



CASO CLÍNICO

Uso de metotrexato em caso exuberante de papilomatose confluyente reticulada de Gougerot e Carteaud em adolescente ☆,☆☆

Alexandra Brugnara Nunes de Mattos ^{a,*}, Carolina Finardi Brummer ^a,
Gabriella Di Giunta Funchal ^{a,b} e Daniel Holthausen Nunes ^a

^a Serviço de Dermatologia, Hospital Universitário Polyodoro Ernani de São Thiago, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, SC, Brasil

^b Serviço de Patologia, Hospital Universitário Polyodoro Ernani de São Thiago, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, SC, Brasil

Recebido em 16 de julho de 2018; aceito em 10 de setembro de 2018
Disponível na Internet em 14 de dezembro de 2019

PALAVRAS-CHAVE

Dermatopatias;
Dermatopatias
papuloescamosas;
Hiperpigmentação;
Papiloma

Resumo A papilomatose confluyente e reticulada de Gougerot e Carteaud é dermatose rara, com surgimento normalmente durante a puberdade. Tem predileção pelo sexo feminino e sua patogênese é desconhecida, porém algumas teorias sugerem uma desordem da queratinização ou um distúrbio endócrino. As lesões são pápulas ou lesões verrucosas, acastanhadas, hiperqueratósicas, que coalescem em aspecto confluyente e/ou reticulado. No presente relato, apresentamos um caso com extenso acometimento cutâneo, associação com acantose nigricante e boa resposta ao tratamento com metotrexato.

© 2019 Sociedade Brasileira de Dermatologia. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Introdução

A papilomatose confluyente e reticulada de Gougerot e Carteaud (PCER) é caracterizada pela presença de pápulas acastanhadas e verrucosas cujo diâmetro varia de 1-5 mm. São confluentes no centro e apresentam padrão reticulado na periferia, com formação de placas de limites imprecisos, geralmente descamativas. A erupção é assintomática ou levemente pruriginosa.¹⁻³ Apresentamos um caso exuberante de PCER associada a acantose nigricante que apresentou boa resposta ao tratamento com metotrexato.

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2018.09.002>

☆ Como citar este artigo: Nunes de Mattos AB, Brummer CF, Funchal GD, Nunes DH. Use of methotrexate in an exuberant case of confluent and reticulated papillomatosis of Gougerot and Carteaud in a teenager. An Bras Dermatol. 2019;94:717–20.

☆☆ Trabalho realizado no Serviço de Dermatologia, Hospital Universitário Polyodoro Ernani de São Thiago, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, SC, Brasil.

* Autor para correspondência.

E-mail: anunes12@hotmail.com (A.B. Nunes de Mattos).

Relato de caso

Paciente do sexo masculino, de 13 anos, apresentava desde os 5 anos lesões hipercrômicas, descamativas, levemente pruriginosas, com odor fétido, localizadas no tronco, no abdome, no couro cabeludo e nas regiões cervical e axilar. Já havia sido tratado diversas vezes com acitretina (10 mg/dia) e medicações tópicas como retinoides, ácido salicílico e ureia, sem resultados satisfatórios. Estava em tratamento para transtorno depressivo do humor, com uso de sertralina (50 mg/dia) e amitriptilina (25 mg/dia). Ao exame dermatológico, notavam-se placas acastanhadas de superfície verrucosa e descamativa, confluentes e com padrão reticulado, distribuídas nas faces anterior e posterior do tronco e no couro cabeludo (figs. 1, 2 e 3). Apresentava também hiperpigmentia e placas castanho-escuras, de aspecto aveludado, nas regiões axilar e cervical. Foram feitas biópsias na região interescapular, as quais evidenciaram papilomatose e camada córnea espessa, de padrão lamelar, com numerosos esporos de *Malassezia* sp., além de hiperpigmentação melânica dos queratinócitos basais (figs. 4 e 5). Com isso, foi estabelecido o diagnóstico de PCER no tronco e acantose nigricante nas regiões intertriginosas. Foi feita investigação de outras comorbidades, sem achados de alteração hepática, renal e tireoidiana. Foram encontrados valores normais de glicemia, eletroforese de proteínas, colesterol, triglicérides, VDRL e sorologias para hepatites B e C e para HIV. Apenas foi diagnosticada intolerância à lactose. A ultrassonografia do abdome constatou esteatose hepática de grau I. A endoscopia digestiva alta não revelou alteração e a pesquisa de *Helicobacter pylori* foi negativa. O tratamento inicialmente proposto foi mudança dietética, fluconazol (300 mg/semana por três semanas) e doxiciclina (100 mg/dia por um mês), além de creme hidratante, loção de ácido



Figura 1 Placas eritematosas, verrucosas, distribuídas no tronco e no abdome.



Figura 2 Placas eritematosas, verrucosas, distribuídas no dorso.



Figura 3 Detalhe das lesões.

glicólico a 10% e creme contendo 40 mg de hidroquinona, 0,5 mg de tretinoína e 0,1 mg de fluocinolona acetonida nas regiões axilares e cervical. O paciente retornou um mês depois, com melhoria parcial das lesões, e trouxe os resultados dos exames laboratoriais de função hepática, todos dentro da faixa normal para a idade. Diante disso, optou-se por manter o fluconazol 300 mg/semana e as medicações tópicas descritas anteriormente, além de iniciar o uso de metotrexato 15 mg/semana e ácido fólico 5 mg/semana. O

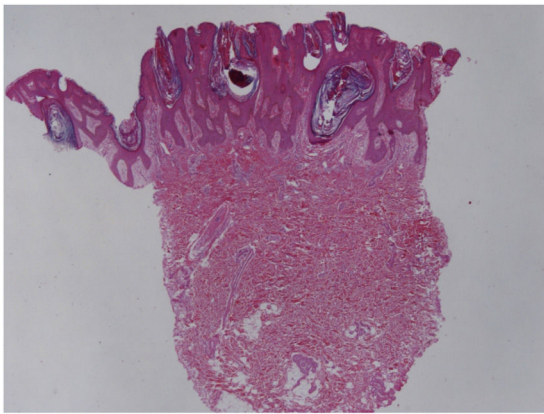


Figura 4 Cortes de pele exibem superfície papilomatosa, recoberta por camada córnea lamelar, com numerosos esporos de *Malassezia* sp. (Hematoxilina & eosina, 40 \times).

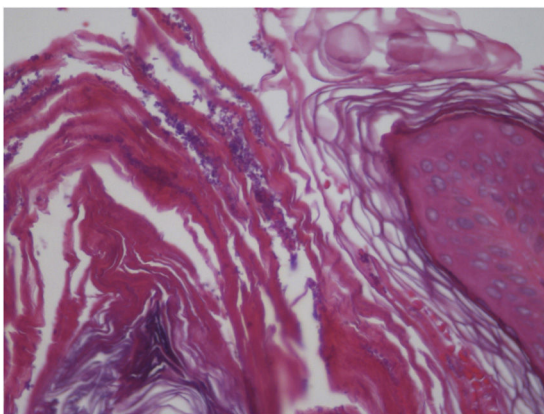


Figura 5 Esporos de *Malassezia* sp. no estrato córneo (Hematoxilina & eosina, 400 \times).

paciente retornou dois meses depois, com redução significativa do número de lesões, além de importante melhoria no aspecto emocional (fig. 6).

Discussão

A PCER é caracterizada pela presença de placas hiperpigmentadas, assintomáticas, verrucosas, com reticulação periférica, localizadas principalmente nas regiões cervical e axilar e no tronco.¹⁻³ A dermatoscopia pode ser usada na avaliação da PCER, mas seu diagnóstico é estritamente clínico.^{4,5} Sua patogênese permanece desconhecida, porém algumas teorias foram sugeridas, como a hipótese de se tratar de uma desordem da queratinização, em razão da resposta positiva ao tratamento com retinoides.¹ Outra etiologia aventada seria um desequilíbrio endócrino, por causa da resistência insulínica encontrada em alguns casos e da associação com obesidade, diabetes *mellitus* e outras desordens da hipófise e da tireoide. Uma resposta anormal ao crescimento de leveduras lipofílicas da espécie *Malassezia furfur* foi igualmente sugerida, pois se encontrou aumento da proliferação desse fungo na microbiota cutânea dos pacientes acometidos pela doença.¹ No presente caso, foi encontrado importante crescimento da *M. furfur* na biópsia



Figura 6 Resultado do tratamento, com melhora do aspecto das lesões.

feita, o que reforçou a hipótese de PCER. Como diagnóstico diferencial, consideram-se as hipóteses de doença de Darier, acantose nigricante, pitiríase versicolor e pseudoacantose nigricante.^{1,2,5} O paciente do caso relatado apresentava acantose nigricante em associação à PCER, com placas mais espessas e aveludadas, sem padrão reticular, nas regiões axilar e cervical, típicas da acantose nigricante, e lesões compatíveis com PCER no tronco. Uma miríade de opções terapêuticas para a PCER está mencionada na literatura. Entre elas, a minociclina e a azitromicina demonstraram bons resultados, porém outras opções, como antibióticos, isotretinoína, acitretina e antifúngicos, também compõem o arsenal terapêutico.^{1,5,6} Foi relatada resolução espontânea da PCER sem qualquer tratamento, além do controle da doença com a redução do peso.⁴ No entanto, a opção pelo tratamento conservador para pacientes com PCER é, em grande parte, limitada pelo sofrimento estético e psicológico que a doença causa.⁵

Apesar de não terem sido encontradas referências na literatura ao uso de metotrexato no tratamento da PCER, o medicamento mostrou-se uma terapia eficaz no controle da doença. O metotrexato é um antagonista do ácido fólico com efeitos antiproliferativos, o qual impede a síntese de DNA e, assim, inibe a divisão de células tumorais, hematopoiéticas, mucosas e de outras células que proliferam rapidamente.⁷⁻⁹ Além de ser barato, tem sido usado com sucesso nos últimos 40 anos na dermatologia por suas propriedades anti-inflamatórias, principalmente em razão dos elevados níveis de adenosina, os quais inibem a quimiotaxia de neutrófilos, previnem a explosão oxidativa, melhoram a função de barreira das células endoteliais e inibem a secreção de citocinas pró-inflamatórias de monócitos e macrófagos.⁸ Os efeitos colaterais do medicamento

incluem mielossupressão, mucosite, dor, diarreia, vômitos, elevação das transaminases hepáticas e, raramente, hepatotoxicidade, teratogenicidade, alopecia, insuficiência renal aguda e toxicidade pulmonar.⁷⁻⁹ Como é um agente imunossupressor com grande perfil de segurança e eficácia para várias doenças (como psoríase moderada a grave, linfoma cutâneo de células T, colagenoses, vasculites, dermatite atópica, doenças bolhosas, granuloma anular disseminado, entre outras) e oferece a vantagem de muitos anos de experiência no manejo de sua toxicidade e de seus efeitos colaterais, novas pesquisas sobre seu mecanismo de ação e sobre a variabilidade enzimática individual podem permitir a ampliação de seu uso e de sua eficácia para outras doenças, como a PCER.⁸

O presente relato demonstra que, para o tratamento de quadros exuberantes de PCER, além de antibióticos, antifúngicos e retinoicos, o metotrexato pode ser uma escolha. Apesar do efeito bem-sucedido do metotrexato neste relato, permanece a necessidade de ensaios clínicos randomizados e controlados para estabelecer que ele seja um tratamento eficaz para a PCER.

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

Alexandra Brugnera Nunes: Concepção e planejamento do estudo; elaboração e redação do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados.

Carolina Finardi Brummer: Elaboração e redação do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados.

Gabriella Di Giunta Funchal: Aprovação da versão final do manuscrito; participação efetiva na orientação da pesquisa; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.

Daniel Holthausen Nunes: Participação efetiva na orientação da pesquisa; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.

Conflitos de interesse

Nenhum.

Referências

1. Requena L, Requena Celia, Cockerell CJ. Confluent and Reticulated Papillomatosis. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, editors. *Dermatology*. 3rd ed. New York: Saunders Elsevier; 2015. p. 1812-3.
2. Ferreira LM, Diniz LM, Ferreira CJ. Confluent and reticulated papillomatosis of Gougerot and Carteaud: report of three cases. *An Bras Dermatol*. 2009;84:78-81.
3. Davis MD, Weenig RH, Camilleri MJ. Confluent and reticulate papillomatosis (Gougerot-Carteaud syndrome): a minocycline-responsive dermatosis without evidence for yeast in pathogenesis. A study of 39 patients and a proposal of diagnostic criteria. *Br J Dermatol*. 2006;154:287-93.
4. Bernardes Filho F, Quaresma MV, Rezende FC, Kac BK, Nery JA, Azulay-Abulafia L. Confluent and reticulate papillomatosis of Gougerot-Carteaud and obesity: dermoscopic findings. *An Bras Dermatol*. 2014;89:507-9.
5. Lim JH, Tey HL, Chong WS. Confluent and reticulated papillomatosis: review. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2016;9:217-23.
6. Angeli-Besson C, Koeppl MC, Jacquet P, Andrac L, Sayag J. Confluent and reticulated papillomatosis (Gougerot-Carteaud) treated with tetracyclines. *Int J Dermatol*. 1995;34:567-9.
7. Olsen EA. The pharmacology of methotrexate. *J Am Acad Dermatol*. 1991;25:306-18.
8. Bangert CA, Costner MI. Methotrexate in dermatology. *Dermatol Ther*. 2007;20:216-28.
9. Kremer JM. Toward a better understanding of methotrexate. *Arthritis Rheum*. 2004;50:1370-82.