

## MUCINOSSES CUTÂNEAS PRIMÁRIAS – REVISÃO CLÍNICO-PATOLÓGICA

João Alves<sup>1</sup>, Diogo Matos<sup>2</sup>, Manuela Capitão-Mor<sup>3</sup>, Elvira Bártolo<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Interno do 3.º ano da Formação Específica em Dermatovenereologia/Resident Dermatology and Venereology

<sup>2</sup>Interno do 5.º ano da Formação Específica em Dermatovenereologia/Resident Dermatology and Venereology

<sup>3</sup>Chefe de Serviço de Dermatovenereologia/Consultant Chief Dermatology and Venereology  
Serviço de Dermatovenereologia, Hospital Garcia de Orta, Almada, Portugal

**RESUMO – Introdução:** As mucinoses cutâneas são doenças raras, caracterizadas pela deposição excessiva de mucina na pele. Podem ser primárias ou secundárias e associarem-se a paraproteinémia, diabetes mellitus, doenças tiroideias ou auto-imunes. O objectivo deste estudo consistiu em rever e caracterizar as diferentes mucinoses cutâneas primárias diagnosticadas no nosso Serviço visando facilitar o seu reconhecimento clínico e patológico. **Material e Métodos:** Realizou-se estudo retrospectivo dos exames histopatológicos dos doentes com diagnóstico de mucinose primária, no período compreendido entre Janeiro de 2000 e Dezembro de 2012. Foram avaliados dados demográficos, clínicos e histológicos e realizada revisão da literatura. **Resultados:** Foram diagnosticados 15 casos de mucinoses em 8 mulheres e 7 homens. As mucinoses diagnosticadas foram: líquen mixedematoso (7/15), mucinose eritematosa reticular (3/15), escleredema (3/15) e mixedema pré-tibial (2/15). Dentro da primeira distinguiram-se as formas papulosa discreta (3/7), mucinose papular acral persistente (2/7), nodular (1/7) e atípica (1/7). Encontrou-se associação com hipertireoidismo (nos casos de mixedema pré-tibial) e cirrose biliar primária, hepatite auto-imune e mieloma múltiplo (em 2 dos casos de escleredema). **Conclusões:** O número limitado de casos diagnosticados explica-se pela raridade destas condições. Com base nos resultados obtidos realizou-se revisão anátomo-clínica com especial ênfase para o tipo de lesão, distribuição e evolução, assim como a presença ou ausência de manifestações sistémicas ou associações patológicas. Em relação à histopatologia os dados fundamentais para o diagnóstico diferencial são o padrão de distribuição da mucina, grau de proliferação fibroblástica, morfologia das fibras de colagénio, número de fibras elásticas e presença ou ausência de fibrose.

**PALAVRAS-CHAVE** – Mucinoses cutâneas; Mucina; Azul de Alcian; Fibroblastos; Fibras de Colagénio.

## PRIMARY CUTANEOUS MUCINOSSES - A CLINICOPATHOLOGICAL REVIEW

**ABSTRACT – Introduction:** The cutaneous mucinoses are rare disorders in which an abnormal amount of mucin accumulates in the skin. They may be primary or secondary and associated conditions include paraproteinemia, diabetes mellitus, thyroid and autoimmune diseases. In order to favor its clinical and pathological recognition, the primary cutaneous mucinoses diagnosed in our department are reviewed and characterized. **Material and methods:** A retrospective study from January 2000 to December 2012 of patients with primary cutaneous mucinoses was performed. The demographic, clinical and histopathological features were evaluated and a review of the literature was performed. **Results:** Fifteen cases were diagnosed in 8 women and 7 men. The mucinoses that have been found were lichen myxedematosus (7/15), reticular erythematous mucinosis (3/15), scleredema (3/15) and pretibial myxedema (2/15). Within the first, it was distinguished the discrete papular form (3/7) acral persistent papular mucinosis (2/7), nodular (1/7) and atypical form (1/7). An association was found with hyperthyroidism (in cases of pretibial myxedema) and primary biliary cirrhosis, autoimmune hepatitis and multiple myeloma (in 2 cases of scleredema). **Conclusions:** The limited number of cases is explained by the rarity of these conditions. Based on the results, an anatomical and clinical review was performed with a focus on the type, distribution and evolution of cutaneous lesions, well as the presence or absence of any systemic manifestations or pathological associations. Histologically, for the differential diagnosis, the most important features are the distribution of mucin, the degree of fibroblast proliferation, morphology of collagen fibers, the number of elastic fibers and the presence or absence of fibrosis.

## Artigo Original

**KEY-WORDS** – Mucinoses, follicular/pathology; Mucins; Alcian blue; Fibroblasts.

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

*No conflicts of interest.*

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

*No sponsorship or scholarship granted.*

**Direito à privacidade e consentimento escrito / Privacy policy and informed consent:** Os autores declaram que pediram consentimento ao doente para usar as imagens no artigo. *The authors declare that the patient gave written informed consent for the use of its photos in this article.*

Recebido/Received - Julho/July 2013; Aceite/Accepted – Setembro/September 2013

*Por decisão dos autores, este artigo não foi redigido de acordo com os termos do novo Acordo Ortográfico.*

### Correspondência:

Dr. João Alves

Serviço de Dermatologia e Venereologia

Hospital Garcia de Orta, Almada

Av. Torrado da Silva

2801-951, Almada, Portugal

E-mail: alves.joaovitor@gmail.com

### INTRODUÇÃO

As mucinoses cutâneas são um grupo heterogénio de doenças raras resultantes da deposição focal ou difusa de mucina na pele. A etiopatogenia permanece desconhecida sendo, no entanto, reconhecidas importantes associações patológicas com a diabetes mellitus, paraproteinémias, doenças tiroideias ou autoimunes<sup>1</sup>. A mucina é produzida pelos fibroblastos dérmicos e é constituída por uma mistura de ácidos glicosaminoglicanos que incluem sulfato de dermatano, sulfato de condroitina e ácido hialurónico, sendo este último o elemento mais importante. É uma substância gelatinosa com grande capacidade de absorção, tendo papel no equilíbrio hidroelectrolítico da pele<sup>2</sup>. As mucinoses cutâneas são classificadas em primárias ou secundárias. Nas primeiras, a deposição de mucina é a característica histopatológica principal sendo responsável pelas lesões clínicas. Nas mucinoses secundárias, a deposição de mucina representa um achado associado a características patológicas mais importantes. São exemplos destas últimas, dermatoses como lúpus eritematoso, esclerodermia, dermatomiosite ou granuloma anular. De acordo com os mecanismos patológicos associados, as mucinoses cutâneas primárias podem ainda ser classificadas em degenerativo-inflamatórias ou hamartomas-neoplásicas. As primeiras subdividem-se, de

acordo com a localização da mucina, em dérmicas ou foliculares<sup>1,2</sup>.

Para o diagnóstico diferencial das mucinoses primárias é essencial a caracterização clínica, complementada por exame histopatológico. Em relação à primeira, é importante esclarecer o tipo de lesão, a sua distribuição e evolução, assim como a presença ou ausência de manifestações sistémicas ou associações patológicas. No que concerne à histopatologia, é essencial recorrer a colorações especiais como o azul de Alcian (pH 2,5) ou ferro coloidal para identificação da mucina. Pode ainda revelar-se metacromasia com o azul de toluidina. Na grande maioria das mucinoses, os fibroblastos encontram-se permanentemente activos, podendo ser identificados como células de aspecto estrelado com vesículas secretórias intracitoplasmáticas<sup>3</sup>. Para o diagnóstico diferencial entre as várias mucinoses é ainda importante avaliar o padrão de distribuição de mucina, o grau de proliferação fibroblástica, a morfologia das fibras de colagénio, o número de fibras elásticas (através da coloração com Orceina-Giemsa) e a presença ou ausência de fibrose (Tabela 1).

O objectivo principal deste estudo consistiu em rever e caracterizar as mucinoses cutâneas primárias diagnosticadas no nosso Serviço de modo a facilitar o seu reconhecimento clínico e patológico.

**Tabela 1 - Características histopatológicas distintivas das mucinoses cutâneas primárias diagnosticadas.**

	LÍQUEN MIXEDEMATOSO	REM	ESCLEREDEMA	MIXEDEMA
Mucina	Derme superior	Derme superior	Difuso	Perivascular/perifolicular
Proliferação fibroblástica	Variável	Ausente	Ausente	Ausente
Fibrose	Ausente	Ausente	Presente	Ausente
Fibras elásticas	Sem alterações	Diminuídas	Diminuídas	Diminuídas

REM – Mucinose eritematosa reticular.

## MATERIAL E MÉTODOS

Procedeu-se a estudo retrospectivo e descritivo dos exames histopatológicos dos doentes com diagnóstico de mucinose cutânea primária do Serviço de Dermatovenereologia do Hospital Garcia de Orta, no período compreendido entre Janeiro de 2000 e Dezembro de 2012. Foram avaliados dados demográficos, clínicos e histológicos através da consulta de processos clínicos, exames histopatológicos e registo iconográfico. Decidiu-se excluir o quisto digital mucinoso pela sua maior prevalência e etiopatogenia distinta. Foi ainda realizada a revisão da literatura.

## RESULTADOS

Foram diagnosticados 15 casos de mucinoses cutâneas primárias em 8 mulheres e 7 homens com média de idades de 51 anos. As dermatoses predominaram nos membros (9/15). As mucinoses diagnosticadas foram: líquen mixedematoso (7/15), mucinose eritematosa reticular (3/15), escleredema (3/15) e mixedema pré-tibial (2/15). A primeira foi identificada exclusivamente em mulheres, distinguindo-se as formas papulosa discreta (3/7), mucinose papular acral persistente (2/7), nodular (1/7) e atípica (1/7). Não se associaram comorbilidades. A mucinose eritematosa reticular foi diagnosticada exclusivamente em homens sem associações patológicas relevantes. O escleredema foi diagnosticado em 2 homens e 1 mulher com média de idades de 52 anos. Foram encontradas associações patológicas com cirrose biliar primária, hepatite autoimune e mieloma múltiplo. O mixedema pré-tibial foi diagnosticado em 2 homens com hipertireoidismo associado. Os casos de mixedema pré-tibial, do ponto de vista histopatológico, foram os que cursaram com

maior deposição de mucina, verificando-se também mais alterações epidérmicas, nomeadamente hiperqueratose e papilomatose. À excepção da variante atípica não foi identificada fibrose nos casos de líquen mixedematoso, sendo a proliferação fibroblástica mínima. A característica histopatológica distintiva da mucinose eritematosa reticular foi a presença de infiltrado linfocitário predominantemente perifolicular. O escleredema distinguiu-se das restantes mucinoses pelo espessamento significativo das fibras de colagénio, claramente separadas entre si por espaços preenchidos por mucina.

## DISCUSSÃO

As mucinoses cutâneas primárias são doenças raras, de etiopatogenia desconhecida, sendo essencial para o seu reconhecimento complementar os dados clínicos com exame histopatológico. Quando se suspeita do seu diagnóstico é importante averiguar se existem manifestações sistémicas da doença ou associações patológicas como a diabetes, doenças autoimunes, doenças tiroideias ou paraproteinémias<sup>1-3</sup>. A mucina é uma substância gelatinosa, basofílica e finamente granular, fundamental para o equilíbrio hidroelectrolítico da pele. Para a sua identificação histopatológica é essencial utilizarmos colorações especiais como o azul de Alcian<sup>3</sup>. A associação da clínica com os dados histopatológicos facilita o diagnóstico diferencial entre as diversas mucinoses e outras dermatoses mais comuns. O tratamento não é consensual sendo instituído de acordo com a mucinose diagnosticada, sintomatologia ou associação patológica encontrada. O prognóstico é também variável de acordo com a mucinose identificada, sendo favorável para a mucinose eritematosa reticular, mixedema pré-tibial e para a maioria dos casos de líquen mixedematoso, e geralmente desfavorável para o escleredema e escleromixedema<sup>1-4</sup>.

## Artigo Original

### Escleromixedema

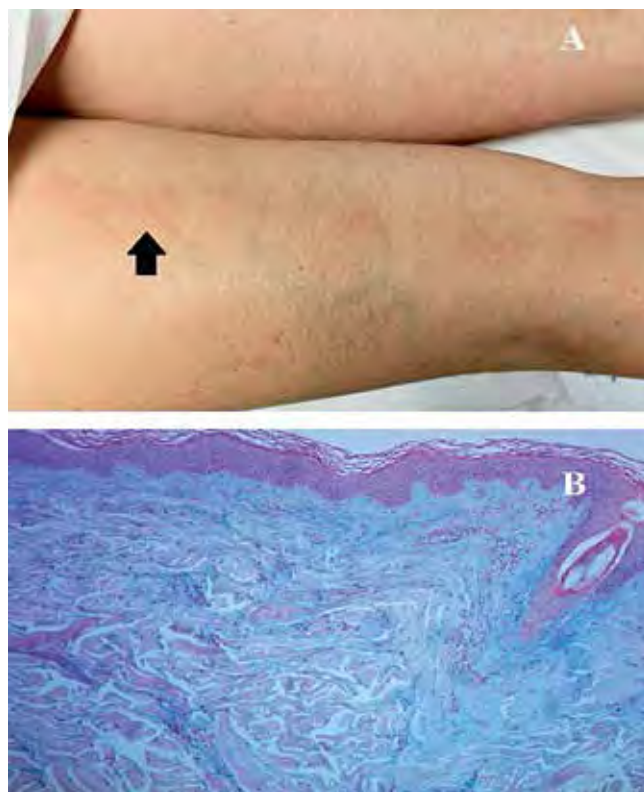
Apesar de não ter sido diagnosticado nenhum caso no nosso Serviço, pela sua importância, papel no diagnóstico diferencial com outras mucinoses (nomeadamente com líquen mixedematoso) e potencial gravidade, é descrita brevemente neste estudo. Trata-se de dermatose crónica idiopática rara, caracterizada por numerosas pápulas firmes, dispersas pelo tegumento cutâneo (tipicamente de envolvimento simétrico das mãos, antebraços, cabeça e pescoço) associadas a áreas de endurecimento cutâneo<sup>5,6</sup>. O aspecto esclerodermóide é típico na região da glabella, com formação de pregas e fendas que em casos graves podem originar fácies leonina<sup>2</sup>. Para além de diversas manifestações sistémicas (musculares, neurológicas, pulmonares, renais e cardiovasculares), o escleromixedema é quase invariavelmente associado a paraproteinémia<sup>2,4,5</sup>. A maioria associa-se a gamapatia monoclonal IgG de cadeias leves. Em 10% dos casos evolui para mieloma múltiplo<sup>2-5</sup>. Histopatologicamente é caracterizado por uma tríade: deposição difusa de mucina na porção superior e média da derme reticular; proliferação marcada de fibroblastos irregulares e fibrose<sup>2,3</sup>. Diversos tratamentos foram já descritos, a maioria com resultados desapontantes<sup>5,6</sup>.

### Líquén mixedematoso

Por definição, ao contrário do escleromixedema, trata-se de doença exclusivamente cutânea, sem manifestações sistémicas ou associações patológicas com doenças tiroideias ou paraproteinémia. No entanto, estão descritas possíveis associações com o VIH, vírus da hepatite C ou exposição a químicos como o L-triptofano<sup>2</sup>. Clinicamente caracteriza-se pela presença de pequenas pápulas ou nódulos localizados numa região restrita do tegumento, mais frequentemente os membros superiores ou inferiores, não se associando a endurecimento cutâneo ou esclerose<sup>2,7</sup>. Existem diversas variantes ou subtipos clínicos, das quais se salientam a forma papulosa discreta, mucinose papular acral persistente, mucinose cutânea da infância e forma nodular pura<sup>7,8</sup>. Destacam-se ainda as formas atípicas ou intermédias do líquen mixedematoso, sendo assim denominadas por partilharem características clínicas e/ou histopatológicas com o escleromixedema<sup>7</sup>. Incluem-se neste grupo os doentes com manifestações clínicas de escleromixedema sem associação com paraproteinémia ou aqueles com diagnóstico de líquen mixedematoso com manifestações sistémicas ou associação com paraproteinémia<sup>2,7</sup>.

Na nossa série predominou a forma papulosa discreta. Distingue-se pela presença de pápulas, discretamente eritematosas, dispostas simetricamente no tronco ou

membros superiores, principalmente ao nível dos braços<sup>7,8</sup>. A mucinose acral persistente ocorre predominantemente em mulheres e revela-se por pequenas pápulas translúcidas, geralmente assintomáticas, dispostas simetricamente no dorso das mãos e punhos, por vezes com extensão aos antebraços<sup>4</sup>. A mucinose cutânea da infância é um tipo bastante raro, de prognóstico indeterminado, caracterizado pelo aparecimento em crianças de pápulas de 1 a 2mm de diâmetro, agrupadas nos cotovelos, antebraços e mãos<sup>2,4</sup>. Provavelmente pela sua raridade esta variante não foi identificada neste trabalho. A forma nodular pura foi diagnosticada numa mulher de 32 anos que recorreu à nossa consulta por nódulos eritematosos, com 8 meses de evolução, com diâmetros compreendidos entre 1 a 2cm, assintomáticos, localizados exclusivamente nos membros esquerdos (Fig. 1A). A forma intermédia da doença foi diagnosticada numa mulher de 74 anos, com micropápulas dispersas



**Fig 1** - Imagens clínico-histológicas de líquen mixedematoso: **A** - Nódulos eritematosos (assinalados pela seta) na face posterior da coxa e perna esquerda em doente com variante nodular; **B** - fibras de colagénio separadas entre si pela deposição de mucina (predominantemente na derme superior) (Azul de Alcian, 40x).

e esclerose cutânea (com correspondente fibrose na histopatologia), mas sem qualquer manifestação sistêmica ou associação com paraproteinemia.

Em relação à histopatologia, no líquen mixedematoso, comparado com o escleromixedema, a proliferação fibroblástica é muito menor e a fibrose é ausente ou ligeira<sup>9</sup>. A deposição de mucina é menos difusa, ocorrendo predominantemente na derme média e superior (Fig. 1B)<sup>3</sup>. Histologicamente não é possível distinguir as referidas variantes, sendo essa divisão essencialmente clínica.

Não existem tratamentos bem definidos, sendo a atitude "wait and see" a mais consensual. Em casos raros pode ocorrer resolução espontânea. Os corticóides ou inibidores da calcineurina tópicos são os fármacos mais utilizados para alívio sintomático<sup>8</sup>.

### Mucinose eritematosa reticular

Ao contrário de outros estudos, que descrevem discreto predomínio no sexo feminino<sup>10</sup>, na nossa série a mucinose eritematosa reticular foi diagnosticada exclusivamente em homens. Geralmente é diagnosticada entre a 2.<sup>a</sup> e 4.<sup>a</sup> década de vida e caracteriza-se, clinicamente, por máculas e pápulas eritematosas, rosa-avermelhadas, por vezes confluentes, com padrão anular ou, mais frequentemente reticular, bem delimitadas, localizadas principalmente no decote ou linha média do dorso (Fig. 2), podendo eventualmente localizar-se nos quadrantes superiores do abdômen. Podem acompanhar-se de prurido e alguns referem agravamento com exposição solar (relação ainda não provada)<sup>2,11</sup>. Raramente se associa a outras patologias.

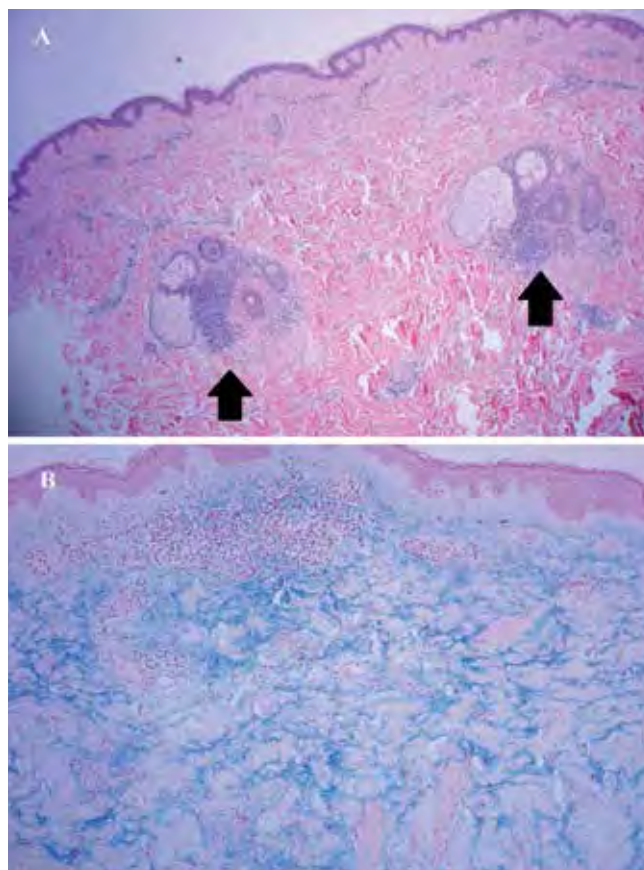


**Fig 2** - Placas eritematosas, bem delimitadas, confluentes, na área do decote em doente com mucinose eritematosa reticular.

Alguns autores sugerem que a sua presença aumenta o risco de doença tiroideia, artrite ou diabetes<sup>3</sup>.

No que concerne à histopatologia, na hematoxilina-eosina é visualizado infiltrado inflamatório dérmico, predominantemente linfocitário, perivascular ou perifolicular (Fig. 3A), associado a ectasia vascular moderada, sob epiderme normal ou fina<sup>3,11</sup>. As fibras de colagénio estão visivelmente separadas entre si, mas sem alterações morfológicas de maior. Tipicamente não há proliferação fibroblástica nem fibrose. Na Orceina-Giemsa pode ser visível fragmentação e redução das fibras elásticas. No azul de Alcian, a deposição de mucina é evidente na derme média e superior (Fig. 3B)<sup>2,3,9,11</sup>.

O diagnóstico diferencial clássico, clínico e patológico, é com lúpus eritematoso túmido. A distinção



**Fig 3** - Imagens histológicas de mucinose eritematosa reticular: **A** – discreta ectasia vascular e presença de infiltrado inflamatório, predominantemente linfocitário, perifolicular, assinalado pelas setas (H&E, 40x); **B** – deposição de mucina predominantemente na derme superior e média (Azul de Alcian, 40x).

## Artigo Original

destas duas patologias é, frequentemente, difícil ou mesmo impossível, havendo inclusivamente autores, que sugerem tratar-se de diferentes estádios da mesma doença<sup>11</sup>. A presença de infiltrado linfocitário denso é característica mais sugestiva de lúpus tímido. A imunofluorescência directa também pode ajudar no diagnóstico diferencial<sup>3</sup>.

O tratamento da mucinose eritematosa reticular com hidroxicloroquina é geralmente eficaz, observando-se resolução das lesões em 2 a 6 semanas<sup>2,3</sup>. Estão ainda descritos resultados variáveis com corticóides tópicos, tacrolimus tópico, ciclosporina oral e terapia com UVB<sup>2,3,9,11</sup>. A fototerapia com UVA ou PUVA tópico têm também sido usados com bons resultados<sup>11</sup>. Na nossa experiência obteve-se resposta completa, em poucas semanas, com a utilização da hidroxicloroquina.

### **Escleredema (escleredema adutorum de Buschke ou escleredema diabetorum)**

Trata-se de doença rara e potencialmente grave, observada mais frequentemente em jovens, caracterizada por endurecimento cutâneo, difuso e simétrico, principalmente do tronco superior, com eventual atingimento da face e orofaringe<sup>2,12</sup>.

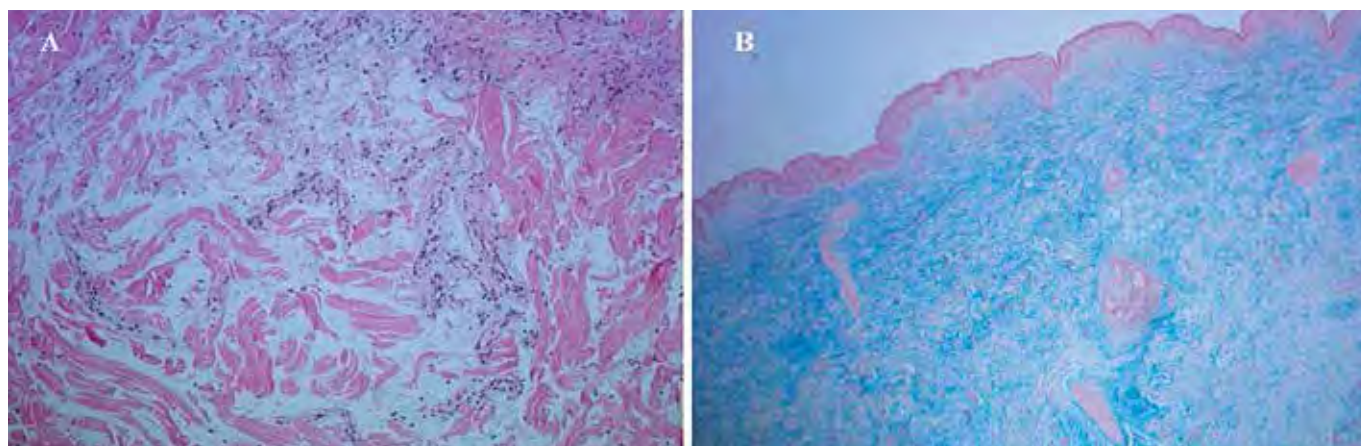
Clinicamente manifesta-se por edema duro das regiões posteriores e laterais do pescoço. A face, região anterior do pescoço, tronco superior e braços são também frequentemente envolvidos. Tipicamente a região superior do corpo é mais atingida que a inferior. A pele endurecida é brilhante ou eritematosa, por vezes hiperpigmentada ou com textura em “casca de laranja”. Em estádios avançados pode haver comprometimento da mobilidade, com limitação da abertura da boca e face inexpressiva<sup>12-14</sup>.

Classicamente, o escleredema é dividido em três tipos principais: o tipo I surge de forma aguda, mais frequentemente em crianças ou jovens do sexo feminino, semanas após infecção das vias aéreas superiores (geralmente de etiologia estreptocócica), tendo resolução espontânea em 6 meses a 2 anos. Raramente é persistente ou recidivante. Pode cursar com pródromos caracterizado por mal-estar geral, astenia, mialgias e artralguas. Mais raramente, é precedida de outro tipo de dermatoses como, eritema transitório, erupções anulares ou urticariformes e dermatografismo<sup>2,12</sup>. O tipo II tem início mais insidioso, não se associa a infecção precedente, é persistente e progressivo e, muitas vezes, associado a gamapatia monoclonal (geralmente IgG e raramente mieloma múltiplo)<sup>2,13</sup>. O tipo III é mais frequentemente diagnosticado em homens obesos com diabetes mellitus insulino-tratada em fase avançada. À

semelhança do tipo II é persistente e progressivo. Em todos os tipos pode haver manifestações sistémicas como disfagia, disartria, serosite, parotidite, hepatoesplenomegália ou atingimento ocular, cardíaco, músculo-esquelético, renal ou pulmonar<sup>12-14</sup>. Estão também descritas associações com outras neoplasias como mieloma múltiplo, insulinooma ou cancro vesical, bem como doenças reumatológicas ou auto-imunes como artrite reumatóide, síndrome de Sjögren, sarcoidose ou hiperparatiroidismo primário<sup>2,12-14</sup>.

O primeiro caso desta série ocorreu num homem de 61 anos com mieloma múltiplo associado a edema duro dos membros, face e língua, com dificuldade na linguagem, deglutição e movimentos cervicais e cintura escapulo-umeral. Realizou terapêutica com corticóides, talidomida e posteriormente melfalano, acabando por morrer 4 semanas após o diagnóstico. O 2.º caso é uma mulher de 65 anos, com hepatite autoimune e cirrose biliar primária, seguida em consulta por endurecimento progressivo do tronco superior e pescoço com 7 anos de evolução. Realizou tratamento com corticoterapia tópica e sistémica complementada com exercícios de fisioterapia, tendo-se obtido estabilização da doença. O último caso trata-se de homem com 30 anos com endurecimento simétrico e progressivo dos braços com 2 anos de evolução. Tinha ainda queixas de xerofthalmia e poliartalgias simétricas, de ritmo inflamatório, predominantemente a nível dos ombros, joelhos e tornozelos. Foi ainda diagnosticado um episódio de uveíte pela oftalmologia. Os exames laboratoriais revelaram ANA e Anti-SSA positivos. A cintigrafia das glândulas salivares é compatível com síndrome de Sjögren. O endurecimento estabilizou desde há 3 meses, decidindo-se protelar terapêutica até diagnóstico definitivo de S. Sjögren e eventual terapêutica dirigida.

Histopatologicamente são características distintivas o aumento significativo da derme (com anormal localização das glândulas sudoríparas écrinas no 1/3 superior ou na 1/2 da derme reticular) à custa dum espessamento das fibras de colagénio (Fig. 4A) que se encontram claramente separadas entre si por espaços brancos (fenestração dérmica)<sup>3,9</sup>. Com o azul de Alcian identifica-se a mucina preenchendo os referidos espaços, principalmente nas fases iniciais da doença (Fig. 4B). Até 1/3 dos casos esta não é identificada, sendo necessário repetir a biópsia para esta característica se tornar evidente. Pode haver atrofia da epiderme ou ausência de alterações relevantes. Por vezes identifica-se ligeiro infiltrado inflamatório crónico na derme superficial, com aumento dos mastócitos. Pode ainda constatar-se diminuição das fibras elásticas com métodos de coloração adequados



**Fig 4** - Imagens histológicas de escleredema; **A** – fibras de colagénio espessadas e claramente separadas entre si (H&E, 100x); **B** – deposição difusa de mucina preenchendo os espaços que separam as fibras de colagénio (Azul de Alcian, 40x).

(como a orceína-giemsá). Ao contrário do escleromixedema não há proliferação fibroblástica<sup>2,3,9</sup>.

Classicamente, o diagnóstico diferencial é com esclerodermia. A ausência de fenómeno de Raynaud, esclerose acral, calcificações, telangiectasias ou discromia são dados clínicos importantes para excluir este diagnóstico. Histologicamente, na esclerodermia, a esclerose dérmica é difusa (não fenestrada) e os anexos cutâneos estão ausentes ou atróficos<sup>3</sup>. O tratamento depende do tipo de escleredema diagnosticado, da extensão e gravidade, presença de manifestações sistémicas ou associações patológicas. É limitado, baseando-se, sobretudo em pequenas séries ou casos clínicos isolados. Terapêuticas mais agressivas devem ser limitadas a casos graves e debilitantes. No escleredema tipo I, anteriormente preconizava-se o uso de penicilina tendo em conta a possível etiologia estreptocócica<sup>15</sup>. Como a maioria dos casos são autolimitados, neste momento reserva-se apenas tratamento para doentes com manifestações sistémicas ou dermatose extensa<sup>2</sup>. A resolução do escleredema associado a paraproteinémia ou diabetes é rara, não existindo tratamento específico dirigido. É de salientar que o controlo da glicémia não influencia a progressão da doença. Têm sido publicados resultados contraditórios com o uso de corticoides tópicos ou sistémicos, fototerapia (PUVA ou UVA), ciclosporina, ciclofosfamida ou metotrexato, isolados ou em combinação<sup>12-15</sup>.

### Mixedema pré-tibial

Também denominado dermatopatia tiroideia ou de Graves, o mixedema pré-tibial ocorre em 3 a 5% dos casos de hipertiroidismo, mais frequentemente

na doença de Graves, relacionando-se também com exoftalmia e hipocratismo digital<sup>3</sup>. Pode surgir após tratamento da doença de Graves. Caracteriza-se pela presença de nódulos ou placas firmes, assimétricas, cor de pele ou eritemato-acastanhadas, tipicamente com aberturas foliculares salientes, responsáveis por textura tipo “casca de laranja”, localizadas na face antero-lateral das pernas (Fig. 5A)<sup>16-17</sup>. Os pés e dedos podem também ser afectados. Mais raramente as placas localizam-se nos braços, ombros, face e pescoço. Nestes locais o seu aparecimento pode ser relacionado com traumatismos prévios (pelo mesmo motivo podem aparecer em cicatrizes ou sobre enxertos cutâneos). Podem ainda associar-se a hipertricose ou hiperhidrose local<sup>2,3</sup>. Lesões pequenas são, maioritariamente, assintomáticas ou discretamente pruriginosas, enquanto que lesões maiores cursam com sintomatologia dolorosa. Excepcionalmente, os doentes não têm alterações tiroideias concomitantes. Nestes casos a dermatose associa-se mais frequentemente a estase venosa<sup>2,3,16,17</sup>.

Perante dermatose típica, em doente com hipertiroidismo, o diagnóstico clínico é relativamente simples, prescindindo-se de exame histológico. Por este motivo se explica o pequeno número de casos identificados na nossa série.

Na histopatologia, ao contrário de outras mucinoses, podem ser identificadas alterações epidérmicas, como hiperqueratose, acantose ou papilomatose (Fig. 5B). A deposição de mucina é predominantemente perivascular ou perifolicular, localizando-se principalmente na derme média ou inferior. Este depósito pode ser significativo e separar claramente as fibras de colagénio

## Artigo Original



**Fig 5** - Imagens clínicas e histológicas de mixedema pré-tibial: **A** - placa eritematosa, com aberturas foliculares proeminentes, localizada na face antero-lateral da perna associada a hipocratismo digital; **B** - discreta acantose e papilomatose da epiderme com aumento significativo da dimensão da derme (H&E, 40x); **C** - significativa deposição de mucina de forma difusa na derme (Azul de Alcian, 40x).

dérmicas (Fig. 5C). Não se constata proliferação fibroblástica ou fibrose e as fibras elásticas podem encontrar-se fragmentadas e diminuídas<sup>3,9</sup>.

O mixedema pré-tibial pode ser uma mucinose autolimitada. O período de involução depende da gravidade, podendo, eventualmente, permanecer durante anos. O tratamento do hipertiroidismo geralmente não melhora a dermatose (podendo até estar na sua origem). A corticoterapia tópica em oclusão ou em injeção intralesional são as terapêuticas mais utilizadas e eficazes<sup>2,16,17</sup>. Nos nossos casos obteve-se excelente resposta com utilização de corticoterapia intralesional.

### CONCLUSÕES

As mucinoses cutâneas primárias são doenças raras, de diagnóstico clínico e histopatológico desafiante.

Para o seu correcto e atempado reconhecimento é fundamental descrever o tipo de lesão, a sua distribuição e evolução, identificando ainda eventuais manifestações sistémicas ou associações patológicas. Na nossa série foram encontradas associações com hipertiroidismo (nos casos de mixedema pré-tibial) e cirrose biliar primária, hepatite autoimune e mieloma múltiplo (em 2 dos casos de escleredema). O exame histopatológico, recorrendo a colorações específicas para identificação da mucina, é essencial para o diagnóstico definitivo, sendo importante para a distinção das diversas mucinoses avaliar: o padrão de distribuição da mucina, grau de proliferação fibroblástica, morfologia das fibras de colagénio, número de fibras elásticas e presença ou ausência de fibrose. Pretende-se assim facilitar o diagnóstico clínico e histopatológico destas dermatoses, aumentando o índice de suspeição diagnóstica e reconhecimento histológico.



### BIBLIOGRAFIA

1. Rongioletti F, Rebora A. Cutaneous mucinosis. *Ann Dermatol Venereol* 1993; 120: 75-87.
2. Bologna J, Jorizzo J, Schaffer J. Mucinoses. In: *Dermatology*. Amsterdam: Elsevier Saunders; 2012.p. 687-98.
3. Calonje E, Brenn T, Lazar A, Mckee P. The mucinoses. In: *McKee's Pathology of the Skin with clinical correlations*. Amsterdam:Elsevier Saunders; 2012.p. 571-83
4. Rongioletti F, Rebora A. Updated classification of popular mucinosis, lichen myxedematosus, and scleromyxedema. *J Am Acad Dermatol*. 2001; 44: 273-81.
5. Heymann WR. Scleromyxedema. *J Am Acad Dermatol*. 2007; 57: 890-1.
6. Cokonis Georgakis CD, Falasca G, Georgakis A, Heymann WR. Scleromyxedema. *Clin Dermatol*. 2006; 24: 493-7.
7. Rongioletti F. Lichen myxedematosus (papular mucinosis): new concepts and perspectives for an old disease. *Semin Cutan Med Surg*. 2006; 25: 100-4.
8. Rongioletti F, Zaccaria E, Cozzani E et al. Treatment of localized lichen myxedematosus of discrete type with tacrolimus ointment. *J Am Acad Dermatol*. 2008; 58: 530-2.
9. Weedon D. Cutaneous mucinoses. In: *Skin pathology*. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2002.p. 406-17.
10. Lotti T, Benci M, Lorusso B. Reticular erythematous mucinosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 1994; 3: 63-6.
11. Thareja S, Paghdal K, Lien MH, Fenske NA. Reticular erythematous mucinosis – a review. *Int J Dermatol*. 2012; 51: 903-9.
12. Tate BJ, Kelly JW, Rotstein H. Scleredema of Buschke: a report of seven cases. *Australas J Dermatol*. 1996; 37: 139-42.
13. Bowen AR, Smith L, Zone JJ. Scleredema adultorum of Buschke treated with radiation. *Arch Dermatol*. 2003; 139: 780-84.
14. Manchanda Y, Das S, Sharma VK, Srivastava DN. Scleredema associated with carcinoma of the gall bladder. *Br J Dermatol*. 2005; 152: 1373-4.
15. Krasagakis K, Hettmannsperger U, Trautmann C, Tebbe B, Garbe C. Persistent scleredema of Buschke in a diabetic: improvement with high-dose penicillin. *Br J Dermatol*. 1996; 134: 597-8.
16. Cannavo SP, Borgia F, Vaccaro M, Guarneri F, Magliolo E, Guarneri B. Pretibial myxoedema associated with Hashimoto's thyroiditis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2002; 625-7.
17. Marconi B, Brandozzi G, Galeazzi A, Campanati A, Simonetti O, Santinelli A, et al. A case of pretibial myxoedema associated to ectopic secreting thyroid nodule on thyroglossal duct residue. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008; 22: 620-1.