

Líquen amiloidótico: uma manifestação de amiloidose cutânea primária localizada

Lichen amyloidosis: a manifestation of primary localized cutaneous amyloidosis

Gabriela Tamanini Adames ¹, Caroline Rocha ²,
Sandro Simão Correa Filho ³, João Ricardo Moreira ⁴

Resumo

O líquen amiloide (LA) é a forma mais comum de amiloidose cutânea primária localizada (PLCA), e caracteriza-se por pápulas hemisféricas, isoladas ou tipicamente dispostas em “rosário”. No LA, as lesões, geralmente numerosas e estão mais frequentemente localizadas nas pernas, sobretudo no seu terço inferior, mas pode acometer também extremidades superiores e tronco. O prurido é intenso na maioria das vezes, de modo a provocar também liquenificação secundária e até lesões acrômicas. Se há regressão espontânea do LA, esta ocorre geralmente depois de décadas de sua manifestação inicial. Neste estudo, relatamos o caso de uma paciente de sexo feminino, 46 anos, residente em Porto Alegre/RS, tabagista, que iniciou com pápulas hiperocrômicas muito pruriginosas e xerose cutânea em ambas as pernas há 14 anos, piorando com o tempo, e negando tratamento prévio. A biópsia da lesão revelou depósitos globulares eosinofílicos na derme papilar, junto a melanófagos, apoptose de queratinócitos e esclerose da derme subjacente - achados compatíveis com o LA. Iniciou-se tratamento via oral com Hidroxizina 25mg/1cp/dia à noite e tratamento tópico com Betametasona 0,1%, Ureia 15% e Ácido Acetil Salicílico (AAS) 2% duas vezes ao dia e intercalado com emoliente. Como a lesão manteve-se inalterada após quatro meses, aumentou-se a percentagem de AAS para 5% com oclusão com plástico à noite, ocorrendo melhora sintomática. Não existe tratamento específico para remoção dos depósitos de amiloide, contudo, o prurido, assim como as lesões papulosas, pode ser tratado com corticosteroides potentes e emolientes, por exemplo. Embora seu manejo não seja ainda totalmente satisfatório, é pertinente a investigação de novos tratamentos a fim de garantir melhora na qualidade de vida destes pacientes.

Palavras chave: Lesões de pele; líquen amiloidótico; amiloidose cutânea primária localizada.

1. Médica graduada pela Faculdade Federal do Rio Grande do Sul

2. Médica graduada pela Universidade Católica de Brasília

3. Médico graduado pela Universidade Regional de Blumenau

4. Acadêmico de medicina da Universidade Católica de Pelotas

E-mail do primeiro autor: gabiadames@hotmail.com

Recebido em 23/10/2013

Aceito, após revisão, em 25/11/2013

Abstract

The lichen amyloidosis (LA) is the most common form of primary localized cutaneous amyloidosis (PLCA), and is characterized by papules hemispherical typically isolated and placed in a "rosary." In LA, injuries, usually numerous and are most often located in the legs, especially in its lower third, but can also affect the upper extremities and trunk. Pruritus is most often intense, as to cause also secondary and lichenification to achromatic lesions. If there is spontaneous regression of LA, this usually occurs decades after its initial manifestation. In this study, we report the case of a female patient, aged 46, resident in Porto Alegre / RS, smoker, which started with hyperchromic papules very itchy and xerosis in both legs for 14 years, getting worse with time, and denying pretreatment. The biopsy revealed eosinophilic globular deposits in the papillary dermis, along with melanophages, apoptosis of keratinocytes and sclerosis of the underlying dermis - findings consistent with the LA. Treatment was started with oral hydroxyzine 25mg/1cp/dia evening and topical treatment with Betamethasone 0.1% Urea 15% and acetylsalicylic acid (ASA) 2% twice a day and merged with emollient. As the lesion was unchanged after four months increased the percentage 5% ASA for occlusion with plastic night, symptomatic improvement occurred. There is no specific treatment for removal of amyloid deposits, however, itching, and papular lesions, may be treated with potent corticosteroids and emollients, for example. Although its handling is not yet fully satisfactory, it is pertinent to investigate new treatments to ensure improved quality of life of these patients

Key words: Skin lesions; lichen Amyloidosis; primary localized cutaneous amyloidosis.

Introdução

O líquen amiloide ou *lichen amyloidosis* (LA) é a forma mais comum de amiloidose cutânea primária localizada ou *primary localized cutaneous amyloidosis* (PLCA), e caracteriza-se por pápulas hemisféricas, isoladas ou tipicamente dispostas em "rosário".¹ No LA, as lesões, geralmente numerosas, formam placas mais ou menos extensas e estão mais frequentemente localizadas nas pernas, sobretudo no seu terço inferior, mas o LA pode acometer também

extremidades superiores e tronco.

Nestas lesões, o prurido é intenso na maioria das vezes, de modo a provocar também liquenificação secundária - lesões acrômicas podem estar presentes.^{1,2}

Se há regressão espontânea do LA, esta ocorre geralmente depois de décadas de sua manifestação inicial.¹

Assim, neste trabalho, relatamos o caso de uma paciente que apresentou melhora sintomática deste tipo de PLCA após tratamento tópico e via oral.

Relato do caso

Paciente feminina, 46 anos, residente em Porto Alegre/RS, tabagista, iniciou com pápulas hiperocrômicas muito pruriginosas em ambas as pernas há 14 anos, relatando piora com o passar do tempo, e negando tratamento prévio. Também apresentava xerose cutânea, comum em idosos (figura 1).

Foi realizada a biópsia da lesão e análise conforme o método de coloração Hematoxilina-Eosina (HE), onde verificou-se depósitos globulares eosinofílicos na derme papilar junto a melanóforos, apoptose de queratinócitos e esclerose da derme subjacente (figura 2). Estes achados são compatíveis com LA.



Figura 1: pápulas hiperocrômicas localizadas em membros inferiores.



Figura 2: pápulas hiperocrômicas e xerose cutânea localizada em membros inferiores.

Resultados

Após a biópsia, iniciou-se tratamento via oral com Hidroxizina 25mg/1 comprimido/dia à noite combinado com tratamento tópico com Betametasona 0,1%, Ureia 15% e Ácido Acetil Salicílico (AAS) 2% duas vezes ao dia e intercalado com emoliente. Após quatro meses de tratamento, a lesão manteve-se inalterada. Então, aumentou-se a percentagem de AAS para 5%, recomendando-se oclusão com plástico à noite. Ocorreu, assim, melhora sintomática.

Discussão

As amiloidoses são depósitos na pele ou em outros órgãos de uma proteína anormal, resultante da união de polissacarídeo com globulina. A substância amiloide é predominantemente, contendo também hidratos de carbono, principalmente glicose, galactose e glucosamina. A microscopia eletrônica revela que a substância amiloide é composta por fibrilas longas, não ramificadas, que se dispõem isoladamente ou em feixes. São reconhecidas 18 proteínas fibrilares de

Líquen amiloidótico: amiloidose cutânea primária localizada

amiloidose e suas proteínas precursoras. As proteínas precursoras são proteínas solúveis que sofrem modificações que produzem sua agregação e polimerização, transformando-se em fibrilas que se depositam extracelularmente como amiloide. Provavelmente inúmeros fatores atuam neste processo de fibrilização das proteínas precursoras, inclusive mutações genéticas.²

A amiloidose pode ser de dois tipos: 1º sistêmico, quando o depósito de substância amiloide ocorre em vários sistemas orgânicos; ou, 2º localizado, quando os depósitos ocorrem em órgãos isolados². A partir de 1971, quando Glenner e colaboradores conseguiram um modelo bioquímico de substância amiloide, criando experimentalmente fibrilas amiloides a partir da proteína de Bence-Jones, muitas descobertas têm sido publicadas nesta área da patologia humana.³

No caso das amiloidoses localizadas, as de particular interesse dermatológico são: 1º, as PLCA, que compreendem a PLCA maculosa, a PLCA maculo-papulosa e a PLCA papulosa ou líquenóide ou LA; e 2º, as amiloidoses cutâneas secundárias localizadas, que se constituem em depósitos de amiloide secundários a várias lesões dermatológicas. Estudos imunológicos demonstram a presença de IgG e frações do complemento C1, C3 e C4 na substância amiloide, porém, a análise de fibrila isolada não demonstra qualquer desses elementos.²

As amiloidoses têm uma prevalência mundial, mas são mais comumente observadas em países do sudeste asiático - incluindo Singapura, Taiwan e Tailândia - com o LA parecendo ser mais comum nos países de descendência chinesa - o LA, forma relativamente rara dentre as PLCA, usualmente ocorre em pessoas de meia-idade e de origem oriental.^{4,5}

Em relação à patogenia das PLCA, estas estão associadas a depósitos de amiloide na pele aparentemente normal, sem associação com depósitos em órgãos internos, e são pouco conhecidas. Entre as causas das amiloidoses cutâneas localizadas, especula-se a participação de múltiplos fatores, tais como atrito, predisposição genética e, até mesmo, vírus, como o Epstein-Barr.^{2,4}

A doença dermatológica pruriginosa crônica PLCA tem etiologia desconhecida. Mutações genéticas em casos de PLCA familiar foram mapeadas para o receptor oncostatina-M β , uma subunidade do receptor interleucina (IL)-3 - o IL-31 tem sido implicado na patogênese da dermatite atópica.⁶ Apesar de ser uma doença geneticamente heterogênea, estudos mostram que a amiloidose cutânea primária ou *primary cutaneous amyloidosis* (PCA) pode ser causada por mutações em dois genes biologicamente associados ao receptor citocina localizados no cromossomo 5.⁶ A PLCA familiar ou genética é uma desordem

Líquen amiloidótico: amiloidose cutânea primária localizada

autossômica dominante associada a prurido crônico e depósito de filamentos de queratina epidérmica associado a material amiloide na derme. A PLCA familiar foi mapeada ao cromossoma 5p13.1–q11.2, e uma análise genética identificou mutações no gene OSMR – OSMR- β - em três famílias.⁷

Também, a PCA tem sido associada à paquioníquia congênita, à disqueratose congênita e à queratodermia palmoplantar familiar. Em outro estudo com 29 indivíduos afetados pela PCA familiar, sugeriu-se uma relação com um locus no cromossomo 1q23. Entretanto, ambas PLCA macular e LA familiar são raras e incluem famílias com síndrome de Sipple, além de também serem associadas a desordens autoimunes do tecido conjuntivo (esclerodermia, lúpus eritematoso sistêmico, dermatomiosite) e cirrose biliar primária. Em uma série de pacientes com esclerodermia, 9% apresentavam hiperpigmentação de dorso superior em associação com depósitos dérmicos que coravam positivamente para anticorpos antiqueratina. Em um dos pacientes, havia lesões escassas de LA em áreas nas quais a temperatura cutânea é elevada (como o trajeto de veias superficiais), sugerindo que a formação de fibrila amiloide depende da temperatura *in vivo*. Admite-se que depósitos de substância amiloide na pele decorram de lesões epidérmicas focais com degeneração dos tonofilamentos, seguindo-se de apoptose dos queratinócitos com transformação das

massas filamentosas dos queratinócitos em material amiloide que se deposita na derme papilar.^{2,4}

No caso da LA, o quadro clínico caracteriza-se por pápulas hemisféricas, córneas, às vezes isoladas, outras vezes tipicamente dispostas em “Rosário” (forma moniliforme), que estão frequentemente localizadas nas pernas, sobretudo no terço inferior, mas que podem acometer extremidades superiores e o tronco. O prurido intenso na maioria dos casos pode provocar também liquenificação secundária. Lesõesacrômicas podem ou não estar presentes. Pode ocorrer regressão espontânea do LA, entretanto, geralmente após décadas do seu início.¹

Quanto à histopatologia da PLCA, sua característica patognomônica é o encontro de depósitos amiloides na pele. No LA, os depósitos ocorrem também na derme papilar, porém, são mais intensos e se acompanham de acantose e hiperqueratose - os depósitos podem expandir as papilas e deslocar as cristas epidérmicas alongadas lateralmente. Ainda que a substância amiloide possa ser visualizada à coloração de HE, existem colorações específicas que facilitam a observação, como o “vermelho congo”, o “vermelho sirius” e a “violeta de genciana”. Também é possível a detecção de substância amiloide nas PCA por meio de anticorpos antiqueratina.^{2,4}

O diagnóstico diferencial primário para o LA inclui o líquen simples crônico (LSC) e o

Líquen amiloidótico: amiloidose cutânea primária localizada

líquen plano hipertrófico (LP). Ambos são caracterizados por placas crônicas, pruriginosas, com localização usual nas pernas. Histologicamente, ambos apresentam hiperqueratose, acantose e um leve a moderado infiltrado inflamatório linfo-histiocítico, mas sem depósitos amiloides. No LSC, a liquenificação é proeminente; no LP hipertrófico, as lesões podem ter tom violáceo; ao exame histopatológico, observa-se infiltrado liquenoide com degeneração vacuolar. Mucinose papular, mixedema pretibial, prurigo nodular/simplex, penfigoide nodular, líquen rubro moniliforme e epidermólise bolhosa pruriginosa também podem ser consideradas no diagnóstico diferencial.⁴

No entanto, o tratamento das PLCA tem resultado pouco satisfatório. Em lesões localizadas, pode-se tentar o emprego de pomadas corticosteroides em apósito oclusivo com plástico ou infiltrações intralesionais de corticosteroides. Há relato do uso de fototerapia PUVA e UVB, bem como melhoras com Acitretin $5\text{mg}/\text{kg}^{-1}/\text{dia}^{-1}$.²

Embora não exista tratamento específico que seja capaz de remover os depósitos de amiloide, lesões cutâneas de LA extensas podem ser tratadas com sucesso com Etreinato. O tratamento deve ser direcionado a fim de interromper o ciclo prurido-coçadura-prurido geralmente presente. Fricção crônica, arranhões e atrito com toalhas ou escovas de

náilon, por exemplo, podem servir como fatores precipitantes ou agravantes.^{1,4}

Corticosteróides tópicos potentes são úteis, em particular nos casos leves de LA, e seu uso sob oclusão ou em combinação com agentes queratolíticos, como o AAS, pode trazer benefícios. Pode-se limitar o acesso aos locais acometidos com o uso de curativos hidrocolóides ou gazes impregnadas com óxido de zinco por semanas a meses, mas as taxas de recorrências podem ser altas. Um experimento com dimetil-sulfóxido tópico (DMSO) solução a 50% ou 100% em 25 pacientes mostrou pouco efeito benéfico. Com base em casos relatados, inibidores tópicos da calcineurina também podem ser utilizados com papel coadjuvante.⁴

Um estudo que comparou a eficácia dos corticosteróides tópicos com a fototerapia UVB ou PUVA em pacientes com LA constatou que o prurido e a aspereza melhoraram nos locais tratados com ambas as formas de fototerapia - a PUVA se mostrou melhor na redução do prurido. Também, a dermoabrasão mostrou-se muito benéfica envolvendo os membros: epiderme e parte da derme papilar com parte do amiloide foram removidas, permitindo a ocorrência de reepitelização a partir das estruturas anexiais. Neste caso, após mais de cinco anos de seguimento, houve significativa melhora dos sintomas do LA, sem recorrências. Hipopigmentação e hiperpigmentação pós-inflamatória ocorreram, mas regrediram com o

passar do tempo. Além disto, retinoides orais, como o Etretinato $1\text{mg}/\text{kg}^{-1}/\text{dia}^{-1}$, promoveram a melhora do prurido e resultaram em aplainamento das lesões - Acitretin $0,5\text{mg}/\text{kg}^{-1}/\text{dia}^{-1}$ produz resultados similares com algum clareamento da hiperpigmentação associada - em estudo preliminar, a Ciclofosfamida em baixa dose ($50\text{mg}/\text{dia}$) se mostrou efetiva na redução do prurido e das pápulas no LA. No entanto, os efeitos colaterais destas medicações sistêmicas devem ser considerados em relação aos possíveis benefícios.⁴

Em outra pesquisa, dentre as várias modalidades terapêuticas com sucesso variável, o mais encorajador efeito foi observado com o uso tópico de DMSO: obtiveram-se resultados altamente positivos em casos de PLCA macular e LA durante um período curto de tratamento com concentrações entre 10 e 100% - desaparecimento do prurido em uma semana e notável achatamento das lesões papulosas entre duas e 16 semanas. Entretanto, os exames histopatológicos não revelaram nenhuma diminuição de depósitos amilóides.⁸

Outro caso de sucesso na terapia do LA foi o uso do laser ablativo fracionado (YAG *Laser treatment*). Assim, estratégias futuras para o tratamento de amiloidose incluem depleção do componente amiloide P via complexos com o agente experimental R-1[6-R-2-carboxipirrolidina-1-il]-6-oxo-hexanoil]pirrolidina-2-ácido carboxílico (CPHPC) e imunoterapia para promover a

remoção do amiloide usando anticorpos específicos.^{4,9}

Conclusão

Devido ao LA constituir uma queixa frequente e de grande desconforto, principalmente pelo prurido, o médico deve estar atento para este diagnóstico. Não há na literatura, até o momento, um manejo totalmente satisfatório desta patologia. O mesmo foi relatado em nosso caso clínico, em que observou-se melhora apenas sintomática das lesões na paciente após o uso de tratamento sistêmico com Hidroxizina $25\text{mg}/1\text{cp}/\text{dia}$ à noite e tratamento tópico com Betametasona 0,1%, Ureia 15% e AAS 2% - com posterior aumento para AAS 5% - com oclusão plástica à noite e intercalando com emoliente. Por este motivo, concordamos ser necessária uma investigação de novos tratamentos, a fim de garantir uma melhora na qualidade de vida do paciente portador de LA.

Referências

1. Botelho MG, Azulay DR. Doenças metabólicas e histiocíticas de interesse dermatológico. Amiloidoses. In: Azulay RD, Azulay DR, Azulay-Abulafia L. Dermatologia. 5ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008. p. 476-505.
2. Sampaio SAP, Rivitti EA. Amiloidoses. In: Sampaio SAP, Rivitti EA. Dermatologia. 3ª ed. São Paulo: Artes Médicas; 2008. p. 895-90.

3. Rabello FE. Amiloidose cutânea genuína (1955-1980). *An Bras Dermatol* 1981; 56(3):175-7.
4. Rongioletti F, Rebora A. Amiloidoses. In: *Bolgogna JL, Jorizzo JL, Rapin RP. Dermatologia*. 2ª ed. Rio de Janeiro: Campus-Elsevier; 2010. p. 611- 632.
5. Weissbluth MI, Simões Pires AM, Müller LFB, Bakos L. Líquen amilóide disseminado com lesões auriculares. *An Bras Dermatol* 1987; 62(1):49-52.
6. Lin MW, et al. Novel IL31RA gene mutation and ancestral OSMR mutant allele in familial primary cutaneous amyloidosis. *Eur J Hum Genet* 2010; 18(1):26-32.
7. Arita K, et al. Oncostatin M receptor-beta mutations underlie familial primary localized cutaneous amyloidosis. *Am J Hum Genet* 2008; 82(1):73-80.
8. Krishna A, Nath B, Dhir GG, Kumari R, Budhiraja V, Singh K. Study on epidemiology of cutaneous amyloidosis in northern India and effectiveness of dimethylsulphoxide in cutaneous amyloidosis. *Indian Dermatol Online J*. 2012; 3(3):182-6.
9. Anitha B, Mysore V. Lichen Amyloidosis: Novel Treatment with Fractional Ablative 2,940 nm Erbium: YAG Laser Treatment. *J Cutan Aesthet Surg* 2012; 5(2):141-3.