

Calcinose Cutânea como Primeira Manifestação da Síndrome de Reynolds

Cutaneous Calcinosis as First Manifestation of Reynolds Syndrome

Rita Tinoco Magalhães¹, Patrícia Cipriano², Diogo Cruz^{1,2}

Autor Correspondente/Corresponding Author

Rita Tinoco Magalhães [ritatinocomagalhaes@gmail.com]

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-2962-0660>

Serviço de Medicina Interna, Departamento de Especialidades Médicas,
Hospital de Cascais Dr. José de Almeida, Cascais, Portugal
Av. Brigadeiro Victor Novais Gonçalves 2755-009 Alcabideche

DOI: <https://doi.org/10.29315/gm.1091>

RESUMO

A sobreposição de colangite biliar primária com esclerose sistémica designa-se de síndrome de Reynolds e é pouco frequente. Apresenta-se o caso de uma mulher de 54 anos com uma lesão nodular no 2º dedo da mão esquerda, cansaço, prurido e padrão laboratorial de colestase. O estudo dirigido que confirmou o diagnóstico de colangite biliar primária, com serologia e histologia compatíveis. A biópsia da lesão cutânea revelou tratar-se de calcinose cutânea. Mais tarde, desenvolveu o fenómeno de Raynaud pelo que se levantou a suspeita de sobreposição com esclerose sistémica. Adicionalmente foi observada doença pulmonar intersticial com anti-Ro52 positivo. Três anos após a apresentação, desenvolveu espessamento cutâneo dos membros e face. Admitiu-se o diagnóstico de síndrome de Reynolds.

Salienta-se a forma faseada de surgimento dos sintomas, que reforça a importância de um elevado nível de suspeição numa fase precoce do desenvolvimento não só desta, mas de múltiplas patologias autoimunes.

PALAVRAS-CHAVE: Cirrose Hepática Biliar; Escleroderma Sistémica; Síndrome de Reynolds

ABSTRACT

The overlap of primary biliary cholangitis with systemic sclerosis is referred to as Reynolds syndrome and is infrequent. We present the case of a 54-year-old woman with a nodular lesion on the second finger of her left hand. She exhibited fatigue, generalized pruritus, and a laboratory pattern of cholestasis, leading to a directed study that confirmed the diagnosis of primary biliary cholangitis, with compatible serology and histology. Raynaud's phenomenon was also identified, and a biopsy of the cutaneous lesion revealed calcinosis cutis, raising the suspicion of an overlap with systemic sclerosis. Additionally, interstitial lung disease with positive anti-Ro52 was present. Three years after the initial presentation, she developed skin thickening of the limbs and face. A diagnosis of Reynolds syndrome was established.

KEYWORDS: Liver Cirrhosis, Biliary; Reynolds Syndrome; Scleroderma, Systemic

1. Serviço de Medicina Interna, Departamento de Especialidades Médicas, Hospital de Cascais Dr. José de Almeida, Cascais, Portugal 2. Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal

Recebido/Received: 2025-08-09 Aceite/Accepted: 2025-10-14. Publicado online/Published: 2026-08-05.

© Gazeta Médica 2026. Re-use permitted under CC BY-NC 4.0. No commercial re-use.

© Gazeta Médica 2026. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC 4.0. Nenhuma reutilização comercial

INTRODUÇÃO

A colangite biliar primária (CBP) é uma doença hepática autoimune que leva ao desenvolvimento de colestase e, a longo prazo, na ausência de tratamento, à cirrose. Dada a sua natureza, pode associar-se a outras patologias do foro autoimune, sendo as mais frequentes a síndrome de Sjögren (SS) em 40%-65% dos casos, a patologia tiroideia (10%-15%), principalmente tiroidite de Hashimoto, e a esclerose sistémica (ES) na sua variante cutânea limitada (3%-15%), com particular destaque para a síndrome de CREST.¹⁻³

A combinação de ES e CBP foi descrita pela primeira vez em 1971 por Reynolds *et al.* Assim, esta associação é frequentemente designada como síndrome de Reynolds (SR).⁴

Os autores apresentam um caso clínico cuja marcha diagnóstica se inicia com uma lesão nodular cutânea e culmina no diagnóstico de SR com doença pulmonar intersticial.

CASO CLÍNICO

Doente do sexo feminino, de 54 anos, referenciada em 2021 à consulta de Medicina Interna por lesão nodular recidivante no 2º dedo da mão esquerda, de consistência dura, contornos irregulares e imóvel em relação aos planos superficiais e profundos (Fig. 1), com suspeita de se tratar de tumor ósseo benigno. A lesão tinha 2 anos de evolução.

Como antecedentes pessoais, destaca-se apenas dislipidemia mista e tabagismo ativo. Tinha ainda antecedentes familiares de patologia autoimune, nomeadamente uma irmã com lúpus eritematoso sistémico.

Clinicamente, a doente apresentava, nesta altura, cansaço inespecífico e prurido generalizado, e, no decorrer do estudo inicial, veio a desenvolver fenómeno de Raynaud (FR) trifásico confirmado objetivamente.

Do estudo analítico destacou-se padrão de colestase hepática (fosfatase alcalina 351 UI/L, gamaglutamiltransferase 748 UI/L) sem hiperbilirrubinemia (bilirrubina total 0,60 mg/dL e conjugada 0,20 mg/dL) e sem elevação dos parâmetros de citólise (aspartato aminotransferase 45 UI/L, alanina aminotransferase 44 UI/L) ou de parâmetros inflamatórios. Apresentava hipergamaglobulinemia policlonal (1,9 g/dL), à custa de elevação dos níveis séricos de imunoglobulina G (1950 mg/dL), sem aumento de imunoglobulina M, e hipercolesterolemia (colesterol total 235 mg/dL, HDL 72 mg/dL, LDL 139 mg/dL). Destacam-se ainda hemograma, coagulação, albumina sérica e uricemia normais.



FIGURA 1. Lesão nodular de contornos irregulares e consistência dura no 2º dedo da mão esquerda

Por suspeita de doença autoimune do fígado, foi complementado o estudo com perfil de autoimunidade, que revelou positividade para anticorpos antinucleares (ANA), anticorpos antimitocondriais (AMA) do tipo M2 (título de 1:1000), anticorpo anti-Ro52 e anticorpo anti-Mi2 (Tabela 1).

Do estudo imagiológico, com tomografia computadorizada (TC) de corpo, destaca-se a presença de padrão de fibrose intersticial, com bronquiectasias, particularmente nos lobos inferiores (Fig. 2 A-D). O fígado não apresentava alterações tomodensitométricas no estudo efetuado e não foram detetadas outras alterações. A colangioressonância não mostrava alterações de relevo. Foi realizada biópsia hepática (Fig. 3 A-F), compatível com CBP, grau 2 nas classificações de Scheuer e de Ludwig. Assim, admitiu-se o diagnóstico de CBP.

A lesão cutânea recidivante foi biopsada e apresentava aspetos histológicos compatíveis com calcinose cutânea (Fig. 4).

Adicionalmente, a doente realizou provas de função respiratória, que revelaram alteração ventilatória restritiva ligeira e diminuição moderada da capacidade de transferência alvéolo-capilar do monóxido de carbono, compatível com as alterações fibróticas descritas na TC.

Perante as alterações clínicas, nomeadamente o FR e o padrão de envolvimento pulmonar, e o diagnóstico histológico e calcinose cutânea, considerou-se eventual sobreposição com ES limitada.

Foi ainda realizada capilaroscopia, que revelou padrão compatível com patologia do espectro da esclerodermia em fase precoce, e manometria esofágica, sem alterações.

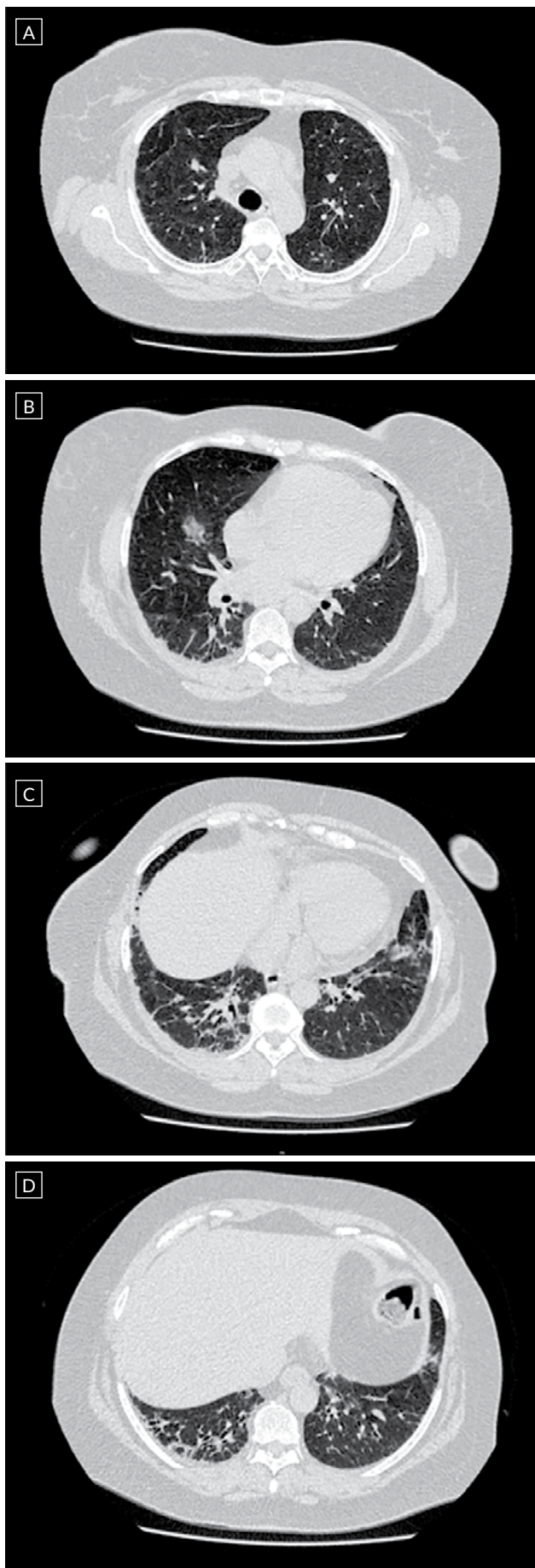


FIGURA 2. A a D, imagens da TC, com padrão de fibrose intersticial com espessamento dos septos inter e intralobulares bilateral difuso, bronquiectasias e bronquiolectasias e espessamento e densificações peribrônquicas, particularmente nos lobos inferiores

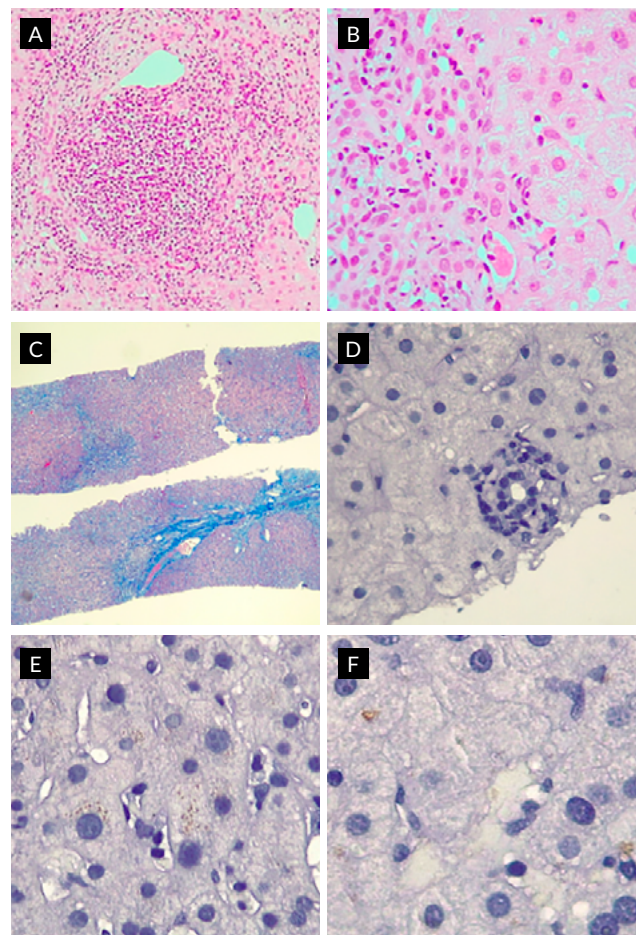


FIGURA 3. Lâminas da biópsia hepática. A. Nódulo linfóide no espaço porta; B. Corpo eosinófilo e necrose marginal; C. Fibrose periportal; D. Infiltrado linfóide periductular; E. Ligeira colestase; F. Depósitos de cobre.

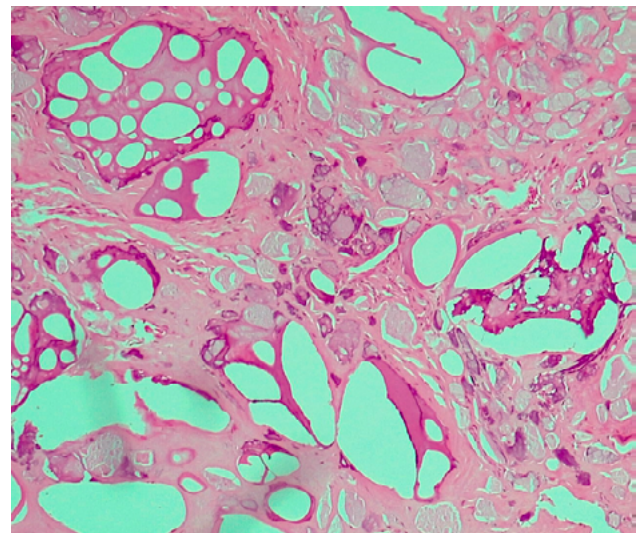


FIGURA 4. Lâmina da biópsia da lesão nodular do 2º dedo da mão esquerda, demonstrando aspectos sugestivos de calcinose

A doente apresentava, assim, critérios de síndrome de CREST incompletos, nomeadamente calcinose cutânea e FR, com capilaroscopia compatível. O estudo autoimune dirigido à ES foi negativo.

Foi iniciada terapêutica com ácido ursodesoxicólico (15 mg/kg), com melhoria das queixas de prurido e, inicialmente, do padrão de colestase, que voltou a agravar posteriormente. Introduzida também nifedipina (20 mg por dia) com excelente controlo do FR, e estatina, bem como medidas gerais como evicção de exposição das extremidades ao frio, cessação tabágica e abstinência alcoólica. Foi realizada broncofibroscopia óptica com microbiologia e citologia negativas e foi proposta para terapêutica dirigida com micofenolato de mofetil, que se complicou de toxicidade hepática, que obrigou à sua suspensão, aguardando ainda decisão terapêutica relativamente à introdução de novo imunossupressor.

Cerca de 3 anos após a apresentação inicial, a doente vem a desenvolver esclerodactilia e alteração do preguamento cutâneo dos membros, até aos cotovelos e joelhos, e da face, com microstomia, bem como telangiectasias dispersas no tronco e membros superiores, cumprindo agora mais dois critérios de CREST e apoiando o diagnóstico inicial de SR. Foi repetido o estudo autoimune dirigido a ES que mostrou persistência de positividade para os anticorpos referidos e restante negativo (Tabela 1).

Até à data, não apresenta alterações ecocardiográficas sugestivas de hipertensão pulmonar e permanece sem sintomatologia gastrointestinal que sugira envolvimento esofágico.

Apesar da terapêutica instituída, a evolução imagiológica da doença hepática crónica foi desfavorável. O rastreio periódico de carcinoma hepatocelular foi consistentemente negativo.

DISCUSSÃO

O diagnóstico de CBP assenta no cumprimento de pelo menos dois dos seguintes critérios: (1) FA 1,5 vezes o limite superior do normal; (2) positividade para anticorpos antimitocondriais num título 1:40; (3) evidência histológica de CBP.⁵ No caso apresentado, a doente cumpria os 3 critérios de diagnóstico.

No que diz respeito à ES, os critérios de classificação têm evoluído ao longo dos anos (Tabela 2).⁶⁻⁸ Os mais recentes são os critérios revistos do American College of Rheumatology (ACR) e da European League Against Rheumatism (EULAR), publicados em 2013.⁸ No en-

tanto, tratam-se apenas de critérios de classificação e não devem ser usados rigorosamente com fim diagnóstico, assumindo a clínica uma maior relevância. No caso da doente apresentada, à data do diagnóstico apresentava apenas 7 pontos nos critérios da ACR/EULAR 2013, cumprindo, no entanto, os critérios de LeRoy e Medsger de 2001. Ainda assim, atendendo ao quadro, assumiu-se desde logo o diagnóstico de provável esclerose sistémica limitada concomitante à CBP, com critérios incompletos de CREST, nomeadamente calcinose cutânea e fenómeno de Raynaud. Apenas em 2024 cumpre critérios de diagnóstico definitivo, uma vez que já apresenta espessamento cutâneo proximal às metacarpofalângicas (MCF) e metatarsofalângicas (MTF), com um total de 18 pontos nos critérios da ACR/EULAR de 2013.

Não existem critérios específicos para SR, pelo que tendo em conta o previamente descrito, considerou-se existir evidência clínica suficiente para se admitir este diagnóstico.

Os mecanismos subjacentes à coexistência de CBP e ES na SR não são totalmente compreendidos, mas pa-

TABELA 1. Resultados do estudo de autoimunidade

Anticorpos	Resultado (2021)	Resultado (2024)
Anti-nucleares	Positivo (título: 1280)	Positivo (título: 1280)
Anti-dsDNA	Negativo	Negativo
Anti-mitocôndria (AMA)	Positivo (título: 1000)	Positivo (título: 1000)
Anti-músculo liso (ASMA)	Negativo	Negativo
Anti-microsomas do fígado/rim (LKM)	Negativo	Negativo
Anti-citosol hepático 1 (LC1)	Negativo	Negativo
Anti-gp210	Negativo	Negativo
Anti-sp100	Negativo	Negativo
Anti-centrómero (ACA)	Negativo	Negativo
Anti-topoisomerase (Scl70)	Negativo	Negativo
Anti-RNA polimerase III	Negativo	Negativo
Anti-fibrilharina	Negativo	Negativo
Anti-NOR90	-	Negativo
Anti-Th/To	-	Negativo
Anti-Ro60kDa	Negativo	Negativo
Anti-Ro52	Positivo forte (+++)	Positivo forte (+++)
Anti-La	Negativo	Negativo
Anti-Sm	Negativo	Negativo
Anti-RNP (U1-RNP)	Negativo	Negativo
Anti-Jo 1	Negativo	Negativo
Anti-Mi 2	Positivo (Mi 2 beta)	Positivo (Mi 2 beta)
Anti-Sintetase	Negativo	Negativo

TABELA 2. Critérios de classificação da esclerose sistêmica.

ACR 1980 ⁽⁶⁾	LeRoy e Medsger 2001 ⁽⁷⁾	ACR/EULAR 2013 ⁽⁸⁾	
		Itens	Pontos
Critério <i>major</i> : Esclerodermia proximal às articulações MCF/MTF Critérios <i>minor</i> : Esclerodactilia Úlceras digitais Fibrose pulmonar bibasal na radiografia de tórax	Presença de FR e (1) capilaroscopia com alterações do tipo esclerodérmico e/ou (2) anticorpos associados à ES (ACA, anti-Scl70, anti-PM-Scl, anti-fibrilina, anti-RNA polimerase III, anti-Th/To)	Espessamento cutâneo bilateral proximal às MCF/MTF	9
		Espessamento cutâneo de todo o dedo distal a MCF ou <i>puffy fingers</i>	4 ou 2
		Úlceras digitais ou <i>pitting</i>	4 ou 3
		Telangiectasia	2
		Capilaroscopia anormal	2
		Hipertensão arterial pulmonar ou doença pulmonar intersticial	2
		FR	3
		Anticorpos associados à ES (ACA, anti-Scl70, anti-RNA polimerase III)	3
Requer 1 critério major ou 2 critérios <i>minor</i>	Requer (1) ou (2) se o FR for documentado objetivamente; (1) e (2) se o FR for subjetivo	Requer uma pontuação total de 9 ou mais	

rece haver intervenção de fatores infecciosos, imunológicos, genéticos e ambientais.^{1,9} Constatou-se que é frequente a presença de ACA nos doentes com CBP, bem como a de AMA nos doentes com ES, mesmo na ausência de manifestações clínicas de uma ou outra doença. Assim, desafio consiste em distinguir as situações em que há positividade de anticorpos sem expressão da doença, em contraste com aquelas em que existe realmente uma síndrome de sobreposição.³

Num estudo publicado em 2017, em que foram caracterizados 23 doentes com SR, concluiu-se que a característica de ES mais frequentemente encontrada nestes doentes foi o FR (presente em 95,7%), sendo que apenas 34,7% dos doentes apresentaram esclerodactilia. Importa também destacar que, destes, todos à exceção de um apresentaram positividade para um dos anticorpos da ES (sendo que 82,6% tinham ACA positivos).⁹ Um outro estudo, em 2021, teve resultados semelhantes, sendo que a vasta maioria dos doentes com SR (91,7%) teve positividade para ACA, apenas 29,1% dos doentes apresentavam calcinose cutânea e em 29,1% constatou-se a presença de doença pulmonar intersticial (DPI), tendo sido mais frequente a hipertensão pulmonar (45,8%).¹⁰

No que diz respeito à presença de DPI no caso apresentado, importa salientar a positividade para o anticorpo anti-Ro52. Os anticorpos anti-SSA/Ro são classicamente associados à SS, no entanto, a associação de anti-Ro52 com miosites, ES e patologias autoimunes do fígado, tem sido frequentemente descrita.^{11,12} Múltiplos estudos têm vindo a demonstrar uma relação entre a presença do anticorpo anti-Ro52 e o desenvolvimento de DPI nestas doenças,^{13,14} bem como noutras doenças do tecido conjuntivo.¹² Assim, a evidência

parece indicar que a presença de anticorpos anti-Ro52 deve alertar para a possibilidade de DPI, justificando a sua procura ativa com exames de imagem.¹²

Relativamente à positividade do anticorpo anti-Mi2, este trata-se de um anticorpo específico de dermatomiosite.¹⁵ Embora a associação com esta patologia esteja também descrita, a doente não apresentava quaisquer alterações clínicas ou laboratoriais compatíveis com este diagnóstico.

Curiosamente, em termos prognósticos, a progressão da doença hepática parece ser mais lenta nos doentes com SR do que naqueles com CBP isolada. Por outro lado, a presença de ES associada a CBP, aumenta a mortalidade por causas não hepáticas. São, no entanto, necessários mais dados para que seja possível tirar conclusões robustas no que diz respeito ao prognóstico da SR.²

CONCLUSÃO

Este caso clínico salienta a existência da associação de CBP e ES, denominada síndrome de Reynolds, e a importância de um elevado nível de suspeição numa fase precoce, uma vez que os sintomas podem surgir de forma faseada, levando a atrasos no diagnóstico. Neste caso, a apresentação inicial com uma lesão nodular cutânea foi particularmente atípica, uma vez que a presença de calcinose em doentes com SR parece não ser a mais frequente. O aparecimento de FR numa doente com diagnóstico recente de CBP foi o evento sentinela, que, aliado à confirmação histológica da calcinose cutânea, fortaleceu a suspeita de sobreposição com ES. Mais tarde, o surgimento de espessamento cutâneo confirmou essa suspeita. Assim, apesar da negatividade para ACA, a sobreposição com uma síndrome

esclerodérmica é inequívoca, quer pelas manifestações típicas quer pelo atingimento pulmonar intersticial.

PONTOS-CHAVE

- As doenças autoimunes podem ter uma apresentação faseada, obrigando a um elevado grau de suspeição e a um seguimento apertado.
- A ausência de anticorpos específicos, na presença de um quadro clínico compatível, não exclui o diagnóstico de determinada patologia autoimune.
- A síndrome de Reynolds é uma entidade infrequente, mas que não deve ser esquecida pelo seu importante impacto prognóstico.

DECLARAÇÃO DE CONTRIBUIÇÃO /CONTRIBUTORSHIP STATEMENT

RTM - Acompanhamento do caso, revisão bibliográfica e redação do artigo.

PC - Acompanhamento do caso e revisão do artigo.

DC - Revisão do artigo.

Todos os autores aprovaram a versão final a ser publicada.

RTM - Case follow-up, literature review, and article drafting.

PC - Case follow-up and article review.

DC - Article review

All the authors approved the final version to be published

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

CONFLITOS DE INTERESSE: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

FONTES DE FINANCIAMENTO: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

CONFIDENCIALIDADE DOS DADOS: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

CONSENTIMENTO: Consentimento do doente para publicação obtido.

PROVENIÊNCIA E REVISÃO POR PARES: Não comissionado; revisão externa por pares.

ETHICAL DISCLOSURES

CONFLICTS OF INTEREST: The authors have no conflicts of interest to declare.

FINANCING SUPPORT: This work has not received any contribution, grant or scholarship.

CONFIDENTIALITY OF DATA: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of patient data.

PATIENT CONSENT: Consent for publication was obtained.

PROVENANCE AND PEER REVIEW: Not commissioned; externally peer-reviewed.

REFERÊNCIAS

1. Sargin G, Senturk T, Borazan S, Coskun A. Primary biliary cholangitis in patients with systemic sclerosis: Unmasking the true face of Reynold's syndrome. *Egypt Rheumatol*. 2020;42:31-4. doi: 10.1016/j.ejr.2019.04.008
2. Rigamonti C, Shand LM, Feudjo M, Bunn CC, Black CM, Denton CP, et al. Clinical features and prognosis of primary biliary cirrhosis associated with systemic sclerosis. *Gut*. 2006;55:388-94. doi: 10.1136/gut.2005.075002
3. Rigamonti C, Bogdanos DP, Mytilinaiou MG, Smyk DS, Rigopoulou EI, Burroughs AK. Primary biliary cirrhosis associated with systemic sclerosis: Diagnostic and clinical challenges. *Int J Rheumatol*. 2011;2011:976427. doi: 10.1155/2011/976427
4. Reynolds TB, Denison EK, Frankl HD, Lieberman FL, Peters RL. Primary biliary cirrhosis with scleroderma, Raynaud's phenomenon and telangiectasia. New syndrome. *Am J Med*. 1971;50:302-12. doi: 10.1016/0002-9343(71)90218-x
5. Lindor KD, Bowlus CL, Boyer J, Levy C, Mayo M. Primary Biliary Cholangitis: 2018 Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2019;69:394-419. doi: 10.1002/hep.30145
6. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. *Arthritis Rheum* 1980;23:581-90. doi: 10.1002/art.1780230510
7. LeRoy EC, Medsger J. Criteria for the classification of early systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2001;28:1573-6.
8. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron MA, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2013; 65:2737-47. 2013;65:2737-47. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204424
9. Zheng B, Vincent C, Fritzler MJ, Senécal JL, Koenig M, Joyal F. Prevalence of systemic sclerosis in primary biliary cholangitis using the New ACR/EULAR classification criteria. *J Rheumatol*. 2017;44:33-9. doi: 10.3899/jrheum.160243
10. David C, Chaigne B, Hollande C, Terris B, Cohen P, Duno-gue B, et al. Primary biliary cholangitis and systemic sclerosis (Reynolds syndrome): A case-control study. *Autoimmun Rev*. 2021;20:102842. doi: 10.1016/j.autrev.2021.102842
11. Ferreira JP, Almeida I, Marinho A, Cerveira C, Vasconcelos C. Are Anti-Ro52 Antibodies Associated with Pulmonary Involvement in Scleroderma? *J Pulmonar Respirat Med*. 2012;2:116. doi:10.4172/2161-105X.1000116
12. Ferreira JP, Almeida I, Marinho A, Cerveira C, Vasconcelos C. Anti-Ro52 Antibodies and Interstitial Lung Disease in Connective Tissue Diseases Excluding Scleroderma. *ISRN Rheumatol*. 2012;2012:415272. doi: 10.5402/2012/415272.
13. La Corte R, Lo Mo Naco A, Locaputo A, Dolzani F, Trotta F. In patients with antisynthetase syndrome the occurrence of anti-Ro/SSA antibodies causes a more severe interstitial lung disease. *Autoimmunity*. 2006;39:249-53. doi: 10.1080/08916930600623791
14. Shi J, Li S, Yang H, Zhang Y, Peng Q, Lu X, et al. Clinical profiles and prognosis of patients with distinct antisynthetase autoantibodies. *J Rheumatol*. 2017;44:1051-7. doi: 10.3899/jrheum.161480
15. Calvão J, Rafael A, Azeiteiro I, Gonçalo M. A Importância dos Novos Autoanticorpos Específicos da Dermatomiosite. *Edu Méd Continua*. 2019;77:15-24. doi: 10.29021/spdv.77.1.1021