



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Medicina II

Colagenose Perfurante Reativa

Adquirida: a propósito de um caso clínico

Margarida Maria Fonte Falcão Peres das Neves

Orientado por: Doutora Ana Júlia Silva e Sousa de Oliveira
Pedro Ezaguy Manaças

JUNHO'2023

RESUMO

A Colagenose Perfurante Reativa Adquirida (CPRA) é uma doença dermatológica rara, que integra um grupo maior de manifestações cutâneas, as dermatoses perfurantes, que se caracterizam pela eliminação transepidérmica de diferentes constituintes dérmicos. Sendo que, no caso da patologia em causa, é a eliminação de colagénio que a distingue das restantes entidades.

A CPRA é essencialmente descrita em associação com uma grande variedade de patologias sistémicas, sejam elas entidades benignas ou neoplásicas, o que dificulta não só o entendimento da sua fisiopatologia, grande parte da qual ainda por esclarecer, como também a sua identificação clínica e diagnóstico.

Clinicamente, manifesta-se pela presença de prurido intenso e generalizado e aparecimento de pápulas ou nódulos umbilicados e hiperqueratósicos, com localização preferencial no tronco e extremidades.

Por forma a rever e estruturar a literatura existente referente ao tema, e por descrever uma nova associação com doença sistémica, apresenta-se o caso de uma doente, sexo feminino, 85 anos, internada por um quadro de alterações analíticas do perfil hepático e apresentando como sintomatologia uma dermatose pruriginosa e perda ponderal, a quem foi diagnosticada uma CPRA, no contexto de estenose biliar iatrogénica póscolecistectomia, excluindo-se a possibilidade de síndrome paraneoplásico.

Palavras-Chave: colagenose perfurante reativa adquirida, dermatoses perfurantes, estenose biliar, síndrome paraneoplásico, prurido.

ABSTRACT

Acquired reactive perforating collagenosis (ARPC) is a rare dermatological disease that belongs to a broader group of skin manifestations known as perforating dermatoses. These conditions are characterized by the transepidermal elimination of different dermal constituents. In ARPC, the elimination of collagen distinguishes it from other entities.

ARPC is primarily described in association with a wide variety of systemic diseases, whether benign or neoplastic. This not only complicates the understanding of its pathophysiology, much of which is still unclear, but also its clinical identification and diagnosis.

Clinically, it presents as intense and generalized pruritus, accompanied by the appearance of umbilicated and hyperkeratotic papules or nodules, predominantly located on the trunk and extremities.

We present the case of an 85-year-old female patient, who was admitted to the hospital due to alterations in hepatic profile laboratory results and presented with pruritic dermatosis and weight loss, so as to review and summarize the existing literature on the subject and to give testimony of a new association with a systemic disease. The patient was diagnosed with ARPC in the context of iatrogenic biliary stricture following cholecystectomy, with paraneoplastic syndrome being ruled out.

Key Words: acquired reactive perforating collagenosis, perforating dermatoses, biliary stricture, paraneoplastic syndrome, pruritus.

ÍNDICE

| | |
|----------------------|----|
| INTRODUÇÃO | 5 |
| CASO CLÍNICO..... | 5 |
| DISCUSSÃO | 10 |
| CONCLUSÃO | 18 |
| AGRADECIMENTOS | 19 |
| BIBLIOGRAFIA..... | 20 |

INTRODUÇÃO

A Colagenose Perfurante Reativa Adquirida (CPRA) é uma patologia cutânea rara, caracterizada clinicamente por pápulas ou nódulos umbilicados com hiperqueratose [1]. O seu padrão histológico, foi descrito pela primeira vez em 1967, por Mehregan e col., onde se verificou a eliminação de feixes de colagénio alterado através da epiderme [1].

Esta entidade integra um grupo maior de patologias cutâneas, as dermatoses perfurantes, que se caracterizam pela eliminação transepidérmica de diferentes materiais, incluindo fibras elásticas, neutrófilos e colagénio.

As dermatoses perfurantes podem ser divididas em formas primárias ou secundárias. As quatro formas clássicas de dermatoses perfurantes primárias são, além da CPRA, a doença de Kyrle (*hyperkeratosis follicularis et parafoflicularis in cutem penetrans*), a foliculite perfurante e a elastose perfurante serpigínea. As formas secundárias incluem o granuloma anular perfurante, a calcinose cutânea, a necrobiose lipóidica e a condrodermatite nodular em hélice [2].

Existe uma forma hereditária da colagenose perfurante reativa de transmissão autossómica recessiva [3], na qual as lesões aparecem no início da vida, predominantemente em superfícies expostas e geralmente existe história familiar positiva, que sugere a predisposição genética [1], [4], [5]. Por outro lado, na forma adquirida, ou do adulto, não há história familiar e o doente apresenta prurido intenso e lesões de coceira. Em ambas, as lesões cutâneas são múltiplas e recorrentes, com potencial resolução espontânea ao fim de 6 a 8 semanas [6].

Considerando a associação que a CPRA tem com várias doenças sistémicas, sendo a diabetes mellitus e insuficiência renal, destacadas pela maior frequência, o seu reconhecimento e diagnóstico é cada vez mais frequente pelo aumento do tempo de sobrevida dos doentes que sofrem destas comorbilidades [6].

O interesse do estudo das dermatoses perfurantes assenta em vários aspetos como a sua rara descrição em material científico publicado, a coexistência frequente com patologias não-dermatológicas e a necessidade absoluta de confirmação histopatológica para estabelecimento do diagnóstico final [7].

CASO CLÍNICO

Apresenta-se o caso de M.D., 85 anos, sexo feminino, leucodérmica, autónoma para as atividades de vida diária, residente em residência social.

Recorre ao Serviço de Urgência (SU) por dermatose caracterizada por lesões eritematosas intensamente pruriginosas, inicialmente vesiculadas seguidamente cobertas de tecido cicatricial, que surgiram inicialmente nos membros inferiores e ao fim de três dias progrediram para abdómen, tronco e membros superiores. Refere anorexia e emagrecimento, de 6 kg (cerca de 10% do seu peso corporal), com início no mês anterior.

Tinha cumprido anteriormente terapêutica com hidroxizina e ebastina, e realizava nessa altura tratamento para a escabiose, sem melhoria sintomática, o que motivou a procura do SU. A doente referia como antecedentes pessoais hipertensão arterial e diabetes mellitus tipo II, medicada habitualmente com metformina, ácido acetilsalicílico, lisinopril e trazodona. Doente tinha sido submetida a colecistectomia seis meses antes do episódio corrente. Negava a toma de chás ou outros produtos de ervanária.

Ao exame objetivo, encontrava-se vígil, orientada na pessoa, espaço e tempo, *Glasgow Coma Scale* 15, anictérica, apirética e eupneica em ar ambiente. Não tinha alterações significativas na observação torácica. Ao exame abdominal, apresentava abdómen não distendido, com áreas de maciez hepática e esplénica dentro dos limites da normalidade e timpanismo nos restantes quadrantes, à auscultação, com ruídos hidroaéreos presentes e, à palpação, abdómen mole e depressível, indolor, sem sinais de defesa abdominal, não sendo palpáveis massas ou organomegalias. Observação dos membros sem alterações. No decorrer do exame objetivo, à inspeção, confirmou-se a existência no tronco, abdómen e membros inferiores, das lesões cutâneas previamente descritas.

Observada pela Dermatologia, que descreveu as lesões cutâneas como sendo compatíveis com prurigo nodular e medicou a doente com anti-histamínico (não especificado) e corticoide tópico, encaminhando-a, posteriormente, para Medicina Interna para integração dos achados dermatológicos com as alterações analíticas no perfil hepático, dada a possibilidade de não se tratar de uma patologia primariamente cutânea.

A doente trazia avaliação analítica de ambulatório com os seguintes valores: aspartato aminotransferase (AST) 160 U/L; alanina aminotransferase (ALT) 379 U/L; gamaglutamil transferase (GGT) 644 U/L; fosfatase alcalina (FA) 586 U/L; lactato desidrogenase (LDH) 469 U/L.

Realizou novas análises nas urgências, onde se continuava a verificar o mesmo padrão hepático sugestivo de alterações mistas necroinflamatórias e de colestase (AST 160 U/L; ALT 359 U/L; GGT 489 U/L; LDH 469 U/L; Bilirrubina total 1,1 mg/dL).

Não se verificaram alterações significativas no hemograma, bioquímica e função renal: hemoglobina 13,2 g/dL; leucócitos $5,84 \times 10^9/L$; plaquetas $217 \times 10^9/L$; sódio 137 mmol/L; potássio 4,6 mmol/L; proteínas totais 7,9 g/dL; albumina 3,4 g/dL; creatina cinase 74 U/L; proteína C reativa 0,6 mg/dL; ureia 46 mg/dL; creatinina 1,1 mg/dL; ácido úrico 5,2 mg/dL.

Adicionalmente, realizou eletrocardiograma e radiografia de tórax, que não revelaram alterações significativas. A ecografia abdominal, permitiu observar ligeira dilatação das vias biliares intra-hepáticas, via biliar principal com cerca de 7mm no seu segmento hilar, e ausência de vesícula biliar de acordo com os antecedentes de colecistectomia.

Perante os achados clínicos e alterações analíticas, a doente foi internada para esclarecimento do quadro clínico.

À admissão no internamento, a doente mantinha um bom estado geral, encontrava-se apirética, anictérica, com pressão arterial, frequência cardíaca e respiratória dentro dos valores de referência, pele e mucosas coradas e hidratadas, sem sinais de comprometimento de perfusão periférica. Na auscultação cardíaca, S1 e S2 presentes, rítmicos e regulares, sem sopros ou extrassons presentes. Na auscultação pulmonar, murmúrio vesicular globalmente mantido, com ferveores crepitantes basais bilateralmente. A avaliação abdominal não revelou qualquer achado de novo. A inspeção cutânea confirmou a presença de lesões papulares em crosta e lesões vesiculares, dispersas por tronco e membros, com sinais de coceira.

Após as primeiras 24 horas de internamento, foi repetida a avaliação analítica, que revelou discreta evolução no sentido da melhoria: AST 159 U/L; ALT 287 U/L; GGT 433 U/L; FA 477 U/L; bilirrubina total 1,8 mg/dL; bilirrubina direta 1,17 mg/dL; LDH 530 U/L.

A tabela seguinte esquematiza os resultados das análises laboratoriais completas requisitadas no primeiro e segundo dia de internamento.

| | 1º dia de internamento | 2º dia de internamento |
|------------------------------------|------------------------|------------------------|
| Eritrócitos ($\times 10^{12}/L$) | 4,12 | 3,92 |
| Hemoglobina (g/dL) | 13,2 | 12,5 |
| Hematócrito (%) | 41,4 | 37,8 |
| Volume globular medio (fL) | 100,4 | 96,5 |

| | | |
|---|------|------|
| Hemoglobina globular media (pg) | 32 | 31,9 |
| Concentração media da hemoglobina globular (g/dL) | 31,9 | 33,1 |
| | | |
| Leucócitos (x 10 ⁹ /L) | 5,84 | 6,27 |
| Neutrófilos (x 10 ⁹ /L) | 3,52 | 3,68 |
| Eosinófilos (x 10 ⁹ /L) | 0,08 | 0,08 |
| Basófilos (x 10 ⁹ /L) | 0,04 | 0,03 |
| Linfócitos (x 10 ⁹ /L) | 1,73 | 2,09 |
| Monocitos (x 10 ⁹ /L) | 0,47 | 0,39 |
| | | |
| Plaquetas (x 10 ⁹ /L) | 217 | 221 |
| APTT (seg) | - | 33,8 |
| Tempo de protrombina (seg) | - | 11,2 |
| INR | - | 0,97 |
| Fibrinogénio (mg/dL) | - | 452 |
| | | |
| Proteína C reativa (md/dL) | 0,60 | 0,71 |
| Ureia (mg/dL) | 49 | 48 |
| Creatinina (mg/dL) | 1,10 | 0,88 |
| Ácido Úrico (mg/dL) | 5,2 | - |
| Proteínas totais (g/dL) | 7,9 | 6,8 |
| Albumina (g/dL) | 3,4 | 3,9 |
| AST (U/L) | 160 | 169 |
| ALT (U/L) | 359 | 287 |
| GGT (U/L) | 489 | 433 |
| FA (U/L) | - | 477 |
| Bilirrubina Total (mg/dL) | 1,1 | 1,8 |
| Bilirrubina Direta (mg/dL) | - | 1,17 |
| Creatina Cinase (U/L) | 74 | 68 |
| LDH (U/L) | 469 | 530 |
| Amilase (U/L) | 7 | - |
| Potássio (mmol/L) | 4,6 | 4,6 |
| Sódio (mmol/L) | 137 | 137 |
| Cloretos (mmol/L) | - | 107 |
| Cálcio (mg/dL) | - | 10 |
| Fósforo (mg/dL) | - | 4 |
| Magnésio (mg/dL) | - | 2,1 |

Tabela 1. Resultados das análises laboratoriais requisitadas durante o internamento.

Foram admitidas as hipóteses diagnósticas de prurigo nodular e colestase tóxica iatrogénica, dada a introdução, dois meses antes, de trazodona. Desta forma, e por se encontrar estável, a doente teve alta do internamento, tendo como plano terapêutico a suspensão de trazodona e manutenção de hidroxizina e aplicação de corticosteroide tópico, para controlo das queixas dermatológicas. Adicionalmente, foram agendadas consultas de seguimento nas respetivas especialidades.

Observada posteriormente, a doente revelou melhoria parcial logo após a suspensão de trazodona, com parâmetros hepáticos em cinética descendente, mas nunca com resolução completa das manifestações cutâneas, pelo que foi realizada biópsia cutânea, cujo resultado foi inespecífico.

Cerca de dois meses depois, desenvolveu novo quadro colestático, com elevação da bilirrubina total, à custa da fração direta, e elevação da FA e GGT. Realizou nova ecografia abdominal que relatou o fígado de dimensões conservadas, contornos regulares e ecoestrutura homogénea e vias biliares intra-hepáticas dilatadas bilateralmente, sem identificação da via biliar primária.

A ausência de resolução do quadro, levou à consideração de uma nova hipótese diagnóstica, prurigo em contexto de colestase hepática por neoplasia das vias biliares.

Foi proposta nova terapêutica com ácido ursodesoxicólico e colestiramina e a realização de outros exames de imagem, para melhor caracterização das alterações ecográficas observadas e esclarecimento etiológico, assim como repetição da biópsia cutânea.

Assim, foram colhidas biópsias de lesões na perna e região glútea, descritas como pápulas eritematosas com centro necrótico e rolhão de queratina central, que permitiram o diagnóstico anátomo-patológico de Colagenose Perfurante Reativa.

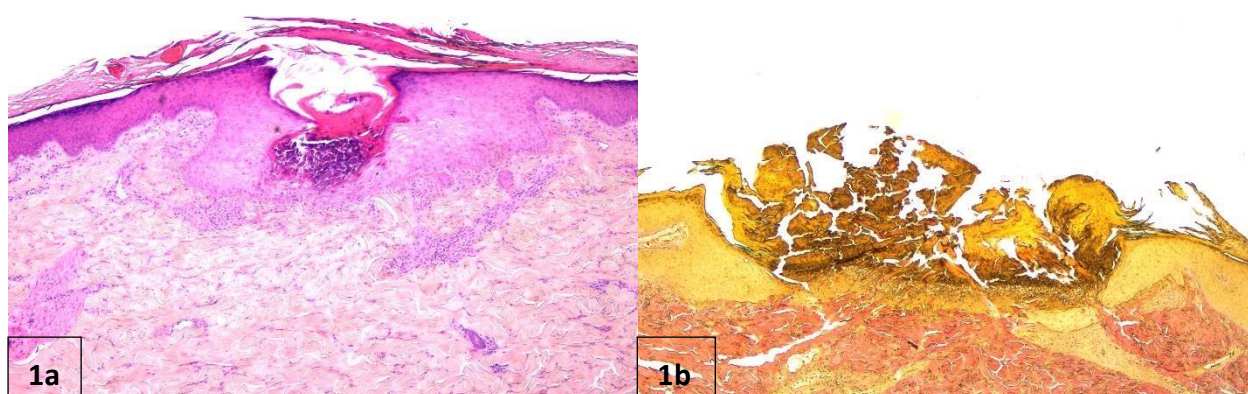


Fig. 1 Colagenose Perfurante Reativa

1a Úlcera superficial com eliminação de material necrótico basofílico, neutrófilos e feixes de colagénio. (coloração Hematoxilina-eosina 10x)

1b Eliminação transepidérmica de feixes de colagénio. (coloração tricrómio de Masson 40x)

Realizou também, Ressonância Magnética (RM) hepática que confirmou a dilatação bilateral das vias biliares intra-hepáticas com estenose imediatamente distal à confluência dos ductos hepáticos, no entanto, sem evidentes alterações da parede, o que, juntamente com uma via biliar distal à estenose e um canal pancreático de aspetos morfológicos normais, permitiu afastar a hipótese de etiologia neoplásica e levantou a suspeita de uma possível lesão iatrogénica resultante da colecistectomia. Realizou então uma Colangiopancreatografia Retrógrada Endoscópica (CPRE) para dilatação da via biliar primária e colocação de prótese biliar, procedimento que permitiu a resolução do quadro hepatobiliar: as queixas de prurido diminuíram substancialmente, tal como a maior parte das lesões cutâneas, que resolveram totalmente, persistindo, no entanto, zonas de hiperpigmentação pós-inflamatória. Verificou-se também, normalização progressiva das provas hepáticas em cerca de 1 semana.

A doente manteve atitudes terapêuticas com a toma de anti-histamínico, uso de corticoide tópico e emoliente, com o intuito de controlar as lesões ativas remanescentes.

Foi reobservada ao fim de 7 meses, verificando-se resolução completa das queixas dermatológicas. Manteve necessidade de realização de outras duas CPRE para substituição da prótese biliar, que foi definitivamente retirada cerca de 1 ano após o início do quadro dermatológico, sem recidiva das queixas. Cerca de 8 anos após o início do quadro, a doente encontra-se assintomática e não voltou a ter alterações das provas hepáticas.

DISCUSSÃO

A CPRA é uma dermatose rara descrita pela primeira vez em 1967, por Mehregan e col. [1]. As quatro formas clássicas de dermatoses perfurantes primárias são, além da CPRA, a doença de Kyrle (*hyperkeratosis follicularis et parafollicularis in cutem penetrans*), a foliculite perfurante e a elastose perfurante serpiginosa.

A prevalência e incidência da CPRA são desconhecidas e relativamente à distribuição consoante o sexo também não existe consenso. Em 1994, Faver e col., afirmavam não existir uma predominância de sexos [6]. No entanto, segundo uma revisão realizada em 2010 por Karpouzis e col., que avaliou 101 casos clínicos, observou-se uma relativa predominância do sexo masculino (razão de 1,5:1)[7]. Nesse mesmo estudo, verificouse que a idade dos indivíduos afetados variava entre os 29 e 96 anos, tendo o grupo dos 50 aos 59 anos, o maior número de casos [7].

Pensa-se que a CPRA resulta de um processo reativo no qual o colagénio alterado é eliminado através da epiderme, resultando na formação de pápulas umbilicadas e hiperqueratóticas.

A fisiopatologia das dermatoses perfurantes adquiridas permanece pouco clara. Alguns autores propõem que o microtrauma superficial causado pelo prurido e consequente coçar, em doentes predispostos, constitui um dos fatores desencadeantes principais [8].

Esta hipótese é suportada pela evidência de melhoria dos sintomas clínicos após terapêutica antipruriginosa em certos doentes [6], [9]. No entanto, é um fenómeno que nem sempre se verifica [10].

Neste caso, a doente apresentou prurido intenso e generalizado desde o início do quadro, que melhorou com terapêutica dirigida, mas só foi resolvido de forma definitiva após resolução da causa subjacente.

Num caso clínico descrito por Bong e col., a apresentação simultânea de CPRA e ictiose com metástases hepáticas, sugeria que as lesões cutâneas apresentadas estivessem relacionadas com a neoplasia de base. Nesse caso, ao contrário do que é proposto em muitos artigos sobre CPRA, que o ato de coçar causa trauma superficial, que por sua vez, leva a dano do colagénio dérmico com subsequente eliminação transepidérmica [1], o prurido era leve e facilmente controlado com corticoide tópico. Assim, as características clínicas, não são consistentes com a hipótese de que o ato de coçar, que advém do prurido, tenha um papel central no desenvolvimento de CPRA [11].

Pressupõe-se então a existência de outros fatores que contribuem para o seu desenvolvimento.

Outros estudos mostram que o colagénio eliminado nas lesões dérmicas é ultraestruturalmente normal, o que aponta para alterações químicas mais subtis e não exatamente modificações da integridade estrutural das moléculas de colagénio.

Admite-se que este colagénio alterado passe então a ser reconhecido pelo sistema imune como “estranho”, desencadeando uma resposta imune humoral que por sua vez levará ao processo de eliminação transepidérmica [12].

Quanto ao tipo de colagénio eliminado e a sua proveniência, a evidência científica também não é concordante. Observações por imunofluorescência confirmam a presença dos tipos de colagénio III e V, das quais se infere que a derme papilar é a fonte mais provável para o colagénio eliminado na CPRA [12].

Quanto ao colagénio tipo IV, alguns autores descrevem a sua ausência tanto em lesões de colagenose perfurante reativa hereditária [13] como adquirida [14]. No entanto, há estudos revelam o oposto, que o material exteriorizado exhibe imunoreatividade para anticorpos contra colagénio tipo IV, derivado da membrana basal [12]. Para esta evidência, surgem duas explicações possíveis. Primeiro, a expulsão de material da membrana basal pode simplesmente ocorrer em concomitância com a eliminação transepidérmica de outros materiais, uma vez que vários estudos de microscopia eletrónica demonstraram que a integridade da membrana basal é afetada durante este processo [13]–[15]. Portanto, durante a perfuração da membrana basal, o material a ser eliminado pode arrastar consigo constituintes da própria membrana. Uma segunda explicação aponta para um papel mais central do colagénio tipo IV na CPR, considerando que é a própria molécula de colagénio tipo IV que sofre alterações bioquímicas e licita uma resposta imune, despoletando a sua eliminação através da epiderme [12].

Existem casos de CPRA descritos em que a dermatose surge no local de lesão por Herpes zoster, após a resolução aguda do mesmo [16], [17]. Neste caso, uma eventual hipersensibilidade dos antígenos teciduais contra a infecção zoster primária pode corroborar o potencial imunológico na base da patogênese da CPRA [7].

No caso da doente apresentada, não havia história de lesões herpéticas.

A relação entre a CPRA e as doenças sistêmicas às quais tipicamente surge associada, assenta então na forma como as últimas podem causar a degeneração das fibras de colagénio e a produção de constituintes dérmicos alterados diretamente ou indiretamente [18].

Relativamente à entidade com associação mais frequente, a diabetes mellitus, o mecanismo de doença proposto envolve a microangiopatia causada pela mesma. Pensa-se que, os níveis elevados de glucose aumentam a glicosilação de proteínas e outros compostos, resultando na hialinização e *crosslinking* na estrutura do colagénio [9].

Outros estudos revelam que condições de hipoxia causam descolamento de colagénio (ainda que os feixes permaneçam ultraestruturalmente intactos) e disrupção entre queratinócitos [6], [19]. Da mesma forma, o suprimento vascular insuficiente e infiltrados celulares inflamatórios podem constituir condições que favorecem a necrobiose tecidual limitada, explicando as lesões da CPRA [20].

Outros mecanismos propostos para a patogênese da CPRA incluem: a sobreexpressão de TGF-beta3 (*transforming growth factor*) [18]; a formação de microdepósitos na derme [9]; o envolvimento do recetor RAGE (*receptor for advanced glycation end products*) [21].

O TGF-beta3 é uma proteína envolvida no processo de remodelação tecidual em certas doenças destrutivas como a cirrose hepática, fibrose pulmonar ou esclerose renal, às quais, a CPRA surge também associada [22]–[24]. Histologicamente, os órgãos afetados nestas doenças apresentam fibrose, mediada pelo TGF-beta, com conseqüente aumento da reticulina [18]. Alguns estudos evidenciam que nas lesões da CPRA a imunoreatividade do TGF-beta tem tendência a aumentar junto às áreas com eliminação transepidérmica das fibras de colagénio, fibroblastos e células inflamatórias [25].

Num estudo de Tsuboi e col. que avaliou três doentes e respetivas biópsias cutâneas, demonstrou-se que as mesmas apresentavam quantidade de reticulina aumentada e que a medição do TGF-beta sérico também estava aumentada. Adicionalmente, nestes doentes, a expressão local de TGF-beta também foi detetada nalgumas células infiltrativas. Assim, estes dados sugerem que a remodelação tecidual que ocorre na CPRA está aparentemente associada ao aumento do TGF-beta, ainda que não se possa confirmar que esteja também associado ao fenómeno de eliminação transepidérmica. Este processo de remodelação tecidual pode estar não só relacionado com a CPRA, mas

também ser devido às patologias sistêmicas em causa como cirrose hepática, fibrose pulmonar e esclerose renal [18].

Estudos ultraestruturais de lesões de CPRA mostram também, por vezes, microdepósitos “*crystal-like*” na derme superior. A deposição de substâncias como sais de cálcio, ácido úrico ou hidroxapatite, na derme, no seguimento de distúrbios metabólicos (hiperparatiroidismo, hiperuricemia, etc.) pode promover reações inflamatórias locais e degradação de tecido conjuntivo e aparecimento consequente da CPRA [9], [26].

Por fim, existe o RAGE, um recetor transmembranar que desempenha um papel central nas respostas inflamatórias [27]. Akoglu e col. descobriram que a expressão de RAGE no endotélio microvascular, células inflamatórias e fibroblastos de doentes com CPRA era mais intenso que em tecidos normais de participantes saudáveis, indicando que o RAGE pode ser mais um elemento envolvido na patogénese da CPRA [21]. Não desenvolvendo ao certo o seu grau de importância na patogénese.

Assim, verificamos que apesar de existir algum conhecimento sobre os possíveis elementos participativos na fisiopatologia da CPRA, o entendimento sobre a importância de cada um ou a forma como interagem ainda está por esclarecer.

Em 1994, Faver e col. propôs os seguintes critérios para o diagnóstico de CPRA, ainda hoje usados: eliminação transepidérmica de feixes de colagénio basofílico; pápulas deprimidas com centro hiperqueratoso; início das manifestações após os 18 anos de idade [6].

A doente em causa, cumpria os três critérios descritos.

Clinicamente, a CPRA manifesta-se na forma de pápulas ou nódulos umbilicados e hiperqueratósicos. Após um tempo médio de 6 semanas as lesões regredem espontaneamente deixando uma cicatriz superficial hipopigmentada ou hiperpigmentada [12]. As lesões são pruriginosas e novas lesões sucedem-se pelo fenómeno de Koebner [28], [29].

Este fenómeno, também conhecido como resposta de Koebner ou resposta isomórfica, refere-se ao desenvolvimento de novas lesões cutâneas com características morfológicas semelhantes às já existentes, em locais previamente não afetados, como resposta a vários tipos de trauma, incluindo coceira, incisões cirúrgicas ou cortes, queimaduras e picadas de insetos [30].

As lesões localizam-se preferencialmente no tronco e membros, principalmente nas superfícies extensoras e região glútea [7].

Na doente em causa, as lesões localizavam-se no tronco e membros inferiores.

Ormerod e col. descobriu que as manifestações dermatoscópicas comuns da CPRA incluíam três aspetos, consistentes com estudos posteriores [31], [32]. Em primeiro lugar, o centro da lesão é constituído por uma área sem estrutura definida, de tom amarelo acastanhado, em contacto com o tecido cicatricial superficial. Em segundo, é rodeado por um aro branco de espessura variável. Por fim, existe um círculo inflamatório eritematoso com pequenos vasos sanguíneos serpenteados no centro e vasos

punctiformes perifericamente. A coexistência destas três características facilita o diagnóstico precoce de CPRA por dermatoscopia [31].

A observação microscópica desta dermatose mostra, na maioria dos casos, lesões cupuliformes com cratera central, ulceração epidérmica superficial de base larga, coberta por escama crosta (decorrente de paraqueratose e constituída por fibrina e neutrófilos), com eliminação transepitelial dos tecidos subjacentes através da junção dermoepidérmica. A epiderme que circunda a ulceração é acantósica, com hipergranulose e hiperqueratose. De notar que a epiderme é completamente ausente, sendo que é na sua base que surge as fibras eliminadas.

Esta cratera contém queratina, resíduos de células polimorfonucleares e tecido conjuntivo alterado, cujas fibras são exteriorizadas verticalmente.

O uso da coloração de tricrómio de Masson demonstra que estes feixes verticais contêm fibras de colagénio, já que com a coloração Verhoeff não há fibras elásticas na cratera [7]. Assim, a eliminação transepitérmica de feixes de colagénio constitui o achado histopatológico patognomónico da CPRA [12].

Adicionalmente, um estudo de imunohistoquímica, com um anticorpo específico para o recetor da elastina 67-kDa [33], que indicou a falta de expressão em todos os casos inequívocos de CPRA, ou seja, teoricamente as colorações de tricrómio de Masson e Verhoeff são suficientes para estabelecer o diagnóstico histopatológico de CPRA [7]. Esta informação corrobora o que empiricamente já se tinha verificado, que o estudo imunohistoquímico não tem interesse no diagnóstico.

Os principais diagnósticos diferenciais para esta entidade são as restantes patologias que integram o grupo das dermatoses perfurantes adquiridas. Neste sentido, são os achados histopatológicos, nomeadamente a identificação do material que é exteriorizado pela cratera, que irá ajudar na diferenciação da CPRA, pela presença maioritária de feixes de colagénio, das outras patologias perfurantes [6].

A CPRA apresenta-se frequentemente em associação com doenças sistémicas como diabetes mellitus, insuficiência renal crónica ou hipertensão [27]. A doente em causa tinha diabetes mellitus tipo II e hipertensão arterial, ambas com vários anos de evolução.

No entanto, são descritos na literatura, casos de CPRA associada a muitas outras patologias afetando diferentes sistemas orgânicos (Tabela 2), o que dificulta não só o entendimento sobre a fisiopatologia desta entidade, mas também a abordagem diagnóstica.

| | |
|-------------------------------------|--|
| Doenças Endócrinas | <p>Diabetes</p> <p>Hipotireoidismo</p> <p>Hipertireoidismo</p> <p>Hiperuricemia</p> <p>Hiperparatiroidismo</p> <p>Bócio multinodular</p> |
| Doenças Renais | <p>Insuficiência Renal Crônica (incluindo hemodiálise)</p> <p>Glomerulonefrite</p> <p>Hidronefrose</p> |
| Doenças Cardiovasculares | <p>Hipertensão Arterial</p> <p>Doença Cardíaca</p> <p>Hiperlipidemia</p> <p>Doença Vascular Periférica</p> |
| Doenças do Sistema Digestivo | <p>Hepatites</p> <p>Cirrose Hepática</p> <p>Hepatoesteatose</p> <p>Colelitíase</p> <p>Colite Ulcerosa</p> |
| Doenças Neoplásicas | <p>Carcinoma (pulmão, mama, tireoide, fígado, próstata, cólon)</p> <p>Linfoma de Hodgkin</p> <p>Linfoma histiocítico-linfocítico misto</p> <p>Sarcoma Sinovial do Mediastino</p> |
| Doenças Cutâneas | <p>Dermatite (atópica, de estase, neurodermatite)</p> <p>Eczema xerótico</p> <p>Escabiose</p> <p>Vitiligo</p> |

| | |
|------------------------------|--|
| Doenças Autoimunes | Vasculite (urticária, reumatoide, leucocitoclástica) Artrite Reumatoide Dermatomiosite Lúpus Eritematoso Sistémico Doença relacionada à IgG4 |
| Doenças Respiratórias | Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica Asma Fibrose Pulmonar Idiopática |
| Doenças Hematológicas | Anemia Leucopenia Idiopática |
| Outros | Gravidez Doenças Psiquiátricas Infeção por HIV Fissura Anal |

Tabela 2. Doenças sistémicas associadas a Colagenose Perfurante Reativa Adquirida

Adaptado de: Xinyue Zhang, MD, Yan Yang, MD, PhD, Shiyong Shao, MD, PhD, 'Acquired reactive perforating collagenosis: A case report and review of the literature', *Medicine*, vol. 99, no. 22, p. e20391, May 2020.

A doente deste caso manteve a dermatose com alterações analíticas, até à resolução da colestase, que se admitiu, após a realização de exames de imagem, de causa benigna e resultante da estenose das vias biliares, conseqüente a colecistectomia. O intervalo temporal de 6 meses até à resolução das manifestações cutâneas foi consistente com a hipótese diagnóstica [34].

A realização de CPRE com colocação de prótese biliar, ao permitir resolver a estenose biliar, resolveu a colestase e em conseqüência as lesões de CPRA. A coexistência de diabetes mellitus tipo II e hipertensão arterial poderiam ter favorecido o aparecimento do quadro mas não constituíram causa predominante, pois são doenças crónicas que a doente já tinha vários anos antes da instalação do quadro, estavam controladas e assim permaneceram após a resolução do mesmo.

Dos casos de CPRA associada a doença maligna, o linfoma de Hodgkin é a mais comumente descrita. No entanto, outros casos de neoplasias como leucemia, carcinoma periampular, da tiroide, do cólon, hepatocelular, prostático e adenocarcinoma de foco primário desconhecido também já foram descritos [35]–[38], tanto que alguns autores colocam a hipótese da CPRA se poder manifestar como síndrome paraneoplásico [15], [38]. Ainda não se sabe se é a neoplasia em si ou o prurido despoletado pela neoplasia, que leva ao desenvolvimento de CPRA, mas o que é de notar, na maior parte dos casos em que as duas entidades estão associadas, é que o aparecimento da dermatose precede o diagnóstico de neoplasia [3] e esta informação deve alertar os clínicos aquando da observação de doentes com CPRA.

Na doente apresentada, as características da dermatose, a referência a perda de peso significativa de 10% e a estenose da via biliar, levantaram a hipótese de neoplasia concomitante. Contudo, os 8 anos de vigilância em que a doente permaneceu sempre sem queixas localizadoras e sem alterações de exames de imagem sugestivas de patologia neoplásica, permitem excluir esse diagnóstico.

Não existe um protocolo terapêutico estabelecido para a CPRA e a sua abordagem é complexa. Contudo, sabemos que o controlo do prurido e da patologia não dermatológica de base constituem os seus pilares. Nos casos em que as lesões são induzidas por fármacos, a cessação dos mesmos é crucial.

Quanto ao controlo sintomático, está descrito o uso bem-sucedido de corticosteroides tópicos, anti-histamínicos orais, emolientes, fototerapia UVB, retinoides sistémicos, alopurinol e crioterapia [9]. Também há publicação de casos esporádicos que relatam o uso de rifampicina num doente com colangite esclerosante [39] ou a estimulação elétrica nervosa transcutânea, com remissão do prurido, noutra doente [40].

Pensa-se que, a ação do alopurinol em particular, pode ser devida ao bloqueio do “cross-linking” de colagénio ou inibição da enzima xantina-oxidase, seguida por uma redução dos radicais livres de oxigénio que causam dano no colagénio, dadas as suas propriedades antioxidantes também [7].

A própria biópsia cutânea em si mesma pode ser benéfica (“fenómeno de Koebner invertido”) [6].

Resumindo, segundo um estudo de Karpouzis e col., a maioria dos doentes obteve resposta satisfatória com o uso de corticoides tópicos (e/ou antibiótico tópico ou queratolítico tópico; 77 dos 97 casos) [7].

No caso desta doente, o uso de antihistamínicos e corticoide tópico e, sobretudo, a resolução da estenose das vias biliares, através da colocação de prótese, foram suficientes para o controlo dos sintomas.

A doente era diabética, mas esteve desde sempre controlada pelo que, neste caso, esta patologia não parece ter tido a influência determinante no curso da dermatose.

CONCLUSÃO

A CPRA é uma dermatose infrequente e pouco descrita na literatura. Este caso de CPRA, representa uma nova associação com doença sistêmica, que descrevemos com o objetivo de aprofundar o nosso entendimento sobre esta manifestação dermatológica.

A coexistência frequente com patologias não cutâneas e etiologias diversas, como síndrome paraneoplásico, antecedendo ou acompanhando vários tipos de neoplasias e a necessidade de biópsia para o diagnóstico absoluto, tornam o conhecimento desta patologia muito importante.

As lesões da doente do caso, apresentam as características típicas das lesões de CPRA.

A idade da doente, os sintomas constitucionais e a colestase levaram à colocação da hipótese da CPRA como síndrome paraneoplásico de uma neoplasia das vias biliares, após ter sido excluída a etiologia medicamentosa e de se ter verificado aparente ausência de influência da diabetes mellitus no curso da doença.

A resolução completa das lesões com a colocação de prótese das vias biliares, que permitiu resolver a colestase e a inexistência de outros achados quer na clínica quer em exames de imagem, permitiu estabelecer o diagnóstico de estenose benigna das vias biliares, confirmado pelo facto da doente ter um *follow up* de 8 anos sem recorrência das lesões.

AGRADECIMENTOS

Para a realização deste trabalho pude contar com a ajuda indispensável de várias pessoas.

Quero começar por agradecer à Dra. Ana Júlia Pedro, que se disponibilizou para me orientar assim que mostrei interesse em escrever uma tese no âmbito da especialidade de Medicina Interna, agradeço a sua simpatia e amabilidade. Agradeço também ao Professor Doutor Luís Soares de Almeida, por me ter recebido tão bem no laboratório de histopatologia do serviço de Dermatologia, partilhar comigo parte do seu vasto conhecimento e ceder as imagens referentes à biopsia cutânea.

Deixo o agradecimento final a todas as pessoas que contribuíram indiretamente para a realização deste trabalho, garantindo o meu bem-estar e felicidade, em especial à minha família e amigos.

BIBLIOGRAFIA

- [1] A. H. Mehregan, O. D. Schwartz, C. S. Livingood, H. Mehregan, and H. Ford Hospital, 'Reactive Perforating Collagenosis Report of a Case From the departments of dermatology of'. [Online]. Available: <http://archderm.jamanetwork.com/>
- [2] G. Wagner and M. M. Sachse, 'Acquired reactive perforating dermatosis', *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, vol. 11, no. 8, pp. 723–729, Aug. 2013, doi: 10.1111/ddg.12131.
- [3] L. Huseynova, N. Akdogan, Ö. Gököz, and S. E. Evans, 'Acquired reactive perforating collagenosis in association with prostate adenocarcinoma, chronic lymphocytic leukemia, and Graves' disease', *An Bras Dermatol*, vol. 95, no. 3, pp. 336–339, May 2020, doi: 10.1016/j.abd.2019.09.029.
- [4] B. K. H. Nair, P. A. Sarojini, A. M. Basheer, and C. H. K. Nair, 'Reactive perforating collagenosis', *British Journal of Dermatology*, vol. 91, no. 4, pp. 399–403, Oct. 1974, doi: 10.1111/j.1365-2133.1974.tb13077.x.
- [5] M. W. Kanan, 'Familial reactive perforating collagenosis and intolerance to cold', *British Journal of Dermatology*, vol. 91, no. 4, pp. 405–414, Oct. 1974, doi: 10.1111/j.13652133.1974.tb13078.x.
- [6] I. R. Faver, M. S. Daoud, and W. P. Daniel Su, 'Acquired reactive perforating collagenosis', *J Am Acad Dermatol*, vol. 30, no. 4, pp. 575–580, Apr. 1994, doi: 10.1016/S0190-9622(94)70065-6.
- [7] A. Karpouzis, A. Giatromanolaki, E. Sivridis, and C. Kouskoukis, 'Acquired reactive perforating collagenosis: Current status', *Journal of Dermatology*, vol. 37, no. 7. Blackwell Publishing Ltd, pp. 585–592, 2010. doi: 10.1111/j.1346-8138.2010.00918.x.
- [8] Y. Saray, D. Seçkin, and B. Bilezikçi, 'Acquired perforating dermatosis: Clinicopathological features in twenty-two cases', *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, vol. 20, no. 6, pp. 679–688, Jul. 2006, doi: 10.1111/j.1468-3083.2006.01571.x.
- [9] A. J. García-Malinis, E. del Valle Sánchez, M. P. Sánchez-Salas, E. del Prado, C. Coscojuela, and Y. Gilaberte, 'Acquired perforating dermatosis: clinicopathological study of 31 cases, emphasizing pathogenesis and treatment', *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, vol. 31, no. 10, pp. 1757–1763, Oct. 2017, doi: 10.1111/jdv.14220.
- [10] G. Akoglu, S. Emre, N. Sungu, G. Kurtoglu, and A. Metin, 'Clinicopathological features of 25 patients with acquired perforating dermatosis', *European Journal of Dermatology*, vol. 23, no. 6, pp. 864–871, Nov. 2013, doi: 10.1684/ejd.2013.2237.
- [11] J. L. Bong, C. J. Fleming, and D. Kemmett, 'Reactive perforating collagenosis associated with underlying malignancy [15]', *British Journal of Dermatology*, vol. 142, no. 2. pp. 390–391, 2000. doi: 10.1046/j.1365-2133.2000.03326.x.

- [12] T. Herzinger, C. G. Schirren, C. A. Sander, T. Jansen, and P. Kind, 'Reactive perforating collagenosis - Transepidermal elimination of type IV collagen', *Clin Exp Dermatol*, vol. 21, no. 4, pp. 279–282, 1996, doi: 10.1111/j.1365-2230.1996.tb00094.x.
- [13] P. R. Millard, E. Young, D. E. Harrison, and F. Wojnarowska, 'Reactive perforating collagenosis: light, ultrastructural and immunohistological studies', *Histopathology*, vol. 10, no. 10, pp. 1047–1056, Oct. 1986, doi: 10.1111/j.1365-2559.1986.tb02541.x.
- [14] B. Zelger, 'Acquired perforating dermatosis. Transepidermal elimination of DNA material and possible role of leukocytes in pathogenesis', *Arch Dermatol*, vol. 127, no. 5, pp. 695–700, May 1991, doi: 10.1001/archderm.127.5.695.
- [15] Chae, Park, Cho, and Cho, 'Reactive perforating collagenosis associated with periampullary carcinoma', *British Journal of Dermatology*, vol. 139, no. 3, pp. 548–550, Sep. 1998, doi: 10.1046/j.1365-2133.1998.02435.x.
- [16] L. Zanardo, W. Stolz, M. Landthaler, and T. Vogt, 'Reactive Perforating Collagenosis after Disseminated Zoster', *Dermatology*, vol. 203, no. 3, pp. 273–275, 2001, doi: 10.1159/000051768.
- [17] H. N. Lee, D. W. Lee, J. Y. Lee, and B. K. Cho, 'Two cases of reactive perforating collagenosis arising at the site of healed herpes zoster', *Int J Dermatol*, vol. 40, no. 3, pp. 191–192, Mar. 2001, doi: 10.1046/j.1365-4362.2001.01138.x.
- [18] H. Tsuboi and K. Katsuoka, 'Characteristics of acquired reactive perforating collagenosis', *Journal of Dermatology*, vol. 34, no. 9, pp. 640–644, Sep. 2007, doi: 10.1111/j.1346-8138.2007.00346.x.
- [19] T. Brinkmeier, R. Herbst, and P. Frosch, 'Reactive perforating collagenosis associated with scabies in a diabetic', *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, vol. 18, no. 5, pp. 588–590, Sep. 2004, doi: 10.1111/j.14683083.2004.00978.x.
- [20] W. Hinrichs, F. Breuckmann, P. Altmeyer, and A. Kreuter, 'Acquired perforating dermatosis: A report on 4 cases associated with scabies infection', *J Am Acad Dermatol*, vol. 51, no. 4, pp. 665–667, Oct. 2004, doi: 10.1016/j.jaad.2004.02.025.
- [21] G. Akoglu, N. Sungu, E. Karaismailoglu, and A. Aktas, 'Expression of the receptor for advanced glycation end products in acquired reactive perforating collagenosis', *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, vol. 83, no. 4, p. 432, 2017, doi: 10.4103/ijdv.IJDVL_113_16.
- [22] Arzu Kiliç, Müzeyyen Gönül, Seray Külcü Cakmak, Ulker Gül, and Murat Demiriz, 'Acquired reactive perforating collagenosis as a presenting sign of hepatocellular carcinoma', *Eur J. Dermatol.*, Jul. 2006.
- [23] S. R. Hoque, M. Ameen, and C. A. Holden, 'Acquired reactive perforating collagenosis: four patients with a giant variant treated with allopurinol', *British Journal of Dermatology*, vol. 154, no. 4, pp. 759–762, Apr. 2006, doi: 10.1111/j.13652133.2005.07111.x.
- [24] H. Tsuboi, A. Mukuno, N. Sato, K. Katsuoka, and N. Yanase, 'Acquired Reactive Perforating Collagenosis in a Patient with Lung Fibrosis', *J Dermatol*, vol. 31, no. 11, pp. 916–919, Nov. 2004, doi: 10.1111/j.1346-8138.2004.tb00626.x.

- [25] T. Kawakami, Y. Soma, M. Mizoguchi, and R. Saito, 'Immunohistochemical analysis of transforming growth factor- β 3 expression in acquired reactive perforating collagenosis', *British Journal of Dermatology*, vol. 144, no. 1, pp. 197–198, Jan. 2001, doi: 10.1046/j.1365-2133.2001.03982.x.
- [26] M. Haftek, S. Euvrard, J. Kanitakis, E. Delawari, and D. Schmitt, 'Acquired perforating dermatosis of diabetes mellitus and renal failure: Further ultrastructural clues to its pathogenesis', *J Cutan Pathol*, vol. 20, no. 4, pp. 350–355, Aug. 1993, doi: 10.1111/j.1600-0560.1993.tb01274.x.
- [27] X. Zhang, Y. Yang, and S. Shao, 'Acquired reactive perforating collagenosis: A case report and review of the literature', *Medicine*, vol. 99, no. 22, p. e20391, May 2020, doi: 10.1097/MD.00000000000020391.
- [28] S. N. Doshi, M. L. Levy, and R. Markus, 'Koebnerization of reactive perforating collagenosis induced by laser hair removal', *Lasers Surg Med*, vol. 32, no. 3, pp. 177–179, Mar. 2003, doi: 10.1002/lsm.10158.
- [29] 'Fallberichte', *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, vol. 2, no. 3, pp. 200–205, Mar. 2004, doi: 10.1046/j.1439-0353.2004.03746.x.
- [30] G. Weiss, A. Shemer, and H. Trau, 'The Koebner phenomenon: review of the literature', *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, vol. 16, no. 3, pp. 241–248, May 2002, doi: 10.1046/j.1473-2165.2002.00406.x.
- [31] E. Ormerod, A. Atwan, L. Intzedy, and N. Stone, 'Dermoscopy features of acquired reactive perforating collagenosis: a case series', *Dermatol Pract Concept*, pp. 303–305, Oct. 2018, doi: 10.5826/dpc.0804a11.
- [32] C. Wang, Y. H. Liu, Y. X. Wang, J. Z. Zhang, and J. Jin, 'Acquired reactive perforating collagenosis', *Chin Med J (Engl)*, vol. 133, no. 17, pp. 2119–2120, Sep. 2020, doi: 10.1097/CM9.0000000000000906.
- [33] N. Fujimoto *et al.*, 'Expression of the 67-kDa elastin receptor in perforating skin disorders', *British Journal of Dermatology*, vol. 146, no. 1, pp. 74–79, Jan. 2002, doi: 10.1046/j.1365-2133.2002.04550.x.
- [34] M. B. Satti, A. H. Aref, A. A. Raddadi, and F. A. Al-Ghamdi, 'Acquired reactive perforating collagenosis: A clinicopathologic study of 15 cases from Saudi Arabia', *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, vol. 24, no. 2, pp. 223–227, Feb. 2010, doi: 10.1111/j.1468-3083.2009.03333.x.
- [35] A. Rivera-Rodríguez, L. Prieto-Torres, F. Felipo-Berlanga, and M. Ara-Martín, 'Acquired reactive perforating collagenosis associated with Hodgkin disease', *Clin Exp Dermatol*, vol. 42, no. 8, pp. 934–936, Dec. 2017, doi: 10.1111/ced.13192.
- [36] A. Karpouzis *et al.*, 'Acquired reactive perforating collagenosis associated with myelodysplastic syndrome evolving to acute myelogenous leukaemia', *Australasian Journal of Dermatology*, vol. 45, no. 1, pp. 78–79, Feb. 2004, doi: 10.1111/j.14400960.2004.00038.x.

- [37] E. N. Singh, S. Kumar, U. S. Agarwal, R. Meena, and S. Purohit, 'Acquired reactive perforating collagenosis associated with mediastinal synovial sarcoma', *Clin Exp Dermatol*, vol. 44, no. 3, pp. 325–327, Apr. 2019, doi: 10.1111/ced.13684.
- [38] S. Yazdi, P. Saadat, S. Young, R. Hamidi, and M. S. Vadmal, 'Acquired reactive perforating collagenosis associated with papillary thyroid carcinoma: a paraneoplastic phenomenon?', *Clin Exp Dermatol*, vol. 35, no. 2, pp. 152–155, Mar. 2010, doi: 10.1111/j.1365-2230.2009.03211.x.
- [39] G. Skiba, P. Milkiewicz, D. Mutimer, D. A. Burns, J. R. Marsden, and E. Elias, 'Successful treatment of acquired perforating dermatosis with rifampicin in an Asian patient with sclerosing cholangitis', *Liver International*, vol. 19, no. 2, pp. 160–163, Apr. 1999, doi: 10.1111/j.1478-3231.1999.tb00026.x.
- [40] L Y Chan, W Y Tang, and K K Lo, 'Treatment of pruritus of reactive perforating collagenosis using transcutaneous electrical nerve stimulation', *Eur J. Dermatolog.*, vol. 10, no. 1, pp. 59–61, Jan. 2000.