

# Estudo piloto para avaliar a eficácia da minociclina no tratamento da hipomelanose macular progressiva (HMP)

## RESUMO

**Introdução:** A hipomelanose macular progressiva (HMP) se caracteriza por máculas hipopigmentadas no tórax, abdômen e região lombar. É frequentemente mal diagnosticada e tem etiologia desconhecida. Recentemente foi descoberta fluorescência vermelha nas lesões, o que sugere a presença de porfirina, produzida pelo *Propionibacterium acnes*.

**Objetivo:** Avaliar a eficácia da Minociclina 100mg/dia no tratamento da hipomelanose macular progressiva.

**Material e métodos:** Foram incluídos pacientes maiores de 16 anos, com história mínima de três meses, sem alergias a derivados de tetraciclina e sem antibioticoterapia prévia por 90 dias. Foram realizadas fotografias antes e após 30, 60, 90, 120 dias de tratamento.

**Resultados:** Dos 19 pacientes incluídos, 11 completaram o estudo. Destes, em todos houve recuperação da cor nas áreas afetadas. O sucesso terapêutico pôde ser constatado em todos os pacientes incluídos no estudo, por um período mínimo de sete e um máximo de 11 meses após o fim do tratamento, dependendo do tempo de seguimento de cada paciente.

**Conclusão:** Minociclina 100mg/dia por três meses foi eficaz isoladamente no tratamento da HMP, confirmando o provável papel do *P. acnes* como agente etiológico da doença.

**Palavras-chave:** hipomelanose, máculas hipopigmentadas, minociclina

## ABSTRACT

*Introduction: Progressive Macular Hypomelanosis (PMH) is characterized by hypopigmented maculae on the thorax, abdomen, and lumbar region. It is often misdiagnosed, and its etiology is unknown. Recently, lesions suggestive of porphyria, produced by Propionibacterium acnes, were discovered by red fluorescence of the lesions.*

*Objective: To evaluate the efficacy of Minocycline, 100 mg/day, in the treatment of Progressive Macular Hypomelanosis.*

*Material and methods: Patients older than 16 years with at least a three-month history, without allergies to tetracycline derivatives, and without a history of treatment with antibiotics for 90 days before the study, were included. Pictures were taken before beginning treatment and after 30, 60, 90, and 120 days and after this whenever possible.*

*Results: Out of 19 patients, 11 completed the study. All of them showed recovery of the color in the affected areas. Treatment success could be demonstrated for a minimum of seven months and a maximum of 11 months after treatment.*

*Conclusion: The isolated use of minocycline, 100mg/day for three months, was effective in the treatment of PMH, confirming the probable role of P. acnes as the etiological agent.*

*Keywords: hypomelanosis, hypopigmented maculae, minocycline.*

## INTRODUÇÃO

Hipomelanose macular progressiva (HMP) é uma desordem comum de pele que frequentemente tem diagnóstico incorreto. Caracteriza-se por máculas hipopigmentadas numulares, bem definidas e não descamativas. As lesões se distribuem simetricamente em áreas de maior densidade

## Autores:

Ada Regina Trindade de Almeida<sup>1</sup>  
Thaíssa Penteado Bedani<sup>2</sup>  
Erica A. Fernandes Debs<sup>3</sup>  
Juliana Areas Deltrame Ferreira<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Assistente da Clínica Dermatológica do Hospital do Servidor Público Municipal de São Paulo

<sup>2</sup>Médica

<sup>3</sup>Médica

<sup>4</sup>Médica

## Correspondência para:

Ada Trindade de Almeida  
Rua Turiaçú, 390/ cj 114  
Perdizes – São Paulo - SP  
CEP: 05005-000  
Tel (fax): (11)3864-1816  
E-mail: artrindal@uol.com.br

Recebido em (Received on) 16/02/2009.  
Aprovado em (Approved on) 25/02/2009. Declaramos a inexistência de conflitos de interesse (We declare no conflict of interest).

de glândulas sebáceas e poupam regiões expostas ao sol. Acomete principalmente tronco, tórax, abdômen e região lombar. As lesões confluem na linha média e raramente se estendem até extremidades proximais e pescoço. Geralmente não se associam à dor ou a alguma alteração sistêmica e não são precedidas por inflamação, infecção ou lesão cutânea prévia.<sup>1,2</sup> Configuram problema estético importante, estigmatizando seus portadores e influenciando suas atividades diárias, já que a exposição da área acometida provoca questionamentos indesejados.

A etiologia ainda é desconhecida. Segundo Borelli,<sup>3</sup> a doença é uma genodermatose, enquanto para Guillet *et al.*,<sup>4</sup> o que existe é inativação adquirida da produção de melanina nos locais afetados. Para Fitzpatrick,<sup>5</sup> essa inativação seria secundária a uma infecção fúngica, que permaneceria por muito tempo, mesmo após o desaparecimento do agente. A presença de fungos foi pesquisada por vários autores,<sup>1,2</sup> através de exames micológicos diretos com KOH, e nunca confirmada. Em 2004, Westerhof<sup>6</sup> observou que as lesões eram mais visíveis com lâmpada de Wood, apresentando coloração vermelha apenas nas áreas hipopigmentadas. Essa mesma fluorescência não pôde ser observada em indivíduos portadores de pitíriase versicolor ou pitíriase alba, que também são condições que se apresentam com máculas hipopigmentadas no tronco. Os autores postularam que a fluorescência vermelha seria causada pela presença de porfirina, produzida pela bactéria *Propionibacterium acnes*. A bactéria produziria um fator que interfere na melanogênese, gerando as máculas hipopigmentadas (fator *skin-lightening*).

A hipótese de que o *P. acnes* poderia estar ligado à etiologia da HMP nos motivou a tentar uma medicação que, através da redução da população bacteriana, pudesse ser efetiva terapêuticamente. Em nosso estudo, a minociclina foi escolhida por ser o mais eficaz derivado da tetraciclina, usada há mais de 18 anos na prática dermatológica,<sup>7</sup> segura para uso prolongado, além de apresentar facilidade posológica por ser usada uma vez ao dia. Até o momento, desconhecemos publicação relatando uso de minociclina para tratamento da HMP.

## OBJETIVO

Avaliar a eficácia clínica da minociclina 100mg/dia, usada isoladamente, no tratamento da hipomelanose macular progressiva (HMP).

## MATERIAL E MÉTODO

Estudo prospectivo, aberto, não controlado, realizado no Hospital do Servidor Público Municipal de São Paulo.

Foram incluídos pacientes do ambulatório de dermatologia com idade mínima de 16 anos e quadro clínico consistente com HMP, que apresentavam a doença por no mínimo três meses. O primeiro indivíduo foi incluído em novembro de 2007, e os dois últimos em abril de 2008. Foram excluídos casos que uti-

lizaram antibioticoterapia com derivados de tetraciclina nos seis meses anteriores, que tinham histórico de alergia aos derivados de tetraciclina, bem como gestantes ou puérperas.

As seguintes avaliações foram realizadas: exame físico com lâmpada de Wood, biópsia e anátomo-patológico para exclusão de outras patologias, micológico direto e fotografias padronizadas (0, 60, 90 dias e após quatro meses de tratamento). Não foram realizadas coloração de gram e microscopia eletrônica.

Foi iniciado tratamento com minociclina 100mg/dia por três meses, com reavaliação após 60 e 90 dias. Todos os pacientes foram reavaliados quatro meses após o término da terapia e depois, quando possível, até outubro de 2008.

## RESULTADOS

Foram incluídos 19 indivíduos com diagnóstico de HMP. Destes, 11 completaram o estudo, sendo nove do sexo feminino e dois do sexo masculino. De acordo com a classificação de Fitzpatrick, os fototipos encontrados foram: III (três casos), IV (seis casos) e V (dois casos). A média de idade foi de 24 anos (variando de 16 a 34 anos) e o tempo médio de doença foi de 44 meses (variando de quatro meses a 15 anos). Todos os pacientes apresentavam lesões no dorso. Em seis, as lesões atingiam também o abdômen; em dois, as pernas; e em quatro casos havia envolvimento associado de uma das seguintes áreas: pescoço, tórax anterior, braços ou virilha – confirmando a predileção por áreas cobertas. Dos 11 pacientes incluídos, apenas quatro apresentavam antecedentes familiares para a mesma doença. A Tabela 1 apresenta os dados de todos os pacientes.

Os resultados das avaliações foram: exame micológico direto negativo em todos e fluorescência positiva à lâmpada de Wood (coloração vermelha nas áreas afetadas) nos cinco indivíduos em que foi realizada (Figura 1).

O exame anátomo-patológico foi realizado em 18 pacientes com o objetivo de excluir outras patologias, e o resultado encontrado foi de dermatite crônica perivascular superficial com infiltrado inflamatório linfomononuclear discreto.

Os pacientes foram avaliados por dois dermatologistas, através do exame físico em cada visita e da comparação entre as fotografias. No retorno de 60 dias, havia diminuição do contraste entre a cor da pele normal e a pele alterada, e ocorreu melhora ainda mais visível a partir do terceiro mês da medicação. Ao término dos 90 dias de tratamento, houve recuperação da cor da pele nas áreas afetadas em todos os casos (Figuras 2A e 2B e 3A e 3B). Como o recrutamento ocorreu em períodos variados, dos 11 pacientes que completaram o estudo, o sucesso terapêutico pôde ser validado e foi persistente após sete meses em quatro; após oito meses em um; após nove meses em dois; após 10 meses em um; e após 11 meses em três casos. Os casos com menores tempos de seguimento foram os últimos incluídos no estudo.

Tabela 1: Dados dos pacientes

Paciente	Idade	Sexo	Duração das lesões	Local
1	17	F	4 meses	Dorso
2	26	F	120 meses	Dorso
3	16	F	5 meses	Dorso, abdômen, pernas
4	28	F	9 meses	Dorso, abdômen
5	34	M	180 meses	Dorso, abdômen
6	30	F	12 meses	Dorso e pescoço
7	16	M	36 meses	Dorso, tórax, braços
8	20	F	24 meses	Dorso, abdômen
9	19	F	24 meses	Dorso, abdômen, virilha e pernas
10	25	F	4 meses	Dorso
11	33	F	72 meses	Dorso, abdômen

## DISCUSSÃO

O termo hipomelanose macular progressiva foi introduzido em 1980 por Guilet *et al.*,<sup>4</sup> para descrever desordem pigmentar em franceses originários do Caribe. No mesmo ano, Menke<sup>1</sup> descreveu holandeses com quadro clínico idêntico e denominou de Hipomelanose Numular e Confluente do Tronco. Entidade similar foi descrita por autores de diferentes partes do mundo, com várias nomenclaturas:<sup>1</sup> Borelli (Venezuela): “Cutis Trunci Variata”; Lesuer *et al.* (Martinica): “Creole Discromia”; Fitzpatrick (EUA): “Idiopathic Multiple Large Macule Hipomelanosis”; e Zaynount *et al.*: “Pitiríase Alba Extensiva (EPA)”.

A prevalência é desconhecida, embora se acredite que essa dermatose seja muito comum. Tem distribuição universal, porém é mais diagnosticada em países com população de pele pigmentada (fototipos II até VI). Alguns autores sugerem que seja mais comum em indivíduos com miscigenação racial,<sup>3-5</sup> porém Relyveld e colaboradores<sup>1,2</sup> não observaram esse tipo de associação, encontrando casos afetados também em portadores não miscigenados.

A HMP acomete principalmente adolescentes e adultos jovens, não é encontrada em idosos e, segundo dados da literatura, é mais comum em mulheres, na proporção de 7:1. Apenas um autor acredita que existe igual distribuição entre os sexos.<sup>3</sup> Quanto à evolução, embora a história natural seja desconhecida, a doença parece ser persistente por mais de 10 anos em vários relatos.<sup>2,8</sup>

Nossa casuística, com predomínio de mulheres, adolescentes e adultos jovens, fototipos altos e maior incidência das lesões no dorso, estava de acordo com os casos descritos na literatura. O tempo médio de doença dos nossos casos foi de 44 meses (3,6 anos), o que também coincide com os dados publicados nas referências encontradas.

O diagnóstico diferencial deve ser feito com outras doenças que cursam com máculas hipopigmentadas, como pitiríase versicolor, pitiríase alba, hanseníase tuberculoide ou dimorfa, micose fungoide e hipopigmentação pós-inflamatória.<sup>1</sup>

Os aspectos histopatológicos descritos pela maioria dos autores<sup>1,2,9</sup> foram: diminuição de melanina e ausência de espongiose na epiderme, bem como ausência de alterações dérmicas na pele acometida. Apenas Vi Di Lernia<sup>10</sup> encontrou discreto infiltrado inflamatório na derme. De acordo com Relyveld<sup>1,2</sup> e Westerhof,<sup>6</sup> foi encontrada alta densidade de bactérias gram-positivas compatíveis com o *P. acnes* pela coloração de Gram.

Em relação à microscopia eletrônica, alguns autores<sup>2,3,9,11</sup> encontraram deficiência na melanização dos melanossomos. Ocorrem mudanças no tamanho e número, assim como na maturação e distribuição dos melanossomos na pele lesada de pacientes fototipos V e VI. Nos fototipos mais baixos, as diferenças entre pele sã e acometida são menos óbvias, porque os melanossomos já são menores, menos melanizados e agregados.

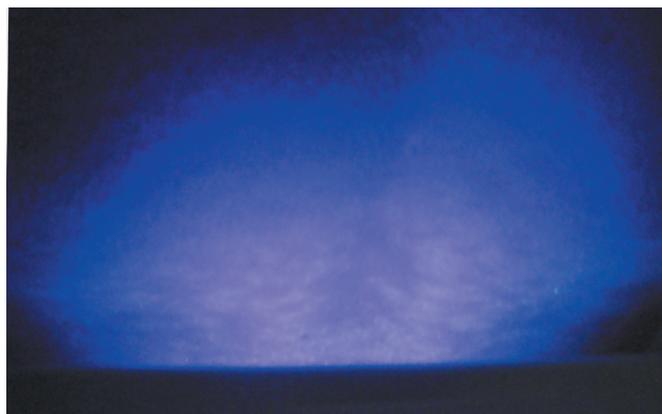
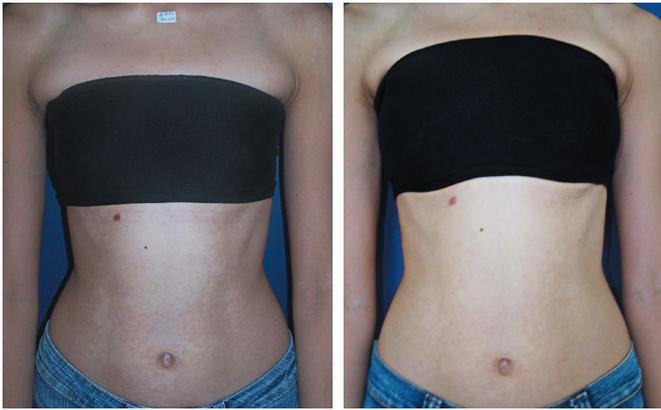


Figura 1: Fluorescência vermelha à Lâmpada de Wood.



Figura 2A: Antes do tratamento.

Figura 2B: Após três meses de tratamento.



**Figura 3A:** Antes do tratamento.

**Figura 3B:** Após três meses de tratamento. Pode-se observar a marca da biópsia.

Em nosso estudo, a análise histológica foi realizada apenas para excluir possíveis diagnósticos diferenciais, porém discreto infiltrado inflamatório dérmico foi identificado em todas as amostras. Tal achado difere do encontrado pela maioria dos autores,<sup>1,2,9</sup> porém se assemelha ao descrito por Vi Di Lernia.

Não existe tratamento efetivo para a doença. Agentes antifúngicos sistêmicos e tópicos e corticosteroides tópicos foram propostos, porém sem resposta terapêutica.<sup>1</sup> Fototerapia com luz ultravioleta associada a psoralênico obteve resultados satisfatórios porém efêmeros, com recidiva do quadro logo após a suspensão do tratamento.<sup>8</sup> Estudo comparativo<sup>2</sup> entre associação de peróxido de benzoíla e clindamicina em um lado do corpo e fluticasona do outro lado, ambos associados à exposição ultravioleta (UVA por 20 minutos, três vezes por semana, por 14 semanas), encontrou resultado mais efetivo no lado tratado com a medicação antimicrobiana.

Dos relatos de sucesso terapêutico encontrados na literatura, nenhum foi realizado apenas com medicação isolada, somente com associação da exposição à radiação ultravioleta. No relato de caso tratado com doxiciclina mais ultravioleta,<sup>12</sup> a melhora pôde ser confirmada seis meses após o término da terapia. No estudo comparativo de Relyveld,<sup>2</sup> a resposta foi melhor e persistiu por até 12 semanas no lado tratado com terapia antimicrobiana associada à UVA. O lado que recebeu associação fluticasona-UVA apresentou recuperação parcial da pele, porém as lesões recidivaram após 12 semanas.

Como as lesões da HMP acometem predominantemente áreas cobertas, se Westerhof *et al.* estão corretos a respeito do papel do *P. acnes* como fator etiológico,<sup>6</sup> a terapia antimicrobiana isolada e específica para o agente seria efetiva no tratamento da patologia, mesmo sem exposição solar.

As tetraciclina são drogas com atividade bacteriostática contra ampla gama de organismos gram-positivos e gram-

-negativos. São consideradas a primeira escolha no tratamento da acne e rosácea, agindo através da redução do número de *P. acnes*.<sup>7,13</sup> Em recente publicação sobre orientações no tratamento da acne, a Academia Americana de Dermatologia<sup>7</sup> considera que “a doxiciclina e a minociclina são mais efetivas que a tetraciclina, e existe evidência de que a minociclina é superior à doxiciclina em reduzir a população de *P. acnes*”. Apenas um relato de caso com uso de doxiciclina por seis semanas foi encontrado na literatura para o tratamento da HMP.<sup>12</sup> O resultado nesse caso foi de sucesso terapêutico, porém houve associação com exposição solar.

Nosso estudo utilizou apenas a minociclina, agente reconhecidamente eficaz contra o *P. acnes*, sem exposição ultravioleta associada, e obteve resultado satisfatório e duradouro. A melhora clínica tem persistido mesmo após 11 meses do fim do tratamento em pacientes com história prévia de pelo menos 24 meses de doença.

## CONCLUSÃO

O uso de minociclina 100mg/dia por três meses foi eficaz no tratamento da hipomelanose macular progressiva, mesmo sem exposição solar associada, confirmando assim o provável papel do *P. acnes* como agente etiológico da doença. **scd**

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Relyveld GN, Menke HE, Westerhof W. Progressive macular hypomelanosis, an overview. *Am J Clin Dermatol.* 2007;8:13-9.
2. Relyveld GN, Kingswijk MM, Reitsma JB, Menke HE, Bos JD, Westerhof W. Benzoyl peroxide/clindamycin/UVA is more effective than fluticasone/UVA in progressive macular hypomelanosis: a randomized study. *J Am Acad Dermatol.* 2006;55:836-43.
3. Borelli D. Cutis trunci variata: nueva genodermatosis. *Med Cutanea Ibero Lat Am.* 1987;15:317-9.
4. Guillet G, Helenon R, Gauthier Y *et al.* Progressive macular hypomelanosis of the trunk: primary acquired hypopigmentation. *J Cutan Pathol.* 1988;15:286-9.
5. Ortonne J, Bahadoran P, Fitzpatrick T, Mosher D, Hori Y. Hypomelanoses and hypermelanoses. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, editors. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine.* 6<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill. 2003;90:861-2.
6. Westerhof W, Relyveld GN, Kingswijk MM, Man P, Menke HE. *Propionibacterium acnes* and pathogenesis of progressive macular hypomelanosis. *Arch Dermatol.* 2004;140:210-4.
7. Strauss JS, Krowchuk DS, Leyden JJ, Lucky AW *et al.* Guidelines of care for acne vulgaris management. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56(4):651-63.
8. Lesuer A, Garcia-Granel V, Helenon R *et al.* Hypomélanoze maculeuse confluyente et progressive du méris mélanoderme: étude épidémiologique sur 511 sujets. *Ann Dermatol Venerol.* 1994;121:880-3.
9. Kumarasinghe SPW, Tan SH, Med M, Thng S, Thamboo P, Liang S, Lee YS. Progressive macular hypomelanosis in Singapore: a clinico-pathological study. *International J Dermatol.* 2006;45:737-42.
10. Di Lernia V, Ricci C. Progressive and extensive hypomelanosis and extensive pityriasis alba: same disease, different names? *J EADV.* 2005;19:370-2.
11. Relyveld GN, Dingemans KP, Menke HE, Bos JD, Westerhof W. Ultrastructural findings in progressive macular hypomelanosis indicate decreased melanin production. *J EADV.* 2008;22:568-74.
12. Perman M, Sheth P, Lucky A. Progressive macular hypomelanosis in a 16 year old. *Pediatric Dermatology.* 2008;25:63-5.
13. Sampaio SAP, Rivitti EA. *Dermatologia.* 3<sup>a</sup> edição. São Paulo: Artes médicas; 2007. Terapêutica sistêmica, p. 1417-69.