



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE D
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

ANA SOFIA DOS SANTOS DIAS

Cutis marmorata: uma revisão da literatura

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE PEDIATRIA

Trabalho realizado sob a orientação de:
PROFESSORA DOUTORA MARIA DEL CÁRMEN BENTO TEIXEIRA
DOUTORA MARIA DOLORES FARIA PEREIRA

MAIO DE 2020

Sumário

Lista de abreviaturas.....	2
Resumo.....	3
1. Introdução.....	4
2. Métodos.....	5
3. Diagnóstico diferencial da <i>cutis marmorata</i>	6
4. <i>Cutis marmorata</i> telangiectática congénita	8
4.1. Etiologia.....	8
4.2. Apresentação clínica.....	9
4.3. Diagnóstico	9
4.4. Exames complementares de diagnóstico	9
4.5. Anomalias associadas	10
4.5.1. Anomalias do sistema músculo-esquelético	10
4.5.1.1. Assimetria dos membros inferiores.....	11
4.5.2. Anomalias oculares.....	11
4.5.3. Anomalias neurológicas	12
4.5.4. Anomalias vasculares.....	12
4.5.5. Anomalias nefrológicas e urogenitais.....	12
4.6. Diagnóstico diferencial.....	13
4.7. Tratamento	16
4.8. Prognóstico.....	17
4.9. Seguimento.....	17
5. Conclusão	18
6. Referências.....	19

Lista de abreviaturas

CM – *Cutis marmorata*

CMTC – *Cutis marmorata* telangiectática congénita

RN – Recém-nascido(s)

MI – Membro inferior

DPM – Desenvolvimento psicomotor

Resumo

A *Cutis Marmorata* (CM) consiste num reticulado eritemato-cianótico que dá à pele um aspeto marmoreado. Possui duas variantes, a CM fisiológica e a *Cutis Marmorata* Telangiectática Congénita (CMTC). A CM fisiológica surge nos recém-nascidos (RN) e não tem nenhum significado patológico. Resulta de uma resposta vasomotora exagerada ao frio por imaturidade do sistema nervoso autónomo. A CMTC constitui uma malformação capilar rara, de etiologia desconhecida. O seu diagnóstico é clínico. Apesar de ser descrita como uma condição benigna, pode apresentar atrofia e ulcerações cutâneas, bem como outras malformações associadas, como o glaucoma congénito e assimetria corporal. O diagnóstico diferencial é um desafio dado que muitas entidades apresentam características clínicas que podem mimetizar a CMTC. Geralmente não é necessário qualquer tratamento, uma vez que a maioria das lesões cutâneas acaba por melhorar ou regredir com o tempo, mas é importante monitorizar regularmente estes pacientes durante a infância.

Palavras-chave: *Cutis marmorata*, *cutis marmorata* fisiológica, *cutis marmorata* telangiectática congénita, anomalias associadas, recém-nascido, lesões cutâneas

Abstract

Cutis marmorata (CM) is an erythematous-cyanotic reticulate that gives the skin a marbled appearance. It has two variants, physiological CM and *Cutis Marmorata* Telangiectatica Congenita (CMTC). Physiological CM appears in newborns and has no pathological meaning. It results from an exaggerated vasomotor response to cold due to immaturity of the autonomic nervous system. CMTC is a rare capillary malformation of unknown etiology. Diagnosis is made on clinical grounds. It's usually described as a benign disorder but cutaneous atrophy and ulcerations may be present, as well as other associated malformations, such as congenital glaucoma and body asymmetry. The differential diagnosis can present challenges, given that many conditions have clinical manifestations that can mimic CMTC. Usually doesn't require treatment, as most cutaneous lesions tend to fade over time, but is important to maintain a regular monitorization of these patients during infancy.

Keywords: *Cutis marmorata*, physiological *cutis marmorata*, *cutis marmorata* telangiectatica congenita, associated anomalies, newborn, cutaneous lesions

1. Introdução

A *cutis marmorata* (CM) define-se pela presença na pele de um padrão de coloração cianótica, ou eritemato-cianótica, que assume um aspeto rendilhado ou marmoreado. Possui duas variantes, a congénita e a adquirida.¹ Existem diferenças importantes entre as duas formas da CM que ajudam no diagnóstico diferencial.

A CM adquirida ou fisiológica é uma condição bem conhecida, dado que constitui um achado dermatológico extremamente comum na idade pediátrica. Caracteriza-se pela presença de um reticulado cutâneo na pele dos recém-nascidos (RN) em resposta ao frio, que geralmente desvanece com a aplicação de calor. Surge por imaturidade no controlo autonómico dos plexos vasculares.² É um fenómeno vasomotor, ocorrendo preferencialmente em zonas ricas em recetores noradrenérgicos, mais sensíveis ao controlo autonómico simpático, como os membros. A diminuição da temperatura provoca uma resposta vasoespástica excessiva, ocorrendo venodilatação e dando à pele uma aparência rendilhada.^{3,4} Trata-se, portanto, de uma alteração cutânea benigna e transitória sem qualquer significado patológico.⁵

A *Cutis Marmorata* Telangiectática Congénita (CMTC), ou Síndrome de Van Lohuizen, foi descrita pela primeira vez em 1922 e é uma malformação capilar congénita, de aspeto clínico característico e etiologia desconhecida. Trata-se de uma lesão cutânea rara no RN, que pode estar presente ao nascimento ou surgir nos primeiros dias de vida. Na pele são visíveis telangiectasias, localizadas ou generalizadas, associadas a eritema reticular, atrofia e ulcerações cutâneas. Tem tipicamente uma distribuição segmentar. Habitualmente a evolução é benigna em 50% das crianças, dado que as lesões tendem a desaparecer por completo nos primeiros dois anos de vida. Pode, no entanto, cursar com outras malformações.⁶ Um diagnóstico diferencial correto torna-se crucial, dado que o prognóstico e a abordagem clínica das duas formas da CM são diferentes.

Este artigo de revisão visa discutir as diferenças entre a CM fisiológica e a CM congénita, bem como as manifestações clínicas, etiologia, diagnóstico diferencial, tratamento e prognóstico da CMTC, preparando os profissionais de saúde para uma correta abordagem perante esta entidade rara.

2. Métodos

Para a realização deste artigo de revisão, foi feita uma pesquisa no motor de busca *PubMed* usando as palavras-chave “*Cutis Marmorata*” associada a “Telangiectatica”, obtendo um total de 256 artigos. Foram excluídos todos os artigos publicados antes de 2010. Foram obtidos um total de 88 artigos.

Depois de ler o resumo de cada artigo, foram excluídos todos os que não abordavam o tema ou não relatavam CMTc verdadeira. Foram incluídos artigos publicados em inglês, português, francês e alemão. Artigos pertinentes citados nos previamente escolhidos também foram incluídos. (Figura 1)

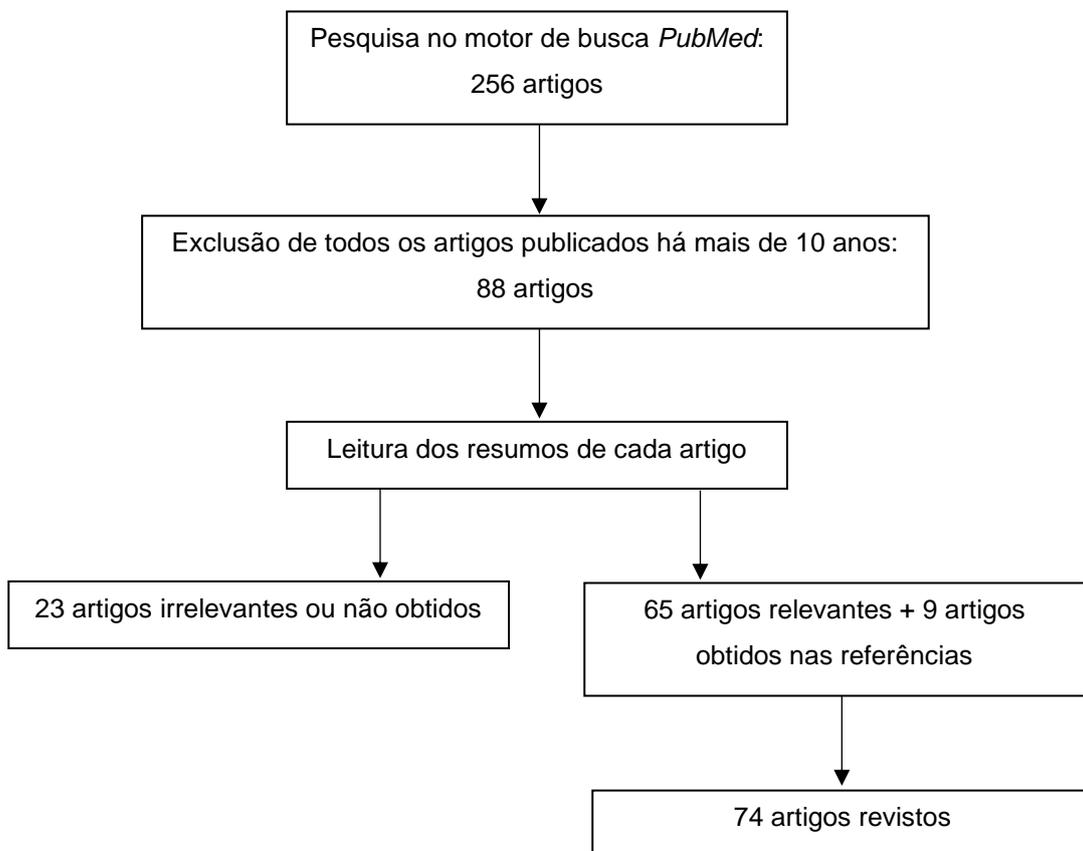


Figura 1. Diagrama que ilustra o método de pesquisa e seleção dos artigos revistos.

3. Diagnóstico diferencial da *cutis marmorata*

Existem diferenças importantes que permitem distinguir a CM fisiológica da CMTC (Tabela 1).

A CM fisiológica caracteriza-se clinicamente pela presença de um reticulado eritemato-violáceo difuso e simétrico na pele dos RN, particularmente no tronco e extremidades, em resposta ao frio.⁷ A trama reticulada ocorre de forma completa, com linhas que confluem e fecham, delimitando zonas da pele mais pálidas ou normais (Figura 2).¹ A diminuição da temperatura provoca uma resposta vasomotora excessiva dos capilares e de pequenas vénulas, que dilatam e dão à pele uma aparência rendilhada.⁵ Geralmente desvanece com a aplicação de calor local. A CM pode persistir durante vários meses.

A CMTC caracteriza-se por uma dilatação das veias e capilares do tecido cutâneo e subcutâneo, que se anastomosam e formam uma rede, criando um padrão reticulado ou marmoreado, semelhante à CM fisiológica.⁸ A cor das lesões também é semelhante, podendo variar entre o vermelho e o roxo escuro, ou violáceo (Figura 3).⁹ A CMTC pode até tornar-se mais proeminente com a exposição ao frio e desvanecer com a pressão. No entanto, contrariamente à variante fisiológica, as lesões persistem com o aumento da temperatura. As lesões são geralmente assimétricas e bem definidas e com telangiectasias associadas, localizadas ou generalizadas, apresentando tipicamente uma distribuição segmentar (Figura 4). As áreas da pele afetadas podem evoluir com atrofia local (Figura 5) e mais raramente com ulcerações^{10,11} podendo levar a infeções cutâneas que podem ser fatais nos RN. Alguns RN com CMTC podem concomitantemente apresentar uma mancha vinho-do-porto facial (*nevus flammeus*).¹²

Tabela 1. Principais diferenças entre a CM fisiológica e a CMTC^{1,5,7,9,10}

	CM fisiológica	CMTC
Incidência	Comum	Rara
Fisiopatologia	Resposta vasoespástica fisiológica dos capilares e vénulas ao frio	Dilatação dos capilares e veias do tecido cutâneo e subcutâneo
Aplicação de calor	Desaparece	Persiste
Apresentação do eritema	Difuso e simétrico	Bem definido e geralmente assimétrico
Distribuição	Generalizada	Generalizada ou localizada
Lesões cutâneas associadas	Nenhuma	Telangiectasias, mancha vinho-do-porto facial, atrofia e ulcerações
Anomalias associadas	Nenhuma	Assimetria corporal, anomalias oculares, neurológicas, cardíacas, etc.



Figura 2. *Cutis Marmorata* fisiológica



Figura 3. *Cutis Marmorata* Telangiectática Congênita



Figura 4. Distribuição segmentar típica, com raro compromisso da face - CMTC



Figura 5. Lesão atrófica na mão esquerda - CMTC

4. *Cutis marmorata* telangiectática congénita

A forma congénita da CM constitui uma anomalia vascular rara descrita pela primeira vez em 1922 pelo pediatra holandês Cato van Lohuizen, que denominou a patologia de *Cutis Marmorata Telangiectática Congénita* (CMTC).^{10,12} A *International Society for the Study of Vascular Anomalies* (ISSVA) classificou-a como uma malformação vascular simples e, dentro desta categoria, como uma malformação capilar.¹³ Até hoje foram reportados pelo menos 485 casos de CMTC na literatura.¹⁰

4.1. Etiologia

A etiologia da CMTC permanece desconhecida. Pensa-se que é causada por uma mutação esporádica de um gene, dado que a maior parte dos pacientes não têm história familiar documentada. Até à data, houve apenas um caso de suposta herança autossómica dominante de CMTC com a hipótese de se tratar de uma penetrância incompleta em três gerações e apenas um caso de CMTC documentado em irmãos biológicos.¹²

Foram propostas duas teorias genéticas aplicáveis a esta patologia por Rudolf Happle em 2002, que descreveu o conceito de uma mutação autossómica letal que sobrevive por mosaicismo e uma mutação hereditária para dominante, que podem explicar a natureza esporádica desta doença e também em parte a distribuição desigual de envolvimento de órgãos.¹⁴

Estudos recentes identificaram mutações GNA11 em biópsias cutâneas realizadas em áreas afetadas por CMTC, que confirmam tratar-se de um mosaicismo pós-zigótico, e explica a baixa incidência de casos familiares reportados na literatura.¹⁵⁻¹⁷ Esta mutação patogénica está presente apenas na pele afetada, não sendo encontrada a nível sérico¹⁷ ou, se presente, esta ocorre em cerca de 0.3%¹⁶. Mutações GNA11 recorrentes também foram encontradas noutras patologias, como o Síndrome de Sturge-Weber, *nevus* azul isolado e hemangioma congénito. O mecanismo pela qual uma mutação específica pode produzir uma variedade de fenótipos permanece, no entanto, desconhecida.¹⁷

Dois estudos reportaram uma mutação autossómica recessiva do tipo *nonsense* no gene ARL6IP6 em duas famílias consanguíneas da Arábia Saudita. As duas crianças estudadas sofriam de uma variante sindrómica da CMTC associada a múltiplas anomalias, nomeadamente acidentes isquémicos transitórios. Foi confirmada homozigotia para esta mutação nas crianças afetadas e heterozigotia nos pais e irmãos não afetados, sem nenhuma consequência clínica.^{18,19} É necessário investigar se a forma não sindrómica também está ligada a este gene ou outro que interfira na mesma via de sinalização celular.¹⁸ A consequência exata desta mutação permanece desconhecida, mas pode tratar-se de um fator de suscetibilidade genética para AVC isquémico em pacientes mais jovens.²⁰

4.2. Apresentação clínica

As lesões associadas à CMTC são usualmente identificadas à nascença, mas em casos raros, podem aparecer nos primeiros dias de vida.⁷ Estas lesões podem intensificar-se nas primeiras semanas, mas normalmente desvanecem ao longo do tempo.²¹ Ambos os sexos são igualmente afetados. As lesões podem ser generalizadas ou localizadas, sendo a última apresentação mais frequente.¹⁰ As lesões localizam-se com mais frequência nos membros inferiores, seguindo-se o tronco e membros superiores. A face raramente é comprometida.¹¹ As mucosas, palmas das mãos e plantas dos pés são normalmente poupadas. Na variante localizada, as lesões são unilaterais e não cruzam a linha média. Se localizadas no abdómen, é sempre observada uma clara demarcação na linha média.^{22,23}

Em cerca de 50% dos casos, as lesões regredem nos primeiros dois anos. No entanto, não há qualquer sinal preditor de regressão ou persistência das lesões.⁷ A CMTC persistente aos dois ou três anos de vida está geralmente associada a patologias sindrômicas tais como trissomia 21, trissomia 18 e síndrome de Cornelia de Lange.²⁴

4.3. Diagnóstico

O diagnóstico é clínico. Kienast e Hoeger propuseram um conjunto de critérios de diagnóstico, onde a presença de três critérios *major* e de pelo menos dois *minor* em cinco era suficiente para estabelecer o diagnóstico de CMTC (Tabela 2).²⁵ Os critérios *major* incluíam: eritema congénito reticulado, ausência de venectasias na região afetada no primeiro ano de idade e ausência de resposta a calor local. Os critérios *minor* incluíam: desaparecimento do eritema em 2 anos, telangiectasias na área afetada com CMTC, mancha vinho-do-porto (ou *nevus flammeus*) fora das áreas afetadas com CMTC, ulceração e atrofia cutânea. No entanto, estes critérios de diagnóstico ainda não foram validados e de acordo com um estudo recente requerem alterações para serem incluídos na prática clínica. O critério *major* “ausência de venectasia” deve ser reconsiderado, já que é um achado presente em apenas alguns doentes com CMTC, assim como o critério *minor* “desvanecimento do eritema em 2 anos”, dado que alguns doentes reportados não mostraram melhoria e noutros o eritema marmorizado desapareceu após os dois anos de idade.¹⁰

A biópsia cutânea não desempenha qualquer papel no diagnóstico. Os achados histopatológicos são inespecíficos e inconsistentes.¹⁰ Incluem células endoteliais edemaciadas e múltiplos capilares e veias dilatados na derme.¹²

4.4. Exames complementares de diagnóstico

Não são necessários exames complementares de diagnóstico, exceto se suspeita de outras anomalias associadas, devendo o estudo complementar ser orientado nesse sentido.⁷

Tabela 2. Critérios de diagnóstico da CMTC propostos por Kienast e Hoeger ²⁵

Critérios de diagnóstico da CMTC
Presença dos três critérios <i>major</i> :
<ul style="list-style-type: none">• Eritema congénito reticulado (marmoreado)• Ausência de venectasia• Ausência de resposta a calor local
Presença de dois ou mais critérios <i>minor</i> :
<ul style="list-style-type: none">• Desaparecimento do eritema em 2 anos• Telangiectasias• Mancha vinho-do-porto• Ulceração• Atrofia

4.5. Anomalias associadas

Cerca de 19 a 70% dos doentes reportados na literatura apresentam anomalias associadas à CMTC. ^{10,19} Estes valores são extremamente controversos, uma vez que muitos dos casos reportados incluem pacientes incorretamente diagnosticados com CMTC, destacando-se os casos de Macrocefalia-Malformação capilar, antigamente designada erradamente de Macrocefalia-CMTC. Estes valores também podem estar sobrestimados dado que muitas anomalias que foram consideradas na literatura como associadas a esta patologia podem ser apenas coincidência. Não está totalmente claro como se correlaciona a severidade ou extensão das lesões cutâneas da CMTC com a presença de malformações extra-cutâneas. ⁹

A anomalia mais frequente encontrada na CMTC é a assimetria corporal, com hipertrofia ou hipotrofia dos membros ou tronco, seguida das alterações neurológicas, tais como convulsões e atraso do desenvolvimento psicomotor (DPM), seguindo-se a patologia oftalmológica, sendo a lesão mais frequente o glaucoma congénito. Outras anomalias incluem síndromas dismórficos, defeitos cardiovasculares, geniturinários, abdominais, renais e endócrinos (Tabela 3). ¹⁰

4.5.1. Anomalias do sistema músculo-esquelético

A assimetria corporal, em particular dos membros inferiores (MI), é muito comum nos doentes com CMTC. A sindactília está presente em 2.8% dos pacientes, sendo a sua associação com CMTC muito comum no Síndrome de Adams-Oliver, sendo importante a procura de outros achados característicos para exclusão desta patologia. ²² Tendinite estenosante, displasia da

anca, pé boto (equino varo) e fenda palatina podem estar presentes. É crucial a realização de um exame objetivo completo do sistema músculo-esquelético para despiste destas anomalias, dado o grande impacto funcional que acarretam.^{9,26}

4.5.1.1. Assimetria dos membros inferiores

A assimetria dos MI é a anomalia mais observada. O membro afetado pode estar hipertrofiado ou sofrer atrofia do tecido cutâneo subjacente, com diminuição do diâmetro do mesmo.⁹ Até à data de hoje, foi descrita uma discrepância no tamanho dos MI que pode variar entre 1 a 6.8 centímetros.¹⁰ Uma diferença superior a um centímetro pode levar a alterações na biomecânica e limitação funcional grave, resultante de escoliose, artralguas dos membros inferiores, inclinação pélvica e alterações da marcha. Estas comorbidades poderão afetar o neurodesenvolvimento.²³

A assimetria dos MI pode estar presente ao nascimento ou surgir mais tarde, ou pode resolver espontaneamente ou sofrer agravamento posterior. Atendendo à evolução, todas as crianças com CMTC com envolvimento dos MI devem ser vigiadas e orientadas em consulta de ortopedia.¹⁰

Um estudo centrado em pacientes com CMTC e assimetria dos MI sugeriu um algoritmo de tratamento, onde todos os doentes diagnosticados com CMTC através dos critérios clínicos de Kienast et al. deveriam ser avaliados quanto à dismetria dos mesmos. Se a assimetria fosse inferior aos dois centímetros, o paciente deveria ser monitorizado. Se a assimetria excedesse os dois centímetros ou o paciente atingisse a maturidade óssea (habitualmente aos dez anos no sexo feminino e doze anos no sexo masculino) deveria ser efetuado estudo radiológico dos MI em posição ortostática. Se fosse confirmada uma dismetria igual ou superior a dois centímetros, o paciente deveria ser referenciado a uma consulta de ortopedia.

27

4.5.2. Anomalias oculares

A lesão ocular mais reportada é o glaucoma congénito.²⁸ Outras anomalias oculares frequentes incluem vasculopatia periférica e não perfusão capilar retiniana, vitreoretinopatia exsudativa e descolamento congénito da retina. Cataratas congénitas, retinoblastoma, drusen (pequenos pontos amarelos) do disco ótico, persistência da artéria hialóide, e discos óticos hipoplásicos também foram reportados. A incidência das manifestações oculares é difícil de determinar, dada a raridade desta patologia e a sua apresentação inespecífica.¹²

As características fisiopatológicas das manifestações oculares são desconhecidas. A principal causa parece estar relacionada com a disfunção generalizada das veias, vénulas, capilares, e possivelmente arteríolas.

A maioria das lesões oculares cursam com diminuição da acuidade visual e, eventualmente, cegueira, o que pode acontecer se o diagnóstico não for precoce e atempado. Quanto ao glaucoma congênito, a maioria dos doentes são diagnosticados no início da infância, no entanto foram reportados 2 casos de aparecimento mais tardio, apesar de *check-ups* oftalmológicos prévios, aos nove e quinze anos de idade.¹² A CMTC também pode cursar com patologia grave da retina, que ocorre de forma progressiva e variável, desde a primeira semana de vida até aos 2 anos de idade, ou mais.²⁹ Assim, todos os RN com CMTC devem ser referenciados à oftalmologia, particularmente se houver envolvimento facial.¹⁰

4.5.3. Anomalias neurológicas

As anomalias neurológicas mais frequentemente associadas a CMTC são convulsões, atraso DPM e intelectual.¹⁹ Episódios recorrentes de acidentes vasculares cerebrais e acidentes isquémicos transitórios também foram reportados.^{18,19,30} O envolvimento neurológico da CMTC tem sido amplamente estudado, mas apenas no contexto do síndrome macrocefalia-malformação capilar. No entanto, dada a sua elevada frequência, todas as crianças com CMTC devem ser vigiadas em relação ao seu DPM. É de particular relevância a monitorização do perímetro craniano para despiste de macrocefalia.^{9,26}

4.5.4. Anomalias vasculares

As anomalias vasculares podem surgir sob as lesões cutâneas da CMTC ou à distância. As manchas vinho-do-porto estão tão frequentemente associadas que foram consideradas um critério *minor* do diagnóstico desta patologia. No entanto, as manchas vinho-do-porto reticulares constituem um dos principais diagnósticos diferenciais das lesões da CMTC, uma vez que podem ser facilmente confundidas. Outras anomalias vasculares incluem os hemangiomas e angioqueratomas.⁹

Além destas anomalias vasculares cutâneas facilmente reconhecíveis, os doentes com CMTC podem ter alterações dos vasos sanguíneos profundos.¹⁹ Van Schaik et al. reportaram episódios de AVC num paciente com estenose da artéria carótida interna esquerda, estenose da artéria renal e hipertensão arterial. Estenose da artéria femoral profunda e artéria íliaca comum já foram descritas na literatura associados a CMTC.³⁰

4.5.5. Anomalias nefrológicas e urogenitais

Em 2001, Ben-Amitai et al. encontraram hipospádias em 7.7% dos pacientes do sexo masculino com CMTC.³¹ Adicionalmente, também foram reportadas hipoplasia renal, quistos renais, duplicação uretral, ausência de clitóris e meato uretral e fístulas retovaginais e

uretrovaginais. ^{25,31} Foi reportado um caso de uma anomalia escrotal rara, uma agenesia hemiescrotal, associada a hidronefrose por refluxo vesicouretral, com CMTC ipsilateral. ³²

Tabela 3. Malformações associadas à CMTC reportadas na literatura ^{9,10,12,33}

Anomalias associadas à CMTC		
<p>Sistema músculo-esquelético:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Assimetria corporal • Sindactilia • Fenda palatina • Tenossinovite estenosante • Displasia da anca • Pé boto • Micrognatia • Hipertelorismo • Bossa frontal • Face plana • Implantação baixa das orelhas • Escoliose • Dobras epicantais 	<p>Neurológicas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Atraso no desenvolvimento • Atraso intelectual • Convulsões • Atrofia cerebral • Malformações vasculares cerebrais • AIT • Epilepsia • Plagiocefalia • Hidrocefalia • Agenesia do corpo caloso • Calcificação da substância branca • Hemiparésia • Deficit auditivo • Microcefalia • Porencefalia 	<p>Oculares:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Glaucoma • Vasculopatia periférica • Não perfusão capilar retiniana • Vitreorretinopatia exsudativa • Descolamento da retina • Cataratas • Retinoblastoma • Drusen do disco ótico • Persistência da artéria hialóide • Atrofia do disco ótico • Ambliopia
<p>Nefrológicas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hipoplasia renal • Quistos renais • Hidronefrose 	<p>Vacuulares:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mancha vinho-do-porto • Hemangioma • Angioqueratoma • Hipoplasia arterial e venosa • Estenose arterial 	<p>Genito-urinárias:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hipospádia • Duplicação do sistema coletor • Agenesia do clitóris • Agenesia do meato uretral • Fístulas retovagianais e uterovaginais • Criptorquidia • Hidrocelo • Obstrução uretral
<p>Abdominais:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hepatomegália • Esplenomegália • Imperfuração anal • Ascite neonatal • Refluxo gastroesofágico 	<p>Cardíacas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Defeito do septo interauricular • Ducto arterial patente • Hipertensão arterial • Arritmia 	<p>Cutâneas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mancha mongólica • Mancha café-com-leite • Aplasia <i>cutis</i> congénita • Elastólise

4.6. Diagnóstico diferencial

Um diagnóstico correto de CMTC pode ser um desafio, dado que há uma panóplia de patologias com características clínicas semelhantes e, como tal, facilmente confundíveis. Além disso, a CMTC pode ser parte integrante de outras síndromes (Tabela 4).

Tabela 4. Principais diagnósticos diferenciais da CMTC ⁹⁻¹¹

Diagnóstico diferencial da CMTC
<i>Cutis marmorata</i> fisiológica
<i>Cutis marmorata</i> persistente
Macrocefalia-Malformação capilar
Facomatose Cesiomarmorata
Síndrome de Sturge-Weber
Lúpus Eritematoso Neonatal
Síndrome de Bockenheimer
Síndrome de Adams-Oliver
Síndrome de Klippel-Trenaunay
Síndrome de Parkes-Weber
Síndrome de Sneddon

O primeiro diagnóstico diferencial da CMTC a ser considerado, como foi referido anteriormente, é a CM fisiológica, que pode ser facilmente excluída se as lesões persistirem com a aplicação de calor local. ¹⁰ Em segundo lugar, há que ter em conta que a CM, particularmente se for persistente ao longo da infância, pode fazer parte de outras síndromes como a homocistinúria, Síndrome de Down, Síndrome de Cornelia de Lange e Síndrome de Divry-Van Bogaert. Estas patologias são facilmente identificadas pelas características fenotípicas. ²²

O envolvimento neurológico da CMTC é amplamente descrito na literatura. A elevada frequência de macrocefalia em concomitância com a CMTC levou à designação de uma nova síndrome em 1997, denominada Macrocefalia-CMTC. Esta síndrome era constituída, além da macrocefalia e CMTC, por hipotonia neonatal, atraso no DPM, hipertrofia corporal segmentada, sindactilia, polimicrogíria, displasia do tecido conjuntivo e malformações vasculares cutâneas, entre outras. ^{9,34,35} Recentemente esta síndrome foi renomeada de Macrocefalia-Malformação Capilar, uma vez que se sugeriu que as lesões cutâneas eram mais consistentes com uma mancha vinho-do-porto reticulada. ³⁶ Associada a esta síndrome, foi identificada uma mutação somática no gene PIK3CA, e o seu tratamento é apenas sintomático. ^{13,24}

A mancha vinho-do-porto pode-se apresentar com um padrão reticular muito difícil de distinguir do eritema marmorado da CMTC. Ambos podem ser localizados e unilaterais, sem cruzamento da linha média. No entanto, as manchas vinho-do-porto geralmente não

desaparecem ao longo do tempo, tem bordos mais definidos e não estão associadas a atrofia ou ulceração subjacentes.⁹ Além disso, são mais comuns na face e pescoço.³⁷

Quando a CMTC surge associada a manchas mongólicas (ou melanocitose dérmica) denomina-se facomatose pigmentovascular do tipo V ou facomatose cesiomarmorata. Foram descritos alguns casos com características mistas dos subtipos cesiomarmorata e csioflammea, que consiste em manchas mongólicas associadas a *nevus flammeus*.¹⁷

O livedo reticular congénito é caracterizado por alterações cutâneas telangiectásicas, mas ao contrário da CMTC, não apresenta flebectasias, ulcerações ou atrofia cutânea.³⁸ Pode ser idiopático ou secundário à Síndrome de Down, S. de Cornelia de Lange, Lupus neonatal eritematoso, Síndrome do Anticorpo Antifosfolípídeo, Vasculopatias ou doenças do tecido conjuntivo¹⁰.

O Síndrome de Sturge-Weber caracteriza-se por malformações capilares que envolvem os ramos V1, V2 ou V3 no nervo trigémio.³⁶ Inclui alterações cutâneas, neurológicas e oculares. A manifestação mais característica é a mancha vinho-do-porto ou *nevus flammeus* facial. É comum a presença de convulsões, oligofrenia e glaucoma. O diagnóstico é clínico.³⁹ É frequente a presença de uma mutação no gene GNAQ, não hereditária dado que esta mutação é encontrada apenas em linhagens celulares de células somáticas.^{13,22} A síndrome de Sturge-Weber não tem cura e, portanto, a abordagem terapêutica baseia-se no tratamento das suas complicações.²²

O Lúpus eritematoso neonatal também pode suscitar dúvidas. Pode-se apresentar com um livedo fixo, atrofia cutânea e telangiectasias. A sua distribuição clínica característica, localizada principalmente na face, simétrica e bilateral, e testes serológicos adequados no recém-nascido e na mãe permitem um diagnóstico correto.^{11,26} Se persistirem dúvidas diagnósticas, ao exame histopatológico observam-se alterações vacuolares da epiderme e estruturas anexiais, hiperqueratose, acantose e infiltrações linfocíticas perivasculares superficiais ou profundas, características das lesões cutâneas subagudas do lúpus.⁴⁰

A flebectasia difusa genuína ou Síndrome de Bockenheimer é uma doença rara que se apresenta no início da infância e que consiste numa flebectasia congénita, progressiva, difusa e muitas vezes extensa e dolorosa, habitualmente localizada numa extremidade.^{9,22,26}

O Síndrome de Adams-Oliver é um distúrbio congénito raro associado a múltiplas anomalias sistémicas, como aplasia *cutis* congénita, malformações cardíacas e do sistema nervoso central, fenda lábio palatina e defeitos nos membros. A CMTC está associada a aproximadamente 20% dos casos reportados do Síndrome de Adams-Oliver. É autossómica dominante na maior parte dos casos.^{22,41}

O Síndrome de Klippel-Trenaunay manifesta-se, na maior parte dos casos, pela tríade malformação vascular, hipertrofia dos tecidos moles e do osso, e veias varicosas,

normalmente localizado a uma extremidade.^{22,36} A malformação vascular é, na maioria das vezes, uma mancha vinho-do-porto, e costuma estar presente à nascença. As venectasias, por outro lado, podem não ser visíveis nos primeiros anos de vida, o que faz com que esta síndrome seja muitas vezes confundida com a CMTC no início da infância.²⁵ Associado à mutação PIK3CA.¹³

O Síndrome de Parkes-Weber caracteriza-se por uma mancha vascular, hipertrofia das extremidades e anomalias vasculares com múltiplas fístulas arterio-venosas. Associado a mutações RASA1.^{13,36,42}

O Síndrome de Sneddon é caracterizado por eventos isquémicos cerebrovasculares e livedo reticular generalizado. A histopatologia mostra arteriopatia oclusiva e dano endotelial.⁴³

Algumas das patologias com as quais a CMTC faz diagnóstico diferencial têm um prognóstico mais severo e requerem abordagens terapêuticas diferenciadas, tais como a Síndrome de Klippel-Trenaunay e a Macrocefalia-Malformação Capilar, o que sublinha a importância de um diagnóstico correto.¹⁰

4.7. Tratamento

Uma vez que se trata de uma doença rara e, conseqüentemente, com um número limitado de estudos, não existem recomendações quanto à abordagem terapêutica das lesões cutâneas na CMTC.¹⁰

Regra geral, não é necessário qualquer tipo de tratamento das lesões propriamente ditas da CMTC, dado que o eritema marmorado resolve espontaneamente com o passar do tempo. O tratamento é, geralmente, dirigido às malformações concomitantes.

Zonas sem atrofia ou ulcerações é expectável que melhorem por si só.⁴⁴ Em caso de persistência das lesões cutâneas, atrofia ou ulcerações, pode ser considerado o laser pulsado de contraste.⁷

Um estudo reportou resultados excelentes na resolução do eritema marmorizado, ulcerações e dor associada após 10 sessões de Luz Intensa Pulsada (IPL). A IPL reduz a inflamação e as cicatrizes resultantes das ulcerações, reduz o fluxo sanguíneo e a área de telangiectasias e, portanto, reduz o eritema. Foi testada nesta anomalia vascular dado que ajuda na correção da dilatação dos capilares na derme.⁴⁵ No entanto, outros estudos reportam ineficácia⁴⁴.

Um paciente com atrofia da pele, isquemia e agenesia arterial num membro inferior recebeu um bloqueio simpático lombar combinado com tratamento vasodilatador com boa eficácia na dor e melhoria da circulação em áreas afetadas pela CMTC.⁴⁶

Um caso reportou resolução de uma úlcera com aplicação tópica de antibiótico em pomada.⁶

4.8. Prognóstico

O prognóstico da CMTC é difícil de prever. Existe escassa informação na literatura, onde a maior parte dos casos relatados carecem de *follow-up* ou este foi demasiado curto.

O prognóstico da CMTC é geralmente bom.⁷ De todos os casos reportados na literatura até ao momento atual, apenas dois casos cursaram com prognóstico mais severo no período neonatal, um com ulcerações e hemorragias, e um com choque hipovolémico secundário a infeção que evoluiu com letalidade do mesmo.^{8,47}

4.9. Seguimento

Quando há suspeita de CMTC, é recomendado fazer uma avaliação e orientação com uma equipa multidisciplinar que inclua: pediatra, dermatologista, oftalmologista e, eventualmente, um ortopedista. É de extrema importância estar alerta para o aparecimento de possíveis malformações, muitas delas com impacto funcional severo se não forem diagnosticadas e tratadas atempadamente.¹⁰

Todos os recém-nascidos com CMTC, particularmente se existir envolvimento facial, devem ser referenciados a um oftalmologista para exame oftalmológico completo e angiografia com fluoresceína após o nascimento e regularmente durante os primeiros meses de vida. Um diagnóstico e tratamento atempados de glaucoma, vasculopatia e descolamento da retina são cruciais na prevenção de cegueira permanente em crianças com CMTC.¹²

Todas as crianças com CMTC, particularmente se afetar os MI, devem ser monitorizadas regularmente para assimetria dos mesmos, através de radiografias, durante toda a infância até ao término do período de crescimento.

Depois de estabelecido o diagnóstico de CMTC e após um rastreio adequado de anomalias associadas, é aconselhável que as crianças sejam vigiadas anualmente durante um período mínimo de três anos.⁹

5. Conclusão

A CMTC é uma condição rara. No entanto, deve ser considerada no diagnóstico diferencial da CM fisiológica, uma condição muito frequente no período neonatal, se o reticulado cutâneo não melhorar com o aquecimento do RN. É essencial proceder a um diagnóstico diferencial correto, excluindo igualmente outras entidades que podem mimetizar as características clínicas da CMTC.

A maioria dos casos cursa de forma benigna, não necessitando de tratamento. As lesões habitualmente são localizadas, raramente se localizam na face, e melhoram ao longo do tempo. No entanto, os profissionais de saúde devem estar atentos às anomalias que possam estar associadas, como o glaucoma ou a assimetria dos MI, com consequências sérias se não diagnosticados e tratados atempadamente, bem como a atrofia e ulcerações, com risco de infecção cutânea e, eventualmente, sistêmica.

Agradecimentos

Os meus sinceros agradecimentos à Dr^a Maria Dolores Faria Pereira e à Prof. Dr^a Maria del Carmen Bento Teixeira por toda a ajuda na preparação deste artigo de revisão.

6. Referências

1. Criado PR, Faillace C, Magalhães LS, Brito K, De Carvalho JF. Livedo reticular: Classificação, causas e diagnósticos diferenciais. *Acta Reumatol Port.* 2012;37(3):218–25.
2. Kutlubay Z, Tanakol A, Engýn B, Onel C, Sýmsek E, Serdaroglu S, et al. Newborn Skin: Common Skin Problems. *Maedica (Buchar).* 2017;12(1):42–7.
3. Dean SM. Livedo reticularis and related disorders. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2011;13(2):179–91.
4. Duval A, Pouchot J. Livedo: de la physiopathologie au diagnostic. *La Rev Med Interne.* 2008;29(5):380–92.
5. Hulsmann AR, Oranje AP. Educational paper: neonatal skin lesions. *Eur J Pediatr.* 2014;173(5):557–66.
6. Jia D, Rajadurai VS, Chandran S. Cutis marmorata telangiectatica congenita with skin ulceration: a rare benign skin vascular malformation. *BMJ Case Rep.* 2018;
7. Georgesco G, Lorette G. Cutis marmorata telangiectatica congenita. *Press Medicale.* 2010;39(4):495–8.
8. Kojmane W, Hmami F, Atmani S. Syndrome d'Adams-Oliver et cutis marmorata telangiectatica congenita. *Ann Dermatol Venereol.* 2019;146(3):223–5.
9. Levy R, Lam JM. Cutis marmorata telangiectatica congenita: a mimicker of a common disorder. *CMAJ.* 2011;183(4):E249–51.
10. Bui TNPT, Corap A, Bygum A. Cutis marmorata telangiectatica congenita: a literature review. *Orphanet J Rare Dis.* 2019;14(283):1–8.
11. Rozas-Muñoz E, Frieden IJ, Roé E, Puig L, Baselga E. Vascular Stains: Proposal for a Clinical Classification to Improve Diagnosis and Management. *Pediatr Dermatol.* 2016;33(6):570–84.
12. Dedania VS, Moinuddin O, Lagrou LM, Sathrasala S, Cord Medina F Mac, Del Monte MA, et al. Ocular Manifestations of Cutis Marmorata Telangiectatica Congenita. *Ophthalmol Retin.* 2019;3(9):791–801.
13. International Society for the Study of Vascular Anomalies. ISSVA classification for vascular anomalies [Internet]. 2018. Available from: <https://www.issva.org/classification>
14. Happle R. New aspects of cutaneous mosaicism. *J Dermatol.* 2002;29(11):681–92.
15. Sassalos TM, Fields TS, Levine R, Gao H. Retinal neovascularization from a patient with cutis marmorata telangiectatica congenita. *Retin Cases Brief Rep.* 2018;0:1–4.
16. Thomas FP, Guergueltcheva V, Gondim FAA, Tournev I, Rao C V., Ishpekova B, et al. Clinical, neurophysiological and morphological study of dominant intermediate Charcot-

- Marie-Tooth type C neuropathy. *J Neurol*. 2016;263(3):467–76.
17. Kumar A, Zastrow DB, Kravets EJ, Belefond D, Ruzhnikov MRZ, Grove ME, et al. Extracutaneous manifestations in phacomatosis cesioflammea and cesiomarmorata: Case series and literature review. *Am J Med Genet Part A*. 2019;1–12.
 18. Dereure O. Cutis marmorata telangiectatica congenita syndromique: mutations d'un gène de susceptibilité impliqué dans les accidents vasculaires cérébraux. *Ann Dermatol Venereol*. 2016;143(1):96–7.
 19. Abumansour IS, Hijazi H, Alazmi A, Alzahrani F, Bashiri FA, Hassan H, et al. ARL6IP6, a susceptibility locus for ischemic stroke, is mutated in a patient with syndromic Cutis Marmorata Telangiectatica Congenita. *Hum Genet*. 2015;134(8):815–22.
 20. Cheng YC, O'Connell JR, Cole JW, Colin Stine O, Dueker N, McArdle PF, et al. Genome-wide association analysis of ischemic stroke in young adults. *G3 Genes, Genomes, Genet*. 2011;1(6):505–14.
 21. Mon RA, Mozurkewich E, Treadwell MC, Berman DR. Cutis Marmorata Telangiectatica Congenita Presenting as a Fetal Hemothorax. *Fetal Diagn Ther*. 2019;45(4):281–4.
 22. Ilhan O, Ozer E, Ozdemir S, Akbay S, Memur S, Kanar B, et al. Congenital cutis marmorata telangiectatica and syndactyly in a preterm. Case report. *Arch Argent Pediatr*. 2016;114(2):e111–3.
 23. Amaral J, Peixoto S, Mimoso G, Pereira D. Cutis marmorata telangiectatica congenita and major lower limb asymmetry. *BMJ Case Rep*. 2018;1–4.
 24. Wright DR, Frieden IJ, Orlow SJ, Shin HT, Chamlin S, Schaffer J V., et al. The Misnomer “Macrocephaly–Cutis Marmorata Telangiectatica Congenita Syndrome.” *Arch Dermatol*. 2009;145(3):287–93.
 25. Kienast AK, Hoeger PH. Cutis marmorata telangiectatica congenita: a prospective study of 27 cases and review of the literature with proposal of diagnostic criteria. *Clin Exp Dermatol*. 2009;34(3):319–23.
 26. Ponnurangam V, Paramasivam V. Cutis marmorata telangiectatica congenita. *Indian Dermatol Online J*. 2014;5(1):80–2.
 27. Memarzadeh A, Pengas I, Syed S, Eastwood DM. Limb length discrepancy in cutis marmorata telangiectatica congenita: an audit of assessment and management in a multidisciplinary setting. *Br J Dermatol*. 2014;170(3):681–6.
 28. Reyes-Capó D, Cavuoto KM, Chang TC. Outcomes of infantile-onset glaucoma associated with port wine birthmarks and other periocular cutaneous vascular malformations. *Asia-Pacific J Ophthalmol*. 2018;7(2):95–8.
 29. Lagan M, Brennan R, McLoone E. Pediatric retinal detachment in cutis aplasia and cutis

- marmorata telangiectasia. *Eur J Ophthalmol.* 2012;22(5):861–3.
30. Van Schaik SM, Reneman L, Engelen M, Roos YBWEM, Poll-The BT. Strokeliike episodes and cutis marmorata telangiectatica congenita. *J Child Neurol.* 2015;30(1):129–32.
 31. Ben-Amitai D, Merlob P, Metzker A. Cutis marmorata telangiectatica congenita and hypospadias: Report of 4 cases. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45(1):131–2.
 32. Corona-Rivera JR, Acosta-León J, León-Hernández MÁ, Martínez-Macías FJ, Bobadilla-Morales L, Corona-Rivera A. Co-occurrence of hemiscrotal agenesis with cutis marmorata telangiectatica congenita and hydronephrosis affecting the same side of the body. *Am J Med Genet Part A.* 2014;164(1):199–203.
 33. De Maio C, Pomerio G, Delogu A, Briatore E, Bertero M, Gancia P, et al. Cutis Marmorata Telangiectatica Congenita in a Preterm Female Newborn: Case Report and Review of the Literature Cutis Marmorata Telangiectatica Congenita in una neonata pretermine: Descrizione del caso e revisione della letteratura Indirizzo per la corrispondenza (Corresponding author). Vol. 36. 2014.
 34. Segal D, Heary RF, Sabharwal S, Barry MT, Ming X. Severe holocord syrinx in a child with megalencephaly-capillary malformation syndrome. *J Neurosurg Pediatr.* 2016;18(1):1–4.
 35. Loughan AR, Harrell M, Perna R, Allen A, Suddarth B. Megalencephaly-capillary malformation polymicrogyria: A review and complex pediatric case report. *Appl Neuropsychol Child.* 2017;6(4):369–77.
 36. Hook KP. Cutaneous vascular anomalies in the neonatal period. *Semin Perinatol.* 2013;37(1):40–8.
 37. Perman MJ, Castelo-Soccio L, Jen M. Differential diagnosis of infantile hemangiomas. *Pediatr Ann.* 2012 Aug;41(8):1–7.
 38. Happle R. Capillary malformations: a classification using specific names for specific skin disorders. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2015;29(12):1–11.
 39. Poliak N, Rainey A. Concurrent Sturge-Weber Syndrome, Facial Infantile Hemangioma, and Cutis Marmorata Telangiectatica Congenita. *Cutis.* 2017;100(4):252–4.
 40. Trevisan F, Pinto CAL, Cunha PR, Cattete FG. Cutaneous neonatal lupus with cutis marmorata congenita-like lesions. *An Bras Dermatol.* 2013;88(3):428–31.
 41. Hased S, Li S, Mulvihill J, Aston C, Palmer S. Adams–Oliver syndrome review of the literature: Refining the diagnostic phenotype. Vol. 173, *American Journal of Medical Genetics, Part A.* 2017. p. 790–800.
 42. Redondo P, Aguado L, Martínez-Cuesta A. Diagnosis and management of extensive

- vascular malformations of the lower limb: Part I. Clinical diagnosis. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65(5):893–906.
43. Wohlrab J, Fischer M, Wolter M, Marsch WC. Diagnostic impact and sensitivity of skin biopsies in Sneddon's syndrome. A report of 15 cases. *Br J Dermatol.* 2001;145(2):285–8.
 44. Adachi K, Togashi S, Sasaki K, Sekido M. Laser therapy treatment of phacomatosis pigmentovascularis type II: two case reports. 2013;1–5.
 45. Deshpande AJ. Cutis marmorata telangiectatica congenital successfully treated with intense pulsed light therapy: A case report. *J Cosmet Laser Ther.* 2018;20(3):145–7.
 46. Sahin A, Celebi N, Doğan R, Canbay Ö, Uzümcügil F, Aypar Ü. Lumbar sympathetic blockade in a patient with cutis marmorata telangiectatica congenita. *Paediatr Anaesth.* 2006;16(12):1289–96.
 47. Hu IJ, Chen MT, Tai HC, Tsao PN, Chou HC, Hsieh WS. Cutis marmorata telangiectatica congenita with gangrenous ulceration and hypovolaemic shock. *Eur J Pediatr.* 2005;164(7):411–3.