

Aplasia cutânea congênita relacionada à exposição ao metimazol durante gestação

José Donizeti de Meira Júnior^I, Ana Cláudia Cavalcante Espósito^{II}, Nicole França Holmo^{III},
Hamilton Ometto Stolf^{IV}, Silvio Alencar Marques^V

Departamento de Dermatologia e Radioterapia da Faculdade de Medicina de Botucatu
da Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" (Unesp)

RESUMO

Contexto: Relata-se caso de aplasia cutânea congênita, doença rara caracterizada por áreas de pele ausente já ao nascimento. **Descrição do caso:** Paciente do sexo masculino, de cinco anos de idade, com quatro áreas de alopecia cicatricial próximas à linha mediana do couro cabeludo. Paciente nascido de parto normal a termo, sem comorbidades, sem antecedentes familiares de lesões semelhantes e com adequado desenvolvimento neuropsicomotor. A mãe do paciente relata ter sido tratada com metimazol durante toda a gestação devido a hipertireoidismo. **Discussão:** A etiopatogenia da aplasia cutânea congênita não é bem esclarecida, podendo ser de ocorrência esporádica ou herança autossômica dominante, bem como estar relacionada a fármacos teratogênicos (metimazol, ácido valproico, carbimazol, misoprostol e heparina de baixo peso molecular). Os locais mais comumente afetados são o couro cabeludo, especialmente próximo ao vértice. A apresentação pode variar de lesões cicatriciais até ausência completa de todas as camadas da pele, inclusive com comprometimento do crânio e meninges subjacentes. As principais complicações são sangramentos, trombozes e infecções de estruturas meníngeas. Quando o acometimento cutâneo é maior, pode ser realizada exérese da área com fechamento por primeira ou segunda intenção. Defeitos grandes podem necessitar de retalhos cutâneos. No caso em questão, a substituição do metimazol pelo propiltiouracil durante a gestação poderia ter evitado a ocorrência da aplasia. **Conclusões:** A aplasia cutânea congênita é rara e pode estar associada a importantes malformações cranianas. Alguns casos podem ter complicações potencialmente graves. Destaca-se a importância da substituição do metimazol pelo propiltiouracil durante a gestação como medida preventiva.

PALAVRAS-CHAVE: Alopecia, teratogênicos, propiltiouracila, couro cabeludo, anormalidades craniofaciais

INTRODUÇÃO

Aplasia cutânea congênita (ACC) é uma condição na qual áreas da pele, localizadas ou disseminadas, estão ausentes ao nascimento.¹ Geralmente acomete a região do couro cabeludo, principalmente nas proximidades da linha média,

próximo ao vértice.² Pode ser um defeito isolado ou associado a outras anomalias. As lesões podem ser superficiais com aspecto de cicatriz — devido à cicatrização intraútero do defeito — ou profundas, com ausência completa de todas as camadas da pele, podendo se estender até o crânio ou dura-máter.¹

^IAluno de graduação do curso de Medicina da Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" (Unesp).

^{II}Médica residente de Dermatologia da Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" (Unesp).

^{III}Médica dermatologista, Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" (Unesp).

^{IV}Professor assistente doutor do Departamento de Dermatologia e Radioterapia da Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" (Unesp).

^VProfessor titular da Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" (Unesp).

Editor responsável por esta seção:

Hamilton Ometto Stolf. Professor assistente doutor do Departamento de Dermatologia e Radioterapia da Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" (Unesp).

Endereço para correspondência:

Hamilton Ometto Stolf

Caixa Postal 557 — Botucatu (SP) — CEP 18618-970

Tel. (14) 3882-4922 — E-mail: hstolf@fmb.unesp.br

Fonte de fomento: nenhuma declarada — Conflito de interesses: nenhum declarado

Entrada: 6 de fevereiro de 2016 — Última modificação: 6 de fevereiro de 2016 — Aceite: 22 de fevereiro de 2016

Trata-se de síndrome rara, cuja incidência estimada é de 3 casos a cada 10.000 nascidos-vivos.³ Sua etiologia é heterogênea e incerta, sendo associada a inúmeros agentes teratogênicos, dentre eles o metimazol.^{1,4}

RELATO DE CASO

Paciente do sexo masculino, cinco anos de idade, cuja mãe refere quatro áreas com ausência de cabelo localizadas próximas ao vértice, desde o nascimento. Nega familiar com lesões semelhantes.

A criança não apresenta comorbidades e tem adequado desenvolvimento neuropsicomotor. Sua mãe tem hipertireoidismo e fez uso de metimazol durante toda gestação.

Ao exame dermatológico, apresenta quatro áreas de alopecia cicatricial localizadas próximas ao vértice do couro cabeludo (**Figuras 1 e 2**). Não foram identificadas outras anormalidades congênicas.



Figura 1. Três áreas de alopecia cicatricial próximas ao vértice do couro cabeludo.

DISCUSSÃO

A ACC é caracterizada por ausência de pele em determinadas regiões do corpo, que podem ser localizadas ou disseminadas. O local de acometimento mais frequente é o couro cabeludo, especialmente na linha mediana e região do vértice. Em 66% dos pacientes a aplasia é pequena (menor que 3 cm).¹ Já ao nascimento, podem haver três padrões de apresentação: erosão superficial, ulceração profunda, ou cicatriz, que já provoca a alopecia cicatricial. Frieden⁵ criou, em 1986, uma classificação da ACC baseada na localização e na presença de anormalidades associadas (**Tabela 1**). O caso apresentado é enquadrado no grupo 8 de Frieden e não apresentava malformações cranianas.

ACC é doença de etiologia não totalmente compreendida, que pode seguir padrão esporádico ou autossômico

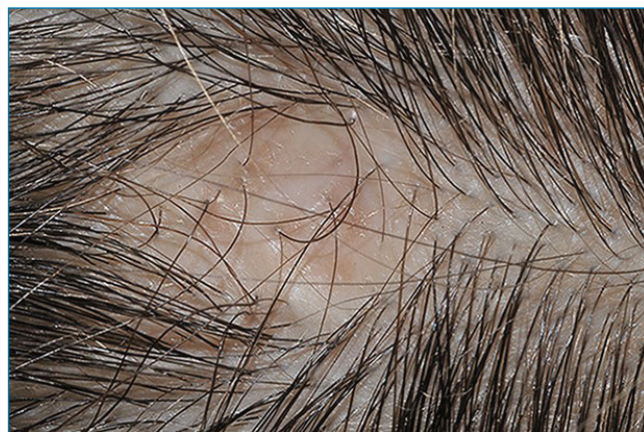


Figura 2. Detalhe de uma das áreas de alopecia.

Tabela 1. Classificação de Frieden da aplasia cutânea congênita (ACC) em nove subtipos⁵

Grupo 1	ACC localizada no couro cabeludo associada a outras anormalidades
Grupo 2	ACC localizada no couro cabeludo associada a anormalidades nos membros (síndrome de Adams-Oliver)
Grupo 3	ACC associada a nevus epidérmico ou organoide
Grupo 4	ACC associada a malformações embriológicas, tais como menigomielocle, gastrosquise, ou onfalocele
Grupo 5	ACC associada a <i>fetus papyraceus</i> ou infarto placentário
Grupo 6	ACC associada a epidermólise bolhosa
Grupo 7	ACC localizada nas extremidades sem bolhas
Grupo 8	ACC provocada por teratógenos específicos (metimazol, carbimazol, misoprostol, heparina de baixo peso molecular, ácido valproico) ou por determinadas condições maternas ou alterações intrauterinas (síndrome antifosfolípica materna, varicela intrauterina ou infecção por herpes simples)
Grupo 9	ACC associada a síndromes de malformação

dominante,⁶ bem como estar relacionada a fármacos teratogênicos, dentre eles o metimazol. Outras possíveis causas incluem traumas intrauterinos, comprometimento vascular, agentes infecciosos e divulsão da pele causada por crescimento encefálico muito rápido. Há mais de 500 casos relatados na literatura, com gravidade variável.⁵ A busca sistematizada nas bases de dados médicas, representada na **Tabela 2**, ilustra a raridade da síndrome, com 81 resultados ao todo.

Cerca de 30% dos casos tem associação com outras anomalias, como malformações de extremidades, meningomielocelo, estenose craniana, disrafismo espinhal,^{7,8} ausência distal dos membros, onfalocele, fenda palatina e labial, anomalias cardíacas, cutis marmorata e feto papyraceus.⁵ Dessa forma, é prudente realizar avaliação clínica cuidadosa do paciente e, frente a alterações no exame físico, pode ser necessária uma avaliação neurológica, inclusive com exames de neuroimagem.

AAC do couro cabeludo tem sido relatada em 35-50% dos portadores da trissomia do cromossomo 13.⁵ Até 15% a 20% dos defeitos localizados no couro cabeludo podem acometer o crânio subjacente.⁹ As principais complicações são a

trombose e a ruptura do seio sagital superior, a infecção, e o trauma.^{10,11} Os índices de mortalidade variam de 20% a 55% nas diversas séries; entretanto, nos últimos anos não têm sido descritos casos de morte.¹²

A possibilidade de teratogenicidade do metimazol foi levantada há aproximadamente 40 anos,¹³ mas o assunto ainda é alvo de debates. Apesar de vários relatos de anomalias congênitas associadas ao uso da medicação durante a gestação descritos na literatura, ainda não se sabe o mecanismo exato pelo qual ocorre.^{3,14,15} Outros fármacos descritos como associados à ACC são o ácido valproico e carbimazol,¹⁶ misoprostol e heparina de baixo peso molecular.

Quando as áreas de acometimento no couro cabeludo são pequenas, o próprio cabelo do paciente pode disfarçar as lesões. Já quando o acometimento é maior, pode ser realizada exérese da região acometida com fechamento por primeira ou segunda intenção, associado a medidas de cuidado com a ferida operatória. Defeitos grandes podem necessitar de retalhos cutâneos, inclusive com o uso de expansores teciduais.⁶

Tendo como exemplo o caso apresentado, a substituição do metimazol pelo propiltiouracil durante a gestação (para tratamento do hipertireoidismo materno) pode ser considerada como prevenção primária à ocorrência de ACC.¹⁷

Tabela 2. Resultados da busca sistematizada nas bases de dados médicas com os descritores em saúde (DeCS) e Medical Subheadings (MeSH), realizada em 11 de janeiro de 2016

Bases de dados	Estratégia de busca	Resultados
Lilacs via BVS	(Aplasia cutânea congênita OR Aplasia cutânea congênita OR Aplasia cutis congênita) AND (Metimazol OR Tiamazol)	18
Medline via PubMed	(Congenital Ectodermal Defect OR Ectodermal Dysplasia OR Aplasia Cutis Congenita) AND (Methimazole OR Thiamazole OR Tapazole OR Strumazol)	21
Scopus		6
Web of Science		36

CONCLUSÃO

A aplasia cutânea congênita (ACC) é doença rara, que pode ser acompanhada de malformações cranianas ou levar a quadros infecciosos/hemorragicos graves. Além disso, pode acarretar prejuízo psicológico aos pacientes devido a lesão cicatricial resultante.

Este relato serve como alerta aos médicos, tendo em vista que, em muitos casos, a ACC poderia ser evitada com a não prescrição ou substituição de medicações potencialmente desencadeantes da doença.

REFERÊNCIAS

- Iwayama H, Hosono H, Yamamoto H, Oshiro M, Ueda N. Aplasia cutis congenita with skull defect in a monozygotic twin after exposure to methimazole in utero. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2007;79(10):680-4.
- Rodríguez-García C, González-Hernández S, Hernández-Martin A, et al. Aplasia cutis congenita and other anomalies associated with methimazole exposure during pregnancy. *Pediatr Dermatol.* 2011;28(6):743-5.
- Van Dijke CP, Heydendaal RJ, De Kleine MJ. Methimazole, carbimazole, and congenital skin defects. *Ann Intern Med.* 1987;106(1):60-1.
- Baid SK, Merke DP. Aplasia cutis congenita following in utero methimazole exposure. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2007;20(5):585-6.
- Frieden IJ. Aplasia cutis congenita: a clinical review and proposal for classification. *J Am Acad Dermatol.* 1986;14(4):646-60.
- Browning JC. Aplasia cutis congenita: approach to evaluation and management. *Dermatol Ther.* 2013;26(6):439-44.
- Nichols DD, Bottini AG. Aplasia cutis congenita. Case report. *J Neurosurg.* 1996;85(1):170-3.
- Wexler A, Harris M, Lesavoy M. Conservative treatment of cutis aplasia. *Plast Reconstr Surg.* 1990;86(6):1066-71.
- Benjamin LT, Trowers AB, Schachner LA. Giant aplasia cutis congenita without associated anomalies. *Pediatr Dermatol.* 2004;21(2):150-3.
- Achiron R, Hamiel-Pinchas O, Engelberg S, et al. Aplasia cutis congenita associated with epidermolysis bullosa and pyloric atresia: the diagnostic role of prenatal ultrasonography. *Prenat Diagn.* 1992;12(9):765-71.
- Ho C, Baraitser M. Neurological complications in one of a sibpair with aplasia cutis congenita. *Clin Dysmorphol.* 1992;1(4):235-9.

12. Bark SA, Araújo Junior FA, Morais AL, et al. Aplasia cútis congênita de couro cabeludo: relato de caso e revisão da literatura [Aplasia cutis congenita of the scalp: case report and review of literature]. *J Bras Neurocir.* 2010;21(3):187-92.
13. Milham Jr. S, Elledge W. Maternal methimazole and congenital defects in children. *Clinical and Molecular Teratology.* 1972;5(1):125-6.
14. Momotani N, Ito K, Hamada N, et al. Maternal hyperthyroidism and congenital malformation in the offspring. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1984;20(6):695-700.
15. Jansson R, Dahlberg PA, Lindström B. Comparative bioavailability of carbimazole and methimazole. *Int J Pharmacol Ther Toxicol.* 1983;21(10):505-10.
16. Martinez-Regueira S, Vazquez-Lopez ME, Somoza-Rubio C, Morales-Redondo R, Gonzalez-Gay M. Aplasia cutis congênita in a defined population in from northwest Spain. *Pediatr Dermatol.* 2006;23(6):528-32.
17. Ferraris S, Valenzise M, Lerone M, et al. Malformations following methimazole exposure in utero: an open issue. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2003;67(12):989-92.