



Localizador: 16036

Um raro efeito adverso do captopril: cútis laxa adquirida

A rare side effect of captopril: acquired cutis laxa

Danilo Moreira Aquino,* Ana Maria Coelho de Macedo Maia,† Ricardo Tadeu Villa,§
Ana Carolina Fortes Braga Brederodes Villa§

Palavras-chave:

Cútis laxa, dapsona, captopril.

Key words:

Cutis laxa, dapsona, captopril.

RESUMO

Cútis laxa é uma desordem rara do tecido conjuntivo, causada por defeitos na rede de fibras elásticas, que afeta principalmente a pele. Pode se associar a diferentes doenças e não possui fisiopatologia precisamente determinada ou teste diagnóstico específico. Relata-se o caso de paciente com diagnóstico de cútis laxa, após exposição ao grupamento sulfidrílico do captopril, e adicionalmente, procede-se a uma revisão bibliográfica.

ABSTRACT

Cutis laxa is a rare disorder of the connective tissue caused by defects in the network of elastic fibers, that mainly affects the skin. It can be associated to different diseases and does not have precisely determined pathophysiology or specific diagnostic test. It is reported a case of a patient diagnosed with cutis laxa, after exposure to sulfhydryl grouping in captopril, and in addition, a literature review is presented.

INTRODUÇÃO

O espectro das afecções do tecido elástico é vasto e incorpora doenças tão diversas quanto a cútis laxa nas suas formas congênitas ou adquiridas e se estende até linfomas cutâneos em que há perda das fibras elásticas.^{1,2} No que tange à cutis laxa, há menção na literatura a forma induzida por fármacos e, dentre os fármacos, ocupa local de destaque a penicilamina com seu grupamento sulfidrílico. No presente artigo, discute-se o papel do radical sulfidrílico na patogênese da doença, embora presente num fármaco que, até o momento, não havia sido implicado na destruição de tecido elástico cutâneo: o anti-hipertensivo captopril.

RELATO DE CASO

Paciente do sexo masculino, branco, 48 anos, encaminhado por clínico geral para serviço especializado dermatológico com queixa de envelhecimento rápido e frouxidão da pele da face, que ocorreu nos últimos quatro anos. O paciente negou outros sintomas como dor, prurido, quadro respiratório ou gastrointestinal, hérnias, reações alérgicas, urticária, bem como dermatoses outras.

Na história pregressa, o paciente referiu ser hipertenso, e que utilizou o anti-hipertensivo captopril por alguns meses antes do início do quadro. Quanto a intervenções prévias, havia se submetido à retinopexia por perda visual significativa após início do quadro cutâneo. No histórico familiar, o paciente negou existência de outros familiares com os mesmos sintomas e qualquer desordem genética. Ainda nesse particular, não era filho de união consanguínea e sua mãe havia falecido de câncer de pulmão e seu pai tivera infarte do miocárdio. No histórico ambiental, tratava-se de vigilante, desconhecia pessoas de seu convívio com os mesmos sintomas, tinha boas condições ambientais de trabalho, negava viagens, picadas de insetos e contato com carrapato, ou exposição solar prolongada.

O exame físico geral não revelava achados dignos de nota. Já, ao exame dermatológico, o paciente apresentava face de aparência senil, pele enrugada, flácida, com discreto ectrópio palpebral, inclinação das comissuras palpebrais, nariz alargado, achatado e com columela curta, lábio superior alargado e orelhas grandes. A pele apresentava-se pendular e inelástica (*Figura 1*).

As hipóteses diagnósticas levantadas foram: anetodermia de Jadassohn-Pellizzari e cútis laxa

* Acadêmico UFMA.

† Acadêmica CEUMA.

§ Professores UFMA.

Conflito de interesses:
Nenhum.

Recebido:
27/Ago/2016.
Aceito:
07/Mar/2018.



adquirida. Foi solicitada biópsia de pele, realizada através de *punch* na região mentoniana e, com uso das colorações hematoxilina-eosina e Verhoeff, evidenciaram-se fibras elásticas fragmentadas e infiltrado rico em neutrófilos. Posteriormente, foram solicitados exames complementares, que demonstraram apenas um aumento dos marcadores inflamatórios, como velocidade de hemossedimentação. Diante dessa quadro, estabeleceu-se a diagnose de *cútis laxa* adquirida e foi iniciado tratamento com dapsona na dose de 100 mg/dia.

Após 3 meses de terapia sulfônica, uma nova biópsia de pele mentoniana não exibiu o infiltrado inflamatório e considerou-se que a doença estava fora de atividade,

sendo marcadas as cirurgias corretivas para resolução do aspecto estético deixado pela doença.

DISCUSSÃO

Cútis laxa adquirida é uma desordem extremamente rara do tecido conjuntivo, cujas prevalência e incidência permanecem desconhecidas.¹ O diagnóstico dessa entidade é clínico e histopatológico, sendo que as características dermatológicas são marcantes, apresentando frouxidão da pele e aparência envelhecida precocemente, conforme destacado na *tabela 1*, com doenças que apresentam quebra elástica dérmica.²

Ainda quanto ao diagnóstico de *cútis laxa*, vale a pena destacar que as formas geneticamente determinadas foram aqui excluídas, pois ou são congênicas, ou apresentam suas manifestações já nos primeiros anos de vida. Assim, não se poderia aventar para o presente caso a hipótese de forma dominante da doença (que se associa predominantemente a achados cutâneos nas dobras e face já presentes em tenra idade, além de história familiar), nem tão pouco das formas autossômicas recessivas e seus graves aneurismas, defeitos neurológicos, genito-urinários e diafragmáticos ou mesmo com a forma recessiva ligada ao X com prolapsos intestinais e sintomas neurológicos.³

Embora a anetodermia seja um tanto mais contraditória nas descrições de efeitos colaterais de medicamentos com o grupo tiol, o caso descrito no presente estudo reuniu características que levaram à exclusão desse diagnóstico e ao aceite da hipótese de *cútis laxa*.⁴ Dessa forma, por exemplo, a localização na face que é considerada incomum na anetodermia, é característica recorrente na *cútis laxa*, levando à aparência de envelhecimento prematuro ou,



Figura 1. A) Paciente antes de iniciar o tratamento com captopril e B) 4 anos após a introdução desse anti-hipertensivo, no momento de sua primeira consulta com 48 anos.

Tabela 1. Características das desordens do tecido elástico.

Condição	Achados clínicos	Localização	Histologia
Anetodermia	Múltiplas áreas circunscritas de pele flácida	Tronco	Perda focal das fibras elásticas na derme papilar e/ou reticular
Elastólise dérmica média	Áreas difusas de rugas finas e pápulas perifoliculares ocasionais	Tronco, braços, lateral do pescoço	Perda de banda de fibras elásticas e na derme média
<i>Cútis laxa</i>	Pele solta, flacidez de pele e dobras resultando na aparência envelhecida prematura	Pálpebras, bochechas, pescoço, ombro, cintura, abdome	Fibras elásticas reduzidas e fragmentadas ao longo da derme
Pseudoxantoma elástico	Pápulas coalescentes amareladas na pele, aspecto de “calçada”, e dobras redundantes nas flexuras	Lateral do pescoço, virilha, axila	Fibras elásticas calcificadas e aglutinadas na derme média
Elastose perfurante serpiginosa	Pequenas pápulas ceratóticas dispostas em padrões serpiginosos	Lateral do pescoço, fossa antecubital	Fibras elásticas espessadas são eliminadas a partir da derme através de um canal transdérmico
Texto completo: Emer J, Roberts D, Sidhu H, Phelps R, Goodheart H. Generalized anetoderma after intravenous penicillin therapy for secondary syphilis in an HIV patient. <i>J Clin Aesthetic Dermatol.</i> 2013; 6(8): 23-28			

ainda, a própria apresentação, acometendo uma grande extensão do corpo (a face toda) e não apenas pequenas pápulas ou placas circunscritas. Os demais exames complementares realizados para fins de diagnóstico diferencial foram normais, com exceção das provas de atividade da tireoide, que demonstrou hipotireoidismo, doença que pode estar associada a ambas as desordens.

Os achados histológicos observados neste caso são compatíveis com aqueles mencionados na literatura para firmar a diagnose de *cútis laxa*. Sendo assim, não se observaram características notáveis à hematoxilina-eosina, exceto pelo infiltrado predominantemente dérmico de neutrófilos. Já o exame com a coloração de Verhoeff-Van Gieson evidenciou fibras elásticas espessadas, porém fragmentadas (grosseiras), com protrusão lateral.⁵

Chama a atenção, no presente caso, a existência de alterações da retina, que levaram o paciente à necessidade de realização de retinopexia. Adicionalmente, o paciente desenvolveu piora importante da visão (miopia severa), com a evolução do quadro clínico. Segundo Manjunath et al., a degeneração macular relacionada à idade é uma desordem crônica, degenerativa e progressiva que afeta a mácula de indivíduos idosos, caracterizada por perda da visão central como resultado de diversas condições, entre elas, o descolamento seroso de retina. Por outro lado, a miopia severa pode lesar o tecido da mácula.⁶

Relativamente aos efeitos secundários do captopril, estes ocorrem em 11 a 15% dos doentes medicados, são geralmente benignos e autolimitados e raramente determinam a suspensão do mesmo.⁷ As reações adversas ao captopril, tais como erupção exantemática, febre e tosse surgem mais comumente num contexto de atopia e com doses elevadas. Geralmente, resolvem com a redução da dose diária, o que sugere uma resposta farmacológica dose-dependente. Esporadicamente, surgem casos clínicos de maior gravidade, como a síndrome de hipersensibilidade, cujo mecanismo, embora não totalmente esclarecido, não é dose-dependente.⁸

O mecanismo subjacente através do qual o captopril (nome IUPAC: ácido (2S)-1-[(2S)-2-metil-3-sulfanil propanoico]pirrolidino-2-carboxílico), altera a produção de fibras elásticas ou as remodela é incerto. No entanto, deve ser lembrada a presença em sua estrutura do radical tiol da sulfidril, que é encontrado também na penicilamina, uma droga sabidamente relacionada às doenças das fibras elásticas. Dessa forma, por paralelismo com a penicilamina, propõem-se que o captopril, atue indiretamente por inibição enzimática, através da remoção do cobre dos tecidos e causando uma deposição anômala de fibras elásticas. Outro mecanismo alternativo ou complementar

pelo qual moléculas que contêm sulfidril poderiam atuar é pela inibição da deaminação dos resíduos de lisina necessária à maturação de colágeno e elastina.^{9,10}

Importante ainda destacar que a investigação de um paciente com *cútis laxa* deve contemplar comprometimento visceral associado, como enfisema, divertículos gastrointestinais, hérnias, prolapso genital, dilatação e tortuosidade aórtica, bronquiectasia e *Cor pulmonale*, os quais são associados com a forma congênita. No presente caso, como já mencionado, apenas a degeneração macular da retina foi observada. Lotery e Jones descrevem alterações na fibulina 5, em casos de degeneração macular em pacientes com *cútis laxa*, de modo que a investigação dessa alteração poderia ter sido empreendida (recurso não disponível no Brasil).^{11,12}

Já o tratamento da *cútis laxa* oferece resultados frustrantes, porém são descritas múltiplas formas de abordagem, tais como uso de corticoterapia, colchicina, dapsona (que interrompeu a atividade da doença no paciente aqui apresentado), doxiciclina, anti-inflamatórios não hormonais e ciclosporinas, além de procedimentos cirúrgicos, como ritidoplastia, blefaroplastia e cantopexia. Por fim, quanto ao prognóstico, nas formas congênitas, como consequência dos acometimentos viscerais, tem-se um pior desfecho e pobre prognose com os tratamentos. Diferentemente, nos casos de acometimento cutâneo isolado, uma boa combinação de tratamentos pode melhorar muito o aspecto senil do paciente.^{4,5,9}

No presente caso, a evitação permanente do grupamento sulfidril dos anti-hipertensivos foi orientada e, no acompanhamento de 3 anos, a doença não apresentou novos episódios de piora.

CONCLUSÃO

No caso descrito, a despeito do tratamento com dapsona, além de excisões cirúrgicas, a evolução não foi favorável e o aspecto de envelhecimento continuou trazendo incômodo ao paciente. Nesse particular, o estado depressivo se instalou quando até a veracidade de seus documentos pessoais começou a ser questionada em seu emprego. Tendo em vista a ausência de estudos aleatorizados, bem como a escassez bibliográfica, o diagnóstico, manejo e tratamento da *cútis laxa* é um grande desafio para o dermatologista.

Correspondência:

Ricardo Tadeu Villa

Av. dos holandeses Núm. 11,
Torre 10, Ap. 51, cep 65077357,
São Luis - Maranhão, Brasil.

E-mail: ricardovilladermato@hotmail.com

REFERÊNCIAS

1. Gverić T, Barić M, Bulat V, Situm M, Pusić J, Huljev D et al. Clinical presentation of a patient with localized acquired cutis laxa of abdomen: a case report. *Dermatol Res Pract*. 2010; 40: 2093.
2. Emer J, Roberts D, Sidhu H, Phelps R, Goodheart H. Generalized anetoderma after intravenous penicillin therapy for secondary syphilis in an HIV patient. *J Clin Aesthetic Dermatol*. 2013; 6(8): 23-28.
3. Bharadwaj S, Shrestha P, Gohel TD, Singh M. Cutis laxa presenting as recurrent ileus. *Gastroenterology Rep (Oxf)*. 2016; 4(1): 77-79.
4. Chuang YN, Yao CA, Chiu TM, Yang KC, Lin YM, Hsu HC. D-Penicillamine induced elastosis perforans serpiginosa with involvement of glans penis. *Dermatologica Sinica*. 2014; 32: 93-96.
5. Mitra S, Agarwal AA, Das JK, Gangopadhyay A. Cutis laxa: a report of two interesting cases. *Indian J Dermatol*. 2013; 58(4): 328-330.
6. Manjunath V, Goren J, Fujimoto JG, Duker JS. Analysis of choroidal thickness in age-related macular degeneration using spectral-domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*. 2011; 152(4): 663-668.
7. Sun WP, Zhang HB, Guo JC, Zhang XK, Zhang LX, Li CL, Zhang L. Comparison of the efficacy and safety of different ACE inhibitors in patients with chronic heart failure. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95(6): e2554.
8. Slesnick TC, Mott AR, Fraser CD, Chang AC. Captopril-induced pulmonary infiltrates with eosinophilia in an infant with congenital heart disease. *Pediatric Cardiology*. 2005; 26(5): 690-693.
9. Lewis BK, Chern PL, Stone MS. Penicillamine-induced elastosis of the mucosal lip. *J Am Acad Dermatol*. 2009; 60(4): 700-703.
10. Ranucci G, Di Dato F, Leone F, Vajro P, Spagnuolo M, Iorio R. Penicillamine-induced elastosis perforans serpiginosa in wilson disease: is useful switching to zinc? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017; 64(3): e72-e73.
11. Jones RPO, Ridley C, Jowitt TA, Wang MC. Structural effects of fibulin 5 missense mutations associated with age-related macular degeneration and cutis laxa. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010; 51(5): 2356-2362.
12. Auer-Grumbach M, Weger M, Fink-Puches R, Papic I. Fibulin-5 mutations link inherited neuropathies, age-related macular degeneration and hyperelastic skin. *Brain*. 2011; 134(Pt 6): 1839-1852.