



CASO CLÍNICO

Pilomatricomas múltiplos em gêmeos com síndrome de Rubinstein-Taybi ☆,☆☆



Ana Laura Andrade Bueno ^{a,b}, Maria Emilia Vieira de Souza ^{a,b}, Carla Graziadio ^{b,c}
e Ana Elisa Kiszewski ^{a,b,d,*}

^a Serviço de Dermatologia, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil

^b Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil

^c Disciplina de Genética Clínica, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil

^d Unidade de Dermatologia Pediátrica, Serviço de Dermatologia, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil

Recebido em 14 de dezembro de 2019; aceito em 5 de março de 2020
Disponível na Internet em 20 de agosto de 2020

PALAVRAS-CHAVE

Neoplasias de anexos
e de apêndices
cutâneos;
Pilomatrixoma;
Síndrome de
Rubinstein-Taybi

Resumo Os pilomatricomas são tumores benignos originários da matriz capilar, os quais podem apresentar-se como lesões solitárias ou, menos comumente, múltiplas. Quando múltiplos, podem estar associados a síndromes. A distrofia miotônica e a polipose adenomatosa familiar são as mais citadas na literatura. Há poucas publicações que relacionem esses tumores a outras síndromes genéticas. A síndrome de Rubinstein-Taybi é um distúrbio autossômico dominante raro, caracterizado por deficiência intelectual e características dismórficas típicas. Há cinco casos publicados que relacionam pilomatricomas múltiplos à síndrome de Rubinstein-Taybi, uma associação que ainda precisa ser esclarecida. Por esse motivo, relatamos os primeiros casos de pilomatricomas múltiplos em gêmeos monozigóticos com síndrome de Rubinstein-Taybi típica. © 2020 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

Os pilomatricomas são tumores benignos pouco frequentes, originários da matriz capilar. Acometem principalmente a população pediátrica e localizam-se com maior frequência na cabeça e no pescoço. Apresentam-se clinicamente como nódulos de consistência firme ou pétreo, circunscritos, normocrômicos ou eritematosos, podem ser confundidos com cistos epidérmicos. Embora usualmente se apresentem como lesões solitárias, múltiplos pilomatricomas podem ocorrer em 2,4% a 5% dos casos.¹⁻³

Pilomatricomas múltiplos podem ser esporádicos, familiares ou estarem associados a uma síndrome subjacente. A

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2020.03.011>

☆ Como citar este artigo: Bueno ALA, Souza MEV, Graziadio C, Kiszewski AE. Multiple pilomatricomas in twins with Rubinstein-Taybi syndrome. An Bras Dermatol. 2020;95:619–22.

☆☆ Trabalho realizado no Serviço de Dermatologia, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre e na Unidade de Dermatologia Pediátrica, Hospital da Criança Santo Antonio, Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil.

* Autor para correspondência.

E-mail: kiszewski@gmail.com (A.E. Kiszewski).

distrofia miotônica e as síndromes relacionadas à polipose adenomatosa familiar (PAF) são as mais citadas na literatura. Há relatos esporádicos desses tumores associados às síndromes de Turner, Kabuki, Sotos e Rubinstein-Taybi².

A síndrome de Rubinstein-Taybi (SRT) é um distúrbio genético autossômico dominante raro caracterizado por retardo de crescimento pós-natal, deficiência intelectual moderada a grave e uma ampla gama de características dismórficas típicas. Polegares e háluces largos e angulados são uma característica distintiva da síndrome. As anomalias faciais incluem fendas palpebrais oblíquas, pirâmide nasal alta e alongada e micrognatia. Malformações cardíacas, alterações dentárias e criptorquidia são comuns⁴. Os achados dermatológicos mais comuns incluem hemangiomas, hipertricose, braquioníquia e tendência à formação de queloides¹.

Embora aproximadamente 60% dos casos estejam associados a mutações no gene CREBBP ou EP300, a etiologia da SRT é heterogênea e pouco definida^{1,5}.

Há poucos casos que descrevem a associação de pilomatricomas à SRT e há dúvidas se essa se deve ao acaso⁶. De acordo com recente revisão da literatura, existem nove casos relatados até o momento, dos quais cinco são de lesões múltiplas². Relatamos o primeiro caso de pilomatricomas múltiplos em gêmeos monozigóticos com SRT típica.

Relato dos casos

Gêmeos monozigóticos de 8 anos, com atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, fendas palpebrais oblíquas, micrognatia discreta, palato ogival, hélice auricular proeminente, hipertelorismo mamilar e hipertricose leve sobre a coluna dorsal e ombros. Ambos tinham história prévia de criptorquidia e de polegares curtos e largos, com desvio radial corrigido cirurgicamente. O gêmeo 1 havia sido submetido à cirurgia cardíaca para correção de comunicação interventricular e tinha história prévia de hemangiomas occipital, frontal e supramamilar, os quais haviam regredido espontaneamente (fig. 1). O gêmeo 2 apresentava estenose de aqueduto cerebral e polidactilia, também previamente corrigida. O exame de cariótipo de ambos os pacientes era normal (46, XY) e, frente aos achados fenotípicos típicos, foram diagnosticados com SRT pela equipe da genética.

Em consulta dermatológica, o gêmeo 1 apresentava lesão nodular normocrômica, assintomática, na região escapular esquerda. Fez-se ultrassonografia, que mostrou imagem nodular ecogênica, emitia sombra acústica posterior, com 1,4cm no maior diâmetro. Nas consultas subsequentes, em um período de dois anos, ambos os pacientes desenvolveram múltiplas lesões nodulares semelhantes no couro cabeludo (total de cinco lesões no gêmeo 1 e quatro no gêmeo 2). Duas delas foram excisadas, uma localizada no couro cabeludo e outra na região escapular (fig. 2), ambas evidenciavam histologicamente proliferação nodular composta por células basaloides matriciais e células fantasma (figs. 3 e 4), achados compatíveis com o diagnóstico de pilomatricomas. As demais lesões foram acompanhadas clinicamente. Os pacientes não tinham histórico familiar de pilomatricomas.



Figura 1 Gêmeo 1 com fendas palpebrais oblíquas, micrognatia discreta, hélices auriculares proeminentes, hipertelorismo mamilar, cicatriz esternal secundária à cirurgia cardíaca para correção de comunicação interventricular, polegares largos e com desvio radial.

Discussão

Os pilomatricomas geralmente são lesões solitárias benignas. No entanto, esses tumores podem ter apresentação múltipla e, embora possam ocorrer em indivíduos saudáveis, em pacientes com esse achado recomenda-se coletar histórico familiar detalhado e descartar síndromes associadas⁷.

Distrofia miotônica e PAF são as síndromes mais conhecidas relacionadas com múltiplos pilomatricomas. A associação entre SRT e pilomatricomas foi publicada pela primeira vez em 1994⁶ e, desde então, mais oito casos foram



Figura 2 Lesão nodular eritematosa em região escapular esquerda excisada. Hipertricose leve sobre coluna dorsal e ombros.

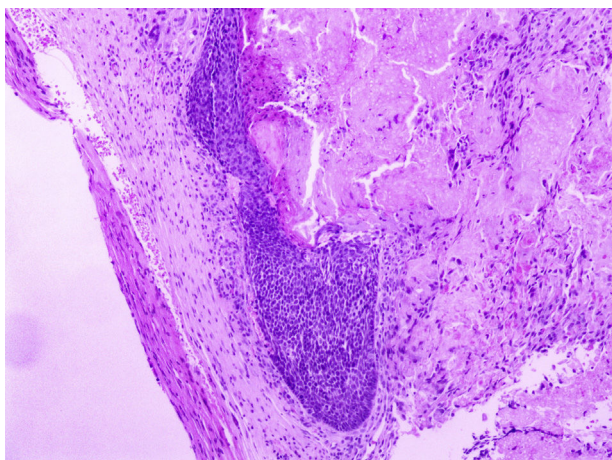


Figura 3 Aspecto anatomopatológico: proliferação nodular composta por células basaloides matriciais e células fantasma (Hematoxilina & eosina, 10 \times).

descritos. No entanto, apenas cinco deles relacionavam múltiplos pilomatricomas com a síndrome.²

Uma revisão de 2019 sobre síndromes associadas a múltiplos pilomatricomas evidenciou que os casos de pacientes não síndrômicos tendem a apresentar menor número de pilomatricomas quando comparados aos síndrômicos². Enquanto 4,5% dos indivíduos não síndrômicos desenvolveram mais de cinco pilomatricomas, 46,3% dos pacientes síndrômicos desenvolveram seis ou mais tumores. No entanto,

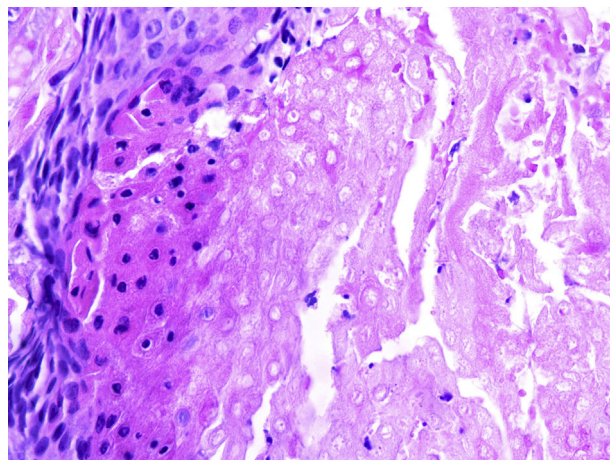


Figura 4 Aspecto anatomopatológico: proliferação nodular composta por células basaloides matriciais e células fantasma (Hematoxilina & eosina, 40 \times).

embora a relação entre múltiplos pilomatricomas e síndrome subjacente se fortaleça à medida que o número de pilomatricomas aumenta, algumas síndromes podem apresentar apenas uma ou duas lesões². A revisão dos casos de SRT descritos até 2019 mostrou que o número de pilomatricomas associados a essa síndrome é bastante variado. De nove casos, quatro tiveram dois a cinco pilomatricomas, um teve mais de 10 e quatro tiveram pilomatricomas solitários^{1,2,5,6,8-10}. Além disso, uma série de quatro casos publicados em 1998 mostrou que, nesse grupo de pacientes, a idade média de surgimento dos tumores não foi mais precoce do que em pacientes saudáveis, nos quais a maioria das lesões surge entre 8 meses e 10 anos⁹.

A etiologia do pilomatricoma na SRT ainda precisa ser elucidada. Mutações em dois genes, CREBBP e EP300, foram identificadas em indivíduos afetados. Ambos codificam proteínas homólogas que atuam como coativadores da transcrição e, durante a organogênese, CREBBP é expresso em tipos celulares específicos do coração, vasculatura, pele, pulmões e fígado em desenvolvimento. Em 2016, foi relatado o primeiro caso de SRT com múltiplos pilomatricomas diagnosticado por análise de mutação CREBBP. No entanto, a correlação entre o genótipo CREBBP e o desenvolvimento de múltiplos pilomatricomas ainda precisa ser esclarecida, uma vez que também existem relatos de casos que descrevem a mutação CREBBP em pacientes com SRT sem pilomatricomas ou com lesão solitária⁵.

Os dados sobre pilomatricomas na SRT ainda estão limitados a alguns relatos de casos. Na revisão da literatura feita, este é o primeiro relato de pilomatricomas múltiplos em gêmeos com SRT, o que reforça a associação entre essas duas entidades. Os mecanismos moleculares que levam os pacientes com SRT a uma maior suscetibilidade a pilomatricomas necessitam ser estudados.

Em alguns casos, o surgimento de pilomatricomas pode oferecer uma oportunidade para o diagnóstico de SRT. A abordagem terapêutica de múltiplas lesões no RTS ainda não está estabelecida. Nos pacientes apresentados, optou-se pela abordagem conservadora, com acompanhamento dos pacientes sem intervenção.

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

Ana Laura Andrade Bueno: Aprovação da versão final do manuscrito; concepção e planejamento do estudo; elaboração e redação do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados; 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.

Maria Emilia Vieira de Souza: Aprovação da versão final do manuscrito; concepção e planejamento do estudo; elaboração e redação do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.

Carla Graziadio: Aprovação da versão final do manuscrito; concepção e planejamento do estudo; elaboração e redação do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados; 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.

Ana Elisa Kiszewski: Aprovação da versão final do manuscrito; concepção e planejamento do estudo; elaboração e redação do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados; 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

Ana Laura Andrade Bueno, Maria Emilia Vieira de Souza e Carla Graziadio declaram não haver conflitos de interesse.

Ana Elisa Kiszewski declara conflito de interesses com a empresa Johnson & Johnson.

Referências

1. Papatthemeli D, Schulzendorff N, Kohlhase J, Göppner D, Franke I, Gollnick H. Pilomatricomas in Rubinstein-Taybi syndrome. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2015;13:240–2.
2. Ciriacks K, Knabel D, Waite MB. Syndromes associated with multiple pilomatricomas: When should clinicians be concerned? *Pediatr Dermatol.* 2020;37:9–17.
3. Danielson-Cohen A, Lin SJ, Hughes CA, An YH, Maddalozzo J. Head and neck pilomatrixoma in children. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2001;127:1481–3.
4. Pérez-Grijalba V, García-Oguiza A, López M, Armstrong J, García-Miñaur S, Mesa-Latorre JM, et al. New insights into genetic variant spectrum and genotype-phenotype correlations of Rubinstein-Taybi syndrome in 39 CREBBP-positive patients. *Mol Genet Genomic Med.* 2019;7:e972.
5. Rokunohe D, Nakano H, Akasaka E, Toyomaki Y, Sawamura D. Rubinstein-Taybi syndrome with multiple pilomatricomas: The first case diagnosed by CREBBP mutation analysis. *J Dermatol Sci.* 2016;83:240–2.
6. Cambiaghi S, Ermacora E, Brusasco A, Canzi L, Caputo R. Multiple pilomatricomas in Rubinstein-Taybi syndrome: a case report. *Pediatr Dermatol.* 1994;11:21–5.
7. King IC, Rahman KM, Henderson A, Ragbir M. Multiple familial pilomatricomas in three generations: an unusual clinical picture. *Pediatr Dermatol.* 2015;32:97–101.
8. Bayle P, Bazex J, Lamant L, Lauque D, Durieu C, Albes B. Multiple perforating and non perforating pilomatricomas in a patient with Churg-Strauss syndrome and Rubinstein-Taybi syndrome. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2004;18:607–10.
9. Masuno M, Imaizumi K, Ishii T, Kuroki Y, Baba N, Tanaka Y. Pilomatricomas in Rubinstein-Taybi syndrome. *Am J Med Genet.* 1998;77:81–2.
10. Yagi Y, Kuwatsuka Y, Asai M, Honda M, Utani A. Coexistence of keloids and pilomatricoma in a patient with Rubinstein-Taybi syndrome. *Dermatol Online J.* 2018;24, 13030/qt4rq2k5fr.