muestran un mayor impacto en la calidad de vida de estos pacientes, por lo que es importante hacer hincapié en la prevención de las mismas <sup>43</sup>. Se recomienda el control bianual por un oftalmólogo especializado y es importante la enseñanza del uso correcto de la grilla de Amsler, para poder realizar un autoexamen una vez a la semana, que permita detectar tempranamente alteraciones en la agudeza visual. Frente a la autodetección de metamorfopsias o distorsiones, la consulta con el oftalmólogo debe ser inmediata <sup>30</sup>.

Además, es importante enseñar las medidas preventivas para evitar la hemorragia subretiniana secundaria a la neovascularización coroidea, las que incluyen el uso de anteojos protectores y evitar los deportes de contacto y otras actividades con alto riesgo de trauma o aumento de la presión cefálica <sup>10</sup>.

Frente a la presencia de neovascularización coroidea, se encontraron evidencias de buena respuesta al tratamiento con terapias biológicas intravítreas, con anticuerpos antiVEGF como bevacizumab o ranibizumab. Estos demostraron retrasar la evolución si se administran tempranamente <sup>5,10,16,31,32</sup>.

### **Manifestaciones Vasculares**

Se recomienda el control anual cardiológico. Además de los pacientes con pseudoxantoma elástico, estas recomendaciones se extienden a portadores de mutación en un alelo, en los que se determinó que hay un mayor riesgo cardiovascular, respecto de la población general <sup>10</sup>.

Por otro lado, el uso de anticoagulantes, aspirina y antiinflamatorios no esteroideos está desaconsejado, ya que, aumentan el riesgo de sangrado gastrointestinal en estos pacientes. Deberá evaluarse el riesgo/beneficio en cada caso en particular <sup>10,17,27</sup>.

En líneas generales es aconsejable el ejercicio regular, el control del peso, evitar el cigarrillo y el consumo excesivo de alcohol <sup>37</sup>.

### **Evolución y Pronóstico**

El pronóstico depende fundamentalmente del grado de daño sistémico. La morbilidad se relaciona principalmente con la disminución de la capacidad visual, con las alteraciones vasculares y en menor medida con las alteraciones cutáneas. La mortalidad en estos pacientes se asocia con sangrados del tubo digestivo alto, cardiopatía isquémica, enfermedad vascular periférica y con la enfermedad cerebrovascular.

Respecto de las manifestaciones oftalmológicas, la edad promedio de extensión de las estrías angioides hacia la mácula es a los 45 años. Este parece ser el factor pronóstico más relevante para la disminución de la agudeza visual en estos pacientes <sup>30</sup>.

El consejo genético oportuno ayuda a disminuir la ansiedad sobre la transmisión de la enfermedad a los hijos <sup>37</sup>.

## REFERENCIAS

1. Váradi A, Szabó Z, Pomozi V, de Boussac H y col. ABCC6 as a target in Pseudoxanthoma Elasticum. *Curr Drug Targets* 2011; 12 (5) : 671-682.
2. Hernández Hernández JS, Durán Álvarez S, Campañá Cobas N, Álvarez Proenza Y y col. Alteraciones ecográficas genitourinarias en el pseudoxantoma elástico. *Rev Cubana Pediatr* 2010; 82 (3) : 83-88.
3. Pseudoxanthoma Elasticum; PXE. [en línea]. Baltimore: Johns Hopkins University; 1966-2016 [actualizado 22 Abril 2016; citado 25 Abril 2016]. OMIM – Online Mendelian Inheritance in Man; [about 30 screens]. Disponible en: <http://www.omim.org/entry/264800>.
4. Marconi B, Bobyr I, Campanati A, Molinelli E y col. Pseudoxanthoma elasticum and skin: Clinical manifestations, histopathology, pathomechanism, perspectives of treatment. *Intractable Rare Dis Res* 2015; 4 (3) : 113-122.
5. Uitto J, Jiang Q, Váradi A, Bercovitch LG y col. Pseudoxanthoma Elasticum: Diagnostic Features, Classification And Treatments Options. *Expert Opin Orphan Drugs* 2014; 2 (6) : 567-577.
6. Pila Pérez R, Rodríguez Pargas A, Rodríguez Martí M, Holguín Prieto VA y col. Seudoxantoma elástico asociado a hipertensión arterial severa. *Arch Med Camagüey* 2011; 15 (4) : 724-732.
7. Franco Marques G, Nakandakari S, Cota Pinto Coelho AP, Mazzi Freire Nigro MH y col. Pseudoxanthoma elasticum: report of two cases. *An Bras Dermatol* 2014; 89 (5) : 812-815.
8. Pope FM. Historical evidence for the genetic heterogeneity of pseudoxanthoma elasticum. *Br J Dermatol* 1975; 92 (5) : 493-509.
9. Butrón-Bernal P, Hurtado-Paredes R, Bouroncle-Díaz del Olmo M, Llerena-Concha Y y col. Pseudoxantoma elástico con complicaciones tardías y asociaciones infrecuentes. *Dermatol Perú* 2008; 18 (2) : 112-117.
10. De Vilder EYG y Vanakker OM. From variome to phenome: Pathogenesis, diagnosis and management of ectopic mineralization disorders. *World J Clin Cases* 2015; 3 (7) : 556-574.
11. Campens L, Vanakker OM, Trachet B, Segers P y col. Characterization of Cardiovascular Involvement in Pseudoxanthoma Elasticum Families. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013; 33: 2646-2652.
12. Hendig D, Knabbe C y Götting C. New insights into the pathogenesis of pseudoxanthoma elasticum and related soft tissue calcification disorders by identifying genetic interactions and modifiers. [en línea] *Front Genet*, 19 de Junio de 2013, vol.4: 114, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23802012> [consulta: 10 de Febrero del 2016], ISSN 1664-8021.
13. Jin L, Jiang Q, Wu Z, Shao C y col. Genetic Heterogeneity of Pseudoxanthoma Elasticum: The Chinese Signature Profile of ABCC6 and ENPP1 Mutations. *J Invest Dermatol* 2015; 135 (5) : 1294-1302.

14. Nitschke Y, Baujat G, Botschen U, Wittkamp T y col. Generalized Arterial Calcification of Infancy and Pseudoxanthoma Elasticum Can Be Caused by Mutations in Either ENPP1 or ABCC6. *Am J Hum Genet* 2012; 90: 25-39.
15. Fülöp K, Jiang Q, Weterind K, Pomozi V y col. ABCC6 does not transport Vitamin K3-Glutathione Conjugate from the Liver: Relevance to Pathomechanisms of Pseudoxanthoma Elasticum. *Biochem Biophys Res Commun* 2011; 415 (3) : 468-471.
16. Li Q, Jiang Q, y Uitto J. Ectopic mineralization disorders of the extracellular matrix of connective tissue: Molecular genetics and pathomechanisms of aberrant calcification. *Matrix Biol* 2014; 0: 23-28.
17. Uitto J, Váradi A, Bercovitch L, Terry P y col. Pseudoxanthoma Elasticum: Progress in Research Toward Treatment: Summary of the 2012 PXE International Research Meeting. *Am J Med Genet A* 2013; 133: 1444-1449.
18. Bercovitch L, Martin L, Chassaing N, Hefferon T, Bessis D, Vanakker O y Terry SF. Acquired Pseudoxanthoma Elasticum Presenting After Liver Transplantation. *J Am Acad Dermatol* 2011; 64 (5) : 873-878.
19. Jiang Q, Li Q, Grand-Pierre AE, Schurgers L y col. Administration of vitamin K does not counteract the ectopic mineralization of connective tissues in Abcc6<sup>-/-</sup> mice, a model for pseudoxanthoma elasticum. *Cell Cycle* 2011; 10 (4. : 701-707.
20. South AP, Li Q y Uitto J. Next-Generation Sequencing for Mutation Detection in Heritable Skin Diseases: The Paradigm of Pseudoxanthoma Elasticum. *J Invest Dermatol* 2015; 135: 937-940.
21. La Russo J, Li Q y Uitto J. Pseudoxanthoma Elasticum, the Paradigm of Heritable Ectopic Mineralization Disorders – Can Diet Help? *J Dtsch Dermatol Ges* 2011; 9 (8) : 586-593.
22. Hosen MJ, Coucke PJ, Le Saux O, De Paepe A y col. Perturbation of specific pro-mineralizing signalling pathways in human and murine pseudoxanthoma elasticum. [en línea] *Orphanet J Rare Dis*, 29 de Abril de 2014, vol. 9: 66, <http://www.ijrd.com/content/9/1/66>, [consulta: 15 de Febrero del 2016], ISSN 1750-1172.
23. Hosen MJ, Lamoén A, De Paepe A y Vanakker OM. Histopathology of Pseudoxanthoma Elasticum and Related Disorders: Histological Hallmarks and Diagnostic Clues. [en línea] *Scientifica* 8 de Julio de 2012; vol.2012, <http://www.hindawi.com/journals/scientifica/2012/598262>, [consulta: 10 de Febrero del 2016], ISSN 2090-908X.
24. Rashdan NA, Rutsch F, Kempf H, Váradi A y col. New perspectives on rare connective tissue calcifying diseases. *Curr Opin Pharmacol* 2016; 28: 14-23.
25. Kuzaj P, Kuhn J, Michalek RD, Karoly ED y col. Large-Scaled Metabolic Profiling of Human Dermal Fibroblasts Derived from Pseudoxanthoma Elasticum Patients and Healthy Controls. [en línea] *PLoS One* 29 de Septiembre de 2014, vol.9: 9, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25265166>, [consulta: 10 de Febrero del 2016], ISSN 1932-6203.

26. Vilder EYG, Hosen MJ y Vanakker OM. The ABCC6 transporter as a paradigm for networking from an orphan disease to complex disorders. [en línea] Biomed Res Int 23 de Junio de 2015, vol.2015, <http://www.hindawi.com/journals/bmri/2015/648569>, [consulta: 15 de Febrero del 2016], ISSN 2314-6141.
27. Lefthériotis G, Omarjee L, Le Saux O, Henrion D y col. The vascular phenotype in Pseudoxanthoma elasticum and related disorders: contribution of a genetic disease to the understanding of vascular calcification. [en línea] Front Genet 12 de Febrero de 2013; vol.4, nro 4, <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fgene.2013.00004/full>, [consulta: 10 de Febrero del 2016], ISSN 1664-8021.
28. Ocampo E, Verdi M, Balsells L y Zusaeta M. Descubriendo el pseudoxantoma elástico. Rev Argent Dermat 2006; 87: 6-14.
29. Decani S, Varoni EM, Baruzzi E, Moneghini L y col. Pseudoxanthoma elasticum of the palate: a case report and a brief review of the literature. [en línea] Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol, 01 de Enero de 2016, vol. 121 (1. :e6-9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26679366>, [consulta: 10 de Febrero del 2016], ISSN 2212-4411.
30. Savastano MC, Minnella AM, Zinzanella G, Falsini B y col. Successful long-term management of choroidal neovascularization secondary to angioid streaks in a patient with pseudoxanthoma elasticum: a case report. [en línea] Journal of Medical Case Reports 22 de Diciembre de 2014, vol.8: 458. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4308002>, [consulta: 15 de Febrero del 2016], ISSN 1752-1947.
31. Orssaud C, Roche O, Dufier JL y Germain DP. Visual Impairment in Pseudoxanthoma Elasticum: A Survey of 40 Patients. Ophthalmic Genet 2015; 36 (4) : 327-332.
32. Karampelas M, Soumplis V, Karagiannis D, Parikakis E y col. An atypical case of choroidal neovascularization associated with pseudoxanthoma elasticum treated with intravitreal bevacizumab: a case report. [en línea] BMC Research Notes, 11 de Diciembre de 2013; vol.6: 530, <http://bmcr.esnotes.biomedcentral.com/articles/10.1186/1756-0500-6-530>, [consulta: 15 de Febrero del 2016], ISSN 1756-0500.
33. Borahan MO, Ağralı ÖB, Kuru L y Pekiner FN. Clinical, Histological and Radiological Presentation of Root Agenesis in Pseudoxanthoma Elasticum. [en línea], Journal of Marmara University Institute of Health Sciences, 23 de Julio de 2014, vol.4, nro 3. [https://www.researchgate.net/profile/Omer\\_Agrali/publication/274763574\\_Clinical\\_Histological\\_and\\_Radiological\\_Presentation\\_of\\_Root\\_Agenesis\\_in\\_Pseudoxanthoma\\_Elasticum/links/55c3cf3508aeb97567401ddc.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Omer_Agrali/publication/274763574_Clinical_Histological_and_Radiological_Presentation_of_Root_Agenesis_in_Pseudoxanthoma_Elasticum/links/55c3cf3508aeb97567401ddc.pdf), [consulta: 02 de Abril del 2016], ISSN 2146-3654.
34. Johnson B y Honig P. Enfermedades congénitas (genodermatosis. , en Elder D, Elenitsas E, Jaworsky C y Johnson B. Lever Histopatología de la Piel. Editorial Intermédica. Buenos Aires. 1999, 111-140.
35. Lebwohl M, Nelder K, Pope FM, De Paepe A y col. Classification of pseudoxanthoma elasticum: Report of a consensus conference. J Am Acad Dermatol 1994; 30: 103-107.

36. Plomp AS, Toonstra J, Bergen AA, van Dijk M y col. Proposal for updating the pseudoxanthoma elasticum classification system and a review of the clinical findings. *Am J Med Genet* 2010; 152A: 1049-1058.
37. Dyer JA. Proteínosis lipoidea y trastornos hereditarios del tejido conectivo. En: Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ y Wolff K. *Fitzpatrick Dermatología en Medicina General*. Octava Edición. Editorial Panamericana. Madrid. España. 2014; 1624-1648.
38. Ringpfeil F y Uitto J. Enfermedades hereditarias del tejido conectivo. En: Bologna J, Jorizzo JL y Rapini RP. *Dermatología*. Segunda Edición. Editorial Mosby. Londres. Reino Unido. 2008; 1485-1495.
39. Meik S, Arias M, López Santoro MC, Gomes Barbosa Cunha L y col. Elastólisis de la dermis papilar similar a pseudoxantoma elástico. Comunicación de seis casos. *Dermatol Argent* 2011; 17 (5) : 382-386.
40. Panizzardi AA, Martín CI, Luna PC, Abad ME y col. Alteraciones cutáneas secundarias a la disminución de las fibras elásticas dérmicas. *Dermatol Argent* 2015; 21 (2) : 126-132.
41. Fernández Bussy h. R, Larraza M, Bernardini MC, Estrella V y col. Manifestaciones Cutáneas De Enfermedades Sistémicas. *Rev Méd Rosario* 2013; 79: 78-89.
42. Achenbach RE, Calb I y Lococo LJA. Anetodermia y otras atrofas circunscriptas de la piel. *Rev Argent Dermat* 2013; 94 (versión online. .
43. Finger RP, Fenwick E, Marella M, Charbel Issa P y col. The relative impact of vision impairment and cardiovascular disease on quality of life: the example of pseudoxanthoma elasticum. [en línea] *Health Qual Life Outcomes* 12 de Diciembre de 2011, vol.9: 113, <http://www.hqlo.com/content/9/1/113>, consulta: 15 de Febrero del 2016, ISSN 1477-7525.