

Um Caso de Facomatose Pigmentoqueratósica

Aline Guimarães Grana¹, Caroline Chirano¹, Louise Makarem Oliveira², Julia Pedrosa Fernandes³, Luciana Mendes⁴

¹Médica Residente/Resident, Dermatology, Serviço de Dermatologia do Hospital Universitário Getúlio Vargas, Universidade Federal do Amazonas, Manaus, Brasil

²Acadêmica da Universidade Federal do Amazonas, Manaus, Brasil

³Médica Especialista em Endocrinologia e Metabologia, Manaus, Brasil.

⁴Médica Especialista em Dermatologia. Preceptora e Chefe da Residência de Dermatologia do Serviço de Dermatologia do Hospital Universitário Getúlio Vargas, Universidade Federal do Amazonas, Manaus, Brasil

RESUMO – A facomatose pigmentoqueratósica é uma rara variante da síndrome do nevo epidérmico. Esta doença caracteriza-se pela associação de nevo epidérmico com diferenciação sebácea, nevos *spilus* e anomalias extracutâneas que envolvem sistemas nervoso central, esquelético e renal. Neste relato, discutimos o caso de uma paciente que apresentava desde o nascimento nevo sebáceo extenso na região cefálica, seguindo as linhas de Blaschko, e múltiplos nevos melanocíticos no hemicorpo direito, bem como alterações esqueléticas decorrentes de raquitismo hipofosfatêmico. Ressaltamos a importância de se reconhecer a síndrome do nevo epidérmico e suas diferentes formas de apresentação, bem como manifestações cutâneas associadas a doenças osteometabólicas.

PALAVRAS-CHAVE – Mutação; Neoplasias da Pele/genética; Nevo Pigmentado.

Phacomatosis Pigmentokeratotic: A Case Report

ABSTRACT – Phacomatosis pigmentokeratotic is a rare variant of the epidermal nevus syndrome, characterized by the association of a nevus sebaceous with nevus *spilus* and extracutaneous manifestations, which often involve the central nervous system, the skeleton or the kidneys.

We report a patient who presented a congenital extensive nevus sebaceous in the head following the Blaschko lines, multiple speckled lentiginous nevus in the right hemibody, and skeleton abnormalities due to hypophosphatemic rickets. We emphasize the importance of understanding the epidermal nevus syndrome and its different clinical presentations, namely its extracutaneous manifestations, and we call the attention to cutaneous signs related to osteometabolic disorders.

KEYWORDS – Mutation; Nevus, Pigmented; Skin Neoplasms/genetics.

INTRODUÇÃO

A facomatose pigmentoqueratósica é uma variante rara da síndrome do nevo epidérmico, caracterizada pela associação de nevo epidérmico com diferenciação sebácea, nevos *spilus* e anomalias extracutâneas e que envolve os sistemas nervoso central, esquelético e renal. No caso exposto, a paciente apresentava desde o nascimento nevo sebáceo extenso na região cefálica, seguindo as linhas de Blaschko, e múltiplos nevos melanocíticos no hemicorpo direito, bem como alterações esqueléticas decorrentes do raquitismo hipofosfatêmico.

CASO CLÍNICO

Paciente do sexo feminino, sete anos de idade, apresentando desde o nascimento múltiplas máculas e pápulas melanocíticas de tamanhos variados (1-8 mm) na hemiface direita, parte superior do tórax e membro superior direito terminando na linha média. Além dessas lesões, a paciente possuía na região temporo-parietal direita e seguindo as linhas de Blaschko uma placa amarelo-acastanhada extensa com limites nítidos de superfície verrucosa com alopecia, sobre a qual existiam as mesmas lesões melanocíticas (Fig.s 1 e 2). Apresentava ainda pápulas queratósicas

Correspondência: Aline Guimarães Grana
Alameda Cosme Ferreira, N. 7311, T2/301
Aleixo. Manaus, AM. Brasil
CEP: 89082-230
E-mail: aline.grana@gmail.com
DOI: <https://dx.doi.org/10.29021/spdv.77.1.1005>

Recebido/Received
09 Novembro/November 2018
Aceite/Accepted
20 Janeiro/January 2019

Caso Clínico



Figura 1 - Nevos spilus moteados seguindo as linhas de Blaschko e afetando apenas o hemitórax direito. Placa queratósica alopecica sugestiva de nevo sebáceo acometendo região temporoparietal D^o com nevos melanocíticos salpicados no seu interior.

castanho-escuros com disposição linear na região cervical direita, também de distribuição Blaschkoide. O exame histopatológico de uma das lesões melanocíticas e da placa do couro cabeludo, confirmou as hipóteses de nevo spilus e de nevo sebáceo, respectivamente.

Além das alterações cutâneas, a paciente, cujo

desenvolvimento neuropsicomotor era normal, apresentava baixa estatura para idade, dor osteoarticular e alterações ósseas (arqueamento posterior da tíbia e fíbula bilateral). Os exames laboratoriais revelaram elevação da fosfatase alcalina (976U/L) redução do fósforo sérico (2,07 mg/dL) com cálcio ionizado normal (1,2 mmol/L) assim como a paratormona (18 pg/mL), diminuição na taxa de reabsorção tubular de fosfato (53%) e hiperfosfatúria (374 mg/dL). Em concordância com os achados laboratoriais, a radiografia de ossos longos revelou osteopenia difusa e defeito cortical fibroso (Fig. 3), sendo a paciente diagnosticada pela endocrinologia com raquitismo hipofosfatêmico, para o qual foram prescritos calcitriol e fósforo elementar com algum benefício.

DISCUSSÃO

A síndrome do nevo epidérmico compreende a associação de nevos epidérmicos difusos e malformações extra-cutâneas. Dentre as apresentações fenotípicas conhecidas, destaca-se a facomatose pigmentoqueratósica, síndrome congênita rara, com 33 casos descritos no mundo, caracterizada pela presença de nevo epidérmico com diferenciação sebácea disposto ao longo das linhas de Blaschko, nevus spilus e anomalias neurológicas, esqueléticas e/ou renais.¹ No caso relatado, a paciente apresenta desde o nascimento nevo epidérmico extenso e múltiplos nevos melanocíticos distribuídos no hemitórax direito, assim como

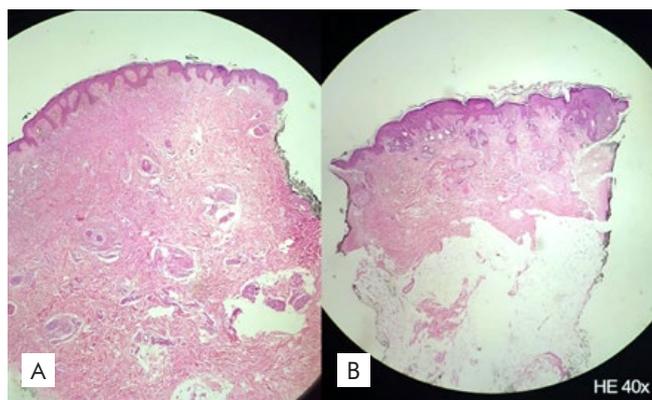


Figura 2 - (A) Exame histopatológico de nevo de spilus revelando hiperqueratose com acantose. (B) Exame histopatológico de placa amarelado-acastanhada localizada em couro cabeludo, evidenciando hiperqueratose com papilomatose e acantose, além de aumento da quantidade de glândulas sebáceas, compatível com hipótese de nevo sebáceo (H&E, 40x).

Caso Clínico



Figura 3 - Radiografia de membros inferiores: osteopenia difusa e arqueamento posterior da tíbia e fíbula bilateral. Lesão osteolítica ovalada na metáfise proximal da tíbia esquerda com esclerose óssea circunjacente, medindo cerca de 2,5 cm (defeito cortical fibroso).

alterações esqueléticas decorrentes do raquitismo hipofosfatêmico. Sabe-se que essa síndrome é ocasionada devido a mutações pós-zigóticas na via RAS-MAPK (*mitogen activated protein kinase pathway*), a qual regula processos de diferenciação, crescimento e morte celular. A facomatose pigmentoqueratósica é considerada uma RASopatia expressa em forma de mosaicismos cutâneos. O gene mais afetado nesta condição é o *HRAS*, apesar de existirem relatos na literatura com alterações no *BRAF*.^{2,3} Acredita-se que a mutação ocorra durante a embriogênese, nas células multipotentes do ectoderma que dão origem tanto aos queratinócitos quanto aos melanócitos, justificando a presença dos dois componentes como nevo sebáceo e o nevo *spilus*.⁴

Há um risco importante para associação a patologia neoplásica, bem como para transformação maligna dos nevos, destacando-se neste contexto o carcinoma basocelular originado de até 0,8%⁵ dos nevos sebáceos, ou ainda os melanomas provenientes de um nevo *spilus*.⁶⁻⁸ Outros

tumores associados são triquilemoma e siringocistadenoma papilífero.^{1,2,9} Quanto ao raquitismo hipofosfatêmico, sabe-se que a mutação na via *HRAS* aumenta a expressão da proteína FGF-23, um fator hiperfosfatúrico que é secretado pelos osteócitos e que passa a ser secretado anormalmente pelos nevos. Este fator reduz a reabsorção do fosfato pelos túbulos renais, ocasionando hiperfosfatúria e, consequentemente, hipofosfatemia, o que leva à mineralização óssea defeituosa.^{10,11} Os pacientes cursam então com raquitismo, deformidades nos membros inferiores, dores ósseas e metabolismo alterado da vitamina D.^{8,12,13} O caso apresentado reafirma a importância de se reconhecerem os nevos epidérmicos extensos como marcadores potenciais de alterações extracutâneas, incluindo as doenças osteometabólicas, bem como reitera a necessidade do acompanhamento a longo prazo das lesões de pele, dado seu potencial evolutivo maligno.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

Suporte financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

Confidencialidade dos dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de doentes.

Consentimento do Doente: Obtido consentimento do tutor legal.

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship.

Confidentiality of data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

Patient consent: Guardian consent obtained.

Proveniência e revisão por pares: Não comissionado; revisão externa por pares

Provenance and peer review: Not commissioned; externally peer reviewed

REFERÊNCIAS

1. Loh S, Lew B, Sim W. A case of phacomatosis pigmentokeratotic associated with multiple basal cell carcinomas. *Am J Dermatopathol.* 2018; 40:131-5. doi: 10.1097/DAD.0000000000001012.
2. Ayala D, Ramón M, Martín J, Jordá E. Atypical phacomatosis pigmentokeratotic as the expression of a mosaic RASopathy with the BRAF-Glu586Lys mutation. *Actas Dermo-Sifiliogr.* 2016; 107:344-6. doi: 10.1016/j.ad.2015.07.017.
3. Martin R, Arefi M, Splitt M, Redford L, Moss C, Rajan N. Phacomatosis pigmentokeratotic and precocious puberty associated with HRAS mutation. *Br J Dermatol.* 2017;178:289-91. doi: 10.1016/j.ad.2015.07.017.

Caso Clínico

- Pereira FB, Cuzzi T. Carcinoma basocelular, estruturas crisálides, oncogenes e nevo sebáceo: algumas considerações. *Surg Cosmet Dermatol*. 2012; 4:97-9.
- Jennings L, Cummins R, Murphy G, Gulmann C, O'Kane M. HRAS mutation in phacomatosis pigmentokeratotic without extracutaneous disease. *Clin Exp Dermatol*. 2017; 42:791-2.
- Om A, Cathey S, Gathings R, Hudspeth M, Lee J, Marzolf S et al. Phacomatosis pigmentokeratotic: a mosaic rasopathy with malignant potential. *Pediatr Dermatol*. 2017;34:352-5. doi: 10.1111/pde.13119.
- Borghini M, Kochi C, Longui C, Coates V. Raquitismo Hipofosfatêmico Associado A Síndrome Do Nevo Epidérmico Com Fgf-23 Normal. 10 Congresso Brasileiro Pediátrico de Endocrinologia e Metabologia [Internet]. Brasília; 2013. [consultado Jan 2018] Disponível em: <http://anais.sbp.com.br/trabalhos-de-congressos-da-sbp/10-congresso-brasileiro-peditrico-e-endocrinologia-e-metabologia/0134-raquitismo-hipofosfatemico-associado-a-sindrome-do.pdf>
- Martinez-Menchon T, Mahiques Santos L, Vilata Correll J, Febrer Bosch I, Fortea Baixauli J. Phacomatosis pigmentokeratotic: a 20-year follow-up with malignant degeneration of both nevus components. *Pediatr Dermatol*. 2005;22:44-7. doi: 10.1111/j.1525-1470.2005.22110.x.
- Bruno CB, Cordeiro FN, Soares FE, Takano GH, Mendes LS. Aspectos dermatoscópicos do siringocistoadenoma papilífero associado a nevo sebáceo. *An Bras Dermatol*. 2011; 86:1213-6.
- Carey D, Drezner M, Hamdan J, Mange M, Ahmad M, Mubarak S, et al. Hypophosphatemic rickets/osteomalacia in linear sebaceous nevus syndrome: A variant of tumor-induced osteomalacia. *J Pediatr*. 1986; 109:994-1000.
- Aschinberg L, Solomon L, Zeis P, Justice P, Rosenthal I. Vitamin D-resistant rickets associated with epidermal nevus syndrome: Demonstration of a phosphaturic substance in the dermal lesions. *J Pediatr*. 1977;91:56-60.
- Mesquita Barros J. O osso como órgão endócrino [Dissertação de Mestrado]. Porto: Universidade do Porto; 2011.
- Shimada T, Hasegawa H, Yamazaki Y, Muto T, Hino R, Takeuchi Y, et al. FGF-23 is a potent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis. *J Bone Miner Res*. 2003;19:429-35.