

DEFICIÊNCIA DE PROLIDASE – UMA CAUSA RARA DE ÚLCERAS DE PERNA EM IDADE PEDIÁTRICA

Maria João Cruz¹, Alberto Mota^{2*}, Teresa Baudrier³, Elisa Silva⁴, Catarina Eloy⁵, Filomena Azevedo⁶

¹Interna do Internato Complementar de Dermatologia e Venereologia/Resident, Dermatology and Venereology

²Assistente Hospitalar Graduado de Dermatologia e Venereologia/Consultant, Dermatology and Venereology

³Chefe de Serviço de Dermatologia e Venereologia/Consultant Chief, Dermatology and Venereology

⁴Interna do Internato Complementar de Pediatria/Resident, Pediatric Department

⁵Interna do Internato Complementar de Anatomia Patológica/Resident, Pathology Department

Hospital de São João, EPE Porto, Portugal

⁶Directora do Serviço de Dermatologia e Venereologia/Head, Dermatology and Venereology Department

*Faculdade de Medicina, Universidade do Porto/Faculty of Medicine, Oporto University, Portugal

RESUMO – A deficiência de prolidase (DP) é uma condição rara, autossómica recessiva, que resulta de uma mutação no gene da prolidase (PEPD), localizado no cromossoma 19. A deficiência desta enzima diminui a reciclagem de prolina e, consequentemente, a síntese de colagénio. Este defeito pode ser assintomático ou estar associado a manifestações clínicas, tais como úlceras crónicas dos membros inferiores, infecções recorrentes, hepato-esplenomegalia, oligofrenia e fácies evocativa, as quais surgem habitualmente em idade pediátrica. Os autores descrevem o caso de uma criança de 14 anos de idade, com o diagnóstico de deficiência de prolidase, enviado à consulta de Dermatologia Pediátrica pelo aparecimento de úlcera na região maleolar lateral do pé esquerdo. Foi realizado desbridamento cirúrgico e encetada a aplicação diária de manipulado de glicina e prolina (ambas a 5%) em vaselina purificada, tendo-se observado a cicatrização da lesão ao fim de 1 mês.

PALAVRAS-CHAVE – Deficiência de Prolidase; Úlcera de Perna.

PROLIDASE DEFICIENCY – A RARE CAUSE OF LEG ULCERS IN PEDIATRIC AGE

ABSTRACT – Prolidase deficiency is a rare, autosomal recessive disease resulting from a mutation of the prolidase gene (PEPD) located on chromosome 19. The deficiency of this enzyme impairs proline recycling and consequently the synthesis of collagen. This defect may be asymptomatic or associated with different clinical manifestations, being the most frequently reported chronic skin ulcers, recurrent infections, hepatosplenomegaly, mental retardation and a characteristic facies, which commonly emerge during pediatric age. The authors describe a case of a 14-year-old boy with the diagnosis of prolidase deficiency, who was sent to the department of Pediatric Dermatology due to the appearance of an ulcer in the external maleolar region of the left foot. Surgical debridement was performed and he started treatment with 5% glycine and 5% proline ointment. Complete healing one month later was observed.

KEY-WORDS – Dipeptidases, Deficiency; Leg Ulcer.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.
No conflicts of interest.

Caso Clínico

Correspondência:

Dr.ª Maria João Cruz

Serviço de Dermatologia e Venereologia,
Hospital São João, E.P.E.

Alameda Prof. Hernâni Monteiro

4200-390 Porto, Portugal

Tel.: 00351 225512193

E-mail: mjmc@live.com.pt

INTRODUÇÃO

Descrita pela primeira vez por *Goodman et al* em 1968, a deficiência de prolidase (DP) é uma condição metabólica rara, autossómica recessiva, que resulta de uma mutação no gene da prolidase (*PEPD*), localizado no cromossoma 19¹⁻³. A sua prevalência permanece desconhecida, encontrando-se na literatura, até à data, apenas cerca de 70 artigos que descrevem casos esporádicos^{4,5}.

A prolidase é uma das várias enzimas que quebram as ligações entre os iminodipéptidos, resultantes da degradação do colagénio, em aminoácidos que ficam novamente disponíveis para serem reutilizados na síntese de colagénio. Esta enzima cliva especificamente dipéptidos com prolina ou hidroxiprolina na extremidade C-terminal da cadeia polipeptídica. Assim, a deficiência desta enzima traduz-se num aumento da excreção urinária de dipéptidos, denominada iminopéptidúria, e consequentemente numa diminuição da reciclagem de prolina, a qual leva, em última instância, ao comprometimento da síntese de colagénio e da cicatrização das feridas⁵⁻⁸.

Doentes com este défice enzimático podem ser assintomáticos ou apresentar uma ampla variedade de sinais e sintomas, uma vez que o colagénio é o componente estrutural de vários tecidos no organismo. As características clínicas mais frequentemente observadas são úlceras crónicas, infecções recorrentes, hepato-esplenomegalia, debilidade mental e fácies evocativa que, apesar de poderem ser identificadas em qualquer altura da vida, surgem habitualmente antes da puberdade^{1,5,6}.

O diagnóstico desta patologia baseia-se na diminuição da actividade da prolidase, determinada através do seu doseamento nos eritrócitos ou fibroblastos, e no aumento da excreção urinária de iminopéptidos, estabelecida através de electroforese urinária^{1,2,5,8}.

CASO CLÍNICO

Os autores descrevem o caso de uma criança de 14 anos de idade, com o diagnóstico de deficiência de prolidase desde os 4, confirmado pela redução da actividade desta enzima nos eritrócitos e níveis aumentados de iminopéptidos na urina (Tabela 1). Dos antecedentes pessoais destacavam-se infecções respiratórias recorrentes e dificuldade de aprendizagem. Não havia história de consanguinidade dos progenitores nem antecedentes familiares de relevo.

Tabela 1 - Doseamento de iminopéptidos na urina

URINA	RESULTADO
Hidroxiprolina total	530 $\mu\text{mol}/\text{mmol}$ (N 19-106)
Prolina total	4735 $\mu\text{mol}/\text{mmol}$ (N 48-420)
Prolina/Hidroxiprolina	8,9 (N < 1,28)

O doente foi enviado à consulta de Dermatologia Pediátrica pelo aparecimento de lesões eritematosas descamativas, pruriginosas, em ambas as regiões maleolares, com meses de evolução, uma das quais culminou na formação de uma úlcera ovalada, com tecido de granulação proeminente e formação de crosta à periferia (Fig. 1). No restante exame físico destacava-se hepato-esplenomegalia, baixa estatura e fácies característica, com nariz em sela, hipertelorismo e prognatismo (Fig. 2). O exame histológico da biópsia do bordo da lesão mostrou a presença de ulceração, com proliferação fibroblástica e infiltrado inflamatório, sem alterações específicas (Fig. 3). No momento da biópsia procedeu-se ao desbridamento cirúrgico da úlcera e iniciou tratamento com manipulado de glicina e prolina, ambas a 5% em

Caso Clínico



Fig. 1 - Aspecto clínico da lesão que motivou a consulta de Dermatologia Pediátrica.

vaselina purificada. Observou-se cicatrização da úlcera ao fim de um mês de tratamento (Fig. 4). Após 2 anos de seguimento, salienta-se o aparecimento esporádico de lesões de tipo eczema, dispersas pelo terço inferior de ambos os membros inferiores, as quais cedem parcialmente à aplicação do manipulado.

DISCUSSÃO

Apesar dos doentes com deficiência de prolidase poderem apresentar uma ampla variedade de manifestações clínicas, as mais frequentes são as dermatológicas, observadas em 90% dos doentes, que podem variar entre lesões do tipo eczema até às úlceras crónicas, estas últimas diagnosticadas em cerca de 50% dos casos.² A maioria dos artigos descreve os membros inferiores como a localização preferencial das úlceras, sendo raros os que reportam úlceras com localização nas extremidades superiores⁹.

As úlceras que surgem neste contexto caracterizam-se por possuírem bordos irregulares, proeminente tecido de granulação e exsudado purulento. A cicatrização é habitualmente lenta, difícil e as recorrências são frequentes. A infecção secundária é a complicação mais comum, no entanto, tal como se observa em úlceras de outras etiologias, o carcinoma espinocelular



Fig. 2 - Baixa estatura e fácies característica (nariz em sela, hipertelorismo e prognatismo).

Caso Clínico

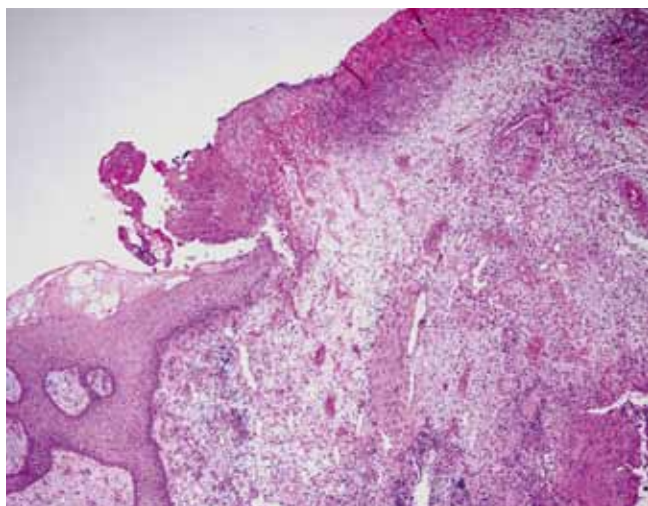


Fig. 3 - O exame histológico mostrou ulceração, com proliferação fibroblástica e infiltrado inflamatório, sem alterações específicas.



Fig. 4 - Cicatrização da úlcera ao fim de um mês de tratamento; no entanto, são evidentes lesões tipo eczema.

deve ser um diagnóstico a ter em consideração em úlceras de longa duração, a denominada úlcera de Marjolin^{10,11}.

Vários tratamentos tópicos, sistêmicos e cirúrgicos têm sido tentados com resultados variáveis (Tabela 2).

Tabela 2 - Opções terapêuticas

Tratamento tópico
Polimixina
Gentamicina
Bacitracina
Colistina
Permanganato de potássio
Hormona de crescimento
Prolina 5% vas.
Prolina e glicina 5% vas.

Tratamento sistêmico
Dapsona
Hormona de crescimento
Transfusão sanguínea (eritrócitos)
Sulfato de zinco e vitamina C
Manganésio e vitamina C
Prolina, manganésio e vitamina C

Tratamento cirúrgico
Desbridamento
Enxerto autólogo de pele parcial
Amputação

A antibioterapia tópica (gentamicina, polimixina, colistina, bacitracina) tem sido sugerida como eficaz no controle da infecção localizada, no entanto, deve ser utilizada com cautela, uma vez que a maioria destes tópicos têm elevado poder sensibilizante¹². A progressão da infecção para os tecidos circundantes requer a instituição de antibioterapia sistémica¹³. Um número crescente de publicações tem referido a eficácia do manipulado de glicina e prolina a 5% em vaselina na cicatrização das lesões cutâneas. Embora não existam estudos comparativos que o confirmem, este manipulado parece ter uma eficácia superior ao utilizado anteriormente, constituído apenas por prolina a 5%^{14,15}. Terapêuticas sistêmicas, tais como dapsona, hormona de crescimento (tópica e oral), transfusões sanguíneas, combinação de vitamina C e manganésio, com ou sem prolina, associação de sulfato de zinco e vitamina C, têm sido referidas esporadicamente como tratamentos eficazes^{1,5,6,12,13}. As opções cirúrgicas são mais raramente reportadas, mas as mais bem sucedidas aparentam ser o desbridamento, o enxerto autólogo de pele parcial e, em último recurso, a amputação^{9,5,13}.

Em conclusão, a DP é uma genodermatose que, apesar de incomum, deve ser sempre considerada no

diagnóstico diferencial de úlceras de perna que surgem na infância ou adolescência. A raridade desta patologia dificulta a execução de estudos aleatorizados, prospectivos e controlados, os quais permitiriam o estabelecimento de *guidelines* orientadores da abordagem terapêutica destas úlceras. No entanto, o nosso caso reforça a ideia de que a aplicação de glicina e prolina tópicas parece proporcionar um benefício clínico significativo das manifestações cutâneas inflamatórias e ulceradas.

REFERÊNCIAS

1. Berardesca E, Fideli D, Bellosta M, Dyne KM, Zanaboni G, Cetta G. Blood transfusions in the therapy of a case of prolidase deficiency. *Br J Dermatol.* 1992;126:193-5.
2. Der Kaloustian VM, Freij BJ, Kurban AK. Prolidase deficiency: an inborn error of metabolism with major dermatological manifestations. *Dermatologica.* 1982;164:293-304.
3. Lupi A, Tenni R, Rossi A, Cetta G, Forlino A. Human prolidase and prolidase deficiency: an overview on the characterization of the enzyme involved in proline recycling and on the effects of its mutations. *Amino Acids.* 2008;35:739-52.
4. Bissonnette R, Friedmann D, Giroux JM, Dolenga M, Hechtman P, Der Kaloustian VM, et al. Prolidase deficiency: a multisystemic hereditary disorder. *J Am Acad Dermatol.* 1993;29:818-21.
5. Trent JT, Kirsner RS. Leg ulcers secondary to prolidase deficiency. *Adv Skin Wound Care.* 2004;17:468-72.
6. Monafó V, Marseglia GL, Maghnie M, Dyne KM, Cetta G. Transient beneficial effect of GH replacement therapy and topical GH application on skin ulcers in a boy with prolidase deficiency. *Pediatr Dermatol.* 2000;17:227-30.
7. Dunn R, Dolianitis C. Prolidase deficiency: the use of topical proline for treatment of leg ulcers. *Australas J Dermatol.* 2008;49(4):237-8.
8. Mitsubuchi H, Nakamura K, Matsumoto S, Endo F. Inborn errors of proline metabolism. *J Nutr.* 2008;138:2016S-2020S.
9. Milligan A, Graham-Brown RA, Burns DA, Anderson I. Prolidase deficiency: a case report and literature review. *Br J Dermatol.* 1989;121:405-9.
10. Dyne K, Zanaboni G, Bertazzoni M, Cetta G, Viglio S, Lupi A, et al. Mild, late-onset prolidase deficiency: another Italian case. *Br J Dermatol.* 2001;144:635-6.
11. Fimiani M, Rubegni P, de Aloe G, Bilenchi R, Andreassi L. Squamous cell carcinoma of the leg in a patient with prolidase deficiency. *Br J Dermatol.* 1999;140:362-3.
12. Arata J, Hatakenaka K, Oono T. Effect of topical application of glycine and proline on recalcitrant leg ulcers of prolidase deficiency. *Arch Dermatol.* 1986;122:626-7.
13. Ogata A, Tanaka S, Tomoda T, Murayama E, Endo F, Kikuchi I. Autosomal recessive prolidase deficiency. Three patients with recalcitrant ulcers. *Arch Dermatol.* 1981;117:689-97.
14. Jemec GB, Moe AT. Topical treatment of skin ulcers in prolidase deficiency. *Pediatr Dermatol.* 1996;13:58-60.
15. García MP, Escolano MA, Segura P, Melgares ML. Effective therapy with a glycine-proline ointment in a patient with recurrent ulcers from prolidase deficiency. *Farm Hosp.* 2006;30:304-8.