

AMILOIDOSE MACULOSA

JOSÉ MATILDES, L. GARCIA E SILVA

Serviço de Dermatologia e Venereologia. Hospital de Santa Maria. Lisboa.

RESUMO

Foram estudados 9 casos de amiloidose maculosa. Oito dos doentes eram do sexo feminino. Todos tinham manchas hiperpigmentadas pruriginosas, a maioria localizadas na região interescapular, ocasionalmente estendendo-se para outras áreas do tronco, pescoço, membros superiores e face. Histologicamente havia alongamento das cristas interpapilares, alargamento das papilas dérmicas e depósitos de substância amorfa, eosinófila, corando pelo vermelho do Congo, nas papilas dérmicas. Nem sempre foi observada birrefringência sob luz polarizada, provavelmente em virtude da escassez dos depósitos. A incontinência pigmentar foi constante. Não foram detectadas outras doenças ou envolvimento de outros órgãos por substância amilóide. Os doentes queixavam-se de prurido e da aparência inestética, que o tratamento sintomático só parcialmente melhorou.

SUMMARY

Macular amyloidosis

Nine cases of cutaneous macular amyloidosis are reported. Eight of the patients were female and the lesions were pruritic pigmented patches, mostly on the interscapular areas, occasionally extending to other areas of the trunk or even to the neck, upper limbs and face. Histologically there was elongation of the rete ridges, widening of dermal papillae and mild to moderate deposits of amorphous, eosinophilic, Congo red positive substance on the papillary dermis. Birefringence was not always observed under polarized light, probably because of the scarcity of the deposits. Pigmentary incontinence was constant. No other significant diseases or amyloid involvement of other organs could be detected. The patients were concerned with pruritus and unpleasant cosmetic appearance and symptomatic treatment only allowed for a limited improvement.

INTRODUÇÃO

Amiloidose é uma designação genérica que engloba doenças caracterizadas pela infiltração de um ou mais órgãos por substância com características tintoriais e ópticas particulares e estrutura especial constituída por matriz fibrilar formada por polipéptidos alinhados em β -pleated sheet, que derivam de precursores de natureza variada.^{1, 2}

Se em determinadas amiloidoses se conhece a etiologia, os diferentes tipos de polipéptidos e seus precursores tal não é o caso das amiloidoses exclusivamente cutâneas.

As amiloidoses cutâneas têm patogenia e expressão clínica e histológica variáveis, podendo ser diversamente classificadas.³⁻⁶ Adoptamos uma classificação que leva em conta diversos factores (Quadro 1).

A amiloidose maculosa foi descrita pela primeira vez por Palitz e Peck em 1952.⁷ A partir dessa data numerosos autores se têm debruçado sobre este assunto. Entre nós Poiares Baptista e Camacho de Freitas estudaram e publicaram quatro casos em 1975.⁸ Não há na literatura portuguesa outras referências a esta afecção que não parece rara entre nós apesar de como tal ser considerada entre europeus e norte-americanos ao contrário do que sucede em asiáticos, centro e sul-americanos e naturais do Médio Oriente.^{1, 8, 9, 10, 11} É mais frequente no sexo feminino e na vida adulta.¹⁰ As zonas do tegumento mais atingidas são o dorso, em especial

a região interescapular, mas podem também ser atingidos os membros inferiores, sobretudo nádegas, face anterior do tórax e membros superiores, por ordem decrescente de frequência.^{8, 9}

O prurido, intenso, é característico desta afecção e muitas vezes precede o aparecimento das lesões objectivas.^{1, 12} Estas são máculas acastanhadas ou castanho-acinzentadas, ovaladas, de tamanho variável, geralmente entre 2 e 8 mm de diâmetro.¹ Estas máculas muitas vezes coalescem formando largas áreas hiperpigmentadas.⁹ A localização e o padrão geralmente reticulado da pigmentação levam à suspeita clínica.^{8, 9, 13} Estas lesões não se acompanham da hiperqueratose habitual do líquen amilóide dos membros inferiores.^{1, 11, 13}

Sob o ponto de vista geral os doentes não têm queixas e nem o exame objectivo nem os exames laboratoriais revelam alterações relacionáveis com a amiloidose,^{8, 10} embora nalguns casos se tivesse verificado aumento das globulinas α_2 séricas.¹⁴

Apesar da história clínica e do exame dermatológico nos fornecerem habitualmente dados suficientes para formular o diagnóstico clínico, o diagnóstico definitivo só pode ser feito através do exame histopatológico com demonstração da substância amilóide nas lesões.¹² Algumas doenças cutâneas com expressão clínica semelhante, suscitam problemas de diagnóstico diferencial (Quadro 2).

QUADRO 1 Amiloidoses cutâneas

I. Formas exclusivamente cutâneas

A. Secundárias (reactivas) a outras doenças cutâneas como basaliomas, queratoses senis, D. de Bowen, micose fungóide, carcinomas espino-celulares, etc.

B. Primárias

1) Com depósitos de amilóide na derme papilar

- papulosas ou liquenóides
- moniliformes e em placa
- máculo-papulosas (bifásicas)
- maculosas ou pimentares
- vitiligóides ou acrominantes
- poiquilodermiformes
- bolhosas

2) Com depósitos de amilóide em toda a derme (e hipoderme)

- nodulares e tumoriformes
- nodulares atróficas
- bolhosas (?)

II Formas cutâneo-viscerais

- Pápulas, placas, nódulos, púrpura, bolhas
- Alopecia e macroglossia

No exame histopatológico observam-se depósitos, em geral escassos, de substância amilóide nas papilas dérmicas. As alterações epidérmicas são pouco marcadas.⁶ A escassez de substância amilóide obriga, por vezes, no caso de forte suspeita clínica e na ausência de confirmação histológica, a sucessivas biópsias cutâneas.⁸

A evolução da doença é arrastada, sendo muitas vezes difícil controlar o prurido.

Corticosteróides tópicos e antipruriginosos orais são agentes terapêuticos habitualmente utilizados embora não alterem o aspecto dermatológico e sejam de eficácia limitada.¹⁰

Autores israelitas ensaiaram recentemente o tratamento de amiloidoses sistêmicas com colchicina em administração contínua e prolongada, com bons resultados.¹⁵ A colchicina bloqueia a síntese de amilóide nos animais de laboratório, mas, tanto quanto sabemos não foi ainda ensaiada nas formas exclusivamente cutâneas. O mesmo se pode dizer do dimetilsulfóxido. Este produto torna a substância amilóide solúvel e acessível à digestão proteolítica tendo sido ensaiado com sucesso em doentes com amiloidose sistêmica de tipo secundário.¹⁶

Estas substâncias não estão em princípio indicadas nas formas exclusivamente cutâneas de amiloidose dada a relativa inocuidade da afeção e os efeitos secundários tóxicos, daqueles medicamentos.

QUADRO 2 Diagnóstico diferencial

- Liquenificação circunscrita
- Nevus pigmentado extenso
- Morfeia e atrofodermia de Pasini e Pierini
- Liquen plano pigmentado
- Dermite de estase
- Púrpura pigmentada
- Eritema discrómico perstans
- Vitiligo tricrômico
- Ictiose

DADOS CLÍNICOS

Foram estudados 9 doentes, dos quais 6 provinham dos Serviços Médico-Sociais e 3 da Consulta Externa do Hospital de Santa Maria (Quadro 3).

Tinham idades compreendidas entre 26 e 72 anos, sendo 8 do sexo feminino e apenas 1 do masculino.

A doença tinha no total um tempo médio de evolução de 11,3 anos, variando entre 4 e 21 anos.

Em 7 dos casos a doença iniciou-se com prurido que precedeu em tempo variável o aparecimento das lesões cutâneas. No caso 3 houve além do prurido fenómenos dolorosos precedendo o aparecimento das lesões. O prurido era intenso em 8 dos casos.

Objectivamente todos os doentes tinham lesões localizadas no dorso sob a forma de manchas hiperpigmentadas de cor castanha, de várias tonalidades, com contornos e limites na generalidade mal definidos (Fig. 1 e 2). Em 3 casos os membros superiores estavam também atingidos. Os casos 4, 6 e 7 eram formas extensas atingindo também outros locais nomeadamente no caso 4 a face e o pescoço, no caso 6 a face anterior do tórax, a região lombar e a região suprapúbica e no caso 7 todo o pescoço, tronco e membros inferiores. No caso 1 observava-se além de manchas também numerosas pápulas, sendo portanto uma forma mista.

Todos os exames objectivos foram completamente normais.

Os exames complementares efectuados sistematicamente em todos os doentes foram normais, nomeadamente hemograma, velocidade de sedimentação, ureia e glicose no sangue, V.D.R.L., electroforese das proteínas, pesquisa de proteína de Bence-Jones na urina e radiografia do tórax.

A terapêutica instituída consistiu em 8 dos casos na aplicação de corticosteróides tópicos, tendo sido necessário em 6 a associação de antipruriginosos orais. No caso 7 não se efectuou qualquer terapêutica devido ao pouco prurido e à extensão das lesões. Em todos os casos tratados houve melhoria do prurido verificando-se contudo apenas no caso 4 atenuação das lesões cutâneas.

DADOS HISTOPATOLÓGICOS

Foram estudados histologicamente biópsias de todos os casos, sendo praticadas duas no caso 2.

Em todos os casos foram observados cortes corados pela hematoxilina-eosina e pelo vermelho do Congo com, nesta última coloração, observação subsequente com luz polarizada.

Os achados histológicos nas dez biópsias efectuadas foram sensivelmente idênticos do ponto de vista qualitativo com variações sobretudo quantitativas. Em todos havia hiperqueratose ortoqueratósica, muito discreta nos casos 5 e 9. Nos outros era laminada e moderadamente compacta, sem formação de rolhões córneos foliculares.

A camada granulosa estava íntegra em todos os casos, com espessura variável, em regra de 1 a 3 assentadas celulares. As variações de espessura observadas de caso para caso não eram mais importantes que as verificadas de zona para zona na mesma preparação.

Acantose irregular, em regra ligeira ou moderada, estava presente em todos os casos e dependia sobretudo do alongamento maior ou menor das cristas interpapilares da epiderme (Fig. 3). No caso 4 havia fusão apical das cristas com falsos aspectos de sequestração papilar intra-epidérmica. Em apenas 1 caso (caso 1) a acantose se acompanhou de nítido acréscimo da actividade mitótica da epiderme.

QUADRO 3

Identificação		Anamnese			Exame objectivo	Ex. complementares		Terapêutica	
Iniciais	Sexo	Idade	Duração da doença	Prurido	Localização	Geral		Medicamentos	Resultado
1) E.S.C.	M	36	10 anos	++	Dorso Braços	S/ alt.	S/ alt.	Cort. tópicos	Melhoria do Prurido
2) M.A.S.P.	F	31	4 anos	++	Dorso Decote	S/ alt.	S/ alt.	Cort. tópicos + antipruriginosos orais	Melhoria do Prurido
3) J.S.	F	72	8 anos	++	Dorso	S/ alt.	S/ alt.	Cort. tópicos + antipruriginosos orais	Melhoria do Prurido
4) S.D.R.	F	33	14 anos	++	Dorso Pescoço Face Púbis	S/ alt.	S/ alt.	Cort. tópicos + antipruriginosos orais	Melhoria do Prurido Atenuação das manchas
5) S.S.F.A.	F	40	21 anos	++	Dorso Face anterior do tórax	S/ alt.	S/ alt.	Cort. tópicos + antipruriginosos orais	Melhoria do Prurido
6) M.A.R.A.	F	30	16 anos	++	Dorso F. A. tórax M. S. R. lombar R. supra-púbica	S/ alt.	S/ alt.	Cort. tópicos + antipruriginosos orais	Melhoria do Prurido
7) A.J.G.	F	39	6 anos	+	Tronco Pescoço M. S. M. I.	S/ alt.	S/ alt.	Sem terap.	Melhoria do Prurido
8) P.R.O.	F	26	6 anos	++	Dorso	S/ alt.	S/ alt.	Cort. tópicos + antipruriginosos orais	Melhoria do Prurido
9) B.M.B.G.	F	48	17 anos	++	Dorso	S/ alt.	S/ alt.	Cort. tópicos	Melhoria do Prurido

A distribuição do pigmento melânico foi geralmente irregular, coexistindo áreas hiperpigmentadas — em regra correspondentes às cristas interpapilares — com outras hipopigmentadas, em regra situadas nas regiões suprapapilares da epiderme e relacionadas com incontinência pigmentar traduzida pela abundância de melanófagos na derme subjacente.

Observaram-se corpos hialinos em número apreciável no caso 4 e, em pequeno número, nos casos 1, 3, 6 e 7. Havia-os a todos os níveis da epiderme excepto na granulosa mas, no primeiro daqueles casos, predominavam nas assentadas inferiores com desaparecimento, por vezes focal, da camada germinativa. Estes corpos hialinos não coravam, ou não coravam de maneira indubitável, pelo vermelho do Congo, pelo que não é possível identificá-los com substância amilóide.

As papilas dérmicas alongadas e alargadas, de aspecto globoso por vezes, estavam total ou parcialmente preenchidas por blocos de material eosinófilo, amorfo, hialino, que corava pelo vermelho do Congo (Fig. 4).

A birrefringência faltou nos casos 5 e 9 e foi muito discreta ou duvidosa nos casos 6 e 7. Nestes casos os depósitos eram muito discretos. É difícil decidir se a substância amilóide papilar é constituída por múltiplos blocos confluentes ou se por blocos grandes com fendilhação artefactual du-

rante a manipulação histológica do tecido. Os depósitos, em geral discretos, eram muito importantes no caso 4, ocupando a derme papilar em toda a sua altura. Fendas ou lacunas subepidérmicas foram observadas no vértice das papilas nos casos 1, 2 e 4. Neste último tratava-se de verdadeira bolha subepidérmica, de cavidade deserta e pavimento constituído pelas papilas dérmicas procidentes, realizando imagem muito próxima da da porfíria cutânea tarda.

Melanófagos estavam presentes no interior das papilas, entre as massas de substância amilóide, em todos os casos. Alguns agregados finamente granulados de melanina, aparentemente extracelulares, podiam na realidade corresponder a falsas imagens criadas por secção marginal de melanófagos.

Infiltração linfo-histiocitária na derme superficial foi quase constante embora discreta e principalmente perivascular. Os vasos do plexo subpapilar estavam por vezes ectasiados e com parede um tanto espessada. Em torno dos vasos existia um número significativo de melanófagos, também observados em torno de linfáticos dilatados na derme superficial (casos 3 e 4).

Nunca foi observada deposição de substância amilóide em torno dos vasos, dos nervos, dos anexos pilosebáceos e sudoríparos ou na derme reticular.



Figura 1: Manchas hiperpigmentadas no dorso (caso 3)

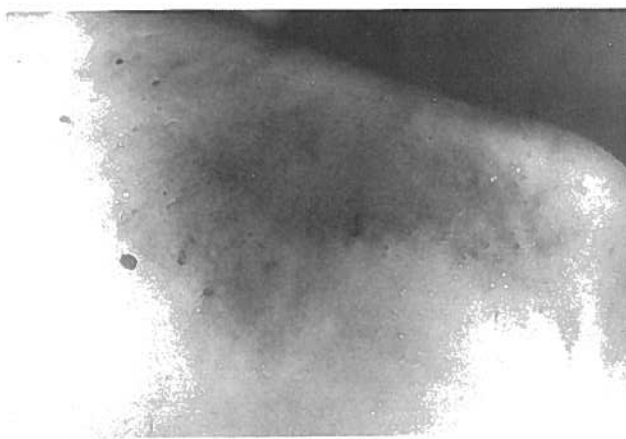


Figura 2: Aspecto reticulado de mancha hiperpigmentada escapular (caso 1)

COMENTÁRIO

Dos doentes estudados a maioria era do sexo feminino (8 em 9 casos) sendo a média das idades de 39,4 anos. Este predomínio no sexo feminino e nos adultos de meia idade tem sido repetidamente afirmado na literatura.^{8, 10, 11, 13}

Todos os doentes se queixavam de prurido que, em 7, precedeu o aparecimento das lesões cutâneas. Em um dos casos houve fenómenos dolorosos prévios que permitem suspeitar de herpes zoster antecedente (caso 3).

A localização das lesões foi predominantemente dorsal, embora outras áreas fossem afectadas ocasionalmente. Cumpre realçar, pela sua raridade, a existência de lesões faciais em um caso (caso 4), e numa forma extensa, muito hiperpigmentada que sugeriu inicialmente o diagnóstico de hemocromatose (caso 7).

Em nenhum doente havia sintomas ou sinais indicativos de amiloidose sistémica e os exames laboratoriais nada revelaram de anormal. Deve salientar-se o carácter benigno, exclusivamente cutâneo, da doença e a sua cronicidade. O prejuízo para os pacientes advinha essencialmente do prurido intenso e da pigmentação inestética.

Os exames histológicos evidenciaram, contrariamente ao que ocorre nas amiloidoses sistémicas, depósitos de substância amilóide exclusivamente na derme papilar, com padrão idêntico ao do líquen amilóide. Os depósitos são em regra mais discretos nas formas maculosas que nas papulosas mas a variação é grande de caso para caso e numa das nossas

doentes havia depósitos abundantes, comparáveis aos observados nas formas floridas de líquen amilóide. Não foi, no entanto, possível estabelecer correlação significativa entre a duração e extensão das lesões e a importância dos depósitos de substância amilóide. O processo fundamental parece similar nas formas maculosas e papulosas, justificando o conceito de amiloidose cutânea bifásica.³

A origem dos depósitos papilares de substância amilóide é ponto fundamental para o esclarecimento da afecção. Black e Wilson Jones⁹ sugeriram a sua origem epidérmica. Esta hipótese seria desenvolvida por Black^{17, 18} que postulou uma certa similitude entre os corpos hialinos do líquen plano e os blocos amilóides observados na derme papilar. Contestada por Ebner e Gebhart¹⁹ e por Runne e Orfanos²⁰ tal hipótese viria a ser retomada por Kumakiri e Hashimoto²¹ com base em importantes argumentos de ordem ultrastrutural, nomeadamente a degenerescência filamentosa das células epidérmicas com progressiva transformação em corpos amilóides. Esta evolução viria a ser confirmada para as amiloidoses cutâneas localizadas secundárias a queratoses actínicas²² ou induzidas em doentes psoriásicos tratados pelo método PUVA.²³

A terapêutica consistiu na aplicação de corticosteróides tópicos, exceptuando o caso 7 em que não foi efectuada em virtude do pouco prurido e da grande extensão das lesões. Houve sempre diminuição do prurido mas não em grau suficiente para que pudessem ser dispensados em 6 casos os anti-pruriginosos orais. Em apenas uma doente (caso 4) houve atenuação da pigmentação com o tratamento instituído.

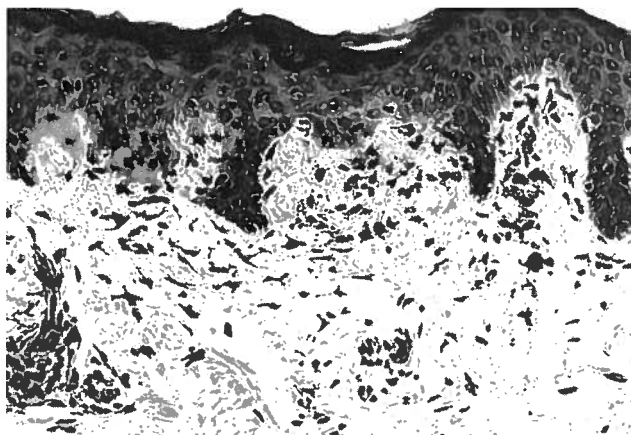


Figura 3: Alongamento das cristas interpapilares da epiderme com depósitos de substância amilóide nas papilas alargadas; numerosos melanóforos. H x E, x 100 (caso 3)

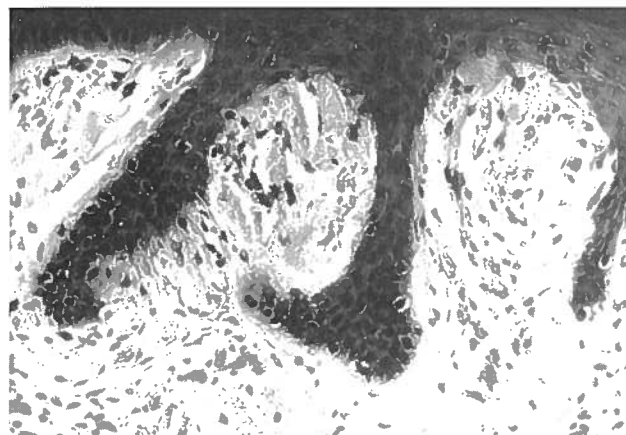


Figura 4: Depósitos de substância amilóide nas papilas dérmicas alargadas, globosas. X x E, x 250 (caso 4)

BIBLIOGRAFIA

1. CALKINS, E.: Amyloidosis of the skin. In *Dermatology in General Medicine*. Eds. Fitzpatrick, T. B. e al., 2nd. ed., Macgraw-Hill, Inc., New York, 1979.
2. GLENNER, G. G.: Amyloid deposits and amyloidosis. *New England J. Med.*, 1980; 302: 1283 e 1333.
3. BEDI, T. R. e DATTA, B. N.: Diffuse biphasic cutaneous amyloidosis. *Dermatologica*, 1979; 158: 433.
4. MALAK, J. A. e SMITH, E. W.: Secondary localized cutaneous amyloidosis. *Arch. Dermatol.*, 1962; 86: 125.
5. OGINO, A. e TANAKA, S.: Poikiloderma-like cutaneous amyloidosis. *Dermatologica*, 1977; 155: 301.
6. RATZ, J. L. e BAILIN, P. L.: Cutaneous amyloidosis. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1981; 4: 21.
7. PALITZ, L. e PECK, S.: Amyloidosis cutis - A macular variant. *Arch. Dermatol.*, 1952; 65: 451.
8. POIARES BAPTISTA, A. e FREITAS, L. C.: Amiloidose cutânea maculosa. *Trab. Soc. Port. Derm. Vener.*, 1973; 31: 103.
9. BLACK, M. M. e WILSON JONES, E.: Macular amyloidosis. *Br. J. Dermatol.*, 1971; 84: 199.
10. CORTES, A.: Primary cutaneous amyloidosis. *Dermatologica*, 1979; 139: 109.
11. SHANNON, J. e SAGHER, F.: Interscapular cutaneous amyloidosis. *Arch. Dermatol.*, 1970; 102: 195.
12. BROWNSTEIN, M. e HELWIG, E. B.: The cutaneous amyloidosis. I - localized forms. *Arch. Dermatol.*, 1970; 102: 8.
13. BROWNSTEIN, M. e HASHIMOTO, K.: Macular amyloidosis. *Arch. Dermatol.*, 1972; 106: 50.
14. PORTO, J. A.; CARDOSO, H. T. e VENÂNCIO, I. A. A.: Presence of an atypical serum globulin in localized cutaneous amyloidosis. *J. Inv. Dermatol.*, 1963; 40: 169.
15. RAVID, M. e ROBSAN, M.: Prolonged colchicine treatment in four patients with amyloidosis. *Ann. Int. Med.*, 1977; 87: 568.
16. VAN RIJSWIJK, M. H.; DONKER, A. J. M. e RUINEN, L.: Dimethylsulphoxide in amyloidosis. *Lancet*, January 1979; 27: 207.
17. BLACK, M. M.: The role of the epidermis in the histopathogenesis of liquen amyloidosus. *Br. J. Dermatol.*, 1971; 85: 524.
18. BLACK, M. M.: The nature, pathogenesis and staining properties of amyloid. *Br. J. Dermatol.*, 1972; 87: 280.
19. EBNER, H. e GEBHART, W.: Light and electron microscopic differentiation of amyloid and colloid or hyaline bodies. *Br. J. Dermatol.*, 1975; 92: 637.
20. RUNNE, U. e ORFANOS, C. E.: Amyloid production by dermal fibroblasts. *Brit. J. Dermatol.*, 1977; 97: 155.
21. KUMAKIRI, M. e HASHIMOTO, K.: Histogenesis of primary localized amyloidosis: sequential change of epidermal keratinocytes to amyloid via filamentous degeneration. *J. Inv. Dermatol.*, 1979; 73: 150.
22. HASHIMOTO, K. e KING, L. E.: Secondary localized cutaneous amyloidosis associated with actinic keratosis. *J. Invest. Dermatol.*, 1973; 61: 293-299.
23. HASHIMOTO, K. e KUMAKIRI, M.: Colloid-amiloid bodies in PUVA-treated human psoriatic patients. *J. Inv. Dermatol.*, 1979; 72: 70.

Pedido de separatas: L. Garcia e Silva
 Serviço de Dermatologia e Venereologia
 Hospital de Santa Maria
 1600 Lisboa. Portugal