

POLICONDRITE RECIDIVANTE, DERMATITE INTERSTICIAL GRANULOMATOSA E SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO: UMA ASSOCIAÇÃO CLÍNICA INVULGAR

S Serra*, P Monteiro**, E Pires***, R Vieira****, O Telechea****, L Inês****, M J Salvador****, A Malcata*****

Resumo

Os autores apresentam o caso clínico de um doente do sexo masculino, de 49 anos de idade, com antecedentes de Síndrome antifosfolípido desde há 3 anos, internado através do Serviço de Urgência para esclarecimento de lesões cutâneas eritemato-nodulares na face e pescoço, com uma semana de evolução. As biopsias das referidas lesões revelaram aspectos sugestivos de Dermatite Intersticial granulomatosa. O doente referiu quadro compatível com condrite auricular bilateral duas semanas antes do aparecimento das lesões cutâneas, com resolução espontânea ao fim de 3 dias. Tinha antecedentes de condrite nasal 2 anos antes, tendo surgido outro episódio ao 7º dia de internamento. Estes achados, associados a antecedentes pessoais de poliartrite seronegativa não erosiva há 5 anos, permitiram estabelecer o diagnóstico de Policondrite Recidivante.

Palavras-chave: Dermatite Intersticial Granulomatosa; Biopsia Cutânea; Policondrite Recidivante; Síndrome Antifosfolípido.

Abstract

The authors describe the case of a 49 year-old male

*Interna do Internato Complementar de Reumatologia, Serviço de Reumatologia, Hospitais da Universidade de Coimbra

**Assistente Hospitalar de Reumatologia, Serviço de Reumatologia, Hospital de S. Teotónio, Viseu

***Interna do Internato Complementar de Fisiatria, Hospital Infante D. Pedro, Aveiro

****Assistente Hospitalar de Dermatologia, Serviço de Dermatologia, Hospitais da Universidade de Coimbra

*****Chefe de Serviço, Serviço de Dermatologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra

*****Assistente Hospitalar de Reumatologia, Serviço de Reumatologia, Hospitais da Universidade de Coimbra

*****Chefe de Serviço, Serviço de Reumatologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra

patient with a 3-year history of antiphospholipid syndrome, admitted after presenting in the emergency room with erythematous nodular skin lesions, affecting the face and neck, with a week's duration. Local biopsies were suggestive of interstitial granulomatous dermatitis. The patient described lesions compatible with bilateral auricular chondritis, two weeks prior to the appearance of the nodules, which resolved spontaneously after 3 days. There was a previous episode of nasal chondritis, two years previously, and another episode starting at the 7th day of hospitalization. These findings, taken together with a diagnosis of seronegative polyarthritis established 5 years before the current events, lead to a diagnosis of relapsing polychondritis.

Keywords: Interstitial Granulomatous Dermatitis; Skin Biopsy; Relapsing Polychondritis; Antiphospholipid Syndrome.

Introdução

A Policondrite Recidivante é uma doença auto-imune rara e de etiologia desconhecida, caracterizada por episódios inflamatórios recorrentes, envolvendo estruturas cartilagueas, com risco de destruição, atrofia e deformação das mesmas. Pode ocorrer isoladamente ou em associação a outras doenças.

A Dermatite Intersticial Granulomatosa (DIG) é uma afecção cutânea rara que ocorre em associação com várias doenças sistémicas auto-imunes, fármacos ou neoplasias. A histologia das lesões cutâneas é típica, com infiltrado inflamatório difuso, e disposição celular em paliçada entre os feixes de colagénio na derme reticular profunda.

O Síndrome Antifosfolípido (SAF) é uma doença auto-imune caracterizada por trombose vascular recorrente e/ou morbidade gestacional, associada à presença de títulos elevados de anticorpos

antifosfolípidos.

A associação SAF e DIG¹ já foi reportada na literatura, mas não a associação entre estas três entidades.

Os autores revêem os aspectos importantes deste caso clínico, com particular destaque para as entidades mais raras, a Policondrite Recidivante e a Dermatite Intersticial Granulomatosa.

Caso Clínico

Doente do sexo masculino, 49 anos, raça branca, internado em Setembro de 2008 através do Serviço de Urgência para esclarecimento de lesões cutâneas eritemato-nodulares da face e pescoço e vasculite das mãos, com uma semana de evolução. Associadamente, referia astenia e anorexia com o mesmo tempo de evolução. Negava febre, ou outras queixas sistémicas ou articulares.

Duas semanas antes do aparecimento das lesões cutâneas referiu dor, edema e rubor de ambos os pavilhões auriculares, poupando os lobos, quadro esse que cessou espontaneamente ao fim de 3 dias. Teve episódio semelhante, mas dessa vez com atingimento da cartilagem nasal, 2 anos antes.

O doente tinha antecedentes de Fenómeno de Raynaud desde há 20 anos, Síndrome Antifosfolípido desde há 4 anos (com 4 episódios de trombose venosa profunda e um de tromboembolia pulmonar) e hipertensão arterial desde há 5 anos. Foi seguido no hospital da sua área de residência, por quadro de poliartrite bilateral e simétrica envolvendo punhos e pequenas articulações das mãos, seronegativa e não erosiva, diagnosticada 5 anos

antes. Nessa altura foi medicado com corticosteroídeos orais e metotrexato 10 mg/semana, com remissão da doença ao fim de 5 meses. Manteve por mais dois anos a referida medicação, tendo depois suspenso por completo.

Estava medicado em ambulatório com Varfarina 5 mg (1 id), Diosmina 500 mg (2 id), e Amlodipina 5 mg (1 id).

Relativamente aos antecedentes profissionais, estava actualmente reformado devido ao elevado risco trombótico, tendo exercido profissões de mineiro e trabalhador da construção civil.

Ao exame objectivo apresentava-se com bom estado geral, apirético, normotenso, sem adenomegalias palpáveis ou alterações ao exame toraco-abdominal e membros inferiores. Na face e pescoço, eram visíveis nódulos eritematosos, inflamatórios, de cerca de 0,5 cm de diâmetro, um deles localizado na região cervical direita, com componente purpúrico central (Figura 1). As mãos evidenciavam pequenas máculas eritematosas em algumas polpas digitais, que não desapareciam à digitopressão, e diversos focos de hemorragia sub-ungueal, lesões estas sugestivas de vasculite (Figura 2). Sem outras alterações de relevo no exame físico.

Analiticamente apresentava hemograma normal, com velocidade de eritrossedimentação de 56 mm/h, INR de 1,2, protrombinémia de 78%, proteína C reactiva de 1,9 mg/dL, com restante bioquímica normal. Sumária de urina, proteino-grama electroforético, fracções do complemento, C3 e C4, normais. Factor reumatóide, Ac anti-peptídeo citrulinado 2 (Anti-CCP 2) e serologias para



Figura 1. Nódulos eritematosos na face e região cervical direita, um deles com componente purpúrico central



Figura 2. Máculas eritematosas nas polpas digitais e focos de hemorragia sub-ungueal

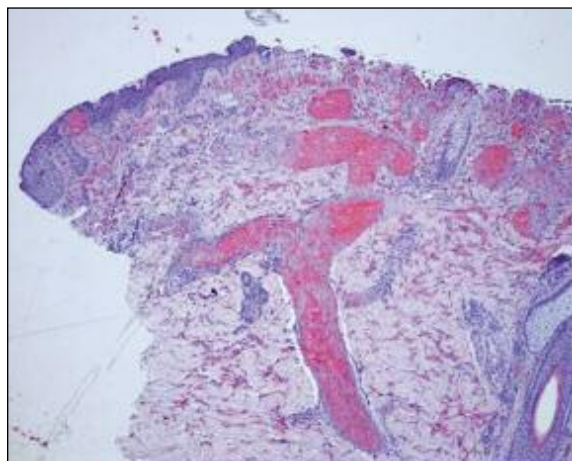


Figura 3. Biopsia de lesão cutânea – Vasculite Leucocitoclásica

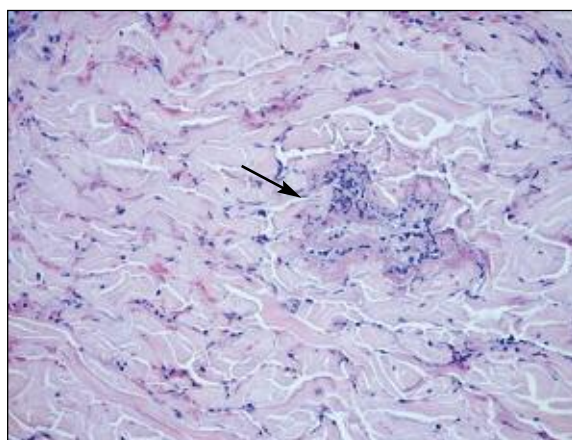


Figura 4. Biopsia de lesão cutânea – disposição dos neutrófilos em paliçada, com formação focal de imagens do tipo de granuloma de Churg-Strauss (seta)

hepatite B, C e HIV, negativas.

Autoimunidade positiva para ANA s (+++), padrão granular fino denso, com ENA s negativos; Anti-cardiolipinas IgM (> 150 U/mL) positivo, Anticoagulante lúpico positivo, ANCA s e doseamento de crioglobulinas negativos. Estudo das trombofilias (proteínas C e S, factor V de Leiden, anti-trombina III, entre outros) sem alterações. Capilaroscopia com várias tortuosidades capilares, alterações sugestivas de doença do tecido conjuntivo. A radiografia do tórax, mãos e pés, electrocardiograma, ecocardiograma e ecografia abdominal, não apresentavam alterações.

Durante o internamento ocorreram 2 episódios de rectorragias, sem dor abdominal, existindo contexto de antecedentes de hemorróidas de longa



Figura 5. Condrite nasal

data. No entanto, foi pedida Angio-TAC abdominal para exclusão de vasculite sistémica, que não detectou alterações.

Realizou biopsia das lesões da face, que identificou: «na derme média dilatação dos vasos sanguíneos com trombose luminal e marcado infiltrado inflamatório neutrofilico, com carioclasia, acompanhado por necrose fibrinóide. Associadamente e de particular interesse, é a disposição dos neutrófilos no interstício, entre os feixes de colagénio, com formação focal de imagens do tipo de granuloma de Churg-Strauss. Trata-se, portanto, de uma vasculite leucocitoclásica, chamando-se a atenção para o aspecto intersticial, granulomatoso, focal do infiltrado neutrofilico, sugestivo de **Dermatite Intersticial Granulomatosa**» (Figuras 3 e 4).

As lesões cutâneas referidas resolveram espontaneamente ao fim de 3 dias, sem sequelas.

Ao sétimo dia de internamento surgiu condrite nasal, que resolveu com AINES (Naproxeno 500mg, 2id) ao fim de 4 dias (Figura 5).

A existência de condrites recorrentes associadas ao antecedente de poliartrite, permitiu estabelecer o diagnóstico de Policondrite Recidivante. O doente esteve internado por um total de 15 dias, sem outras intercorrências. Teve alta com indicação de manter o INR entre 2,5 e 3, ficando orientado para a Consulta de Reumatologia. Até à data, não se registaram novos episódios de condrite ou eventos trombóticos.

Discussão

A Policondrite Recidivante (PR) é uma doença sis-

témica rara, que se caracteriza por inflamação recorrente das estruturas cartilagueas, com risco de destruição das mesmas. Afecta primariamente a cartilagem auricular e nasal, as articulações periféricas e o tracto respiratório superior. As estruturas ricas em proteoglicanos, como o olho, o ouvido interno, a pele, o coração, os vasos sanguíneos e o rim, também podem ser afectadas². A PR foi inicialmente descrita em 1923, por Jaksch-Wartenhorst, como «policondromatia» e posteriormente designada de «condromalácia» ou «policondrite crónica atrofica». Foi finalmente reclassificada como Policondrite Recidivante, por Pearson *et al.*, em 1960. Estima-se uma incidência de 3,5/milhão². Pode surgir em todas as raças, mas tem sido reportada com mais frequência em caucasianos³. A idade de diagnóstico oscila entre os 20 e os 60 anos, com pico de incidência aos 40 anos, e tem um *ratio* sexo feminino:masculino de 1:1 em algumas séries de casos, mas Trentham *et al.*, reportaram um *ratio* de 3:1³. Não existe predisposição hereditária, apesar de ter sido descrito uma maior associação ao HLA-DR4³. A etiopatogenia é desconhecida, mas foram identificados anticorpos contra o colagénio tipo II, em 33% dos casos de PR, o que favorece a suposição do mecanismo fisiopatológico ser auto-imune².

Os critérios de diagnóstico da PR foram inicialmente estabelecidos por McAdam *et al.*, em 1976, e incluíam pelo menos 3 de 6 características: condrite auricular bilateral, condrite nasal, poliartrite não erosiva seronegativa, inflamação ocular, condrite do tracto respiratório, ou alterações audio-vestibulares⁶. Mais tarde, Diamiani e Levine, reviram os critérios de McAdam e propuseram, para o diagnóstico, 3 dos critérios de McAdam ou, um critério de McAdam e a histologia positiva ou 2 critérios de McAdam e resposta a corticóides ou dapsona⁷. Mais recentemente, em 1986, Michet definiu como critérios a existência de condrite em duas de três localizações (auricular, nasal, laringo-traqueal) ou condrite num desses locais e duas outras características, incluindo inflamação ocular, alterações audio-vestibulares ou artrite seronegativa, não sendo necessário que estas alterações ocorram em simultâneo.

A biopsia é geralmente desnecessária⁶. Não existem marcadores bioquímicos de diagnóstico, sendo a elevação da velocidade de eritrossedimentação o achado laboratorial mais consistente, que geralmente se correlaciona com a actividade da doença³.

A condrite auricular e a artrite são os sintomas de apresentação da doença mais frequentes. A condrite auricular desenvolve-se em até 89% dos doentes com PR e caracteriza-se pela existência de sinais inflamatórios da cartilagem, com dor e rubor intensos, tipicamente poupando o lobo do pavilhão auricular. É bilateral em 95% dos casos, podendo persistir durante alguns dias a semanas, sendo geralmente recorrente. A inflamação repetida desta estrutura pode conduzir à destruição da mesma, com deformações importantes e típicas, como o pavilhão em «couve-flor»³. Além do pavilhão auricular, o ouvido externo, médio e interno podem ser atingidos. O ouvido externo é envolvido pela extensão da inflamação ao canal auditivo externo; o médio, pela obstrução tubárica; e o interno, por fenómenos de vasculite dos vasos coleo-vestibulares¹⁰. A condrite nasal ocorre em 54% dos casos, podendo conduzir ao colapso da cartilagem, com deformação «em sela» do nariz⁸. A artrite, que surge em 50-80% dos casos, pode ser oligo ou poliarticular, e envolve com frequência as articulações condro-costais, esterno-claviculares, membros superiores, coxofemorais ou joelhos. Geralmente é migratória, não erosiva, não deformante e seronegativa, com duração de semanas a meses, podendo preceder em anos o aparecimento de condrite nasal ou auricular⁸. O envolvimento ocular surge em 60-70% dos casos, podendo incluir queratite, esclerite, episclerite, conjuntivite, uveíte ou irite. As alterações laringo-traqueais surgem em 50% dos casos, podendo este atingimento ser fatal por destruição e colapso da árvore traqueo-brônquica⁸.

As manifestações dermatológicas podem ocorrer em 35 a 50% dos casos. Podem preceder a doença em 10 a 20 anos, sendo a primeira manifestação da doença em 12% dos casos⁷. As alterações mais frequentemente encontradas são a aftose oral, nódulos cutâneos «*eritema nodoso-like*» e púrpura, sendo a vasculite o achado histológico mais frequentemente identificado⁸. Outras alterações incluem urticária, angioedema, eritema multiforme, livedo reticularis, paniculite, dermatoses neutrofílicas, pústulas estéreis e tromboflebite superficial migratória. A inespecificidade das diversas manifestações dermatológicas, explica porque não foram incluídas nos critérios de diagnóstico propostos por Michet *et al.*, em 1986⁹.

Embora mais raramente, os sistemas cardíaco, neurológico e renal podem também ser atingidos³.

A PR pode ocorrer isolada ou associada a outras

doenças autoimunes, em 25 a 35% dos casos. A associação mais frequentemente reportada foi a vasculite, incluindo vasculite cutânea leucocitoclásica e outras vasculites sistêmicas (Granulomatose de Wegener, Poliarterite Nodosa, Síndrome de Churg-Strauss, Doença de Behçet e Síndrome MAGIC)⁸. Doenças reumáticas como a Artrite Reumatóide, o Lúpus Eritematoso Sistémico, Síndrome de Sjögren e a Doença mista do tecido conjuntivo, podem coexistir em 20% dos casos. Associação com outras doenças auto-imunes como o hipotireoidismo, anemia perniciososa, diabetes mellitus, miastenia gravis e colite ulcerosa foram também reportadas⁷.

As neoplasias mais frequentemente coexistentes com a PR são as Síndromes mielodisplásicas e outras doenças hematológicas malignas⁷. Curiosamente, as manifestações cutâneas têm sido notadas com mais frequência em casos de PR associada a mielodisplasias⁹. Outros tumores sólidos podem também estar associados à PR, entre os quais, cancro da mama, pulmão, colo do útero, cólon, recto, pâncreas, próstata, tiróide e testículo⁷.

O diagnóstico diferencial da PR varia consoante as manifestações clínicas, podendo incluir a condrite infecciosa, sarcoidose, tuberculose, lepra, granulomatose de Wegener, entre outras³.

O prognóstico é variável, desde remissões espontâneas a um curso crónico persistente³. A principal causa de morte é infecção pulmonar devida quer à corticoterapia quer à obstrução das vias aéreas; outras causas incluem falência respiratória aguda por colapso aéreo, vasculite sistémica e falência renal⁷. São considerados factores de mau prognóstico, a anemia, o nariz «em sela», vasculite, artrite, atingimento laringo-traqueal e hematuria à data do diagnóstico⁷.

Não existem protocolos *standard* para o tratamento da PR. Nos casos mais ligeiros os anti-inflamatórios não esteróides, a dapsona ou a colchicina podem ser usados, com alguma eficácia demonstrada⁷. Nos casos mais graves a corticoterapia é o *gold standard*, devendo ser usada na dose de 0,5 a 1 mg/Kg/dia. Tem bons resultados no controlo do episódio agudo e na redução da frequência das crises. Em algumas séries de casos têm sido reportados o uso de outros agentes imunossuppressores como o metotrexato, azatioprina, hidroxiloroquina, ciclosporina, ciclofosfamida, rituximab, entre outros, com eficácia variável³.

No presente caso clínico o diagnóstico de PR foi efectuado com base na existência de condrite au-

ricular e nasal, e poliarterite. A resolução rápida e espontânea dos episódios de condrite, associada à ausência de deformações cartilágneas e de atingimento traqueobrônquico, permitiram presumir um melhor prognóstico a este caso, pelo que se optou por não introduzir corticoterapia até à data actual. A coexistência com o SAF evidencia um «terreno» auto-imune mais marcado, neste caso com manifestações trombóticas várias, a sugerir maior gravidade. Quanto às manifestações dermatológicas, surgiram nódulos inflamatórios purpúricos cuja histologia revelou, além de um componente vasculítico, alterações que permitiram o diagnóstico de Dermatite Intersticial Granulomatosa. A sua evolução foi benigna, com resolução espontânea ao fim de alguns dias.

A dermatite Intersticial Granulomatosa é uma entidade histopatológica rara, inicialmente descrita por Ackerman *et al.*, em 1993¹². Já conhecida desde 1983, quando Finan e Winkelmann descreveram uma condição semelhante, que designaram de Granuloma de Churg-Strauss ou granuloma cutâneo extravascular necrotizante¹⁴. Outros termos lhe têm sido posteriormente atribuídos, tais como pápulas reumatóides, necrobiose reumatóide superficial ulcerada ou Dermatite granulomatosa neutrofílica em paliçada¹⁴. Tem sido descrita a sua associação mais frequente a diversas doenças autoimunes, entre as quais, a artrite reumatóide, o lúpus eritematoso sistémico, o síndrome antifosfolípido primário, a tiroidite autoimune, vasculites sistêmicas, hepatites auto-imunes e um caso associado a Doença de Behçet^{13,14}. Outras patologias associadas incluem silicose pulmonar, leucemia promielocítica, uveíte crónica e carcinoma brônquico como manifestação paraneoplásica¹³. A etiologia farmacológica também já foi reportada, sendo os fármacos mais frequentemente envolvidos, os anti-hipertensores (inibidores da enzima de conversão da angiotensina, bloqueadores dos canais de cálcio, beta-bloqueantes), hipolipemiantes, inibidores do TNF α , anti-histamínicos, antidepressivos e anticonvulsivantes¹¹.

A apresentação clínica é variável, podendo incluir nódulos, pápulas ou placas, ou ainda, mais raramente, petéquias, livedo reticularis ou urticária. Os nódulos são o tipo mais comum, raramente excedendo os 2 cm de diâmetro, com consistência firme e coloração variando de vermelha a violácea^{13,14}. A epiderme das lesões pode ser normal, mas estão descritas úlceras. Na maioria dos casos são assintomáticas mas podem ser dolorosas ou pruriginosas.

sas. A localização mais frequente é nas extremidades e no tronco, sendo a face raras vezes atingida¹⁴.

O diagnóstico é histológico, caracterizando-se por infiltrado intersticial denso, difuso, na derme reticular, composto primariamente por histiócitos com disposição em paliçada. Por vezes porções de colagénio necrobiótico são envolvidos por neutrófilos e/ou eosinófilos, formando estruturas que lembram granulomas de Churg-Strauss. Pode existir vasculite leucocitoclástica associada, sendo que certos autores defendem que pode ser a alteração histológica inicial deste processo^{11,15}.

A fisiopatologia é desconhecida, sendo a deposição de imunocomplexos nos vasos dérmicos a causa mais consensual. Em muitos casos foram identificados depósitos de IgM e C3 nos vasos dérmicos e na junção dermoepidérmica no estudo da imuno fluorescência directa. O modelo patogénico mais aceite propõe que a deposição destes imunocomplexos nos vasos dérmicos cause uma vasculite leucocitoclástica, degeneração das fibras colagénicas e dermatite granulomatosa em paliçada, com eventual fibrose dérmica em estágios terminais¹⁵.

A terapêutica de eleição não está bem definida, dada a inexistência de estudos.

Diferentes opções terapêuticas têm sido reportadas na literatura, com graus variados de sucesso, entre as quais, anti-inflamatórios não esteróides, corticosteróides tópicos ou orais (dose >30mg/dia), colchicina, ciclosporina, ciclofosfamida, hidroxicloroquina e dapsona¹⁴. Resolução espontânea e formas resistentes também foram descritas¹³. Com ou sem tratamento, as lesões geralmente evoluem por semanas a meses. Na maioria dos casos não há recorrências, mas pode haver *flares* e remissões¹³.

Neste caso clínico, a localização das lesões e a sua rápida e espontânea resolução, torna este caso menos habitual relativamente aos outros descritos.

Este é um caso que combina a existência de três condições auto-imunes, sendo duas delas raras, a PR e a DIG. Existem referências prévias a associação do SAF e a DIG¹, mas a associação desta última com a PR ainda não tinha sido reportada na literatura.

Correspondência para

Sara Serra
Serviço de Reumatologia
Hospitais da Universidade de Coimbra
Praceta Mota Pinto
3000 Coimbra
E-mail: saramserra@hotmail.com

Referências

1. Lee H, Chang SE, Lee MW et al. Interstitial granulomatous dermatitis with plaques associated with antiphospholipid syndrome. *Br J Dermatol* 2005; 152:814
2. Peebo BB, Peebo M, Frennesson C. Relapsing poly-chondritis: a rare disease with varying symptoms. *Acta Ophthalmol Scand* 2004; 82: 472-475.
3. Rapini RP, Warner NB. Relapsing poly-chondritis. *Clinics in Dermatology* 2006; 24: 482-485.
4. Paudyal BP, Karki A, Zimmerman M. Relapsing poly-chondritis: a rare disease of multisystem involvement. *J Nepal Med Assoc* 2007; 46: 81-83.
5. Pinto P, Brito I, Brito J et al. Policondrite recidivante: estudo retrospectivo de seis casos. *Acta Med Port* 2006; 19: 213-216.
6. Kent PD, Michet CJ, Luthra HS. Relapsing poly-chondritis. *Curr Opin Rheumatol* 2004; 16: 56-61.
7. Watkins S, Magill JM, Ramos-Caro FA. Annular eruption preceding relapsing poly-chondritis: case report and review of the literature. *International Journal of Dermatology* 2009; 48: 356-362.
8. Letko E, Zafirakis P, Baltatzis S et al. Relapsing poly-chondritis: a clinical review. *Semin Arthritis Rheum* 2002; 31: 384-395.
9. Francès C, El Rassi R, Laporte JL et al. Dermatologic Manifestations of Relapsing Poly-chondritis: a Study of 200 Cases at a Single Center. *Medicine* 2001; 80: 173-179.
10. Crovetto M, Solano D, Centeno J. Policondritis Recidivante: a Propósito de un Caso. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2003; 54: 727-730.
11. Johnson H, Mengden S, Brancaccio RR. Interstitial granulomatous dermatitis. *Dermatology Online Journal* 2008; 14: 18.
12. Swing DC, Sheehan DJ, Sangüeza OP, Woodruff RW. Interstitial Granulomatous Dermatitis Secondary to Acute Proliferative Leukemia. *Am J Dermatopathol* 2008, 30: 197-199.
13. Jabbari A, Cheung W, Kamino H, Soter NA. Interstitial Granulomatous Dermatitis with Arthritis. *Dermatology Online Journal* 2009, 15: 22.
14. Heidary N, Mengden S, Pomeranz MK. Palisaded Neutrophilic and Granulomatous Dermatitis. *Dermatology Online Journal* 2008; 14: 17.
15. Misago N, Shinoda Y, Tago M, Narisawa Y. Palisaded Neutrophilic Granulomatous Dermatitis with Leukocytoclastic Vasculitis in a Patient Without any Underlying Systemic Disease Detected to Date. *J Cutan Pathol* 2010; 37: 1092-1097.