

A PROPÓSITO DE UM CASO DE ESPESAMENTO CUTÂNEO...

S Serra*, C Ambrósio*, M João Salvador**, J Silva**, D Serra***, J Pedro Reis****, A Malcata*****

Resumo

Os autores apresentam o caso clínico duma doente de 79 anos de idade, com quadro de espessamento cutâneo progressivo da face, dorso e membros, evoluindo desde há 6 anos. Associadamente, referia dispneia de esforço e disfagia intermitente para sólidos, sem outras queixas sistémicas ou articulares. O estudo complementar de diagnóstico revelou um pico monoclonal IgG KAPA, anticorpos antinucleares (ANA) positivos, padrão mosqueado e capilaroscopia normal.

As alterações cutâneas constatadas no exame objectivo associado a alterações características na biopsia conduziram ao diagnóstico de Escleromixedema, uma variante *escleroderma-like*, rara. Os autores apresentam o caso salientando os diferentes diagnósticos diferenciais perante um caso de aparente esclerose cutânea.

Palavras-chave: Espessamento Cutâneo; Variantes *escleroderma-like*; Escleromixedema; Biopsia Cutânea.

Abstract

The authors present a clinical case of a 79 years old female patient, with a progressive cutaneous thickening of the face, trunk and limbs, lasting for 6 years. She also presented exertional dyspnea and intermittent solid dysphagia. The laboratory study identified IgG KAPA monoclonal protein and an-

tinuclear antibodies with a speckled pattern. The nailfold capillaroscopy was normal. A detailed physical examination together with cutaneous histopathology led to the diagnosis of Scleromixedema, a rare cutaneous scleroderma like disease.

The differential diagnosis of cutaneous sclerosis is discussed.

Keywords: Cutaneous thickening; Scleroderma-like Disorders; Scleromixedema; Skin Biopsy.

Introdução

O Escleromixedema é uma mucinose cutânea rara, idiopática, que se caracteriza clinicamente por espessamento cutâneo, em placas, da face, tronco e membros, resultantes da deposição de mucina na derme. O diagnóstico definitivo é confirmado pela histologia cutânea ao identificar proliferação de fibroblastos e abundantes depósitos de mucina. Na maioria dos casos está associada a gamapatia monoclonal. Menos frequentemente, pode associar-se a manifestações sistémicas, constituindo os envoltórios cardiovascular e do sistema nervoso central as principais causas de mortalidade nestes doentes. Não existe tratamento específico. A resolução espontânea pode ocorrer.

Caso Clínico

Doente do sexo feminino, 79 anos, raça branca, internada no nosso serviço para esclarecimento de quadro clínico caracterizado por espessamento cutâneo progressivo da face, tronco e membros com 6 anos de evolução. O início das queixas fora insidioso, com atingimento inicial da face, sobretudo fronte e mento e, posteriormente, do terço distal dos membros superiores e inferiores, simetricamente, e dorso, em especial nas regiões axilares. Negou dor local ou presença de sinais inflamatórios nas zonas afectadas durante toda a evolução do

* Interna do Internato Complementar de Reumatologia, Serviço de Reumatologia, Hospitais da Universidade de Coimbra

** Assistente Hospitalar Graduado de Reumatologia, Serviço de Reumatologia, Hospitais da Universidade de Coimbra

*** Interno do Internato Complementar de Dermatologia, Serviço de Dermatologia, Hospitais da Universidade de Coimbra

**** Assistente Hospitalar Graduado de Dermatologia, Serviço de Dermatologia, Hospitais da Universidade de Coimbra

***** Chefe de Serviço, Serviço de Reumatologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra

quadro. O que mais a preocupava era o atingimento da face, com acentuação das pregas cutâneas, motivo de alguma ansiedade e humor depressivo.

Associadamente, referia ainda queixas de dispneia para médios esforços, sem ortopneia, e disfagia intermitente para sólidos com o mesmo tempo de evolução. Desde há 4 anos, referia artralhas mecânicas recorrentes das mãos, joelhos e pés, sem rigidez matinal ou noção de tumefacção articular. Negou fotossensibilidade, fenómeno de Raynaud, parestesias das mãos, alopecia, queixas secas, aftose oro-genital, ou qualquer outra queixa sistémica. Negou hábitos tabágicos ou etílicos, e exposição a substâncias químicas ou tóxicos ambientais. Antecedentes de hipertensão arterial e fibrilhação auricular, estando medicada com furosemida 40mg/dia, digoxina 0,125 mg/dia e varfarina 3,75 mg/dia. Sem outros antecedentes pessoais ou familiares relevantes.

Ao exame objectivo apresentava espessamento cutâneo em placas, mal delimitadas, da face, dorso, área de decote e terço distal dos membros. Na face era evidente uma acentuação das pregas cutâneas sobretudo da fronte, sulcos nasolabiais e lábio superior, associada a redução da pilosidade das pestanas e sobrancelhas (Figura 1). Apresentava esclerodactilia nos quatro membros, com hiperpigmentação associada (Figura 2). No tronco, em particular nas regiões escapulares, e também na face, observavam-se pequenas pápulas claras de cerca de 1-2 mm de diâmetro, firmes à palpação, agrupadas por vezes em disposição linear, em particular no dorso/região axilar (Figuras 3A e 3B). Na região axilar também se verificava uma redu-

ção da pilosidade. Nas áreas afectadas o tegumento cutâneo encontrava-se endurecido, mas era móvel sobre o tecido celular subcutâneo.

Apresentava-se com bom estado geral, apirética, normotensa, sem adenopatias palpáveis nem alterações ao exame toraco-abdominal. Sem alterações ao exame reumatológico, nomeadamente artrite. Sem alopecia, fenómeno de Raynaud ou outras alterações. Dos exames efectuados há a referir: exame capilaroscópico normal. Analiticamente apresentava uma velocidade de eritrosedimentação de 37 mm/1^ah, hemograma com leucograma e plaquetas normais, e bioquímica completa e PCR, normais. Sumária de urina, C3 e C4 normais e factor reumatóide ausente. ANA's presentes (++) , padrão mosqueado, com ENA's negativos. Proteinograma e imuno-electroforese sérica com gamapatia monoclonal IgG Kapa. Imuno-electroforese urinária com vestígios de cadeias pesadas Gama e cadeias leves Kapa monoclonais. O medulograma evidenciou apenas 5% de blastos, com morfologia normal. Função tiroideia normal. Serologias para hepatite B, C e HIV negativas.

Relativamente aos restantes exames complementares de diagnóstico, destacou-se a radiografia do tórax sem alterações; radiografias articulares com alterações degenerativas; electrocardiograma, ecocardiograma e ecografia abdominal sem alterações. O estudo pulmonar, com provas de função respiratória e TAC pulmonar de alta resolução normais. Foi realizada a manometria esofágica que revelou alterações motoras inespecíficas, não compatíveis com o padrão esclerodérmico. A doente recusou endoscopia digestiva alta.

Realizou biopsia cutânea das áreas afectadas (face e dorso) que revelou: «sob uma epiderme nor-



Figura 1. Acentuação das pregas cutâneas da face, associada a redução da pilosidade das sobrancelhas.



Figura 2. Esclerodactilia e hiperpigmentação.



Figura 3A e 3B. Pequenas pápulas claras dispersas no abdómen, dorso e região axilar, nesta última com disposição linear.

mal, observa-se hiper celularidade na derme papilar e média, por aumento do número de fibroblastos e células dendríticas, que acompanham aspecto laxo e mixóide, constituindo pápula de limites imprecisos. Infiltrado linfomononuclear discreto, com predomínio pericapilar. A coloração pelo PAS Azul Alcian revela forte sobrecarga de mucina, na derme alta. Aspecto histológico muito sugestivo de Escleromixedema.» (Figuras 4 e 5).

Realizado o diagnóstico de Escleromixedema, a doente foi orientada para a consulta de Dermatologia, mas recusou fazer tratamento. Manteve-se estável clinicamente, sem agravamento do quadro cutâneo ou surgimento de outras queixas sistémicas.

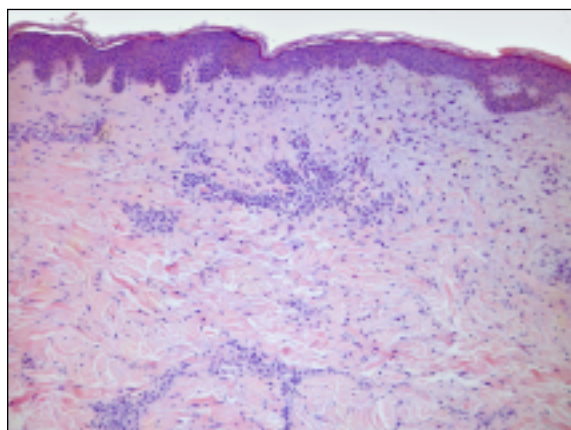


Figura 4. Biopsia cutânea – hiper celularidade na derme papilar e média, por aumento do número de fibroblastos e células dendríticas; infiltrado linfomononuclear discreto, com predomínio pericapilar.

Discussão

Os distúrbios cutâneos fibrosantes incluem um largo espectro de doenças caracterizadas por esclerose da derme, hipoderme e por vezes tecidos adjacentes como músculos e osso. Clinicamente cursam com espessamento cutâneo e, histologicamente, com acumulação local excessiva de colagénio ou outros componentes da matriz extra-celular. As semelhanças clínicas com a Esclerose Sistémica justificam a designação de distúrbios «*escleroderma-like*». A evolução clínica é variável, desde benigna com envolvimento cutâneo localizado, a grave com atingimento sistémico potencialmente fatal. É muito importante estabelecer um correcto diagnóstico, uma vez que as doenças *escleroder-*

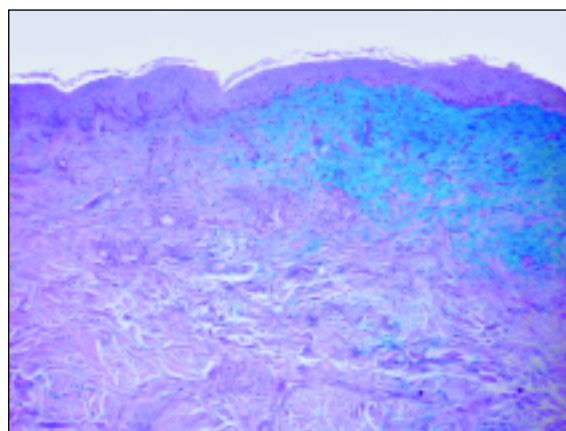


Figura 5. Biopsia cutânea – a coloração pelo PAS Azul Alcian revela forte sobrecarga de mucina, na derme alta.

ma-like são diferentes entre si, na patogenia, gravidade clínica, tratamento e prognóstico¹. A distribuição e a qualidade do envolvimento cutâneo, a presença ou não de fenómeno de Raynaud ou de alterações capilaroscópicas, e a associação com doenças particulares, ou a identificação de parâmetros laboratoriais específicos podem ser uma ajuda crucial para o diagnóstico. Em muitos casos, a biopsia cutânea e/ou muscular é necessária para confirmar a suspeita diagnóstica².

Dentro dos distúrbios escleroderma-*like* destacam-se os seguintes grupos: Doenças mediadas por processo inflamatório/imune (fasceíte eosinofílica, doença enxerto *versus* hospedeiro, liquen escleroso e atrófico e síndrome de POEMS); doenças metabólicas (fenilcetonúria, porfiria cutânea tarda, hipotireoidismo – mixedema), doenças por deposição (escleromixedema, amiloidose sistémica, fibrose nefrogénica sistémica, escleredema, lipodermatoesclerose), doenças ocupacionais (cloreto de polivinil, solventes orgânicos, sílica, resinas de epóxido), doenças genéticas (progeria, acrogerias, síndrome de Werner, distrofia fascial congénita), doenças por tóxicos ou iatrogenia (bleomicina, pentazosina, carbidopa, síndrome eosinofilia-mialgia secundário ao L-triptofano, síndrome do óleo tóxico, pós-irradiação). Algumas destas doenças são apenas de interesse histórico (síndrome do óleo tóxico, síndrome eosinofilia-mialgia), outras extremamente raras, como as de causa genética. As mais comuns são a fibrose nefrogénica sistémica, a fasceíte eosinofílica, o escleromixedema e o escleredema².

No caso clínico apresentado, foi feito o diagnóstico de escleromixedema. O termo escleromixedema foi usado inicialmente por Gottron em 1953, para descrever uma erupção papular liquenóide generalizada. Em 2001, Rongioletti e Reborna, classificaram o escleromixedema como a forma generalizada do liquen mixedematoso, sendo a mucinose papular o termo usado para descrever a forma localizada dessa doença, com envolvimento localizado e prognóstico mais favorável^{3,4}.

O escleromixedema é uma mucinose cutânea rara, idiopática, cuja prevalência exacta é desconhecida, pela inexistência de estudos epidemiológicos. Estimam-se em cerca de 150 os casos descritos na literatura médica inglesa^{2,4}. Afecta tipicamente indivíduos de meia-idade, entre os 30 e 80 anos, sem predomínio de sexo. A maior série de casos de escleromixedema foi publicada em 1995 da Clínica Mayo, englobando 26 doentes avaliados

entre 1966 e 1990. Nesta série a idade média de início de doença foi 55 anos, com igual distribuição por sexo².

Caracteriza-se por espessamento cutâneo, com formação de pápulas, devido à deposição de glicosaminoglicanos na derme¹.

Clinicamente, dois tipos de lesões cutâneas podem ser encontradas: placas difusas e/ou pápulas. As placas cutâneas são endurecidas, correspondendo ao espessamento cutâneo. São mal delimitadas, podendo ocorrer isoladamente ou coalescer, e localizam-se preferencialmente na face, pescoço, tronco e porção distal das extremidades, de forma simétrica, poupando as palmas das mãos e plantas dos pés, couro cabeludo e mucosas. Na face, as pregas cutâneas tornam-se mais salientes, em especial na fronte, sulco nasolabial e lábio superior, sendo que, a deposição de mucina na região da glabella, condiciona a aparência de «*facies leonina*»^{1,4}.

As lesões são tipicamente não pruriginosas, e a pele tem aspecto brilhante, por vezes hiperpigmentado. Há, geralmente, rarefacção pilosa das sobrancelhas, pêlos axilares e púbicos. Nas mãos há esclerodactilia e o espessamento cutâneo sobre as interfalângicas proximais com uma depressão central tem sido descrito como «*doughnut sign*». O progressivo espessamento e endurecimento cutâneo pode determinar redução da mobilidade articular das mãos e punhos e compromisso da abertura bucal³.

As pápulas podem existir sobre as placas ou isoladamente, correspondendo a deposições mais focalizadas de mucina. São geralmente esbranquiçadas, de 2-3 mm de diâmetro, firmes à palpação, e distribuem-se, na maioria dos casos, linearmente⁴.

Histologicamente, caracteriza-se por uma extensa deposição intersticial de mucina na derme reticular alta e média, identificável com corante Azul de Alcian, associada a aumento da deposição de colagénio, com disposição em bandas, muitas vezes comprimidas pelos depósitos excessivos de mucina. Existe ainda, um marcado aumento do número de fibroblastos fusiformes e um ligeiro infiltrado linfoplasmocítico, perivascular. Os folículos pilosos estão atroficos e as fibras elásticas estão geralmente fragmentadas e em número reduzido^{1,2,5}.

As manifestações sistémicas do escleromixedema são relativamente frequentes e, em alguns casos, potencialmente fatais. A sua etiopatogenia não está bem estabelecida, mas alguns autores suge-

rem que a deposição de mucina em vários órgãos seja o factor causal, devido à identificação de mucina na adventícia de alguns vasos de órgãos atingidos, como o coração e o pulmão. O mecanismo fisiopatológico de base parece, então, residir num aumento da produção de ácido hialurónico e, consequentemente, de mucina por parte dos fibroblastos dos doentes com escleromixedema.

A manifestação extra-cutânea mais frequente é a existência de uma paraproteinémia, em 83% dos casos, sendo o componente monoclonal mais frequentemente encontrado IgG com cadeias leves Lambda. Apenas um pequeno grupo de doentes apresenta cadeias leves Kappa; gamapatia biclonal IgG e IgA ou hipergamaglobulinémia policlonal também foram reportadas. Embora uma plasmocitose medular ligeira possa ser identificada, a progressão para mieloma múltiplo ocorre em apenas 10% dos casos.

Alguns estudos mostraram que o soro de doentes com escleromixedema estimula, *in vitro*, a proliferação dos fibroblastos dérmicos. Inicialmente pensou-se que a proteína monoclonal do soro destes doentes fosse a responsável pela estimulação dos fibroblastos, mas o uso de imunoglobulina purificada destes doentes não reproduziu a mesma estimulação de fibroblastos do que utilizando o soro; além disso, foi também observado que o nível de paraproteína não desceu com o tratamento eficaz, nem parece haver relação dose-dependente entre a quantidade de paraproteína e a clínica. Estes dados, associados ao facto de nem todos os doentes com escleromixedema terem componente proteico monoclonal (17% casos), sugere que outros factores circulantes não paraproteinémicos e/ou uma disfunção intrínseca dos fibroblastos estejam na patogénese da doença^{2,3}.

A disfagia é outra manifestação clínica extra-cutânea muito frequente, ocorrendo em 31,6% dos casos. Geralmente tem início insidioso, podendo ter tradução no estudo da motilidade esofágica, que demonstra dismotilidade, sobretudo proximal.

O envolvimento muscular pode ocorrer em até 27% dos casos, caracterizando-se por fraqueza muscular proximal ou, mais raramente, generalizada, e geralmente ocorre vários meses ou anos após o início das lesões cutâneas.

Se existir envolvimento pulmonar (16,7% dos casos), este manifesta-se quase sempre por dispneia, podendo haver doença pulmonar restritiva ou obstrutiva, por vezes com redução da difusão alveolo-capilar. As manifestações cardíacas in-

cluem doença aterosclerótica e enfarte agudo do miocárdico. Noutros casos reportados, isolados, foram também identificados bloqueio cardíaco e derrame pericárdico^{3,4,5}.

Distúrbios do Sistema Nervoso Central foram descritos em 15% dos doentes, e incluem encefalopatia, trombose cerebral, convulsões e psicose. Outras manifestações como amnésia, vertigem ou disartria também podem ocorrer^{3,6}.

O atingimento articular ocorre em cerca de 10,5% dos casos, podendo incluir artralgias ou poliartrite seronegativa. O síndrome de túnel cárpico ocorre numa minoria de doentes (9,6% dos casos) e deve-se à deposição de mucina no canal cárpico ou ao efeito tóxico directo da mucina no nervo mediano. O fenómeno de Raynaud é raro.

Há casos reportados de resolução espontânea, mas geralmente o curso desta doença é crónico e progressivo, podendo em alguns casos ser fatal, sobretudo se houver envolvimento do sistema nervoso central³.

Até à data não há tratamento ideal para o escleromixedema. As opções terapêuticas actuais foram definidas com base em casos reportados ou pequenas séries de casos³.

A terapêutica com melfalan tem sido o tratamento de escolha, com vários casos reportados de sucesso, mas com significativa toxicidade. Resultados variáveis têm sido apresentados com outros imunossuppressores como a ciclofosfamida e ciclosporina².

Outros 3 casos tratados com altas doses de corticóide mostraram completa resolução das manifestações cutâneas e da paraproteinémia num deles^{8,9}.

Múltiplos casos demonstraram algum benefício com o uso da talidomida, mas a sua teratogenicidade e o risco de neuropatia sensitiva irreversível limitam o seu uso¹⁰.

Em casos resistentes, com atingimento sistémico mais grave, há relatos de casos de sucesso com o uso de transplante autólogo de *stem cells*, por vezes associado a altas doses de melfalan^{11,12}.

Vários grupos têm reportado eficácia do tratamento com imunoglobulina endovenosa (Ig ev), inclusivé em doentes com complicações neurológicas, como demência^{2,13}. Apesar de não haverem ainda relatos com o uso desta terapêutica a longo prazo, os casos publicados sugerem que a Ig ev é não só uma opção de tratamento eficaz, mas também segura².

Outros tratamentos como corticóides tópicos

ou intralesionais, isotretinoína, dermabrasão, PUVA, plasmaferese, entre outros, também foram usados, com resultados variáveis e menos duradouros.

No presente caso clínico, a clínica (tipo e distribuição das lesões cutâneas) associada à histologia característica foram essenciais para o diagnóstico de escleromixedema. As principais características deste caso e que permitiram o diagnóstico diferencial com a esclerose sistémica (ES) foram: o espessamento cutâneo ser superficial, sem atingimento dos planos cutâneos profundos e ser acompanhado de pápulas, a acentuação das pregas do rosto ao contrário da ES em que, aparentemente, há redução das rugas do rosto, a ausência de pilosidade nas áreas afectadas, o atingimento do dorso, a ausência de telanjectasias e calcinose, a ausência do fenómeno de Raynaud, de alterações na capilaroscopia, de padrão imunológico sugestivo de ES, e a histologia demonstrando deposição de mucina.

Outras diferenças permitiram a exclusão de outras doenças escleroderma-*like*. Assim, o diagnóstico de fibrose nefrogénica sistémica (FNS) foi excluído pela ausência de doença renal terminal e pelo atingimento predominante da face, que geralmente é poupada na FNS, e pela histologia, pois na FNS a deposição excessiva de colagénio e mucina atinge os planos mais profundos, musculares.

A fascíte eosinofílica atinge sobretudo os membros, poupando a face, ocasionalmente pode envolver as mãos e pés. De uma forma geral não atinge a epiderme, mas pode estender-se ao tecido celular subcutâneo e à derme adjacente. Com frequência é acompanhada de eosinofilia periférica (que pode não ocorrer, mas há séries que descrevem a sua ocorrência em >80% dos casos) e a histologia evidencia proliferação fibroblástica e infiltrado inflamatório geralmente com linfócitos, histiócitos e eosinófilos na derme, hipoderme, fascia superficial e perimísio. Estas alterações não se observaram no caso clínico apresentado.

O esclerodema ocorre associado a uma das três seguintes condições: diabetes mal controlada, pós infecções, sobretudo faringites estreptocócicas, ou gamapatias monoclonais. Atinge geralmente a face, dorso, o pescoço, mas poupa as extremidades. Histologicamente apresenta deposição de colagénio e mucina, na derme alta e profunda.

Apesar da existência de gamapatia monoclonal e de alterações histológicas compatíveis, o atingimento das extremidades associado às alterações tí-

picas da face, excluíram o diagnóstico de esclerodema.

Os autores, com a apresentação deste caso clínico raro, pretendem realçar as variantes clínicas esclerodermiformes, e a sua abordagem diagnóstica, salientando o valor do estudo histológico para o seu correcto diagnóstico.

Correspondência para

Sara Serra
Serviço de Reumatologia
Hospitais da Universidade de Coimbra
Praceta Mota Pinto
3000 Coimbra
E-mail: saramserra@hotmail.com

Referências

1. Foti R, Leonardi R, Rondinone R et al. Scleroderma-like disorders. *Autoimmunity Reviews* 2008; 7: 331-339.
2. Boin F, Hummers LK. Scleroderma-like Fibrosing Disorders. *Rheum Dis Clin N Am* 2008; 34: 199-220.
3. Georgakis CC, Falasca G, Georgakis A, Heymann WR. Scleromyxedema. *Clinics in Dermatology* 2006; 24: 493-497.
4. Pomann JJ, Rudner EJ. Scleromyxedema revisited. *International Journal of Dermatology* 2003; 42: 31-35.
5. Rongioletti F, Rebora A. Updated classification of popular mucinosis, lichen myxedematosus, and scleromyxedema. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: 273-281.
6. Berger JR, Dobbs MR, Terhune MH, Maragos WF. The Neurologic Complications of Scleromyxedema. *Medicine (Baltimore)* 2001; 80: 313-319.
7. Heymann WR. Scleromyxedema. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57: 890-891.
8. Horn KB, Horn MA, Swan J, Singhal S, Guitart J. A complete and durable clinical response to high-dose dexamethasone in a patient with scleromyxedema. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51: S120-123.
9. Kreuter A, Altmeyer P. High-dose dexamethasone in scleromyxedema: report of 2 additional cases. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53: 739-740.
10. Caradonna S, Jacobo H. Thalidomide as a Potential Treatment for Scleromyxedema. *Arch Dermatol* 2004; 140: 277-280.
11. Donato ML, Feasel AM, Weber DM et al. Scleromyxedema: role of high-dose melphalan with autologous stem cell transplantation. *Blood* 2006; 107: 463-466.
12. Lacy MQ, Hogan WJ, Gertz MA et al. Successful Treatment of Scleromyxedema With Autologous Peripheral Blood Stem Cell Transplantation. *Arch Dermatol* 2005; 141: 1277-1282.
13. Shergill B, Orteu CH, McBride SR et al. Dementia associated with scleromyxoedema reversed by high-dose intravenous immunoglobulin. *Br J Dermatol* 2005; 153: 650-652.