

Melanodermias

– A Propósito de Dois Casos Clínicos

— S. Ventura*, R. Silva*, J. Melo*, A. Santos**, M. Agúndez**, D. Silva**,
A. Figueiredo***, A. Rodrigues**** —

Resumo

A pele é o órgão mais extenso do organismo com variada actividade metabólica. Por esta razão pode ser um reflexo de alterações sistémicas. As melanodermias (ou melanismos) constituem o aumento patológico difuso regional ou generalizado da pigmentação da pele.

A hiperpigmentação caracteriza-se por escurecimento do tom de pele que resulta da hiperactividade dos melanócitos por aumento do número de melanócitos ou por aumento da produção da melanina. Pode ainda ser consequência da deposição extramelanocítica de pigmentos diferentes da melanina na derme.

A propósito das melanodermias os autores apresentam dois casos clínicos, um referente a uma doente que dá entrada no serviço de urgência com crise addisoniana e outro de um doente com hemocromatose. Pretende-se com este artigo salientar a relevância da investigação diagnóstica nas melanodermias.

Abstract

The skin is the most extensive organ of the body with varying metabolic activity. It can therefore be a reflection of systemic changes. Melanodermias are widespread regional or diffuse pathological increases in skin pigmentation.

Hyperpigmentation is characterized by skin tone darkening resulting from hyperactivity of melanocytes due to increased number of melanocytes or increased melanin production. It may also be the result of extramelanocytic deposition of pigments different from melanin in the dermis.

The authors present two clinical cases of melanoderma, one concerning a patient who was admitted to the emergency room with addisonian crisis and one from a patient with hemochromatosis. The aim of this article is to emphasize the relevance of the diagnostic investigation in the melanodermias.

INTRODUÇÃO

O aumento da pigmentação cutânea resultante do aumento da melanina epidérmica origina uma coloração acastanhada, enquanto que o aumento da melanina dérmica provoca uma coloração cinzenta azulada. A deposição de pigmentos diferentes da melanina pode originar coloração cinzento azulado confundindo-se com depósitos de melanina dérmica ou de outra coloração como é o caso da carotenémia com depósitos laranja.

As melanodermias podem ser divididas em formas localizadas ou difusas. Este artigo pretende uma abordagem das formas difusas de hiperpigmentação.

Dentro do grupo das formas difusas o escurecimento da pele pode ser uniforme ou mais acentuado nas zonas de maior exposição solar.

CASOS CLÍNICOS

Caso Clínico 1

Doente do género feminino, caucasiana, de 55 anos, sem antecedentes pessoais relevantes. Recorre ao Serviço de urgência (SU) por repetidas lipotimias nas últimas 2 semanas. Referia nos últimos meses a presença de astenia e anorexia progressiva. Na véspera da vinda ao SU iniciou quadro de dor abdominal, náuseas, vómitos e vários episódios de lipotimias com recuperação espontâneas ao fim de alguns minutos em decúbito dorsal. Ao exame objectivo apresentava melanoderma generalizada (Figuras 1 e 2) e mucosa oral e língua com áreas de hiperpigmentação (Figura 3), que teriam surgido de forma indolente. Encontrava-se hipo-

tensa (TA= 60/30mmHg), taquicárdica (120bpm) e hipotérmica (34.5°C), sem outras alterações de relevo ao exame objectivo. Na avaliação analítica inicial apresentava anemia normocrómica normocítica (Hb 8.6g/dl), hiponatremia (118 mmol/L) e hipercaliémia (7.6 mmol/L). Por elevada suspeita clínica de insuficiência supra-renal primária foi administrada hidrocortisona 100mg que cumpriu de 6/6h durante 3 dias, fluidoterapia intensiva e medidas de correcção das alterações iónicas, com boa resposta clínica e analítica. Do estudo realizado verificou-se elevação de ACTH (>2500), diminuição do cortisol sérico às 8h (2,7µg/dl) e às 16h (2,1µg/dl), elevação da renina (>500µUI/ml) e diminuição da aldosterona (1,5ng/dl) séricas, que permitiram confirmar o diagnóstico. A determinação da presença de anticorpos para 21-hidroxilase foi

* Interno complementar de Medicina Interna B, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra – Hospital Geral, Coimbra

** Assistente Hospitalar de Medicina Interna B, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra – Hospital Geral, Coimbra

*** Assistente Hospitalar de Medicina Interna B, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra – Hospital Geral, Coimbra

**** Director de Serviço de Medicina Interna B, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra – Hospital Geral, Coimbra



FIGURA 1



FIGURA 2



FIGURA 3

positiva. A TAC supra-renal não revelou alterações.

Caso Clínico 2

Doente 32 anos de idade seguido na consulta de Medicina Interna por hipertensão arterial (Figura 4). Padrão “dipper” com valores médios totais diurnos 153/94mmhg. Obteve bom controlo tensional após introdução de terapêutica anti-hipertensiva. Trata-se de um doente de raça caucasiana, fotótipo 5. No seguimento da consulta – por apresentar nos exames complementares de diagnóstico persistentemente valores de hemoglobina superiores a 16,5 g/dl, não sendo fumador ou a residir em zonas de



FIGURA 4

altitude elevada – foi pedida a cinética do ferro. Apresentava ferritina de 589 ng/ml e Sat Transferrina de 45%. Foi então pedido estudo da mutação do gene HFE confirmando heterozigotia para a mutação H63D. Apresentando portanto uma hemocromatose hereditária do tipo 1 heterozigota.

DISCUSSÃO

A abordagem dos doentes com hiperpigmentação deve ser baseada numa história clínica detalhada com exame físico minucioso e complementada por exames complementares de diagnóstico.

Considerando a duração da melanodermia e zonas atingidas, as causas mais comuns podem ser divididas em:

Melanodermias Associadas a Doenças Endócrinas

Nas causas endócrinas, a causa mais frequente da hiperpigmentação é o excesso de ACTH.

A patologia da supra-renal é a mais frequentemente associada a melanodermia difusa, sendo a doença de Addison a mais característica. A pigmentação é difusa, mas mais acentuada em áreas de exposição solar e fricção (pregas palmares, flexuras, cicatrizes, axilas, lábios). Na doença de Addison a hiperpigmentação ocorre por excesso de ACTH resultante do feedback positivo provocada pelo défice de produção das hormonas da supra-renal. A produção excessiva de hormonas pituitárias e ACTH conduz a um

aumento da actividade dos melanócitos. Esta hiperpigmentação não ocorre na insuficiência adrenal secundária ou terciária. Se é de etiologia auto-imune pode coexistir com vitiligo.

A hiperpigmentação cutânea pode ocorrer também na síndrome de Cushing se for ACTH dependente, por adenoma hipofisário. Na maioria dos doentes com doença de Cushing, o excesso de ACTH produzido é devido a um microadenoma hipofisário (cerca de 90%), ocorrendo de forma esporádica na maioria dos doentes ou raramente associado as NEM tipo 1. Nestes doentes além da hiperpigmentação cutânea difusa existem outras manifestações dérmicas consequentes ao excesso de corticoides: plétora facial com telengectasias, obesidade central, atrofia cutânea com equimoses a pequenos traumatismos, estrias violáceas no abdómen, acne, hirsutismo e hipertricose.

Na síndrome de Nelson, ocorre pela mesma razão, após adrenalectomia bilateral (causa cada vez mais rara por apenas ser realizada em condições extremas).

A diabetes *mellitus* e as alterações da tiróide raramente cursam com alterações pigmentares difusas.

Melanodermias Associadas a Doenças Hepáticas

A maioria da patologia hepática, numa fase terminal, devido ao compromisso metabólico da degradação dos pigmentos, leva ao surgimento de melanodermias. No entanto é possível conforme a associação a outras alterações dermatológicas distinguir a patologia primária. As doenças colestáticas estão associadas ao surgimento de icterícia e prurido, por acumulação da bilirrubina. Nas hepatites viricas, é a hepatite C que mais vezes está associada a alterações dermatológicas estando associada a líquen plano, vasculite leucocitoclástica e crioglobulinémia. A cirrose está associada a aranhas vasculares consequência da circulação colateral, telengectasias e eritema palmar.

As porfirias e a hemocromatose são as doenças que mais frequentemente levam a uma hiperpigmentação difusa.

As porfirias são doenças metabólicas que resultam da deficiência de enzimas específicas da síntese do heme. A porfiria cutânea tarda é a mais comum e é a única hepatoeritropoiética,

apresentando por isso deposição hepática assim como deposição cutânea. Manifesta-se por hiperpigmentação generalizada e lesões vesiculares no dorso da mão (principalmente) que reagem devido à sua fotossensibilidade formando pequenas crostas que eclodem deixando áreas despigmentadas. Podem também surgir nos braços, pernas, pés e face.

A hemocromatose é uma doença hereditária causada pelo aumento da absorção intestinal do ferro e a sua acumulação posterior nos tecidos, levando à sua deposição em múltiplos órgãos conduzindo a fibrose e falência orgânica. A hiperpigmentação surge na doença avançada e assume coloração metálica ou bronzeada. É geralmente difusa, podendo no entanto ser mais pronunciada na face, pescoço, zonas extensoras dos braços, dorso das mãos, pernas, zonas genitais e cicatrizes.

As várias formas de doença hepática que invariavelmente conduzem a insuficiência hepática são responsáveis por hiperpigmentação cutânea, no entanto, esta é mais expressiva nos doentes com Cirrose biliar primária. A razão pela qual sucede não está bem esclarecida, aceitando-se como hipótese mais provável a diminuição de capacidade dos lisossomas para destruir a melanina, dado que os melanócitos se encontram em número normal embora de grandes dimensões, com grandes depósitos de melanina. Clinicamente, os doentes com CBP apresentam uma coloração castanha difusa, podendo ocorrer áreas de manchas hipercrômicas e acentuação nas regiões areolares, periorais e periorbitais. Estes doentes apresentam além da hiperpigmentação cutâneas, xantomas, xantelasmas e lesões típicas do prurido que surge geralmente com meses de antecedência à icterícia.

Melanodermias e Patologia Carencial

Défices vitamínicos principalmente do complexo B causam hiperpigmentação cutânea.

Défice de Vit B3 (niacina) ou triptofano (seu precursor) causam pelagra, frequente em populações com dieta baseada em milho, nalgumas zonas da China, África e Índia. Em Portugal é frequentemente encontrada em doentes com consumo abusivo de álcool ou com defeitos de absorção intestinal e hepática. Associa-se a diarreia, dermatite e demência. Come-

ça por surgir eritema pruriginoso e doloroso simétrico com desenvolvimento posterior de vesículas. Finalmente surge hiperpigmentação e espessamento cutâneo com descamação. Localizam-se preferencialmente na zona cervical, face, dorso das mãos e pés.

Défice de vit B6 (piridoxina) é comum em doentes com hábitos alcoólicos e em doentes a cumprir tratamento com isoniazida pelo que devem receber este complemento. O défice de Vit B12 ocorre em doentes com défices nutritivos ou doenças causadoras de mal absorção (exemplo da Anemia Perniciosa) e o défice de ácido fólico pode ocorrer por défices nutritivos, mal absorção, excesso de utilização (exemplo de gravidez ou doença hematológica) entre outras causas. Ambas se manifestam por hiperpigmentação cutânea difusa.

Os défices de vitamina C além de artralgias, anorexia e mialgias apresentam também alterações dermatológicas, estando associadas a hemorragias gengivais, perifoliculares e hiperqueratose folicular.

Melanodermias Associadas a Patologia Digestiva

O síndrome de Peutz–Jeghers é uma doença hereditária autossómica dominante caracterizada por múltiplos pólipos hamartomatosos no tracto gastrointestinal e melanose mucocutânea. A pigmentação ocorre maioritariamente na mucosa oral e área circundante e surge pelos 2 anos de idade. São lesões hipercrômicas de coloração que varia entre azul e negro, sem relevo e com diâmetro inferior a 5mm. Podem afectar também mãos e pés e não estão associadas a transformação maligna.

A doença de Whipple é uma infecção sistémica rara que afecta maioritariamente o intestino delgado. O agente causal é a bactéria *Tropheryma whipplei*. Os sintomas mais comuns são diarreia e perda ponderal. A hiperpigmentação da pele é uma manifestação rara mas quando ocorre surge como hiperpigmentação difusa acizentada.

Melanodermias Associadas a Malignidade

A secreção excessiva de ACTH pode ocorrer por secreção ectópica nalgumas patologias como

tumores carcinoides, pancreáticos, tumores de pequenas células do pulmão, carcinoma medular da tiroide, feocromocitoma entre outros. Este excesso de ACTH leva também a hiperpigmentação cutânea difusa semelhante à doença de Addison.

Síndrome de POEMS é uma doença multisistémica rara de origem paraneoplásica associada ao mieloma osteosclerótico, uma discrasia das células plasmocitárias. O acrónimo POEMS define as características da síndrome: polineuropatia, organomegalia, endocrinopatia, proteína M ou gamapatia monoclonal e alterações da pele. As alterações da pele constituem critérios *minor* para o diagnóstico da doença. A hiperpigmentação é a mais frequente, mas pode cursar com outras alterações como: alterações esclerodérmicas, hipertricose, acrociano-se, e alterações angiomasos.

A acroqueratose de Bazex cursa com placas descamativas simétricas na face, dorso das mãos e pés e posteriormente no tronco. As lesões evoluem de placas eritematosas com descamação fina até queratoderma intensa de tom azul violáceo. Surge especialmente na patologia maligna escamosa do tubo digestivo podendo preceder o diagnóstico um ano.

O penfigo paraneoplásico surge como estomatite intensa refractária ao tratamento. As lesões cutâneas variam desde pápulas violáceas, que deixam importante hiperpigmentação residual, a flictenas que rompem deixando extensas áreas erosivas e exsudativas. As neoplasias associadas com maior frequência são as hematológicas (Linfoma não Hodgkin) ou adenocarcinoma pulmonar.

Melanodermias Associadas a Fármacos e Metais

Diferentes agentes terapêuticos produzem hiperpigmentação como é o caso de alguns citostáticos (5-fluouracilo, bleomicina), amiodarona, psoralenos e sulfamidas. Esta hiperpigmentação pode desaparecer após suspensão do fármaco mas pode levar vários meses até resolução. As melanodermias medicamentosas são geralmente acizentadas, como é o caso da hiperpigmentação consequente à administração de amiodarona ou aminociclina. Os psoralenos são fotocumarinas que são fotossensibilizantes

que entram nalguns componentes de perfumes (exemplo do azeite de bargamota) deixando manchas de hiperpigmentação na zona da pele onde foram aplicados após exposição solar. Os metais mais frequentemente implicados nas melanodermias são o bismuto e a prata.

CONCLUSÃO

A pele é um órgão que não deve ser desvalorizado na altura da avaliação de um doente. Reflecte as alterações sistémicas, convertendo-se numa forma não invasiva de obter grande informação clínica do doente.

As melanodermias surgem frequentemente de forma indolente, associada a outro tipo de sintomatologia. Várias patologias podem estar implicadas no surgimento da hiperpigmentação cutânea. A importância de uma história clínica

detalhada juntamente com uma boa caracterização do tipo de melanodermia presente ajudamos a uma orientação correcta do doente. Na presença de um doente com melanodermia que surge no serviço de urgência é imperativo a exclusão de Doença de Addison, insuficiência hepática ou défices vitamínicos, situações que implicam uma abordagem terapêutica dirigida e atempada. ▲

Correspondência:

Sara Ventura
Medicina Interna B
Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra – Hospital Geral
Quinta dos Vales
3041-801 S. Martinho do Bispo
Coimbra
E-mail: sara.ventura@gmail.com

BIBLIOGRAFIA

- Méndez-Herrera CR, Cordoví-Rodríguez D. Síndrome POEMS: revisión de la bibliografía. Rev Neurol. 2011; 53: 44-50.
- Homan M, Dolenc Stra'ar Z, Orel R. Peutz-Jeghers syndrome. A case report. Acta Dermatoven APA. 2005; 14 (1).
- Oliveira L, Gorrão R, Ramos de Deus J. Doença de Whipple. J Port Gastrenterol. 2010; 17 (2).
- Turrión Merino L, Hermosa Zarza E, García de la Vega MU, Muñoz Zato E. Manifestaciones cutáneas de enfermedades sistémicas, endocrínicas y paraneoplásicas. Medicine. 2014; 11(47): 2783-90.
- Wolff K, Johnson RA, Saavedra AP. Fitzpatrick's Color Atlas and Synopsis of Clinical Dermatology, 7edition.