



# REVISTA BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA

www.reumatologia.com.br



## Relato de caso

# Morfeia generalizada em uma criança com ictiose arlequim, uma associação rara



Maria F.A. Giacomini<sup>a</sup>, Camila M.P. França<sup>a</sup>, Zilda N.P. Oliveira<sup>b</sup>, Maria C.R. Machado<sup>b</sup>,  
Adriana M.E. Sallum<sup>c</sup> e Clovis A. Silva<sup>a,c,\*</sup>

<sup>a</sup> Unidade de Reumatologia Pediátrica, Hospital da Criança, Faculdade de Medicina, Universidade São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

<sup>b</sup> Unidade de Dermatologia Pediátrica, Faculdade de Medicina, Universidade São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

<sup>c</sup> Divisão de Reumatologia, Faculdade de Medicina, Universidade São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

### INFORMAÇÕES SOBRE O ARTIGO

Histórico do artigo:

Recebido em 24 de outubro de 2013

Aceito em 21 de maio de 2014

On-line em 5 de outubro de 2014

Palavras-chave:

Ictiose arlequim

Crianças

Morfeia

Esclerodermia

### R E S U M O

**Introdução:** Ictiose arlequim é uma doença cutânea congênita grave, autossômica e rara, caracterizada por ressecamento excessivo da pele e hiperqueratose. A associação de ictiose com esclerose sistêmica foi descrita em apenas três crianças. Ainda não foi descrito nenhum paciente com morfeia generalizada (MG) associada à ictiose arlequim.

**Relato de caso:** Menina de quatro anos e seis meses de idade com diagnóstico de ictiose arlequim baseado em espessamento cutâneo difuso, com fissuras, descamação, eritema e sangramento da lesão desde as primeiras horas de vida. A paciente foi tratada com acitretina (1,0 mg/kg/dia) e creme emoliente. Aos três anos e nove meses, desenvolveu contraturas musculares com dor à movimentação e limitação nos cotovelos e joelhos e placas esclerodérmicas difusas no abdômen, nas costas, na região suprapúbica e nas extremidades inferiores. A biópsia de pele mostrou epiderme retificada e hiperqueratose leve, derme reticular com linfócitos, infiltrado mononuclear perivascular e perianaxial e esclerose da derme reticular e glândula sudorípara rodeada por um tecido colágeno denso, compatível com esclerodermia. A paciente preencheu os critérios para o subtipo MG. Metotrexato e prednisona foram introduzidos. Aos quatro anos e três meses, apresentou novas lesões esclerodérmicas, associando-se azatioprina à terapêutica anterior, sem resposta após dois meses.

**Discussão:** Um caso de ictiose arlequim associada à MG foi descrito. O tratamento dessas duas condições é um desafio e requer uma equipe multidisciplinar.

© 2014 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

### Generalized morphea in a child with harlequin ichthyosis: a rare association

#### A B S T R A C T

**Introduction:** Harlequin ichthyosis (HI) is a severe and rare hereditary congenital skin disorder characterized by excessive dryness, ectropion and eclabion. The association of ichthyosis

**Keywords:**

Harlequin ichthyosis

\* Autor para correspondência.

E-mails: [clovis.silva@icr.usp.br](mailto:clovis.silva@icr.usp.br), [clovisaasilva@gmail.com](mailto:clovisaasilva@gmail.com) (C.A. Silva).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rbr.2014.05.004>

0482-5004/© 2014 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

Children  
Morphea  
Scleroderma

with systemic sclerosis has been described in only three children. No patient with generalized morphea (GM) associated with harlequin ichthyosis was described.

**Case report:** A 4-year and 6-months girl, diagnosed with harlequin ichthyosis based on diffuse cutaneous thickening, scaling, erythema, ectropion and eclabium since the first hours of birth was described. She was treated with acitretin (1.0 mg/kg/day) and emollient cream. At 3 years and 9 months, she developed muscle contractures with pain on motion and limitation in elbows and knees, and diffuse sclerodermic plaques on the abdomen, back, suprapubic area and lower limbs. Skin biopsy showed rectified epidermis and mild hyperorthokeratosis, reticular dermis with perivascular and periadnexal infiltrates of lymphocytes and mononuclear cells, and reticular dermis and sweat gland sclerosis surrounded by a dense collagen tissue, compatible with scleroderma. The patient fulfilled the GM subtype criteria. Methotrexate and prednisone were introduced. At 4 years and 3 months, new scleroderma lesions occurred and azathioprine was associated with previous therapy, with no apparent changes after two months.

**Discussion:** A case of harlequin ichthyosis associated with a GM was reported. The treatment of these two conditions is a challenge and requires a multidisciplinary team.

© 2014 Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

## Introdução

Esclerodermia cutânea juvenil é uma rara condição em pacientes pediátricos, caracterizada pelo comprometimento da pele e/ou tecido subcutâneo.<sup>1,2</sup> Morfeia generalizada (MG) é um subtipo incomum de esclerodermia generalizada, ocorrendo em 7% dos pacientes.<sup>2</sup> A associação de MG com outra doença cutânea foi raramente descrita na literatura, especialmente com doenças ictiosiformes.

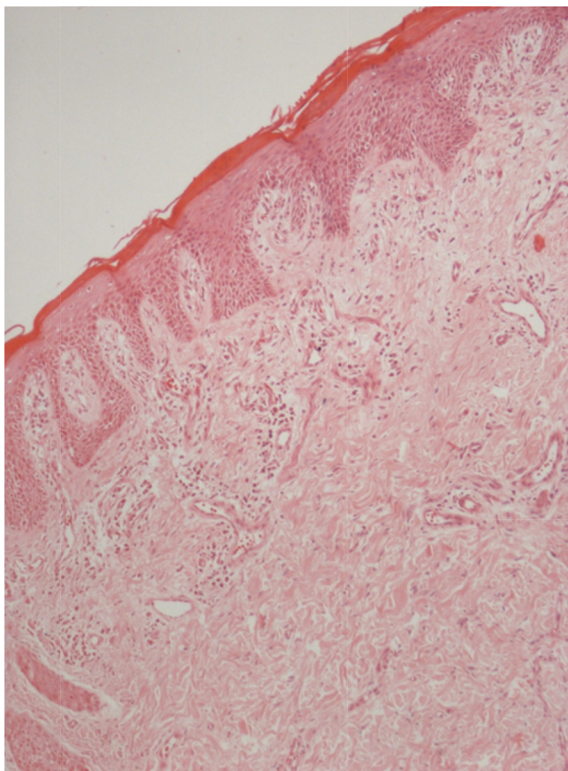
É notável que a ictiose compreende um grupo heterogêneo de doenças cutâneas caracterizadas por hiperqueratinização cutânea, podendo ser congênicas ou adquiridas.<sup>3</sup> A ictiose arlequim é a forma congênita autossômica recessiva, sendo a forma mais grave e frequentemente fatal de ictiose.<sup>4</sup>

A associação de ictiose e esclerodermia foi descrita em apenas quatro pacientes. Três deles apresentavam esclerose sistêmica juvenil e o outro esclerodermia localizada. Dois dos pacientes com esclerose sistêmica juvenil demonstravam associação com lesões ictiosiformes,<sup>5</sup> e um deles com ictiose adquirida.<sup>6</sup> O paciente com esclerodermia localizada demonstrava associação com lesões ictiosiformes.<sup>5</sup> Contudo, ainda não houve descrição na literatura de nenhum paciente com esclerodermia do subtipo MG associada ao subtipo arlequim de ictiose. Este caso foi descrito no presente artigo.

## Relato de caso

Uma menina com 4 anos e 6 meses foi diagnosticada com ictiose arlequim no período neonatal, com fundamento em um espessamento cutâneo difuso, escamas difusas em forma de placas, eritema, fissuras, lesões hemorrágicas, ectrópio bilateral e eclábio desde as primeiras horas de vida. Não havia história parental de consanguinidade e nem de ictiose arlequim. Trata-se de um neonato a termo, nascido de parto cesárea, com peso 2.650 g e estatura de 43 cm. Não havia evidência de anormalidades nasais ou na pavilhão auricular auricular, alopecia ou contratatura de flexão. A criança

foi tratada com acitretina (1,0 mg/kg/dia) e creme emoliente. Durante os primeiros 3 meses de vida, a paciente foi hospitalizada por três vezes por causa de infecções da pele, com melhora em seguida à antibioticoterapia. Aos 3 anos, a criança apresentou retardo no crescimento com altura de 84 cm, com atraso no desenvolvimento motor. A biópsia de epiderme abdominal, demonstrando hiperqueratose paraqueratósica, agranulose, acantose epidérmica regular e espessamento da derme com proliferação vascular exibindo leve infiltrado inflamatório linfocítico e dermatite psoriasiforme (fig. 1), confirmou o diagnóstico de ictiose.<sup>7</sup> Depois de transcorridos 9 meses, a criança evoluiu para contraturas musculares dolorosas em flexão, com dor durante o movimento e limitação afetando cotovelos e joelhos, em associação com lesões de ictiose generalizada, com dor difusa durante a palpação, ectrópio bilateral e placas esclerodérmicas difusas sem um padrão de distribuição: no abdome (11 lesões variando de 0,5 × 0,5 cm até 3,3 × 3,0 cm), costas (13 lesões variando de 1,0 × 1,0 cm até 2,8 × 3,0 cm), na área suprapúbica (3 lesões variando de 0,8 × 1,4 cm até 3,5 × 2,0 cm) e nos raízes de coxa das coxas (2 lesões variando de 1,0 × 1,0 cm até 3,0 × 2,5 cm). A biópsia de pele revelou epiderme retificada e hiperortoceratose leve, derme reticular com infiltrado perivascular e perianaxial de linfócitos e células mononucleares e esclerose de derme reticular e glândulas sudoríparas circundadas por um tecido colagenoso denso, compatível com esclerodermia. Hemoglobina, contagem de leucócitos e plaquetas, função renal e urinálise estavam normais. A proteína C reativa estava em 14,4 mg/dL (valor de referência < 5). Fator reumatoide, anticorpo antinuclear (ANA) e anticorpos anti-DNA de cadeia dupla (anti-dsDNA), anti-Sm, anti-RNP, anti-Ro e anti-La estavam negativos. A tomografia computadorizada torácica, a ecocardiografia, esofagogastroduodenoscopia contrastada e o exame com lâmpada de fenda estavam normais. Foi realizada capilaroscopia com difícil visualização da prega ungueal sem que fosse possível a visualização dos capilares, por causa das crostas periungueais. Assim, a paciente preenchia os critérios de esclerodermia localizada juvenil (subtipo MG),<sup>8</sup> e metotrexato (0,5 mg/kg/semana) e prednisona (1,0 mg/kg/dia)



**Figura 1 – Hiperqueratose paraqueratósica, agranulose, acantose epidérmica regular e espessamento da derme com proliferação vascular e leve infiltrado inflamatório linfocítico e dermatite psoriasiforme.**

foram introduzidos aos 3 anos e 11 meses. Com a idade de 4 anos e 1 mês, a dose de metotrexato foi aumentada para 1,0 mg/kg/semana. Aos 4 anos e 3 meses, a paciente apresentava lesões generalizadas de ictiose com novas lesões de esclerodermia no abdome (fig. 2), extremidades inferiores, costas e área suprapúbica; azatioprina (3,0 mg/kg/dia) foi introduzida juntamente com prednisona e metotrexato, sem melhora depois de dois meses de tratamento. Não usamos



**Figura 2 – Espessamento cutâneo difuso, fendas, escamação, eritema, sangramento e lesões ictiosiformes, e placas de esclerodermia difusa (seta) no abdome.**

corticosteróide tópico. Atualmente, seu seguimento consiste de uma equipe multidisciplinar composta por reumatologista, dermatologista, oftalmologista, geneticista, fisioterapeuta e terapeuta ocupacional.

## Discussão

Descrevemos nesse artigo o primeiro caso de ictiose arlequim associada a um diagnóstico de MG. Essa doença congênita ocorreu antes do diagnóstico de esclerodermia, o que não concorda com os raros casos de ictiose adquirida e esclerodermia descritos na literatura.<sup>5,6</sup>

De acordo com os novos critérios de classificação, a esclerodermia localizada tem quatro subtipos diferentes: morfeia em placas, MG, esclerodermia linear e morfeia profunda.<sup>8-10</sup> MG é definida pela presença de quatro ou mais placas; individualmente, cada placa mede mais de 3 cm, com envolvimento de pelo menos dois de sete locais anatômicos,<sup>2</sup> o que ficou evidenciado em nossa paciente, que apresentava lesões nas extremidades superiores e inferiores e no tronco.

Além disso, há a ictiose consistindo de doenças de queratinização cutânea que podem ser herdadas ou adquiridas.<sup>3</sup> Frequentemente, a ictiose congênita é observada em associação com diversos fenótipos neonatais típicos, com escamação e eritema. Os principais subtipos são a eritrodermia ictiosiforme congênita, ictiose lamelar e arlequim, e superposição de fenótipos. O subtipo benigno é a eritrodermia ictiosiforme congênita com escamas finas e brancas e com grau variável de eritema. Escamas grosseiras e de coloração castanha/escuro são observadas na ictiose lamelar, geralmente com membrana de colódio e ectrópio. A ictiose arlequim é um subtipo mais grave, estando associada a uma eritrodermia com grande escamação, membrana de colódio e um pronunciado ectrópio.<sup>5,11</sup> É digno de nota que o chamado bebê colódio é definido por eritrodermia, uma pele brilhosa e esticada que lembra o pergaminho e que cobre o corpo inteiro por ocasião do nascimento. Esta é uma apresentação inicial de diversas condições genéticas, inclusive da ictiose congênita,<sup>12</sup> como foi observado em nosso caso.

Em geral, o curso da doença é grave, fazendo-se acompanhar por numerosas contraturas articulares.<sup>13,14</sup> Nossa paciente apresentava contraturas sobretudo nos cotovelos e joelhos, possivelmente em decorrência da associação com MG.

Uma limitação do presente caso foi a ausência de microscopia eletrônica na biópsia de pele e de avaliações genéticas, pois esta é uma doença congênita autossômica recessiva.<sup>5</sup> A análise da mutação ABCA12 demonstrou que 52% dos sobreviventes possuíam mutações heterozigotas, e todos os óbitos foram associados a mutações homozigotas, enquanto geralmente as mutações “missense” estão relacionadas a fenótipos mais benignos.<sup>5,15,16</sup> A associação entre ictiose arlequim e esclerodermia, uma doença autoimune, é provavelmente fruto de coincidência.

Devemos destacar que a ictiose adquirida com esclerose sistêmica já foi descrita em quatro pacientes depois desse diagnóstico autoimune,<sup>6,7</sup> mas o raro subtipo arlequim ainda não tinha sido relatado. Outras associações entre ictiose arlequim e transtornos crônicos autoimunes têm sido raramente descritas, sem estabelecimento de uma

clara relação com patogênese da autoimunidade, por exemplo, hipotireoidismo,<sup>13</sup> doença celíaca<sup>17</sup> e artrite idiopática juvenil.<sup>13,14</sup>

O tratamento da ictiose se fundamenta na gravidade da doença, consistindo de formulações tópicas e de retinoides orais,<sup>18</sup> conforme indicação em nossa paciente, com resposta insatisfatória. A esclerodermia cutânea juvenil também pode ser tratada por meios farmacológicos (glicocorticosteroides e metotrexato) e não farmacológicos (exercício físico e fisioterapia precoce).<sup>19</sup> Também é possível tratar pacientes refratários com azatioprina,<sup>20</sup> conforme fizemos no presente caso. A dificuldade do tratamento simultâneo dessas duas condições graves e raras deve ter contribuído para a resposta terapêutica insatisfatória no caso aqui relatado.

O desfecho da ictiose arlequim geralmente será a natimortalidade ou o óbito nas primeiras semanas de vida em decorrência de prematuridade, falência renal, insuficiência respiratória e infecção.<sup>21</sup> Tanto quanto sabemos, apenas oito casos com ictiose arlequim isolada ou em associação com artrite reumatoide juvenil sobreviveram ao período neonatal, com uma mediana de idade atual de 4 anos (variação de 6 meses a 14 anos).<sup>13</sup>

Em conclusão, descrevemos o primeiro caso de ictiose arlequim associada com um raro tipo de esclerodermia juvenil. Com efeito, o tratamento dessas duas enfermidades simultâneas constitui um grande desafio, dependendo do empenho de uma equipe multidisciplinar.

## Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

## Agradecimentos

Este estudo foi financiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo – FAPESP (Bolsa #08/58238-4 para C.A.S.), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPq (302724/2011-7 para C.A.S.), *Federico Foundation* para C.A.S. e Núcleo de Apoio à Pesquisa “Saúde da Criança e do Adolescente” da USP (NAP-CriAd).

## REFERÊNCIAS

- Hedrich CM, Fiebig B, Hahn Suttrop M, Gahr M. Presentations and treatment of childhood scleroderma: localized scleroderma, eosinophilic fasciitis, systemic sclerosis, and graft-versus-host disease. *Clin Pediatr (Phila)*. 2011; 04:614.
- Zulian F. Systemic sclerosis and localized scleroderma in childhood. *Rheum Dis Clin N Am*. 2008;34:239–55.
- Tlacuilo-Parra JA, Guevara-Gutiérrez E, Salazar-Páramo M. Acquired ichthyosis associated with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2004;13:270–3.
- Vahlquist A. Pleomorphic ichthyosis: proposed name for a heterogeneous group of congenital ichthyosis with phenotypic shifting and mild residual scaling. *Acta Derm Venereol*. 2010;90:454–60.
- Oji V, Tadini G, Akiyama M, Blanchet Bardon C, Bodemer C, Bourrat E, et al. Revised nomenclature and classification of inherited ichthyoses: results of the First Ichthyosis Consensus Conference in Sorèze 2009. *J Am Acad Dermatol*. 2010;63:289–97.
- Williams CM, Storm CA, Burns C, Rigby W, Dinulos JG. Ichthyotic-Appearing skin changes associated with childhood morphea, systemic sclerosis, and systemic lupus erythematosus/scleroderma overlap. *Pediatric Dermatology*. 2010;27:170–3.
- Lee H, Anh S, Choi J, Chang SE, Choi JH, Moon KC, et al. Acquired ichthyosis associated with an overlap syndrome of systemic sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Journal of Dermatology*. 2006;1:52–4.
- Chakraborti C, Tripathi P, Bandopadhyay G, Mazumder DB. Congenital bilateral ectropion in lamellar ichthyosis. *Oman J Ophthalmol*. 2011;4:35–6.
- Zulian F, Woo P, Athreya BH, Laxer RM, Medsger TA Jr, Lehman TJ, et al. The Pediatric Rheumatology European Society/American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Provisional Classification Criteria for Juvenile Systemic Sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2007;57:203–12.
- Zulian F, Martini G. Preliminary classification criteria for juvenile systemic sclerosis. In: Zulian F and Ruperto N, editors. *Proceedings of the II Workshop on nomenclature and diagnostic criteria for juvenile Scleroderma Syndromes*. 2005:5–16.
- Zannin ME, Martini G, Athreya BH, Russo R, Higgins G, Vittadello F, et al. Ocular involvement in children with localized scleroderma: a multi-centre study. *Br J Ophthalmol*. 2007;91:1311–4.
- Prado R, Ellis LR, Gamble R, Funk T, Arbuckle HA, Bruckner AL. Collodion baby: An update with a focus on practical management. *J Am Acad Dermatol*. 2012;67:1362–74.
- Chan YC, Tay YK, Tan LK, Happle R, Giam YC. Harlequin ichthyosis in association with hypothyroidism and juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatric Dermatology*. 2003;20: 421–6.
- Beazley JC, Ho K, Ilchysyn A, Foguet P. Total hip replacement in an adolescent patient with harlequin ichthyosis; a case report. *Hip Int*. 2011;21:487–9.
- Rajpopat S, Moss C, Mellerio J, Vahlquist A, Gånemo A, Hellstrom-Pigg M, et al. Harlequin ichthyosis: a review of clinical and molecular findings in 45 cases. *Arch Dermatol*. 2011;147:681–6.
- Walsh DM, Shah SH, Simpson MA, Morgan NV, Khaliq S, Trembath RC, et al. A Novel ABCA12 Mutation in Two Families with Congenital Ichthyosis. *Scientifica (Cairo)*. 2012;2012:649090, <http://dx.doi.org/10.6064/2012/649090> [Epub 2012 Dec 31].
- Nenna R, D'Eufemia P, Celli M, Mennini M, Petrarca L, Zambrano A, et al. Celiac disease and lamellar ichthyosis. Case study analysis and review of the literature. *Acta Dermatovenerol Croat*. 2011;19:268–70.
- Bassotti A, Moreno S, Criado E. Successful Treatment with topical N-acetylcysteine in urea in five children with congenital lamellar ichthyosis. *Pediatric Dermatology*. 2011;28:451–5.
- Macedo PA, Shinjo SK, Goldenstein-Schainberg C. Esclerodermia juvenil. *Acta Reumatol Port*. 2008;33:289–97.
- Zulian F, Athreya BH, Laxer R, Nelson AM, Feitosa de Oliveira SK, Punaro MG, et al. Juvenile localized scleroderma: clinical and epidemiological features in 750 children. An international study. *Rheumatol*. 2006;45:614–20.
- Akiyama M. Severe congenital ichthyosis of the neonate. *Int J Dermatol*. 1993;37:722–8.