

# Anetodermia primaria asociada a lupus eritematoso sistémico

## A propósito de un caso

Yeny Marcela Borbón Martínez<sup>1</sup>, María Inés Fernández<sup>1</sup>, Hyon Jin Kim<sup>2</sup>, Alberto Rodríguez Cabral<sup>3</sup> e Inés Stella<sup>4</sup>

### RESUMEN

La anetodermia es un trastorno elastolítico infrecuente, caracterizado clínicamente por áreas de piel laxa y pérdida o disminución de las fibras elásticas en la histología. Este hallazgo sin enfermedad cutánea previa es conocido como anetodermia primaria y se suele asociar a enfermedades autoinmunes; dentro de éstas el lupus eritematoso sistémico (LES), con anticuerpos antifosfolipídicos, y el síndrome antifosfolipídico (SAF) son las más frecuentes. Presentamos una paciente con anetodermia primaria, LES y anticuerpos antifosfolipídicos positivos sin clínica de SAF.

**Palabras clave:** anetodermia, anticuerpos antifosfolipídicos, lupus eritematoso, síndrome antifosfolipídico

### ABSTRACT

#### Primary anetoderma associated with systemic lupus erythematosus. Case report

Anetoderma is an infrequent elastolytic disorder, clinically characterized by areas with lack of the skin and decreased elastic fibers at histology. This finding without previous skin disease is known as primary anetoderma and is often associated with autoimmune diseases such as systemic lupus erythematosus (SLE), with antiphospholipid antibodies, and antiphospholipid syndrome (APS). A female patient with primary anetoderma, SLE and positive antiphospholipid antibodies without clinical APS is reported.

**Key words:** anetoderma, antiphospholipid antibodies, lupus erythematosus, antiphospholipid syndrome

### ► INTRODUCCIÓN

La **anetodermia** es una enfermedad caracterizada por la pérdida circunscripta de la elasticidad normal de la piel, clínicamente evidenciada por áreas de piel laxa y pérdida de la sustancia dérmica. Estas lesiones suelen ser asintomáticas y al examen histológico es evidente la pérdida de las fibras elásticas de la dermis<sup>1</sup>.

Se describen dos formas de anetodermia:

- 1) anetodermia primaria, asociada a una gran variedad de enfermedades autoinmunes precediéndola o en el curso de las mismas, generalmente en presencia de anticuerpos antifosfolipídicos con lesiones que aparecen sobre piel sana.
- 2) anetodermia secundaria, secuela de otras dermatosis como acné, varicela, molusco contagioso, entre otros<sup>2</sup>.

<sup>1</sup> Médica Dermatóloga

<sup>2</sup> Médica Dermatóloga. Medica de planta

<sup>3</sup> Jefe del Servicio de Dermatología

<sup>4</sup> Médica Patóloga.

Servicio de Dermatología. Hospital Bernardino Rivadavia. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Conflictos de interés: no declarados

Correo electrónico: yemarce1982@gmail.com

## ► CASO CLÍNICO

Paciente de sexo femenino, de 23 años de edad, de nacionalidad paraguaya, con antecedentes personales de lupus tumidus diagnosticado 7 años antes con biopsia de piel de lesiones faciales. Recibió tratamiento con hidroxycloquina 400mg/día, suspendido por decisión propia y sin asistencia a controles posteriormente. Hábitos: no tabaquista, no ingesta de alcohol, ni drogadicción. Motivo de consulta: dermatosis localizada en escote, miembros superiores y dorso de 1 año de evolución, asintomática, y de aparición espontánea.

Al **examen físico** se observaban placas grandes eritemato-edematosas en pómulos y región frontal con piel flácida, péndula y otras de menor tamaño de apariencia atrófica en la piel del labio superior (lesiones antiguas consecuentes con antecedente) (Fig. 1). Además múltiples lesiones redondeadas u ovals de 1-2 cm de diámetro, circunscriptas, de aspecto atrófico, forma sacular, superficie lisa con disminución en la consistencia y color levemente rosado en área del escote, y más pálido en relación a la piel sana circundante en dorso, región lumbar y brazos (Figs. 2 A-C).

**Estudios complementarios:** laboratorios: anemia normocítica normocrómica (HB 11,6gr/dl, HTO 33,7%), trombocitopenia (84000/uL), eritrosedimentación acelerada (64mm/h), coagulograma con APTT prolongado (91seg.), serología reactiva para VDRL 1/16 dil, FTA-BS no reactivo. Colagenograma: FAN (+) 1/640 con patrón moteado grueso, anti Sm (+) y anticuerpos antifosfolipídicos: anticoagulante lúpico 76 Seg (30-43Seg) y anticardiolipina IgG 95,9GPL U/ml (VN>20), IgM 33,3MPL U/ml (VN>20), positivos ambos y confirmados 12 semanas después manteniendo títulos similares, complemento C3 disminuido 67 (79-152). En el proteinograma electroforético: hipergama-



Fig. 1: Placas eritemato-edematosas en pómulos y frente y algunas de apariencia atrófica en piel de labio superior (lesiones antiguas).

globulinemia. Rx. de tórax, estudio ginecológico, renal, y cardiológico dentro de parámetros normales.

**Histopatología:** Biopsia de piel de las lesiones del dorso (Fig. 3 A): epidermis conservada; a nivel de la dermis se observaba infiltrado linfocitario perivascular y perianexial comprometiendo dermis superior y media y entre las fibras de colágeno abundantes depósitos de mucina, alcian blue + (Fig. 3 B); se evidenció acentuada disminución de fibras elásticas, elastólisis y elastorrexis con la tinción de orceína (Fig. 4 A y B).

**Diagnóstico:** A través de los hallazgos clínicos, de laboratorio y la histopatología con tinción para fibras elásticas se confirmó el diagnóstico de **anetodermia primaria en asociación con lupus eritematoso sistémico** (con variedad cutánea de lupus tumidus).

**Tratamiento:** Se realizó manejo interdisciplinario con Servicio de Reumatología y tratamiento con hidroxycloquina 400mg/día, prednisona 40mg/día, ácido acetil salicílico 100mg/ día, anticoncepción y fotoprotección.

A los 4 meses de tratamiento presentó mejoría de lesiones cutáneas en rostro y normalización de parámetros hematológicos. No hubo modificación ni aparición de nuevas lesiones anetodérmicas. No presentó eventos trombóticos.

## ► DISCUSIÓN

La **anetodermia** es una enfermedad cutánea poco común que se caracteriza por disminución de la cantidad normal de fibras elásticas dérmicas. Se manifiesta clínicamente por áreas de piel flácida, su patogenia no es clara y se puede clasificar en primaria si aparece sobre piel sana y secundaria cuando aparece posterior a dermatosis<sup>3</sup>.

La **anetodermia primaria** puede aparecer relacionada a enfermedad autoinmune, en forma simultánea o precediendo a la misma. En la literatura predominan las asociaciones con lupus eritematoso sistémico (LES) y síndrome antifosfolipídico (SAF), en presencia de anticuerpos antifosfolipídicos positivos<sup>1,4</sup>.

La anetodermia **clínicamente** se caracteriza por áreas circunscriptas de piel flácida formando depresiones, arrugas o protrusiones en forma de sacos<sup>5</sup>. Las lesiones de 1 a 2 cm pueden tener color piel normal o ser blanco-azuladas y variar en número. La superficie de las lesiones puede ser atrófica o deprimida y al confluir pueden formar grandes herniaciones fácilmente depresibles al tacto (signo del hojal)<sup>6</sup>.

Las localizaciones más frecuentes son tronco, cuello y miembros superiores<sup>4</sup>. Las lesiones son por lo general asintomáticas o algunos pacientes pueden describir cierto prurito o inflamación en las mismas, sobre todo al inicio del cuadro<sup>5,6</sup>.

La **fisiopatogenia** de la anetodermia primaria es desconocida. Hay varias teorías que intentan explicar el fenómeno elastolítico. Una de éstas, quizás la más importante, se refiere a un aumento en la producción de progelatinasa A y B. Recordemos que la integridad de la matriz extracelular requiere el balance entre la cantidad y la actividad

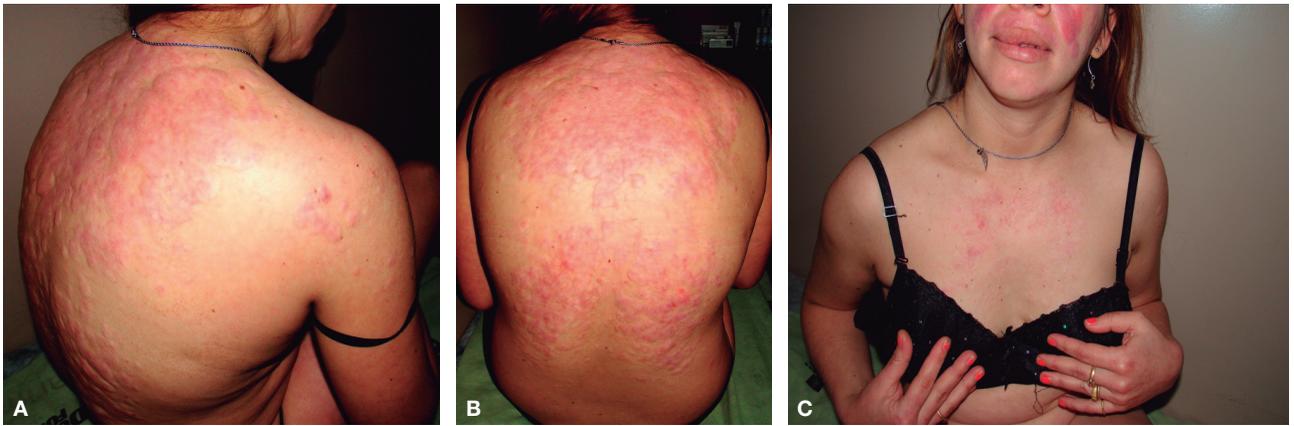


Fig. 2: A. Múltiples lesiones redondeadas u ovals de 1-2 cm de diámetro circunscriptas de apariencia atrófica y aspecto sacral, que confluyen formando placas que se extienden por región dorso lumbar. B. Vista lateral de las lesiones cutáneas, con iguales características. C. Similares lesiones localizadas en área del escote.

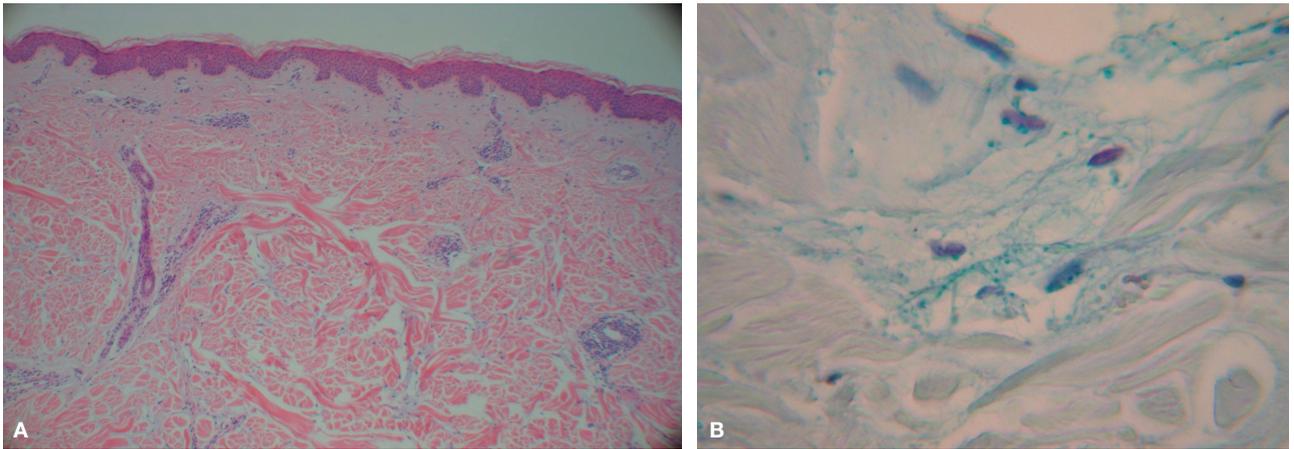


Fig. 3: A. (100x) Epidermis conservada, en dermis se observaba infiltrado perivascular y perianaxial comprometiendo dermis superior y media. B. (400x) Entre las fibras de colágeno se evidencia depósito de mucina con positividad para la tinción de alcian blue (+).

de las enzimas proteolíticas encargadas de la degradación de la matriz; las más importantes pertenecen a la familia de las metaloproteinasas de la matriz (MMP) que tienen al menos 17 miembros y se clasifican según su sustrato predominante en colagenasas, gelatinasas, estromielinasas y metaloproteinasas. Estas enzimas tienen la propiedad de degradar algún componente de la matrix extracelular y son inhibidas por agentes quelantes, secretados en forma latente, y denominados inhibidores tisulares específicos de metaloproteinasas (TIMPS), los que formando complejos no covalentes con las metaloproteinasas latentes o activas inhiben su actividad y/o activación<sup>7</sup>.

El estudio histológico de lesiones de anetoderma evidencia la presencia de células inflamatorias capaces de liberar elastasas que degradan las fibras elásticas y macrófagos con capacidad de fagocitarlas; la pérdida de elastina

dérmica en las lesiones de anetoderma podría originarse entonces por el recambio alterado, secundario al aumento en la destrucción de esta proteína<sup>8</sup>.

También se ha propuesto que los anticuerpos antifosfolipídicos desencadenarían una isquemia tisular y/o una respuesta inflamatoria que generaría aumento en la expresión de gelatinasas y disminución en la expresión de sus inhibidores, originando elastólisis. La presencia de microtrombos en algunas de las biopsias sugiere la isquemia como desencadenante de ese fenómeno<sup>9</sup>.

Otro mecanismo posible es el ataque inmunológico contra las fibras elásticas, producto de una reacción cruzada entre la beta 2 glicoproteína 1 con epítopes de aquellas; esto se apoya en la presencia de depósitos inmunes alrededor de las fibras elásticas visibles en la inmunofluorescencia de algunos pacientes<sup>1,2,10</sup>.

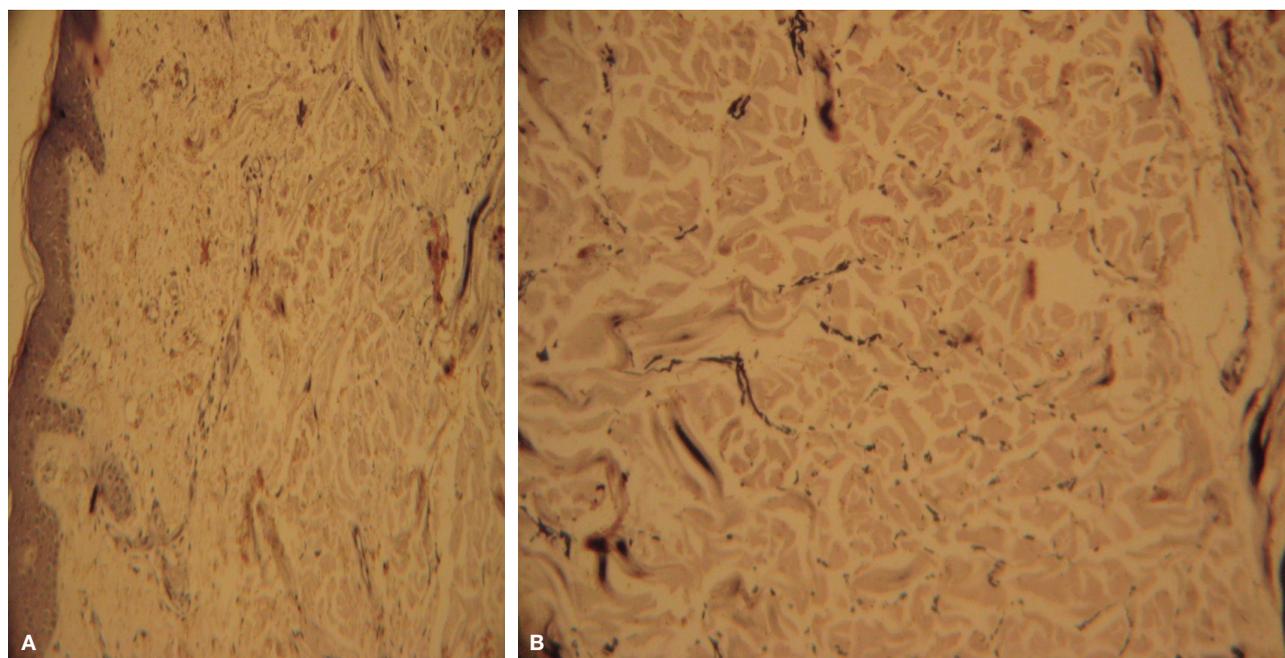


Fig. 4: A. (100x) Tinción de orceína para fibras elásticas: se evidencia marcada disminución de las mismas B. (400x) A mayor aumento elastólisis y elastorrhexis.

Un estudio reciente publicado por Gambichler y colaboradores propone una nueva teoría en la fisiopatogenia de la anetodermia que involucra la alteración en el ensamblaje de las fibras elásticas, en el cual estarían implicadas las fibulinas, fundamentalmente 4 y 5, moléculas claves en ese proceso. Ellos encontraron que la piel anetodérmica, comparada con controles de piel sana, presentaba deficiencia de la fibulina 4, y consecuente disminución de la tropoelastina que es la proteína precursora de la elastina, alterando de esa manera el ensamblaje del tejido elástico<sup>11</sup>.

En la histología de las lesiones recientes se puede visualizar infiltrado mononuclear moderado perivascular superficial y profundo; en ocasiones se identifican neutrófilos, eosinófilos y fenómenos de cariólisis, como en una vasculitis leucitoclástica<sup>2,6</sup>.

El tejido elástico puede ser normal al principio pero con el tiempo disminuye o desaparece. En las lesiones de larga data el tejido elástico de la dermis papilar y reticular superior es mínimo o nulo y siempre se observa un infiltrado perivascular y perianexial<sup>3,5,6</sup>.

El rol de la **inmunofluorescencia directa** (IFD) aún no está claro. Puede hallarse depósito lineal o granular de inmunoglobulinas (IgG, IgM y a veces IgA) y complemento (especialmente C3 y C1q) a lo largo de la unión dermoepidérmica o alrededor de los vasos sanguíneos de la piel afectada, pero se trata de un hallazgo inconstante<sup>1,10</sup>.

Los exámenes complementarios ayudan al estudio y determinación de las probables enfermedades concomi-

tantes asociadas a la anetodermia.

Se destaca la relación con patología autoinmune, principalmente LES y SAF; además, variedades cutáneas del lupus eritematoso, enfermedad de Graves, tiroiditis de Hashimoto, esclerodermia sistémica, enfermedad de Addison, anemia hemolítica, trombocitopenia autoinmune, entre otras<sup>10</sup>.

Por tal motivo es de utilidad el estudio completo de estos pacientes y se deben realizar los tests que acompañan a las entidades anteriormente nombradas: ANAS, factor reumatoideo, anticuerpos antitiroideos, etc<sup>6</sup>.

En la bibliografía se sustenta fuertemente la asociación de la anetodermia primaria y anticuerpos antifosfolípidicos con o sin SAF. Estos pueden aparecer en algunas enfermedades autoinmunes o en infecciones, aumentando así el espectro de entidades que se asocian con esta dermatosis<sup>1,2,6,10</sup>.

Es importante recalcar dentro de lo reportado en la literatura que solo se vio la asociación de LES y anetodermia en presencia de anticuerpos antifosfolípidicos positivos<sup>13-15</sup>.

Algunas publicaciones refieren la presencia de tests serológicos (+) para sífilis, principalmente VDRL, generalmente falsos positivos, sugestivos de detección de anticuerpos antifosfolípidicos, específicamente anticardiolipina. Así se sugiere la pesquisa de anticuerpos anticardiolipina tipo IgG e IgM, e inhibidor lúpico (IgG, IgM y IgA) y anticuerpos anti beta 2 glicoproteína 1 para obtener resultados más contundentes<sup>2,12</sup>.

Por tal motivo, la anetodermia primaria actualmente ha sido reconocida como la manifestación de la presencia de anticuerpos antifosfolipídicos y es fundamental el seguimiento a largo plazo de esos pacientes, debido al riesgo que tienen de desarrollar el SAF en cualquier momento de su evolución. Se ha visto que algunos de ellos lo desarrollan años después de la aparición de las lesiones de anetodermia que constituyeron el primer signo clínico del síndrome<sup>1,2,16,17</sup>.

Para el **tratamiento** de la anetodermia se han propuesto opciones terapéuticas con pocos resultados en las lesiones atróficas ya existentes<sup>18</sup>.

Se destaca la triamcinolona intralesional, ácido acético salicílico, dapsona, fenitoína, vitamina E e hidroxycloquina, tazarotene gel e imiquimod 5% en crema, pero lo fundamental es tratar la enfermedad autoinmune potencialmente desencadenante de la dermatosis, realizar control periódico, seguimiento y manejo interdisciplinario<sup>3,6,10</sup>.

Trabajos actuales han soportado fuertemente el uso de los diferentes tipos de láseres con muy buenos resultados en las pieles con lesiones extendidas de anetodermia. Dentro de estos sistemas, el láser fraccionado transfiere energía a altos pulsos a la dermis profunda, desencadenando inflamación y promoviendo las metaloproteinasas de matriz para eliminar las proteínas de la matriz extracelular, incluyendo colágeno, elastina y proteoglicanos y estimulando la producción de colágeno, lo que también podría inducir ne elastogénesis<sup>20</sup>.

El láser de CO<sub>2</sub> se ha visto efectivo como terapéutica no sólo en cicatrices sino también en lesiones de anetodermia, debido a que promueve de forma suficiente la remodelación y regeneración del colágeno y elastina dérmicas, siendo así un tratamiento bastante exitoso en las lesiones anetodérmicas extendidas. Tal vez el alto costo y falta de estudios han limitado en gran medida su uso, pero quizás en un futuro sea una herramienta terapéutica muy prometedora para mejorar la estética y, de esta manera, la calidad de vida de estos pacientes<sup>20</sup>.

## ► CONCLUSIÓN

Por medio del presente trabajo presentamos un caso poco frecuente de asociación entre LES con anticuerpos antifosfolipídicos positivos y anetodermia, resaltando la importancia de la pesquisa de los mismos, documentados como participantes claves en la patogenia de esta entidad.

Destacando, además lo fundamental del manejo multidisciplinario, el seguimiento a largo plazo, y lo prometedor de nuevos tratamientos que podrán impactar de forma positiva en la calidad de vida de quienes padecen esta condición.

## ► BIBLIOGRAFÍA

- Hodak, E.; David, M.: Primary anetoderma and antiphospholipid antibodies- review of the literature. **Clin Rev Allergy Immunol** 2007; 32: 162-166.
- Staiger, H.; Saposnik, M.; Spiner, R.E.; Schroh, R.G.; Corbella, M.C.; Hassan, M.L.: Anetodermia primaria y anticuerpos antifosfolipídicos. **Dermatol Argent** 2008; 14: 372-378.
- Maari, C.; Powell, J.: Atrophies of connective tissue. En: Bolognia, J.; Jorizzo, J.; Rapini, R. *Dermatology*. Madrid, España; Mosby Elsevier; 2° ed.; 2008; págs.: 1506 -1508.
- Romaní, J.; Pérez, F.; Llobet, M.; Planagumá, M.; Pujol, R.M. Anetoderma associated with antiphospholipid antibodies: case report and review of the literature. **J Eur Acad Dermatol Venereol** 2001; 15: 175-178.
- Achenbach, R.E.; Calb, I.; Lococo, L.J.A.: Anetodermia y otras atrofas circunscriptas de la piel. **Rev Argent Dermatol** 2013; 94 (1).
- Moya, J.; Spelta, M.G.: Anetoderma. **Dermatol Argent** 2009; 15: 324-333.
- Ghomrasseni, S.; Dridi, M.; Gogly, B.; Bonnefoix, M.; Vabres, P.; Venencie, P.Y.; Pellat, B.; Godeau, G.: Anetoderma: an altered balance between metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases. **Am J Dermatopathol** 2002; 24: 118-129.
- Persechino, S.; Capercchi, C.; Cortesi, G.; Persechino, F.; Raffa, S.; Pucci, E.; Tammara, A.; Torrisi, M.R.: Anetoderma: evidence of the relationship with autoimmune disease and possible role macrophages in the etiopathogenesis. **Int J Immunopathol Pharmacol** 2011; 24: 1075-1077.
- Sparsa, A.; Piette, J.C.; Wechsler, B.; Amoura, Z.; Francès, C.: Anetoderma and its prothrombotic abnormalities. **J Am Acad Dermatol** 2003; 49: 1008-1012.
- Kineston, D.P.; Xia, Y.; Turiansky, G.W.: Anetoderma: a case report and review of the literature. **Cutis** 2008; 81: 501-506.
- Gambichler, T.; Reininghaus, L.; Skrygan, M.; Schulze, H.J.; Schaller, J.; Colato, C.; Girolomoni, G.: Fibulin Protein Expression in Mid-dermal Elastolysis and Anetoderma: A Study of 23 cases. **Acta Derm Venereol** 2016; 96: 708-710.
- De Souza E.M.; Daldon, P.E.; Cintra, M.L.: Anetoderma associated with primary antiphospholipid syndrome. **J Am Acad Dermatol** 2007; 56: 881-882.
- Fernández-Galar, M.; España, A.; Lloret, P.: Systemic lupus erythematosus-associated anetoderma and anti-phospholipid antibodies. **Clin Exp Dermatol** 2003; 28: 39-42.
- Jeong, N.J.; Park, S.B.; Im, M.; Seo, Y.J.; Lee, J.H.; Lee, Y.: Eruptive anetoderma in patient with systemic lupus erythematosus. **Ann Dermatol** 2014; 26: 621-623.
- Marzano, A.V.; Vanotti, M.; Alessi, E.: Anetodermic lupus panniculitis and Antiphospholipid antibodies: report of three cases. **Acta Derm Venereol** 2004; 84: 385-388.
- Ishida, Y.; Koizumi, N.; Shinkai, H.; Miyachi, Y.; Utani, A.: Primary anetoderma: a case report and its modified classification. **J Dermatol** 2005; 32: 982-986.
- Kriseman, Y.; Nash, J.; Hsu, S.: Criteria for the diagnosis of antiphospholipid syndrome in patients presenting with dermatologic symptoms. **J Am Acad Dermatol** 2007; 57: 112-115.
- Maari, C.; Powell, J.: Anetodermia y otros trastornos atróficos de la piel. En: Fitzpatrick T.B., Wolff K., Goldsmith L.A., Katz S.I., et al. *Dermatología en Medicina General*; Editorial Médica Panamericana; 7° ed.; Buenos Aires; 2010; págs.: 557-559.
- Braun, R.P.; Borradori, L.; Chavaz, P.; Masouye, I.; French, L.; Saurat, J.H.: Treatment of anetoderma with colchicine. **J Am Acad Dermatol** 1998; 38: 1002-1003.
- Cho, S.; Jung, J.Y.; Lee, J.H.: Treatment of anetoderma occurring after resolution of Stevens-Johnson syndrome using an ablative 10,600-nm carbon dioxide fractional laser. **Dermatol Surg** 2012; 38: 677-679.