

CASO CLÍNICO

Anetodermia primaria como manifestación de lupus eritematoso sistémico

Lina Pichardo Di Vanna,* Solange Reynoso,** Frank Molina,** Félix Conteras,**
Mariel Isa Pimentel*

- * Departamento de Dermatología - Instituto Dermatológico Dominicano y Cirugía de Piel "Dr. Huberto Bogaert Díaz," República Dominicana
- ** Departamento de Dermatología - Hospital Regional Universitario José María Cabral y Báez, República Dominicana
- *** Laboratorio de Patología Contreras Robledo, Clínica Unión Médica del Norte, República Dominicana

Correspondencia:

Mariel Isa Pimentel, Instituto Dermatológico Dominicano y Cirugía de Piel "Dr. Huberto Bogaert Díaz"
Calle Federico Velásquez y Av. Albert Thomas 66, Santo Domingo, República Dominicana
isa_mariel@yahoo.com | +1 (809) 707-1245
ORCID: Lina Pichardo Di Vanna
0009-0004-6415-0734

Palabras clave: anetodermia, lupus eritematoso sistémico, atrofia

Fecha de recepción: 14/07/2024

Fecha de aceptación: 07/11/2024

RESUMEN

La anetodermia es un trastorno poco común caracterizado por elastólisis de fibras elásticas, presentando clínicamente depresiones arrugadas y atróficas, que pueden estar asociadas con patologías inflamatorias sistémicas, como el lupus eritematoso sistémico. Hasta la fecha se han notificado pocos casos; Se presenta el caso clínico de una paciente de 25 años con manifestaciones cutáneas de anetodermia y panel autoinmune positivo.

INTRODUCCIÓN

La anetodermia, también conocida como atrofia macular, es una condición clínica poco común causada por la pérdida o reducción de fibras elásticas, lo que lleva a una pérdida de elasticidad de la piel. Según la literatura, su incidencia es mayor en mujeres entre 20 y 40 años.¹ Se desconoce la prevalencia exacta. Esta afección puede ser primaria y ocurrir en áreas de piel previamente sana. Históricamente se dividió en presentaciones con inflamación previa (tipo Jadassohn-Pellizzari) y presentaciones sin inflamación previa (tipo Schweninger-Buzzi).² Sin embargo, dado

que ambos subtipos tienen una histología idéntica y comparten un pronóstico similar, este sistema de clasificación se encuentra en desuso. Por el contrario, la anetodermia que ocurre en áreas afectadas por una erupción cutánea previa, como el acné, la varicela, el lupus eritematoso discoide, la sífilis secundaria y la erupción papular de la enfermedad del VIH, se conoce como anetodermia secundaria. Su presentación clínica puede ser muy variable, presentando desde atrofia o depresiones ovaladas hasta máculas difusas o placas edematosas de bordes bien definidos. Su etiología es

variable y se han descrito diversos mecanismos, incluidos trastornos autoinmunes e infecciosos.^{3,4} Presentamos el caso de una mujer joven con anetodermia y lupus eritematoso sistémico.

CASO CLÍNICO

Se trata de una paciente femenina de 25 años, diagnosticada de dermatitis atópica desde la infancia, la cual acudió a nuestra consulta por lesiones en tronco y extremidades superiores, de 5 años de evolución, de

aparición espontánea y empeoramiento progresivo, asintomáticas. Al examen físico presentaba múltiples lesiones ovaladas, de aspecto atrófico y aspecto arrugado, suaves y depresibles al tacto, presentando signo de ojal positivo (Figuras 1 y 2).

La biopsia de piel se realizó con un punch de 4 mm. La histología de una de las lesiones del tronco mostró epidermis intacta y, a nivel dérmico, la tinción con orceína reveló marcada disminución y fragmentación de las fibras elásticas (Figura 3).



Figuras 1 y 2. Múltiples placas deprimidas, ovaladas, circunscritas, color piel.

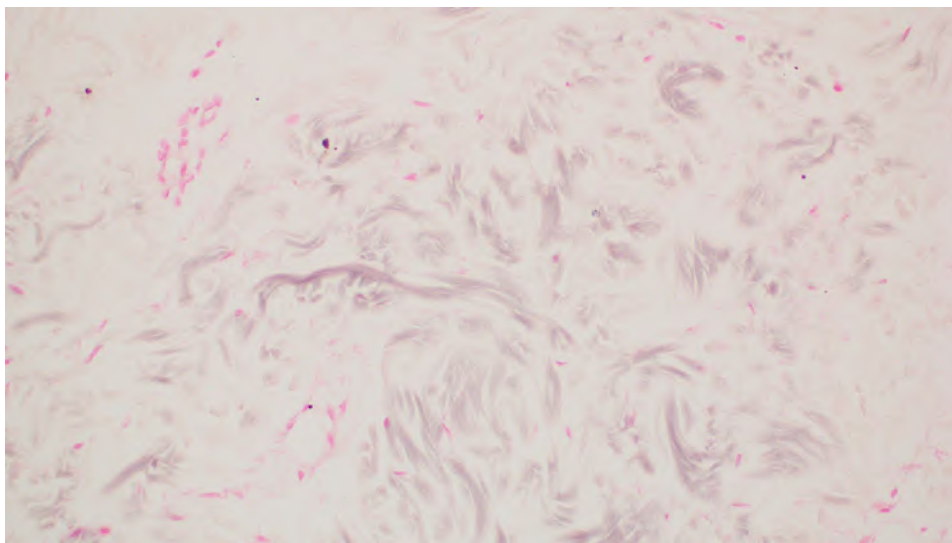


Figura 3. Biopsia de piel con tinción de orceína. 40X muestra reducción y rotura de las fibras elásticas.

Los exámenes de laboratorio de rutina revelaron anemia normocítica normocrómica (11,3 g/dL), ANA positivo (1:320), anticuerpos Anti-DNA y Anti-Smith positivos, así como velocidad de sedimentación globular elevada (40 mm/h) y niveles bajos de complemento (C3: 60 mg/dL, C4: 8 mg/dL). Los estudios complementarios (radiografía de tórax, ecocardiograma, electrocardiograma y sonografía abdominal) no mostraron hallazgos patológicos. Combinando el informe histopatológico con los hallazgos clínicos y de laboratorio, se llegó a la conclusión diagnóstica de Anetodermia Primaria asociada a Lupus Eritematoso Sistémico. En conjunto con el servicio de Reumatología, se inició tratamiento con Hidroxicloroquina 200 mg/día y Prednisona 10 mg/día.

DISCUSIÓN

El término anetodermia proviene de las raíces griegas “*anetos*,” que significa relajación, y “*derma*,” que significa piel. Jadassohn describió por primera vez la anetodermia y la tradujo al inglés como “atrofia macular.” La anetodermia es una afección poco común que afecta la elasticidad de la piel. Se presenta clínicamente como placas atróficas circunscritas que pueden semejar a lesiones tipo máculas, pápulas o parches rodeados de piel sana. Sus lesiones se caracterizan por provocar una protrusión en la piel que puede ser deprimible al tacto (signo del ojal) y tener un aspecto rugoso. Su tamaño puede variar, desde milímetros hasta centímetros. La lesión puede ser blanquecina, azul, marrón o grisácea.^{3,4}

Este raro trastorno elastolítico puede ser parte de una amplia gama de trastornos autoinmunes, incluido el lupus eritematoso sistémico y el síndrome antifosfolípido, siendo las fibras elásticas uno de los posibles tejidos diana. Aunque la conexión existente entre estas enfermedades es incierta, se menciona que las fibras elásticas pueden servir como dianas para anticuerpos contra epítomos compartidos entre fosfolípidos y elastina.⁵

Ciertos autores apoyan la hipótesis de que la presencia de anticuerpos antifosfolípidos conduce a la producción de microtrombos en los vasos sanguíneos dérmicos, que causan oclusión, provocando isquemia local que resulta en la degeneración de los tejidos elásticos.⁶

Otro mecanismo propuesto es la baja producción de elastina o el aumento excesivo de las enzimas responsables de degradar el tejido elástico. Además, se sugiere la fagocitosis de fibras elásticas por macrófagos y una respuesta inflamatoria inmunomediada, como lo demuestran los hallazgos de tejido linfohistiocítico con predominio de linfocitos CD41.³

Estudios recientes han demostrado la actividad de las metaloproteinasas de matriz (MMP), que tienen la capacidad de degradar la matriz extracelular. Las MMP más activas incluyen MMP-2 y MMP-9, que son gelatinasas A y B, respectivamente. La MMP-9 es producida por queratinocitos, fibroblastos y macrófagos, teniendo mayor capacidad para destruir la elastina.^{7,8} Existe la teoría respecto a la fisiopatología de que existe una alteración en el ensamblaje de las fibras elásticas; en pacientes con anetodermia, la fibulina-4 es deficiente, lo que provoca una disminución de la proelastina, precursora de la elastina, alterando así todo el proceso de formación y mantenimiento de las fibras elásticas.⁴

Histológicamente se observan fibras de colágeno desorganizadas y aparecen roturas de fibras elásticas en las zonas superficial y media de la dermis. Puede haber un infiltrado perivascular e intersticial de linfocitos e histiocitos acompañado de neutrófilos y eosinófilos en la dermis reticular. La tinción con orceína para fibras elásticas muestra fragmentación y pérdida de estas fibras en las zonas papilares y reticulares de la dermis.^{9,10}

El diagnóstico diferencial de la anetodermia consiste en trastornos del tejido elástico caracterizados por atrofia cutánea, como la cutis laxa adquirida, que describe fragmentación de las fibras elásticas, el nevo anelástico, la elastorrexia papulosa y la atrofodermia idiopática de Pasini-Pierini.^{11,12}

Respecto al tratamiento, la literatura describe el uso de láser de colorante pulsado combinado con láser fraccionado no ablativo, obteniendo resultados positivos en el color y textura de la piel afectada, así como en los hallazgos histológicos luego de tres sesiones.¹³ Respecto a la patología subyacente, el lupus eritematoso sistémico, el manejo es recomendado por un especialista

en reumatología.⁴⁴ Es necesario un seguimiento estrecho de los pacientes, ya que las complicaciones sistémicas pueden aparecer años después, como eventos trombóticos, flebitis superficial, abortos y lesiones asociadas a vasculitis.⁶

CONCLUSIÓN

La anetodermia es una enfermedad rara de la piel que afecta las fibras elásticas. Puede ser desencadenado por enfermedades autoinmunes, así como por otras patologías, ya sea primaria o como condición secundaria a lesiones cutáneas preexistentes. Encontrar esta afección en un paciente debe incitar al especialista a realizar un examen minucioso y una investigación de laboratorio exhaustiva para asociar las lesiones cutáneas con posibles causas sistémicas. Aunque no existe un enfoque terapéutico específico para esta entidad, se recomienda el tratamiento multidisciplinario en pacientes con cualquier trastorno autoinmune subyacente, con la finalidad de prevenir posibles complicaciones futuras asociadas con la patología de base.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

FINANCIAMIENTO

Ninguna empresa o compañía contribuyó financieramente al presente estudio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cook JC, Puckett Y. Anetoderma [Internet]. U.S. National Library of Medicine; 2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560605/>
2. Bravo MV, Kim H, Morichelli M, Stella I. (2021). Lupus eritematoso sistémico asociado a anetodermia. *Revista argentina de dermatología*, 102(4), 41-50.
3. Kineston DP, Xia Y, Turiansky GW. (2008). Anetoderma: a case report and review of the literature. *Cutis*, 81(6), 501.
4. Borbón Martínez YM, Fernández MI, Kim HJ, Rodríguez Cabral A, Stella I. (2016). Anetodermia primaria asociada a lupus eritematoso sistémico. A propósito de un caso. *Arch. argent. dermatol*, 108-118.
5. Iglesias-Puzas Á, Batalla A, Peón G, Álvarez C, Flórez Á. (2019). Anetoderma and systemic lupus erythematosus: case report and literature review. *Acta Dermatologica-Venereologica*, 99(3), 335-336.
6. Hodak E, David M. (2007). Primary anetoderma and antiphospholipid antibodies—review of the literature. *Clinical reviews in allergy & immunology*, 32, 162-166.
7. Moya J, Spelta M. (2009). Anetodermia. *Dermatología Argentina*, 15(5), 324-333.
8. Kim JE, Sohn KM, Woo YJ, Jeong KH, Kim M, Lee JD, et al. A clinicohistopathologic study of anetoderma: Is protruding type more advanced in stage than indented type? *Journal of Immunology Research*. 2016;2016:1-10. doi:10.1155/2016/4325463
9. Genta MP, Abreu MA, Nai GA. Anetoderma: An alert for antiphospholipid antibody syndrome. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2020 Jan;95(1):123-5. doi:10.1016/j.abd.2019.04.010
10. Yélamos O, Barnadas MA, Díaz C, Puig L. Primary Anetoderma associated with primary Sjögren syndrome and anticardiolipin antibodies. *Actas Dermo-Sifilográficas (English Edition)*. 2014 Jan;105(1):99-101. doi:10.1016/j.adengl.2012.12.015
11. Achenbach RE, Calb I, Lococo LJA. (2013). Anetodermia y otras atrofas circunscriptas de la piel. *Revista argentina de dermatología*, 94(1), 0-0.
12. Cua VC, Cubillan EL. Primary Anetoderma and acquired cutis laxa associated with glomerulonephritis in a 37-year-old Filipino male: A case report. *Acta Medica Philippina*. 2021 Aug 27;55(5). doi:10.47895/amp.v55i5.2575
13. Wang K, Ross NA, Saedi N. Anetoderma treated with combined 595-nm pulsed-dye laser and 1550-nm non-ablative fractionated laser. *Journal of Cosmetic and Laser Therapy*. 2015 Jul 3;1-3. doi:10.3109/14764172.2015.1039039
14. Prezzano JC, Richardson CT, Scott GA, Ibrahim SF. Extensive primary anetoderma refractory to erbium YAG fractionally Ablative Laser. *SKIN The Journal of Cutaneous Medicine*. 2020 May 8;4(3):284-7. doi:10.25251/skin.4.3.14

CASE REPORT

Primary anetoderma as a manifestation of systemic lupus erythematosus

Lina Pichardo Di Vanna,* Solange Reynoso,** Frank Molina,** Félix Conteras,**
Mariel Isa Pimentel*

- * Department of Dermatology – Dominican Dermatology Institute and Skin Surgery “Dr. Huberto Bogaert Díaz,” Dominican Republic
- ** Department of Dermatology – Regional University Hospital José María Cabral y Báez, Dominican Republic
- ** Contreras Robledo Pathology Laboratory, Clínica Unión Médica del Norte, Dominican Republic

Correspondence:

Dr. Mariel Isa Pimentel, Dominican Dermatology Institute and Skin Surgery “Dr. Huberto Bogaert Díaz”, Calle Federico Velásquez, corner of Av. Albert Thomas 66, Santo Domingo, Dominican Republic
+1 (809) 707-1245 | isa_mariel@yahoo.com

Key words: anetoderma, systemic lupus erythematosus, atrophy

Reception date: 14/07/2024

Acceptance date: 07/11/2024

ABSTRACT

Anetoderma is a rare disorder characterized by elastolysis of elastic fibers, clinically presenting as wrinkled and atrophic depressions, which may be associated with systemic inflammatory conditions such as systemic lupus erythematosus. To date, few cases have been reported. We present the clinical case of a 25-year-old patient with cutaneous manifestations of anetoderma and a positive autoimmune panel.

INTRODUCTION

Anetoderma, also known as macular atrophy, is a rare clinical condition caused by the loss or reduction of elastic fibers, leading to a loss of skin elasticity. According to the literature, its incidence is higher in women aged 20 to 40 years¹. The exact prevalence remains unknown. This condition can be primary, occurring in previously healthy skin areas. Historically, it was classified into presentations with prior inflammation (Jadassohn-Pellizzari type) and those without prior inflammation (Schweninger-Buzzi type)². However, as both subtypes share identical histology and similar prognosis, this classification system is now obsolete.

In contrast, anetoderma occurring in areas affected by previous skin eruptions, such as acne, chickenpox, discoid lupus erythematosus, secondary syphilis, and

the papular rash of HIV disease, is referred to as secondary anetoderma. Its clinical presentation can be highly variable, ranging from oval-shaped atrophic depressions to diffuse macules or well-defined edematous plaques. The etiology is diverse, with various mechanisms described, including autoimmune and infectious disorders^{3,4}.

We present the case of a young woman with anetoderma and systemic lupus erythematosus.

CASE REPORT

This is the case of a 25-year-old female patient diagnosed with atopic dermatitis since childhood. She presented to our clinic with lesions on the trunk and upper

extremities of five years' evolution, with spontaneous onset and progressive worsening, but asymptomatic. On physical examination, she had multiple oval-shaped lesions with an atrophic, wrinkled appearance, soft and compressible to the touch, showing a positive buttonhole sign (Figures 1 and 2).

A skin biopsy was performed using a 4 mm punch. Histology of one of the trunk lesions showed an intact epidermis, and at the dermal level, orcein staining revealed a marked reduction and fragmentation of elastic fibers (Figure 3).

Routine laboratory tests revealed normochromic normocytic anemia (11.3 g/dL), positive ANA (1:320), positive anti-DNA and anti-Smith antibodies, elevated erythrocyte sedimentation rate (40 mm/h), and low complement levels (C3: 60 mg/dL, C4: 8 mg/dL).

Additional studies (chest X-ray, echocardiogram, electrocardiogram, and abdominal ultrasound) showed no pathological findings. Combining the histopathological report with clinical and laboratory findings, the diagnosis of Primary Anetoderma associated with Systemic Lupus Erythematosus was established.



Figures 1 and 2. Multiple depressed, oval, circumscribed, skin-colored plaques.

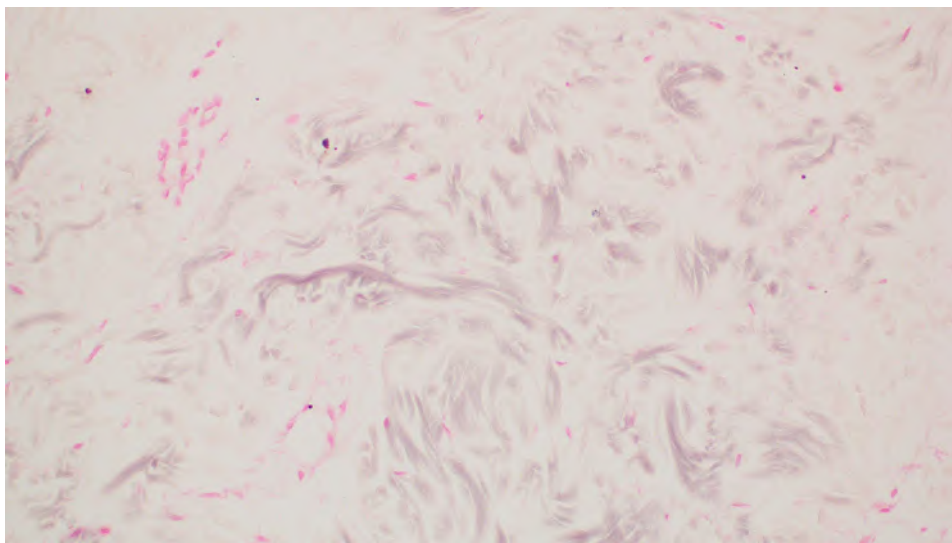


Figure 3. Skin biopsy with orcein staining. At 40x magnification, it shows reduction and fragmentation of elastic fibers.

In conjunction with the Rheumatology department, treatment was initiated with Hydroxychloroquine 200 mg/day and Prednisone 10 mg/day.

DISCUSSION

The term “anetoderma” originates from the Greek roots *anetos*, meaning relaxation, and *derma*, meaning skin. Jadassohn first described anetoderma and translated it into English as “macular atrophy.” Anetoderma is a rare condition that affects the elasticity of the skin. Clinically, it manifests as circumscribed atrophic plaques that may resemble macules, papules, or patches surrounded by healthy skin. These lesions are characterized by their ability to protrude under pressure (buttonhole sign) and their wrinkled appearance. Their size can range from millimeters to centimeters. The lesion color may vary, appearing whitish, blue, brown, or grayish.^{3,4}

This rare elastolytic disorder may be associated with a wide range of autoimmune conditions, including systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome, as elastic fibers may serve as potential target tissues. Although the connection between these diseases remains uncertain, it is hypothesized that elastic fibers may act as targets for antibodies against shared epitopes between phospholipids and elastin.⁵

Certain authors support the hypothesis that the presence of antiphospholipid antibodies leads to the formation of microthrombi in dermal blood vessels, causing occlusion and resulting in localized ischemia, which ultimately leads to elastic tissue degeneration.⁶ Another proposed mechanism involves reduced elastin production or excessive activity of enzymes responsible for degrading elastic tissue. Additionally, elastic fiber phagocytosis by macrophages and an immune-mediated inflammatory response have been suggested, as evidenced by lymphohistiocytic tissue infiltration with CD4+ lymphocyte predominance.³

Recent studies have highlighted the role of matrix metalloproteinases (MMPs), which are capable of degrading the extracellular matrix. The most active

MMPs include MMP-2 and MMP-9, also known as gelatinases A and B, respectively. MMP-9 is produced by keratinocytes, fibroblasts, and macrophages, and has a higher capacity for elastin degradation.^{7,8} Another theory in the pathophysiology of anetoderma suggests a disruption in elastic fiber assembly. In patients with anetoderma, fibulin-4 deficiency has been identified, which reduces proelastin (a precursor of elastin), thereby altering the entire process of elastic fiber formation and maintenance.⁴

Histologically, disorganized collagen fibers are observed, along with fragmentation of elastic fibers in the superficial and mid-dermis. Perivascular and interstitial infiltration of lymphocytes and histiocytes, accompanied by neutrophils and eosinophils, may be present in the reticular dermis. Orcein staining of elastic fibers reveals fragmentation and loss of these fibers in the papillary and reticular dermis.^{9,10}

The differential diagnosis for anetoderma includes elastic tissue disorders characterized by skin atrophy, such as acquired cutis laxa (which shows elastic fiber fragmentation), nevus anelasticus, papular elastorrhexis, and idiopathic atrophoderma of Pasini-Pierini.^{11,12}

Regarding treatment, the literature describes the use of pulsed dye laser combined with non-ablative fractional laser, yielding positive results in skin color and texture, as well as histological findings after three sessions.¹³ For the underlying pathology, systemic lupus erythematosus, management by a rheumatology specialist is recommended.¹⁴ Close follow-up is necessary, as systemic complications may arise years later, such as thrombotic events, superficial phlebitis, miscarriages, and vasculitis-associated lesions.⁶

CONCLUSION

Anetoderma is a rare skin disorder affecting elastic fibers. It may be triggered by autoimmune diseases or other conditions, occurring either as a primary disease or as a secondary condition following pre-existing skin lesions. Identifying this condition in a patient should prompt the specialist to conduct a thorough exami-

nation and extensive laboratory investigations to correlate the skin lesions with potential systemic causes. While there is no specific therapeutic approach for this condition, multidisciplinary treatment is recommended for patients with any underlying autoimmune disorders to prevent possible future complications associated with the primary disease.

CONFLICTS OF INTEREST

The authors declare no conflicts of interest.

FUNDING

No company or organization provided financial support for this study.

REFERENCES

1. Cook JC, Puckett. Y. Anetoderma [Internet]. U.S. National Library of Medicine; 2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560605/>
2. Bravo MV, Kim H, Morichelli M, Stella I. (2021). Lupus eritematoso sistémico asociado a anetodermia. *Revista argentina de dermatología*, 102(4), 41-50.
3. Kineston DP, Xia Y, Turiansky GW. (2008). Anetoderma: a case report and review of the literature. *Cutis*, 81(6), 501.
4. Borbón Martínez YM, Fernández MI, Kim HJ, Rodríguez Cabral A, Stella I. (2016). Anetodermia primaria asociada a lupus eritematoso sistémico. A propósito de un caso. *Arch. argent. dermatol*, 108-118.
5. Iglesias-Puzas Á, Batalla A, Peón G, Álvarez C, Flórez Á. (2019). Anetoderma and systemic lupus erythematosus: case report and literature review. *Acta Dermato-Venereologica*, 99(3), 335-336.
6. Hodak E, David M. (2007). Primary anetoderma and antiphospholipid antibodies—review of the literature. *Clinical reviews in allergy & immunology*, 32, 162-166.
7. Moya J, Spelta M. (2009). Anetodermia. *Dermatología Argentina*, 15(5), 324-333.
8. Kim JE, Sohn KM, Woo YJ, Jeong KH, Kim M, Lee JD, et al. A clinicoimmunohistopathologic study of anetoderma: Is protruding type more advanced in stage than indented type? *Journal of Immunology Research*. 2016;2016:1-10. doi:10.1155/2016/4325463
9. Genta MP, Abreu MA, Nai GA. Anetoderma: An alert for antiphospholipid antibody syndrome. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2020 Jan;95(1):123-5. doi:10.1016/j.abd.2019.04.010
10. Yélamos O, Barnadas MA, Díaz C, Puig L. Primary Anetoderma associated with primary Sjögren syndrome and anticardiolipin antibodies. *Actas Dermo-Sifilográficas (English Edition)*. 2014 Jan;105(1):99-101. doi:10.1016/j.adengl.2012.12.015
11. Achenbach RE, Calb I, Lococo LJA. (2013). Anetodermia y otras atrofas circunscriptas de la piel. *Revista argentina de dermatología*, 94(1), 0-0.
12. Cua VC, Cubillan EL. Primary Anetoderma and acquired cutis laxa associated with glomerulonephritis in a 37-year-old Filipino male: A case report. *Acta Medica Philippina*. 2021 Aug 27;55(5). doi:10.47895/amp.v55i5.2575
13. Wang K, Ross NA, Saedi N. Anetoderma treated with combined 595-nm pulsed-dye laser and 1550-nm non-ablative fractionated laser. *Journal of Cosmetic and Laser Therapy*. 2015 Jul 3;1-3. doi:10.3109/14764172.2015.1039039
14. Prezzano JC, Richardson CT, Scott GA, Ibrahim SF. Extensive primary anetoderma refractory to erbium YAG fractionally Ablative Laser. *SKIN The Journal of Cutaneous Medicine*. 2020 May 8;4(3):284-7. doi:10.25251/skin.4.3.14