



Bernardino Antonio Gomes, 1768-1823

Revista da Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia

Journal of the Portuguese Society of Dermatology and Venereology

Volume 71 - Número 3 - Julho / Setembro de 2013



Ehlers, (Copenhagen)	Falcão, (Lissabon)	Brocq, (Paris)	van Campenhout, (Bruxelles)	Malcolm Morris, (London)	Dehlo, (Dorpat)	Kobler, (Sarajevo)	Kitasato, (Tokio)	Hansen, (Bergen, Norwegen)	Sederholm, (Stockholm)	Kirchner, (Berlin)	von Petensen, (St. Petersburg)	Grall, (Paris)	Lie, (Bergen, Norwegen)	Babes, (Bucarest)
-------------------------	-----------------------	-------------------	--------------------------------	-----------------------------	--------------------	-----------------------	----------------------	-------------------------------	---------------------------	-----------------------	-----------------------------------	-------------------	----------------------------	----------------------

Die Internationale Lepra-Commission.



noreva
LABORATOIRES

PELE OLEOSA COM TENDÊNCIA ACNEICA



EXFOLIAC®
ACNOMÉGA 200



MANUTENÇÃO
DA ESPESSURA DA EPIDERME



REVISTA DA SOCIEDADE PORTUGUESA DE DERMATOLOGIA E VENEREOLOGIA

Propriedade:

Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia

Redação, Administração e Secretariado:

Serviço de Dermatologia Hospital de Curry Cabral nº8,
Rua da Beneficência, 1069-166 Lisboa
Telef +351 21 792 42 00 / FAX +351 21 792 42 87

Director: Prof. Dr. Américo Figueiredo

Professor Doutor de Dermatologia e Venereologia, Director de Serviço, Hospitais da Universidade de Coimbra/Head of Dermatology Department, Professor of Dermatology and Venereology of Coimbra University, Portugal

Editor Chefe: Dr.ª Gabriela Marques Pinto

Assistente Hospitalar Graduado de Dermatologia e Venereologia/ Graduated Consultant, Dermatology and Venereology, Serviço de Dermatologia e Venereologia, Hospital de Curry Cabral, Lisbon, Portugal

Continuação de:

Trabalhos da Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia

Periodicidade / Periodicity:

Trimestral (Mar, Jun, Set, Dez)
Quarterly (Mar, Jun, Sep, Dec)

Tiragem:

1400 Exemplares - Distribuição gratuita aos sócios

Depósito legal n.º24892/88

ISSN 2182-2395

eISSN-2182-2409

Isenta de Registo ERC ao abrigo do decreto regulamentar 8/99 de 9/6 art. 12 n.º1A

Composição e Impressão:**Sublinhado**

Publicações e Publicidade Unipessoal

R. Prof. Vieira de Almeida, n.º38 - Lj. A - Bloco B - Piso 0
1600-371 LISBOA

Telf.: 21 757 81 35 / geral@sublinhado.com

Impressa em acid free paper / Printed in acid free paper.

Editor:

Dra. Gabriela Marques Pinto
gmarquespinto@gmail.com

Editores anteriores:

Juvenal Esteves (†); Menéres Sampaio (†); F. Cruz Sobral (†);
Artur Leitão (†); António Poiães Baptista; António Cabral
Ascensão (†); Manuel Marques Gomes;
Augusto Mayer-da-Silva

CONSULTORES CIENTÍFICOS

Doutor Alan Menter (Division of Dermatology at Baylor University Medical Center Dallas, USA)

Professor Doutor Américo Figueiredo (Serviço de Dermatologia, Hospitais da Universidade de Coimbra - CHUC, EPE, Portugal)

Professora Doutora An-Goossens (Department of Dermatology, Katholieke Universiteit Leuven, Belgium)

Dr. António Massa (Serviço de Dermatologia, Hospital de Santo António - Centro Hospitalar do Porto, EPE, Portugal)

Dr. António Picoto (Centro de Dermatologia Médico-Cirúrgica de Lisboa, Portugal)

Dr. António Pinto Soares (Serviço de Dermatologia, Hospital de Santo António dos Capuchos - Centro Hospitalar Lisboa Central, Lisboa, Portugal)

Professor Doutor António Poiães Baptista (Serviço de Dermatologia, Hospitais da Universidade de Coimbra - CHUC, EPE, Portugal)

Dr. Armando Roseira (Serviço de Dermatologia, Hospital Pedro Hispano, Unidade Local de Saúde de Matosinhos, EPE, Portugal)

Dr. Artur Sousa Basto (Serviço de Dermatologia, Hospital de Braga, Universidade do Minho, Portugal)

Dr. Carlos Resende (Serviço de Dermatologia, Hospital São João - Centro Hospitalar de São João, EPE, Porto, Portugal)

Professor Doutor Christopher Griffiths (Faculty of Medical and Human Sciences, University of Manchester, United Kingdom)

Dr.ª Clarisse Rebelo (Serviço de Dermatologia, Hospital de Faro, EPE, Portugal)

Dr.ª Filomena Azevedo (Serviço de Dermatologia, Hospital São João - Centro Hospitalar de São João, EPE, Porto, Portugal)

Dr. Francisco Menezes Brandão (Serviço de Dermatologia, Hospital Garcia de Orta, EPE, Almada, Portugal)

Professor Doutor Giuseppe Argenziano (Department of Dermatology, Second University of Naples, Italy)

Dr. João Amaro (Serviço de Dermatologia, Instituto Português de Oncologia de Lisboa, Francisco Gentil, EPE, Portugal)

Dr. Jorge Cardoso (Serviço de Dermatologia, Hospital de Curry Cabral - Centro Hospitalar de Lisboa Central, Portugal)

Dr. Jorge Ocampo Candiani (Department of Dermatology, University Hospital, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, Mexico)

Dr. Lluís Puig (Servicio de Dermatología del Hospital de Sant Pau de Barcelona, Spain)

Dr.ª Manuela Capitão-Mor (Serviço de Dermatologia, Hospital Garcia de Orta, EPE, Almada, Portugal)

Dr.ª Manuela Selores (Serviço de Dermatologia, Hospital de Santo António - Centro Hospitalar do Porto, EPE, Portugal)

Dr.ª Margarida Gonçalo (Serviço de Dermatologia, Hospitais da Universidade de Coimbra - CHUC, EPE, Portugal)

Professor Doutor Omar Lupi (Departamento de Dermatologia, Policlínica Geral do Rio de Janeiro, Universidade Federal e Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Brazil)

Professor Doutor Óscar Tellechea (Serviço de Dermatologia, Hospitais da Universidade de Coimbra - CHUC, EPE, Portugal)

Professor Doutor Osvaldo Correia (Centro de Dermatologia Epidermis, Instituto CUF; Faculdade de Medicina, Universidade do Porto; Serviço de Dermatologia, Instituto Português de Oncologia do Porto, EPE, Portugal)

Professor Doutor Wolf-Henning Boehncke (Department of Dermatology of the Johann Wolfgang Goethe-University, Frankfurt, Germany)

SOCIEDADE PORTUGUESA DE DERMATOLOGIA E VENEREOLOGIA

PRESIDENTES HONORÁRIOS

Aureliano da Fonseca

A. Poiares Baptista

CORPOS GERENTES - BIÉNIO 2013-2014

DIRECÇÃO

Presidente

Américo Manuel da Costa Figueiredo

Vice-Presidente

Jorge Alberto dos Santos Cardoso

Secretário Geral

Manuel Sacramento Marques

Tesoureiro

Paulo Jorge Varela Cerqueira Fernandes

Vogal

Carmen Maria Lisboa da Silva

MESA DA ASSEMBLEIA GERAL

Presidente

Filomena Maria Moreira de Azevedo

Secretária

Maria de Lourdes Leite Taveira Lobo

Secretário

José Pedro Gaspar dos Reis

CONSELHO FISCAL

Presidente

António Augusto Guerra Massa

Vogal

Elvira Augusta Felgueira Leonardo Fernandes Bártolo

Vogal

Maria Margarida Deus da Silva Anes

Capa: "Comissão Internacional da Lepra – 1909".

Proveniência: Professor Doutor António Poiares Baptista, Professor Catedrático de Dermatologia, Jubilado, Faculdade de Medicina de Coimbra, Portugal.

A Revista da Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia, editada desde 1942, é o órgão oficial da Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia, tem como editor desde 1998 a Dra. Gabriela Marques Pinto.

O seu objectivo é a divulgação de trabalhos de grande qualidade relativos a todas as áreas da Dermatologia e da Venereologia.

Publica artigos de educação médica contínua, artigos científicos originais, artigos de revisão, relatos de casos clínicos, cartas ao editor, editoriais, comunicações, bem como resumos de trabalhos apresentados em reuniões, cursos ou congresso de particular interesse para a especialidade.

Os critérios para publicação são o mérito científico, originalidade e interesse para uma audiência multidisciplinar.

A revista é publicada quatro vezes por ano.

Audiência

A principal audiência é composta por dermatologistas e especialistas de medicina interna, medicina geral e familiar, alergologia, imunologia clínica, pediatria, oncologia e cirurgia plástica e reconstrutiva.

Patrocínios

Os patrocinadores da revista são laboratórios de indústria farmacêutica, com produtos específicos na área da dermatologia, através da publicidade. Não é permitida a influência da publicidade sobre as decisões editoriais.

Outras despesas são suportadas pela Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia.

The Journal of the Portuguese Society of Dermatology and Venereology is an official organ of the Portuguese Society of Dermatology and Venereology. The overriding criteria for publication are scientific merit, originality and interest to a multidisciplinary audience.

The Journal of the Portuguese Society of Dermatology and Venereology strives to publish the highest quality dermatological research. In so doing, the journal aims to advance understanding, management and treatment of skin disease and improve patient outcomes.

The Journal of the Portuguese Society of Dermatology and Venereology invites submissions under a broad scope of topics relevant to clinical and experimental research and publishes original articles, continuing medical education, reviews, concise communications, case reports and letters. The articles categories within the journal are: clinical and laboratory investigations, allergy, dermatological surgery and lasers, dermatopathology, sexually transmitted diseases.

The journal publishes 4 issues per year.

Founded in 1942, has Dr.^a Gabriela Marques Pinto as an editor since 1998. The Journal of the Portuguese Society of Dermatology and Venereology aims to serve the needs of its multiple stakeholders (authors; reviewers; readers; subscribers; sponsors).

Audience

The main audience are from dermatology, internal medicine, family medicine, allergology, clinical immunology, pediatrics, oncology and plastic and reconstructive surgery.

Sponsors

The majority of the costs are covered by several pharmaceutical companies taking out paid advertising. Any other expenses are born by the Portuguese Society of Dermatology and Venereology. It is not allowed the influence of advertising on editorial decisions.

Normas de Publicação/ Instruções aos Autores

A revista da Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia publica artigos com arbitragem científica cobrindo todos os temas da Dermatologia e da Venereologia, ou com elas relacionados.

Considera para publicação artigos originais, de revisão, educação médica contínua, casos clínicos, cartas ao editor, comentários, etc.

A Revista subscreve os requisitos para apresentação de artigos a revistas biomédicas elaboradas pela Comissão Internacional de Editores de Revistas Médicas (*International Committee of Medical Journal Editors*), disponível em www.ICMJE.org.

A política editorial da Revista incorpora no processo de revisão e publicação as Recomendações de Política Editorial (*Editorial Policy Statements*) emitidas pelo Conselho de Editores Científicos (*Council of Science Editors*), disponíveis em <http://www.councilscienceeditors.org/i4a/pages/index.cfm?pageid=3331>, que cobre responsabilidades e direitos dos editores das revistas com arbitragem científica.

Autoria

A revista segue os critérios de autoria do *International Committee of Medical Journal Editors*.

Todos designados como autores devem ter participado significativamente no trabalho para tomar responsabilidade pública sobre o conteúdo e o crédito da autoria.

Autores são todos que:

- Têm uma contribuição intelectual substancial, directa, no desenho e elaboração do artigo
- Participam na análise e interpretação dos dados
- Participam na escrita do manuscrito, revendo os rascunhos; ou na revisão crítica do conteúdo; ou na aprovação da versão final

Autoria requer uma contribuição substancial para o manuscrito, sendo pois necessário especificar em carta de apresentação o contributo de cada autor para o trabalho.

Ser listado como autor, quando não cumpre os critérios de elegibilidade, é considerado fraude.

Todos os que contribuíram, mas que não encaixam nos critérios de autoria, devem ser listados nos agradecimentos.

Língua

Os artigos devem ser redigidos em português ou em inglês.

Conflitos de Interesse

O rigor e a exactidão dos conteúdos, assim como as opiniões expressas são da exclusiva responsabilidade dos Autores. Os Autores devem declarar potenciais conflitos de interesse. Os autores são obrigados a divulgar todas as relações financeiras e pessoais que possam enviesar o trabalho.

Para prevenir ambiguidade, os autores têm que explicitamente mencionar se existe ou não conflitos de interesse.

Essa informação não influenciará a decisão editorial mas antes da submissão do manuscrito, os autores têm que assegurar todas as autorizações necessárias para a publicação do material submetido.

Se os autores têm dúvidas sobre o que constitui um relevante interesse financeiro ou pessoal, devem contactar o editor.

Consentimento Informado e Aprovação Ética

Todos os doentes (ou seus representantes legais) que possam ser identificados nas descrições escritas, fotografias e vídeos deverão assinar um formulário de consentimento informado para descrição de doentes, fotografia e vídeos. Estes formulários devem ser submetidos com o manuscrito.

A Rev Soc Port Dermatol Venereol considera aceitável a omissão de dados ou a apresentação de dados menos específicos para identificação dos doentes. Contudo, não aceitaremos a alteração de quaisquer dados.

Os autores devem informar se o trabalho foi aprovado pela Comissão de Ética da instituição de acordo com a declaração de Helsínquia.

Consentimento Informado para Publicação de material identificável na Rev Soc Port Dermatol Venereol

O consentimento do doente para a publicação de informações sobre ele na Revista da Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia.

Por favor note que este formulário também está disponível em vários idiomas.

Nome da pessoa descrita no artigo ou mostrada na fotografia: _____

Objecto de fotografia ou artigo: _____

Número de manuscrito SPDV _____

Título do artigo: _____

Autor correspondente: _____

_____[inserir nome completo],
dou o meu consentimento para obter essa informação sobre mim /
MEU filho ou pupilo / meu parente [descrição círculo correcto]
relativa ao assunto acima ("a informação") para aparecer na Rev Soc
Port Dermatol Venereol.

Assinatura: _____

Data: _____

Normas de Publicação/ Instruções aos Autores

Copyright / Direitos Autorais

Quando o artigo é aceite para publicação é mandatório o envio via e-mail de documento digitalizado, assinado por todos os Autores, com a partilha dos direitos de autor entre autores e a Rev Soc Port Dermatol Venereol.

O(s) Autor(es) deve(m) assinar uma cópia de partilha dos direitos de autor entre autores e a Rev Soc Port Dermatol Venereol quando submetem o manuscrito, conforme minuta publicada em anexo:

Nota: Este documento assinado só deverá ser enviado quando o manuscrito for aceite para publicação.

Editor da Revista da Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia
O(s) Autor(es) certifica(m) que o manuscrito intitulado: _____
_____ (ref. SPDV _____) é original, que todas as afirmações apresentadas como factos são baseados na investigação do(s) Autor(es), que o manuscrito, quer em parte quer no todo, não infringe nenhum *copyright* e não viola nenhum direito da privacidade, que não foi publicado em parte ou no todo e que não foi submetido para publicação, no todo ou em parte, noutra revista, e que os Autores têm o direito ao *copyright*. Todos os Autores declaram ainda que participaram no trabalho, se responsabilizam por ele e que não existe, da parte de qualquer dos Autores conflito de interesses nas afirmações proferidas no trabalho. Os Autores, ao submeterem o trabalho para publicação, partilham com a Rev Soc Port Dermatol Venereol todos os direitos a interesses do *copyright* do artigo.

Todos os Autores devem assinar

Data:

Nome (maiúsculas):

Assinatura:

Arbitragem Científica / Peer Review

Todos os manuscritos passam por avaliação do editor científico.

Todos os manuscritos que não estejam em conformidade com as instruções aos autores podem ser enviados para modificações antes de serem revistos pelos consultores científicos.

A aceitação dos originais enviados para publicação é sempre condicionada à avaliação pelos consultores científicos.

Os manuscritos aprovados pelo editor serão revistos por 2 consultores científicos peritos na área específica. Outros revisores podem ser consultados para aconselhamento. O processo de revisão é confidencial e anónimo, todo o processo é *single-blinded*.

A aceitação final é da responsabilidade do editor científico.

Cartas ao editor ou editoriais serão avaliados pelo conselho editorial, mas também poderá ser solicitada uma revisão externa. Sem revisão pelos pares serão publicadas mensagens do presidente, resumos de posters/comunicações apresentados nas conferências organizadas pela sociedade, assim como documentos oficiais da SPDV.

Na avaliação, os artigos poderão ser:

- aceites sem alterações;
- aceites após modificações propostas pelos consultores científicos;
- recusados.

Apenas serão aceites manuscritos contendo material original que não estejam ainda publicados, na íntegra ou em parte, e que não estejam submetidos para publicação noutros locais.

Em todos os casos os pareceres dos revisores serão integralmente comunicados aos autores no prazo de 6 a 8 semanas a partir da data da recepção do manuscrito. Quando são propostas alterações, o autor deverá enviar via e-mail no prazo máximo de vinte dias, um e-mail ao editor respondendo a todas as questões colocadas e uma versão revista do artigo com as alterações inseridas destacadas com cor diferente.

Instruções aos Autores

Todos os manuscritos que não estejam em conformidade com as instruções que se seguem podem ser enviados para modificações antes de serem revistos pelos consultores científicos. Todos os trabalhos devem ser enviados por e-mail para: gmarquespinto@gmail.

Os manuscritos devem ser acompanhados de declaração de originalidade e de cedência dos direitos de propriedade do artigo, assinada por todos os Autores.

O texto deve ser enviado em formato digital (e-mail), a dois espaços, com letra tamanho 12, *Times New Roman* e com margens não inferiores a 2,5cm, em Word para Windows. Todas as páginas devem ser numeradas.

Os Autores devem categorizar os "artigos" submetidos como Educação Médica Contínua, Artigos Originais, Artigos de Revisão, Artigos de Revisão Casuística, Artigos de Infecções Sexualmente Transmissíveis, Artigos de Dermatologia Cirúrgica, Artigos de Dermatopatologia, Artigos de Dermatoscopia, Casos Clínicos, Cartas ao Editor, Editoriais.

Antes da submissão do manuscrito, os autores têm que assegurar todas as autorizações necessárias para a publicação do material submetido.

Chama-se a atenção que a transcrição de imagens, quadros ou gráficos de outras publicações deverá ter a prévia autorização dos respectivos autores para dar cumprimentos às normas que regem os direitos de autor.

Normas de Publicação/ Instruções aos Autores

Os autores devem assegurar que todas as investigações envolvendo seres humanos foram aprovadas por comissões de ética das instituições a que pertencem os autores, e que a investigação tenha sido desenvolvida, de acordo com a Declaração de Helsínquia da World Medical Association (<http://www.wma.net>).

Se forem usadas fotografias de doentes, estes devem ter a identidade resguardada ou as fotografias devem ser acompanhadas por uma permissão escrita.

Detalhes de identificação devem ser omitidos, se não essenciais, mas nunca devem ser alterados ou falsificados na tentativa de manter o anonimato.

Devem ser sempre utilizados os nomes genéricos dos medicamentos, excepto quando nome comercial é particularmente relevante.

Estrutura – os textos devem ser organizados da seguinte forma:

Na primeira página:

- Título em **português** e **inglês**, conciso e informativo
- Nome dos Autores com os títulos académicos e/ou profissionais e respectiva afiliação (departamento, instituição, cidade, país)
- Subsídio(s) ou bolsa(s) que contribuíram para a realização do trabalho
- Morada e e-mail do Autor responsável pela correspondência relativa ao manuscrito
- Título breve para rodapé

- Título (sem autores)
- Resumo em **português** e **inglês**, que para os artigos originais deve ser estruturado da seguinte forma: Introdução, Material e Métodos, Resultados, Conclusões. O resumo dos artigos originais não deve exceder as 250 palavras e serão estruturados. O dos casos clínicos as 150 palavras.
- Palavras-chave em português e em inglês (Keywords) Um máximo de 5 palavras-chave, utilizando a terminologia que consta no *Medical Subject Headings (MeSH)*, www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html, deve seguir-se ao resumo.

Na terceira página e seguintes:

Educação Médica Contínua: Artigos sobre temas de grande interesse científico, dermatológico, visando a actualização. O artigo deve conter obrigatoriamente: Resumo estruturado. O texto não deve exceder as 3.500 palavras, excluindo ilustrações e referências.

Deve ter no mínimo 30 referências bibliográficas recentes, sendo permitidas no máximo 10 ilustrações. No final do texto deve ser incluído um teste com questões para avaliação do que aprendeu.

Artigos Originais: o texto deve ser apresentado com as seguintes secções: Introdução (incluindo Objectivos), Material e Métodos, Resultados, Discussão, Conclusões, Agradecimentos (se aplicável), Bibliografia, Quadros e Figuras.

Os Artigos Originais não deverão exceder as 4.000 palavras, excluindo referências e ilustrações. Deve ser acompanhado de ilustrações, com um máximo de 6 figuras/tabelas e 60 referências bibliográficas.

Manuscritos reportando estudos randomizados e controlados devem seguir o CONSORT Statement <http://www.consort-statement.org/>.

Manuscritos reportando ensaios clínicos devem seguir os critérios do ICMJE <http://www.icmje.org/>.

Adesão ao QUORUM Statement (*Quality of Reporting of Meta-analysis*) e o ao STARD (*Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy*), que guiam os autores sobre a informação que deve ser incluída para permitir que os leitores e revisores avaliem o rigor e transparência da investigação.

Artigos de Revisão: Destinam-se a abordar de forma aprofundada, o estado actual do conhecimento referente a temas de importância clínica. Artigos por convite da equipa editorial mas, excepcionalmente autores não convidados poderão submeter o projecto de artigo de revisão, que, julgado relevante e aprovado pelo editor, poderá ser desenvolvido e submetido às normas de publicação.

O texto poderá ter as mesmas secções dos Artigos originais. A secção Material e Métodos pode ser usada para descrever como foi feita a revisão da literatura.

Deverão ter entre 10 e 25 páginas, e incluir entre 50 a 200 referências.

Não devem exceder 4.000 palavras, excluindo referências e ilustrações. Devem incluir um resumo de 350 palavras, e não deverá ter mais de 100 referências bibliográficas. O uso de tabelas e figuras a cores para sumariar pontos críticos é encorajado.

Artigos de Infecções Sexualmente Transmissíveis, Artigos de Dermatologia Cirúrgica, Artigos de Dermatopatologia e Artigos de Dermatocópia: são artigos originais, curtos, referentes a estas áreas da especialidade e de interesse particular para a dermatologia.

Normas de Publicação/ Instruções aos Autores

O texto deverá ser contínuo, sem divisões em secções e não deve exceder 1.600 palavras, excluindo ilustrações e referências. São permitidas o máximo de quatro ilustrações/Tabelas, e 30 referências bibliográficas.

Caso Clínico: O relato de um caso clínico com justificada razão de publicação (raridade, aspectos inusitados, evoluções atípicas, inovações terapêuticas e de diagnóstico, entre outras). As secções serão, Introdução, Caso Clínico, Discussão, Bibliografia.

O texto não deve exceder as 2.000 palavras e 25 referências bibliográficas. Deve ser acompanhado de figuras ilustrativas. O número de quadros/figuras não deve ser superior a 6.

Cartas ao Editor: devem constituir um comentário a um artigo da revista ou uma pequena nota sobre um tema ou caso clínico. Não devem exceder as 600 palavras, nem conter mais de duas ilustrações e ter um máximo de 8 referências bibliográficas. A resposta(s) do(s) Autor(es) devem observar as mesmas características.

Editoriais: Os Editoriais serão solicitados por convite do Editor. Serão comentários sobre tópicos actuais. Não devem exceder as 1.200 palavras, nem conter mais de um quadro/figura e ter um máximo de 15 referências bibliográficas.

A partir da segunda página, inclusive, todas as páginas devem ter em rodapé o título breve indicado na página 1.

Abreviaturas: Abreviaturas não consagradas devem ser definidas na primeira utilização. Uso de acrónimos deve ser evitados assim como o uso excessivo e desnecessário de abreviaturas.

As medidas de comprimento, altura, peso e volume devem ser expressas em unidades do sistema métrico (metro, quilograma ou litro) ou seus múltiplos decimais.

As temperaturas devem ser dadas em graus Celsius (°C) e a pressão arterial em milímetros de mercúrio (mm Hg).

Todas as medições hematológicas ou bioquímicas serão referidas no sistema métrico de acordo com o Sistema Internacional de Unidades (SI).

Bibliografia: As referências bibliográficas devem ser classificadas e numeradas por ordem de entrada no texto. Devem ser identificadas no texto com algarismos árabes. Exemplo: "Dimethylfumarate has also been a systemic therapeutic option in moderate to severe psoriasis since 1994 [13] and in multiple sclerosis [14]."

As abreviaturas usadas na nomeação das revistas devem ser as utilizadas pelo *Index Medicus Journal Abbreviations* (<ftp://nimpubs.nlm.nih.gov/online/journals/ljweb.pdf>)

Notas:

Não indicar mês da publicação.

Nas referências com 6 ou menos Autores devem ser nomeados todos. Nas referências com 7 ou mais autores devem ser nomeados os 6 primeiros seguidos de "et al".

Seguem-se alguns exemplos de como devem constar os vários tipos de referências.

Artigo:

Apelido Iniciais do(s) Autor(es). Título do artigo. Título da revistas [abreviado]. Ano de publicação ;Volume (Número): páginas.

1. Com menos de 6 autores

Canelas MM, Cardoso JC, Gonçalo M, Figueiredo A. Photoallergic contact dermatitis from benzydamine presenting mainly as lip dermatitis. *Contact Dermatitis*. 2010;63(2):85-8.

2. Com mais de 6 autores

Francisco V, Neves BM, Cruz MT, Gonçalo M, Figueiredo A, Duarte CB, et al. Effect of lipopolysaccharide, skin sensitizers and irritants on thioredoxin-1 expression in dendritic cells: relevance of different signalling pathways. *Arch Dermatol Res*. 2010;302(4):271-82.

Monografia:

Autor/Editor AA. Título: completo. Edição (se não for a primeira). Vol.(se for trabalho em vários volumes). Local de publicação: Editor comercial; ano. pág (s)

1. Com Autores:

Atlas SW. *Magnetic resonance imaging of the brain and spine*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004

2. Com editor:

Coleman WP, Lawrence N, editors. *Skin resurfacing*. Baltimore: Williams and Wilkins; 1998.

Capítulo de monografia:

Gasparro F, Edelson RL. Extracorporeal photochemotherapy. In: Krutmann J, Elmets CA, editors. *Photoimmunology*. Oxford: Blackwell Scientific; 1995. 231-245.

Relatório Científico/Técnico:

Lugg DJ. *Physiological adaptation and health of an expedition in Antarctica: with comment on behavioural adaptation*. Canberra: A.G.P.S.; 1977. Australian Government Department of Science, Antarctic Division.

Normas de Publicação/ Instruções aos Autores

ANARE scientific reports. Series B(4), Medical science No. 0126

Documento electrónico:

1. CD-ROM

Anderson SC, Poulsen KB. *Anderson's electronic atlas of hematology* [CD-ROM]. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002.

2. Resumo de um Artigo da Internet

Leroy EM, Telfer P, Kumulungui B, Yaba P. *A serological survey of Ebola virus infection in central African non-human primates*. *J Infect Dis* [abstract]. 1985;190(11). [consultado em 2005 Jun 30]. Disponível em: ProQuest. <http://www.umi.com/proquest/>.

3. Monografia da Internet

Van Belle G, Fisher LD, Heagerty PJ, Lumley TS. *Bio-statistics: a methodology for the health sciences* [e-book]. 2nd ed. Somerset: Wiley InterScience; 2003 [consultado 2005 Jun 30]. Disponível em: Wiley InterScience electronic collection

4. Homepage/Website

Cancer-Pain.org [homepage na Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc.; c2000-01; [consultado 2002 Jul 9]. Disponível em: <http://www.cancer-pain.org/>.

A exactidão e rigor das referências são da responsabilidade do Autor

Tabelas, Figuras, Fotografias:

A publicação de ilustrações a cores é gratuita.

Tabelas/Figuras devem ser numerados na ordem em que são citadas no texto e assinaladas em numeração árabe e com identificação, figura/tabela/quadro. Tabelas e figuras devem ter numeração árabe e legenda.

Cada Figura e Tabela/Quadro incluídas no trabalho têm de ser referidas no texto:

Estes são alguns exemplos de como uma resposta imunitária anormal pode estar na origem dos sintomas da doença de Behçet (Fig. 4).

Esta associa-se a outras duas lesões cutâneas (Quadro 1).

Figura: Quando referida no texto é abreviada para Fig., enquanto Tabela/Quadro não são abreviadas. Nas legendas ambas as palavras são escritas por extenso.

Figuras e tabelas são numerados com numeração árabe independentemente e na sequência em que são referidas no texto

Exemplo: Fig 1, Fig 2, Quadro 1

Devem ser acompanhadas da respectiva legenda, sucinta e clara.

Legendas devem ser auto-explicativas (sem necessidade de recorrer ao texto) – é uma declaração descritiva

Legenda das Tabelas: Colocada por cima do corpo da tabela e justificada à esquerda. Tabelas são lidas de cima para baixo. Na parte inferior serão colocadas todas as notas informativas – notas de rodapé (abreviações, significado estatístico, etc.)

Legenda das Figuras: Colocada por baixo da figura, gráfico e justificada à esquerda. Gráficos e outras figuras são habitualmente lidos de baixo para cima.

As imagens devem ser apresentadas em páginas separadas, em condições de reprodução, de acordo com a ordem em que são discutidas no texto. As imagens devem ser fornecidas independentemente do texto em formato JPEG ou TIFF.

Os manuscritos submetidos à revista devem ser preparados de acordo com as recomendações acima indicadas e devem ser acompanhados de uma carta de apresentação (*cover letter*).

Provas tipográficas – serão da responsabilidade do Conselho Editorial, se os Autores não indicarem o contrário. Neste caso elas deverão ser feitas no prazo determinado pelo Conselho Editorial, em função das necessidades editoriais da Revista. Os autores receberão as provas para publicação em formato PDF para correção e deverão devolvê-las num prazo de 48 horas.

Errata e Retracções – Publica alterações, emendas ou retracções a uma artigo anteriormente publicado. Após publicação outras alterações só podem ser feitas na forma de uma errata.

Nota final – para um mais completo esclarecimento sobre este assunto aconselha-se a leitura do *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals International Committee of Medical Journal Editors*), disponível em www.ICMJE.org

Guidelines for Authors

The Journal of the Portuguese Society of Dermatology and Venereology is the official journal of the Portuguese Society Dermatology and Venereology (Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia/SPDV). The journal publishes 4 issues per year, mainly about dermatology and venereology, and related areas. This work can range from peer-reviewed original articles to review articles, editorials, continuing medical education, and opinion articles.

A paper submitted for publication in the *Journal of the Portuguese Society of Dermatology and Venereology* has to be written in Portuguese or English, and fit into one of the different journal sections.

The journal subscribes the requirements for the acceptance of manuscripts in biomedical journals proposed by the International Committee of Medical Journal Editors, whose updated original English text is available on the site www.icmje.org. The editorial policy of Journal of the Portuguese Society of Dermatology and Venereology follows the Editorial Policy Statements published by the Council of Science Editors, available in <http://www.councilscienceeditors.org/i4a/pages/index.cfm?pageid=3412>.

The opinions and declarations contained in the journal are of the sole and exclusive responsibility of its authors. They do not necessarily represent the views of the Editorial Board, Advisory Council or Portuguese Society of Dermatology and Venereology.

Published articles will remain property of the journal and cannot be reproduced, as a whole or as a part, without the authorization of the editor.

For accepted articles a statement signed by all authors transferring the copyright to *Journal of the Portuguese Society of Dermatology and Venereology* is mandatory and should be sent by e-mail.

Authors have to disclose potential conflicts of interest. The acceptance of articles is subjected to the evaluation of the editorial board. Articles may be:

a) accepted without changes; b) accepted after modifications suggested by the board; c) refused. All the comments made by the reviewers will be sent to the author.

When changes are proposed, the author should send reply letters to the editor and to each of the reviewers answering to all the raised questions. The author should also send a reviewed version of the manuscript with the changes highlighted in a different color within 1 month.

Authorship

The Journal follows the ICJME criteria for authorship. Authorship credit should be based on 1) substantial contributions to conception and design, acquisition of

data, or analysis and interpretation of data; 2) drafting the article or revising it critically for important intellectual content; and 3) final approval of the version to be published. Authors should meet conditions 1, 2, and 3.

Language

Articles should be submitted in English or Portuguese language.

Conflicts of Interest

Authors are responsible for disclosing all financial and personal relationships between themselves and others that might be perceived by others as biasing their work. To prevent ambiguity, authors must state explicitly whether potential conflicts do or do not exist. Conflict of interest statements will be published at the end of the article.

Informed Consent and Ethical Approval

All patients, who could be identified by the description of the clinical case/study/research, by photos or videos, should sign a consent form for description of clinical cases, photos or videos. Those forms (signed by patients or legal representatives) should be submitted with the manuscript.

The *Journal of the Portuguese Society of Dermatology and Venereology* accepts the omission of specific data, for protection of patients' confidentiality, but no alterations of data are acceptable.

Authors should state that the research was approved by the Ethical Committee of the institution, according to the Helsinki declaration.

Informed Consent for the Publication of identified material in the *Journal of the Portuguese Society of Dermatology and Venereology*

Informed Consent of the patient for the Publication of identified material, involving his/her person, in the *Journal of the Portuguese Society of Dermatology and Venereology*.

Please note that this form is also available in several languages.

Name of the person reported in the article or identified by the photo:

Object of the photo or video in the article: _____

Number of the manuscript of the Journal of the SPDV _____

Title of the article: _____

Correspondent author: _____

_____[include full name],
I give my consent to the publication of the information about me / my child / my relative / the person under my legal guardian [mark the correct affirmation with a circle] related to the above subject ("the information") to appear in the *Journal of the Portuguese Society of Dermatology and Venereology*.

Signature: _____

Date: _____

Guidelines for Authors

Copyright

When the manuscript is accepted for publication, all authors should send by email a digitalized document, signed by all authors, declaring the share of copyrights interests between the authors and the *Journal of the Portuguese Society of Dermatology and Venereology*.

Note: The signed document, declaring the share of copyrights interests between the authors and the *Journal of the Portuguese Society of Dermatology and Venereology*, should be send only when the manuscript is accepted for publication

Send with manuscript to The Editor:

The authors certify that the manuscript entitled _____ (ref. SPDV _____) is original, all data are based on their own research and that the manuscript does not violate copyright or privacy regulations. They further state that the manuscript hasn't been partly or totally published or submitted to publication elsewhere.

The authors declare that they hold total copyright for this paper and that they assume collective responsibility for its contents and also that any conflict of interest is acknowledged.

And submitting this paper, the authors share with the Journal of the Portuguese Society of Dermatology and Venereology all copyrights interests.

All authors must sign

Name (capitals):

Date:

Signature:

Peer-Review

The acceptance criteria for all papers are the quality and originality of the research and its significance to our readership. Except where otherwise stated, manuscripts are single-blind peer review by two anonymous reviewers and the Editor. Final acceptance or rejection rest with the Editorial Board, who reserves the right to refuse any material for publication.

Manuscripts should be written so that they are intelligible to the professional reader who is not a specialist in the particular filed. They should be written in a clear, concise, direct style. Where contributions are judged as acceptable for publication on the basis of content, the Editor and the Publisher reserve the right to modify typescripts to eliminate ambiguity and repetition and improve communication between author and reader. If extensive alterations are required, the manuscript will be returned to the author for revision.

Instructions to authors

Manuscripts not in accordance with the instructions

may be sent for modification before review by the editorial board.

Studies on patients or volunteers require ethics committee approval, respect the norms formulated by the Helsinki declaration, and informed consent which should be documented in your paper. Patients have a right to privacy. Therefore identifying information, including patients' images, names, initials, or hospital numbers, should not be included in videos, recordings, written descriptions, photographs, and pedigrees unless the information is essential for scientific purposes and you have obtained written informed consent for publication.

Identifying details should be omitted if they are not essential, but patient data should never be altered or falsified in an attempt to attain anonymity.

Authors submitting a paper do so on the understanding that the work has not been published before, is not being considered for publication elsewhere and has been read and approved by all authors.

All manuscripts must be sent by e-mail to: gmarquespinto@gmail.

Manuscripts must be accompanied by a cover letter, signed by all authors, stating the name of the article, that it is an original work, that the authors held the copyright of the manuscript, that it does not represent any conflict of interest, and that they transfer the copyright to the journal (see form below).

Text should be sent in digital support by e-mail, typed double-spaced, type 12, with 1-inch margins, in Word for Windows. All pages must be sequentially numbered.

Images should be sent independently from the text in JPEG or TIFF file.

Manuscripts should be organized as explained below:

Page 1

- a) Title in Portuguese and in English;
- b) Authors' names and affiliations;
- c) Institution(s) to which the work should be attributed;
- d) Source(s) of grants support;
- e) Name, address and e-mail of the corresponding author
- f) Short running title.

Page 2

- a) Title (without authors)
- b) Abstract

Abstract in English and Portuguese structured as follows for the original articles: Introduction; Materials

and Methods; Results; Conclusions. The abstract should not exceed 250 words for original articles and 150 words for case reports.

c) Keywords in English and Portuguese.

A maximum of 5 keywords – must be MeSH terms, available at <http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html> – should be presented after the abstract.

Page 3 and following pages

Original papers: The text of original papers should be presented with the following subtitles: Introduction (including Objectives), Materials and Methods, Results, Discussion, Conclusions, Acknowledgements, References, Tables and Figures.

Original papers should not exceed 4.000 words, excluding illustrations and references. Up to six Tables/Figures are allowed and 60 references.

Manuscripts reporting randomized controlled trials (RCTs) must follow the CONSORT statement. RCTs will not be considered without submission of a completed CONSORT checklist. Manuscripts reporting observational studies must follow the STROBE guidelines (cohort studies, case-control studies, cross-sectional studies). Observational studies will not be considered without submission of the relevant STROBE checklist.

Continuing Medical Education: Articles on themes that are of scientific and dermatological interest, which aim for up-to-date research. The article must contain: a structured abstract; at least 30 recent bibliographic references. Up to 10 Tables/ Figures are allowed. The text should not exceed 3.500 words, excluding illustrations and references. The end of the text should feature an assessment test of questions evaluating what you learn.

Review articles: Review articles will be commissioned by the editor. However, authors interested in presenting a review article are welcomed to contact the editor. This is an article elaborated by professionals with recognized experience in issues of special interest to Dermatology. Review articles should not exceed 4.000 words, excluding illustrations and references. There should be at least 50 and no more than 100 bibliographic references of recent papers. It must contain a Portuguese and an English language abstracts no longer than 350 words. Tables/Figures should be used.

Case report: This is a report of one or several cases, sufficiently justified to be published (rarity, unusual clinical aspects, atypical progression, diagnostic

and therapeutic innovations, among others). Subtitles for case reports should be: Introduction, Case report, Discussion, References.

A case report should not exceed 2.000 words and 25 bibliographic references. It should present illustrative figures. The number of Tables/Figures should not exceed six.

Editorials: Editorials will be requested by the editor and will be comments on important issues or on articles published in the journal. Editorials should not exceed 1.200 words, with a maximum of 15 bibliographic references and no tables or figures.

Letters: Letters to the editor must be a comment on a journal article or a short clinical study or case report. They cannot exceed 600 words, a maximum of eight bibliographic references and one table or one figure.

Memory: Original and concise article, written by invitation that approaches historical aspects of dermatologic interest, such as commemorations of outstanding events in the progress of medicine and particularly dermatology, biographies and commemorations regarding relevant personalities in national and international dermatology. The organization of the text is free, however it should not exceed 800 words, excluding illustrations and references that are limited to two and ten, respectively. It must be accompanied with an Abstract in Portuguese and in English with 250 words maximum each.

Sexually Transmitted Diseases Articles and Dermatologic Surgery Articles: Concise, short, original articles about these two subspecialties with interest to dermatology. The text should not exceed 1.600 words, excluding illustrations and references. A maximum of four Tables/Figures and 30 bibliographic references is permitted.

After the second page, including, all pages should have a short running title as indicated in page one.

Abbreviations and Units of Measurement

Abbreviations must not be used in the Title or Abstract. The full term for which an abbreviation stands should precede the abbreviation's first use.

All measurements must comply with the International System of Units (SI). Temperatures should be given in degree Celsius (°C). Blood pressures should be given in millimeters of mercury (mmHg).

Guidelines for Authors

Trade Names

Drugs should be referred to by their generic names. If proprietary drugs have been used in the study, refer to these by their generic name, mentioning the proprietary name in parentheses.

References

References should be cited by the numerical system, superscript and listed, in the order cited in the text. Journal titles are abbreviated in accordance with the style of Index Medicus.

Full bibliographic references should follow the norms and format of the Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals (the Vancouver Style).

List all authors when 6 or less; when 7 or more list only first 3 and add "et al". Do not abbreviate the page number (i.e. correct: 565-569 and not: 565-9). The Journal number and the month of publication should not be presented. References of unpublished work, presentations or personal observations should be inserted in the text (in parenthesis) and not as a "classical" or true reference. Authors are responsible for the accuracy of the references.

Examples:

Journal Article:

Name(s) and initials of author(s). Article title. Journal name Year; Volume(number): Page(s).

Should the article have several authors, mention six of them at most; if there are more, list the first six followed by "et al"

1. Less than 6 authors

Canelas MM, Cardoso JC, Gonçalo M, Figueiredo A. Photoallergic contact dermatitis from benzydamine presenting mainly as lip dermatitis. *Contact Dermatitis*. 2010;63(2):85-8.

2. More than 6 authors

Francisco V, Neves BM, Cruz MT, Gonçalo M, Figueiredo A, Duarte CB, et al. Effect of lipopolysaccharide, skin sensitizers and irritants on thioredoxin-1 expression in dendritic cells: relevance of different signalling pathways. *Arch Dermatol Res*. 2010 ;302(4):271-82.

Book:

Name(s) and initials of author(s)/Editors. Book title. Edition. City: Name of publisher: year of publication. page(s).

1. With author:

Atlas SW. *Magnetic resonance imaging of the brain and spine*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004

2. With editor:

Coleman WP, Lawrence N, editors. *Skin resurfacing*. Baltimore: Williams and Wilkins; 1998.

Chapter in Book:

Name(s) and initials of author(s) of chapter. Chapter title. In: Name(s) and initials of editor(s). Book title. City: Name of publisher, year of publication: pages.

Gasparro F, Edelson RL. Extracorporeal photochemotherapy. In: Krutmann J, Elmets CA, editors. *Photoimmunology*. Oxford: Blackwell Scientific; 1995. 231-245.

Dissertation

Borkowski MM. *Infant sleep and feeding: a telephone survey of Hispanic Americans [dissertation]*. Mount Pleasant (MI): Central Michigan University; 2002.

Scientific and technical report

Lugg DJ. *Physiological adaptation and health of an expedition in Antarctica: with comment on behavioural adaptation*. Canberra: A.G.P.S.; 1977. Australian Government Department of Science, Antarctic Division. ANARE scientific reports. Series B(4), Medical science No. 0126

Online Document

1. CD-ROM

Anderson SC, Poulsen KB. *Anderson's electronic atlas of hematology [CD-ROM]*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002.

2. Online Book

Van Belle G, Fisher LD, Heagerty PJ, Lumley TS. *Bio-statistics: a methodology for the health sciences [e-book]*. 2nd ed. Somerset: Wiley InterScience; 2003 [cited 2005 Jun 30]. Available from: Wiley InterScience electronic collection

3. Homepage/Website

Cancer-Pain.org [homepage on the Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc.; c2000-01 [updated 2002 May 16; cited 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.cancer-pain.org/>

Tables

Tables should be cited in the text with Arabian numerals. Each table should be double typed on a separate

sheet, have a title and contain no vertical rulers. Horizontal lines should be used only as separators between titles and subtitles. Explain all abbreviations at the bottom. The number of tables should be limited as described above.

Tables require a heading.

Figures

Figures must be referred to in the text and numbered in sequence with Arab numerals, in the order in which they have been first cited in the text.

Cite each figure in the text in consecutive order using Arabic numerals. Legends should be..., double typed.

Send the figures in separate files to each figure in the format JPEG or TIFF.

The number of figures should be limited as described above.

Figures require a legend.

If a figure has already been published, acknowledge the original source and submit written permission from the copyright holder to reproduce the material except for documents in the public domain.

The color reproduction printing costs of figures are free of charge.

Modifications and proofreading: Articles accepted subject to modifications, will be sent to the authors that will have 1 month to modify them according to suggestions. A letter should be written for each reviewer and the changes should be highlighted in the main manuscript with a different font color.

Publishing proofs: These are the editorial board's responsibility, unless the authors state otherwise. Should this latter be the case, the proofs should be concluded within a deadline of 48 hours.

Final Note: For a fuller clarification of this matter, a reading of the Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals of the International Committee of Medical Editors, available in <http://www.ICMJE.org>.

EDUCAÇÃO MÉDICA CONTÍNUA

Hiperandrogenismo em Pediatria – Manifestações Clínicas e Abordagem

Hugo de Castro Faria, Cristina Amaro 313

HISTÓRIA DA DERMATOLOGIA

Comissão Internacional da Lepra – 1909

A. Poiares Baptista 323

ARTIGO DE REVISÃO

Doenças Bolhosas Autoimunes

*Álvaro António Martins dos Santos Soares Moreira, Olga Cristina Soares Ferreira Rodrigues,
Alberto Joaquim Vieira Mota* 325

ARTIGOS ORIGINAIS

Granuloma Facial – Revisão Clínico-Patológica

João Alves, Elvira Bártolo 337

Imunoglobulinas Endovenosas em Dermatologia – Experiência Clínica de 7 Anos no Hospital de Braga

*Catarina Araújo, José Carlos Fernandes, Maria da Luz Duarte, Teresa Pereira, Ana Paula Vieira,
Celeste Brito* 345

CASOS CLÍNICOS

Eritema Nodoso Pós-Infeção de Via Aérea Superior – A Propósito de Dois Casos

*Fred Bernardes Filho, Maria Victória Quaresma, Dâmia Leal Vendramini, Fernanda Bonkevitic,
Leandro Damiani, Andreia Oliveira Alves, José Augusto da Costa Nery* 361

Eritema Exsudativo Multiforme associado a Infecção por *Mycobacterium Tuberculosis*

André Laureano, Cândida Fernandes, Jorge Cardoso 365

Eritema Multiforme – Uma Apresentação Rara de Rickettsiose Aguda

Hugo de Castro Faria, Andreia Mota, Vera Viegas, Alexandra Emilio, Marisa Vicente 371

Exantema Vírico...Ou algo mais?

Joana Carvalho, Joana Cotrim, Aida Sá, Márcia Quaresma, Fátima Dias, Purificacion Dominguez 377

Lúpus Eritematoso Cutâneo induzido por Fármacos

*Vasco Coelho Macias, Sónia Fernandes, Rubina Alves, Cândida Fernandes, Gabriela Marques Pinto,
Jorge Cardoso* 383

Urticária Aquagénica

Mariana Pinto, Nádia Rodrigues, Sofia Ferreira, Teresa Oliveira 389

Pioderma Gangrenoso Extenso em um Paciente não Aderente ao Tratamento <i>Gustavo Martins, Fred Bernardes Filho, Letícia Soares Sasso, Andreia Oliveira Alves, Ystannyslau Bernardes da Silva, Fernanda Coelho Rezende, Caroline Graça Cunha</i>	393
Granuloma Anular Intersticial Disseminado <i>Eduarda Faísca Barbará, Maria Luiza Barros de Paiva, Ricardo Luis Passos Coelho Filho, Fred Bernardes Filho, Carlos Gustavo Carneiro de Castro</i>	399
Líquen Plano Pilar associado a Líquen Plano Pigmentoso <i>Dâmia Leal Vendramini, Carolina Degen Meotti, Fernanda Coelho Rezende, Carolina Pelegrin Tonin, Sara Quinta Mendes, Karoline Silva Paolini</i>	403
Siringoma Eruptivo em associação Fortuita com Hanseníase – A Importância da Busca Ativa <i>Fred Bernardes Filho, Maria Victória Quaresma, Stephanie Bianco, Mariana de Campos Razé, Camila Sanches Bussad, Gisele Reis Cunha da Silva, Andreia Oliveira Alves, José Augusto da Costa Nery</i>	409
Crescimento Rápido e Simultâneo de Múltiplos Nevos Melanocíticos associado a Seminoma <i>André Laureano, Alexandra Chaveiro, Ricardo Correia, Ana Afonso, Jorge Cardoso</i>	415
Sarcoma de Kaposi Anaplásico Mimetizando Angiossarcoma <i>Vera Teixeira, José Carlos Cardoso, Miguel Pinto Gouveia, Angelina Mariano, Óscar Tellechea, Américo Figueiredo</i>	421
Melanoma Maligno Nodular – Ou talvez não? <i>Rita Cabral, Ana Brinca, José Carlos Cardoso, Óscar Tellechea</i>	429

CONTINUOUS MEDICAL EDUCATION

- Hyperandrogenism in Pediatrics – Clinical Manifestations and Approach**
Hugo de Castro Faria, Cristina Amaro 313

HISTORY OF DERMATOLOGY

- International Leprosy Commission – 1909**
A. Poiares Baptista 323

REVIEW ARTICLE

- Autoimmune Blistering Diseases**
*Álvaro António Martins dos Santos Soares Moreira, Olga Cristina Soares Ferreira Rodrigues,
 Alberto Joaquim Vieira Mota* 325

ORIGINAL ARTICLES

- Granuloma Faciale – A Clinicopathological Review**
João Alves, Elvira Bárto 337

- Intravenous Immunoglobulin in Dermatology – Clinical Experience
 in Hospital de Braga**
*Catarina Araújo, José Carlos Fernandes, Maria da Luz Duarte, Teresa Pereira, Ana Paula Vieira,
 Celeste Brito* 345

CASE REPORTS

- Erythema Nodosum Post-Infection of the Upper Airway – Apropos of Two Cases**
*Fred Bernardes Filho, Maria Victória Quaresma, Dâmia Leal Vendramini, Fernanda Bonkevitic,
 Leandro Damiani, Andreia Oliveira Alves, José Augusto da Costa Nery* 361

- Erythema Exsudativum Multiforme associated with *Mycobacterium Tuberculosis*
 Infection**
André Laureano, Cândida Fernandes, Jorge Cardoso 365

- Erythema Multiforme – A Rare Presentation of Acute Rickettiosis**
Hugo de Castro Faria, Andreia Mota, Vera Viegas, Alexandra Emilio, Marisa Vicente 371

- Viral Rash...Or something more?**
Joana Carvalho, Joana Cotrim, Aida Sá, Márcia Quaresma, Fátima Dias, Purificacion Dominguez 377

- Drug-induced Cutaneous Lupus Erythematosus**
*Vasco Coelho Macias, Sónia Fernandes, Rubina Alves, Cândida Fernandes, Gabriela Marques Pinto,
 Jorge Cardoso* 383

- Aquagenic Urticaria**
Mariana Pinto, Nádia Rodrigues, Sofia Ferreira, Teresa Oliveira 389

Contents

Extensive Pyoderma Gangrenosum in a Patient Non-adherent to the Treatment <i>Gustavo Martins, Fred Bernardes Filho, Letícia Soares Sasso, Andreia Oliveira Alves, Ystannyslau Bernardes da Silva, Fernanda Coelho Rezende, Caroline Graça Cunha</i>	393
Disseminated Interstitial Granuloma Annulare <i>Eduarda Faisca Barbará, Maria Luiza Barros de Paiva, Ricardo Luis Passos Coelho Filho, Fred Bernardes Filho, Carlos Gustavo Carneiro de Castro</i>	399
Liquen Planus Pillar associated with Lichen Planus Pigmentosum <i>Dâmia Leal Vendramini, Carolina Degen Meotti, Fernanda Coelho Rezende, Carolina Pelegrin Tonin, Sara Quinta Mendes, Karoline Silva Paolini</i>	403
Eruptive Syringoma in a Fortuitous association with Leprosy – The Importance of Active Search <i>Fred Bernardes Filho, Maria Victória Quaresma, Stephanie Bianco, Mariana de Campos Razé, Camila Sanches Bussad, Gisele Reis Cunha da Silva, Andreia Oliveira Alves, José Augusto da Costa Nery</i>	409
Fast and Simultaneous Growth of Multiple Melanocytic Nevi associated with Seminoma <i>André Laureano, Alexandra Chaveiro, Ricardo Correia, Ana Afonso, Jorge Cardoso</i>	415
Anaplastic Kaposi Sarcoma Mimicking Angiosarcoma <i>Vera Teixeira, José Carlos Cardoso, Miguel Pinto Gouveia, Angelina Mariano, Óscar Tellechea, Américo Figueiredo</i>	421
Nodular Malignant Melanoma – Or maybe not? <i>Rita Cabral, Ana Brinca, José Carlos Cardoso, Óscar Tellechea</i>	429

PROTECÇÃO MUITO ELEVADA
DAS PELES SENSÍVEIS



A Skin Cancer Foundation recomenda estes produtos como protectores UV eficazes

NOVAS FÓRMULAS

TOQUE SECO



- Fotoestáveis
- Resistentes à água
- Sem parabenos

Avène 50+

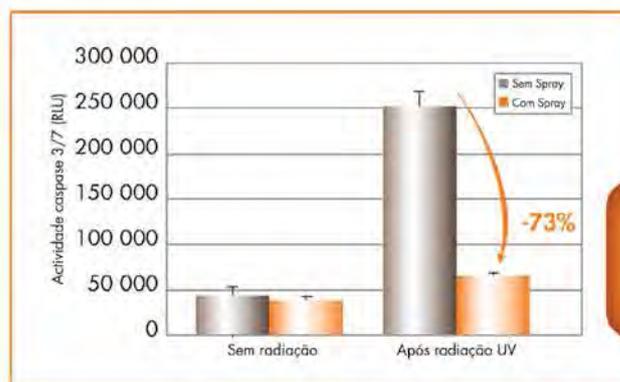
Os produtos Solares Avène 50+ foram reformulados para proporcionarem uma tripla protecção UVB-UVA eficaz, graças a uma associação exclusiva de ingredientes activos, fruto da Investigação Pierre Fabre:

- Um novo complexo fotoprotector, eficaz e estável ao longo do tempo,
 - O Pré-tocoferil, poderoso anti-oxidante, precursor da vitamina E anti-radicalar,
 - A Água termal d'Avène, com propriedades suavizantes e dessensibilizantes.
- As suas novas texturas, incolores na aplicação, são rapidamente absorvidas.

Protecção eficaz contra os raios UV*

Estudos farmacológicos demonstraram que as novas fórmulas solares Avène 50+ protegem eficazmente a pele contra os efeitos nefastos da radiação solar

- Diminuição da citotoxicidade - Teste da viabilidade celular MTT (Méthyl Thiazol Tétrazolium)
- Redução da apoptose celular - Dosagem de caspase-3
- Diminuição das lesões do ADN - Dímeros de pirimidina



AVALIAÇÃO
DA APOPTOSE
CELULAR

Redução
da apoptose
celular

Dosagem de caspase-3

*Protecção celular demonstrada "in vitro" em epiderme reconstituída. Centro de Investigação e Desenvolvimento Pierre Fabre.

COSMÉTICA
ESTÉRIL

0% Conservantes
Parabenos
Perfume
Álcool

EAU THERMALE Avène

*Peles Hipersensíveis
e reactivas*

Peles intolerantes Creme



Eficácia e segurança

Enriquecido com um novo ingrediente activo – **Parcerine** – o Creme Peles Intolerantes diminui as reacções associadas à hipersensibilidade cutânea.

Formulado de acordo com o processo **Cosmética Estéril**, beneficia do sistema de abertura **D.E.F.I.** (**Dispositivo Exclusivo Fórmula Intacta**) que assegura a esterilidade da fórmula ao longo de toda a utilização, sem recurso a conservantes.

www.eau-thermale-avene.com/pt
www.clubdermaweb.com


Pierre Fabre

Laboratoires dermatologiques
Avène
PARIS

HIPERANDROGENISMO EM PEDIATRIA – MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E ABORDAGEM

Hugo de Castro Faria¹, Cristina Amaro²

¹Interno do Internato Complementar de Pediatria/Resident, Pediatrics, Centro Hospitalar de Setúbal, Portugal

²Assistente Hospitalar de Dermatologia/Consultant, Dermatology and Venereology, Hospital Curry Cabral, Lisboa, Portugal

RESUMO – O hiperandrogenismo é frequente em adolescentes, causando grande impacto psicológico e social e pode ter subjacente patologias que necessitam intervenção médica específica muitas vezes multidisciplinar. Os autores fazem uma revisão da fisiopatologia, manifestações clínicas, diagnóstico diferencial e alternativas terapêuticas. Propõem ainda um modelo de abordagem diagnóstica de acordo com a clínica apresentada e respetiva terapêutica.

PALAVRAS-CHAVE – Hiperandrogenismo; Adolescente; Criança.

HYPERANDROGENISM IN PEDIATRICS – CLINICAL MANIFESTATIONS AND APPROACH

ABSTRACT – Hyperandrogenism is common among teenagers, causing great psychological and social impact and may have underlying conditions that require specific medical intervention often multidisciplinary. The authors review the pathophysiology, clinical manifestations, differential diagnosis and therapeutic alternatives. We also propose a model of diagnostic approach according to their clinical presentation and therapy.

KEY-WORDS – Hyperandrogenism; Adolescence; Child.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

No conflicts of interest.

Suporte financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

No sponsorship or scholarship granted.

Direito à privacidade e consentimento escrito / Privacy policy and informed consent: Os autores declaram que pediram consentimento ao doente para usar as imagens no artigo. *The authors declare that the patient gave written informed consent for the use of its photos in this article.*

Recebido/Received - Junho/June 2013; Aceite/Accepted – Julho/July 2013

Correspondência:

Dr. Hugo de Castro Faria
Centro Hospitalar de Setúbal,
Hospital de S. Bernardo
Serviço de Pediatria
Rua Camilo Castelo Branco
2910-446 Setúbal, Portugal
E-mail: hugocfaria@gmail.com

Educação Médica Contínua

INTRODUÇÃO

Hiperandrogenismo define-se como excesso de hormonas androgénicas ou aumento do seu efeito, produzindo manifestações clínicas típicas. As suas manifestações são multissistémica e variadas¹⁻³. As queixas dermatológicas associadas a estes distúrbios são frequentes entre adolescentes do sexo feminino, sendo um motivo frequente de consulta. Dado o seu carácter inespecífico e variável nem sempre é fácil perceber quais os adolescentes que devem ser submetidos a uma investigação endocrinológica mais aprofundada.

O hirsutismo, definido como o crescimento excessivo de pelo num padrão masculino, afeta até 10 % das adolescentes⁴. O hirsutismo pode ser o primeiro e por vezes único sinal de excesso de andrógenos, mas as manifestações cutâneas podem também incluir acne e alopecia com padrão masculino (alopecia androgénica).

FISIOLOGIA DOS ANDROGÉNEOS

No sexo feminino, os androgéneos são sintetizados no ovário e suprarrenal.

Os androgéneos produzidos nas suprarrenais são subprodutos da síntese do cortisol. Os produzidos nos ovários são metabolitos intermédios da produção de estrogéneos e progesterona.

Os androgéneos mais relevantes em circulação são a *testosterona* (95,5% ligada a globulina de ligação das hormonas sexuais, apenas testosterona livre é activa), a *androstenediona* a *dihidroepiandrosterona* (DHEA) ou o *sulfato de dihidroepiandrosterona* (DHEAS).

A testosterona é originada em 25% nas suprarrenais, 25% nos ovários e os restantes 50% resultam de conversão periférica a nível do fígado, tecido adiposo e células da pele, a partir da androstenediona em circulação. A androstenediona origina-se em 50% dos ovários e 50% das suprarrenais; 90% da DHEA provém das glândulas suprarrenais e apenas 10% dos ovários. O DHEAS é originado quase exclusivamente das suprarrenais⁵.

DHEA, DHEAS e androstenediona exercem os seus efeitos androgénicos após conversão em testosterona ou seus metabolitos⁶⁻⁸.

FISIOLOGIA DO CRESCIMENTO DO PELO

Os seres humanos nascem com aproximadamente cinco milhões de folículos pilosos e estima-se que

80.000 a 150.000 estão localizados no couro cabeludo. O pelo pode ser classificado como velos (fino, macio, e não pigmentado) ou *terminal* (longo, grosso e pigmentado)⁹. O número de folículos pilosos não muda ao longo da vida de um indivíduo, mas o tamanho do folículo e o tipo de pelo pode mudar em resposta a inúmeros fatores, principalmente androgéneos.

O ciclo evolutivo dos folículos pilosos compreende três fases¹⁰:

- A fase de crescimento (denominado anagénesis), que dura de dois a três anos.
- A fase de involução (catagénesis), que dura duas a três semanas.
- A fase de repouso (telogénese), que dura três a quatro meses. O pelo é libertado no final da fase telogénica, e o ciclo seguinte é iniciado. Os pelos telógenos são caracterizados pela presença de uma bainha madura a nível da raiz na extremidade proximal.

Dependendo do local do corpo, a regulação hormonal desempenha um papel importante no ciclo de crescimento do pelo. Os androgéneos aumentam o tamanho do folículo piloso, o diâmetro da fibra capilar e a proporção de tempo que os pelos terminais ficam na fase anágena¹¹.

Os pelos axilares e púbicos são diretamente dependentes da testosterona, não exigindo a ação da 5-alfa redutase ou dihidrotestosterona (DHT). Em outras áreas do corpo (exceto sobrancelhas e pestanas), o pelo precisa de DHT para o seu crescimento e desenvolvimento. A DHT é mais potente do que a testosterona, principalmente por causa da sua maior atividade e a da dissociação mais lenta do recetor de androgéneos. A atividade da 5-alfa redutase ocorre ao nível da pele e da derme e é aumentada pelos androgéneos.

O excesso de androgéneos nas mulheres conduz a um aumento do crescimento do pelo, na maioria dos locais sensíveis aos androgéneos (por exemplo: lábio superior, região mentoniana, sobre o terço médio do esterno, porção superior do abdómen, dorso e nádegas) e à perda de pelo na região do couro cabeludo, em parte, através da redução do tempo que os pelos ficam na fase anagénica.

Os androgéneos são necessários para o desenvolvimento do pelo terminal e glândula sebácea e responsáveis pela diferenciação das unidades pilosebáceas (UPS), em folículo piloso terminal ou glândula sebácea⁹. No primeiro caso, os andrógenos transformam o pelo velo em pelo terminal, no último caso, os componentes sebáceos proliferam e o pelo permanece velo. Em áreas sensíveis aos androgéneos, antes da puberdade,

o pelo é velo e as glândulas sebáceas são pequenas. Em resposta aos níveis crescentes de androgéneos, os UPS transformam-se em folículos de pelo terminal em zonas de pelo sexual ou em folículos sebáceos (glândulas sebáceas) em áreas sebáceas.

O crescimento de pelo num padrão masculino necessita de níveis relativamente elevados de androgéneos para a diferenciação da unidade pilossebácea. Apesar de o excesso de androgéneos estar subjacente à maioria dos casos de hirsutismo, a correlação entre os níveis de androgéneos e a quantidade de pelos é pouco evidente. Pensa-se que tal resulte do facto de o crescimento do pelo a partir do folículo não depender apenas das concentrações circulantes de andrógenos, mas também de fatores locais e de variabilidade na sensibilidade aos andrógenos circulantes⁹.

MANIFESTAÇÕES DE HIPERANDROGENISMO

Hirsutismo

O hirsutismo define-se como o crescimento excessivo de pelo num padrão masculino, devendo ser diferenciado de hipertricose que corresponde ao aumento do pelo de forma difusa ao longo de todo o corpo, sem distribuição masculina, sendo independente da ação dos androgéneos.

É frequentemente a primeira manifestação de hiperandrogenismo, podendo em alguns casos ser a única.

A sua avaliação e valorização tende a ser algo subjetiva, dependendo de fatores sociais e culturais, como os padrões estéticos.

A presença de alguns pelos terminais na região inferior do abdómen, em redor das aréolas e na face é considerado normal e não sugestivo de hiperandrogenismo, mas a presença de pelos na porção superior do dorso, ombros, sobre o esterno e porção superior do abdómen são mais sugestivos de atividade androgénica aumentada.

Para uma avaliação médica mais objetiva foram criadas escalas. A mais comumente utilizada é a escala de Ferriman-Gallwey. Esta utiliza-se atribuindo uma pontuação de 1 a 4 para cada zona do corpo feminino ilustrada. A soma da pontuação em cada zona atribui uma pontuação final que corresponde a um nível de gravidade. Noventa por cento das mulheres tem uma pontuação inferior a 8 nesta escala^{12,13}.

Acne moderado a grave

A Acne é também frequente em adolescentes que sofrem de hiperandrogenismo, mas pela sua elevada

prevalência nesta idade é difícil de valorizar isoladamente. Deve fazer pensar em hiperandrogenismo a acne associado a outras manifestações, sobretudo quando é grave, com características quísticas, resistente à terapêutica adequada, com aparecimento antes da puberdade.

Alterações do padrão menstrual

Esta alteração endocrinológica associa-se a alterações do padrão menstrual, mais frequentemente oligomenorreia ou hemorragia uterina disfuncional. É uma queixa frequente, mas nem sempre fácil de valorizar nos 2 primeiros anos após a menarca, período em que são expectáveis os ciclos menstruais anovulatórios com as consequentes irregularidades menstruais.

Infertilidade

Os ciclos anovulatórios causados por várias destas patologias são causa frequente de infertilidade na idade adulta.

Virilização

Frequentemente considerada a manifestação máxima de hiperandrogenismo. É uma manifestação relativamente rara e grave.

Caracteriza-se pelos seguintes sinais: hipertrofia do clítoris, hiperplasia dos grandes lábios, alteração do tom de voz para um tom mais grave, aumento da massa muscular, alopecia androgénica (temporal), aumento da libido. Pode ser avaliado, de forma objetiva pelo diâmetro do clítoris (acima de 5 mm é considerado anormal) ou pelo índice de hipertrofia do clítoris, calculado pelo produto das dimensões verticais e horizontais da glândula. Os valores normais deste índice estão entre 9 e 35 mm². Valores superiores a 100 mm² sugerem patologia subjacente grave^{14, 15}.

Alterações metabólicas

O excesso de androgéneos está associado a distúrbios metabólicos, que incluem a diminuição dos níveis de colesterol *high-density lipoprotein* (HDL), resistência à insulina, alterações no equilíbrio entre tromboxano e ω 2-prostaciclina¹⁶.

Foi igualmente demonstrado um risco aumentado de obesidade, diabetes *mellitus* tipo 2 e doença cardiovascular em doentes com síndrome do ovário poliquístico (SOP), uma causa frequente de hiperandrogenismo¹⁷⁻¹⁹. Foi ainda demonstrado aumento dos níveis plasmáticos de inibidor do ativador de plasminogénio tipo1 o que traduz um risco aumento de enfarte agudo do miocárdio²⁰.

Educação Médica Contínua

Estes dados vêm assinalar a importância do diagnóstico e correta abordagem destes casos, de forma a intervir precocemente, reduzindo o risco metabólico e cardiovascular associado ao hiperandrogenismo a longo prazo.

É portanto fundamental, nestes doentes, um exame físico que inclua uma correta somatometria com determinação do percentil do índice de massa corporal e pesquisa de sinais de resistência periférica à insulina como acantose *nigricans*.

Alterações no desenvolvimento estatural-ponderal e somático na criança pré-púbere

Verifica-se uma aceleração da velocidade de crescimento, avanço da idade óssea e puberdade precoce por ação do excesso de hormonas androgénicas em circulação²¹.

Alterações no desenvolvimento estatural-ponderal e somático nos adolescentes

A manutenção do hiperandrogenismo ao longo da adolescência pode culminar num encerramento precoce das cartilagens de crescimento e consequente baixa estatura.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O diagnóstico diferencial é extenso e complexo, contudo muitas das causas a seguir enumeradas são raras.

Para mais fácil sistematização das etiologias, apresentam-se agrupadas de acordo com a origem do excesso de androgéneos.

1) Hirsutismo Idiopático: devido a uma maior e melhor compreensão da fisiopatologia do hiperandrogenismo e da sua etiologia a percentagem de hirsutismo classificado como idiopático tem vindo a diminuir, correspondendo atualmente a 4 a 15%^{22,23};

2) Causas Ovárias:

- SOP (*Síndrome do Ovário Poliquístico*);
- Tumores ovários:* Tumor de células Sertoli-Leydig, Tumor de células lipóides, Tumor de células hilares;
- Gravidez:* Luteoma;

3) Causas Suprarrenais:

- Hiperplasia congénita da suprarrenal:* défice de 21-hidroxilase ou 11-hidroxilase, habitualmente

forma não clássica, de início tardio;

- Tumores:* adenomas ou carcinomas;
- Síndrome de Cushing;*

4) Hiperprolactinémia: Cerca de 40 por cento das mulheres com hiperprolactinemia têm excesso de androgéneos devido a vários efeitos do excesso de prolactina sobre a produção de androgénos na suprarrenal²⁴ e restante metabolismo dos androgénos. A combinação de hirsutismo, galactorreia, amenorreia constitui a síndrome de *Forbes-Albright*. Algumas pacientes também apresentam ovários poliquísticos na ecografia²⁵, apenas metade das pacientes com hiperprolactinemia apresentam galactorreia. O excesso de prolactina pode ser causado por um adenoma da hipófise, podendo acompanhar-se de cefaleias ou galactorreia, para além de irregularidades menstruais;

5) Síndromes de insulino-resistência graves:

Mulheres com insulino-resistência grave e hiperinsulinemia grave apresentam frequentemente hirsutismo²⁶. A hiperinsulinemia provoca hiperandrogenismo de origem ovárica, possivelmente atuando ao nível dos recetores de insulina e *insulina-like growth factor-1* das células da teca. A insulina também diminui as concentrações séricas da globulina de ligação às hormonas sexuais (GLHS), aumentando deste modo a fração livre de testosterona no soro^{27,28};

6) Causas de hirsutismo não androgénicas:

- Genéticas: racial, familiar;
- Fisiológicos: gravidez, puberdade;
- Endocrinológicas: hipotireoidismo, acromegalia;
- Porfíria;
- Hamartomas;
- Induzido por fármacos: fármacos que causam hirsutismo por aumentarem a atividade androgénica: testosterona, DHEAS, danazol, corticotrofina, corticosteróides em alta dose, metirapona, derivados da fenotiazina, esteróides anabolizantes, acetazolamina. Há também fármacos que podem induzir hirsutismo, sem aumentarem a atividade androgénica: ciclosporina, fenitoína, diazóxido, hidroclorotiazida-triantereno, minoxidil;
- Lesões do sistema nervoso central: esclerose múltipla, encefalite;
- Lesões congénitas: síndrome de Hurler, síndrome de Lange.

A Tabela 1 mostra os resultados de um estudo de grandes dimensões (Curran et al, 2005)²³ evidenciando

Educação Médica Contínua

Tabela 1 - Diagnóstico diferencial de hiperandrogenismo com prevalência e sinais e sintomas associados detetados no estudo Curran et al. 2005²³

DIAGNÓSTICO	PREVALÊNCIA (%)	SINTOMAS E SINAIS
Síndrome do ovário poliquístico (SOP)	82	Irregularidade menstrual Hirsutismo início indolente Obesidade Infertilidade Diabetes Hipertensão AF: SOP, Diabetes
Hiperandrogenismo com hirsutismo e ovulação normal	6,8	Ciclos menstruais regulares Acne Hirsutismo sem causa endócrina
Hirsutismo idiopático	4,7	Ciclos menstruais regulares Hirsutismo Atividade 5 α reductase na pele e folículo piloso
Acantose nigricans hiperandrogénica insulino-resistente	3,1	Lesões cutâneas Obesidade HTA Hiperlipidémia AF: Diabetes
Hiperplasia não clássica (défice de 21-hidroxilase)	1,6	Hirsutismo grave ou virilização AF de HSR Baixa estatura Caracteres sexuais secundários femininos
Hiperplasia congénita da SR sem défice de 21-hidroxilase	0,7	=
Hipotiroidismo	0,7	Astenia Aumento ponderal Tiroidectomia Amenorreia
Hiperprolactinémia	0,3	Amenorreia Galactorreia Infertilidade
Tumor secretor de androgénios	0,2	Massa pélvica Hirsutismo início rápido Virilização
Síndrome de Cushing	0	HTA Bossa dorsal Estrias violáceas Obesidade centrípeta

as prevalências das patologias detetadas numa amostra e doentes referenciados por hirsutismo.

De todas estas causas destacam-se, pela sua prevalência, o Síndrome do ovário poliquístico (SOP), a hiperplasia congénita da suprarrenal forma não clássica e o hirsutismo idiopático.

O SOP é atualmente considerado um espectro patológico constituído por manifestações cutâneas de hiperandrogenismo (hirsutismo, acne resistente, alopecia androgénica), irregularidades menstruais (oligomenorreia ou amenorreia), ovários poliquísticos (uni ou bilateral), obesidade e insulino-resistência. O seu diagnóstico é sindromático existindo vários critérios diagnósticos propostos em adultos²⁹. Não há ainda consenso quanto aos critérios mais adequados a ser utilizados em adolescentes. O diagnóstico na faixa etária pediátrica acarreta algumas dificuldades acrescidas. Primeira: mesmo em adolescentes sem SOP, aproximadamente metade dos ciclos menstruais são anovulatórios durante os dois primeiros anos após a menarca³⁰. Segunda: O significado de ovários poliquísticos na adolescência é incerto. Um estudo longitudinal que incluiu adolescentes com ciclos menstruais normais dois anos após a menarca revelou que a concordância entre o diagnóstico ecográfico de ovários poliquístico aos dois e quatro anos após a menarca não foi estatisticamente significativa³¹. Isto sugere que um ovário poliquístico pode ser um achado transitório durante a adolescência. Assim, a maioria dos especialistas utiliza, na adolescência, os critérios da *National Institute of Health* (NIH): hiperandrogenismo clínico ou laboratorial (preferencialmente laboratorial); alteração do padrão menstrual e ausência de outra explicação para os achados clínicos. O diagnóstico implica a presença dos três critérios. Estes critérios diferem de outros utilizados em adultos por não incluírem a presença de ovários poliquísticos.

A hiperplasia congénita da suprarrenal é uma doença genética de transmissão autossómica recessiva, resultante de uma deficiência enzimática na produção de corticosteroides na suprarrenal levando a défice de mineralocorticoides e excesso de androgénios. As deficiências mais frequentes são a de 21-hidroxilase e a de 11-hidroxilase. A sua forma clássica ("salt wasting crisis") tem apresentação precoce, frequentemente no período neonatal, com alterações electrolíticas graves consequentes ao défice de mineralocorticoides. Contudo há formas não clássicas de aparecimento tardio (a etiologia mais frequente é o défice moderado de 21-hidroxilase) que se manifestam por hiperandrogenismo. Nestes doentes é frequente a presença de

Educação Médica Contínua

sinais de virilização e baixa estatura além das manifestações cutâneas e menstruais. É importante a pesquisa de história familiar sugestiva.

O hirsutismo idiopático cursa com níveis séricos normais de androgénios, não é acompanhado de alterações menstruais, virilização ou outras manifestações de hiperandrogenismo. A sua etiologia não é ainda conhecida, mas têm sido propostos vários fatores explicativos nomeadamente: aumento da atividade da 5 α -redutase a nível cutâneo; alteração de padrões de secreção de hormona gonadotrófica; aumento dos níveis séricos de prolactina; diminuição dos níveis circulantes de GLHS com consequente aumento da fração livre da testosterona; obesidade e hiperinsulinismo.

ABORDAGEM DIAGNÓSTICA

Devem ser sempre submetidos a avaliação diagnóstica complementar os doentes que apresentam início rápido de sinais e sintomas, sinais de virilização, início de hirsutismo que não é peripubertário, sinais ou sintomas sugestivos S Cushing. Deve ainda também ponderar-se avaliação nos casos associados a puberdade precoce, acne grave e resistente à terapêutica adequada, hirsutismo grave, alopecia androgénica, aceleração da velocidade de crescimento em idade precoce, avanço da idade óssea ou baixa estatura.

O objetivo da avaliação laboratorial inclui a demonstração do excesso de androgéneos e a localização da fonte desse excesso.

1) Medição do excesso de androgéneos

a) **Testosterona plasmática:** a dúvida sobre qual a fração mais importante a ser doseada (testosterona total ou apenas a fração livre) tem sido alvo de grande discussão na literatura. A **testosterona livre** pode estar elevada na presença de níveis normais de testosterona total (por exemplo no caso de diminuição dos níveis de GLHS), podendo ser útil para demonstrar hiperandrogenismo bioquímico nessas situações. Contudo a testosterona livre está aumentada em casos de hirsutismo de múltiplas etiologias, incluindo o idiopático, pelo que é pouco específica. A testosterona total é um exame menos dispendioso e o aumento marcado dos seus níveis séricos não acompanhado de aumento dos níveis de DHEAS é muito sugestivo de origem ová-

rica. Valores superiores a 150 a 200ng/dL são sugestivos hiperandrogenismo significativo;

- b) **DHEAS** (ou DHEA): A sua origem é exclusivamente suprarrenal (ver fisiologia dos androgénios). Os valores devem ser interpretados de acordo com a idade. Níveis séricos superiores a 700ug/dL sugerem hiperprodução suprarrenal significativa, sendo mandatório a exclusão de tumores da suprarrenal. Elevações ligeiras podem ser encontradas em adolescentes com ciclos menstruais anovulatórios, sem patologia da suprarrenal³²;
- c) **17-hidroxiprogesterona:** está caracteristicamente aumentada em casos de hiperplasia congénita da suprarrenal por défice de 21-hidroxilase, sendo útil na suspeita desta patologia e para diagnóstico diferencial do défice de 11-hidroxilase (nesta situação haverá aumento de 11-desoxicortisol). Deve ser apenas medida de manhã (de preferência entre as 7h e 9h) devido às suas variações circadianas.

Assim, como avaliação inicial de doentes com sinais de hiperandrogenismo propomos uma avaliação laboratorial mínima que inclua:

- Testosterona total
- DHEAS
- 17-hidroxiprogesterona matinal

Em adolescentes com oligo ou amenorrea são ainda importantes os seguintes doseamentos:

- Prolactina
- TSH e T4livre
- Teste de gravidez

2) Localização da origem do excesso de androgéneos

- a) Perante níveis de **testosterona francamente elevados** (semelhantes aos masculinos) deve ser excluída a presença de tumor hipersecretor. Elevação marcada de testosterona e DHEAS é sugestivo de origem suprarrenal, devendo ser efetuada tomografia computadorizada dirigida a estas glândulas. Elevação marcada de testosterona com níveis normais de DHEAS é sugestivo de origem ovárica, devendo proceder-se a ecografia dos ovários;
- b) Perante hiperandrogenismo bioquímico (qualquer um) ou clínica sugestiva de hipercortisolismo é útil a realização de **prova de supressão com dexametasona:**
- Se se verifica supressão de cortisol sem supressão

Educação Médica Contínua

dos androgêneos é sugestivo de origem ovárica;

- Se ocorrer supressão de cortisol e androgêneos é sugestivo de hiperplasia congênita da suprarrenal ou hirsutismo idiopático;
 - Se se verifica ausência de supressão de cortisol é sugestivo de síndrome de Cushing ou tumor da suprarrenal.
- c) **Perante níveis elevados de 17-hidroxiprogesterona** recomenda-se a realização de um teste de estimulação com ACTH que no caso de ser positivo favorece o diagnóstico de hiperplasia congênita da suprarrenal de início tardio por déficit parcial 21-hidroxilase. Se negativo poderemos estar perante um hirsutismo idiopático.

3) Diagnósticos específicos

a) Hirsutismo idiopático:

- Ciclos menstruais normais;
- Níveis de androgêneos normais. Pode haver aumento moderado de testosterona livre;
- Obesidade.
- Hiperinsulinismo

b) Tumores ováricos:

- Massa anexial palpável;
- Testosterona sérica >200ng/mL;
- Ausência de supressão de androgêneos após de xametasona.

c) SOP:

- Hirsutismo, infertilidade, irregularidades menstruais, obesidade e acne grave;
- Elevação dos androgêneos. Testosterona livre ou total, 50% das doentes ou mais pode ter níveis elevados de DHEAS;
- Aumento dos níveis de hormona luteinizante (LH) e da razão LH:FSH (hormona estimulante folicular) acima de 3:1. Contudo este aumento não é específico nem sensível, apenas 50% das doentes o apresentam.

d) Hiperplasia congênita da suprarrenal:

- Hirsutismo, acne, virilização;
- Irregularidades menstruais;
- Elevação da 17-hidroxiprogesterona com grande aumento após estimulação com ACTH é diagnóstico de déficit de 21-hidroxilase (o tipo mais frequente).

e) Tumores da suprarrenal:

- Virilização de evolução rápida;
- Massa palpável;
- Elevação de DHEAS;
- Ausência de supressão com dexametasona.

TERAPÊUTICA

Existem atualmente alternativas terapêuticas eficazes no tanto alívio das manifestações como das complicações a longo prazo.

O hirsutismo pode ser alvo de abordagens cosméticas adequadas, que devem ser ponderadas individualmente.

A **perda de peso** em adolescentes com excesso ponderal pode ser eficaz por diminuir a resistência à insulina.

Os **contraceptivos orais** (ACO) têm uma eficácia entre 60 a 100% das adolescentes com hirsutismo³², mas a sua ação é lenta sendo necessário aguardar 6 a 12 meses antes da melhoria ser evidente. Os contraceptivos ideais são os combinados (estrogêneos e progestativos) com progestativos com pouca atividade androgénica. São exemplos de progestagêneos mais recentes com menor atividade androgénica os derivados de levonorgestrel: desogestrel, gestodeno e norgestimato. Estas últimas preparações poderão estar associadas a um maior risco tromboembólico. Existem ainda preparações com quantidades baixas progestagêneos com atividade antiandrogénica (por exemplo acetato de ciproterona) que poderá ter algum efeito benéfico acrescido. Contudo alguns autores consideram que as doses presentes nos ACO são muito baixas para obterem eficácia em casos de hiperandrogenismo, além de apresentarem um risco acrescido de eventos tromboembólicos.

Além de serem eficazes a longo prazo contra o hirsutismo, os ACO têm a vantagem de regularem o ciclo menstrual e, nas adolescentes com SOP impedem a hiperplasia endometrial.

A combinação dos ACO com terapêutica antiandrogénica aumenta a eficácia terapêutica e prolonga a remissão. Os seus mecanismos de ação são a diminuição dos níveis de LH, diminuindo produção de testosterona, aumento da GLHS, reduzindo a testosterona livre, redução da produção androgêneos na suprarrenal e diminuição da atividade da 5 α -redutase.

Os **agentes anti-androgénicos** atuam por dois mecanismos: bloqueando os receptores de androgêneos no citocromo p450 resultando na diminuição dos níveis séricos de testosterona, DHT e DHEAS e inibindo a 5 α -redutase, reduzindo a conversão de testosterona em DHT. Os fármacos disponíveis são a espironolactona, o acetato de ciproterona, a flutamida (antiandrogénico não esteroide) e finasterida (inibidor 5 α -redutase). Contudo apenas há segurança estabelecida em adolescentes com a espironolactona. Este fármaco atua

Educação Médica Contínua

competindo periféricamente com o recetor dos androgéneos e inibindo a 5 α -redutase. A dose inicial habitual é 50mg/dia, que pode ser progressivamente aumentada em 25mg a cada 1 a 2 semanas, até à dose eficaz (habitualmente entre 75 a 200mg/dia). Os efeitos secundários habituais são a xerostomia, aumento da diurese, fadiga, "spotting" menstrual e hipercaliémia. Este fármaco está contraindicado na gravidez³⁴.

A combinação de ACO de baixa dosagem com espirolactona tem demonstrado elevada eficácia aos 6 meses de terapêutica.

CONCLUSÃO

O hiperandrogenismo é frequente em adolescentes, causando grande impacto psicológico e social e pode ter subjacente patologias que necessitam intervenção médica específica muitas vezes multidisciplinar. Apesar de ainda não estarem inteiramente esclarecidos todos os mecanismos fisiopatológicos envolvidos, existem atualmente opções terapêuticas seguras e eficazes.

BIBLIOGRAFIA

1. Pinedi E, Mariani V, Bulfon M, Colombani-Vidal M, Scaglia H. Analysis of the hypothalamic-pituitary-ovary axis in the neonatally-androgenized female rat. *J Endocrinol Invest.* 1990; 13:481-8.
2. American Association of Clinical Endocrinologists. Medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of hyperandrogenic disorders. *Endocr Practice.* 2001; 7:121-34.
3. Perez Gutierrez JF. The physiology of the hypothalamo- hypophyseal axis. *An R Acad Nac Med.* 1994; 111:333-61.
4. Neinstein LS, Gordon CM. Hirsutism and virilization. In: Neinstein LS, editor. *Adolescente Health Care: a practical guide.* 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. P. 746-53.
5. Emans SJ. Androgen abnormalities in the adolescent girl. In: Emans JH, Laufer MR, Goldstein DP, editors. *Pediatric and adolescent gynecology.* 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.p. 301
6. Nelson VL, Qin Kn KN, Rosenfield RL, Wood JR, Penning TM, Legro RS, et al. The biochemical basis for increased testosterone production in theca cells propagated from patients with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86:5925-33.
7. Nelson VL, Legro RS, Strauss JF 3rd, McAllister JM. Augmented androgen production is a stable steroidogenic phenotype of propagated theca cells from polycystic ovaries. *Mol Endocrinol.* 1999; 13:946-57.
8. Adams J, Franks S, Polson DW, Mason HD, Abdulwahid N, Tucker M, et al. Multifollicular ovaries: clinical and endocrine features and response to pulsatile gonadotropin releasing hormone. *Lancet.* 1985; 2:1375-9.
9. Deplewski D, Rosenfield RL. Role of hormones in pilosebaceous unit development. *Endocr Rev.* 2000; 21(4):363-92.
10. Paus R, Cotsarelis G The biology of hair follicles. *N Engl J Med.* 1999; 341(7):4917.
11. Messenger AG. The control of hair growth: an overview. *J Invest Dermatol.* 1993; 101(1 Suppl):4S-9S.
12. DeUgarte CM, Woods KS, Bartolucci AA, Azziz R. Degree of facial and body terminal hair growth in unselected black and white women: toward a populational definition of hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91(4):1345-50.
13. Ferriman D, Gallwey JD. Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1961; 21:1440-7.
14. Consensus statement on 21-hydroxylase deficiency from the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and the European Society for Paediatric Endocrinology. Joint LWPES/ESPE CAH Working Group. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87(9):4048-53.
15. Consensus statement on management of intersex disorders. International Consensus Conference on Intersex. Lee PA, Houk CP, Ahmed SF, Hughes IA, International Consensus Conference on Intersex organized by the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and the European Society for Paediatric Endocrinology. *Pediatrics.* 2006; 118(2):e488-500.
16. Haseltine F, Wentz AC, Redmond GP, Wild RA. Androgens and women's health: NICHD conference. *Clinician.* 1994; 12:3
17. Gordon CM. Menstrual disorders in adolescents: excess androgens and the polycystic ovary syndrome. *Pediatr Clin North Am.* 1999; 46: 519-43.
18. Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.* 2005;352(12):1223-36.
19. Pfeifer SM. Polycystic ovary syndrome in adolescent girls. *Semin Pediatr Surg* 2005; 14:111-7.
20. Ehrmann DA, Schneider DJ, Sobel BE, Cavaghan MK, Imperial J, Rosenfield RL, et al. Troglitazone improves defects in insulin action, insulin secretion,

Educação Médica Contínua

- ovarian steroidogenesis and fibrinolysis in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:2108-16.
21. George P Chrousos. Adrenal hyperandrogenism. Uptodate.com. [consultado em maio 2013] Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/adrenal-hyperandrogenism>
 22. Azziz R. The evaluations and management of hirsutism. *Obstet Gynecol* 2003; 101:995.
 23. Curran DR, Moore C, Huber T. Clinical inquiries. What is the best approach to the evaluation of hirsutism? *J Fam Pract* 2005; 54:465-7.
 24. Glickman SP, Rosenfield RL, Bergenstal RM, Helke J. Multiple androgenic abnormalities, including elevated free testosterone, in hyperprolactinemic women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1982; 55(2):251-7.
 25. Futterweit W, Krieger DT. Pituitary tumors associated with hyperprolactinemia and polycystic ovarian disease. *Fertil Steril.* 1979; 31(6):608-13.
 26. Poretsky L, Piper B. Insulin resistance, hypersecretion of LH, and a dual-defect hypothesis for the pathogenesis of polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol.* 1994; 84(4):613-21.
 27. Dunaif A, Hoffman AR, Scully RE, Flier JS, Longcope C, Levy LJ, et al. Clinical, biochemical, and ovarian morphologic features in women with acanthosis nigricans and masculinization. *Obstet Gynecol.* 1985; 66(4):545-52.
 28. Dunaif A, Segal KR, Shelley DR, Green G, Dobransky A, Licholai T. Evidence for distinctive and intrinsic defects in insulin action in polycystic ovary syndrome. *Diabetes.* 1992; 41(10):1257-66.
 29. Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.* 2005; 352:1223-36.
 30. Apter D, Bützow T, Laughlin G. Hyperandrogenism during puberty and adolescence, and its relationship to reproductive function in the adult female. In: Frajese G, Steinberger E, Rodriguez-Rigau L, editors. *Reproductive Medicine.* San Diego: Raven Press; 1993. p.265.
 31. Codner E, Villarreal C, Eyzaguirre FC, López P, Merino PM, Pérez-Bravo F, et al. Polycystic ovarian morphology in postmenarchal adolescents. *Fertil Steril.* 2011; 95(2):702-6.
 32. Orentreich N, Brind JL, Rizer RL, Vogelmann JH. Age changes and sex differences in serum dehydroepiandrosterone sulfate concentrations throughout adulthood. *J Clin Endocrinol Metab.* 1984; 59(3):551-5.
 33. Burkman RT Jr. The role of oral contraceptives in the treatment of hyperandrogenic disorders. *Am J Med.* 1995; 98(1A):130S- 6S.
 34. Swiglo BA, Cosma M, Flynn DN, Kurtz DM, Labella ML, Mullan RJ, et al. Clinical review: Antiandrogens for the treatment of hirsutism: a systematic review and metaanalyses of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93(4):1153-60.

Educação Médica Contínua

VERIFIQUE O QUE APRENDEU

- Quais os efeitos dos androgéneos no ciclo de crescimento do pêlo?
- Quais as manifestações de hiperandrogenismo específicas da idade pediátrica?
- Quais são as etiologias mais frequentes de hiperandrogenismo em idade pediátrica?
- Quais as diferenças nos critérios diagnósticos de SOP em idade pediátrica e adulta?
- Que alternativas terapêuticas existem para o tratamento destes doentes?

BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

1. Neinstein, LS; Gordon, CM. Hirsutism and virilization. *In*: Neinstein, LS. Adolescent Health Care: A practical guide. Lippincott Williams & Wilkins. Fifth edition. 2008. pp 746-53.
2. Emans SJ. Androgen abnormalities in the adolescent girl. *In*: Pediatric and adolescent gynecology, 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins: 2005: 301.
3. Consensus statement on management of intersex disorders. International Consensus Conference on Intersex. Lee PA, Houk CP, Ahmed SF, Hughes IA, International Consensus Conference on Intersex organized by the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and the European Society for Paediatric Endocrinology. *Pediatrics*. 2006; 118(2):e488.
4. Pfeifer SM. Polycystic ovary syndrome in adolescent girls. *Semin Pediatr Surg* 2005; 14:111.

COMISSÃO INTERNACIONAL DA LEPRA – 1909

INTERNATIONAL LEPROSY COMMISSION – 1909

A. Poiares Baptista

Professor Catedrático de Dermatologia, Jubilado, Faculdade de Medicina de Coimbra, Portugal / Retired Professor of Dermatology and Venereology of the Coimbra University, Portugal



É conhecida a figura de Zeferino Falcão (1856-1924) na história da Dermatologia Portuguesa. Lembremos o facto de ter chamado, com insistência, a atenção para a rinite leprótica ser muitas vezes a primeira manifestação da doença, no Congresso Internacional de Dermatologia, em Viena (1892), no de Londres (1896), na Conferência Internacional de Berlim (1897) e no Congresso Internacional de Medicina em Lisboa, em 1906.

Em reconhecimento das suas intervenções e da aceitação geral da sua afirmação, foi, em 1897, nomeado membro da Comissão Internacional da Lepra.

A fotografia que aqui apresentamos é de 1909.

Nela estão:

- na 1ª fila: Ehlers (Copenhaga), Brocq (Paris), Malcolm Morris (Londres), Kitasato (Tokio), Hansen (Bergen, Noruega), Kirchner (Berlim), Grall (Paris), Babes (Bucarest).
- na 2ª fila: Falcão (Lissabon), van Campenhout (Bruxelas), Dehio (Dorpat), Kobler (Sarajevo), Sederholm (Stockholm), Von Peterson (St. Petersburg), Lie (Bergen, Noruega).

A fotografia está no volumoso livro "Löser C, Plewig G, Burgdorf WH. Pantheon of Dermatology. Outstanding historical figures. Philadelphia: Springer; 2013".

LA ROCHE-POSAY

LABORATOIRE DERMATOLOGIQUE

ANTHELIOS XL

GEL-CREME TOQUE SECO

NOVO



50ml

Fotoprotecção eficaz.
Prazer inédito
na aplicação.

EFICÁCIA

- Protecção UVA: PPD 31
- Protecção UVB: FPS 50 +
- Fotoestabilidade comprovada
- Resistente à água

APLICAÇÃO FÁCIL E INVISÍVEL NA PELE

- Absorção imediata
- Sem marcas brancas

TOLERÂNCIA

- Adequado para doentes em tratamentos irritantes*
- Testado em pele com tendência atópica
- Testado em pele com tendência acneica

*Protocolo de estudo: estudo clínico conduzido pelo Prof Zelenkova (República Checa) 40 doentes com acne tratados por Roaccutan. Aplicação Anthelios XL gel-creme toque seco durante 8 semanas. Avaliação da tolerância a dia 56.

A fotoprotecção não é suficiente para prevenir o cancro cutâneo

O médico tem um papel activo: a La Roche-Posay ajuda-o nesta missão.

O Site médico de referência sobre os danos induzidos pelos UV



VALIDADO POR UM COMITÉ CIENTÍFICO INTERNACIONAL

LA ROCHE-POSAY. A EXIGÊNCIA DERMATOLÓGICA.

DOENÇAS BOLHOSAS AUTOIMUNES

Álvaro António Martins dos Santos Soares Moreira¹, Olga Cristina Soares Ferreira Rodrigues², Alberto Joaquim Vieira Mota³

¹Aluno do 6º Ano do Mestrado Integrado em Medicina na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto/Student of the 6th Year of the Master in Medicine of Medical School of Oporto University

²Assistente Convidado do Serviço de Dermatologia e Venereologia do Departamento de Medicina na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto/Invited Professor of the Dermatology Department of Medical School of Oporto University

³Professor Auxiliar do Serviço de Dermatologia e Venereologia do Departamento de Medicina na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto/ Professor of the Dermatology Department of Medical School of Oporto University, Porto, Portugal

RESUMO – As doenças bolhosas autoimunes incluem dois grandes grupos: aquelas que resultam de autoanticorpos contra proteínas dos desmossomas e as que estão associadas a autoanticorpos contra componentes moleculares da membrana basal. Dentro do primeiro grupo vamos abordar o pêfigo vulgar, o pêfigo foliáceo, o pêfigo paraneoplásico e o pêfigo por IgA. No segundo grupo, falamos do penfigóide bolhoso, do penfigóide cicatricial e do penfigóide gestacional. Para cada uma destas patologias, é descrita a etiologia, a fisiopatologia e as manifestações clínicas. Posteriormente aprofundam-se os tópicos do diagnóstico, tratamento e prognóstico destas sete doenças em conjunto.

PALAVRAS-CHAVE – Doenças bolhosas autoimunes; Pêfigo; Penfigóide bolhoso; Penfigóide cicatricial; Penfigóide gestacional.

AUTOIMMUNE BLISTERING DISEASES

ABSTRACT – The autoimmune blistering diseases include two major groups, those that result from autoantibodies against desmosome proteins and those that are associated with autoantibodies against molecular components of the basement membrane. Within the first group we address pemphigus vulgaris, pemphigus foliaceus, paraneoplastic pemphigus and IgA pemphigus. Within the second, we explore bullous pemphigoid, cicatricial pemphigoid and gestational pemphigoid. For each of these pathologies we describe the etiology, pathophysiology and clinical manifestations. Further on we delve into the topics of diagnosis, treatment and prognosis of these seven diseases together.

KEY-WORDS – Skin diseases, vesiculobullous; Pemphigus; Pemphigoid, bullous; Pemphigoid, Benign mucous membrane; Pemphigoid gestationis.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

No conflicts of interest.

Suporte financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

No sponsorship or scholarship granted.

Direito à privacidade e consentimento escrito / Privacy policy and informed consent: Os autores declaram que pediram consentimento ao doente para usar as imagens no artigo. *The authors declare that the patient gave written informed consent for the use of its photos in this article.*

Recebido/Received - Maio/May 2013; Aceite/Accepted – Junho/June 2013

Artigo de Revisão

Correspondência:

Dr. Álvaro António Martins dos Santos Soares Moreira
Rua João Grave 125 H. 24
4150-428 Porto, Portugal
E-mail: alvarosoaresmoreira@gmail.com

INTRODUÇÃO

As doenças bolhosas autoimunes resultam de uma resposta imunológica de tipo celular a componentes de moléculas de adesão intercelular dos desmosomas ou da membrana basal.

No primeiro caso temos os pênfigos, que estão associados a autoanticorpos para as proteínas dos desmosomas. Nestas patologias, os autoanticorpos provocam acantólise e formação de bolhas intraepidérmicas por perturbarem diretamente a função desmosómica.

Já as doenças bolhosas autoimunes que resultam de autoanticorpos contra componentes moleculares da membrana basal incluem os penfigóides. Neste caso, a ativação do complemento pelos autoanticorpos leva a um infiltrado celular inflamatório que perturba a zona da membrana basal e que auxilia na formação de vesículas subepidérmicas.

A apresentação clínica das doenças bolhosas autoimunes é frequentemente característica, mas não patognomónica, sendo que, por vezes, diferentes doenças bolhosas autoimunes sobrepõem as suas apresentações clínicas. O diagnóstico é baseado na avaliação dos achados clínicos e histopatológicos e, fundamentalmente, na imunofluorescência directa (IFD) e indirecta (IFI).

Durante as últimas décadas, a mortalidade por doenças bolhosas autoimunes diminuiu significativamente, o que se deveu fundamentalmente ao advento da corticoterapia. Atualmente, a morbidade resulta sobretudo da imunossupressão instituída no tratamento.

PÊNFIGO VULGAR

O pênfigo vulgar (PV) não exhibe predominância de género e a idade de início dos sintomas é habitualmente entre os 50 e os 60 anos, estando descrita uma maior prevalência em indivíduos mediterrânicos.

O antigénio mais frequente no PV é a desmogleína 3 (Dsg3), uma caderina desmosómica envolvida na adesão intercelular de queratinócitos das camadas suprabasais da epiderme; a desmogleína 1 (Dsg1)

também pode ser um antigénio adicional reconhecido. A ligação dos autoanticorpos aos antigénios é suficiente para provocar a perda de adesão entre os queratinócitos e, conseqüentemente, a formação de bolhas. A inativação genética da Dsg3 em ratinhos provoca lesões semelhantes às dos doentes com PV e ratinhos imunizados com Dsg3 produzem anticorpos patogénicos capazes de causar acantólise em culturas de pele de prepúcio humano e em ratinhos recém-nascidos, o que demonstra o papel central deste antigénio na fisiopatologia do PV^{1,2}. Existem vários estudos na literatura que sugerem que alguns alelos dos genes HLA conferem uma maior susceptibilidade para a doença. De facto, Miyagawa *et al*, mostraram que alelos do gene HLA-B15 se encontraram significativamente aumentados em comparação aos indivíduos controlo saudáveis³. Um outro estudo mostrou que os genes HLA-B35, B44, CW4, DR4, DQ4 e DQ8 podem ser responsáveis por um aumento da susceptibilidade ao PV, enquanto os genes HLA-DR11, DQ7 e DQ2 parecem ter um papel protetor⁴. Foi demonstrado que os autoanticorpos do PV induzem apoptose em células epidérmicas e sabe-se também que os queratinócitos senescentes são mais susceptíveis à apoptose mediada por anticorpos comparativamente aos queratinócitos mais jovens, o que propõe uma explicação para a idade tardia de início dos sintomas do PV^{5,6}. A presença de anticorpos para a Dsg3 está associada a doença da mucosa oral, enquanto a presença de autoanticorpos tanto para a Dsg3 como para a Dsg1 está associada a lesões cutâneo-mucosas¹, o que é explicado pela teoria da compensação das desmogleínas (Fig. 1). Esta explica a localização das bolhas na pele e nas mucosas, bem como a sua localização histológica. Nos estádios iniciais do PV há apenas autoanticorpos para a Dsg3, que provocam bolhas suprabasais nas mucosas, onde a Dsg3 não é compensada pela Dsg1. Contudo, no pênfigo com lesões cutâneo-mucosas, há anticorpos contra as duas isoformas da desmogleína e as bolhas desenvolvem-se tanto na pele como nas mucosas. As bolhas continuam a ser suprabasais, provavelmente porque os anticorpos difundem-se da derme e interferem primeiro com a função dos desmosomas na base da epiderme².

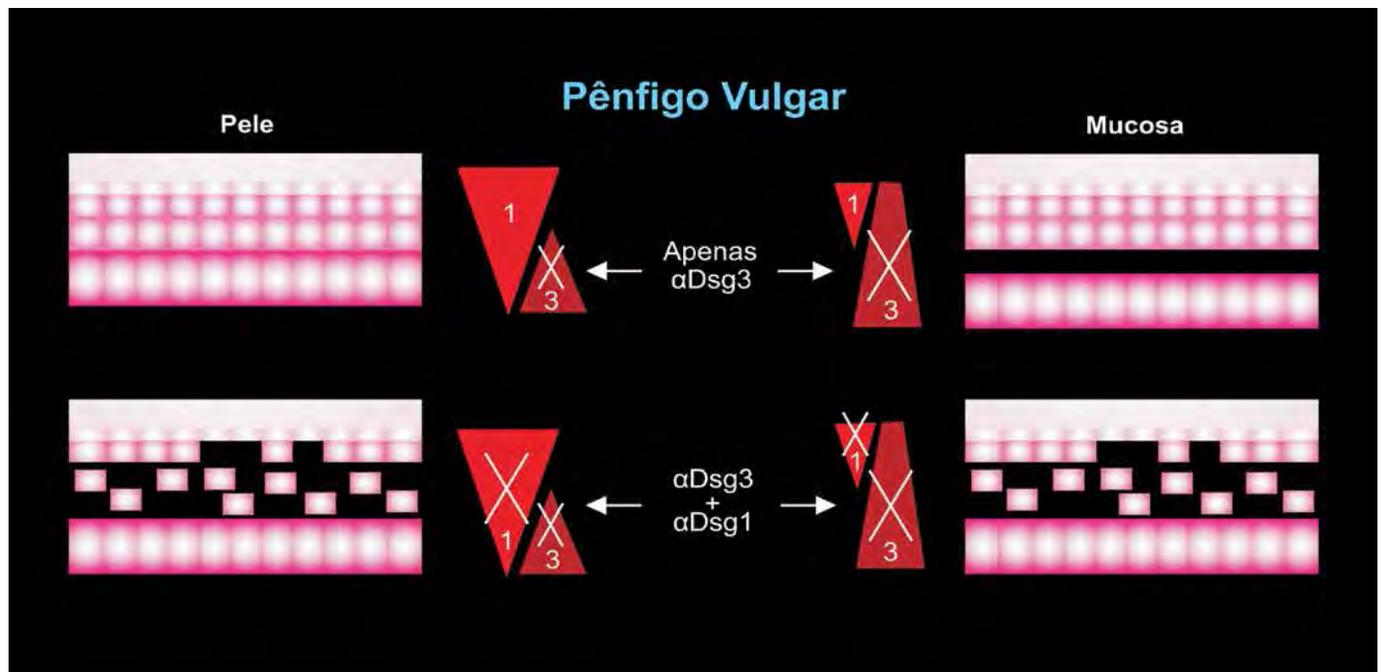


Fig 1 - Bolhas suprabasais apenas na mucosa quando há autoanticorpos unicamente contra a Dsg3 e bolhas suprabasais na pele e na mucosa quando há autoanticorpos contra as duas isoformas da desmogleína.

Um estudo de 2003 mostrou que entre os doentes que apenas exibiam lesões cutâneas, 29% não tinham anti-Dsg1, enquanto 28% daqueles com anti-Dsg1 positivo tinham lesões da mucosa oral³, o que sugere que outros factores, para além dos anticorpos, estejam envolvidos na distribuição das lesões.

O PV manifesta-se por múltiplas lesões erosivas dolorosas e bolhas flácidas da pele e das mucosas, particularmente da mucosa oral. O envolvimento da mucosa é muito frequente e as lesões cutâneas distribuem-se pela face, couro cabeludo, pescoço, esterno, axilas, regiões inguinal e periumbilical, assim como em áreas de pressão⁴. Estão descritos doentes com lesões verrucosas, sobretudo palmares e periungueais⁵, e outros com distribuição das lesões limitada ao pescoço e face⁶.

PÊNFIGO FOLIÁCEO

A idade de início dos sintomas do pênfigo foliáceo (PF) situa-se na sexta década de vida, não havendo diferenças significativas na incidência entre os dois sexos. O PF em crianças é muito raro e tende a seguir um curso benigno autolimitado⁷. Existe uma forma endémica de PF no Brasil, designada "fogo selvagem", que tem um início mais precoce de sintomatologia, na terceira

década de vida. Para além desta forma endémica do Brasil, foi descrita mais recentemente uma área endémica na Tunísia, com prevalência alta em mulheres jovens⁸.

Nesta patologia, existe depósito intercelular de autoanticorpos IgG, sendo o antigénio reconhecido a Dsg1, uma caderina desmossómica envolvida na adesão intercelular entre os queratinócitos das camadas mais superficiais da epiderme. A inativação de Dsg1 por toxina exfoliativa A de *S. aureus* em ratinhos neonatais causou lesões semelhantes às de PF e ratinhos neonatais injetados com IgG de PF desenvolveram bolhas, o que indica que esta isoforma da desmogleína tem um papel crucial na fisiopatologia desta doença^{9,10}. O anticorpo para a Dsg1 liga-se ao longo de toda a epiderme da pele, contudo as bolhas têm uma localização apenas subcórnea. Este paradoxo é explicado também pela compensação das desmogleínas (Fig. 2). No PF os anticorpos contra a Dsg1 provocam acantólise apenas na epiderme superficial, uma vez que na zona mais profunda e nas membranas mucosas a Dsg3 compensa a perda de função da Dsg1².

O PF caracteriza-se clinicamente por bolhas flácidas e erosões. O envolvimento das mucosas é muito raro e as lesões cutâneas distribuem-se pelo couro cabeludo, face, parte superior do tórax e dorso⁴. Foi descrito um

Artigo de Revisão



Fig 2 - Bolhas subcórneas na pele, sem alterações na mucosa.

caso de um doente com PF com 8 anos de evolução que desenvolveu lesões eruptivas semelhantes a queratoses seborreicas, mas em que a histologia e IFD eram consistentes com PF¹¹.

PÊNFIGO PARANEOPLÁSICO

O pênfigo paraneoplásico (PPN) é um distúrbio mucocutâneo que surge no contexto de neoplasias benignas ou malignas e que geralmente se manifesta na sétima década de vida. As neoplasias mais frequentemente associadas são o linfoma não-Hodgkin, a leucemia linfocítica crônica e a doença de Castleman. Contudo, foram ainda descritos casos de associação a neoplasias sólidas, nomeadamente carcinomas hepatocelular, uterinos, renais e do pulmão¹²⁻¹⁵.

IgGs e factores do complemento são depositados na superfície de células epiteliais e ao longo da membrana basal. As técnicas de imunoprecipitação permitiram a identificação de diversos antígenios, como a desmoplaquina 1, BPAG1 e BPAG2, desmoplaquina 2, envoplaquina e periplaquina. Mais recentemente foram identificados outros antígenios, como a plectina, Dsg1 e Dsg3. Na maioria dos estudos verificou-se que não existe relação entre o fenótipo e os diferentes auto-anticorpos¹⁶.

Clinicamente os doentes têm erosões extremamente dolorosas das mucosas e lesões polimórficas na pele. O envolvimento da mucosa é comum e as lesões cutâneas distribuem-se pela parte superior do tronco, cabeça e pescoço e parte proximal das extremidades⁴. O PPN apresenta-se frequentemente como estomatite da mucosa oral e dos lábios que não responde ao tratamento convencional instituído nas doenças bolhosas autoimunes. As lesões cutâneas incluem bolhas e erosões que mimetizam outras doenças bolhosas como PV, eritema multiforme, penfigóide bolhoso, líquen plano

penfigóide e doença do enxerto contra hospedeiro¹⁷. Alguns doentes apresentam atingimento pulmonar, que pode culminar em insuficiência respiratória fatal em cerca de 30% dos doentes¹⁸.

PÊNFIGO POR IGA

O pênfigo por IgA é uma doença vesico-pustulosa intraepidérmica pouco comum, com apenas 80 casos descritos na literatura desde 1979. A doença caracteriza-se por depósitos epidérmicos intercelulares de IgA.

Histologicamente divide-se nos subtipos dermatose pustular subcórnea (DPS) e neutrofílico intraepidérmico (NI). O soro de uma pequena percentagem dos doentes com pênfigo por IgA subtipo NI contém anti-IgA para os antígenios clássicos do pênfigo: Dsg1 e Dsg3¹⁹. Contudo, na maioria dos casos não existem anticorpos para nenhuma caderina desmossómica. Estudos mais recentes sugerem que uma proteína transmembranar desmossómica pode ser o antígeno no subtipo NI do pênfigo por IgA, enquanto a desmocolina 1 é apontada como sendo o antígeno reconhecido no subtipo DPS^{20,21}. Existem casos do subtipo DPS que estão descritos como tendo sido induzidos por fármacos, nomeadamente por compostos que contém tiol, tal como o eurotiomalato de sódio, usado na terapêutica da artrite reumatóide. Por este motivo, Kishimoto *et al*, propuseram a hipótese de que uma doença inflamatória subjacente pode contribuir para o aparecimento da doença²².

As lesões primárias são vesículas flácidas sobre que coalescem e rebentam, originando erosões circulares e anulares. Estas desaparecem sem deixar cicatriz e o envolvimento da mucosa é raro. As lesões cutâneas distribuem-se mais frequentemente pela face, couro cabeludo, axilas, virilhas, tronco, parte proximal das extremidades e abdómen^{4,23}. A doença tem habitualmente um curso crónico benigno com períodos agudos de agravamento clínico.

Artigo de Revisão

PENFIGÓIDE BOLHOSO

O penfigóide bolhoso (PB) é a doença bolhosa autoimune mais comum no ocidente, com uma incidência estimada de 6 a 7 casos por milhão por ano, atingindo preferencialmente idosos.

A formação de bolhas resulta de autoanticorpos contra os antígenos BPAG1 e BPAG2. O BPAG1 é um antígeno de localização hemidesmossómica intracelular, de baixa correlação com a actividade da doença e baixa presença na IFI. Por sua vez o BPAG2 tem localização na transmembrana hemidesmossómica (lâmina lúcida), tem alta correlação com a actividade da doença e está presente até 70% no soro do doente. Os níveis de IgG contra a porção terminal NH2 do domínio extracelular do BPAG2 refletem a severidade da doença, o que revela que o terminal NH2 é crítico na patogénese do PB²⁴. O complexo antígeno-anticorpo ativa o sistema do complemento, resultando no recrutamento de eosinófilos e neutrófilos. É de salientar que no PB os anticorpos IgG e IgE partilham a mesma especificidade antigénica e que a desgranulação dos basófilos e mastócitos específica de antígeno sugere um mecanismo pelo qual a IgE pode contribuir para a formação de bolhas²⁵.

Tipicamente os doentes apresentam largas bolhas tensas com distribuição preferencial nas áreas flexoras, sendo também frequentes lesões urticariformes.

PENFIGÓIDE CICATRICIAL

O penfigóide cicatricial (PC) afecta sobretudo os idosos, existindo um risco 1.5 a 2 vezes maior no sexo feminino².

Os doentes com PC produzem anticorpos para diferentes antígenos da zona da membrana basal epitelial, incluindo o domínio C-terminal do BPAG2, a integrina $\beta 4$ e a laminina 5, sendo o primeiro mais frequente. A presença de anticorpos simultaneamente de classes IgG e IgA está associada a doença recalcitrante^{26,27}.

Os achados clínicos mais comuns são a gengivite descamativa, erosões orais, inflamação da conjuntiva e aderências. As lesões cutâneas, quando presentes, são discretas e ocorrem na cabeça e parte superior do tronco. Pode ainda ocorrer envolvimento ocular, genital, nasofaríngeo, esofágico e laríngeo, associados a pior prognóstico, uma vez que a cicatrização nestas zonas pode levar à perda de função²⁸.

PENFIGÓIDE GESTACIONAL

O penfigóide gestacional (PG) é uma doença bolhosa autoimune subepidérmica rara, de início agudo, que ocorre durante o segundo trimestre da gestação ou até no pós-parto imediato.

Tem sido descrita uma associação desta patologia a determinados haplótipos do HLA, nomeadamente HLA-DR3 e DR4 maternos, que curiosamente estão ambos presentes em 50% das doentes. Vale a pena salientar, contudo, que a presença destes alelos, mesmo em conjunto, não é por si só suficiente para provocar a doença. Pensa-se que estes haplótipos possam conferir susceptibilidade para o desenvolvimento de PG em mulheres cujos parceiros pertencem ao haplótipo DR2. De facto, a placenta é maioritariamente de origem paterna, o que pode desencadear uma resposta imunológica materna e consequentemente reacção cruzada com antígenos cutâneos maternos².

A ativação do sistema do complemento pelo anticorpo IgG circulante leva ao recrutamento de células inflamatórias que degradam a membrana basal, o que leva à formação de bolhas. Existe uma população de células T com fenótipo prevalente Th2 nas lesões, que parece ter um papel importante na formação das bolhas²⁹.

O PG é clinicamente e histologicamente semelhante ao penfigóide bolhoso. As manifestações clínicas caracterizam-se por pápulas e placas urticariformes periumbilicais que posteriormente se espalham pelo tronco e extremidades sob a forma de vesículas. Após o parto pode ocorrer um agravamento da doença, mas as doentes entram em remissão após o primeiro trimestre. Os filhos das mães afectadas podem desenvolver erupções papulovesiculares eritematosas que desaparecem nos primeiros meses de vida³⁰.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico das doenças bolhosas auto-imunes é baseado em três critérios: a apresentação clínica, incluindo história clínica e exame físico; os achados histopatológicos da biópsia; e a presença de anticorpos detectados pela IFD e IFI (Tabela 1). Nenhum destes critérios isolado é suficiente para fazer o diagnóstico³¹. A avaliação histológica deve ser efectuada em bolhas intactas, enquanto a IFD é realizada na pele perilesional. Nos doentes em que não são

Artigo de Revisão

Tabela 1 - Critérios de diagnóstico^{2,4,31,34-40}

	DISTRIBUIÇÃO DAS LESÕES	HISTOLOGIA	ANTIGÊNIO MAIS FREQUENTE	IMUNOFLORESCÊNCIA
Pênfigo Vulgar	Face, couro cabeludo, pescoço, esterno, axilas, regiões inguinal e periumbilical, áreas de pressão. O envolvimento das mucosas é muito frequente.	- Acantólise suprabasal - Infiltrado inflamatório perivascular dérmico - Queratinócitos acantolíticos - Espongiose eosinofílica epidérmica.	Dsg3 +/- Dsg1.	IFD revela deposição de IgG intercelular e C3. IFI mostra anticorpos IgG (subclasses: IgG4 > IgG1 > IgM, IgA).
Pênfigo Foliáceo	Couro cabeludo, face, parte superior do tórax e dorso. O atingimento das mucosas é raro.	- Bolha ao nível do estrato granuloso ou subcórneo - Queratinócitos acantolíticos - Infiltrado eosinofílico dérmico.	Dsg1.	IFD: deposição de IgG intercelular e C3. IFI: anticorpos IgG (subclasses: IgG4 + IgG2).
Pênfigo Paraneoplásico	Parte superior do tronco, cabeça e pescoço e parte proximal das extremidades. O atingimento das mucosas é frequente.	- Separação subepidérmica - Acantólise intraepidérmica - Disqueratose - Dermatite de interface vacuolar com inflamação liquenóide.	Desmoplaquina 1 e 2, BPGA1, envoplaquina, periplaquina, plectina, Dsg1 e Dsg3.	IFD: IgG e C3 intercelular e C3 linear ao nível da zona da membrana basal. IFI: anticorpos IgG (subclasses: IgG1 > IgG2 > IgG4 > IgG3).
Pênfigo por IgA	Face, couro cabeludo, axilas, virilhas, tronco, parte proximal das extremidades e abdômen.	Subtipo dermatose pustular subcórnea (DPS): pústulas subcórneas, infiltrado perivascular com linfocitose, neutrófilos e eosinófilos.	Subtipo DPS: desmocolina 1.	Subtipo DPS: IFD: IgA intercelular na epiderme superior. IFI: anticorpos IgA (subclasse IgA1).
		Subtipo neutrofílico intraepidérmico (NI): pústulas suprabasais (cavidades intraepidérmicas com neutrófilos e escassas células acantolíticas, infiltrado perivascular com linfocitose, neutrófilos e eosinófilos.	Subtipo NI: proteína transmembranar desmossômica, Dsg1 e Dsg3.	Subtipo NI: IFD: IgA intercelular na epiderme inferior ou epiderme inferior e superior. IFI: anticorpos IgA (subclasse IgA1).
Penfigóide Bolhoso	Áreas de flexão.	Bolhas subepidérmicas com um componente inflamatório variável, rico em eosinófilos.	BPAG1 e BPAG2.	IFD demonstra depósito de IgG e C3 lineares ao nível da lâmina lúcida, podendo ainda revelar IgM, IgE e IgA. A IFI mostra anticorpos IgG (subclasses IgG4 > IgG1, IgG2).
Penfigóide Cicatricial	Gengivite descamativa, erosões orais, inflamação da conjuntiva e fibrose. As lesões cutâneas, quando presentes, são discretas e ocorrem na cabeça e parte superior do tronco.	Bolha subepidérmica, infiltrado linfocitocitário com um número considerável de eosinófilos, células mononucleares e alguns neutrófilos.	BPAG 1 e 2, integrina β4, laminina 5, M168 e colagénio tipo VII.	A IFD demonstra depósito de IgG e C3 lineares ao nível da lâmina lúcida, podendo ainda revelar IgA. A IFI mostra anticorpos IgG em menor frequência do que no PB (subclasses IgG1, IgG4 e IgA).
Penfigóide Gestacional	Pápulas e placas urticariformes periumbilicais que se espalham posteriormente pelo tronco e extremidades sob a forma de vesículas.	Bolhas subepidérmicas com um infiltrado inflamatório rico em eosinófilos.	Anticorpo PG, colagénio tipo VII.	A IFD é frequentemente negativa, mas pode mostrar deposição linear de C3 ao longo da zona da membrana basal e em aproximadamente 25% das doentes revela também deposição de IgG. IFI: anticorpos IgG (subclasse IgG1).

Artigo de Revisão

evidentes bolhas, esta pode realizar-se na pele adjacente a placas eritematosas ou urticariformes. A IFD tem uma sensibilidade de 80 a 95% e torna-se positiva mais precocemente do que a IFI. Esta última é efectuada no soro do doente e tem uma sensibilidade de 79 a 90%^{32,33}.

TRATAMENTO

Os **corticosteróides** sistémicos são a terapêutica de primeira linha nos pênfigos. A dose inicial de prednisolona oral é 1mg/kg por dia. Esta dose é mantida por 6 a 10 semanas, sendo depois reduzida 10mg cada 2 a 4 semanas. A maioria dos doentes entra em remissão ao fim de 4 a 12 semanas após início da terapêutica. Se não houver recaídas, idealmente o doente fará suspensão da corticoterapia; caso não seja possível, manterá a dose mínima para controlo da doença⁴¹.

No caso do PB, a prednisolona é também o agente sistémico oral mais frequentemente utilizado e, na maioria dos casos, a única terapêutica necessária. A melhoria clínica ocorre habitualmente entre 1 a 4 semanas após início do tratamento e é indicada pela cessação do aparecimento de lesões de novo. O PF é menos resistente ao tratamento do que o PV, pelo que a dose de prednisolona inicial instituída no primeiro pode ser mais baixa do que no segundo.

Alguns estudos mostram que tanto uma dose mais alta de prednisolona oral, como uma dose mais baixa, têm os mesmos resultados em termos de duração dos períodos de remissão e do número de recidivas nos primeiros 5 anos⁴². No entanto, um estudo prospectivo realizado para comparar a eficácia entre o tratamento instituído em dois grupos, um apenas com prednisolona oral e outro com um tratamento combinado, durante 3 semanas, com betametasona intravenosa em pulsos durante 4 dias e prednisolona oral nos intervalos, relacionou-se o segundo grupo com uma resolução mais rápida das lesões e aparecimento de menos efeitos laterais⁴³.

As complicações da corticoterapia oral surgem em consequência do seu uso prolongado ou da sua suspensão súbita. No primeiro caso podem surgir desequilíbrios hidro-eletrólíticos (manifestados por hipocalémia, edema e hipertensão), hiperglicemia, supressão do sistema imune, miopatias proximais, alterações do comportamento (insónia, ansiedade, alterações de humor, psicoses e ideação suicida), complicações oftalmológicas (cataratas) e osteoporose. Uma interrupção inadequada, por seu lado, pode levar a insuficiência adrenérgica

aguda, caracterizada por febre, mal-estar, mialgias, artralgias e, mais raramente, pseudotumor cerebral⁴¹.

A terapia por pulsos de corticosteróides consiste na administração de metilprednisolona na dose de 1mg por dia durante 1 a 3 horas por via intravenosa. Cada ciclo tem geralmente a duração de 3 dias consecutivos. Este esquema evita os efeitos laterais do uso crónico da corticoterapia⁴⁴ todavia está associado a outros, particularmente efeitos cardiovasculares (estão relatados até casos de morte súbita), o que justifica que seja imperativo fazer monitorização cardíaca contínua durante as infusões⁴⁵.

Os **agentes poupadores de corticosteróides** são habitualmente usados em combinação com os corticosteróides, para diminuir os seus efeitos laterais e aumentar a eficácia da terapêutica, podendo porém ser utilizados também em monoterapia. Entre eles temos fármacos imunossuppressores, como a azatioprina, o micofenolato de mofetil, a ciclofosfamida, a ciclosporina, e fármacos imunomoduladores, tais como o metotrexato, sais de ouro, tetraciclina, dapsona e inibidores doTNF- α . Salientam-se os três primeiros por serem os mais utilizados.

Chams-Davatchi *et al*, mostraram, em 2007, que a azatioprina era mais eficaz e requeria uma menor dose de corticoterapia associada para a remissão do PV em comparação ao micofenolato de mofetil e à ciclofosfamida⁴⁶. A sua dose habitual é 3 a 4 mg/kg por dia no PV e 2 a 3mg/kg por dia no PB⁴¹. Este fármaco é indicado em doentes mais jovens pela sua menor toxicidade, menor riscos de esterilidade e de malignidade. Quando monitorizada, a azatioprina é geralmente segura, porém tem efeitos adversos, tais como infeções oportunistas, carcinogénese, anafilaxia, efeitos hematológicos, gastrointestinais, teratogénicos e hepáticos. Estes tendem a ocorrer nos doentes com níveis de tiopurina metiltransferase mais baixos, com doses de azatioprina mais altas ou em uso concomitante com alopurinol².

Mais recentemente, o micofenolato de mofetil, em associação com a corticoterapia, foi descrito como sendo muito eficaz na remissão rápida e completa do PV⁴⁷ e como tendo uma maior margem de segurança comparativamente aos outros agentes poupadores de corticosteróides. Porém os efeitos laterais existem e incluem efeitos gastrointestinais, neurológicos e genitourinários, bem como infeções. A dose habitual de micofenolato de mofetil é 2 a 3mg/kg por dia^{2,41}.

A ciclofosfamida, apesar de ser eficaz no tratamento adjuvante de casos de PV e PF graves e refractários, requer uma monitorização mais apertada⁴⁸, estando descritos diversos efeitos adversos, nomeadamente gastrointestinais, cistite hemorrágica, carcinogénese e

Artigo de Revisão

esterilidade². A dose habitual é 2 a 3mg/kg por dia⁴¹.

A dapsona é a terapia de primeira linha no pêfingo por IgA, estando descrita como eficaz uma dose média de 100mg por dia⁴⁹. Todos os doentes tratados com este fármaco desenvolvem hemólise e meta-hemoglobinemia em certo grau, sendo estes efeitos dependentes da dose. Antes de se iniciar o tratamento com dapsona deve-se excluir a deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (assim como doença renal ou hepática significativa), uma vez que os doentes com deficiência desta enzima têm quantidades diminuídas de glutatona redutase nos seus eritrócitos e, sendo a glutatona responsável por reverter o dano oxidativo, são menos tolerantes ao stress oxidativo e têm ainda maior risco de hemólise².

Embora pouco utilizado, o metotrexato, em doses até 12.5mg por semana, mostrou ser eficaz em monoterapia em doentes com PB⁵⁰. De notar que este fármaco tem toxicidade hematológica e gastrointestinal e hepática, podendo provocar cirrose².

Agentes e técnicas terapêuticas mais recentes, que incluem as imunoglobulinas intravenosas, a imunoadsorção e o rituximab, podem ser usados como agentes de segunda linha, quando o tratamento convencional falha.

As **imunoglobulinas intravenosas (IVIG)** são uma opção terapêutica muito eficaz e com menos efeitos laterais, que está associada a um decréscimo nos níveis de autoanticorpos circulantes e a importante melhoria clínica. Os efeitos adversos podem, no entanto, ocorrer e incluem cefaleias, febre, arrepios, rubor, sintomas gastrointestinais, mialgias, hipotensão e taquicardia, pelo que este tratamento requer monitorização cardíaca durante a infusão. Os estudos mais recentes mostram que mais de 90% dos doentes respondem ao tratamento com IVIG, quer isolado quer em associação outros agentes imunossupressores⁵¹. O controlo da doença é alcançado ao fim de 4 a 6 meses de tratamento. A dose mais frequente é 2g/kg por cada ciclo, durante um período de 5 dias^{51,52}.

Tal como a IVIG, a **imunoadsorção** leva a uma rápida remoção dos autoanticorpos circulantes. Vários protocolos e sistema de imunoadsorção estão descritos. Ao utilizar um sistema reutilizável, por oposição aos sistemas descartáveis, é possível obter-se uma redução de 75% com apenas um procedimento e, após um ciclo de 3 dias consecutivos, uma redução de 95% nos níveis de autoanticorpos. Para obter resultados mais duradouros, a imunoadsorção é combinada com o tratamento imunossupressor convencional. Com este plano de tratamento, ao fim do primeiro mês, os níveis de autoanticorpos podem estar reduzidos em 80%, mantendo-se reduzidos até 90% ao fim de 6 meses e de um ano⁵³. O

tratamento consiste em uma fase de indução, que compreende um ciclo em 4 dias consecutivos, e posteriormente dois a quatro ciclos adicionais com intervalos de 4 semanas. A imunossupressão adjuvante é necessária, por exemplo com prednisolona e azatioprina ou prednisolona e micofenolato de mofetil⁵⁴. Os efeitos laterais descritos ocorrem em menos de 1% dos procedimentos e incluem infecções bacterianas, víricas e fúngicas, trombose venosa profunda e embolismo pulmonar⁵⁵.

O **rituximab** é um anticorpo monoclonal humanizado anti-CD20, que reduz o número e a função das células B, tendo sido originalmente utilizado para tratamento dos linfomas de células B⁵⁶. No caso dos pêfingos, estão descritos casos de remissão completa e parcial com o rituximab. Poucas semanas após o início da terapêutica deixam de aparecer lesões de novo, sendo o efeito máximo obtido após 3 a 4 meses⁵⁷. Ahmed *et al*, realizaram um tratamento em 11 doentes com uma infusão inicial de 375mg/m² uma vez por semana durante 3 semanas; na quarta semana foi administrada IVIG, na dose de 2g/kg. No segundo mês repetiram o mesmo ciclo. Nos meses 3, 4, 5 e 6 os doentes receberam apenas uma infusão única de rituximab e uma infusão de IVIG no início de cada mês. A remissão completa no final deste esquema foi alcançada em 9 dos 11 doentes, sem ocorrência de recidivas. Nenhum efeito lateral foi observado neste grupo de doentes⁵⁸, apesar disso, devido aos potenciais efeitos adversos graves que tem, nomeadamente infecções graves, trombose venosa profunda, hipogamaglobulinemia, neutropenia, pielonefrite e septicemia, o rituximab deve ser reservado para os casos mais graves^{57,59}. Tal como a imunoadsorção, o rituximab é quase sempre recomendado em tratamento combinado, quer com a corticoterapia quer com a própria imunoadsorção, o que diminui os efeitos laterais e promove uma vigorosa redução dos níveis de autoanticorpos⁵⁵.

Em relação ao PPN, a ressecção cirúrgica de neoplasias pode melhorar a clínica da doença, todavia doentes com neoplasias malignas podem ser resistentes a este tratamento. As lesões da mucosa são em geral mais refractárias à terapêutica, que frequentemente passa por corticoterapia sistémica na dose de 1 a 2mg/kg por dia. É de salientar que nestes doentes a remissão completa é rara^{60,61}.

PROGNÓSTICO

Como referido anteriormente, o prognóstico das doenças bolhosas autoimunes melhorou

Artigo de Revisão

significativamente nas últimas décadas, graças ao advento da corticoterapia.

O PV e PF são doenças potencialmente mortais na ausência de tratamento, que podem ter o mesmo curso clínico quando os doentes aderem a terapêutica⁶², embora o PV necessite de doses mais elevadas de imunossupressão para se obterem os mesmos resultados clínicos.

Um estudo, que definiu como mau prognóstico um longo período de tempo até controlo da doença, recidivas frequentes e períodos de remissão curtos, identificou apenas um factor de mau prognóstico: o envolvimento exclusivo da mucosa na apresentação⁶³. Um outro estudo retrospectivo com 199 doentes Coreanos não evidenciou melhoria no prognóstico com o tratamento combinado com corticoterapia e agentes poupadores de corticosteróides em relação ao tratamento com prednisolona isolado. A maioria dos doentes atingiu a remissão completa da doença ao fim de 10 anos de tratamento: 94% dos doentes com PV e 98% daqueles com PF⁶⁴. O mesmo estudo mostrou, porém, importante melhoria clínica com a administração de rituximab nos casos refractários à terapêutica convencional.

Relativamente ao PPN, lesões da pele semelhantes a eritema multiforme e histologia de necrose dos queratinócitos foram relacionados com pior prognóstico⁶⁵.

Relativamente ao PB, doentes mais velhos, que necessitam de uma maior dose oral de corticosteróides aquando da alta hospitalar e que têm níveis séricos de albumina mais baixos, têm maior risco de morte nos primeiros cinco anos após a hospitalização. Estes factores de prognóstico devem ser considerados no tratamento dos doentes com PB⁶⁶. Um estudo mais recente apresentou uma mortalidade no 1º ano de 11% em casos de PB recém-diagnosticados⁶⁷.

BIBLIOGRAFIA

1. Harman KE, Seed PT, Gratian MJ, et al. The severity of cutaneous and oral pemphigus is related to desmoglein 1 and 3 antibody levels. *Br J Dermatol*. 2001;144(4):775-80.
2. Goldsmith L, Karz S, Gilchrist B. *Dermatology in General Medicine*. New York: Mc Graw Hill; 2012.
3. Jamora MJ, Jiao D, Bystry JC. Antibodies to desmoglein 1 and 3, and the clinical phenotype of pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 2003;48(6):976-7.
4. Ramos-e-Silva M, Castro M. *Fundamentos da Dermatologia*. Rio de Janeiro: Atheneu; 2009.
5. Mascarenhas R, Fernandes B, Reis JP, Tellechea O, Figueiredo A. Pemphigus vulgaris with nail involvement presenting with vegetating and verrucous lesions. *Dermatol Online J*. 2003;9(5):14.
6. Baykal C, Azizlerli G, Thoma-Uszynski S, Hertl M. Pemphigus vulgaris localized to the nose and cheeks. *J Am Acad Dermatol*. 2002;47(6):875-80.
7. Metry DW, Hebert AA, Jordon RE. Nonendemic pemphigus foliaceus in children. *J Am Acad Dermatol*. 2002;46(3):419-22.
8. Kallel Sellami M, Ben Ayed M, Mouquet H, Drouot L, Zitouni M, Mokni M, et al. Anti-desmoglein 1 antibodies in Tunisian healthy subjects: arguments for the role of environmental factors in the occurrence of Tunisian pemphigus foliaceus. *Clin Exp Immunol*. 2004;137(1):195-200.
9. Amagai M, Matsuyoshi N, Wang ZH, Andl C, Stanley JR. Toxin in bullous impetigo and staphylococcal scalded-skin syndrome targets desmoglein 1. *Nat Med*. 2000;6(11):1275-7.
10. Alvarado-Flores E, Avalos-Diaz E, Diaz LA, Herrera-Esparza R. Anti-idiotypic antibodies neutralize in vivo the blistering effect of Pemphigus foliaceus IgG. *Scand J Immunol*. 2001;53(3):254-8.
11. Bagheri MM, Alagheband M, Memar OM, Eiler DB. Pemphigus foliaceus presenting as eruptive seborrheic keratosis and responding to oral gold treatment. *J Drugs Dermatol*. 2002;1(3):333-4.
12. Hinterhuber G, Drach J, Riedl E, Böhrer K, Ferenc P, Wolff K, et al. Paraneoplastic pemphigus in association with hepatocellular carcinoma. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49(3):538-40.
13. Niimi Y, Kawana S, Hashimoto T, Kusunoki T. Paraneoplastic pemphigus associated with uterine carcinoma. *J Am Acad Dermatol*. 2003;48(5 Suppl):S69-72.
14. Aessopos A, Grapsa A, Farmakis D, Sideris P, Politou M, Paikos S, et al. Oral paraneoplastic pemphigus associated with renal malignancy. *Acta Dermato-Venereol*. 2003;83(1):72-3.
15. Palleschi GM, Giomi B. Herpetiformis pemphigus and lung carcinoma: a case of paraneoplastic pemphigus. *Acta Dermato-Venereol*. 2002;82(4):304-5.
16. Ohyama M, Amagai M, Hashimoto T, Nousari HC, Anhalt GJ, Nishikawa T. Clinical phenotype and anti-desmoglein autoantibody profile in paraneoplastic pemphigus. *J Am Acad Dermatol*. 2001;44(4):593-8.
17. Nguyen VT, Ndoye A, Bassler KD, Shultz LD, Shields MC, Ruben BS, et al. Classification, clinical manifestations, and immunopathological

Artigo de Revisão

- mechanisms of the epithelial variant of paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome: a reappraisal of paraneoplastic pemphigus. *Archives Dermatol.* 2001;137(2):193-206.
18. Nousari HC, Deterding R, Wojtczak H, Aho S, Uitto J, Hashimoto T, et al. The mechanism of respiratory failure in paraneoplastic pemphigus. *New Eng J Med.* 1999;340(18):1406-10.
 19. Karpati S, Amagai M, Liu WL, Dmochowski M, Hashimoto T, Horváth A. Identification of desmoglein 1 as autoantigen in a patient with intraepidermal neutrophilic IgA dermatosis type of IgA pemphigus. *Exp Dermatol.* 2000;9(3):224-8.
 20. Hashimoto T, Komai A, Futei Y, Nishikawa T, Amagai M. Detection of IgA autoantibodies to desmogleins by an enzyme-linked immunosorbent assay: the presence of new minor subtypes of IgA pemphigus. *Arch Dermatol.* 2001;137(6):735-8.
 21. Ishii N, Ishida-Yamamoto A, Hashimoto T. Immunolocalization of target autoantigens in IgA pemphigus. *Clin Exp Dermatol.* 2004;29(1):62-6.
 22. Kishimoto K, Iwatsuki K, Akiba H, Motoki Y, Kaneko F. Subcorneal pustular dermatosis-type IgA pemphigus induced by thiol drugs. *Eur J Dermatol.* 2001;11(1):41-4.
 23. Niimi Y, Kawana S, Kusunoki T. IgA pemphigus: a case report and its characteristic clinical features compared with subcorneal pustular dermatosis. *J Am Acad Dermatol.* 2000;43(3):546-9.
 24. Hofmann S, Thoma-Uszynski S, Hunziker T, Bernard P, Koebnick C, Stauber A, et al. Severity and phenotype of bullous pemphigoid relate to autoantibody profile against the NH₂- and COOH-terminal regions of the BP180 ectodomain. *J Invest Dermatol.* 2002;119(5):1065-73.
 25. Dimson OG, Giudice GJ, Fu CL, Van den Bergh F, Warren SJ, Janson MM, et al. Identification of a potential effector function for IgE autoantibodies in the organ-specific autoimmune disease bullous pemphigoid. *J Invest Dermatol.* 2003;120(5):784-8.
 26. Setterfield J, Shirlaw PJ, Bhogal BS, Tilling K, Challacombe SJ, Black MM. Cicatricial pemphigoid: serial titres of circulating IgG and IgA antibasement membrane antibodies correlate with disease activity. *Br J Dermatol.* 1999;140(4):645-50.
 27. Leverkus M, Bhol K, Hirako Y, Pas H, Sitaru C, Baier G, et al. Cicatricial pemphigoid with circulating autoantibodies to beta4 integrin, bullous pemphigoid 180 and bullous pemphigoid 230. *Br J Dermatol.* 2001;145(6):998-1004.
 28. Egan CA, Lazarova Z, Darling TN, Yee C, Yancey KB. Anti-epiligrin cicatricial pemphigoid: clinical findings, immunopathogenesis, and significant associations. *Medicine.* 2003;82(3):177-86.
 29. Fabbri P, Caproni M, Berti S, Bianchi B, Amato L, De Pittà O, et al. The role of T lymphocytes and cytokines in the pathogenesis of pemphigoid gestationis. *Br J Dermatol.* 2003;148(6):1141-8.
 30. Amato L, Mei S, Gallerani I, Moretti S, Fabbri P. A case of chronic herpes gestationis: persistent disease or conversion to bullous pemphigoid? *J Am Acad Dermatol.* 2003;49(2):302-7.
 31. James KA, Culton DA, Diaz LA. Diagnosis and clinical features of pemphigus foliaceus. *Dermatol Clin.* 2011;29(3):405-12, viii.
 32. Harrist TJ, Mihm MC. Cutaneous immunopathology. The diagnostic use of direct and indirect immunofluorescence techniques in dermatologic disease. *Hum Pathol.* 1979;10(6):625-53.
 33. Judd KP, Lever WF. Correlation of antibodies in skin and serum with disease severity in pemphigus. *Arch Dermatol.* 1979;115(4):428-32.
 34. Miziara ID, Sperandio F, Bohadana SC, Braga N, Romano FR, Miniti A. Cicatricial pemphigoid: report of five cases. *Ear Nose Throat J.* 2002;81(7):442-8.
 35. Wang X, Bregegere F, Frusic-Zlotkin M, Feinmesser M, Michel B, Milner Y. Possible apoptotic mechanism in epidermal cell acantholysis induced by pemphigus vulgaris autoimmunoglobulins. *Apoptosis.* 2004;9(2):131-43.
 36. Mutasim DF, Adams BB. Immunofluorescence in dermatology. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45(6):803-22; quiz 22-4.
 37. Rodriguez J, Bystryk JC. Pemphigus foliaceus associated with absence of intercellular antigens in lower layers of epidermis. *Arch Dermatol.* 1977;113(12):1696-9.
 38. Nikolskaia OV, Nousari CH, Anhalt GJ. Paraneoplastic pemphigus in association with Castleman's disease. *Br J Dermatol.* 2003;149(6):1143-51.
 39. Hashimoto T, Yasumoto S, Nagata Y, Okamoto T, Fujita S. Clinical, histopathological and immunological distinction in two cases of IgA pemphigus. *Clin Exp Dermatol.* 2002;27(8):636-40.
 40. Gniadecki R, Bygum A, Clemmensen O, Svejgaard E, Ullman S. IgA pemphigus: the first two Scandinavian cases. *Acta Dermato-Cenereol.* 2002;82(6):441-5.
 41. Mutasim DF. Management of autoimmune bullous diseases: pharmacology and therapeutics. *J Am Acad Dermatol.* 2004;51(6):859-77; quiz 78-80.
 42. Ratnam KV, Phay KL, Tan CK. Pemphigus therapy

Artigo de Revisão

- with oral prednisolone regimens. A 5-year study. *Int J Dermatol.* 1990;29(5):363-7.
43. Femiano F, Gombos F, Scully C. Pemphigus vulgaris with oral involvement: evaluation of two different systemic corticosteroid therapeutic protocols. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2002;16(4):353-6.
 44. Fellner MJ, Sapadin AN. Current therapy of pemphigus vulgaris. *Mount Sinai J Med.* 2001; 68(4-5):268-78.
 45. White KP, Driscoll MS, Rothe MJ, Grant-Kels JM. Severe adverse cardiovascular effects of pulse steroid therapy: is continuous cardiac monitoring necessary? *J Am Acad Dermatol.* 1994; 30(5 Pt 1):768-73.
 46. Chams-Davatchi C, Esmaili N, Daneshpazhoo M, Valikhani M, Balighi K, Hallaji Z, et al. Randomized controlled open-label trial of four treatment regimens for pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 2007;57(4):622-8.
 47. Strowd LC, Taylor SL, Jorizzo JL, Namazi MR. Therapeutic ladder for pemphigus vulgaris: emphasis on achieving complete remission. *J Am Acad Dermatol.* 2011;64(3):490-4.
 48. Cummins DL, Mimouni D, Anhalt GJ, Nousari CH. Oral cyclophosphamide for treatment of pemphigus vulgaris and foliaceus. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49(2):276-80.
 49. Wallach D. Intraepidermal IgA pustulosis. *J Am Acad Dermatol.* 1992;27(6 Pt 1):993-1000.
 50. Heilborn JD, Stahle-Backdahl M, Albertioni F, Vasilaki I, Peterson C, Stephansson E. Low-dose oral pulse methotrexate as monotherapy in elderly patients with bullous pemphigoid. *J Am Acad Dermatol.* 1999;40(5 Pt 1):741-9.
 51. Gurcan HM, Jeph S, Ahmed AR. Intravenous immunoglobulin therapy in autoimmune mucocutaneous blistering diseases: a review of the evidence for its efficacy and safety. *Am J Clin Dermatol.* 2010;11(5):315-26.
 52. Ishii N, Hashimoto T, Zillikens D, Ludwig RJ. High-dose intravenous immunoglobulin (IVIg) therapy in autoimmune skin blistering diseases. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2010;38(2-3):186-95.
 53. Schmidt E, Zillikens D. Immunoabsorption in dermatology. *Arch Dermatol Res.* 2010;302(4):241-53.
 54. Meyersburg D, Schmidt E, Kasperkiewicz M, Zillikens D. Immunoabsorption in dermatology. *Ther Apher Dial.* 2012;16(4):311-20.
 55. Shimanovich I, Nitschke M, Rose C, Grabbe J, Zillikens D. Treatment of severe pemphigus with protein A immunoabsorption, rituximab and intravenous immunoglobulins. *Br J Dermatol.* 2008;158(2):382-8.
 56. Hertl M, Zillikens D, Borradori L, Bruckner-Tuderman L, Burckhard H, Eming R, et al. Recommendations for the use of rituximab (anti-CD20 antibody) in the treatment of autoimmune bullous skin diseases. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2008;6(5):366-73.
 57. Joly P, Mouquet H, Roujeau JC, D'Incan M, Gilbert D, Jacquot S, et al. A single cycle of rituximab for the treatment of severe pemphigus. *New Engl J Med.* 2007;357(6):545-52.
 58. Ahmed AR, Spigelman Z, Cavacini LA, Posner MR. Treatment of pemphigus vulgaris with rituximab and intravenous immune globulin. *New Engl J Med.* 2006;355(17):1772-9.
 59. Schmidt E, Goebeler M, Zillikens D. Rituximab in severe pemphigus. *Ann N Y Acad Sci.* 2009;1173:683-91.
 60. Anhalt GJ. Paraneoplastic pemphigus. *Adv Dermatol.* 1997;12:77-96; discussion 7.
 61. Dega H, Laporte JL, Joly P, Gabarre J, André C, Delpech A, et al. Paraneoplastic pemphigus associated with Hodgkin's disease. *British J Dermatol.* 1998;138(1):196-8.
 62. Zaraa I, Mokni M, Hsairi M, Boubaker S, Sellami M, Zitouni M, et al. Pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus: similar prognosis? *Int J Dermatol.* 2007;46(9):923-6.
 63. Khaled A, Taazayet SB, Ben Alaya N, Souissi A, Zeglouli F, Kaffel N, et al. The course and prognosis of pemphigus in 47 Tunisian patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27(1):81-5.
 64. Kim MR, Kim HC, Kim SC. Long-term prognosis of pemphigus in Korea: retrospective analysis of 199 patients. *Dermatology.* 2011;223(2):182-8.
 65. Leger S, Picard D, Ingen-Housz-Oro S, Arnault JP, Aubin F, Carsuzaa F, et al. Prognostic factors of paraneoplastic pemphigus. *Arch Dermatol.* 2012;148(10):1165-72.
 66. Rzany B, Partscht K, Jung M, Kippes W, Mecking D, Baima B, et al. Risk factors for lethal outcome in patients with bullous pemphigoid: low serum albumin level, high dosage of glucocorticosteroids, and old age. *Arch Dermatol.* 2002;138(7):903-8.
 67. Colbert RL, Allen DM, Eastwood D, Fairley JA. Mortality rate of bullous pemphigoid in a US medical center. *J Invest Dermatol.* 2004;122(5):1091-5.

GRANULOMA FACIAL – REVISÃO CLÍNICO-PATOLÓGICA

João Alves¹, Elvira Bártolo²

¹Interno do 3.º ano da Formação Específica em Dermatovenereologia/Resident Dermatology and Venereology

²Chefe de Serviço de Dermatovenereologia/Consultant Chief Dermatology and Venereology

Serviço de Dermatovenereologia, Hospital Garcia de Orta, Almada, Portugal

RESUMO – Introdução: O granuloma facial é uma doença rara cujas características clínicas e histopatológicas têm sido apenas descritas em casos isolados ou séries limitadas. **Material e métodos:** Realizou-se estudo retrospectivo dos doentes com granuloma facial diagnosticados no Serviço de Dermatovenereologia do Hospital Garcia de Orta, entre 2001 e 2012. Foram estudados dados demográficos, clínicos e histopatológicos, procedendo-se ainda a revisão da literatura. **Resultados:** No período estudado foram diagnosticados 7 casos de granuloma facial, 5 em mulheres e 2 em homens. A idade média foi de 56 anos. Cinco tinham uma única lesão enquanto 2 tinham múltiplas lesões, todas localizadas na face. Em 6 casos constata-se a presença de uma zona de Grenz. O infiltrado inflamatório era misto, predominantemente linfocitário (6 casos) e estendia-se até à derme reticular (4 casos). A presença de leucocitoclasia, ectasia vascular e necrose fibrinóide foi detectada em 6, 5 e 4 casos, respectivamente. Fibrose, hemosiderina e eritrócitos extravasados foram encontrados em 3, 2 e 1 caso, respectivamente. **Conclusões:** Os resultados obtidos suportam a maioria dos dados publicados até à data. Ao contrário do descrito, o granuloma facial foi mais frequente em mulheres. A caracterização pormenorizada desta doença é importante para permitir o seu reconhecimento clínico e histopatológico, facilitando consideravelmente o diagnóstico diferencial com outras dermatoses mais frequentes.

PALAVRAS-CHAVE – Granuloma facial; Eosinófilos; Vasculite.

GRANULOMA FACIALE – A CLINICOPATHOLOGICAL REVIEW

ABSTRACT – Introduction: Granuloma faciale is an uncommon disease. Clinical and histopathological features have been described only in case reports or small series. **Material and methods:** A retrospective study from 2001 to 2012 of patients with granuloma faciale diagnosed at the Department of Dermatology of Garcia de Orta Hospital was performed. The demographic, clinical and histopathological features were evaluated and a review of the literature was performed. **Results:** During this period, seven granuloma faciale were diagnosed in 5 women and 2 men. The mean age was 56 years. Five patients had a single lesion while 2 had multiple lesions, all of them located on the face. In 6 cases a Grenz zone was identified. The inflammatory infiltrate was mixed, predominantly lymphocytic (6 cases), and extended to the reticular dermis (4 cases). Leukocytoclasia, vascular ectasia and fibrinoid necrosis were detected in 6, 5 and 4 cases, respectively. Fibrosis, hemosiderin and extravasated erythrocytes were found in 3, 2 and 1 patients, respectively. **Conclusions:** The obtained results support most of the published data. Unlike to the literature, granuloma faciale was more common in women. The detailed characterization of this disease is important to its clinical and histopathological recognition, facilitating the differential diagnosis with other more common dermatoses.

KEY-WORDS – Granuloma; Face; Facial dermatoses.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.
No conflicts of interest.

Suporte financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.
No sponsorship or scholarship granted.

Direito à privacidade e consentimento escrito / Privacy policy and informed consent: Os autores declaram que pediram consentimento ao doente para usar as imagens no artigo. The authors declare that the patient gave written informed consent for the use of its photos in this article.

Recebido/Received - Março/March 2013; Aceite/Accepted – Abril/April 2013

Por decisão dos autores, este artigo não foi redigido de acordo com os termos do novo Acordo Ortográfico.

Artigo Original

Correspondência:

Dr. João Alves
Serviço de Dermatovenereologia
Hospital Garcia de Orta, Almada
Av. Torrado da Silva
2801-951, Almada, Portugal
E-mail: alves.joaovitor@gmail.com

INTRODUÇÃO

O granuloma facial é uma doença rara de etiologia desconhecida, caracterizada pela presença de nódulos ou placas eritematosas na face, de evolução progressiva e crónica¹⁻³. Em relação à etiopatogenia os dados até hoje revelados apontam para uma vasculite crónica onde os eosinófilos e linfócitos têm importante papel³. Pela raridade da patologia as características clínicas e histológicas foram apenas descritas em casos clínicos isolados ou em séries limitadas, sendo o diagnóstico, ainda hoje, um desafio para o dermatologista e para o dermatopatologista⁴.

O objectivo deste estudo consistiu em analisar as características clínicas e histológicas de todos os doentes com granuloma facial diagnosticados no nosso Serviço entre 2001 e 2012, ajudando ao seu reconhecimento clínico e histopatológico.

MATERIAL E MÉTODOS

Realizou-se estudo retrospectivo com recurso aos processos clínicos, base iconográfica e exames histológicos dos granulomas faciais diagnosticados no nosso Serviço entre 2001 e 2012. Foram estudados dados demográfico-clínicos (idade, sexo, número de lesões,

localização e diagnóstico clínico) e histológicos (características do infiltrado inflamatório, presença de zona de grenz, necrose fibrinóide, leucocitoclasia, ectasia vascular, eritrócitos extravasados, deposição de hemossiderina e fibrose). Procedeu-se ainda a revisão da literatura.

RESULTADOS

Entre 2001 e 2012 foram diagnosticados no Serviço de Dermatovenereologia do Hospital Garcia de Orta 7 casos de granuloma facial (Tabela 1). Cinco eram mulheres (71%) e 2 homens (29%). A idade média foi de 56 anos. O mais novo tinha 31 e o mais velho 79 anos. Cinco (71%) tinham uma única lesão enquanto 2 (29%) tinham múltiplas lesões. Todas se localizaram na face. Dos doentes com uma única lesão, 3 localizavam-se nas regiões malaras (Fig. 1), 1 no nariz e 1 na região temporal (Fig. 2). Dos doentes com múltiplas lesões, um homem tinha 3 lesões na região frontal, malar e pavilhão auricular, enquanto que uma mulher tinha 3 lesões na região malar. Os diagnósticos clínicos suspeitos foram sarcoidose (2), lúpus discóide crónico (2), rosácea (1), eczema (1) e reacção a picada de artrópode.

As características histopatológicas estudadas estão descritas na tabela 2 e ilustradas nas figuras 3 e 4.

Tabela 1 - Características demográficas e clínicas dos doentes com diagnóstico de granuloma facial

DOENTE	SEXO	IDADE	NÚMERO DE LESÕES	LOCALIZAÇÃO	SUSPEITA CLÍNICA
1	F	54	1	Malar	Rosácea
2	M	55	3	Malar, fronte, pav auricular	Sarcoidose
3	M	79	1	Nariz	Reacção a picada
4	F	47	1	Temporal	Eczema
5	F	54	3	Malar	Lúpus discóide
6	F	31	1	Malar	Sarcoidose
7	F	69	1	Malar	Lúpus discóide



Fig 1 - Placa eritematosa, relativamente bem delimitada, localizada na região malar no doente n.º2.



Fig 2 - Placa eritematosa, bem delimitada, com bordos elevados, localizada na região temporal na doente n.º4.

Tabela 2 - Características histopatológicas dos granulomas faciais diagnosticados

N.º DOENTE HISTOLOGIA		1	2	3	4	5	6	7
Infiltrado	Profundidade	Derme reticular	Derme papilar	Derme reticular	Derme reticular	Derme reticular	Derme papilar	Derme reticular
	Densidade	Escasso	Denso	Denso	Denso	Denso	Escasso	Escasso
	Distribuição	Peri-vascular	Difuso	Peri-vascular	Difuso	Peri-vascular	Peri-vascular	Peri-vascular
	Eosinófilos	+	+	++	+++	+	+	+
	Neutrófilos	++	+	++	+	+	+	+
	Linfócitos	+	+++	+++	+++	+++	+++	+
	Macrófagos	-	++	+	-	+	-	-
	Plasmócitos	-	-	+	+	-	+	-
Zona de Grenz		+	+	+	+	+	+	-
Ectasia vascular		+	+	+	-	-	+	+
Leucocitoclasia		+	+	+	+	+	+	-
Necrose fibrinóide		-	+	+	-	+	+	-
Eritrócitos extravazados		-	-	+	-	-	-	-
Hemossiderina		-	+	+	-	-	-	-
Fibrose		-	+	+	-	+	-	-

Artigo Original

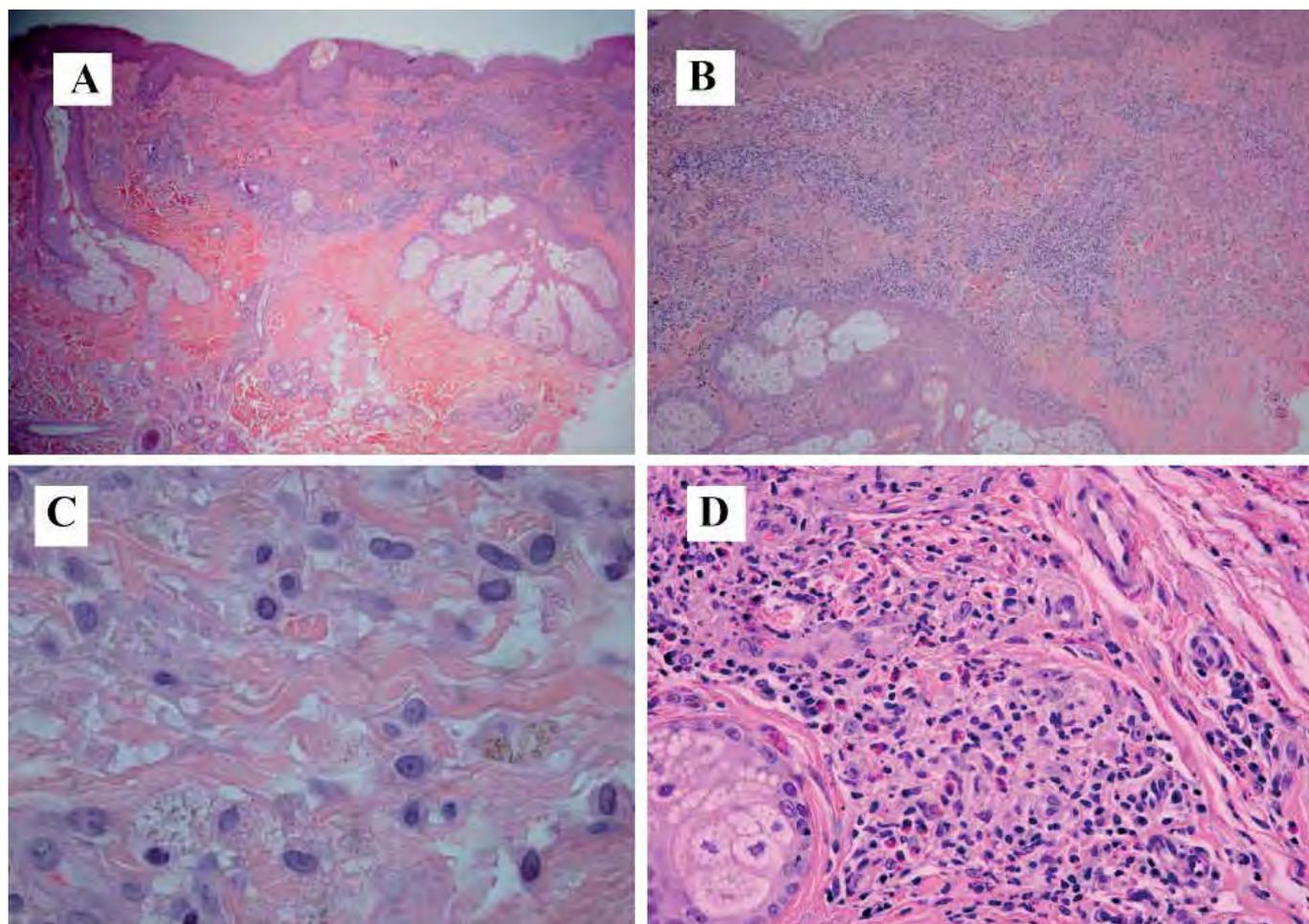


Fig 3 - Aspectos histopatológicos do infiltrado inflamatório. A) e B) Infiltrado dérmico, misto, denso e difuso, separado da epiderme por uma zona de Grenz (H&E, 40x); C) Infiltrado inflamatório composto essencialmente por macrófagos. Deposição de hemossiderina (H&E, 400x); D) Infiltrado constituído por linfócitos, eosinófilos e neutrófilos (H&E, 100x).

Em 6 dos 7 casos (85,7%) constatava-se a presença de uma zona de Grenz. O infiltrado inflamatório dispunha-se principalmente em redor dos vasos (71%) e estendia-se predominantemente até à derme reticular (57%), e em 43% dos casos atingia apenas a derme papilar. Em nenhum caso o infiltrado atingiu a hipoderme. Este era denso em 4 casos e escasso em 3, sendo constituído por vários tipos de células. Na maioria dos casos (86%) era predominantemente linfocitário, mas num caso predominaram os neutrófilos. Em 71% das amostras verificava-se ectasia vascular. Em 6 dos 7 casos constatou-se leucocitoclasia e, em 4 casos, necrose fibrinóide. A presença de eritrócitos extravasados foi apenas detectada numa amostra. A deposição de hemossiderina foi evidente em 2 casos (29%). Quarenta e três por cento das amostras demonstravam fibrose, predominantemente perivascular.

DISCUSSÃO

O granuloma facial foi descrito pela primeira vez como granuloma eosinofílico facial por Lever em 1950⁵. Apesar das suas características clínicas e histopatológicas serem conhecidas por dermatologistas e dermatopatologistas, a descrição e pormenorização tem sido apenas referida em casos clínicos isolados ou em pequenas séries⁴.

O granuloma facial é uma doença mais frequente em indivíduos de meia-idade, predominando ligeiramente no sexo masculino, podendo ocorrer também em crianças^{1,2}. Trata-se duma patologia crónica, alternando períodos de remissão com recidivas². Clinicamente pode manifestar-se como nódulos ou placas eritematosas, vermelhas ou vermelho-acastanhadas,

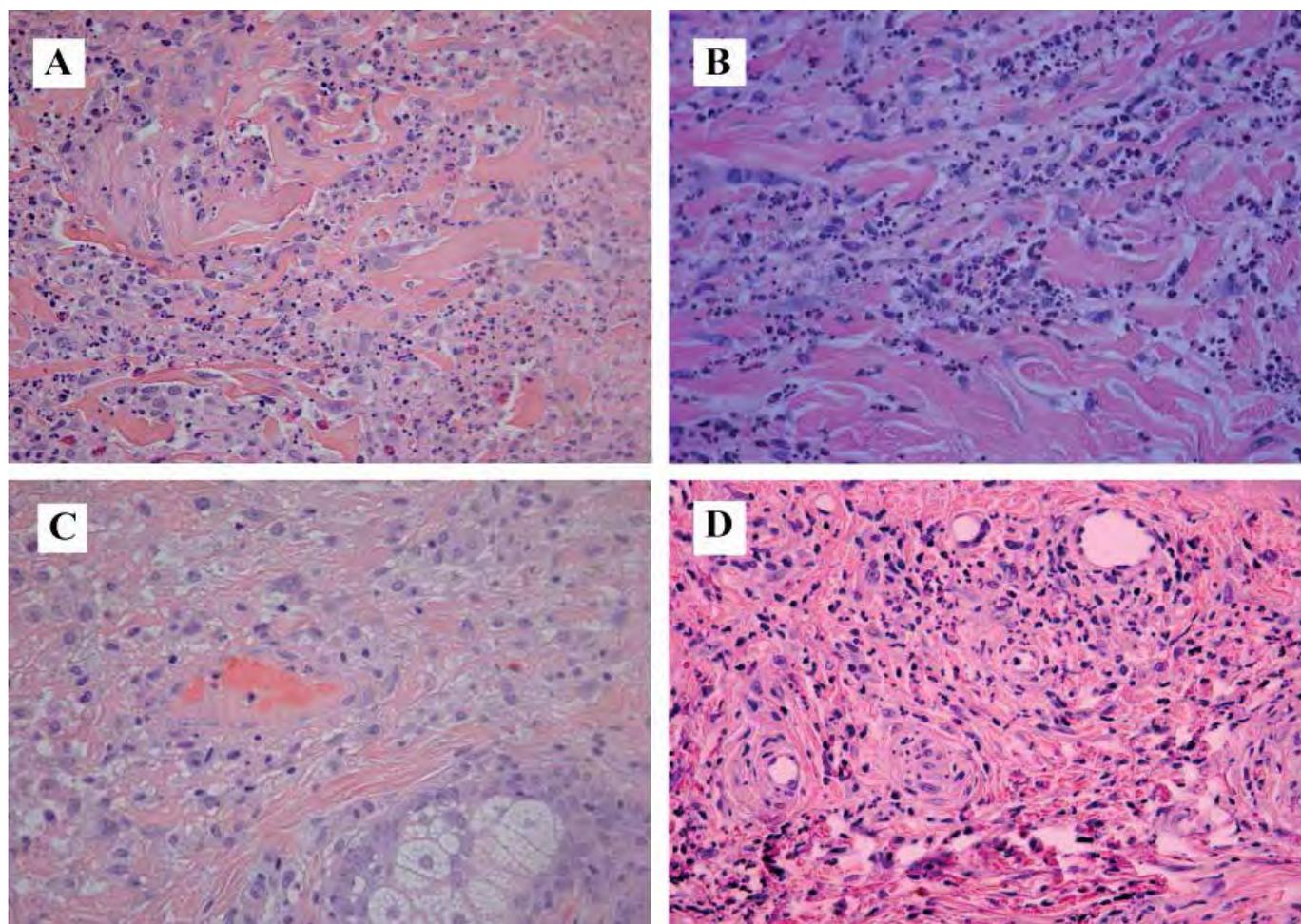


Fig 4 - Alterações histopatológicas associadas ao granuloma facial. A), B) Infiltrado inflamatório constituído por neutrófilos, eosinófilos e linfócitos, com leucocitoclasia (H&E, 100x); C) Necrose fibrinóide (H&E, 100x); D) Infiltrado inflamatório com ectasia vascular (H&E, 100x).

bem delimitadas, localizadas caracteristicamente na face^{1-3,6}. Em regra a superfície é rugosa, sendo possível evidenciar ostium foliculares dilatados e pequenas telangiectasias (Figs. 1 e 2). Podem ser únicas ou múltiplas, ocorrendo com mais frequência no nariz, regiões malares, fronte e pavilhões auriculares, podendo eventualmente associarem-se lesões extrafaciais. Dentro destas, as mais frequentes são no tronco, couro cabeludo e membros superiores^{1,6,7}. Em geral as lesões faciais coexistem ou precedem o desenvolvimento das lesões extrafaciais³. A dermatose é frequentemente assintomática, mas pode associar-se a prurido ligeiro². A única manifestação extracutânea que tem sido associada ao granuloma facial é a denominada fibrose angiocêntrica eosinofílica que se caracteriza pelo desenvolvimento de lesões granuloma facial-like na mucosa oral e vias

aéreas superiores. A sua presença deve ser suspeitada caso um doente com granuloma facial conhecido tenha sinais ou sintomas respiratórios ou sinusais. Nenhuma outra associação sistémica foi comprovada e os exames laboratoriais são na maioria das vezes normais, podendo, eventualmente, detectar-se apenas eosinofilia³. O diagnóstico clínico do granuloma facial é difícil, sendo muitas vezes confundido com outras dermatoses benignas ou malignas, nomeadamente lupus discóide, sarcoidose, reacção a picada de artrópode, carcinoma basocelular ou linfoma^{1,2,8}. O exame histopatológico é fundamental para o diagnóstico definitivo.

A etiopatogenia é desconhecida, mas é considerado por muitos autores como uma vasculite crónica, mediada por imunocomplexos^{2,3}. Os dados que apoiam esta hipótese são a presença frequente de vasculite na

Artigo Original

histologia, por vezes associada a necrose fibrinóide, a deposição granular de IgG e complemento ao longo da junção dermo-epidérmica, em redor dos folículos pilosos e no interior das paredes dos vasos na imuno-fluorescência, a presença de eritrócitos extravasados e a deposição de hemossiderina na histopatologia^{1,3}. É reconhecido um importante papel do infiltrado linfocitário no desenvolvimento das lesões, provavelmente induzido por mecanismos dependentes do INF- γ ². Como a maioria das lesões cutâneas surge em áreas fotoexpostas foi também, inicialmente, atribuída importância ao dano actínico no desenvolvimento desta patologia. Porém, este dado não explica o aparecimento de lesões extrafaciais, sendo, por isso, uma teoria menos defendida³.

Na nossa série verificou-se predomínio do sexo feminino, ao contrário do descrito na literatura. A dermatose atingiu apenas a face, não se constatando lesões extra-faciais. Dois doentes (n.º 2 e 5) tinham múltiplas lesões. Em nenhum caso a suspeita clínica foi de granuloma facial, confirmando a dificuldade do diagnóstico clínico.

O tratamento é difícil e as recorrências frequentes, mesmo após excisão cirúrgica^{2,3}. Diversos tratamentos foram propostos com resultados contraditórios. Corticóides tópicos ou intralesionais, dermoabrasão, laserterapia, electrocirurgia e crioterapia são os mais utilizados. Estão ainda descritos sucessos terapêuticos com corticóides sistémicos, dapsona, clofazimina, anti-palúdicos e PUVA terapia¹⁻³.

As características histopatológicas do granuloma facial estão extensamente descritas, embora a frequência relativa de cada alteração histológica tenha sido pouco estudada^{3,4}. Não existem critérios de diagnóstico histopatológicos bem definidos, embora algumas alterações histológicas, como a presença de eosinófilos no infiltrado inflamatório, têm sido admitidas como relativamente específicas, sendo usadas muitas vezes na prática clínica como ferramenta útil para o diagnóstico histológico¹. Classicamente, o granuloma facial caracteriza-se pela presença de um infiltrado inflamatório denso (Fig. 3), nodular, ocupando a região média da derme, podendo atingir a derme profunda e hipoderme. Tipicamente poupa a derme superficial e folículos pilosos, formando a denominada zona de Grenz. Por vezes o infiltrado é escasso e tende a concentrar-se nas regiões perivasculares. É polimorfo, composto por grande número de eosinófilos e neutrófilos, por vezes com leucocitoclasia (Fig. 4), em associação com plasmócitos, mastócitos, macrófagos e linfócitos. Por vezes identifica-se aumento do número dos vasos sanguíneos dérmicos, que se

encontram dilatados (Fig. 4d), com endotélio proeminente e com parede vascular infiltrada por eosinófilos, neutrófilos e depósitos de fibrina. A necrose fibrinóide (Fig. 4c) e a extravasão eritrocitária são também alterações associadas. Lesões mais antigas poderão ainda revelar fibrose e deposição de hemossiderina (Fig. 3c)^{1-3,7}. As alterações histopatológicas relacionam-se com o tempo de evolução das lesões, podendo encontrar-se vasculite, necrose fibrinóide e infiltração neutrofilica e eosinofílica em lesões recentes e infiltrado linfo-histiocitário e fibrose nas lesões antigas^{1,3}. Nos estadios avançados o diagnóstico diferencial com eritema *elevatum diutinum* pode ser ainda mais difícil². Outros diagnósticos diferenciais incluem a hiperplasia angiolinfóide com eosinofilia e o tumor miofibroblástico inflamatório cutâneo. A primeira é morfológicamente distinta do granuloma facial, sendo característica a proliferação de vasos com endotélio proeminente. No tumor miofibroblástico, ao contrário do granuloma facial, é possível identificar proliferação miofibroblástica^{2,3}. As lesões de eritema *elevatum diutinum* tendem a concentrar-se nas superfícies extensoras dos membros e, histologicamente, têm maior número de neutrófilos e fibrose, com menor número de eosinófilos. A zona de Grenz é também menos definida. A presença da zona de Grenz e infiltrado inflamatório misto permite o diagnóstico diferencial com dermatoses neutrofilicas, vasculite leucocitoclásica e reacção a picada de artrópode².

Na nossa série a presença da zona de Grenz e leucocitoclasia foram as alterações histopatológicas mais encontradas. A ectasia vascular e a necrose fibrinóide foram identificadas em mais de metade das amostras. A presença de fibrose, deposição de hemossiderina e eritrócitos extravasados foram os achados menos frequentes. O infiltrado inflamatório encontrado, à semelhança do descrito na literatura, é polimorfo, composto por uma mistura variável de linfócitos, eosinófilos, neutrófilos, macrófagos e plasmócitos. Localizou-se predominantemente na derme papilar e reticular, sem atingir a hipoderme, disposto maioritariamente em redor dos vasos sanguíneos. Os linfócitos foram o tipo celular maioritário (6 dos 7 casos), e em todas as amostras foram ainda identificados eosinófilos e neutrófilos.

CONCLUSÕES

O granuloma facial é uma doença rara, de difícil reconhecimento clínico e de etiopatogenia desconhecida. Entre 2001 e 2012 foram diagnosticados 7 casos na nossa Instituição. A caracterização clínica e histológica

pormenorizada desta dermatose é fundamental para permitir o reconhecimento clínico e identificação histopatológica, facilitando consideravelmente o diagnóstico diferencial com outras patologias mais frequentes, muitas vezes confundidas com a mesma.

BIBLIOGRAFIA

1. Ortonne N, Wechsler J, Bagot M, Grosshans E, Cribier B. Granuloma faciale: a clinicopathologic study of 66 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2005; 53:1002-9.
2. Calonje E, Brenn T, Lazar A, Mckee P. Granuloma faciale. *In: McKee P, Calonje E, Granter S, editors McKee's Pathology of the Skin with clinical correlations.* Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012.p. 681-684.
3. Marcoval J, Moreno A, Peyr J. Granuloma faciale: a clinicopathological study of 11 cases. *J Am Acad Dermatol.* 2004; 51:269-73.
4. LeBoit PE. Granuloma faciale. A diagnosis deserving dignity. *Am J Dermatopathol.* 2002; 24:440-3.
5. Lever WF, Lane CG, Dowling JG, Spangler AS. Eosinophilic granuloma of the skin. Report of three cases. *Arch Derm Syphil.* 1948; 58:430-8.
6. De D, Kanwar AJ, Radotra BD, Gupta S. Extrafacial granuloma faciale: report of a case. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007; 21:1284-6.
7. Khaled A, Jones M, Zermani R, Fazaa B, Baccouche K, Ben Jilani S, et al. Granuloma faciale. *Pathologica.* 2007; 99:306-8.
8. Kamalpour L, Gammon B, Larsen F, Cashman R, Cockerell C. A finding of granuloma faciale associated with basal cell carcinoma. *J Cutan Pathol.* 2009; 36:1103-4.

INOVAÇÃO

PESQUISA L'ORÉAL

VICHY
LABORATOIRES

DERCOS NEOGENIC

Cuidado de "Renascimento" capilar



UM **NOVO** CONHECIMENTO

Os cientistas da pesquisa L'Oréal descobriram recentemente como despertar os bulbos em fase de inatividade, actuando no ambiente das células estaminais.

[STEMOXYDINE A 5%]

MOLÉCULA PATENTEADA

1ª molécula para favorecer o bom funcionamento das células estaminais, na origem de novos cabelos. Desperta os bulbos em fase de inatividade.

EFICÁCIA

+1700

NOVOS CABELOS EM 90 DIAS*

FÓRMULA NÃO COLANTE • ADAPTADO AO COURO CABELUDO SENSÍVEL
HIPOALERGÉNICO** • APLICAÇÃO COM CÂNULA DE MASSAGEM
Disponível em embalagens de 14 e 28 monodoses

*Estudo clínico realizado vs placebo em 101 indivíduos - valor médio para uma cabeleira alopecica

** Formulado para minimizar os riscos de alergia

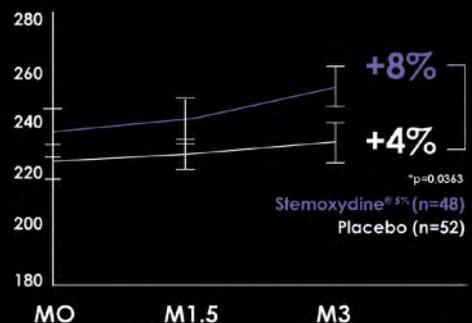


Antes do tratamento



Depois de 3 meses de tratamento

NÚMERO DE CABELOS/CM²



IMUNOGLOBULINAS ENDOVENOSAS EM DERMATOLOGIA – EXPERIÊNCIA CLÍNICA DE 7 ANOS NO HOSPITAL DE BRAGA

Catarina Araújo¹, José Carlos Fernandes², Maria da Luz Duarte³, Teresa Pereira⁴, Ana Paula Vieira², Celeste Brito⁵

¹Interna do Internato Complementar de Dermatologia e Venereologia/Resident, Dermatology and Venereology

²Assistente Hospitalar Graduado(a) de Dermatologia e Venereologia/Graduated Consultant, Dermatology and Venereology

³Chefe de Serviço, Serviço de Dermatologia e Venereologia/ Consultant Chief, Department of Dermatology and Venereology

⁴Assistente Hospitalar de Dermatologia e Venereologia/Consultant, Dermatology and Venereology

⁵Chefe de Serviço, Directora do Serviço de Dermatologia e Venereologia/ Consultant Chief, Head of Department of Dermatology and Venereology

Serviço de Dermatologia e Venereologia, Hospital de Braga, Braga, Portugal.

RESUMO – Introdução: Nos últimos anos tem aumentado a experiência clínica com o uso de Imunoglobulinas Endovenosas (IgEv) em Dermatologia. Apesar da informação limitada na literatura, a utilização *off-label* das IgEv tem demonstrado eficácia na terapêutica de várias dermatoses refratárias aos tratamentos convencionais. **Material e métodos:** Efetuou-se um estudo retrospectivo dos doentes com patologia dermatológica tratados com IgEv entre Janeiro de 2004 e Outubro de 2011 no Serviço de Dermatologia do Hospital de Braga. Foram analisadas as características demográficas e clínicas, as terapêuticas efetuadas, a resposta clínica e o perfil de segurança. **Resultados:** Foram tratados 21 doentes com IgEv em 10 diferentes patologias dermatológicas: quatro doentes com Pênfigo Vulgar [2 com resposta completa (RC), um com resposta parcial (RP) e outro que interrompeu o tratamento por efeito lateral grave]; dois doentes com Penfigóide Bolhoso (um com RC e outro com RP); três doentes com Necrólise Epidérmica Tóxica (NET) com RC; dois doentes com Dermatomiosite (ambos com RP); quatro doentes com Urticária Crónica (um com RC, um com RP, um que não respondeu e outro que suspendeu o tratamento por efeito lateral); dois doentes com Vasculopatia Livedóide com RP; um doente com Síndrome CREST que não melhorou; um doente com Escleromixedema com RP; um doente com Pioderma Gangrenoso com RC e uma doente com Dermite Atópica que interrompeu o tratamento na sequência de gravidez. Com excepção dos 3 doentes com NET, em todos os outros a doença havia sido refratária aos tratamentos sistémicos convencionais. **Conclusões:** Apesar de a nossa experiência ser limitada, o tratamento com IgEv pode ser benéfico em determinadas patologias que não melhoram com o tratamento clássico. Atendendo ao seu custo elevado e efeito terapêutico variável, o seu uso deve ser criterioso até que mais estudos definam a relação risco-benefício.

PALAVRAS-CHAVE – Imunoglobulinas endovenosas; Doenças da pele; Dermite atópica; Penfigóide bolhoso; Necrólise epidérmica tóxica; Urticaria.

INTRAVENOUS IMMUNOGLOBULIN IN DERMATOLOGY – CLINICAL EXPERIENCE IN HOSPITAL DE BRAGA

ABSTRACT – Introduction: In recent years, the clinical experience with the use of intravenous immunoglobulin (Ivlg) in Dermatology has increased. Despite limited information in literature, *off-label* use of Ivlg has shown efficacy in the treatment of several refractory dermatosis to conventional treatments. **Material and methods:** We conducted a retrospective study of patients with dermatological pathology treated with Ivlg between January 2004 and October 2011 in the Department of Dermatology, Hospital de Braga. We analyzed the demographic and clinical characteristics, therapies performed, clinical response and safety profile. **Results:** 21 patients were treated with Ivlg in 10 different derma-

Artigo Original

tological conditions: four patients with pemphigus vulgaris [2 with complete response (CR), one with partial response (PR) and another who interrupted treatment due to severe side effects]; two patients with bullous pemphigoid (one with CR and one with PR); three patients with Toxic Epidermal Necrolysis (TEN) with CR; two patients with dermatomyositis (both PR); four patients with Chronic Urticaria (one with CR, one with PR, one who did not respond and another who discontinued treatment for side effects); two patients with livedoid vasculopathy with PR, a patient with CREST syndrome that has not improved; a patient with Scleromyxedema with PR; a patient with Gangrenous Pyoderma with CR and one patient with Atopic dermatitis who discontinued treatment due to pregnancy. With the exception of three patients with TEN, all other patients had refractory disease to conventional systemic treatments. **Conclusions:** Although our experience is limited, treatment with Ivlg may be beneficial in certain pathologies that do not improve with conventional treatment. Given its high cost and variable therapeutic effect, their use should be cautious until more studies define the risk-benefit ratio.

KEY-WORDS – Immunoglobulins, intravenous; Skind diseases; Dermatitis, atopic; Epidermal necrolysis, toxic; Pemphigoid, bullous; Urticaria.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

No conflicts of interest.

Suporte financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

No sponsorship or scholarship granted.

Direito à privacidade e consentimento escrito / Privacy policy and informed consent: Os autores declaram que pediram consentimento ao doente para usar as imagens no artigo. *The authors declare that the patient gave written informed consent for the use of its photos in this article.*

Recebido/Received - Maio/May 2013; Aceite/Accepted – Julho/July 2013

Por decisão dos autores, este artigo não foi redigido de acordo com os termos do novo Acordo Ortográfico.

Correspondência:

Dr.^a Catarina Araújo

Serviço de Dermatologia e Venereologia
Hospital de Braga, Sete Fontes – São Victor
4710-243 Braga, Portugal.
Tel.: +351-253-027-000
Fax: +351-253-027-999
E-mail: catarina.portela.araujo@gmail.com

INTRODUÇÃO

Além da indicação inicial em imunodeficiências primárias e secundárias, o uso de Imunoglobulinas humanas endovenosas (IgEv) tem aumentado significativamente no tratamento de várias doenças inflamatórias e auto-imunes¹⁻³. Ainda que a maioria da informação disponível seja referente a casos isolados ou a pequenas séries de casos, a utilização *off-label* em Dermatologia tem sido descrita de forma crescente na literatura (Tabela 1)⁴.

De acordo com as *guidelines* europeias sobre o uso de altas doses de IgEv em Dermatologia⁵, essa

terapêutica está apenas indicada como tratamento de primeira linha na Síndrome de Kawasaki (nível de evidência Ia, recomendação grau A).

Por outro lado, a Dermatomiosite é a doença onde tem sido demonstrada maior nível de evidência para o tratamento com IgEv; existem numerosos casos clínicos e pequenas séries de casos, bem como estudos controlados duplamente cegos, que demonstram a eficácia das IgEv (nível de evidência Ib, grau de recomendação A)⁵.

Resultados particularmente positivos têm sido alcançados no tratamento de vasculites primárias, nomeadamente, Granulomatose de Wegener (nível de evidência Ia, recomendação grau B), Doença de Churg-Strauss

Tabela 1 - O uso off-label de IgEv em Dermatologia

DOENÇAS BOLHOSAS AUTO-IMUNES
Pênfigo vulgar
Pênfigo foliáceo
Penfigoide bolhoso
Penfigoide cicatricial
Epidermólise bolhosa adquirida
Doença IgA linear
Penfigoide gestacional
Necrólise epidérmica tóxica
Doenças do tecido conjuntivo
Dermatomiosite
Lupus eritematoso sistémico
Esclerodermia
Doença do tecido conjuntivo misto
Vasculites
Síndrome Kawasaki
Vasculite livedóide
Vasculite associada a ANCA
Poliarterite nodosa
Vasculite ANCA-negativa
Vasculite leucocitoclásica
Doença de Behçet

URTICÁRIA
<i>Urticária crónica idiopática</i>
<i>Urticária autoimune</i>
<i>Urticária de pressão</i>
<i>Urticária solar</i>
<i>Angioedema e hipereosinofilia</i>
Dermite atópica
Escleromixedema
Mixedema pré-tibial
Dermopatia fibrosante nefrogénica
Psoríase e artrite psoriática
Pioderma gangrenoso
Sarcoma de Kaposi
Erupção polimorfa solar

Tabela 2 - Ações imunoreguladoras da IgEv

INFLAMAÇÃO
<ul style="list-style-type: none">• Atenuação dos danos mediados pelo complemento• Diminuição da inflamação mediada por imuno-complexos• Regulação negativa de citocinas pró-inflamatórias como IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-10, TNF-α e GM-CSF; regulação positiva do antagonista do receptor da IL-1; efeitos variáveis no IFN-γ• Inibição da activação de células endoteliais• Neutralização de toxinas de microorganismos• Redução da necessidade de corticoterapia• Modulação das metaloproteinases da matriz
CRESCIMENTO CELULAR
<ul style="list-style-type: none">• Regulação das vias de apoptose e do ciclo celular• Efeitos na adesão celular
CÉLULAS T
<ul style="list-style-type: none">• Regulação da produção de citocinas• Neutralização de super-antígenos
CÉLULAS B E ANTICORPOS
<ul style="list-style-type: none">• Controlo dos repertórios emergentes de células B da medula óssea• Sinalização negativa através de receptores Fcγ inibitórios• Regulação positiva ou negativa de forma seletiva da produção de anticorpos• Neutralização de auto-anticorpos circulantes por anti-idiotipos
CÉLULAS DENDRÍTICAS
<ul style="list-style-type: none">• Inibição da diferenciação e maturação• Regulação da produção de citocinas inflamatórias
RECEPTORES Fc
<ul style="list-style-type: none">• Bloqueio dos receptores Fc das células fagocitárias• Indução da citotoxicidade celular dependente de anticorpos• Indução dos receptores Fcγ inibitórios IIB• Saturação do FcRn

(nível de evidência I, recomendação grau B) e Poliangeíte microscópica (nível de evidência Ia, recomendação grau B)⁵.

A infusão de IgEv consiste num preparado de amostras de plasma humano de milhares de doadores sanguíneos saudáveis após inativação viral. São constituídas, em mais de 90%, por moléculas de IgG policlonais, com respetivas subclasses e quantidades mínimas de IgM e IgA. Contêm também moléculas solúveis tais como CD4, CD8, determinantes HLA classe I e II, certos tipos de citocinas como TGF- β receptores de citocinas e moléculas solúveis de adesão intercelular⁶⁻⁷. São

estabilizadas com glucose, maltose, sacarose, manitol, sorbitol, glicina ou albumina.

O modo de acção das IgEv é complexo, ainda não totalmente compreendido e parece diferir dependendo da fisiopatologia da doença⁸ (Tabela 2). Há cinco principais mecanismos⁹ não exclusivos que têm sido propostos: (1) modulação da expressão e função dos receptores Fc; (2) inibição dos processos mediados pelo complemento; (3) modulação da produção de citocinas e antagonistas de citocinas nas células T, células B, monócitos e macrófagos; (4) neutralização de autoanticorpos circulantes pelos anticorpos anti-idiotipos presentes

Artigo Original

nas preparações de IgEv e (5) neutralização de patógenos envolvidos na etiologia das doenças auto-imunes.

Recentemente outro mecanismo de ação proposto inclui o bloqueio específico do recetor Fas de morte celular programada da superfície celular e o seu ligando específico (FasL, CD95L)¹⁰.

A semi-vida das IgEv é de aproximadamente 3-4 semanas. A dose ótima, a duração e o regime de manutenção ainda não foram determinados. Em Dermatologia, bem como em outras doenças autoimunes e inflamatórias, é usado como agente imunomodulador quando em altas doses, de 2-3g/Kg divididos em 3-5 dias consecutivos em ciclos mensais. O tratamento deve ocorrer durante um período de 3-6 meses no sentido de determinar a eficácia do tratamento. Deve ser administrada a cada 4 semanas; se houver boa resposta clínica, esse intervalo pode ser aumentado gradualmente para um máximo de 6 semanas (não são recomendados intervalos maiores devido à semi-vida das IgEv).

O produto reconstituente necessita de um processamento farmacêutico experiente e a infusão requer monitorização dos sinais vitais bem como dos efeitos laterais. Frequentemente, estes podem ser evitados diminuindo a taxa de infusão a uma velocidade inicial de 1ml/Kg/hora durante 30 minutos e aumentando conforme tolerado até um máximo de 5ml/Kg/hora.

As preparações de imunoglobulinas são geralmente bem toleradas. Os efeitos laterais são incomuns (<5%), têm curso auto-limitado¹¹ e podem ser classificados como sistémicos ou específicos de órgão. As reações sistémicas incluem sintomas constitucionais geralmente decorrentes de alterações vasomotoras na primeira hora após o início da infusão. Reações adversas mais graves, mas raras (<1%)¹², podem ocorrer e incluem reações de anafilaxia, principalmente em doentes com deficiência em IgA. Os efeitos laterais órgão-específicos mais comuns são neurológicos. As cefaleias são os sintomas mais comuns ocorrendo em 5-20%¹²; a maioria ocorre durante ou após o primeiro dia da infusão e respondem a analgésicos. Outro sintoma é a meningite asséptica em até 11% dos casos; geralmente ocorre nas primeiras 72 h depois da infusão de IgEv¹². A quantidade de IgEv infundidas correlaciona-se com o aumento da viscosidade sanguínea e o potencial risco de complicações cardiovasculares e tromboembólicas, embora a verdadeira incidência seja desconhecida¹³. Raramente estão descritos alguns casos de associação de insuficiência renal aguda sobretudo em preparações de IgG com sacarose (lesão do túbulo renal proximal) e em doentes com insuficiência renal pré-existente¹⁴. Lesão renal mais rápida

e grave foi descrita num doente com crioglobulinemia mista após uma única infusão¹⁵. Complicações hematológicas são raras, como hemólise em alguns doentes com auto-anticorpos contra antígenos do grupo sanguíneo ABO e Rh e neutropenia transitória, ocorrendo no 4.º a 5.º dia da infusão¹⁶. Também podem ocorrer erupções cutâneas em casos raros¹⁷⁻¹⁹.

O objetivo do nosso estudo foi analisar o uso e a eficácia clínica de IgEv em diversas patologias dermatológicas e compará-los com o referido pela literatura.

MATERIAL E MÉTODOS

Doentes

Foi efetuado um estudo retrospectivo dos doentes com patologia dermatológica tratados com imunoglobulinas endovenosas (IgEv) entre Janeiro de 2004 e Outubro de 2011 no Serviço de Dermatologia e Vene-reologia do Hospital de Braga. Procedeu-se à avaliação dos dados demográficos, diagnóstico, duração e gravidade da doença antes do tratamento com IgEv, tratamento sistémico prévio, protocolo de administração de IgEv, tipo de IgEv usadas, duração de tratamento com IgEv, tratamento concomitante, resposta ao tratamento, efeitos laterais, efeitos de *rebound* e *follow-up* após cessação do tratamento com IgEv.

Preparações de IgEv

Até Novembro de 2009 foi utilizado a preparação Octagam® e a partir daí a preparação de Flebogammadif®. Antes da sua introdução foi obtida a aprovação pela Comissão de Ética do nosso hospital e no início de cada tratamento foi assinado o consentimento informado de cada doente.

Antes do início da terapêutica foi realizada uma avaliação laboratorial que incluiu hemograma completo, ureia, creatinina, ionograma, enzimas hepáticas, perfil lipídico, serologias infecciosas (HBV, HCV, VIH 1 e 2), níveis séricos de imunoglobulinas (especialmente IgA), fator reumatóide e crioglobulinas (nos doentes em risco de desenvolver insuficiência renal).

Grau de resposta ao tratamento

A resposta clínica foi avaliada a cada 3-6 semanas e foi classificada em resposta completa (RC), parcial (RP) ou sem resposta (SR). A resolução de lesões antigas sem aparecimento de novas lesões indicou RC. A persistência das lesões antigas e o desenvolvimento de novas lesões indicou SR. A presença de lesões ativas com desaparecimento de algumas lesões indicou RP.

Tabela 3 - Características da população.

N.º DO DOENTE	GÉNERO	IDADE AO DX (anos)	PATOLOGIA	DURAÇÃO DA DOENÇA ANTES DO TRATAMENTO COM IGEV (meses)
1	F	86	Urticária crónica	12
2	F	76	Penfigoide bolhoso	4
3	F	80	Pênfigo vulgar	18
4	M	67	Escleromixedema	29
5	F	16	Dermatomiosite	43
6	M	49	Penfigoide bolhoso	48
7	F	32	Urticária crónica	72
8	M	35	Vasculopatia livedóide	44
9	M	25	Vasculopatia livedóide	30
10	F	56	Síndrome CREST	12
11	M	11	Dermatomiosite	36
12	M	41	Urticária crónica	14
13	M	41	Síndrome Lyell	0
14	F	47	Pênfigo vulgar	6
15	F	64	Pênfigo vulgar	144
16	F	32	Urticária crónica	18
17	F	6	Síndrome Lyell	0
18	M	44	Síndrome Lyell	0
19	F	74	Pioderma gangrenoso	36
20	F	26	Pênfigo vulgar	72
21	F	32	Dermite atópica	60

Análise estatística

Os dados contínuos foram expressos em média \pm desvio padrão e as variáveis categóricas foram indicadas em prevalência.

Um intervalo de confiança de 95% ($p < 0.05$) foi definido como representando significado estatístico.

A análise estatística foi efectuada com a aplicação informática SPSS Statistics 18.0® (IBM®, EUA).

RESULTADOS

Dados demográficos

Neste estudo foram incluídos 21 doentes, 8 do sexo

masculino e 13 do sexo feminino, com uma idade média de 44.8 (6-86) anos (Tabela 3).

No grupo de doentes analisados foram utilizadas Imunoglobulinas endovenosas em modalidade *off-label* para o tratamento de 10 diferentes dermatoses (Fig. 1).

Nos três doentes com Necrólise Epidérmica Tóxica o tratamento com IgEv foi utilizado como tratamento de primeira linha (2 doentes com tratamento concomitante com prednisolona e um doente em monoterapia). Todos os outros 18 doentes haviam tido doença grave refratária às terapêuticas convencionais. A média de duração do tratamento sistémico antes do tratamento com IgEv foi de 33.2 meses (0-144 meses).

Artigo Original

Tabela 4 - Características do tratamento com IgEv.

N.º DO DOENTE	PATOLOGIA	RESPOSTA	PREPARAÇÃO DE IG	REGIME IG (g/Kg)	N.º TOTAL DE CICLOS (DURAÇÃO INDIVIDUAL)	DURAÇÃO DO TRATAMENTO (meses)
1	Urticária crónica	Suspensão devido a E.L.	Octagam®	2.0	6 (3)	6
2	Penfigoide bolhoso	RC	Octagam®	2.0	2 (2)	2
3	Pênfigo vulgar	RC	Octagam®	2.0	24 (3)	36
4	Escleromixedema	RP	Flebogammadif®	2.0	23 (5)	23
5	Dermatomiosite	RP	Flebogammadif®	2.0	4 (3)	4
6	Penfigoide bolhoso	RP	Octagam Flebogammadif®	2.0	28 (3)	28
7	Urticária crónica	SR	Octagam®	2.0	1 (3)	1
8	Vasculopatia livedóide	RP	Octagam® Flebogammadif®	2.0	23 (3)	44
9	Vasculopatia livedóide	RP	Flebogammadif®	2.0	19 (3)	30
10	Síndrome CREST	SR	Octagam® Flebogammadif®	2.0	12 (3)	12
11	Dermatomiosite	RP	Flebogammadif®	2.0	8 (3)	8
12	Urticária crónica	RP	Flebogammadif®	2.0	6 (3)	6
13	Síndrome Lyell	RC	Flebogammadif®	2.0	1 (3)	NA
14	Pênfigo vulgar	RC	Octagam®	2.0	1 (3)	NA
15	Pênfigo vulgar	RP	Octagam®	2.0	25 (3)	32
16	Urticária crónica	RC	Octagam®	2.0	6 (3)	6
17	Síndrome Lyell	RC	Flebogammadif®	2.0	1 (3)	NA
18	Síndrome Lyell	RC	Octagam®	2.0	1 (3)	NA
19	Pioderma gangrenoso	RC	Octagam®	2.0	6 (3)	6
20	Pênfigo vulgar	Suspensão devido a E.L.	Octagam®	2.0	1 (3)	NA
21	Dermite atópica	Suspensão por gravidez	Octagam®	2.0	2 (3)	2

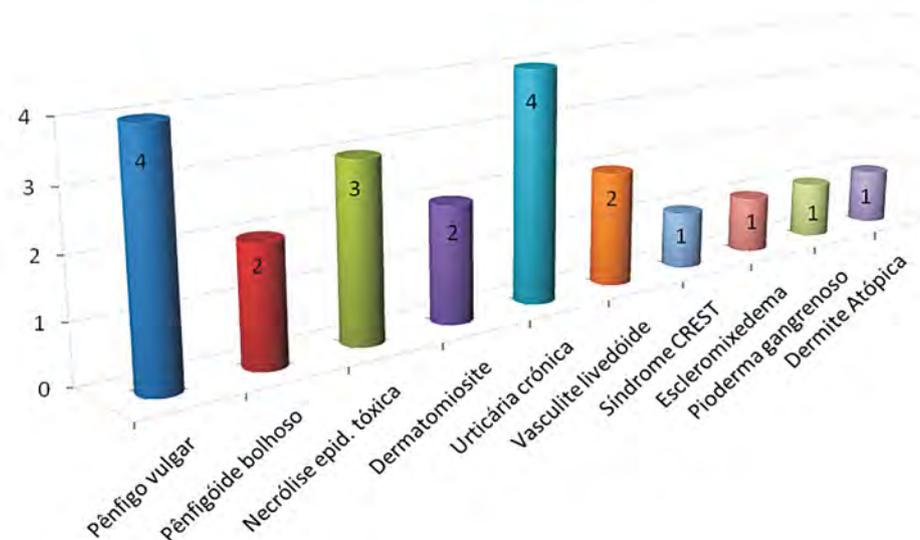


Fig 1 - Distribuição dos doentes por patologia dermatológica.

Tratamento com IgEv

A resposta ao tratamento com IgEv e os tratamentos prévios e concomitantes estão demonstrados nas tabelas IV e V, respetivamente.

A média de duração do tratamento com IgEv foi de 11.7 meses (0-44meses). Todos os doentes receberam IgEv na dose de 2g/Kg/ciclo divididos em 3 dias exceto num doente que efetuou a perfusão em 5

dias. A maioria recebeu tratamento concomitante com glucocorticóides ou outros agentes imunossupressores (Tabela 5).

Oito (38.1%) doentes obtiveram remissão completa, oito (38.1%) doentes tiveram remissão parcial, 2 (9.5%) doentes não obtiveram resposta clínica e 3 (14.3%) doentes interromperam o tratamento (dois por efeitos laterais e um na sequência de gravidez).

Tabela 5 - Tratamento sistémico, antes e durante a terapêutica com IG.

N.º DO DOENTE/ PATOLOGIA/ RESPOSTA	TRATAMENTO SISTÉMICO PRÉVIO (dose máxima)	TRATAMENTO SISTÉMICO CONCOMITANTE (dose máxima)
1	deflazacort (30mg/d, 12m), desloratidina (15mg/d, 12m), levocetirizina (30mg/d, 12m), hidroxizina (25mg/d, 12m).	deflazacort (15mg/d, 6m), desloratidina (5mg/d, 6m), levocetirizina (10mg/d, 6m).
2	prednisolona (60mg/d, 4m), doxicilina (100mg/d, 4m), hidroxizina (25mg/d, 4m), azatioprina (100mg/d, 2m).	prednisolona (40mg/d), doxicilina (100mg/d), hidroxizina (25mg/d), azatioprina (100mg/d).
3	prednisolona (40mg/d, 6m), hidroxizina (25mg/d, 12m), ciclosporina (150 mg/dia, 12 m).	prednisolona (30mg/d)
4	acitretina (25mg/d, 12m), RePUVA (12m), talidomida (50mg/d, 5m).	-
5	prednisolona (20mg/d, 43m), metotrexato (15mg/sem, 36m), azatioprina (100mg/d, 36m), alendronato (10mg/d, 43m), diltiazem (120mg/d,43 m) hidróxido de alumínio (0,69g/d,43m) ciclofosfamida (450mg/sem 7sem).	prednisolona (20mg/d), metotrexato (7,5mg/sem), azatioprina (50mg/d) diltiazem (60mg/d), alendronato (10mg/d), hidróxido de alumínio (0,69g/d).

Artigo Original

Tabela 5 (Cont.)- Tratamento sistêmico, antes e durante a terapêutica com IG.

N.º DO DOENTE/ PATOLOGIA/ RESPOSTA	TRATAMENTO SISTÊMICO PRÉVIO (dose máxima)		TRATAMENTO SISTÊMICO CONCOMITANTE (dose máxima)
6	prednisolona (60mg/d, 36m), azatioprina (100mg/d, 24m), doxicilina (100mg/d, 24m);	ciclosporina (150mg/d, 12m); ciclofosfamida (450mg/sem 12m).	prednisolona (20mg/d), metotrexato (7.5mg/sem), AAS (100mg/d), pentoxifilina (1200mg/d).
7	prednisolona (20mg/d, 7m), hidroxizina (25mg/d, 7m), desloratidina (5mg/d, 7 m), cetotifeno (1mg/d, 7m),	rantidina (300mg/d, 7m), fexofenadina (120 mg/d, 7 m); ciclosporina (200mg/d, 12m).	hidroxizina (25mg/d), desloratidina (5mg/d);
8	prednisolona (60mg/d, NA), colchicina (1mg/d, NA);	pentoxifilina (1200mg/d, NA), AAS (100mg/d, NA).	pentoxifilina (1200mg/d), AAS (100mg/d).
9	prednisolona (60mg/d, NA), colchicina (1mg/d, NA),	pentoxifilina (1200mg/d, NA), AAS (100mg/d, NA).	pentoxifilina (1200mg/d), AAS (100mg/d).
10	diltiazem (60mg/d, 12m), alendronato (10mg/d, 12m), hidróxido de alumínio	(0,69g/d, 12m), nifedipina (5mg/d, 12 m).	hidróxido de alumínio nifedipina (5mg/d), alendronato (10mg/d).
11	prednisolona NA metotrexato NA ciclosporina NA infiximab NA colchicina (1mg/d, 36m),	diltiazem (120mg/d, 36m), alendronato (10mg/d, 36m, hidróxido de alumínio (0,69g/d, 36m); AAS (100mg/d, 12m).	prednisolona (20mg/d), diltiazem (120mg/d), alendronato (10mg/d), hidróxido de alumínio (0,69g/d).
12	Prednisolona (20mg/d, 14m), montelukast (5mg/d, 14m),	ebastina (20mg/d, 14m), ciclosporina (200mg/d, 12m).	montelukast (10mg/d); ebastina (10mg/d).
13	-		prednisolona (40mg/d)
14	prednisolona (40mg/d, 6m),	ciclofosfamida (100mg/d, 3m).	prednisolona (40mg/d)
15	prednisolona (NA) ciclofosfamida (NA)	azatioprina (NA) ciclosporina (300mg/d, 12m).	prednisolona (40mg/d)
16	fexofenadina (120mg/d, 18m), levocetirizina (10mg/d, 18m), cetopifeno (1mg/d, 18m),	hidroxizina (25mg/d, 18m), prednisolona (20mg/d em SOS); ciclosporina (200mg/d, 12m).	-
17	-		-
18	-		prednisolona (50mg/d)
19	prednisolona (20mg/d, 12m), azatioprina (50mg/d, 8m);	ciclosporina (200mg/d, 12m); micofenolato mofetil (2g/d, 12m).	micofenolato mofetil (1500 mg/dia)
20	prednisolona (40mg/d, 32m), azatioprina (100mg/d, 32m);	prednisolona (40mg/d, 6m), micofenolato mofetil (3g/d, 6m).	prednisolona (40mg/d)
21	prednisolona (30mg/d, 30m, ciclofosfamida (100mg/d, 28m), desloratidina (5mg/d, 42m), levocetirizina (5mg/d, 42m),	ebastina (10mg/d, 42m), ciclosporina (150mg/d, 12m); colchicina (1mg/d, 3m); UVB (NA).	prednisolona (20mg/d)

Tabela 6 - Resposta à terapêutica com IG.

N.º DO DOENTE	PATOLOGIA	RESPOSTA	TEMPO ATÉ RESPOSTA EFECTIVA (N.º DE CICLOS)	RESULTADOS APÓS DESCONTINUAÇÃO DE IG	EFEITOS ADVERSOS DA IG
1	Urticária crónica	Suspensão devido a E.L.	N.A.	Controlado com desloratidina (5mg/d), levocetirizina (10mg/d), deflazacort (15mg/d, SOS)	AIT
2	Penfigoide bolhoso	RC	2	1 (3)	1
3	Pênfigo vulgar	RC	12	23 (3)	44
4	Escleromixedema	RP	6	Sob IG à data do estudo.	Nenhum
5	Dermatomiosite	RP	2	prednisolona (5mg/d), metotrexato (7.5mg/sem), azatioprina (50mg/d), alendronato (10mg/d), diltiazem (60mg/d), hidróxido de alumínio.	Nenhum
6	Penfigoide bolhoso	RP	6	Sob IG à data do estudo.	Nenhum
7	Urticária crónica	SR	N.A.	colchicina (1mg/d), mirtazapina (15mg/d), hidroxizina (50mg/d), ebastina (20mg/d), prednisolona (20mg/d em SOS);	Nenhum
8	Vasculopatia livedóide	RP	6	Sob IG à data do estudo.	Nenhum
9	Vasculopatia livedóide	RP	4	Sob IG à data do estudo.	Nenhum
10	Síndrome CREST	SR	NA	Sob IG à data do estudo.	Nenhum
11	Dermatomiosite	RP	4	N.A.	Nenhum
12	Urticária crónica	RP	6	montelukast (10mg/d), ebastina (10mg/d); metilprednisolona (2mg em SOS).	Nenhum
13	Síndrome Lyell	RC	1	Nenhum	Nenhum
14	Pênfigo vulgar	RC	1	Sem necessidade de corticoterapia adicional	Nenhum
15	Pênfigo vulgar	RP	5	prednisolona (5mg/d)	Nenhum
16	Urticária crónica	RC	2	Nenhum	Nenhum
17	Síndrome Lyell	RC	1	Nenhum	Nenhum
18	Síndrome Lyell	RC	1	Nenhum	Nenhum
19	Pioderma gangrenoso	RC	6	pentoxifilina (1200mg/d), AAS (100mg/d), varfarina (5mg/d).	Cefaleias
20	Pênfigo vulgar	Suspensão devido a E.L.	N.A.	ciclosporina (200mg/d), prednisolona (20mg/d, 3m) e micofenolato mofetil (2g/d, 3m); rituximab (375mg/m2/sem).	Meningite asséptica
21	Dermite atópica	Suspensão por gravidez	2	prednisolona (20mg/d), azatioprina (100mg/d).	Nenhum

Artigo Original

Efeitos adversos

Dezoito (85,7%) dos doentes não tiveram efeitos laterais atribuíveis a IgEv. Contudo em 3 doentes foram registados cefaleias, acidente isquémico transitório e meningite asséptica.

DISCUSSÃO

Não há estudos multicêntricos, randomizados ou controlados que suportem o uso de IgEv em Dermatologia. Além disso os estudos comparativos são difíceis de interpretar como resultado da prevalência rara de algumas doenças, da diferença de gravidade das doenças, das variáveis de eficácia e do uso concomitante de glucocorticóides ou outros agentes imunossuppressores.

A nossa revisão de casos é retrospectiva, com pequeno número de casos em cada patologia e a maioria com uso de IgEv como terapêutica adjuvante.

De acordo com as *guidelines* europeias sobre o uso de altas doses de Imunoglobulinas Endovenosas em doenças muco-cutâneas auto-imunes, o tratamento com IgEv está indicado quando o tratamento convencional falha, na presença de efeitos adversos ou de contra-indicação ao tratamento convencional ou se os doentes têm doença progressiva⁵.

O Pênfigo Vulgar é uma doença bolhosa auto-imune com atingimento cutâneo e/ou das membranas mucosas caracterizada por anticorpos contra a desmogleína 1 e 3, moléculas de adesão celular dos queratinócitos. As terapêuticas convencionais incluem glucocorticóides e imunossuppressores adjuvantes. Os doentes refratários ou os que desenvolvem efeitos laterais são tratados por outras opções como IgEv e rituximab. Apesar de faltarem estudos prospetivos controlados, altas doses de IgEv têm demonstrado eficácia²⁰⁻²², quer como agente poupador de esteróides²³ ou agente modificador da doença²⁴. Nos casos isolados e numa série de casos²⁴ revistos com 21 doentes, a maioria obteve remissão clínica com o uso adjuvante de IgEv com redução gradual do tratamento imunossupressor²¹⁻²⁶. A melhoria clínica foi observada em dias permitindo a descontinuação dos esteróides depois de 2-6 ciclos de tratamento²³⁻²⁵ e com o uso posterior de IgEv em monoterapia em todos os doentes^{20,24,27}. No entanto em algumas revisões não se verificaram resultados favoráveis, quer em monoterapia²⁸ ou como tratamento adjuvante²⁹⁻³⁰. As IgEv baixam os títulos de autoanticorpos anti-desmogleína 1 e 3) a níveis indetetáveis, provavelmente por aumento do catabolismo da IgG³¹.

Dos 4 doentes com Pênfigo vulgar, dois doentes

obtiveram resposta completa, sendo que uma das doentes apresentava úlceras linguais como manifestação predominante e outra apenas lesões cutâneas, sem sinais de recidiva após 24 e 30 meses, respetivamente. Uma doente obteve resposta parcial com exulcerações esporádicas na mucosa jugal estando medicada com prednisolona em monoterapia em dose baixa. Uma doente interrompeu o tratamento ao terceiro dia do primeiro ciclo de IgEv por meningite asséptica.

O Penfigóide Bolhoso é uma doença bolhosa auto-imune subepidérmica caracterizada por autoanticorpos contra antigénios presentes nos hemidesmossomas – o antigénio penfigóide 1 (PB Ag 1) e 2 (PB Ag 2) e consequente falha na adesão dos queratinócitos basais à membrana basal epidérmica. Em diferentes publicações de mais de 40 doentes e, apesar do uso de diferentes protocolos, IgEv parece ser uma alternativa promissora, especialmente em doentes nos quais a terapêutica convencional havia falhado³²⁻³³; há também casos de falha do tratamento com respostas muito transitórias^{29,34}. IgEv reduz os títulos de anticorpos PB Ag 1 e 2³⁵.

Dos dois doentes com Penfigóide bolhoso, um obteve remissão completa e outro, remissão parcial mesmo com a redução gradual da terapêutica sistémica prévia.

Deste modo, a experiência no Pênfigo vulgar (nível de evidência III, grau de recomendação B) e no Penfigóide bolhoso (nível de evidência III, grau de recomendação B) consideram a terapêutica com IgEv como tratamento adjuvante em concomitância com tratamento imunossupressor; não é recomendado tratamento com IgEv em monoterapia⁵. Os autores recomendam uma dose inicial de 2g/kg cada 3-4 semanas até ser alcançado o controlo da doença, a partir do qual poderão ser alargados os intervalos das infusões de 2 semanas a 16 semanas³⁶.

A Necrólise Epidérmica Tóxica é uma doença com atingimento muco-cutâneo grave, quase sempre induzido por fármacos, associada a alta mortalidade (25-35%). A administração precoce de IgEv na NET tem demonstrado eficácia (evidência nível IIIb, grau de recomendação C)⁵. Podem ser administradas em monoterapia juntamente com tratamento de suporte em unidades de cuidados intensivos. A administração concomitante de glucocorticóides ou agentes imunossuppressores é controverso e pode resultar em alta incidência de complicações secundárias a sépsis. O mecanismo de ação das IgEv no tratamento da NET pode ser explicado pelo bloqueio da interação do recetor Fas com o seu ligante natural membranar, expresso em altos níveis no soro de doentes com NET e consequente inibição da apoptose

dos queratinócitos³⁷. Com alguns casos descritos favoráveis publicados anteriormente³⁸, em 2003, um estudo retrospectivo de 48 doentes sugeriu o benefício clínico das IgEv em monoterapia (dose total média de 2,7g/Kg durante 4 dias com cicatrização completa das lesões em 90% dos doentes ao final de 15 dias)³⁹. Outros estudos suportam o uso de IgEv como agente de primeira linha na NET quer em casos pediátricos ou em casos adultos com uma recuperação rápida em 24-48h em doses de 2-3 g/Kg repartidas ao longo de 3-5 dias⁴⁰. O uso de IgEv deve ser preferencialmente nas primeiras 24h do diagnóstico, pelo que o resultado da biópsia não deve atrasar o início do tratamento. A nossa experiência foi similar ao referenciado pela literatura já que todos os doentes com NET obtiveram remissão completa após 1 ciclo de tratamento com paragem do descolamento epidérmico e re-epitelização após a primeira semana de tratamento (entre 10.^o-14.^o dia). A doença manteve-se em remissão completa durante o *follow-up*.

A Dermatomiosite é uma doença auto-imune caracterizada por inflamação e fraqueza muscular simétrica e proximal e manifestações cutâneas. A calcinose é uma complicação comum e incapacitante principalmente em doentes pediátricos. Diversos estudos, incluindo um ensaio controlado⁴¹, avaliaram o uso de IgEv no tratamento da DM refratária com forte evidência da sua eficácia na melhoria da força muscular e redução dos níveis de creatinocinase e necessidade de glucocorticóides^{42,43}. O benefício da IgEv é menos claro nas manifestações cutâneas mas parece correlacionar-se com a melhoria na força muscular e também foi sugerido no tratamento da calcificação secundária à dermatomiosite juvenil.

A IgEv é um bloqueador do receptor Fc dos capilares endoteliais e inibidor da ativação do complemento, prevenindo o dano mediado pelo complemento aos vasos sanguíneos e às fibras musculares; também se liga aos recetores Fc dos macrófagos, diminuindo a produção de citocinas patogénicas bem como de moléculas de adesão intercelular ICAM-1 e antigénios MHC classe I^{41,44}. Os dois doentes com Dermatomiosite obtiveram remissão parcial. Ambos os doentes apresentaram melhoria da força muscular, regressão de alguns nódulos de calcinose e com menos sinais inflamatórios e redução da dose de tratamento sistémico prévio para cerca de metade com doença estabilizada.

Os dados favoráveis nos vários estudos justificam o uso precoce de IgEv na dermatomiosite; pode ser usado como terapêutica adjuvante com glucocorticóides ou também com outros agentes imunossuppressores. Em doentes com curso clínico fulminante e progressivo,

miólise severa ou paralisia muscular, o tratamento em primeira linha com IgEv pode ser justificado⁵. Uma diminuição significativa da IgG sérica parece correlacionar-se com a melhoria clínica.

A Vasculopatia Livedóide (VL) é uma doença cutânea rara, crónica, recorrente e localizada na extremidade distal dos membros inferiores. Observam-se máculas purpúricas, pápulas, bolhas hemorrágicas e úlceras dolorosas, evoluindo para cicatrizes atróficas de cor branca. Há um estudo prospetivo não controlado⁴⁵ sobre o uso de IgEv em doentes com vasculite livedóide refratária e diversos casos descritos com uma melhoria significativa das queixas algicas e das lesões cutâneas, incluindo eritema e cicatrização de áreas de ulceração com dose de 1-1.5g/kg durante um tempo médio de 7.6 ciclos⁴⁶⁻⁴⁷.

As IgEv parecem neutralizar os anticorpos circulantes e os imunocomplexos depositados, inibe a síntese do tromboxano com redução dos vasoconstritores tromboxano A2 e endotelina e aumenta a secreção de prostaciclina⁴⁷.

Os dois doentes com Vasculite livedóide obtiveram resposta parcial, no entanto, principalmente no Verão, por aparecimento de prurido e queixas algicas nos membros inferiores mas sem aparecimento de novas úlceras, ainda se mantêm em tratamento com IgEv à data do estudo.

A Dermite Atópica (DA) é uma doença cutânea inflamatória crónica, recidivante, com alterações na complexa interação entre a barreira cutânea e o sistema imunológico inato e adaptativo. Mais de quarenta doentes incluindo adultos e crianças com DA tratados com IgEv estão descritos na literatura alguns dos quais com terapêutica adjuvante⁴⁸. No único estudo controlado, com um único ciclo de IgEv em monoterapia⁴⁹, houve uma redução do índice de gravidade da DA, estatisticamente significativa, mas modesta, de 22% aos 60 dias de tratamento com IgEv.

O uso de IgEv pode resultar numa resolução rápida do prurido e repôr o balanço de células T *helper*, suprimir a produção de IL-4, bem como modificar a reatividade cutânea; assim pode melhorar quer os sintomas quer reduzir a necessidade de corticosteróides⁴⁹⁻⁵¹. Por outro, o benefício clínico da terapêutica adjuvante é óbvio apenas em adultos (59% de sucesso em tratamento adjuvante durante 2-4 meses comparado com 0% em monoterapia), enquanto nas crianças, com menos de 6 anos de idade, 90% responderam em monoterapia⁵².

De acordo com a literatura e casos isolados, o uso de IgEv (evidência nível III) deve ser considerado nas

Artigo Original

formas mais graves de eczema atópico⁵.

A nossa doente interrompeu o tratamento ao 2.º ciclo de tratamento na sequência de gravidez não se concluindo o efeito terapêutico das IgEv. O uso de IgEv durante a gravidez é considerado seguro, embora faltem estudos (categoria C). Num estudo em doentes grávidas com Pênfigo Vulgar para além da remissão total da doença na maioria das mães, não se verificaram alterações congénitas ou anormalidades no crescimento das crianças e nas gravidezes seguintes com um follow-up médio de 6.9 anos (2.8-18.6 anos)⁵³.

As opções terapêuticas para os casos de urticária crónica recalcitrante e refratária são limitadas e incluem o uso de corticosteróides e ciclosporina com efeitos laterais a longo prazo. Há poucos casos sobre o uso de IgEv na urticária crónica^{54,55}. No estudo maior⁵⁴ com 10 doentes com teste sérico positivo de libertação de histamina dos basófilos, metade dos doentes obtiveram remissão rápida e completa que variou de 6 meses a 3 anos e os restantes doentes obtiveram remissão parcial sustentada e um doente melhorou apenas transitória. Os resultados são promissores tendo em conta a possibilidade de remissões completas e os autores sugerem que a caracterização do tipo de urticária crónica é importante: os doentes com teste sérico autólogo positivo, urticária crónica auto-imune com libertação de histamina dos basófilos podem ter maior benefício⁵⁴.

Dos quatro doentes com urticária crónica um doente obteve remissão completa e um doente obteve remissão parcial com menor número de crises por ano. Um doente não respondeu com episódio de urticária grave uma semana após o primeiro tratamento e em outro doente o tratamento foi suspenso na sequência de um acidente isquémico transitório no último dia do 6º ciclo.

O uso de IgEv pode ser considerado em última opção nos casos graves de urticária mediada imunologicamente (evidência nível III)⁵. Apesar de o mecanismo de ação das IgEv não estar claramente definido, tem sido sugerido o papel dos anticorpos anti-idiotipo anti-IgE ou anti-recetor de IgE.

Escleromixedema é uma variante progressiva e crónica da mucinose papular caracterizada pela deposição de mucopolissacarídeos ácidos na derme em associação a aumento do colagénio. Uma das manifestações extracutâneas mais graves é a encefalite que está associada a alta mortalidade. Mais de 30 doentes com escleromixedema foram tratados com sucesso pelas IgEv^{29,56-58}, incluindo doentes com encefalite e um doente com demência⁵⁸. Todos os doentes receberam 2g/Kg a cada 4 a 6 semanas. A melhoria foi observada após 2 a 12 ciclos e a resposta foi sustentada (até 3

anos). A maioria recebeu tratamento em monoterapia e as melhorias observaram-se nas manifestações cutâneas e sistémicas da doença, no entanto nem sempre com redução do nível de paraproteínas. O mecanismo de ação das IgEv parece incluir a inibição da produção ou ação de prováveis fatores séricos que estimulam os fibroblastos a dividir-se e a produzir excesso de componentes da matriz⁵². Já é conhecido que as IgEv regulam negativamente a IL-4 e fator de crescimento (TGF-β1), inibindo deste modo a via de citocinas profibróticas. Quase todos os casos descritos no tratamento de escleromixedema com IgEv mostram melhoria pelo que pode ser escolha nos casos refratários (evidência nível III)⁵. Na nossa experiência, dada a morbilidade e mortalidade significativa com respeito às manifestações no sistema nervoso central e as poucas opções de tratamento eficazes, o doente ainda se mantém há data da publicação em tratamento com IgEv com benefício clínico.

Pioderma gangrenoso é uma dermatose inflamatória neutrofílica rara, caracterizada por úlceras dolorosas, geralmente nos membros inferiores. Há 4 doentes com pioderma gangrenoso que foram tratados com IgEv com remissão completa⁵⁹. Verificou-se melhoria clínica objetiva após 2 semanas da primeira infusão de IgEv e remissão completa que variou entre os 2 meses e os 4 meses após o início do tratamento. Dois casos de série demonstraram a eficácia do uso de IgEv como terapêutica adjuvante com redução gradual do tratamento imussopressor e melhoria das queixas algicas logo após o início do tratamento com IgEv^{60,61}. O mecanismo de ação das IgEv não é claro mas efeitos possíveis a nível de citocinas locais tal como TNF-α e alteração do ambiente celular da úlcera podem desempenhar um papel⁵². O uso de IgEv pode ser considerada como uma opção nos casos de pioderma gangrenoso graves refratários (evidência nível III-IV)⁵. A doente obteve cicatrização completa da úlcera do membro inferior direito após 6 meses de tratamento e apenas referiu cefaleias no final do primeiro ciclo que aliviaram com paracetamol.

Síndrome de CREST é uma variante da esclerodermia. A Calcificação distrófica ocorre na presença de normal metabolismo do cálcio e pode ser muito debilitante com atrofia muscular secundária, contraturas articulares, úlceras cutâneas com episódios recorrentes de infeção e extrusão de material cálcico. Num caso clínico de Síndrome CREST recentemente publicado⁶², com calcinose distrófica debilitante e refratária foi demonstrada a eficácia de IgEv em monoterapia com redução marcada da inflamação e dos nódulos de calcinose ao

final do 3º ciclo de tratamento. Foram utilizadas doses de 2g/kg/ciclo e a remissão total manteve-se até 6 meses após interrupção do tratamento.

A nossa doente não respondeu, manteve os nódulos de calcinose bem como aparecimento de novas lesões embora refira melhoria dos episódios de Raynaud.

CONCLUSÕES

IgEv são agentes imunomoduladores que podem ser usados numa variedade de doenças dermatológicas que anteriormente só podiam ser tratadas unicamente com agentes imunossupressores. Os tratamentos *standard* estão associados a uma variedade de potenciais complicações de longo-termo e efeitos laterais adversos e possivelmente graves. Em doentes com dermatoses de longa evolução, a terapêutica com imunoglobulinas tem sido descrita para induzir a remissão clínica e permitir a descontinuação do tratamento concomitante com glucocorticóides e agentes imunossupressores.

Ainda que os mecanismos de ação não estejam claramente definidos, parecem refletir uma combinação de efeitos anti-inflamatórios, imunomoduladores e aumento da sensibilidade aos esteróides.

Apesar de ser um tratamento geralmente bem tolerado, não é inteiramente benigno e a monitorização durante a infusão é importante.

Por outro lado a terapêutica tem custo elevado pelo que o uso deve ser criterioso em casos selecionados de doenças auto-imunes e inflamatórias até que mais estudos controlados e de longo termo definam a relação risco-benefício.

BIBLIOGRAFIA

1. Dalakas MC. Intravenous immunoglobulin in autoimmune neuromuscular diseases. *JAMA*. 2004; 291:2367-75.
2. Kazatchkine MD, Kaveri SV. Immunomodulation of autoimmune and inflammatory diseases with intravenous immune globulin. *N Engl J Med*. 2001; 345:747-55.
3. Bayry J, Lacroix-Desmazes S, Kazatchkine MD, Kaveri SV. Intravenous immunoglobulin for infectious diseases: back to the pre-antibiotic and passive prophylaxis era? *Trends Pharmacol Sci*. 2004; 25:306-10.
4. Smith D, Swamy P, Herffernan M. Off label uses of biologics in Dermatology: interferon and intravenous immunoglobulin. *J Am Acad Dermatol*. 2007; 56:e1-54.
5. European Dermatology Guideline Committee. Guidelines on the use of high-dose intravenous immunoglobulin in dermatology. Zurich: EDF; 2011.
6. Lam L, Whitsett CF, McNicholl JM, Hodge TW, Hooper J. Immunologically active proteins in intravenous immunoglobulin. *Lancet*. 1993; 342:678.
7. Blasczyk R, Westhoff U, Grosse-wilde H. Soluble CD4, CD8, and HLA molecules in commercial immunoglobulin preparations. *Lancet*. 1993; 341:789-90.
8. Ruetter A, Luger T, Muenster MD. High-dose intravenous immunoglobulins: an approach to treat severe immune-mediated and autoimmune diseases of the skin. *J Am Acad Dermatol*. 2001; 44:1010-22.
9. Mouthon L, Kaveri SV, Spalter SH, Lacroix-Desmazes S, Lefranc C, Desai R, et al. Mechanisms of action of intravenous immune globulin in immune mediated diseases. *Clin Exp Immunol*. 1996;104 (suppl1):3-9.
10. Bayary J, Dasgupta S, Misra N, Ephrem A, Huyen J, Delignat S, et al. Intravenous immunoglobulin in autoimmune disorders: An insight into the immunoregulatory mechanisms. *International Immunopharmacology*. (2006) 528-34.
11. Intravenous immunoglobulin: prevention and treatment of disease NIH consensus conference statement, vol. 8, p. 1–23. [Accessed May 23]. Available at: http://consensus.nih.gov/cons/080/080_statement.htm.
12. Bonilla FA. Intravenous immunoglobulins: adverse reactions and management. *J Allergy Clin Immunol*. 2008; 122: 1238-9.
13. Thomas K, Ruetter A, Luger T. Intravenous immunoglobulin therapy. In: Wolverson SE, editor. *Comprehensive Dermatologic Drug Therapy*. 2nd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2007.p. 459-469.
14. Tan E, Hajinazarian M, Bay W, Neff J, Mendell JR. Acute renal failure resulting from intravenous immunoglobulin therapy. *Arch Neurol*. 1993; 50:137-9.
15. Barton JC, Herrera GA, Galla JH, Bertoli LF, Work J, Koopman WJ. Acute cryoglobulinemic renal failure after intravenous infusion of gamma globulin. *Am J Med*. 1987; 82:624-9.
16. Ben-Chetrit E, Putterman C. Transient neutropenia induced by intravenous immune globulin. *N Engl J Med*. 1992; 326:270-71.
17. Chan-Lam D, Fitzsimons EJ, Douglas WS. Alopecia

Artigo Original

- after immunoglobulin infusion. *Lancet*. 1987; 1:1436.
18. Rodeghiero F, Castaman G, Vespignani M, Dini E, Bertazzoni M. Erythema multiforme after intravenous immunoglobulin. *Blut*. 1988;56:145.
 19. Vecchietti G, Kerl K, Prins C, Kaya G, Saurat J, French L. Severe eczematous skin reaction after high-dose intravenous immunoglobulin infusion. *Arch Dermatol*. 2006; 142:213-7.
 20. Ahmed AR. Intravenous immunoglobulin therapy in the treatment of patients with pemphigus vulgaris unresponsive to conventional immunosuppressive treatment. *J Am Acad Dermatol*. 2001; 45:679-90.
 21. Jolles S. A review of high-dose intravenous immunoglobulin (hdIVIg) in the treatment of autoimmune blistering disorders. *Clin Exp Dermatol*. 2001; 26: 127-31.
 22. Ruetter A, Luger TA. Efficacy and safety of intravenous immunoglobulin for immune-mediated skin disease: current view. *Am J Clin Dermatol*. 2004; 5: 153-60.
 23. Sami N, Qureshi A, Ruocco E, Ahmed AR. Corticosteroid-sparing effect of intravenous immunoglobulin therapy in patients with pemphigus vulgaris. *Arch Dermatol*. 2002; 138:1158-62.
 24. Engineer L, Bhol KC, Ahmed AR: Analysis of current data on the use of intravenous immunoglobulin in management of pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 2000; 43:1049-57.
 25. Bystryń JC, Jiao D, Natow S. Treatment of pemphigus with intravenous immunoglobulin. *J Am Acad Dermatol*. 2002; 47: 358-63.
 26. Baum S, Scope A, Barzilay A, Azizi E, Trau H. The role of IVIg treatment in severe pemphigus vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006; 20: 548-52.
 27. Jolles S. High-dose intravenous immunoglobulin (hdIVIg) in the treatment of autoimmune blistering disorders. *Clin Exp Immunol*. 2002; 129: 385-9.
 28. Messer G, Sizmann N, Feucht H, Meurer M. High-dose intravenous immunoglobulins for immediate control of severe pemphigus vulgaris. *Br J Dermatol*. 1995; 133:1014-6.
 29. Wetter DA, Davis MD, Yiannias JA, Gibson LE, Dahl MV, el-Azhary RA, et al. Effectiveness of intravenous immunoglobulin therapy for skin disease other than toxic epidermal necrolysis: a retrospective review of Mayo Clinic experience. *Mayo Clin Proc*. 2005;80:41-7.
 30. Segura S, Iranzo P, Pablo I, Mascaró J, Alsina M, Herrero J, et al. High-dose intravenous immunoglobulins for the treatment of autoimmune mucocutaneous blistering diseases: Evaluation of its use in 19 cases. *J Am Acad Dermatol*. 2007; 56:960-7.
 31. Herzog S, Schmidt E, Goebeler M, Brocker EB, Zillikens D. Serum levels of autoantibodies to desmoglein 3 in patients with therapy-resistant pemphigus vulgaris successfully treated with adjuvant intravenous immunoglobulins. *Acta Derm Venereol*. 2004; 84:48-52.
 32. Ahmed AR, Colon JE. Comparison between intravenous immunoglobulin and conventional immunosuppressive therapy regimens in patients with severe oral pemphigoid: effects on disease progression in patients nonresponsive to dapsone therapy. *Arch Dermatol*. 2001; 137:1181-9.
 33. Sami N, Bhol KC, Ahmed AR. Treatment of oral pemphigoid with intravenous immunoglobulin as monotherapy. Long-term follow-up: influence of treatment on antibody titers to human alpha 6 integrin. *Clin Exp Immunol*. 2002; 129(3): 533-40.
 34. Harman KE, Black MM. High-dose intravenous immune globulin for the treatment of autoimmune blistering diseases: an evaluation of its use in 14 cases. *Br J Dermatol*. 1999; 140:865-74.
 35. Sami N, Ali S, Bhol KC, Ahmed AR. Influence of intravenous immunoglobulin therapy on autoantibody titers to BP Ag1 and BP Ag2 in patients with bullous pemphigoid. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2003; 17:641-5.
 36. Ahmed AR, Dahl MV. Consensus statement on the use of intravenous immunoglobulin therapy in the treatment of autoimmune mucocutaneous blistering diseases. *Arch Dermatol*. 2003; 139:1051-9.
 37. Trent J, Halem M, French LE, Kerdel F. Toxic epidermal necrolysis and intravenous immunoglobulin: a review. *Semin. Cutan. Med. Surg*. 2006; 25: 91-3.
 38. Magina S, Lisboa C, Goncalves E, Conceicao F, Leal V, Mesquita-Guimarães J. A case of toxic epidermal necrolysis treated with intravenous immunoglobulin. *Br J Dermatol*. 2000;142:191-2.
 39. Prins C, Kerdel FA, Padilla RS, Hunziker T, Chimenti S, Viard I, et al. Treatment of Toxic Epidermal Necrolysis with High-Dose Intravenous Immunoglobulins Multicenter Retrospective Analysis of 48 Consecutive Cases. *Arch Dermatol*. 2003; 139:26-32.
 40. Viard I, Wehrli P, Bullani R, Schneider P, Holler N, Salomon D, et al. Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD95 with human intravenous immunoglobulin. *Science*. 1998; 282:490-3.
 41. Dalakas MC, Illa I, Dambrosia JM, Soueidan SA,

- Stein DP, Otero C, et al. A controlled trial of high-dose intravenous immune globulin infusions as treatment for dermatomyositis. *N Engl J Med*. 1993; 329:1993-2000.
42. Sabroe RA, Wallington TB, Kennedy CT. Dermatomyositis treated with high-dose intravenous immunoglobulins and associated with panniculitis. *Clin Exp Dermatol*. 1995; 20:164-7.
43. Furuya Y, Takahashi T, Hamamoto H, Nishimura M, Kawakami Y. High-dose immunoglobulin therapy for a patient with dermatomyositis. *Intern Med*. 1998; 37:642-5.
44. Basta M, Dalakas MC. High-dose intravenous immunoglobulin exerts its beneficial effect in patients with dermatomyositis by blocking endomysial deposition of activated complement fragments. *J Clin Invest*. 1994; 94:1729-35.
45. Krueter A, Gambichler T, Breuckmann F, Bechara FG, Rotterdam S, Stucker M, et al. Pulsed intravenous immunoglobulin therapy in livedoid vasculitis: an open trial evaluating 9 consecutive patients. *J Am Acad Dermatol*. 2004; 51:574-9.
46. Schanz S, Ulmer A, Fierlbeck G. Intravenous immunoglobulin in livedo vasculitis: a new treatment option? *J Am Acad Dermatol*. 2003; 49:555-6.
47. Ravat FE, Evans AV, Russell-Jones R. Response of livedoid vasculitis to intravenous immunoglobulin. *Br J Dermatol*. 2002; 147:166-9.
48. Jolles S, Sewell C, Webster D, Ryan A, Heelan B, Waite A, et al. Adjunctive high-dose intravenous immunoglobulin treatment for resistant atopic dermatitis: efficacy and effects on intracellular cytokine levels and CD4 counts. *Acta Derm Venereol*. 2003; 83:433-7.
49. Paul C, Lahfa M, Bachelez H, Chevret S, Dubertret L. A randomized controlled evaluator-blinded trial of intravenous immunoglobulin in adults with severe atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2002; 147:518-22.
50. Jolles S, Sewell C, Webster D, Ryan A, Heelan B, Waite A, et al. Adjunctive high-dose intravenous immunoglobulin treatment for resistant atopic dermatitis: efficacy and effects on intracellular cytokine levels and CD4 counts. *Acta Derm Venereol*. 2003; 83:433-7.
51. Huang JL, Lee WY, Chen LC, Kuo ML, Hsieh KH. Changes of serum levels of interleukin-2, intercellular adhesion molecule-1, endothelial leukocyte adhesion molecule-1 and Th1 and Th2 cell in severe atopic dermatitis after intravenous immunoglobulin therapy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2000; 84:345-52.
52. Jolles S, Hughes J. Use of IgIV in the treatment of atopic dermatitis, urticaria, scleromyxedema, pyoderma gangrenosum, psoriasis and myxedema pretibial. *Int Immunopharmacol*. 2006; 6(4):579-91.
53. Ahmed AR, Gurcan HM. Use of intravenous immunoglobulin therapy during pregnancy in patients with pemphigus vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011; 25:1073-9.
54. O'Donnell BF, Barr RM, Black AK, Francis DM, Kermani F, Niimi N, et al. Intravenous immunoglobulin in autoimmune chronic urticaria. *Br J Dermatol*. 1998; 138:101-6.
55. Kroiss M, Vogt T, Landthaler M, Stolz W. The effectiveness of low-dose intravenous immunoglobulin in chronic urticaria. *Acta Derm Venereol*. 2000; 80:225.
56. Kulczycki A, Nelson M, Eisen A, Heffernan M. Scleromyxoedema: treatment of cutaneous and systemic manifestations with high-dose intravenous immunoglobulin. *Br J Dermatol*. 2003; 149:1276-81.
57. Karim A, Lawlor F, Black MM. Successful treatment of scleromyxoedema with high dose intravenous immunoglobulin. *Clin Exp Dermatol*. 2004; 29:317-8.
58. Shergill B, Orteu CH, McBride SR, Rustin MH. Dementia associated with scleromyxoedema reversed by high-dose intravenous immunoglobulin. *Br J Dermatol*. 2005; 153:650-2.
59. Hagman JH, Carrozzo AM, Campione E, Romanello P, Chimenti S. The use of high-dose immunoglobulin in the treatment of pyoderma gangrenosum. *J Dermatol Treat*. 2001; 12:19-22.
60. Cummins DL, Anhalt GJ, Monahan T, Meyerle JH. Treatment of pyoderma gangrenosum with intravenous immunoglobulin. *Br J Dermatol*. 2007; 157:1235-9.
61. Kreuter A, Reich-Schupke S, Stücker M, Altmeyer P, Gambichler T. Intravenous immunoglobulin for pyoderma gangrenosum. *Br J Dermatol*. 2008; 158:856-7.
62. Schanz S, Fierlbeck U. Response of dystrophic calcification to intravenous immunoglobulin. *Arch Dermatol*. 2008; 144:585-7.



ACNE MODERADA NA MULHER ADULTA

A eficácia que se pretende...

A eficácia que ela merece!

**EFICÁCIA
COMPROVADA**
em tratamentos
prolongados
(1,RCM)

**MÚLTIPLO
MODO DE
ACÇÃO**

**EXCELENTE
PERFIL DE
TOLERÂNCIA**

**MENOS ACNE,
MAIS CONFORTO
EMOCIONAL**



LPT/IN.01.2012.0054

 **Skinoren**[®]
Ácido azelaico 20% creme

 **Finacea**[®]
Ácido azelaico 15% gel

Referências Bibliográficas

1. Zina G, Colonna S. The long-term treatment of acne with azelaic acid cream. J Dermatolog Treat 1989; 1:21-26.

Nome do medicamento: Skinoren 200 mg/g creme. Composição: 1 g de creme contém 200 mg de ácido azelaico (excipientes: 1 g de creme contém 2 mg de ácido benzóico e 125 mg de propilenoglicol). Forma farmacéutica: Creme (emulsão óleo/água com uma proporção aproximada de 51% de água pura). Indicações terapêuticas: Acne ligeira a moderada. Posologia e modo de administração: Antes da aplicação, limpar cuidadosamente a pele com água corrente ou, se for o caso, com um agente de limpeza suave. Aplicação: 2 vezes por dia (de manhã e à noite) sobre as regiões cutâneas afectadas. Friccionar o creme suavemente. Aplicar em quantidade suficiente, devendo evitarse quantidades excessivas (cerca de 2,5 cm de creme são suficientes para toda a área facial). Se a irritação da pele for excessiva: reduzir a quantidade de creme por aplicação ou aplicar 1 vez por dia até desaparecimento da irritação. Eventualmente poderá ser necessário suspender o tratamento por alguns dias. É imprescindível que se dê atenção especial ao emprego regular de Skinoren, durante todo o período de tratamento. Duração do tratamento: pode variar de caso para caso e depende, também, do grau de gravidade da acne. Geralmente regista-se uma manifesta melhoria depois de cerca de 4 semanas. No entanto, para se obterem melhores resultados deve usar-se o Skinoren regularmente durante vários meses. Contra-indicações: Hipersensibilidade a qualquer um dos constituintes da formulação. Advertências: Apenas para o uso externo. Skinoren não deve entrar em contacto com os olhos. Se tal acontecer: lavar imediatamente e cuidadosamente os olhos com água abundante. Skinoren contém ácido benzóico (moderadamente irritante para a pele, olhos e membranas mucosas) e propilenoglicol (pode causar irritação cutânea). Efeitos indesejáveis: Geralmente, no início do tratamento, podem surgir reacções cutâneas locais (principalmente ardor ou prurido, ocasionalmente rubor e escamação). Na maior parte das vezes, os sintomas de irritação são ligeiros e geralmente desaparecem no decurso do tratamento. Data da revisão do texto: 12/2010. Medicamento Não-Sujeito a Receta Médica. Não comparticipado. Para mais informações deverá contactar o titular da autorização de introdução no mercado.

Nome do medicamento: Finacea, 150 mg/g, gel. Composição: 1 g de Finacea contém 150 mg (15%) de ácido azelaico. Forma farmacéutica: Gel. Indicações terapêuticas: Para o alívio da acne papular-pustular ligeira a moderada da área facial. Para o tratamento tópico da rosácea papulopustular. Posologia e modo de administração: Apenas para uso cutâneo. Aplicação: nas áreas afectadas da pele, 2 x ao dia (de manhã e à noite), e esfregar suavemente. Aproximadamente 0,5 g = 2,5 cm de gel é suficiente para toda a área facial. Antes da aplicação, a pele deverá ser limpa cuidadosamente com água natural e seca. Não devem ser utilizadas roupas ou coberturas oclusivas, e as mãos devem ser lavadas depois de aplicar o gel. Em caso de irritação de pele, a quantidade de gel por aplicação deverá ser diminuída ou a frequência de utilização de Finacea reduzida para 1 x dia, até a irritação cessar. Se necessário, o tratamento deverá ser interrompido temporariamente durante alguns dias. É importante utilizar Finacea continuamente ao longo de todo o período de tratamento. Acne (em geral, uma melhoria evidente torna-se visível após 4 semanas. Para se obterem resultados óptimos, Finacea pode ser utilizado durante vários meses de acordo com a resposta clínica. No caso de não haver melhoria após 1 mês de utilização ou no caso de agravamento da acne, Finacea deverá ser descontinuado e deverão ser consideradas outras opções terapêuticas). Rosácea (em geral, uma melhoria evidente torna-se visível após 4 semanas. Para se obterem resultados óptimos, Finacea pode ser utilizado durante vários meses de acordo com a resposta clínica. No caso de não haver melhoria após 2 meses de utilização ou no caso de agravamento da rosácea, Finacea deverá ser descontinuado e deverão ser consideradas outras opções terapêuticas). População pediátrica: acne vulgaris (o ajustamento de dosagem não é necessário quando Finacea é administrado a adolescentes com idade de 12-18 anos. A segurança e eficácia de Finacea em crianças com menos de 12 anos de idade não foram estabelecidas). rosácea papulopustular (a segurança e eficácia de Finacea para o tratamento da rosácea papulopustular em crianças com menos de 18 anos de idade não foram estabelecidas). Contra-indicações: Hipersensibilidade. Advertências: Apenas para uso externo. Contém ácido benzóico (ligeiramente irritante para a pele, olhos e membranas mucosas) e propilenoglicol (pode causar irritação cutânea). Cuidado para evitar o contacto com os olhos, boca e outras membranas mucosas, e os dentes devem ser limpos desta forma. Se existir contacto acidental, lavar com elevadas quantidades de água. Se a irritação dos olhos persistir, o doente deverá consultar um médico. As mãos devem ser lavadas depois de cada aplicação de Finacea. É aconselhável evitar desmaquiantes alcoólicos, tinturas e adstringentes, abrasivos e agentes esfoliantes quando se utiliza Finacea para o tratamento da rosácea papulopustular. Efeitos indesejáveis: Apenas acontecimentos adversos relacionados com o tratamento cutâneo foram relatados em estudos clínicos. Na grande maioria dos casos, os sintomas foram ligeiros ou moderados, a frequência de sintomas diminuiu gradualmente com o decurso do tratamento. Em estudos clínicos, os efeitos secundários observados mais frequentemente incluíam prurido/ardor no local de aplicação. Na acne: Ardor/Prurido no local de aplicação; Parestesia/Secura/Erupção cutânea no local de aplicação. Na rosácea: Ardor/Prurido no local de aplicação; Edema/Parestesia/Secura/Erupção cutânea no local de aplicação. População pediátrica: tratamento de acne vulgaris em adolescentes de 12-18 anos de idade (em 4 estudos clínicos de fase II e III), envolvendo adolescentes de 12-17 anos de idade, a incidência global de acontecimentos adversos para Finacea foi similar para os grupos com idade de 12-17 anos, com idade \geq 18 anos e para toda a população de doentes. Esta similaridade também aplicou-se ao grupo com idade de 12-20 anos). Data da revisão do texto: 12/2010. Medicamento Sujeito a Receta Médica. Não comparticipado. Para mais informações deverá contactar o titular da autorização de introdução no mercado.

ERITEMA NODOSO PÓS-INFECÇÃO DE VIA AÉREA SUPERIOR - A PROPÓSITO DE DOIS CASOS

Fred Bernardes Filho¹, Maria Victória Quaresma¹, Dâmia Leal Vendramini², Fernanda Bonkevitz³, Leandro Damiani³, Andreia Oliveira Alves⁴, José Augusto da Costa Nery⁵

¹Pós Graduando de Dermatologia/Graduated in Dermatology, no Instituto de Dermatologia Professor Rubem David Azulay da Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro (IDPRDA - SCMRJ) - Rio de Janeiro (RJ), Brasil

²Médica Graduada/Medical Graduated, Universidade do Sul de Santa Catarina (UNISUL) e Estagiária do Instituto de Dermatologia Professor Rubem David Azulay, Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro (RJ), Brasil

³Residente de Medicina Interna/Resident of Internal Medicine, Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul – Rio Grande do Sul (RS), Brasil

⁴Acadêmica de Medicina/Medical Academic, Universidade Metropolitana de Santos (UNIMES), Santos (SP), Brasil

⁵Chefe do Setor de Dermatologia Sanitária/Head of the Sanitary Dermatology Department, Instituto de Dermatologia Professor Rubem David Azulay, Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro (IDPRDA / SCMRJ); Pesquisador Associado/Associated Investigator, Laboratório de Hanseníase (LaHan) Fiocruz, Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

Trabalho realizado no Instituto de Dermatologia / Study performed at the Dermatology Institute, Professor Rubem David Azulay, Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro (IDPRDA/SCMRJ) - Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

RESUMO – Eritema nodoso é uma panniculite caracterizada pelo aparecimento de nódulos subcutâneos eritematosos e dolorosos, geralmente acompanhados por pródromos, que tem evolução benigna, com tendência para uma rápida cura espontânea. O fato de poder acompanhar ou preceder várias doenças o torna um importante desafio clínico e terapêutico. Os autores apresentam dois casos de eritema nodoso cujo surgimento das lesões foi precedido por infecção de via aérea superior que tiveram evolução favorável.

PALAVRAS-CHAVE – Eritema nodoso; Lepra; Infecções do aparelho respiratório.

ERYTHEMA NODOSUM POST-INFECTIO OF THE UPPER AIRWAY - APROPOS OF TWO CASES

ABSTRACT – Erythema nodosum is a panniculitis characterized by the appearance of erythematous and painful subcutaneous nodules, usually accompanied by prodrome, which has a benign course, with a tendency for rapid spontaneous healing. Being able to accompany or precede various diseases makes it an important clinical and therapeutic challenge. The authors present two cases of erythema nodosum lesions whose appearance was preceded by infection of the upper airway and recovered uneventfully.

KEY-WORDS – Erythema nodosum; Leprosy; Respiratory tract infections.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

No conflicts of interest.

Suporte financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

No sponsorship or scholarship granted.

Caso Clínico

Direito à privacidade e consentimento escrito / Privacy policy and informed consent: Os autores declaram que pediram consentimento ao doente para usar as imagens no artigo. *The authors declare that the patient gave written informed consent for the use of its photos in this article.*

Recebido/Received - Maio/May 2013; Aceite/Accepted – Junho/June 2013

Correspondência:

Dr. Fred Bernardes Filho
Rua Marquês de Caxias, Nº 9/sobrado
24030-050 Niterói, RJ, Brazil
Tel.: +55 21 25426658
Fax: + 55 21 25444459
E-mail: f9filho@gmail.com

INTRODUÇÃO

Eritema nodoso (EN) é a forma mais comum de pâncreolite e caracteriza-se por uma erupção aguda de nódulos subcutâneos eritematosos, dolorosos à palpação, de regressão espontânea e, usualmente, localizados nas faces extensoras dos membros inferiores. Quando associados à farmacodermia e hanseníase, tendem a transgredir essas áreas. O quadro clínico pode ser acompanhado ou precedido por pródromos como febre, artralgia, náusea, vômito e queda do estado geral. Ocorre em qualquer idade com pico de incidência entre 20 e 40 anos e apresenta maior prevalência no sexo feminino.

É uma doença de resposta de hipersensibilidade retardada deflagrada por inúmeros estímulos antigênicos, incluindo bactérias, vírus, parasitas e agentes químicos

Tabela 1 - Principais estímulos antigênicos associados ao desencadeamento do EN.

ETIOLOGIA VIRAL	CITOMAGALOVIRUS; EPSTEIN-BARR; HEPATITE B E C; HERPES SIMPLS
Etiologia bacteriana	<i>Bartonella henselae</i> ; <i>Brucella</i> sp.; <i>Campylobacter trachomatis</i> ; <i>Chlamydia psittaci</i> ; <i>Corynebacterium diphtheriae</i> ; Febre Q; <i>Francisella tularensis</i> ; <i>Haemophilus ducreyi</i> ; <i>Leptospira interrogans</i> ; <i>Mycobacterium tuberculosis</i> ; <i>Mycobacterium leprae</i> ; <i>Mycobacterium marinum</i> ; <i>Mycoplasma pneumoniae</i> ; <i>Neisseria meningitidis</i> ; <i>Neisseria gonorrhoeae</i> ; <i>Salmonella</i> sp.; <i>Streptococcus pyogenes</i> ; <i>Treponema pallidum</i> ; <i>Yersinia</i> spp.
Etiologia parasitária	<i>Ancylostoma duodenale</i> ; <i>Entamoeba histolytica</i> ; <i>Giardia lamblia</i> ; <i>Toxoplasma gondii</i> ; <i>Wuchereria bancrofti</i> .

Fonte: Ramos e Silva. Fundamentos de Dermatologia. 2010.

(Tabela 1). Pode estar associado à gravidez, à drogas e a uma ampla variedade de doenças (Tabela 2).

Ainda que em alguns casos não se chegue a uma etiologia precisa, geralmente o EN é manifestação de uma condição clínica subjacente. Apresentamos dois casos em que o quadro foi precedido por infecção de via aérea superior e destacamos o fato de que a paciente com história prévia de hanseníase apresentou maior número de lesões.

Tabela 2 - Principais doenças e drogas associadas ao desencadeamento do EN.

Doenças	<i>Sarcoidose</i> , <i>colite ulcerativa</i> , <i>doença de Crohn</i> , <i>carcinoma renal</i> , <i>carcinoma pélvico pós radioterapia</i> , <i>linfoma</i> , <i>leucemia</i> , <i>sarcoma</i> .
Drogas	<i>Sulfonamidas</i> , <i>brometos</i> , <i>contraceptivos orais</i> , <i>penicilinas</i> , <i>sais de ouro</i> , <i>prazosin</i> , <i>salicilatos</i> , <i>iodetos</i> , <i>minociclina</i> , <i>fenitoína</i> , <i>clorotiazida</i> , <i>nitrofurantona</i> , <i>D-penicilamina</i> , <i>talidomida</i> , <i>isotretinoína oral</i> , <i>interleucina 2</i> , <i>vacina contra hepatite B</i> .

Fonte: Ramos e Silva. Fundamentos de Dermatologia. 2010.

RELATO DE CASO

Caso 1: Paciente do sexo feminino, 26 anos, apresenta nódulos eritemato-dolorosos bilaterais nos membros inferiores. Referiu que o quadro cutâneo precedeu os sintomas de odinofagia, febre e rouquidão, os quais foram automedicados com amoxicilina 500 mg de 8 em 8 horas durante 7 dias. Ao exame apresentava hiperemia e hipertrofia de amígdalas (Fig. 1) e nódulos eritematosos localizados na região pré-tibial, coxa

Caso Clínico



Fig 1 - Caso 1 – Hiperemia, discreta hipertrofia das amígdalas e eritema dos arcos palatoglosso e palatofaríngeo.



Fig 3 - Caso 2 – Eritema do arco palatoglosso.



Fig 2 - Caso 1 – (a-c) Nódulos eritematoso nas pernas (a); coxa esquerda (b); pé esquerdo (c).

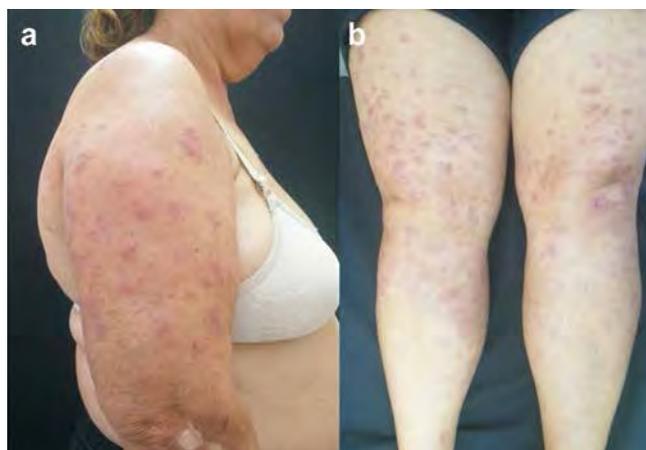


Fig 4 - Caso 2 – (a-b) Múltiplas lesões de eritema nodoso no braço direito e membros inferiores.

esquerda e face lateral do pé esquerdo (Fig. 2). Foi estabelecido o diagnóstico de eritema nodoso e pelos pródrômos gripal, associado sua ocorrência com a faringite. Foi tratada com anti-inflamatório e apresentou rápida melhora clínica.

Caso 2: Paciente do sexo feminino, 57 anos, tratada há um ano para hanseníase virchowiana com poliquimioterapia multibacilar (PQT MB), apresenta episódios recorrentes de reação tipo 2 tratados com talidomida 100mg e prednisona 40mg, drogas anti-reacionais com a dose preconizada pelo Ministério da Saúde do Brasil. Há oito meses não apresentava novo episódio reacional. Referiu quadro de febre, artralgia, coriza nasal e odinofagia que precedeu o aparecimento de múltiplos

nódulos eritemato-dolorosos em todo corpo. Ao exame apresentava eritema de orofaringe (Fig. 3) e nódulos eritematosos localizados nos membros superiores, tronco, dorso e membros inferiores (Fig. 4). Foi estabelecido o diagnóstico de eritema nodoso e pelos pródrômos gripal, associado sua ocorrência com a faringite. Foi tratada com anti-inflamatório nimesulida 100mg de 12/12 horas e apresentou rápida melhora clínica.

DISCUSSÃO

O EN é considerado idiopático em 30 a 50% dos casos. Entretanto, é classicamente descrito como manifestação dermatológica de diversas doenças, de

Caso Clínico

modo que sua investigação é imprescindível. Em nosso país, a hanseníase e a tuberculose são doenças que comumente se associam ao EN e esse reconhecimento é importante, pois em alguns casos pode favorecer um diagnóstico precoce. Na lista das causas comuns estão as infecções virais de trato respiratório superior. Em ambos os casos apresentados, pressupõem-se que a etiologia do EN um IVAS viral, em virtude da rápida melhora com analgésicos e não necessidade de antibioticoterapia.

A valorização da anamnese e do exame físico muitas das vezes facilita o diagnóstico clínico da doença, sendo os pilares de uma adequada prática médica. Os nódulos eritematosos podem confluír a placas, mas, diferentemente de outras formas de paniculites, a ulceração não é característica; nas fases tardias, ao regredirem, adquirem o dito aspecto contusiforme. Em geral, as lesões envolvem sem atrofia ou fibrose. Trata-se em geral de uma paniculite septal, sem vasculite. Entretanto, o eritema nodoso hansênico é uma paniculite predominantemente lobular com vasculite e presença de bacilos álcool ácido resistentes (BAAR).

No contexto da hanseníase, é comum que as lesões de eritema nodoso não fiquem restritas aos membros inferiores e há a possibilidade de sua coexistência com outros aspectos clínicos, como por exemplo, o eritema polimorfo. Acomete cerca de 60% dos pacientes virchowianos, podendo ocorrer antes, durante ou após o tratamento poliquimioterápico. A reação hansênica exige terapia anti-reacional específica, com uso de prednisona e talidomina conforme o esquema preconizado pelo Ministério da Saúde. Apesar de a IVAS da paciente do caso 2 deflagrar um quadro de EN, a paciente apresentou rápida melhora apenas com o uso de analgésico e anti-inflamatório.

Ambos os casos apresentaram eritema nodoso deflagrado por processo infeccioso viral, que é a causa mais comum de acordo com a literatura médica. A paciente do caso 2 possui uma doença de base, a hanseníase, a qual tem o eritema nodoso hansênico como uma complicação comum. Em casos de EN hansênico, o tratamento é feito com drogas anti-reacionais específicas; entretanto, devem ser consideradas as diversas causas de EN como diagnósticos diferenciais, uma vez que o tratamento da causa subjacente permite a resolução clínica e poupa o paciente do uso de drogas anti-reacionais, cujos efeitos adversos não são incomuns. Nos dois casos apresentados, o tratamento da IVAS foi eficaz para o controle do quadro cutâneo.

REFERÊNCIAS

1. Schwartz RA, Nervi SJ. Erythema nodosum: a sign of systemic disease. *Am Fam Physician*. 2007; 75:695-700.
2. Cribier B, Caille A, Heid E, Grosshans E. Erythema nodosum and associated diseases. A study of 129 cases. *Int J Dermatol*. 1998; 37:667-72.
3. Mert A, Kumbasar H, Ozaras R, Erten S, Tasli L, Tabak F, et al. Erythema nodosum: an evaluation of 100 cases. *Clin Exp Rheumatol*. 2007; 25:563-70.
4. Mert A, Ozaras R, Tabak F, Pekmezci S, Demirkesen C, Ozturk R. Erythema nodosum: an experience of 10 years. *Scand J Infect Dis*. 2004; 36: 424-7.
5. Requena L, Sanchez Yus E. Erythema nodosum. *Semin Cutan Med Surg*. 2007; 26:114-25.
6. Gilchrist H, Patterson JW. Erythema nodosum and erythema induratum (nodular vasculitis): diagnosis and management. *Derm Ther*. 2010; 23:320-7.

ERITEMA EXSUDATIVO MULTIFORME ASSOCIADO A INFECÇÃO POR MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS

André Laureano¹, Cândida Fernandes², Jorge Cardoso³

¹Interno do Internato Complementar de Dermatologia e Venereologia/Resident, Dermatology and Venereology

²Assistente Hospitalar Graduada de Dermatologia e Venereologia/Graduated Consultant, Dermatology and Venereology

⁴Chefe de Serviço de Dermatologia e Venereologia, Director do Serviço/Chief and Head of Dermatology Department Serviço de Dermatologia, Hospital de Curry Cabral – Centro Hospitalar de Lisboa Central, Portugal

RESUMO – O eritema exsudativo multiforme representa uma síndrome mucocutânea, imuno-mediada, resultante de mecanismos de hipersensibilidade associados a causas infecciosas ou farmacológicas. Nas primeiras verifica-se um predomínio da infecção pelo vírus herpes simples. A associação com a infecção por *Mycobacterium tuberculosis* é menos frequente.

Os autores descrevem o caso de um doente de 35 anos, internado por eritema exsudativo multiforme possivelmente associado a infecção pulmonar por *Mycobacterium tuberculosis*, com favorável evolução clínica após o início de terapêutica com isoniazida, rifampicina, pirazinamida e etambutol.

PALAVRAS-CHAVE – Eritema multiforme; *Mycobacterium tuberculosis*; Pele.

ERYTHEMA MULTIFORME ASSOCIATED WITH MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS INFECTION

ABSTRACT – Erythema multiforme is an uncommon, immune-mediated disorder that presents with cutaneous or mucosal lesions or both, that occurs as a hypersensitivity reaction in response to infections or drugs. Erythema multiforme is mostly associated with herpes simplex virus. The association with *Mycobacterium tuberculosis* infection was less frequently described.

We present a case of an Erythema multiforme caused by *Mycobacterium tuberculosis* infection in a 35-year-old patient who was successfully treated with isoniazid, rifampicin, pirazinamid and ethambutol.

KEY-WORDS – Erythema multiforme; *Mycobacterium tuberculosis*; Skin.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

No conflicts of interest.

Suporte financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

No sponsorship or scholarship granted.

Direito à privacidade e consentimento escrito / Privacy policy and informed consent: Os autores declaram que pediram consentimento ao doente para usar as imagens no artigo. *The authors declare that the patient gave written informed consent for the use of its photos in this article.*

Recebido/Received - Junho/June 2013; Aceite/Accepted - Julho/July 2013

Por decisão dos autores, este artigo não foi redigido de acordo com os termos do novo Acordo Ortográfico.

Caso Clínico

Correspondência:

Dr. André Laureano

Serviço de Dermatologia e Venereologia

Hospital de Curry Cabral – Centro Hospitalar de Lisboa Central

Rua da Beneficência, nº8

1069-166 Lisboa, Portugal

E-mail: andre.oliveira@sapo.pt

INTRODUÇÃO

O eritema exsudativo multiforme (EEM) constitui uma síndrome mucocutânea aguda, por vezes recorrente ou crónica, imuno-mediada, caracterizada pelo polimorfismo das lesões, resultantes da necrose em grau variável dos queratinócitos^{1,2}.

CASO CLÍNICO

Doente do sexo masculino, 35 anos, caucasóide, internado no Serviço de Dermatologia por dermatose bilateral e simétrica, com 4 dias de evolução, inicialmente localizada ao tronco, com posterior progressão, com carácter aditivo, aos membros inferiores e superiores, com envolvimento palmo-plantar. A dermatose caracterizava-se por múltiplas pápulas eritematosas, com progressivo aumento do seu número e coalescência em placa na face posterior do tronco e a nível

acral. Era possível a observação de numerosas lesões em “alvo típico”, particularmente no dorso das mãos, algumas com a presença de vesícula central. Sem sinal de Nikolsky ou áreas de descolamento epidérmico. Cerca de 2 dias após o início da dermatose, notou o aparecimento de erosões localizadas aos lábios e gengivas, dolorosas e parcialmente cobertas por crostas hemáticas (Fig. 1).

O doente negou prurido ou ardor cutâneo, odinofagia, compromisso de outras mucosas, assim como episódios anteriores semelhantes, consumo de fármacos, aplicação de tópicos ou imunizações recentes. Referiu episódios recorrentes de herpes labial, embora sem recidiva dos mesmos há mais de 1 ano ou a preceder a dermatose. Apesar de desconhecer outras infecções, mantinha anorexia, perda ponderal não quantificada, sudorese nocturna e tosse seca persistente, com início nos 3 meses anteriores ao internamento.

No exame objectivo inicial, apresentava-se emagrecido, com febre (39,5°C), sibilos dispersos à auscultação

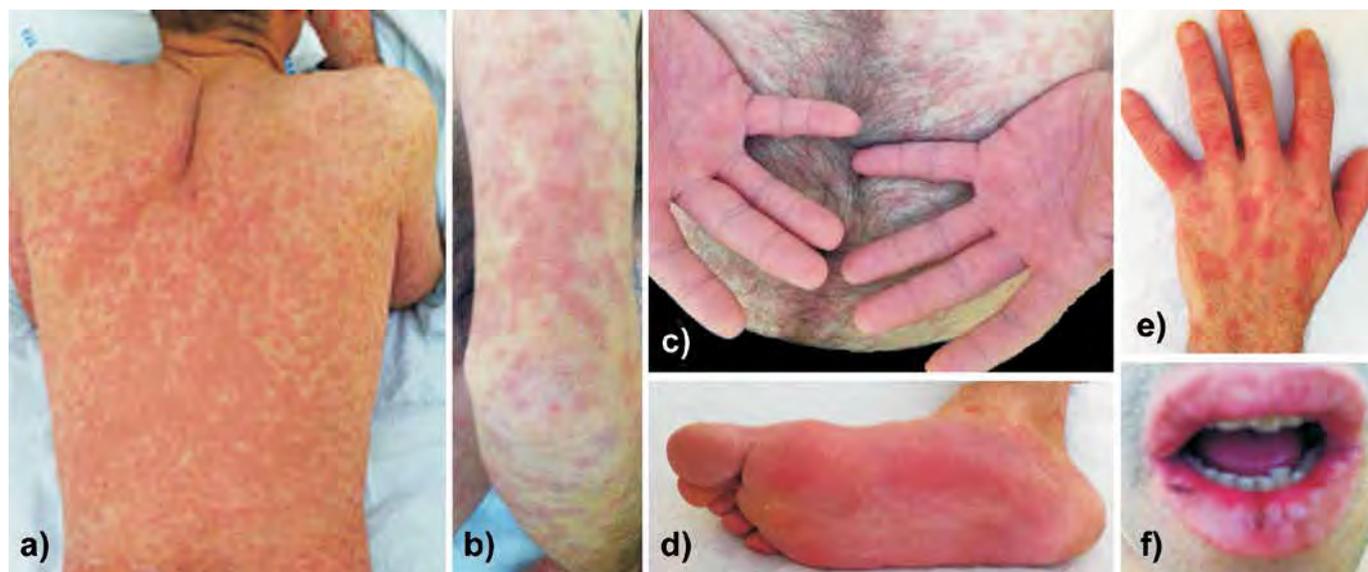


Fig. 1 - Dermatose bilateral e simétrica localizada ao tronco, membros superiores e inferiores: a) e b); com envolvimento palmo-plantar: c) e d); composta por pápulas e placas eritematosas com presença de “alvos típicos”: e); e com envolvimento da mucosa oral: f).

Caso Clínico

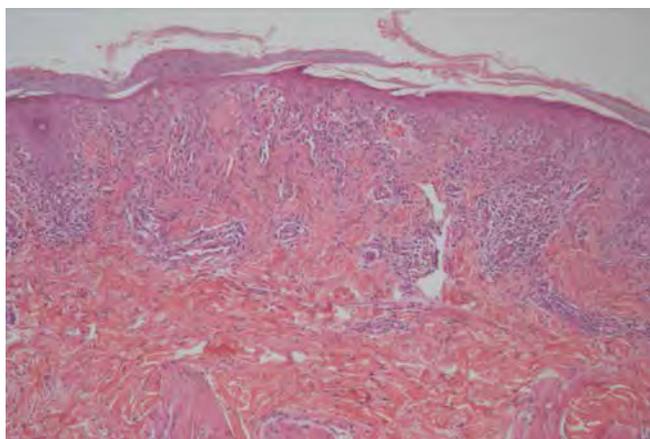


Fig 2 - Exame histopatológico (H&E, 40x): apoptose dos queratinócitos basais.



Fig 3 - Rx de tórax: infiltrados parenquimatosos confluentes, predominantemente nos lobos pulmonares superiores.

pulmonar, destacando-se ainda a ausência de adenopatias ou organomegalias.

Foi efectuada biópsia cutânea de uma das lesões e a avaliação histopatológica evidenciou dermite vacuolar da interface com apoptose de queratinócitos (Fig. 2).

A correlação entre as referidas manifestações clínicas e histopatológicas favoreceu o diagnóstico de EEM.

Foi solicitada avaliação laboratorial, destacando-se a elevação da velocidade de sedimentação (65mm), e na avaliação sero-imunológica a presença de anticorpos IgG anti-HSV1, com IgM anti-HSV1, IgG e IgM anti-HSV2, IgM anti-vírus de Epstein-Barr (EBV), IgG e IgM anti-Citomegalovirus (CMV), IgG e IgM anti-Parvovírus B19 (PVB19), anti-vírus da imunodeficiência humana (VIH) 1 e 2, anti-vírus da hepatite C (VHC), AgHBs, IgG e IgM anti-*Mycoplasma pneumoniae* negativos; VDRL não reactivo e anticorpo anti-nuclear (ANA) negativos.

A telerradiografia de tórax evidenciou infiltrados parenquimatosos confluentes, particularmente nos lobos superiores (Fig. 3), e a tomografia computadorizada torácica mostrou várias formações cavitadas bilaterais do lobo superior apical, nódulos apicais calcificados à esquerda e pequenas adenopatias paratraqueais.

A pesquisa de bacilos álcool-ácido resistentes (BAAR) na expectoração foi positiva, na cultura com identificação de *Mycobacterium tuberculosis* sensível aos anti-bacilares de primeira linha. Portanto, verificaram-se manifestações clínicas, achados imagiológicos e bacteriológicos que permitiram o diagnóstico simultâneo de tuberculose pulmonar. Pela possibilidade desta infecção pulmonar, inicialmente não foi instituída corticoterapia como terapêutica da dermatose.

O doente foi transferido aos cuidados do Serviço de

Doenças Infecciosas, tendo sido introduzida terapêutica anti-bacilar com isoniazida, rifampicina, pirazinamida e etambutol. Após duas semanas, verificou-se a ausência de BAAR na expectoração, e simultaneamente nesse período, a regressão da dermatose e progressiva melhoria das queixas respiratórias e constitucionais. Concluiu 9 meses de terapêutica anti-bacilar, e após 2 anos, sem recidiva da dermatose ou da restante sintomatologia.

DISCUSSÃO

O EEM pode ser precipitado por factores predisponentes genéticos, ou factores exógenos, onde se destacam as causas infecciosas em 90% dos casos. Nestas, a infecção pelo HSV é predominante, encontrando-se igualmente bem descrita, particularmente na idade pediátrica, a associação com infecção por *Mycoplasma pneumoniae*. (Tabela 1)³⁻¹⁴. A associação com infecção por *Mycobacterium tuberculosis* é pouco frequente.^{15,16}. Dos restantes factores etiológicos, destacam-se os fármacos, associados em menos de 10% dos casos, neoplasias, doenças auto-imunes, exposição a radiações, imunizações e a menstruação¹.

A patogénese do EEM tem sido particularmente estudada nos casos associados a infecção por HSV, podendo resultar de mecanismos de imunidade celular dirigidos a um antígeno viral, o gene da polimerase do DNA (*pol*) presente nos queratinócitos basais. A expressão deste antígeno resulta na activação de células Th1 CD4+ específicas para o HSV e subsequente libertação de citocinas efectoras, como o interferão- γ ¹.

Caso Clínico

Tabela 1 - Associação entre EEM e agentes infecciosos.

EEM: CAUSAS INFECCIOSAS			
VÍRUS	BACTÉRIAS	FUNGOS	PARASITAS
<ul style="list-style-type: none"> • HSV 1 / 2 • VEB • CMV • Varicela zoster • Adenovírus • Enterovírus • VHB / VHC • Influenza • Parvovírus B19 • Poliovírus 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Mycoplasma pneumoniae</i> • <i>Borrelia burgdorferi</i> • <i>Corynebacterium diphtheriae</i> • <i>Streptococcus</i> • <i>Legionella pneumophila</i> • <i>Salmonella</i> • <i>Mycobacterium leprae</i> • <i>Neisseria meningitidis</i> • <i>Mycobacterium avium</i> • <i>Pneumococcus</i> • <i>Proteus</i> • <i>Pseudomonas</i> • <i>Rickettsia</i> • <i>Mycobacterium tuberculosis</i> • <i>Yersinia</i> • <i>Chlamydia pneumoniae</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Histoplasma capsulatum</i> • <i>Coccidioides immitis</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Trichomonas</i> • <i>Toxoplasma gondi</i>

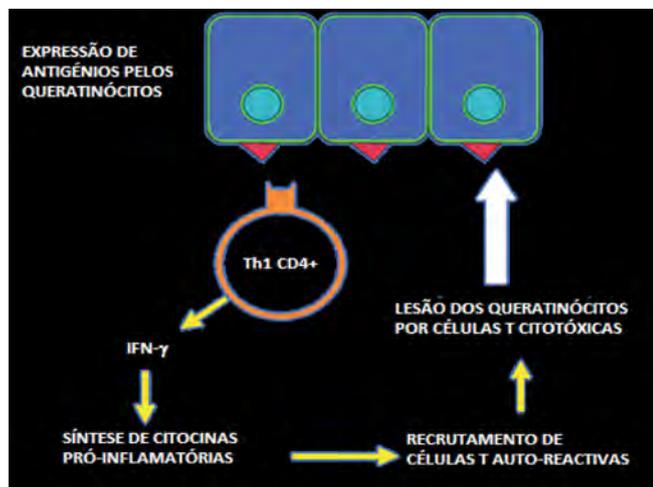


Fig. 4 - Patogênese do EEM: importância dos mecanismos imuno-mediados.

A libertação destes mediadores é responsável pela amplificação não-específica deste processo inflamatório, com recrutamento local de células T auto-reactivas (Fig. 4).

Neste doente, a exclusão de outras etiologias, nomeadamente infecciosas e farmacológicas, e a favorável resposta à terapêutica anti-bacilar, com regressão da dermatose e melhoria das queixas respiratórias, sem recidiva, favoreceu a associação entre EEM e infecção por *Mycobacterium tuberculosis*. Esta representou um possível padrão de reacção, resultante de mecanismos de hipersensibilidade, por desregulação da imunidade

celular precipitada pela infecção por *Mycobacterium tuberculosis*. Poderá especular-se sobre a importância da infecção latente pelo HSV na exacerbação destes mecanismos, mesmo na ausência da replicação deste vírus, nos casos de EEM menos frequentemente associados a outras infecções. Tal como neste caso, nos escassos trabalhos publicados sobre esta associação, o EEM não modificou a evolução clínica da tuberculose pulmonar^{15,16}.

REFERÊNCIAS

1. Sokumbi, O. Wetter DA. Clinical features, diagnosis, and treatment of erythema multiforme: a review for the practicing dermatologist. *Int J Dermatol.*2012; 51:889-902.
2. Hughey L. Approach to the hospitalized patient with targetoid lesions. *Dermatol Ther.* 2011; 24:196-206.
3. McJenna KE. Naevocentric erythema multiforme associated with herpes labialis. *Br J Dermatol.* 1999; 141:954-5.
4. Sinha A, Chander J, Natarajan S. Erythema multiforme presenting as chronic oral ulceration due to unrecognised herpes simplex virus infection. *Clin Exp Dermatol.* 2006; 31:737-8.
5. Vitiello M, Echeverria B, Elgart G, Kerdel F. Erythema multiforme major associated with CMV infection in an immunocompetent patient. *J Cutan Med Surg.*2011; 15:115-7.

Caso Clínico

6. Ryoko, H, Takashi K, Higashino T, Asano C, Ono K, Fujimoto N, et al. Two cases of erythema exsudativum multiforme associated with *Chlamydia pneumoniae* infection. *J Dermatol.* 2011; 38:1-3.
7. Ozdemir PG, Yazicioglu M, Aylanc H, Ozkayin N. EBV-induced erythema multiforme: a case report. *Allergol Immunopathol.* 2011; 39:116-8.
8. Olut AI, Erkek E, Ozunlu H, Ozsakarya F. Erythema multiforme associated with acute hepatitis B vírus infection. *Clin Exp Dermatol.* 2005; 31:137-8.
9. Lee YB, Choi HJ, Park HJ, Lee JY, Cho BK. Two cases of erythema multiforme associated with molluscum contagiosum. *Int J Dermatol.* 2009; 48:659-60.
10. Sugita K, Nishio D, Kabashima K, Honda M, Tokura Y. Erythema multiforme associated with *Gardnerella vaginalis* and elevated CXCR3+ B cells. *Clin Exp Dermatol.* 2007; 33:351-2.
11. Loche F, Schwarze HP, Thedenat B, Carriere M, Bazex J. Erythema multiforme associated with hepatitis B immunization. *Clin Exp Dermatol.* 2000; 25:167-9.
12. Schalock PC, Dinulos JG, Pace N, Schwarzenberger K, Wenger JK. Erythema multiforme due to *Mycoplasma pneumoniae* infection in two children. *Pediatr Dermatol.* 2006; 23(6):546-55.
13. Gutierrez-Galhardo MC, Barros MB, Schubach AO, Cuzzi T, Schubach TM, Lazéra MS, et al. Erythema multiforme associated with sporotrichosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2005; 19:507-8.
14. Perdu D, Lavaud F, Prévost A, Deschamps F, Cambie MP, Bongrain E, et al. Erythema multiforme due to pyrazinamide. *Allergy.* 1996; 51:340-2.
15. Feit JP, Macabéo V, Vitorri F, David M. L'Érythème Polymorphe au cours de la primo-infection tuberculeuse – a propôs d'une observation. *Pediatric.* 1977; 6:579-83.
16. Ustvedt HJ. Erythema exudativum multiforme II. Relations to tuberculosis. *Acta Med Scand.* 1948; 131:226-36.

LA ROCHE-POSAY

LABORATOIRE DERMATOLOGIQUE

LIPIKAR BAUME AP

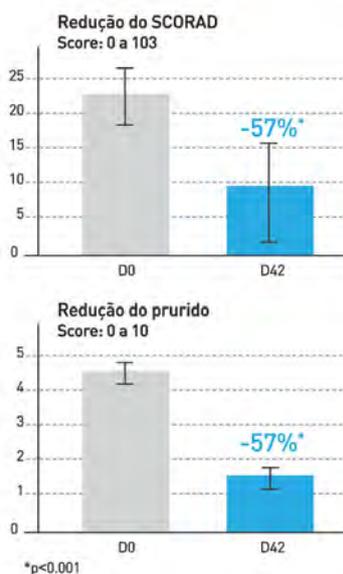
Com água termal de La Roche-Posay

Cuidado Relipidante de La Roche-Posay
antidesconfortos cutâneos 24h, de rápida absorção.



SEM PERFUME / SEM PARABENOS

Redução significativa do SCORAD e prurido



Alta concentração
de ingredientes ativos

- NIACINAMIDA
- MANTEIGA DE CAREI
- GLICERINA
- ÓLEO DE CÂNOVA

Elevada Tolerância

Textura de rápida absorção para uma melhoria da adesão

Um polímero exclusivo que permite
uma alta concentração de ingredientes ativos
relipidantes numa textura de rápida absorção.

Fórmula 0/A
Não oleosa, não colante



Protocolo:
Estudo multicêntrico (5 centros) conduzido no Canadá por Prof. Bissonnette, em 73 doentes (idades 3-12)
com dermatite atópica ligeira a moderada (SCORAD ≤ 30). 2 aplicações/dia. Tolerância e eficácia avaliadas (SCORAD)
ao dia 42 vs 0.

La Roche-Posay. A Exigência Dermatológica.

ERITEMA MULTIFORME – UMA APRESENTAÇÃO RARA DE RICKETTSIOSE AGUDA

Hugo de Castro Faria¹, Andreia Mota¹, Vera Viegas², Alexandra Emilio², Marisa Vicente³

¹Interno(a) do Internato Complementar de Pediatria/Resident of Pediatrics, Centro Hospitalar de Setúbal

²Assistente Hospitalar de Pediatria/Consultant of Pediatrics, Centro Hospitalar de Setúbal

³Assistente Hospitalar Graduada de Pediatria/Graduated Consultant of Pediatrics, Centro Hospitalar de Setúbal Hospital de São Bernardo, Centro Hospitalar de Setúbal, Portugal

RESUMO – O eritema multiforme é uma alteração cutânea de etiologia e fisiopatologia mal conhecidas, mas tem sido descrito em associação a múltiplas patologias infecciosas e inflamatórias. A *Rickettsia conori* é um agente bem conhecido e descrito na literatura, podendo apresentar um leque variado de manifestações clínicas. A associação entre este agente infeccioso e o eritema multiforme, apesar de referida em algumas revisões na literatura, é extremamente rara e mal conhecida. Neste artigo, descrevemos um caso clínico de infecção a *Rickettsia Conori*, com confirmação laboratorial numa criança de 9 anos que se apresentou com síndrome febril e eritema multiforme.

PALAVRAS-CHAVE – Eritema multiforme; Infecções por *Rickettsia*.

ERYTHEMA MULTIFORME – A RARE PRESENTATION OF ACUTE RICKETTIOSIS

ABSTRACT – Erythema multiforme is a skin disorder of unknown etiology and pathophysiology poorly known, but has been described in association with multiple inflammatory and infectious diseases. *Rickettsia conori* is a well known and broadly described infectious agent, with a wide range of clinical manifestations. The association between this infectious agent and erythema multiforme, although mentioned in some reviews, is extremely rare and poorly known. In this report we describe a case of *Rickettsia conori* infection, with laboratorial confirmations, in a 9 year's old child who presented with a febrile syndrome and erythema multiforme.

KEY-WORDS – Erythema multiforme; *Rickettsia*.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

No conflicts of interest.

Suporte financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

No sponsorship or scholarship granted.

Direito à privacidade e consentimento escrito / Privacy policy and informed consent: Os autores declaram que pediram consentimento ao doente para usar as imagens no artigo. *The authors declare that the patient gave written informed consent for the use of its photos in this article.*

Recebido/Received - Junho/June 2013; Aceite/Accepted - Julho/July 2013

Por decisão dos autores, este artigo não foi redigido de acordo com os termos do novo Acordo Ortográfico.

Caso Clínico

Correspondência:

Dr. Hugo de Castro Faria
Serviço de Pediatria
Hospital de S. Bernardo
Centro Hospitalar de Setúbal
Rua Camilo Castelo Branco
2910-446 Setúbal, Portugal
E-mail: hugocfaria@gmail.com

INTRODUÇÃO

O eritema multiforme é uma alteração cutânea aguda, autolimitada e por vezes recorrente. A sua etiologia é mal conhecida mas sabe-se que corresponde a uma reacção de hipersensibilidade tardia desencadeada por estímulos alérgicos ou infecciosos. Este fenómeno tem sido relacionado a múltiplos factores desencadeantes, nomeadamente infecciosos (mais frequentemente Herpes simples 1 e 2 e *Mycoplasma pneumoniae*), reacções medicamentosas (anti-inflamatórios não esteróides, sulfonamidas, antibióticos, antiepilépticos, entre outros). É caracterizado pelo aparecimento de lesões cutâneas papulares em alvo. Por vezes estas são acompanhadas de bolhas e erosões na mucosa oral, genital ou ocular. A esta associação de afecção cutâneo-mucosa denomina-se eritema multiforme maior. Eritema multiforme minor refere-se a doença apenas com envolvimento cutâneo. Tem caracteristicamente uma distribuição acral.

A Rickettsiose é uma infeção multissistémica com múltiplas e variadas manifestações. Em Portugal a mais prevalente é a *Rickettsia conori* cuja forma de apresentação mais frequente é a febre escaro-nodular. Esta define-se pela tríade de febre, exantema e escara de inoculação. Tipicamente ocorre um início brusco de febre alta, cefaleia intensa e mialgias, três a cinco dias depois surge exantema maculo-papulo-nodular, róseo, purpúrico ou petequiral, habitualmente não pruriginoso, que se dissemina em 24 a 36 horas, e persiste 15 a 20 dias. Habitualmente inicia-se nos membros inferiores estendendo-se para o tronco membros superiores, atingindo palmas e plantas. Sem terapêutica adequada o exantema dura oito a onze dias. A escara de inoculação é detectada em até 90% dos casos, mas pode estar ausente, o que pode traduzir, por exemplo, inoculação através da mucosa ocular.

A associação entre eritema multiforme e rickettsiose é referida em alguns trabalhos de revisão desta afecção cutânea, contudo não encontramos qualquer descrição de caso com a associação *Rickettsia conori* e eritema multiforme.

CASO CLÍNICO

Criança de 9 anos de idade, sexo feminino, previamente saudável, sem antecedentes pessoais ou familiares relevantes, residente em meio rural, contacto habitual e próximo com cães, que desenvolveu quadro inicial caracterizado por odinofagia, otalgia bilateral, mialgias generalizadas, mal-estar geral e febre com temperatura axilar máxima de 38.3° C. Ao quarto dia de doença ocorreu melhoria do quadro, com alívio das queixas de odinofagia, otalgia e febre, mas mantendo sempre as queixas de mal estar geral, mialgias e astenia. Ao nono dia de doença reiniciou febre alta e difícil de ceder, prostração e exantema exuberante eritematoso



Fig. 1 - Exantema à apresentação.

disperso, muito pruriginoso. Foi medicada com anti-histamínico pelo médico assistente, sem melhoria. No dia seguinte, por persistência do quadro, recorreu ao Serviço de Urgência Pediátrico do nosso hospital. Do exame objectivo destacava-se prostração, exantema máculo-papular eritematoso exuberante, de bordos elevados, confluyente, generalizado, com atingimento de palmas e plantas (Fig. 1), enantema vesicular de predomínio do palato mole, hiperémia conjuntival, restante exame objectivo sem alterações dignas de registo. Analiticamente destacava-se hemoglobina de 11.6 g/dL, 13400 leucócitos/uL, com predomínio de neutrófilos (91%), proteína C reactiva de 2.8 mg/dL, análise sumária de urina e radiografia do tórax sem alterações significativas. Decidiu-se internamento para vigilância, medicada com metilprednisolona ev (2 mg/kg/dia) e clemastina ev. Ao segundo dia de internamento ocorreu evolução do exantema, que se tornou papular, de bordos elevados, em alvo, muito sugestivo de eritema multiforme (Fig. 2). Para esclarecimento etiológico, foram pedidas serologias para EBV, CMV, HSV, Parvovirus B19, *Mycoplasma*, que foram negativas, hemocultura (estéril). Foi posteriormente colhida serologia para *Rickettsia* que revelou



Fig 2 - Eritema multiforme.

IgM e IgG positivas, sugestivas de infecção recente para este agente. A repetição da serologia 3 semanas mais tarde revelou elevação do título superior a quatro vezes o título inicial, reforçando a hipótese de infecção aguda por *Rickettsia*. A pesquisa por PCR para *Rickettsia conori* foi positiva.

Ficou apirética após o segundo dia de internamento (décimo segundo dia de doença), mas manteve ainda prostração e mal-estar geral importante. Após resultado da serologia para *Rickettsia*, a criança foi medicada com doxicilina oral durante 5 dias. O eritema multiforme apresentou regressão progressiva, com resolução total ao fim de cerca de 10 dias. A criança encontra-se actualmente assintomática.

DISCUSSÃO

Trata-se de um caso de eritema multiforme major (uma vez que apresenta atingimento da mucosa oral) causado por infecção por *Rickettsia conori*.

Esta é uma forma de apresentação rara de rickettsiose. Não foi possível detectar a típica *tache-noir*, na história não existe referência a picada de carraça, e a evolução da febre foi também atípica (febre recorrente e não persistente e prolongada como habitualmente descrito nestes casos). A associação de infecção a *Rickettsia* e eritema multiforme está descrita na literatura, mas é extremamente rara. Utilizando a base de dados *Pubmed* não conseguimos encontrar qualquer descrição de caso clínico com esta associação, existe contudo referência a esta etiologia rara para o eritema multiforme em algumas revisões sobre deste fenómeno dermatológico¹.

Neste caso, ocorreu atraso na instituição da terapêutica adequada devido à ausência de história sugestiva de exposição e sinais clínicos típicos. No entanto, pareceu-nos pertinente o estudo etiológico deste agente, uma vez que o exantema neste tipo de infecção pode estar ausente ou ser atípico em cerca de 20% dos casos.

Numa região endémica para *Rickettsia*, como é a região do Estuário do Sado, é importante ponderar a sua inclusão no estudo infeccioso de quadros clínicos de provável etiologia infecciosa, ainda que com apresentação atípica.

BIBLIOGRAFIA

1. Huff JC. Erythema multiforme. *Dermatol Clin* 1985; 3:141.
2. Huff JC, Weston WL, Tonnesen MG. Erythema

Caso Clínico

- multiforme: a critical review of characteristics, diagnostic criteria, and causes. *J Am Acad Dermatol* 1983; 8:763.
3. French LE, Prins C. Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis. *In: Dermatology*. Bologna, JL, Jorizzo JL, Rapini RP, editors. Philadelphia: Elsevier Limited; 2008. p.287.
 4. Roujeau JC. Erythema multiforme. *In: Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*, Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, et al, editors . New York: McGraw-Hill Companies; 2008. p.343.
 5. Walker DH. Rickettsiae and rickettsial infections: the current state of knowledge. *Clin Infect Dis*. 2007; 45 (Suppl 1):S39-44.
 6. Center of Disease Control and Prevention (CDC). Rickettsial Diseases. Infectious Disease Information. [consultado em Jan 2013]. Disponível: <http://www.cdc.gov/ncidod/dvrd/branch/vrzb.htm>.



Liberdade persistente com Enbrel[®] 1,2

Iniciar com Enbrel[®]

Permanecer com Enbrel[®]

Confiar em Enbrel[®]



1. Ortonne J-P, Griffiths C, Daudén E, *et al.* Efficacy and safety of continuous versus paused etanercept treatment in patients with moderate-to-severe psoriasis over 54 weeks: the CRYSTEL study. *Expert Rev Dermatol.* 2008;3:657-665. 2. Leonardi C, Strober B, Gottlieb AB, *et al.* Long-term safety and efficacy of etanercept in patients with psoriasis: an open-label study. *J Drugs Dermatol.* 2010;9:928-937.



COMPOSIÇÃO

225 mg pó e solvente para solução injectável e 25 mg solução injectável em seringa pré cheia contêm 25 mg de etanercept 25 mg/ml pó e solvente para solução injectável para uso pediátrico contêm 25 mg de etanercept, após reconstituição,

a solução contém 25 mg/ml de etanercept e álcool benzílico 9 mg/ml como conservante. 50 mg solução injectável em seringa pré cheia e 50 mg solução injectável em caneta pré-cheia contêm 50 mg de etanercept 10 mg pó e solvente para solução injectável para uso pediátrico contêm 10 mg de etanercept, após reconstituição, a solução contém 10 mg/

ml de etanercept. A atividade específica do etanercept é de $1,7 \times 10^6$ unidades/mg. **INDICAÇÕES** 25 mg pó e solvente para solução injectável, 25 mg solução injectável em seringa pré cheia, 50 mg solução injectável em seringa pré cheia e 50 mg solução injectável em caneta pré-cheia: **Artrite Reumatoide** Em associação com o metotrexato está

indicado no tratamento da artrite reumatoide ativa moderada a grave, em adultos, quando a resposta a fármacos antirreumáticos modificadores da doença, incluindo o metotrexato (exceto se for contra-indicado), foi inadequada. Pode ser administrado em monoterapia em caso de intolerância ao metotrexato ou quando o tratamento continuado com

metotrexato for inadequado. Está também indicado no tratamento da artrite reumatoide grave, ativa e progressiva em adultos não tratados previamente com metotrexato. Isolado ou em associação com o metotrexato demonstrou atrasar a taxa de progressão das lesões das articulações, avaliadas por raio-X e melhorar a função física. **Artrite psoriática** Tratamento da artrite psoriática ativa e progressiva em adultos quando a resposta ao tratamento prévio com fármacos antirreumáticos modificadores da doença foi inadequada. Demonstrou melhorar a função física em doentes com artrite psoriática e atrasar a taxa de progressão das lesões das articulações periféricas, avaliadas por raio-X, em doentes com sub tipos poliarticulares simétricos da doença **Espondilite anquilosante** Tratamento de adultos com espondilite anquilosante ativa grave que tenham tido uma resposta inadequada à terapêutica convencional **Psoríase em placas** Tratamento de adultos com psoríase em placas moderada a grave refractária ou com contra indicação ou intolerância a outras terapêuticas sistémicas incluindo a ciclosporina, o metotrexato ou psoraleno e raios ultravioleta-A (PUVA) **25 mg pó e solvente para solução injetável, 25 mg solução injetável em seringa pré cheia, 25 mg/ml pó e solvente para solução injetável para uso pediátrico, 50 mg solução injetável em seringa pré cheia e 50 mg solução injetável em caneta pré- cheia, 10 mg pó e solvente para solução injetável para uso pediátrico: Psoríase em placas em pediatria** Tratamento da psoríase em placas grave crónica em crianças e adolescentes a partir dos 6 anos de idade que estão inadequadamente controladas, ou que são intolerantes, a outras terapêuticas sistémicas ou fototerapias. **25 mg pó e solvente para solução injetável, 25 mg/ml pó e solvente para solução injetável para uso pediátrico e 25 mg solução injetável em seringa pré cheia, 10 mg pó e solvente para solução injetável para uso pediátrico: Artrite idiopática juvenil** Tratamento da poliartrite (fator reumatoide positivo ou negativo) e oligoartrite alargada em crianças e adolescentes a partir dos 2 anos de idade que tiveram uma resposta inadequada ou intolerância ao metotrexato. Tratamento da artrite psoriática em adolescentes a partir dos 12 anos de idade que tiveram uma resposta inadequada ou intolerância ao metotrexato. Tratamento da artrite relacionada com entesite em adolescentes a partir dos 12 anos de idade que tiveram uma resposta inadequada ou intolerância à terapêutica convencional. O Enbrel não foi estudado em crianças com menos de 2 anos **POSOLOGIA E MODO DE ADMINISTRAÇÃO** O tratamento deve ser iniciado e acompanhado por médicos especialistas com experiência no diagnóstico e tratamento da artrite reumatoide, artrite idiopática juvenil, artrite psoriática, espondilite anquilosante, psoríase em placas ou psoríase em placas em pediatria. Os doentes tratados com Enbrel devem receber o Cartão de Alerta do Doente. Está disponível nas dosagens de 10, 25 e 50 mg. **Artrite reumatoide** 25 mg duas vezes por semana, em alternativa, a administração de 50 mg uma vez por semana demonstrou ser segura e eficaz **Artrite psoriática e espondilite anquilosante** 25 mg duas vezes por semana ou 50 mg uma vez por semana **Psoríase em placas** 25 mg duas vezes por semana ou 50 mg uma vez por semana, em alternativa pode utilizar se uma dose de 50 mg duas vezes por semana até 12 semanas, seguida de uma dose de 25 mg duas vezes por semana ou 50 mg uma vez por semana, se necessário. O tratamento deverá manter-se até ser alcançada a remissão, até 24 semanas. Para alguns doentes adultos poderá ser apropriada a continuação da terapêutica para além das 24 semanas. O tratamento deve ser interrompido nos doentes que não apresentem resposta após 12 semanas. Se estiver indicado reiniciar o tratamento, devem ser seguidas as mesmas recomendações relativamente à duração do tratamento. A dose deverá ser de 25 mg duas vezes por semana ou 50 mg uma vez por semana **Populações especiais Compromisso renal e hepático e Idosos (≥ 65 anos)** Não é necessário ajuste posológico **População pediátrica** A apresentação de 10 mg é para doentes pediátricos a quem foi prescrita uma dose de 10 mg ou inferior. Cada frasco para injetáveis de Enbrel 10 mg deve ser utilizado apenas para uma dose num doente, e qualquer solução remanescente deve ser descartada. **Artrite idiopática juvenil** 0,4 mg/kg (até 25 mg por dose, no máximo) administrados 2 vezes por semana, por injeção por via subcutânea, com um intervalo de 3 4 dias entre as doses ou 0,8 mg/kg (até um máximo de 50 mg por dose) administrados uma vez por semana. Deve ser considerada a descontinuação do tratamento nos doentes que não mostram resposta após 4 meses. Não foram realizados ensaios clínicos formais em crianças com 2 a 3 anos de idade. No entanto, dados de segurança limitados de registo de doentes, sugerem que o perfil de segurança em crianças de 2 a 3 anos de idade, com a dose semanal de 0,8 mg/kg por via subcutânea, é semelhante ao observado nos adultos e crianças com idade igual ou superior a 4 anos Geralmente não é aplicável a sua utilização em crianças com idades inferior a 2 anos na indicação artrite idiopática juvenil. **Psoríase em placas em pediatria (idade ≥ 6 anos)** 0,8 mg/kg (até 50 mg por dose, no máximo) uma vez por semana até 24 semanas. O tratamento deve ser interrompido nos doentes

que não apresentem resposta após 12 semanas. Se estiver indicado reiniciar o tratamento, devem ser seguidas as recomendações anteriores relativamente à duração do tratamento. A dose deverá ser de 0,8 mg/kg (até 50 mg por dose, no máximo) uma vez por semana. Geralmente não é aplicável a utilização em crianças com idades inferior a 6 anos na indicação psoríase em placas. É administrado por injeção subcutânea. Enbrel pó para solução deve ser reconstituído em 1 ml de solvente antes da administração. **CONTRA-INDICAÇÕES** Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes. Septicemia ou risco de septicemia. O tratamento não deve ser iniciado em doentes com infeções ativas, incluindo infeções crónicas ou localizadas **25 mg/ml para uso pediátrico:** não deve ser administrado a bebés prematuros ou recém-nascidos uma vez que o solvente contém álcool benzílico. **EFEITOS INDESEJÁVEIS** Infeções (incluindo infeções do trato respiratório superior, bronquite, cistite e infeções cutâneas), infeções graves (incluindo pneumonia, celulite, artrite séptica, septicemia e infeção parasitária), tuberculose, infeções oportunistas (incluindo infeções invasivas por fungos, protozoários, bactérias e micobactérias atípicas e legionella), listeria, reativação da hepatite B, cancro da pele não-melanoma, linfoma, melanoma, leucemia, carcinoma de células de Merkel, trombocitopenia, anemia, leucopenia, neutropenia, pancitopenia, anemia aplásica, reações alérgicas, formação de autoanticorpos, vasculite sistémica (incluindo vasculite positiva para anticorpos citoplásmicos antineutrofilicos), reações alérgicas/anafiláticas graves (incluindo angioedema e broncospasmo), sarcoidose, síndrome de ativação dos macrófagos, vasculite positiva para anticorpos citoplásmicos antineutrofilicos, convulsões, casos de desmielinização do SNC que sugerem esclerose múltipla ou desmielinização localizada tal como nevrite ótica e mielite transversal, acontecimentos desmielinizantes periféricos, incluindo síndrome de Guillain-Barré, polineuropatia desmielinizante inflamatória crónica, polineuropatia desmielinizante, e neuropatia motora multifocal, uveíte, esclerite, agravamento da insuficiência cardíaca congestiva, doença pulmonar intersticial (incluindo pneumonite e fibrose pulmonar), enzimas hepáticas elevadas, hepatite autoimune, prurido, angioedema, urticária, erupção cutânea, erupção de tipo psoriático, psoríase (incluindo novo aparecimento ou agravamento e pustular, principalmente palmar e plantar), vasculite cutânea (incluindo vasculite leucocitoclástica), síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, necrólise epidérmica tóxica, lúpus eritematoso cutâneo subagudo, lúpus eritematoso discóide, síndrome tipo lúpus, reações no local de injeção (incluindo hemorragia, equimose, eritema, prurido, dor e edema), febre **Em doentes pediátricos com psoríase em placas** Os acontecimentos adversos notificados foram semelhantes aos observados em estudos anteriores realizados em adultos com psoríase em placas e com artrite idiopática juvenil. Foram notificados casos, pós-comercialização de doença inflamatória do intestino e uveíte em doentes com AJ em tratamento com Enbrel, incluindo um número muito reduzido de casos indicativos do reaparecimento da reação adversa após o recomeço da terapêutica.

DATA DA REVISÃO 02/2013

Medicamento sujeito a receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados.

Para mais informações deverá contactar o representante local do titular da autorização de introdução no mercado.

Laboratórios Pfizer Lda.

Lagoas Park - Edifício 10 - 2740-271 Porto Salvo

NIPC 500 162 166 - CRC Cascais nº16.685

Capital Social: € 7.346.687,82



EXANTEMA VÍRICO...OU ALGO MAIS?

Joana Carvalho¹, Joana Cotrim¹, Aida Sá¹, Márcia Quaresma², Fátima Dias³, Purificacion Dominguez⁴

¹Interna do Internato Complementar de Pediatria/Resident of Pediatrics, Serviço de Pediatria, Centro Hospitalar de Trás-os-montes e Alto Douro (CHTMAD), Unidade de Vila Real

²Assistente Hospitalar Graduada/Graduated Consultant of Pediatrics, Serviço de Pediatria, Centro Hospitalar de Trás-os-montes e Alto Douro (CHTMAD), Unidade de Vila Real

³Chefe de Serviço/Consultant Chief, Serviço de Pediatria, Centro Hospitalar de Trás-os-montes e Alto Douro (CHTMAD), Unidade de Vila Real

⁴Assistente Hospitalar Graduada/Graduated Consultant of Dermatology, Serviço de Dermatologia, CHTMAD, Unidade de Vila Real, Portugal

RESUMO – O Síndrome de Gianotti-Crosti consiste numa erupção papular ou papulovesicular, monomórfica, simetricamente distribuída pela face, membros e região glútea. Apresentamos o caso clínico de uma criança do sexo masculino, quatro anos de idade, com exantema papulovesicular monomórfico, distribuído nas superfícies extensoras dos quatro membros, e região glútea, precedido por infecção respiratória alta oito dias antes. Do estudo efectua-do realça-se a presença de linfócitos activados no hemograma, aumento das transaminases hepáticas e evidência serológica de infecção aguda pelo vírus Epstein Barr. O Síndrome de Gianotti-Crosti é uma entidade clínica estabelecida, muitas vezes subdiagnosticada. O seu diagnóstico é importante, na medida em que exclui patologias com as quais faz diagnóstico diferencial, permitindo tranquilizar os pais, dada a sua, por vezes longa, evolução.

PALAVRAS-CHAVE – Acrodermatite; Criança; Exantema; Infecção pelo vírus Epstein Barr.

VIRAL RASH...OR SOMETHING MORE?

ABSTRACT – Gianotti-Crosti syndrome is a papular or papulovesicular eruption, monomorphic, symmetrically distributed in the face, members and buttocks. We present a clinical case of a four year old boy with a monomorphic papulovesicular exanthema in the extensor aspects of forearm and legs and buttocks, preceded by a upper respiratory tract infection eight days before. The laboratory investigation showed activated lymphocytes, elevated liver enzymes and serologic evidence of acute Epstein-Barr virus infection. Gianotti-Crosti syndrome is an established clinical entity often misdiagnosed. The diagnosis is important as it excludes other pathologies, allowing reassure parents, because of its possible long evolution.

KEY-WORDS – Acrodermatitis; Exanthema; Epstein-Barr virus infections.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

No conflicts of interest.

Suporte financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

No sponsorship or scholarship granted.

Direito à privacidade e consentimento escrito / Privacy policy and informed consent: Os autores declaram que pediram consentimento ao doente para usar as imagens no artigo. *The authors declare that the patient gave written informed consent for the use of its photos in this article.*

Recebido/Received - Junho/June 2013; Aceite/Accepted - Julho/July 2013

Por decisão dos autores, este artigo não foi redigido de acordo com os termos do novo Acordo Ortográfico.

Caso Clínico

Correspondência:

Dr.ª Joana Alexandra Silva Carvalho
Urbanização Vila Campos Lote 21
5000 Vila Real, Portugal
E-mail: joanaascarvalho@gmail.com

INTRODUÇÃO

O Síndrome de Gianotti-Crosti (SGC), também conhecido como acrodermatite papular da infância, é uma entidade comum em todo o mundo, embora subdiagnosticada. Foi pela primeira vez descrito em 1955 por Gianotti¹ e em 1957 por *Gianotti e Crosti*, que inicialmente o definiram como uma dermatose infantil de provável origem vírica². Em 1970 a etiologia vírica foi demonstrada, com a identificação do antigénio de superfície da hepatite B (AgHBs) no soro de crianças afectadas³. Posteriormente, várias séries demonstraram confirmação serológica de infecção pelo vírus da hepatite B (HBV) no SGC. Com o passar dos anos, investigações revelaram exantemas semelhantes aos do SGC sem evidência de infecção aguda pelo HBV, e vários outros microorganismos foram identificados como capazes de causar este síndrome⁴. Actualmente, numerosos estudos confirmam o EBV como causa mais comum⁵⁻⁷.

A sua incidência e prevalência são desconhecidas, já que crianças com SGC são muitas vezes identificadas como portadoras de um exantema vírico inespecífico. É uma entidade que afecta crianças entre os três meses e os 15 anos de idade, com um pico de incidência entre um e os seis anos de idade, sem predilecção por raça ou sexo. Na idade adulta, contudo, parece haver uma maior predisposição do sexo feminino, sugerindo um papel importante dos factores hormonais⁴.

A patogénese desta doença, bem como o mecanismo de distribuição acral das manifestações cutâneas são desconhecidos. Uma hipótese aceite nos dias de hoje é a de que as manifestações clínicas resultem de uma reacção de hipersensibilidade tardia à infecção vírica.

Na maioria dos casos existe um pródromo, infecção respiratória ou gastrointestinal, na semana prévia ao aparecimento do exantema (sendo que a doença inicial pode já ter desaparecido nesta altura). As manifestações cutâneas clássicas são pápulas ou lesões papulovesiculares múltiplas, monomórficas, com diâmetro entre um a cinco milímetros, pouco pruriginosas, distribuídas simetricamente na face, superfícies extensoras dos membros superiores e inferiores e região glútea. As superfícies mucosas não são afectadas. Linfadenopatia ocorre em 25-35% dos casos. Hepatomegalia

e esplenomegalia podem ocorrer, sendo no entanto menos comuns.

O diagnóstico é essencialmente clínico, reservando-se a investigação laboratorial para a determinação etiológica ou para a exclusão de outros diagnósticos diferenciais. Os achados analíticos são normalmente inespecíficos, podendo encontrar-se linfocitose ou linfopenia, e monocitose. Aumento das transaminases pode ser encontrado em crianças com infecção por EBV, CMV ou vírus de hepatite. As alterações histopatológicas são inespecíficas.

É uma doença auto-limitada, com curso benigno, embora com possibilidade de apresentar uma longa evolução. As lesões cutâneas desaparecem espontaneamente após um período variável de duas a oito semanas, sendo o tratamento apenas de suporte



Fig. 1 - Exantema papulovesicular atingindo as superfícies extensoras dos membros superiores.

Caso Clínico

CASO CLÍNICO

Os autores apresentam o caso de uma criança do sexo masculino, quatro anos, raça caucasiana, natural e residente em Vila Real, terceiro filho de pais não consanguíneos. Como antecedentes pessoais há a referir internamento neonatal por pneumotórax e pneumomediastino, e sibilância recorrente associada a infecções respiratórias, sob terapêutica com beta 2 agonista de curta acção para terapêutica de crise.

Foi observado em ambulatório, em contexto de febre e odinofagia, tendo sido medicado com amoxicilina e ácido clavulânico. Cerca de oito dias depois recorre ao Serviço de Urgência (SU) de Pediatria Médica do Centro Hospitalar de Trás-os-montes e Alto Douro, por aparecimento súbito de exantema localizado aos membros superiores e inferiores. Sem história de vacinação recente ou ingestão de medicamentos ou drogas. Sem outros familiares atingidos. Ao exame físico apresentava-se apirético, com adenopatias cervicais palpáveis bilateralmente, infracentrímetricas, móveis, indolores. Sem outras adenopatias palpáveis. As manifestações cutâneas consistiam num exantema papulovesicular localizado às superfícies extensoras dos membros superiores e inferiores e região glútea, simétrico, não pruriginoso, sem atingimento palmo-plantar ou das mucosas. As lesões cutâneas individuais eram papulovesículas (Figs. 1, 2 e 3).

Não se constataram organomegalias, sendo o exame dos restantes sistemas normal.

Analicamente apresentava hemograma com 11,8g/dL de hemoglobina, 6400 leucócitos/ μ L, com

fórmula equilibrada, e presença de linfócitos activados no esfregaço sanguíneo; proteína C reactiva (PCR) 0,7mg/dL; elevação da transaminase glutâmico-oxalacética (TGO) 112U/L e da transaminase glutâmico-pirúvica (TGP) 146U/L, com gama-glutamil transpeptidase (GGT) 171U/L, lactato desidrogenase (LDH) 1059IU/L; glicose sérica, ionograma, proteínas totais e albumina dentro dos parâmetros de normalidade. Atendendo à hipótese de se tratar de SGC, após discussão do caso com a Dermatologia, optou-se por manter vigilância em ambulatório, com reavaliação após duas semanas de evolução.

Da restante investigação efectuada é de salientar: IgM VCA EBV positiva, com IgG VCA EBV positiva e anti-EBNA negativo; marcadores víricos de VHB, hepatite C, hepatite A e VIH negativos; serologia para CMV, HHV6, Parvovírus B19, Coxsackie negativa; Serologia para *Mycoplasma pneumoniae* e *Borrelia Burgforferi* negativa. A pesquisa de vírus nas secreções nasofaríngeas foi negativa para o vírus sincicial respiratório, influenzae A e B, adenovírus, metapneumovírus e parainfluenzae 1,2 e 3.

Cerca de 20 dias depois, é reavaliado, com resolução do exantema, sem lesões cicatriciais. A evolução analítica revelou normalização das transaminases.

DISCUSSÃO

O SGC é uma entidade clínica comum e bem estabelecida, ainda que muitas vezes subdiagnosticada. O espectro actual de agentes infecciosos associados ao



Fig 2 - Exantema papulovesicular atingindo as superfícies extensoras dos membros inferiores.



Fig 3 - Exantema papulovesicular atingindo a região glútea.

Canespro[®]

Unhas

+ Creme Antifúngico

A solução rápida para a Onicomomicose.

1º Passo:

Remover selectivamente a zona infectada da unha com Canespro[®], preparando-a para o 2º passo do tratamento.



2 a 3 semanas

2º Passo:

Completar o tratamento com um creme antifúngico, para garantir a eliminação eficaz da onicomomicose.



4 semanas¹

- Tratamento em dois passos que garante a eliminação rápida e eficaz da onicomomicose.
- A solução rápida, indolor e com progressos visíveis diariamente.



Para mais informações consulte www.canesten.pt

1 - Tietz H-J, Hay R, Querner S. et al. Efficacy of 4 weeks topical bifonazole treatment for onychomycosis after nail ablation with 40% urea: a double-blind, randomized, placebo-controlled multicenter study. *Mycoses* 2013. doi: 10.1111/myc.12037.

Canespro Kit de tratamento de infecções fúngicas da unha é um dispositivo médico.

Bayer Portugal S.A., R. Quinta do Pinheiro, 5, 2794-003 Carnaxide, NIF 500 043 256. | L.PT.CC.05.2013.0541

SGC é influenciado por factores epidemiológicos ligados à distribuição das infecções víricas. O SGC associada ao VHB, por exemplo, é frequente em países com alta prevalência deste microorganismo, enquanto que em países com prevalência relativamente baixa, como países desenvolvidos onde existe a vacinação universal para o VHB, se tem demonstrado um menor papel deste patogeneo na etiologia do SGC. Apesar do grande número de agentes infecciosos implicados na etiologia do SGC, o EBV surge, actualmente, como agente causador mais frequente⁵⁻⁷.

Tem ainda sido descrito, desde 1960, o surgimento de SCG após imunizações, com várias vacinas⁴. Estas associações temporais podem ser apenas incidentais, não existindo uma evidência definitiva de uma associação causal.

Sabe-se hoje que são vários os possíveis agentes etiológicos do SGC (Tabela 1).

Tabela 1 - Agentes etiológicos implicados no SGC.

CAUSAS DE SÍNDROME DE GIANOTTI CROSTI	
VÍRUS	BACTÉRIAS
<ul style="list-style-type: none"> • EBV • Vírus hepatite A, B ou C • CMV • Herpes 6 • Coxsackie A16, B4, B5 • Rotavírus • Parvovírus B19 • Molluscum contagiosum • VSR • Echovirus • Parainfluenzae • VIH 	<ul style="list-style-type: none"> • Bartonella henselae • Streptococcus β hemolítico • Borrelia burgdorferi • Mycoplasma pneumoniae

O diagnóstico deste síndrome é essencialmente clínico, com as características essenciais incluindo o exantema papulovesicular típico, envolvendo a região malar da face e superfícies extensoras dos quatro membros, com atingimento pouco extenso do tronco, e duração de, pelo menos, dez dias, o que se verificou no caso descrito.

A presença de história pessoal de dermatite atópica e história familiar de atopia surge como mais comum em crianças com SGC, quando comparadas com a população em geral⁸. Permanece controverso se o surgimento de SGC em pacientes atópicos poderá reflectir apenas uma resposta diferente a estímulos diversos.

Na maioria dos casos, a apresentação é



Rápido a tratar os fungos dos pés.



- Creme antifúngico de acção prolongada que elimina os fungos rapidamente.
- Efeito anti-inflamatório que alivia prurido e ardor.¹
- Trata todos os tipos de pé-de-atleta.



Para mais informações consulte www.canesten.pt

1. Tronnier H, Herling M, Wiebusch M, Heinrich U, Becker N. Untersuchungen zur antiphlogistischen Wirkung von bifonazol. Akt Dermatol. 2005; 31:21-6 Nome: Canespor. Composição: 1 g de creme contém 10 mg de bifonazol. Forma farmacêutica: Creme. Indicações: Tratamento tópico de micoses interdigitais provocadas por fungos (tinea pedum, tinea manuum) e pitiríase versicolor. Posologia e modo de administração: Utilizar uma vez por dia, de preferência à noite, antes de deitar, aplicando uma camada fina na área cutânea afectada e friccionando ligeiramente. Para obter uma cura duradoura, o tratamento deve ser efectuado durante o período indicado. Micoses do pé, pé-de-atleta (Tinea pedum, tinea pedum interdigitalis): 3 semanas; Micoses das mãos (Tinea manuum): 2-3 semanas; Pitiríase versicolor: 2 semanas. Para tratar uma área correspondente à da palma da mão é geralmente suficiente uma tira de 1 cm de comprimento. Utilização em crianças: Não foram realizados estudos aprofundados em crianças. Uma revisão dos dados clínicos relatados não evidencia a possibilidade de ocorrência de efeitos nocivos em crianças. Em lactentes, o bifonazol só deverá ser utilizado sob vigilância médica. Se os sintomas piorarem ou se persistirem para além do tempo sugerido de tratamento, poderá ser uma situação que requer tratamento por um médico. Contra-indicações: Hipersensibilidade conhecida ao bifonazol ou a qualquer dos excipientes. Advertências: Doentes com antecedentes de reacções de hipersensibilidade a outros antifúngicos Imidazólicos devem utilizar medicamentos contendo bifonazol com cautela. Contém 100 mg/g de álcool cetosteárilico (pode causar reacções cutâneas locais, por exemplo, dermatite de contacto). Efeitos indesejáveis: Dor local, edema periférico, erupção, esfoliação, irritação, maceração ou sensação de queimadura cutânea no local de administração. Dermatite de contacto ou alérgica; eritema, prurido, vesiculação, eczema, pele seca. Estes efeitos secundários são reversíveis após interrupção do tratamento. Data da revisão do texto: Janeiro de 2011. Medicamento Não Sujeito a Receita Médica não comparticipado. Para mais informações contactar o Titular de AIM.Bayer Portugal S.A., R. Quinta do Pinheiro, 5, 2794-003 Carnaxide, NIF 500 043 256. | L.PT.CC.05.2013.0534

Caso Clínico

característica, não implicando uma investigação laboratorial extensa. Apesar de inicialmente se pensar ser possível o diagnóstico etiológico através das diferentes características da erupção cutânea, em 1992, uma análise retrospectiva de 308 casos mostrou que essa diferenciação não é possível⁵. Continua controversa a necessidade de identificação etiológica em todos os casos de SGC, já que na maioria das vezes não terá implicação na conduta clínica e terapêutica. É, por outro lado, consensual que o diagnóstico etiológico seja procurado em crianças imunodeprimidas ou em contacto próximo com imunodeprimidos ou grávidas. De realçar que na infecção aguda por VHB, a SGC pode surgir como única manifestação da doença, e dada a sua possível cronicidade e a necessidade de monitorização apertada, se preconiza o estudo serológico para este vírus em crianças com risco aumentado de infecção por VHB, ou que apresentem hepatomegalia.

Várias patologias devem ser consideradas no diagnóstico diferencial, principalmente no início do quadro ou aquando da sua resolução (em que as características clínicas podem ser mais frustrantes) e nos casos de apresentação atípica. Patologias como eritema infeccioso, eritema multiforme, líquen plano, escabiose, estrófulo, púrpura de Henöch Schölein e erupções cutâneas a medicamentos, entre outras, podem ser confundidas com o SGC. Este diagnóstico diferencial é essencial para a atitude terapêutica (que no SGC será apenas de suporte) e para a educação e tranquilização dos pais acerca do curso tipicamente benigno, apesar de possivelmente longo, desta entidade.

No caso clínico relatado, temos uma criança de quatro anos que se apresentou no SU com exantema típico do SGC. A história clínica anterior (febre e odinofagia), a presença de adenomegalias e as alterações analíticas, levantaram a hipótese de na sua etiologia poder estar o EBV. A investigação serológica posterior

confirmou esta hipótese diagnóstica.

Apenas vigilância e tranquilização dos pais foram efectuadas neste caso, e, tal como descrito, a evolução foi favorável, com desaparecimento do exantema e normalização dos valores analíticos.

BIBLIOGRAFIA

1. Gianotti F. Rilievi di una particolare casistica tossinfettiva caratterizzata da eruzione eritemato-infiltrativa desquamativa a foccolai lenticolari, a sede elettiva acroesposta. *G Ital Dermatol.* 1955; 96:678-9.
2. Crosti A, Gianotti F. Dermatose infantile eruttiva acroesposta di probabile origine virale. *Minerva Dermatol.* 1956; 31(Suppl):483.
3. Gianotti F. L'acrodermatite papulosa infantile "maligna". *Gaz Sanit.* 1970; 41:271-4.
4. Brandt O, Abeck D, Gianotti R, Burgdorf W. Gianotti-Crosti syndrome. *J Am Acad Dermatol.* 2006; 54:136-45.
5. Ricci G, Patrizi A, Neri I, Specchia F, Tosti G, Masi M. Gianotti-Crosti syndrome and allergic background. *Acta Derm Venereol.* 2003; 83:20.
6. Caputo R, Gelmetti C, Ermacora E, Gianni E, Silvestri A. Gianotti-Crosti syndrome: a retrospective analysis of 308 cases. *J Am Acad Dermatol.* 1992; 26:207.
7. Drago F, Crovato F, Rebora A. Gianotti-Crosti syndrome as a presenting sign of EBV-induced acute infectious mononucleosis. *Clin Exp Dermatol.* 1997; 22:301.
8. Hofmann B, Schuppe HC, Adams O, Lenard HG, Lehmann P, Ruzicka T. Gianotti-Crosti syndrome associated with Epstein-Barr virus infection. *Pediatr Dermatol.* 1997; 14:273.

LUPUS ERITEMATOSO CUTÂNEO INDUZIDO POR FÁRMACOS

Vasco Coelho Macias¹, Sónia Fernandes¹, Rubina Alves², Cândida Fernandes³, Gabriela Marques Pinto³, Jorge Cardoso⁴

¹Interno(a) do Internato Complementar de Dermatologia e Venereologia/Resident, Dermatology and Venereology

²Assistente Hospitalar de Dermatologia e Venereologia /Consultant, Dermatology and Venereology, Serviço de Dermatologia do Hospital Central do Funchal

³Assistente Hospitalar Graduada de Dermatologia e Venereologia/Graduated Consultant, Dermatology and Venereology

⁴Chefe de Serviço de Dermatologia e Venereologia, Director do Serviço/Chief and Head of Dermatology Department Serviço de Dermatologia, Hospital de Curry Cabral – Centro Hospitalar de Lisboa Central, Portugal

RESUMO – As Estatinas são um grupo farmacológico muito utilizado atualmente. São habitualmente bem toleradas, no entanto, podem estar implicadas na génese/agravamento de doenças auto-imunes como Lupus Eritematoso Cutâneo.

Descreve-se o caso de uma doente caucasóide, de 74 anos que, 18 meses após início de terapêutica com sinvastatina, desenvolveu uma dermatose localizada à raiz dos membros superiores e dorso, constituída por pápulas e placas eritematosas, anulares e com superfície descamativa. Analiticamente era de salientar presença de ANA e anticorpos anti-SSA. O exame histopatológico foi consistente com a hipótese clínica de Lupus Eritematoso Cutâneo Subagudo. Após a suspensão da Sinvastatina assistiu-se à resolução completa do quadro clínico e laboratorial.

O Lupus Eritematoso Cutâneo induzido por fármacos é uma entidade muitas vezes indistinguível das formas idiopáticas. Apesar de frequentemente ter uma evolução e prognóstico favoráveis, salienta-se a sua importância pelo possível envolvimento sistémico associado e pelas sequelas cutâneas, por vezes desfigurantes.

PALAVRAS-CHAVE – Lupus eritematoso cutâneo; Estatinas.

DRUG-INDUCED CUTANEOUS LUPUS ERYTHEMATOSUS

ABSTRACT – Statins are widely used nowadays. They are usually safe but sometimes can be associated with the development/worsening of autoimmune diseases like Cutaneous Lupus Erythematosus.

Authors describe the case of a female caucasian patient, 74 years-old, that 18 months after initiating therapy with simvastatin developed an annular skin rash on back and shoulders, characterized by erythematous papules and plaques with a desquamative surface. Laboratory tests showed positive ANA and anti-SSA antibodies. Skin biopsy was consistent with clinical diagnosis of Subacute Cutaneous Lupus Erythematosus. The clinical picture had complete resolution after Simvastatin cessation.

Drug-induced Cutaneous Lupus Erythematosus is often very similar to idiopathic forms. Although it usually has a favorable prognosis, authors highlight its importance because of the possible associated systemic manifestations and disfiguring cutaneous scars.

KEY-WORDS – Lupus erythematosus, cutaneous/Chemically induced; statins.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

No conflicts of interest.

Suporte financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

No sponsorship or scholarship granted.

Direito à privacidade e consentimento escrito / Privacy policy and informed consent: Os autores declaram

Caso Clínico

que pediram consentimento ao doente para usar as imagens no artigo. *The authors declare that the patient gave written informed consent for the use of its photos in this article.*

Recebido/Received - Agosto/August 2012; Aceite/Accepted – Setembro/September 2012

Por decisão dos autores, este artigo não foi redigido de acordo com os termos do novo Acordo Ortográfico.

Correspondência:

Dr. Vasco Coelho Macias

Serviço de Dermatologia e Venereologia

Hospital de Curry Cabral

Rua da Beneficência, nº8

1069-166 Lisboa, Portugal

E-mail: vmcmacias@gmail.com

INTRODUÇÃO

O Lupus Eritematoso induzido por fármacos é definido como uma entidade que partilha as manifestações clínicas e alterações imunopatológicas típicas do Lupus idiopático mas que está temporalmente associada à exposição a fármacos. Habitualmente regride após a suspensão do fármaco implicado¹.

As estatinas (inibidores da redutase da 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A) estão entre os fármacos mais prescritos nos adultos. Em Portugal, de acordo com os dados do Infarmed, em 2009, a dose de estatinas por 1000 habitantes por dia (DHD) era de 83 DHD. São, habitualmente, considerados fármacos seguros, no entanto, nos últimos anos surgiram diversos estudos que equacionam uma possível relação entre o consumo a longo-prazo de estatinas e algumas doenças auto-imunes, nomeadamente Lupus Eritematoso Sistémico (LES), Lupus Eritematoso Cutâneo Subagudo (LESA), Dermatomiosite e Polimiosite².

CASO CLÍNICO

Doente de 74 anos, Caucasóide, reformada, com história pessoal de hipertensão arterial e dislipidemia, medicada em ambulatório com associação de Losartan + Hidroclorotiazida desde há 12 anos e Sinvastatina desde há 18 meses. Observada em Consulta de Dermatologia por dermatose bilateral e grosseiramente simétrica, localizada à porção central do dorso e superfície extensora da raiz dos membros superiores, constituída por pápulas e placas eritematosas, anulares, confluentes, pouco infiltradas e com superfície



Fig. 1 - Aspeto clínico das lesões cutâneas (região dorsal).

coberta por fina escama branca aderente. No dorso, as lesões tinham uma “distribuição em V” (Figs. 1 e 2). Analiticamente apenas era de destacar positividade de ANA 1/320 e anticorpos anti-SSA (Tabela 1). O exame histopatológico de biópsia cutânea revelou hiperqueratose com ortoqueratose com epiderme atrófica e

Caso Clínico



Fig 2 - Aspeto clínico das lesões cutâneas (raiz dos membros).

vacuolização da camada basal, edema da derme e infiltrado inflamatório, linfo-histiocitário, perivascular superficial e profundo. Foi admitido o diagnóstico de Lupus Eritematoso Cutâneo Subagudo induzido pela Sinvastatina, último fármaco a ser introduzido. Após a

Tabela 1 - Avaliação analítica complementar: estudo da auto-imunidade.

PERFIL IMUNOLÓGICO	
ANA	Positivo 1/320; Padrão fino granular
Acs. anti-DNAs	Negativo
Acs. anti-histonas	Negativo
Acs. anti-SSA	Positivo (3+)
Acs. anti-SSB	Negativo

suspensão do fármaco assistiu-se à regressão completa do quadro clínico em cerca de 3 semanas e resolução das alterações laboratoriais (auto-anticorpos) em 12 meses sem qualquer terapêutica.

DISCUSSÃO

O primeiro caso de LES induzido por fármacos, referente a um doente medicado com Sulfadiazina, remonta a 1945³. Atualmente não existem critérios de diagnóstico definidos e consensuais, alguns autores preconizam a presença de um ou mais sintomas compatíveis com Lupus, associado à exposição a um fármaco específico, ausência de história pessoal da doença e resolução do quadro após a suspensão do fármaco implicado⁴. Outros consideram ainda necessária a presença de ANA ou de anticorpos anti-histonas⁵. Há ainda grupos que exigem a presença de quatro dos 11 critérios de classificação de Lupus definidos pelo *American College of Rheumatology*, temporalmente associados à toma de fármacos^{6,7}. De forma semelhante ao Lupus idiopático, o Lupus induzido por fármacos pode ser dividido em LES, LESA e Lupus Eritematoso Cutâneo Crónico, também designado por Lupus Eritematoso Discóide Crónico (LEDC)^{1,8}.

Os mecanismos fisiopatológicos subjacentes permanecem ainda por esclarecer. No seu trabalho, Chang et al⁹, enumeram diversas possibilidades entre as quais se destacam a supressão da tolerância ao "self", alterações da transcrição genética dos linfócitos B e T, perturbação do equilíbrio das citocinas ou seus recetores, modificações da cromatina ou alterações dos antigénios. Uma vez que a maioria dos casos de Lupus induzidos por fármacos reportados na literatura estão associados a compostos fotossensibilizantes, coloca-se ainda a possibilidade de que a apoptose dos queratinócitos, favorecida pela fotossensibilidade, ao libertar antigénios nucleares para a circulação poderá desencadear a produção de auto-anticorpos antinucleares. A existência de predisposição genética parece ser consensual entre vários autores e é sustentada pela maior frequência de alguns tipos de HLA^{10,11}.

O LESA é a forma mais frequentemente associada a fármacos⁸. Tipicamente manifesta-se com placas eritematosas, psoriasiformes ou anulares e com bordo descamativo, indistinguíveis da forma idiopática. Mais raramente surgem placas eritematosas, anulares e concêntricas, formando "lesões em alvo", sugestivas de Eritema Exsudativo Multiforme – forma designada por Síndrome de Rowel (Fig. 3). As lesões

Caso Clínico



Fig. 3 - Síndrome de Rowel – lesões cutâneas.

distribuem-se preferencialmente nas áreas fotoexpostas, nomeadamente face, superfície extensora dos antebraços e dorso, nesta última localização com uma distribuição em “V”, característica. *Bonsmann et al*¹² advogam que o envolvimento dos membros inferiores, habitualmente inexistente nas formas idiopáticas, é sugestivo de LESA induzido por fármacos. Em termos imunológicos, esta forma de lupus caracteriza-se pela presença de ANA e de anticorpos anti-SSA, sendo os anticorpos anti-histonas raramente encontrados^{13,14}. Múltiplos fármacos, de diversos grupos terapêuticos, podem estar associados a esta forma de Lupus: Diuréticos tiazídicos, Bloqueadores canais de cálcio, Inibidores do enzima de conversão da angiotensina, Interferon, anti-fúngicos, Estatinas, Inibidores da bomba de prótons, entre outros¹³⁻¹⁶. Estão também descritos casos induzidos por agentes de quimioterapia¹⁷ e terapêutica com Imiquimod tópico¹⁸.

Nas formas de LES induzido por fármacos, habitualmente predominam as mialgias, aspeto muito típico e sugestivo desta entidade. Surgem ainda sintomas constitucionais e de serosite, sendo que as formas mais graves, com envolvimento renal e neurológico, são raras. As manifestações cutâneas específicas, como o rash malar em “asa de borboleta”, ocorrem mais raramente que nas formas idiopáticas, contrariamente às manifestações inespecíficas, como a púrpura, o eritema nodoso e vasculite urticariforme, que apresentam uma frequência aumentada nas formas associadas a fármacos. Do ponto de vista imunológico, é característica a presença de ANA (99%), de anticorpos anti-DNAse (75-90%) e de anticorpos

anti-histonas (95%), os últimos considerados como um marcador serológico desta forma de LES1. Os anticorpos anti-DNAse estão presentes em menos de 1% dos casos¹⁹. Os fármacos mais frequentemente implicados nesta entidade são a Procainamida, Hidralazina, Isoniazida e Minociclina^{8,20}. Mais recentemente, com o desenvolvimento de diversos fármacos pertencentes ao grupo dos anti-TNF, assistiu-se a um número crescente de casos de LES induzidos por esta classe terapêutica, caracterizados por uma maior frequência de manifestações cutâneas (72%), envolvimento renal e neurológico. Em termos analíticos, de salientar a elevada frequência de anticorpos anti-DNAse (90%) e menor frequência dos anticorpos anti-histonas (57%). A hipocomplementémia é frequente^{19,21-23}.

As formas de LEDC estão muito raramente associadas a fármacos^{1,8}. Habitualmente apresentam-se sob a forma de placas eritematosas, discóides, bem delimitadas, atróficas e com superfície coberta por escama espessa e aderente localizadas preferencialmente à face e couro cabeludo, indistinguíveis das formas idiopáticas. Os ANA estão presentes em 60% dos doentes¹. Os casos descritos na literatura estão em relação com a toma de Anti-inflamatórios não esteróides, agentes anti-TNF e Fluorouracilo^{1,8}.

Apesar de as formas de apresentação serem diversas, o tratamento tem como aspeto comum o facto de assentar na suspensão do fármaco implicado, especialmente nos casos em que existe envolvimento sistémico, manifestações cutâneas ou alterações hematológicas, não estando indicado nos casos onde apenas se constata formação de auto-anticorpos isoladamente²⁴. O não reconhecimento desta entidade pode conduzir ao “sobre-tratamento” destes doentes, com riscos e custos inerentes. Importa contudo salientar que, apesar de a resolução clínica ocorrer habitualmente num espaço de semanas a meses, os auto-anticorpos podem persistir indefinidamente^{15,16}. Estão também descritos casos de doença persistente apesar da suspensão dos fármacos supostamente implicados e instituição de terapêutica imunossupressora²⁵.

Dada a similitude clínica, laboratorial e histológica entre as formas idiopáticas e as induzidas por fármacos, a chave para o diagnóstico está, na maioria das vezes, na relação temporal entre o início da toma do fármaco e o início do quadro clínico, desta forma, é importante a manutenção de um elevado nível de suspeição, uma vez que o período de latência pode ser longo – no caso das estatinas pode variar entre meses a anos¹³.

REFERÊNCIAS

1. Marzano AV, Vezzoli P, Crosti C. Drug-induced lupus: an update on its dermatologic aspects. *Lupus*. 2009; 15:935-40.
2. Noël B. Autoimmune disease and other potential side-effects of statins. *Lancet* 2004; 363: 2000.
3. Captain Byron JH. Sensitivity to Sulfadiazine Resembling Acute Disseminated Lupus Erythematosus. *Arch Derm Syphilol* 1945; 51:190-2.
4. Borchers AT, Keen CL, Gershwin ME. Drug-induced lupus. *Ann NY Acad Sci*. 2007; 1108:166-82.
5. Vasoo S. Drug-induced lupus: an update. *Lupus*. 2006; 15:757-61.
6. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1982; 25:1271-7.
7. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1987; 40:1725.
8. Vedove CD, Del Giglio M, Schena D, Girolomoni G. Drug-induced lupus erythematosus. *Arch Dermatol Res*. 2009; 30: 99-105.
9. Chang C, Gershwin ME. Drugs and autoimmunity – a contemporary review and mechanistic approach. *J Autoimmun*. 2010; 34:266-75.
10. Dam C, Bygum A. Subacute cutaneous lupus erythematosus induced or exacerbated by proton pump inhibitors. *Acta Derm Venereol*. 2008; 88:87-9.
11. Lowe G, Henderson CL, Grau RH, Hansen CB, Sontheimer RD. A systematic review of drug-induced subacute cutaneous lupus erythematosus. *Br J Dermatol* 2011; 164:465-72.
12. Bonsmann G, Schiller M, Luger TA, Stander S. Terbinafine-induced subacute cutaneous lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol*. 2001; 44:925-31.
13. Noël B. Lupus erythematosus and other autoimmune diseases related to statin therapy: a systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007; 21:17-24.
14. Dam Claus, Bygum A. Subacute Cutaneous Lupus Erythematosus induced or exacerbated by proton pump inhibitors, *Acta Derm Venereol*. 2008; 88:87-9.
15. Lowe G, Henderson CL, Grau RH, Hansen CB, Sontheimer RD. A systematic review of drug-induced subacute cutaneous lupus erythematosus. *Br J Dermatol*. 2011; 164:465-72.
16. Srivastava M, Rencic A, Diglio G, Santana H, Bonitz P, Watson R, et al. Drug-induced, Ro/SSA-positive cutaneous lupus erythematosus. *Arch Dermatol*. 2003; 139:45-9.
17. Funke AA, Kulp-Shorten CL, Callen JP. Subacute cutaneous lupus erythematosus exacerbated or induced by chemotherapy. *Arch Dermatol*. 2010; 146:1113-6.
18. Burnett TJ, English JC 3rd, Ferris LK. Development of subacute cutaneous lupus erythematosus associated with the use of imiquimod to treat actinic keratosis. *J Drugs Dermatol*. 2010; 9:1022-4.
19. Williams EL, Gadola S, Edwards CJ. Anti-TNF-induced lupus. *Rheumatology*. 2009; 48:716-20.
20. Schoonen WM, Thomas SL, Somers EC, Smeeth L, Kim J, Evans S, et al. Do selected drugs increase the risk of lupus? A matched case-control study. *Br J Clin Pharmacol*. 2010; 70:588-96.
21. Vabre-Latre CM, Bayle P, Marguery MC, Gadroy A, Durand D, Bazex J. Aggravation d'un lupus érythémateux subaigu sous infliximab. *Ann Dermatol Venereol*. 2005; 132:349-53.
22. Swale VJ, Perret CM, Denton CP, Black CM, Rustin MH. Etanercept-induced systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Dermatol*. 2003; 28:604-7.
23. Katz U, Zandman-Goddard G. Drug-induced lupus: an update. *Autoimmun Rev*. 2010; 10:46-50.
24. Marques Pinto G. Medicamentos que induzem ou agravam doenças cutâneas crônicas. *Trab Soc Port Dermatol Venereol*. 2010; 68:11-44.
25. Rudski L, Rabinovitch MA, Danoff D. Systemic immune reactions to HMG-CoA reductase inhibitors. Report of 4 cases and review of the literature. *Medicine*. 1998; 77:378-83.

NOVO
APROVADO
NA EUROPA

Erivedge® o primeiro e único inibidor oral da via de sinalização Hedgehog.

A transformação no tratamento do Carcinoma Basocelular avançado (CBCa)*

* Carcinoma basocelular metastático sintomático e carcinoma basocelular localmente avançado inadequado para cirurgia ou radioterapia

Não se trata de um doente real. A lesão foi simulada com base num doente do ensaio clínico ERIVANCE.

Erivedge 150 mg cápsulas. Embalagem contendo um frasco com 28 cápsulas. Cada cápsula contém 150 mg de vismodegib (pequena molécula inibidora da via Hedgehog). Excipientes: celulose microcristalina, lactose monohidratada, laurilsulfato de sódio, povidona, glicolato de amido sódico (Tipo A), talco, estearato de magnésio, óxido de ferro negro (E172), óxido de ferro vermelho (E172), dióxido de titânio (E171), gelatina e verniz shellac. **Indicações terapêuticas:** Tratamento de doentes adultos com carcinoma basocelular (CBC) metastático sintomático ou carcinoma basocelular localmente avançado inadequado para cirurgia ou radioterapia. **Posologia e modo de administração:** A dose recomendada é de uma cápsula de 150 mg uma vez por dia. A duração ótima da terapêutica varia para cada doente. Nos ensaios clínicos, o tratamento foi mantido até à progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Não é necessário ajuste de dose nos doentes com idade ≥ 65 anos. Administrar por via oral. As cápsulas têm de ser engolidas inteiras com água, com ou sem alimentos. As cápsulas não podem ser abertas. A utilização em pediatria ainda não foi estabelecida. **Contraindicações:** Hipersensibilidade ao medicamento; mulheres que estejam grávidas ou a amamentar; mulheres com potencial para engravidar que não cumpram com o Programa de Prevenção de Gravidez (PPG) de Erivedge e coadministração da erva de S. João (*Hypericum perforatum*). **Advertências e precauções:** Os doentes com compromisso renal grave ou hepático moderado a grave devem ser cuidadosamente monitorizados relativamente a reações adversas. Erivedge pode causar morte embrio-fetal ou defeitos congénitos graves quando administrado a uma mulher grávida. Educar os doentes de modo a que estes compreendam e aceitem o PPG de Erivedge. As doentes do sexo feminino com potencial para engravidar têm de usar dois métodos de contraceção recomendados (um método de elevada eficácia e um método barreira) durante a terapêutica com Erivedge e até 24 meses após a última dose e têm de realizar um teste de gravidez medicamente supervisionado por um prestador de cuidados de saúde no prazo de 7 dias antes do início do tratamento e mensalmente durante o tratamento. As doentes que apresentem amenorreia durante o tratamento devem continuar a realizar o teste de gravidez mensalmente enquanto estiverem em tratamento. Os doentes do sexo masculino têm de utilizar sempre o preservativo (com espermicida, se disponível) e mesmo depois de uma vasectomia), ao terem relações sexuais com uma parceira e não devem doar sêmen enquanto tomam Erivedge e até 2 meses após a última dose. A prescrição e dispensa iniciais de Erivedge devem ocorrer dentro de 7 dias após um teste de gravidez com resultado negativo. A prescrição deve ser limitada a 28 dias de tratamento e a continuação do tratamento requer uma nova prescrição. Os doentes não devem doar sangue enquanto tomam Erivedge e até 24 meses após a última dose. O tratamento concomitante com fortes indutores do CYP deve ser evitado. Têm sido notificados casos de Carcinoma Espinhocelular Cutâneo (CEC) em doentes com CBC avançado tratados com Erivedge. Todos os doentes devem ser monitorizados periodicamente enquanto tomam Erivedge e o CEC cutâneo deve ser tratado de acordo o tratamento padrão. Os doentes que apresentem problemas hereditários raros de intolerância à galactose, hipolactasia primária ou má absorção da glucose-galactose não devem tomar este medicamento. **Efeitos indesejáveis:** Muito frequentes: diminuição do apetite, disgeusia, ageusia, náuseas, diarreia, obstipação, vômitos, alopecia, prurido, espasmos musculares, amenorreia, diminuição de peso, fadiga, enzimas hepáticas aumentadas, desidratação, hiponatremia, hipogeusia, dispepsia, dor abdominal superior, dor abdominal, erupção cutânea, madarose, anomalia do crescimento dos pelos, artralgia, dores nas extremidades, dorsalgia, dor torácica musculoesquelética, mialgia, dor do flanco, dor musculoesquelética, dor, astenia. Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Peça-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para mais informação, consultar o RCM. Representado em Portugal por Roche Farmacêutica Química, Lda., Estrada Nacional 249-1, 2720-413 Amadora. NC 500233810. Medicamento de receita médica restrita. Para mais informações deverá contactar a Roche Farmacêutica Química, Lda., julho 2013.

Roche Farmacêutica Química, Lda.
Estrada Nacional 249-1, 2720-413 Amadora
Telf. +351 214 257 000 • Fax +351 214 186 677
Cont. Nº. 500 233 810
www.roche.pt

Erivedge
vismodegib
Treatment Transformed

URTICÁRIA AQUAGÉNICA

Mariana Pinto¹, Nádía Rodrigues², Sofia Ferreira¹, Teresa Oliveira³

¹Interna Complementar de Pediatria/Resident of Pediatrics, Serviço de Pediatria/Neonatologia do Centro Hospitalar de Entre o Douro e Vouga (CHEDV) – Hospital São Sebastião, Santa Maria da Feira

²Interna Complementar de Pediatria/Resident of Pediatrics, Serviço de Pediatria/Neonatologia da Unidade Local de Saúde de Matosinhos – Hospital Pedro Hispano, Matosinhos

³Assistente Hospitalar de Pediatria/Consultant of Pediatrics, Serviço de Pediatria/Neonatologia do Centro Hospitalar de Entre o Douro e Vouga (CHEDV) – Hospital São Sebastião, Santa Maria da Feira

Centro Hospitalar de Entre o Douro e Vouga (CHEDV) – Hospital São Sebastião, Santa Maria da Feira, Portugal

RESUMO – A urticária aquagénica é uma forma rara de urticária física, precipitada pelo contacto da água com a pele, independentemente da sua temperatura e natureza. A fisiopatologia não está completamente esclarecida. Descreve-se o caso de uma criança observada na consulta aos 6 anos por lesões da pele maculopapulares eritematosas por vezes com palidez associada, que surgiam especialmente no tórax, membros superiores e inferiores quando a criança contactava com água, independentemente da temperatura e origem desta. Nessa altura colocou-se como hipótese de diagnóstico urticária aquagénica. Verificou-se melhoria clínica com a instituição de hidroxizina, trinta minutos antes do contacto com a água e recorrência dos sintomas/sinais quando a medicação não era administrada profilaticamente.

Com este caso clínico, os autores pretendem salientar que, embora este tipo de urticária seja rara em idade pediátrica, deverá ser reconhecida devido ao risco de poder originar reações sistémicas potencialmente fatais e, dessa forma ser instituído tratamento adequado.

PALAVRAS-CHAVE – Água; Criança; Urticária.

AQUAGENIC URTICARIA

ABSTRACT – Aquagenic Urticaria is a rare form of physical urticaria precipitated by water contact with the skin, whatever their temperature and nature. The pathophysiology is not completely understood.

We report a case of a 6-year-old boy with erythematous maculopapular skin lesions often associated with pallor, especially that appeared on the chest, arms and legs when he contacted with water, regardless its temperature and source. On that time it was considered as diagnostic hypothesis aquagenic urticaria. There was clinical improvement with the introduction of hydroxyzine, thirty minutes before the contact with water and recurrence of signs/symptoms when the drug was not administered prophylactically.

With this case report, the authors wish to emphasize that although this type of urticaria is rare in children, should be recognized because can cause systemic reactions potentially fatal and thus appropriate treatment can be instituted.

KEY-WORDS – Child; Urticaria; Water.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

No conflicts of interest.

Suporte financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

No sponsorship or scholarship granted.

Direito à privacidade e consentimento escrito / Privacy policy and informed consent: Os autores declaram que pediram consentimento ao doente para usar as imagens no artigo. *The authors declare that the patient gave written informed consent for the use of its photos in this article.*

Recebido/Received - Maio/May 2013; Aceite/Accepted – Julho/July 2013

Caso Clínico

Correspondência:

Dr.ª Mariana Pinto

Serviço de Pediatria/Neonatologia
Centro Hospitalar de Entre o Douro e Vouga (CHEDV)
Hospital São Sebastião, EPE
Rua Dr. Cândido de Pinho
4520-211 Santa Maria da Feira, Portugal
Tel.: +351 256379700
E-mail: marianabrpinto@gmail.com

INTRODUÇÃO

A urticária atinge cerca de 10-20% da população geral. Vários fatores ambientais, nomeadamente a água, são responsáveis por um grupo específico de urticárias – as urticárias físicas^{1,2}.

A urticária aquagénica foi descrita pela primeira vez em 1964 por Shelley e Rawnsley^{3,4}. Corresponde a uma forma rara (<1%) de urticária física, sendo mais frequente no sexo feminino e na puberdade⁵.

As lesões caracterizam-se por pequenas pápulas eritematosas (1 a 3mm de diâmetro), perifoliculares, muito pruriginosas, que surgem habitualmente ao fim de 20 a 30 minutos após o contacto da água com a pele, independentemente da sua temperatura e pH. As lesões surgem mais frequentemente no tórax e membros superiores, mas podem ser generalizadas. Raramente atingem a palma das mãos e planta dos pés. Os sintomas sistémicos são raros. Não estão descritas reações desencadeadas pela ingestão de água. Verifica-se resolução espontânea das lesões cerca de 30 a 60 minutos após afastamento da fonte de água⁵.

Para estabelecer o diagnóstico de urticária aquagénica é fundamental excluir outras formas de urticária física. Idealmente deve ser feito o teste da compressa de água à temperatura corporal. Contudo, o aparecimento de queixas após o contacto com a água e a sua resolução na ausência desta permite-nos fazer o seu diagnóstico³⁻⁵.

CASO CLÍNICO

Criança do sexo masculino, raça caucasiana, observada na consulta aos 6 anos de idade por lesões da pele maculopapulares eritematosas por vezes com palidez associada, que surgiam especialmente no tórax, membros superiores e inferiores quando a criança contactava com água, independentemente da temperatura e origem desta (Figs. 1, 2 e 3). Simultaneamente,



Fig. 1 - Exantema maculopapular eritematoso após contacto com a água.



Fig. 2 - Exantema maculopapular eritematoso após contacto com a água.



Fig 3 - Pormenor de exantema maculopapular eritematoso após contacto com a água.

referência a acessos de tosse especialmente à noite e com o exercício físico. Antecedentes patológicos de anemia ferropénica aos 20 meses de idade. Antecedentes familiares de asma (irmã, mãe e avô materno). Sem história familiar de urticária.

Nessa altura colocou-se como hipótese de diagnóstico, urticária aquagénica.

Efetou-se estudo complementar para atopia, incluindo testes cutâneos e IgE específicas que não mostraram alterações.

Verificou-se melhoria das lesões dermatológicas com a instituição de hidroxizina, trinta minutos antes do contacto com a água e recorrência dos sintomas/sinais quando a medicação não era administrada profilaticamente.

DISCUSSÃO

A exposição à água pode originar urticária em crianças/adolescentes suscetíveis. A maioria dos casos de urticária aquagénica são esporádicos, contudo estão descritas formas familiares^{3,4}.

A fisiopatologia da urticária aquagénica ainda permanece desconhecida, contudo vários mecanismos têm sido propostos. Pensa-se que a reação da água com componentes do estrato córneo ou das glândulas sebáceas da pele formam uma substância tóxica que seria absorvida pela pele, levando à desgranulação dos mastócitos perifoliculares e libertação de histamina. Outros estudos sugerem haver um antígeno hidrossolúvel na epiderme que em contacto com a água se

difunde para a derme com consequente libertação de histamina pelos mastócitos. Outros neurotransmissores como a acetilcolina, serotonina e bradicinina possivelmente estão envolvidos na fisiopatologia da urticária aquagénica³⁻⁵.

O diagnóstico desta patologia é clínico e, idealmente, deve ser confirmado pela presença do teste da compressa positivo que consiste na aplicação de uma compressa de água, à temperatura corporal (35-37°C), na pele (tórax), durante 30 minutos³⁻⁵.

O diagnóstico diferencial deve ser feito com prurido aquagénico, urticária colinérgica, urticária ao frio e urticária ao calor³⁻⁵.

O tratamento consiste em evitar o fator físico precipitante quando possível e na administração de anti-histamínicos H1 sistémicos profilaticamente. Contudo, há casos refratários a esses fármacos. Nos casos em que ocorreram reações graves/anafilaxia deverá ser prescrita a caneta de auto-administração de adrenalina³⁻⁵.

Com este caso clínico, os autores pretendem salientar que, embora este tipo de urticária seja rara em idade pediátrica, deverá ser reconhecida devido ao risco de poder originar reações sistémicas potencialmente fatais e, dessa forma ser instituído tratamento adequado atempadamente.

BIBLIOGRAFIA

1. Leung DYM, Dreskin SC. Urticaria (Hives) and Angioedema. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, editors. Nelson Textbook of Pediatrics. 18th ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 2007. p. 979-982.
2. Huang SW. E-medicine [homepage on the Internet]. Urticaria in emedicine, [consultado janeiro 2013]. Acessível em: <http://emedicine.medscape.com/article/888806-overview>.
3. Park H, Kim HS, Yoo DS, Kim JW, Kim CW, Kim SS, et al. Aquagenic urticaria: a report of two cases. *Ann Dermatol*. 2011; 23(3):S371-S4.
4. Seize MB, Souza PK, Cestari SC, Ianhez M, Rotta O. Urticária aquagénica familiar: relato de dois casos e revisão da literatura. *An Bras Dermatol*. 2009; 84(5):530-3.
5. Dice JP, Saini S, Feldweg AM, Gonzalez-Reyes E. Physical urticarias. *UptoDate*, [consultado em Janeiro 2013]. Disponível em: http://www.uptodate.com/contents/physical-urticarias?source=search_result&search=Physical+urticarias+%28except+cold+urticaria%29&selectedTitle=2~150.



Textura suave e rica

EAU THERMALE Avène

Hiperpigmentações
localizadas ou extensas

D-Pigment

Cuidado despigmentante seguro e eficaz

D-Pigment associa um ingrediente activo despigmentante – Mélanoyde - ao Retinaldeído (precursor do Ácido retinóico) e ao Pré-tocoferil (anti-radicalar).

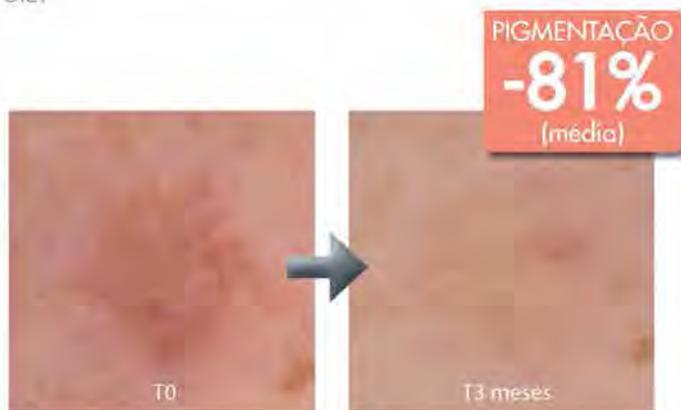
Ensaio clínico demonstraram a eficácia de D-Pigment nas hiperpigmentações como melasma⁽¹⁾ e lentigos actínicos⁽²⁾.

D-Pigment é bem tolerado e seguro nas peles sensíveis.

Melhoria significativa desde o 1º mês⁽¹⁾, altamente significativa a 3 meses em lentigos.

(1) Etude de tolérance et d'efficacité sur mélasma - 82 sujets de phototypes III à VI - 1 application le soir pendant 3 mois - Avis du dermatologue (scores DPGA et MASI).

(2) Etude clinique d'efficacité sur lentigos - 58 sujets présentant au moins 5 lésions sur les 2 faces dorsales des mains, d'intensité modérée à intense - 1 application le soir pendant 3 mois - Mesures chromamétriques (angle ITA - D-Pigment RICHE) et avis du dermatologue (score DPGA).



www.eau-thermale-avene.com/pt

www.clubdermaweb.com


Pierre Fabre

Laboratoires dermatologiques
Avène
PARIS

PIODERMA GANGRENOSO EXTENSO EM UM PACIENTE NÃO ADERENTE AO TRATAMENTO

Gustavo Martins¹, Fred Bernardes Filho², Letícia Soares Sasso³, Andreia Oliveira Alves⁴, Ystannyslau Bernardes da Silva⁵, Fernanda Coelho Rezende⁶, Caroline Graça Cunha⁶

¹Especialista em Dermatologia/Specialist in Dermatology, Serviço de Dermatologia do Hospital Regional/Universidade do Oeste Paulista (UNOESTE) – Presidente Prudente (SP), Brasil

²Pós Graduando de Dermatologia/Graduated in Dermatology, Instituto de Dermatologia Professor Rubem David Azulay, Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro (IDPRDA - SCMRJ) - Rio de Janeiro (RJ), Brasil

³Especialista em Oftalmologia/Specialist in Ophthalmology, Serviço de Oftalmologia do Hospital Regional de Presidente Prudente/Universidade do Oeste Paulista (SP), Brasil

⁴Acadêmica de Medicina/Medical Academic, Universidade Metropolitana de Santos (UNIMES), Santos (SP), Brasil

⁵Pós Graduando de Cardiologia Intervencionista e Hemodinâmica/Graduated in Cardiology and Hemodynamics, Hospital São Francisco Saúde de Ribeirão Preto – Ribeirão Preto (SP), Brasil

⁶Acadêmica de Medicina/Medical Academic, Universidade Gama Filho (RJ) e Estagiária do Instituto de Dermatologia Professor Rubem David Azulay, Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro (IDPRDA - SCMRJ) - Rio de Janeiro (RJ), Brasil

Trabalho realizado na clínica Visiaderm / Study performed at the Visiaderm Clinic.

RESUMO – Fundamentos e Objetivos: Apesar do trauma térmico no grande queimado ser agudo e do pioderma gangrenoso ser uma doença imunomediada, muitos aspectos são comuns nesses dois grupos de pacientes. Defendemos que as regras usadas na determinação da porcentagem de pele acometida no grande queimado sejam também usadas nos casos extensos de pioderma gangrenoso. Bem como uma rotina de suporte clínico - claramente seguida nos queimados - mas nem sempre nos pacientes com pioderma gangrenoso. **Relato de caso:** Paciente masculino com quadro clínico extenso de pioderma gangrenoso, não aderente ao tratamento, apresentava lesões úlcero vegetantes e cicatrizes cribiformes. Após apresentar melhora clínica, não retornou em consulta. **Conclusões:** Em casos graves e extensos, nos quais a porcentagem de acometimento da pele supere 20% da superfície corporal, a abordagem do pioderma gangrenoso deve ser semelhante a de um grande queimado, com exame clínico e avaliação da hidratação corporal periódicos.

PALAVRAS-CHAVE – Adesão à terapêutica; Doenças da pele; Pioderma gangrenoso; Queimaduras.

EXTENSIVE PYODERMA GANGRENOSUM IN A PATIENT NON-ADHERENT TO THE TREATMENT

ABSTRACT – Background and Objectives: Despite the thermal injury in severe burn be acute and the pyoderma gangrenosum be an immune-mediated disease, many aspects are common in these two groups of patients. The authors argue that the rules used in the percentage determination of the skin involved in major burn are also used in extensive pyoderma gangrenosum cases. As well as a clinical support routine - used in the burned - but not always in patients with pyoderma gangrenosum. **Case report:** Male patient with extensive pyoderma gangrenosum clinical presentation, non-adherent to the treatment, presented ulcerated and vegetating lesions and cribiform scars. After clinical improvement, not returned in the medical appointment. **Conclusions:** In severe and extensive pyoderma gangrenosum cases, in which the percentage of cutaneous involvement exceeds 20% of the body surface, the approach of pyoderma gangrenosum should be similar to a major burn, with periodicals clinical examination and assessment of body hydration.

Caso Clínico

KEY-WORDS – Burns; Medication adherence; Pyoderma gangrenosum; Skin diseases.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

No conflicts of interest.

Suporte financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

No sponsorship or scholarship granted.

Direito à privacidade e consentimento escrito / Privacy policy and informed consent: Os autores declaram que pediram consentimento ao doente para usar as imagens no artigo. *The authors declare that the patient gave written informed consent for the use of its photos in this article.*

Recebido/Received - Junho/June 2013; Aceite/Accepted – Julho/July 2013

Correspondência:

Dr. Fred Bernardes Filho

Rua Marquês de Caxias, N° 9/sobrado

24030-050 Niterói, RJ, Brazil

Tel.: +55 21 25426658

Fax: + 55 21 25444459

E-mail: f9filho@gmail.com

INTRODUÇÃO

No Brasil, as queimaduras representam um agravo significativo à saúde pública¹. São lesões dos tecidos orgânicos em decorrência de trauma de origem térmica resultante da exposição ou contato com chamas, líquidos quentes, superfícies quentes, eletricidade, frio, substâncias químicas, radiação, atrito ou fricção que danifica os tecidos corporais e acarreta a morte celular. Sua classificação pode ser baseada na profundidade (Tabela 1) ou extensão (Tabela 2) do local atingido¹⁻³.

Tabela 1 - Classificação da queimadura quanto à profundidade.

1º grau	Atinge a epiderme. Apresentação com vermelhidão sem bolhas e discreto edema local. A dor está presente.
2º grau	Atinge a epiderme e parte da derme. Há presença de bolhas e a dor é acentuada
3º grau	Atinge todas as camadas da pele, músculos e ossos. Ocorre necrose da pele, que se apresenta com cor esbranquiçada ou escura. A dor é ausente, devido à profundidade da queimadura, que lesa todas as terminações nervosas responsáveis pela condução da sensação de dor.

Fonte: Adaptado da Cartilha para tratamento de emergência das queimaduras, Ministério da Saúde, 2012.

Lembramos que há duas regras que podem ser utilizadas para medir a extensão da queimadura: regra dos nove e regra da palma da mão (Fig. 1)⁴.

Pioderma gangrenoso (PG) ou fagedenismo geométrico é uma doença de caráter destrutivo local, relativamente infrequente, não infecciosa, de evolução crônica, recidivante, caracterizada por ulcerações cujas bordas estão solapadas. Embora associada classicamente a transtornos inflamatórios intestinais, a doenças mieloproliferativas e diversas vasculites, a condição deve ser considerada sempre que a pele responder a uma lesão com um grau inesperado de inflamação e necrose^{5,6}.

Clinicamente, apresenta quatro variantes: ulcerada, bolhosa, vegetante e pustulosa⁵. A forma mais

Tabela 2 - Classificação da queimadura quanto à extensão.

Leves (ou "pequeno queimado")	Atingem menos de 10% da superfície corporal.
Médias (ou "médio queimado")	Atingem de 10% a 20% da superfície corporal.
Graves (ou "grande queimado")	Atingem mais de 20% da área corporal.

Fonte: Adaptado da Cartilha para tratamento de emergência das queimaduras, Ministério da Saúde, 2012.

Caso Clínico

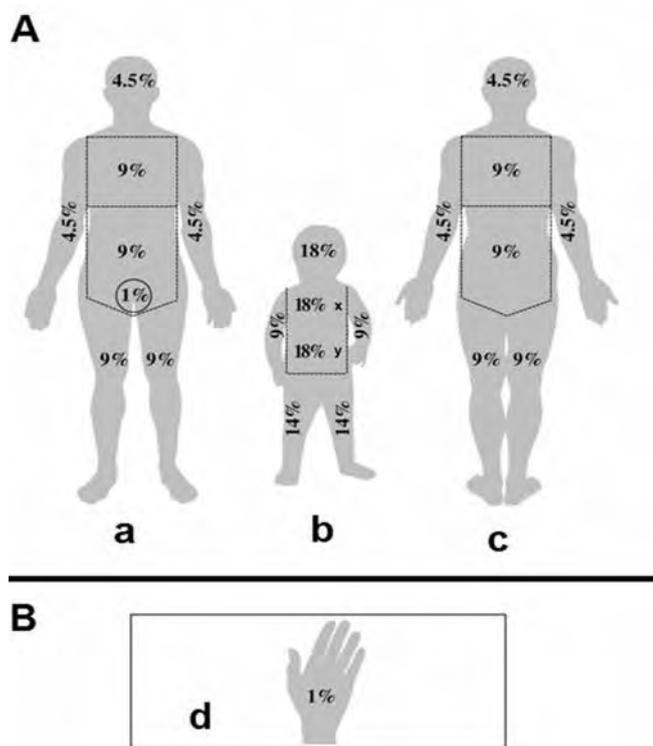


Fig 1 - (A) Regra dos 9: (a) Região anterior do adulto; (b) criança - (x) tronco anterior / (y) tronco posterior; (c) Região posterior do adulto. (B) Regra da palma da mão: (d) geralmente a palma da mão de um indivíduo representa 1% de sua superfície corporal. Assim pode ser estimada a extensão de uma queimadura, calculando-se o "número de palmas".
 Fonte: Adaptado de Njburncenter.com [página na internet].
 The Burn Center at Saint Barnabas. [Acesso 30 Maio 2013].
 Disponível em: www.njburncenter.com/burncare.html.

frequente é a ulcerativa, que se inicia com pápula ou nódulo e evolui rapidamente para lesões ulceradas e dolorosas^{5,7}. Em até 25% dos casos de PG, o surgimento de novas lesões pode ser desencadeado por traumas, tais como picadas de insetos, injeções intravenosas e biópsia - fenômeno conhecido por patergia⁵.

Apresentamos um caso de pioderma gangrenoso com muitas lesões úlcero vegetantes em um paciente não adepto ao tratamento. Discutimos algumas similaridades presentes entre os casos exuberantes de pioderma gangrenoso e os grandes queimados.

RELATO DE CASO

Paciente masculino, 17 anos, natural de Arco-verde (PE), procedente de Viradouro (SP), procurou

atendimento médico, por apresentar feridas na pele que apareciam espontaneamente sem traumas precedentes. Informou que as lesões começaram a aparecer quatro anos antes.

Ao exame dermatológico, observamos múltiplas lesões úlcero vegetantes, algumas com tecido de granulação, outras com superfície sangrante, além de várias cicatrizes, algumas com aspecto cribiforme típico. Embora houvesse recebido tratamento especializado na sua cidade natal, na ocasião fazia apenas curativos oclusivos com pomadas de ação cicatrizante e não usava nenhuma medicação sistêmica. Trazia um laudo anatomopatológico com achados inespecíficos e um laudo médico no qual constava que o diagnóstico era de pioderma gangrenoso. Negava comorbidades e alergias. Pelo fato do caso ter sido bem documentado e do aspecto clínico ser compatível, a hipótese diagnóstica de pioderma gangrenoso foi mantida. Prescrevemos, então, vermifugação com albendazol 400mg por dia durante quatro dias, e prednisona oral na dose de 0,75mg/kg por dia até melhora clínica. Não havia sinais de infecção secundária na pele. O exame clínico geral e os exames laboratoriais eram normais.

O paciente, infelizmente, compareceu somente a dois retornos no prazo de 30 dias. Obteve melhora clínica importante, porém abandonou o tratamento. Não pudemos confirmar se a aparente conformidade com sua doença e o fato de não retornar possam ser explicado por ganhos secundários, como atenção da família e dos profissionais de saúde ou pela tentativa de ganhar auxílio da previdência social.

DISCUSSÃO

Pelo fato de o diagnóstico ser essencialmente clínico e de exclusão, é imperiosa a valorização da história clínica^{5,8}. Os principais diagnósticos diferenciais que devem ser considerados estão na Tabela 3.

A terapêutica do pioderma gangrenoso dependerá basicamente da extensão e gravidade das lesões bem como do controle das patologias subjacentes. As opções para o tratamento do PG incluem medicações de uso local e sistêmico (Tabela 4)^{5,7-10}.

Nos grandes queimados o trauma é agudo, o que imediatamente faz com que a função de barreira da pele seja rompida e conseqüente haja desequilíbrio hidroeletrólítico¹. A abordagem do pioderma gangrenoso, embora seja uma doença crônica e de fisiopatogenia imunológica, deve - como a dos queimados - levar em conta a extensão, a profundidade das lesões

Caso Clínico



Fig. 2 - (a-d) Cicatrizes e lesões úlcero vegetantes extensas nos membros inferiores.

Tabela 3 - Diagnósticos diferenciais de pioderma gangrenoso.

Oclusões vasculares e estase	Síndrome anti-fosfolípídios, vasculite livedoide, estase venosa.
Vasculites	Granulomatose de Wegener, periarterite nodosa, crioglobulinemia, arterite de Takayasu, vasculites leucocitoclásticas
Neoplasias malignas	Linfomas, leucoses, histiocitose de Langerhans
Infecções	Micoses profundas, herpes simples, micobacteriose, amebíase
Agressão por agentes físicos, animais e farmacodermias	Loxoscelismo, síndrome de Munchausen, halogenoderma
Outros	Doença de Crohn cutânea, necrobiose lipóidica ulcerada

Fonte: Adaptado da Cartilha para tratamento de emergência das queimaduras, Ministério da Saúde, 2012.

e o controle das infecções⁷. Pelo fato de ser uma doença autoimune - ao contrário dos queimados - novas lesões podem surgir mesmo enquanto as lesões iniciais não estejam completamente cicatrizadas⁹.

O risco da imunossupressão tópica e sistêmica, frequentemente necessária, é outro agravante. As comorbidades devem ser somadas na balança do risco e benefício ao se usar os imunossupressores.

É da opinião dos autores que, em casos graves e extensos, nos quais a porcentagem de acometimento da pele supere 20% da superfície corporal, a abordagem deva ser similar a um grande queimado, com exame clínico e avaliação da hidratação corporal periódicos. A reposição de minerais deve ser guiada pelas deficiências hidroeletrólíticas decorrentes da perda da pele, que frequentemente complicam o tratamento. Sinais de infecção cutânea como exsudação purulenta, calor e rubor indicam a necessidade de cultura e antibiograma. O isolamento do paciente pode ser necessário, pois a combinação imunossupressão e grandes úlceras cutâneas pode comprometer sistemicamente os pacientes.

Tabela 4 - Tratamento do pioderma gangrenoso.

TÓPICOS
<ul style="list-style-type: none">• Corticoides, peróxido de benzoíla, cromoglicato de sódio, tacrolimo, pimecrolimo• Corticoide intralesional.
SISTÊMICOS
<ul style="list-style-type: none">• Sulfas, minociclina, colchicina, dapsona, iodeto de potássio, clofazimina, corticoide oral• Imunossuppressores poupadores de corticoide: talidomida, azatioprina, ciclofosfamida, metotrexato, ciclosporina, micofenolato mofetil• Terapêuticas biológicas: gamaglobulina endovenosa, inibidor do fator de necrose tumoral alfa – infliximabe e etarnecepte, fator de estimulação de colônias de granulócitos e monócitos (GM-CSF)• Oxigenoterapia hiperbárica.



Fig 3 - Cicatriz cribiforme na face medial do joelho direito.

BIBLIOGRAFIA

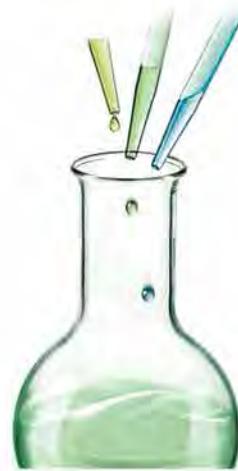
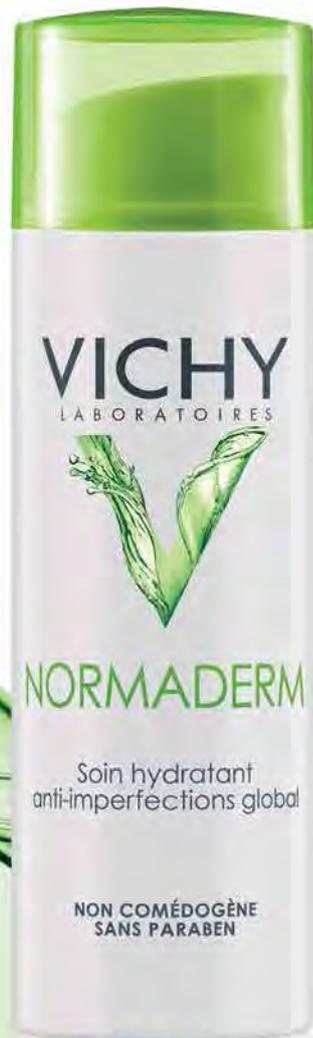
1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. Cartilha para tratamento de emergência das queimaduras / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Especializada. Brasília: Editora do Ministério da Saúde; 2012.
2. [Projetodiretrizes.org.br](http://www.projetodiretrizes.org.br) [página na internet]. Projeto Diretrizes. Queimaduras: Diagnóstico e tratamento inicial. [Acesso em 30 Maio 2013]. Disponível em: http://www.projetodiretrizes.org.br/projeto_diretrizes/083.pdf.
3. [Projetodiretrizes.org.br](http://www.projetodiretrizes.org.br) [página na internet]. Projeto Diretrizes. Queimaduras – parte II: Tratamento da lesão [Acesso em 30 Maio 2013]. Disponível em: http://www.projetodiretrizes.org.br/projeto_diretrizes/083a.pdf.
4. [Njburncenter.com](http://www.njburncenter.com) [página na internet]. The Burn Center at Saint Barnabas. [Acesso 30 Maio 2013]. Disponível em: www.njburncenter.com/burncare.html.
5. Bakos L, Bakos RM. Dermatoses eosinofílicas e neutrofílicas. Pioderma gangrenoso. In: Ramos-e-Silva M, Castro MC, editors. Fundamentos de Dermatologia. Rio de Janeiro: Atheneu; 2010. p. 1339-1342.
6. Santos M, Talhari C, Rabelo R, Schettini AP, Chirano C, Talhari S. Pioderma Gangrenoso - apresentação clínica de difícil diagnóstico. *An Bras Dermatol*. 2011; 86(1):153-6.
7. West CC, Morrith AN, Ralston DR. Pyoderma gangrenosum in burns: a report of 3 cases and review of the literature. *Burns*. 2010; 36(4):e56-9.
8. Reichrath J, Bens G, Bonowitz A, Tilgen W. Treatment recommendations for pyoderma gangrenosum: an evidence-based review of the literature based on more than 350 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2005; 53(2):273-83.
9. Napoli B, D'Arpa N, Conte F. Pyoderma gangrenosum and full-thickness burns: is there a problem of differential diagnosis? *Ann Burns Fire Disasters*. 2006; 19(2):71-3.
10. Vieira WA, Barbosa LR, Martin LM. Oxigenoterapia hiperbárica como tratamento adjuvante do pioderma gangrenoso. *An Bras Dermatol*. 2011; 86(6):1193-6.

NORMADERM

Uma resposta global

PARA A PELE OLEOSA COM IMPERFEIÇÕES

NOVA
fórmula
melhorada



ASSOCIAÇÃO ÚNICA DE ÁCIDOS PEELING

- Efeito global nas diferentes camadas da epiderme
- Efeito de libertação prolongada

LHA

- + Ácido Salicílico
- + Ácido Glicólico

EFICÁCIA CLÍNICA DEMONSTRADA EM MAIS DE 350 INDIVÍDUOS SOB CONTROLO DERMATOLÓGICO

Após **1** mês*:

- 64% de lesões inflamatórias
- 11% de secreção de sebo
- 9% de poros visíveis

*Teste de eficácia à fórmula Normaderm em 353 indivíduos com pele oleosa com imperfeições. Aplicação duas vezes ao dia, durante 4 semanas.

GRANULOMA ANULAR INTERSTICIAL DISSEMINADO

Eduarda Faísca Barbará¹, Maria Luiza Barros de Paiva², Ricardo Luis Passos Coelho Filho³, Fred Bernardes Filho⁴, Carlos Gustavo Carneiro de Castro⁵

¹Graduanda em Medicina/Medical Graduated, Universidade Estácio de Sá, Rio de Janeiro (RJ), Brasil

²Médica formada/Medical Graduated, Faculdade de Medicina de Petrópolis, Petrópolis (RJ), Brasil

³Médico formado/Medical Graduated, Faculdade de Medicina de Petrópolis, Petrópolis (RJ), Brasil

⁴Pós Graduando de Dermatologia/Graduated in Dermatology, no Instituto de Dermatologia Professor Rubem David Azulay da Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro (IDPRDA - SCMRJ) - Rio de Janeiro (RJ), Brasil

⁵Especialista/Specialist in Dermatology, pela Sociedade Brasileira de Dermatologia e Associação Médica Brasileira

Trabalho realizado em Clínica Dermatológica Privada / Study performed at a Private Clinic.

RESUMO – Relatamos um caso clínico-patológico de uma paciente de 62 anos com diagnóstico de granuloma anular intersticial, cujas lesões possuíam aspecto de pápulas agrupadas, sem atrofia central, distribuídas em membros inferiores, nádegas e dorso. O estudo histopatológico foi fundamental para conclusão diagnóstica uma vez que na avaliação inicial essa doença não estava entre as hipóteses iniciais.

PALAVRAS-CHAVE – Adulto; Granuloma anular; Colágeno; Diagnóstico diferencial.

DISSEMINATED INTERSTITIAL GRANULOMA ANNULARE

ABSTRACT – We report a clinicopathological case of a 62-year-old patient with a diagnosis of interstitial granuloma annulare, characterized by grouped papules without central atrophy, distributed in the lower limbs, buttocks and back. Histopathology was essential for diagnostic conclusion, since the initial assessment, the disease was not among the clinical hypotheses.

KEY-WORDS – Burns; Medication adherence; Pyoderma gangrenosum; Skin diseases.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

No conflicts of interest.

Suporte financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

No sponsorship or scholarship granted.

Direito à privacidade e consentimento escrito / Privacy policy and informed consent: Os autores declaram que pediram consentimento ao doente para usar as imagens no artigo. *The authors declare that the patient gave written informed consent for the use of its photos in this article.*

Recebido/Received - Maio/May 2013; Aceite/Accepted – Junho/June 2013

Correspondência:

Dr. Carlos Gustavo Carneiro de Castro
Rua Voluntários da Pátria, 445 - Sala 702
Botafogo - Rio de Janeiro (RJ) – Brasil.
Tel: +55 21 2226-3928
E-mail: ap_cgcc@yahoo.com.br

Caso Clínico

INTRODUÇÃO

O granuloma anular (GA) é uma dermatose granulomatosa benigna e geralmente autolimitada, cujas causas ou mecanismos fisiopatogênicos ainda não estão completamente definidos. Predomina em crianças e indivíduos abaixo dos 30 anos, havendo predileção pelo sexo feminino (2:1), porém nos pacientes HIV soropositivos predomina no sexo masculino.

Sua apresentação clínica clássica é uma pápula levemente eritematosa com crescimento centrípeto formando uma placa anular com borda papulosa. Outras formas morfológicas incluem: localizada, disseminada, linear, nodular, pustular, perfurantes, liquenóide e subcutânea. Numerosas micropápulas, bem como pápulas liquenóides têm sido raramente relatadas na literatura. Os vários tipos de GA compartilham achados histológicos semelhantes que se caracterizam por colágeno necrobiótico associado a um infiltrado linfocítico e um número variável de células gigantes multinucleadas na derme superficial e média. Além disso, três padrões histopatológicos podem ser encontrados: granulomas necrobióticos, forma intersticial/incompleta e granulomas do tipo sarcóidico ou tuberculóide. Na forma intersticial/incompleta, os achados histopatológicos são sutis, havendo aumento do número de linfócitos e histiócitos, localizados na região perivascular e entre os feixes de colágeno, embora não exista necrobiose.

Apresentamos as características clínicas e histopatológicas de um raro caso de granuloma anular intersticial e alertamos a importância lembrar este diagnóstico.

RELATO DE CASO

Paciente feminino, 62 anos, negra, relatou surgimento de lesões associadas a prurido de caráter intermitente e mais intenso à noite na face posterior dos membros inferiores, com oito meses de evolução. Fez uso de medicações tópicas e anti-histamínicos, sem melhora. Evoluiu com lesões de mesmo aspecto nas nádegas e, há três meses, notou lesões semelhantes na região lombar. Na história patológica pessoal não apresentava comorbidades, uso de medicações e alergias.

O exame dermatológico evidenciou pápulas agrupadas medindo cerca de 5mm, de consistência endurecida, localizadas nas coxas, nádegas (Fig. 1) e região lombar esquerda (Fig. 2). Não apresentava esclerose nem linfonodomegalia. Foram aventadas as seguintes hipóteses: escabiose, sífilis secundária e molusco contagioso. Exames realizados: hemograma, ureia, creatinina, lipidograma, hepatograma, glicemia e função tireoidiana sem alterações. Foi realizada biópsia de uma lesão que evidenciou infiltrado inflamatório com grandes histiócitos em paliçada e linfócitos na região perivascular e necrobiose do colágeno na derme reticular (Figs. 3, 4 e 5). Associando os aspectos clínicos aos achados histopatológicos, estabeleceu-se o diagnóstico de granuloma anular intersticial disseminado. Inicialmente foi proposto tratamento com corticoide tópico, entretanto o paciente não retornou para reavaliação, não sendo possível avaliar a eficácia terapêutica.



Fig. 1 - Pequenas pápulas eritematosas nas nádegas.



Fig. 2 - Pequenas pápulas no dorso do paciente. As lesões são muito pequenas para assumirem a forma anular.

Caso Clínico

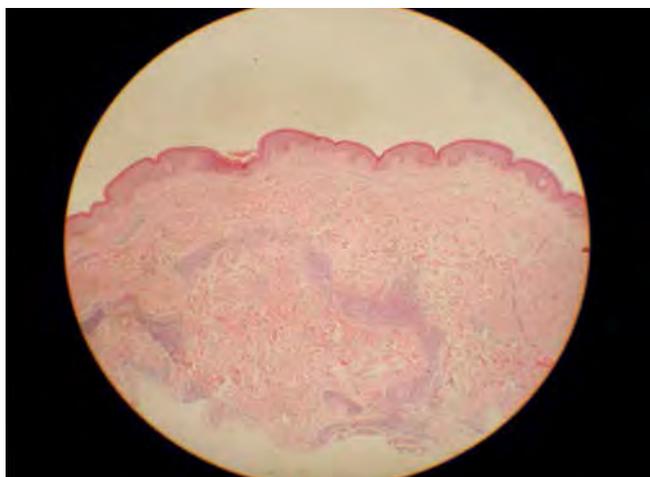


Fig 3 - Granuloma Anular. Infiltrado inflamatório com grandes histiócitos em paliçada e alteração do colágeno na derme reticular (chamada de necrose do colágeno) (H&E, 40x).

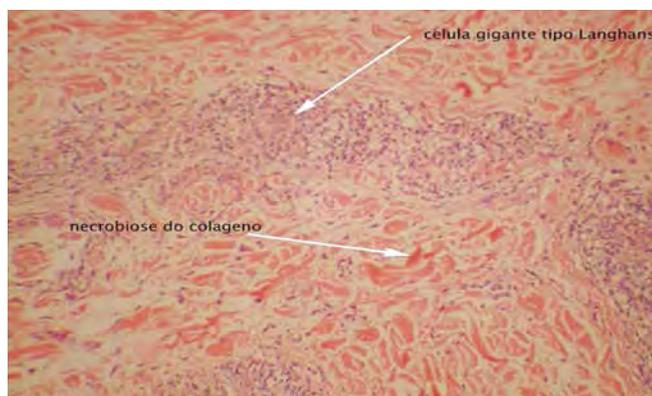


Fig 4 - Granuloma Anular. Foco necrobiótico e raras células gigantes tipo Langhans (H&E, 100x).

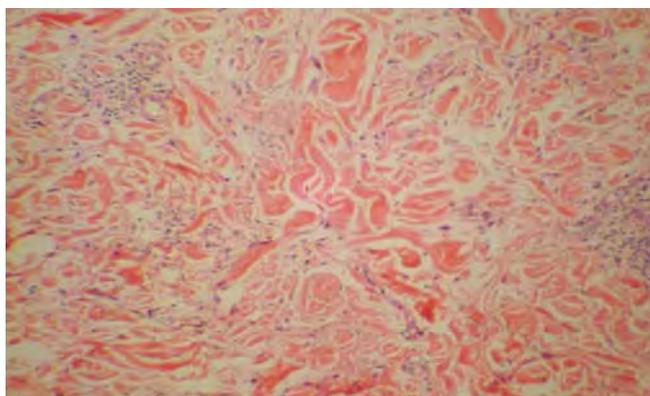


Fig 5 - Granuloma paliçada. Inflamação ao redor de vasos, espessamento das paredes vasculares e foco de necrose (200x).

DISCUSSÃO

Apesar de a etiologia exata ainda não ter sido elucidada, uma grande variedade de estímulos tem sido implicada como fator desencadeante (Tabela 1). Diversos relatos associam o GA com doenças sistêmicas como diabetes mellitus, alterações tireoidianas, rinite alérgica, tuberculose, linfomas, artrite reumatoide, uveíte e infecção pelo HIV. No caso em tela, os exames laboratoriais solicitados excluíram doença sistêmica associada.

Tabela 1 - Estímulos descritos como possíveis desencadeadores do granuloma anular.

- Picadas de insetos
- PPD
- Tireoidite
- Radiação ultravioleta
- Vitamina D
- Ingestão de alopurinol
- Infecções: vírus da imunodeficiência humana (HIV), vírus Epstein-Barr (EBV), hepatite C e varicela zoster

O diagnóstico se baseia nas manifestações clínicas, entretanto a biópsia pode ser recomendada nos casos em que as lesões não se apresentem características, como no caso clínico em questão. Para o diagnóstico diferencial de GA, devem ser consideradas a forma clínica e a localização das lesões, incluindo assim diversas dermatoses, tais como eritema anular centrífugo, erythema elevatum diutinum, erythema marginatum, erythema migrans, infiltrado linfocítico de Jessner, xantomas, mucinose papulosa, líquen plano, sífilis secundária, molusco contagioso, sarcoidose, reticulo-histiocitoma,

Tabela 2 - Tratamento do granuloma anular.

Sistêmico: isotretinoína oral, pentoxifilina, nicotinamida, salicilatos, iodeto de potássio, niacinamida, AAS, DDS, cloroquina, hidroxicloroquina, clorambucil, ciclosporina, metotrexato, salicilatos, colchicina, etretinato, corticosteroides.

Tópico: 5-fluoracil, tretinoína, antralina, imiquimod, corticosteroides oclusivos, vitamina E

Intralesional: corticosteroide, interferon-beta

Excisão cirúrgica, eletrocoagulação

PUVA, crioterapia, laser

Caso Clínico

amiloiose, entre outras. No caso apresentado, as hipóteses aventadas foram fundamentadas na particularidade clínica, queixa de prurido e topografia das lesões.

Casos localizados ou assintomáticos normalmente não necessitam de tratamento, no entanto, por razões estéticas e psicológicas, as modalidades terapêuticas empregadas abrangem: tratamento clínico, cirúrgico ou físico (Tabela 2). O índice de sucesso varia da resolução completa à total falta de resposta.

Pelo nosso caso representar uma forma clínica incomum de granuloma anular e também para relembrar da importância de incluí-lo entre os diagnósticos diferenciais no dia a dia ambulatorial faz-se importante sua publicação.

BIBLIOGRAFIA

1. Burns DA. Necrobiotic Disorders. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C, editors. Rook's Textbook of Dermatology. 8th ed. London: Wiley Blackwell; 2010. p. 60.1-12.
2. Fagundes PP, Pinto AS, Pinto PA, Valente NY, Tebcherani AJ. Xantoma eruptivo com aspecto histopatológico inusitado simulando granuloma anular - Relato de caso. An Bras Dermatol. 2009; 84(3):289-92.
3. Dornelles SI, Poziomczyk CS, Boff A, Köche B, Dornelles MA, Richter GK. Granuloma anular perforante generalizado. An Bras Dermatol. 2011; 86(2):327-31.
4. Tanyildizi T, Akarsu S, Ilknur T, Lebe B, Fetil E. Disseminated eruptive interstitial granuloma annulare mimicking lichen nitidus. Eur J Dermatol. 2011; 21(4):644-5.
5. Wada DA, Perkins SL, Tripp S, Coffin CM, Florell SR. Human herpesvirus 8 and iron staining are useful in differentiating Kaposi sarcoma from interstitial granuloma annulare. Am J Clin Pathol. 2007; 127(2):263-70.
6. Soub CR, Rochael MC, Cuzzi T. Granuloma Anular: distribuição tecidual dos dendrócitos dérmicos fator XIIIa+, das células dérmicas trombomodulina+ e de macrófagos CD68+. An Bras Dermatol. 2003; 78(3):289-98.
7. Costa AP. Necrobiose lipóidica e granuloma anular. In: Ramos-E-Silva M, Castro MC. Fundamentos de Dermatologia. Rio de Janeiro: Atheneu, 2010. p.1357-1365.

LÍQUEN PLANO PILAR ASSOCIADO A LÍQUEN PLANO PIGMENTOSO

Dâmia Leal Vendramini¹, Carolina Degen Meotti², Fernanda Coelho Rezende³, Carolina Pelegrin Tonin⁴, Sara Quinta Mendes⁵, Karoline Silva Paolini⁶

¹Médica Graduada/Graduated in Medicine, Universidade do Sul de Santa Catarina (UNISUL), Brasil

²Médica Dermatologista/Dermatologist, Clínica Privada, Rio de Janeiro (RJ), Brasil

³Estudante de Medicina/Medical Student, Universidade Gama Filho, Rio de Janeiro (RJ), Brasil

⁴Médica Graduada/Graduated in Medicine, Universidade Severino Sombra- Vassouras, Brasil

⁵Estudante de Medicina/Medical Student, UNIG- Rio de Janeiro (RJ), Brasil

⁶Médica Graduada/Graduated in Medicine, Universidade Iguazu Itaperuna, Rio de Janeiro (RJ), Brasil

RESUMO – Variante do líquen plano, o líquen plano pilar (folicular) acomete a unidade pilosebácea e pode ocasionar alopecia cicatricial. O líquen plano pigmentoso, outra forma de apresentação do líquen plano, caracteriza-se por pápulas ou máculas hiperocrômicas que podem ser pruriginosas, sendo mais frequente em pacientes melano-dérmicos. Apresentamos o caso de uma paciente que apresentou simultaneamente dois subtipos de líquen plano: pilar no couro cabeludo, região cervical e antebraços e pigmentoso na face, o que é raro. A tricoscopia facilitou a visualização das alterações no couro cabeludo. Na frente haviam manchas hiperocrômicas e na região cervical pápulas foliculares eritematosas. Após a realização de biópsias dos três tipos de lesões, confirmou-se o diagnóstico de líquen plano pilar no couro cabeludo, líquen plano pigmentoso na frente e líquen plano pilar na região cervical. Inicialmente foi tratada com corticóide tópico com melhora das lesões, mas apresentou novas lesões nos antebraços, sendo iniciado o uso de hidroxicloroquina.

PALAVRAS-CHAVE – Líquen plano; Hidroxicloroquina.

LICHEN PLANUS PILARIS ASSOCIATED WITH LICHEN PLANUS PIGMENTOSUM

ABSTRACT – Variant of lichen planus, lichen planus pilaris (follicular) affects the pilosebaceous unit and can cause scarring alopecia. Lichen planus pigmentosum, another form of presentation of the LP, is characterized by papules or hyperchromic macules that can be itching, and is more frequent in melanodermic patients. We present the case of a patient who simultaneously presented two lichen planus subtypes: pilaris on the scalp, neck and forearms and pigmentosum on the face, which is rare. Trichoscopy improved visualization of changes on the scalp. There were hyperchromic macules on the forehead and erythematous follicular papules on the cervical area. After performing biopsies, the diagnosis of lichen planus pilaris on the scalp, lichen planus pigmentosum on the forehead and lichen planus pilaris on the cervical region were all confirmed. Lesions were initially treated with topical steroids, resulting in clinical improvement, but new lesions were presented on the forearms, and so the use of hydroxychloroquine was initiated.

KEY-WORDS – Lichen planus; Hydroxychloroquine.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

No conflicts of interest.

Suporte financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

No sponsorship or scholarship granted.

Caso Clínico

Direito à privacidade e consentimento escrito / Privacy policy and informed consent: Os autores declaram que pediram consentimento ao doente para usar as imagens no artigo. *The authors declare that the patient gave written informed consent for the use of its photos in this article.*

Recebido/Received - Junho/June 2013; Aceite/Accepted – Julho/July 2013

Correspondência:

Dr.^a Dâmia Leal Vendramini
Avenida Nossa Senhora de Copacabana, 1418, Apto 402
CEP:22070-012 Copacabana – Rio de Janeiro, Brasil
Tel.: +48 9962-2014
E-mail: damialeal@hotmail.com

INTRODUÇÃO

O líquen plano (LP), descrito inicialmente por *Erasmus Wilson* em 1869, é uma doença inflamatória crônica que pode acometer pele, anexos e mucosas. Sua etiologia permanece obscura, embora sejam aventadas possíveis causas, tais como fatores genéticos, fatores imunológicos, infecções e uso de medicamentos. Ocorre preferencialmente no sexo feminino, especialmente entre a quarta e a sétima década de vida, e pode aparecer na forma de LP folicular/pilar, bolhoso, actínico, pigmentoso, linear, anular, mucoso e palmar/plantar.

O líquen plano pilar (LPP) ou folicular, variante de LP que acomete o couro cabeludo ou outras áreas do corpo, ocorre devido a um processo inflamatório que evolui para a destruição do folículo piloso, o qual é substituído por tecido fibrótico, levando a uma alopecia cicatricial¹⁻³. Uma modalidade rara, mais comum em indivíduos indianos, o LP pigmentoso, relatado pela primeira vez por *Gougerot*, caracteriza-se por pápulas ou máculas hiperpigmentadas, ocasionalmente pruriginosas, acometendo frequentemente face, pescoço e flexuras⁴.

RELATO DE CASO

Mulher, 56 anos, refere queda de cabelos e lesões na frente e região cervical há 4 meses. As lesões eram pruriginosas, diagnosticadas previamente como “alergia”. Ao exame do couro cabeludo observou-se rarefação capilar com eritema e ceratose perifolicular nas regiões fronto temporais.

A tricoscopia facilitou a visualização destes achados (Fig. 1). Na frente havia mancha hiperocrômica (Fig. 2) e na região cervical pápulas foliculares eritematosas (Fig.



Fig. 1 - Tricoscopia do couro cabeludo. Observa-se rarefação capilar com eritema e ceratose perifolicular.

3). O exame histopatológico do couro cabeludo mostrou diminuição importante do número de estruturas foliculares com destruição a custo de denso infiltrado mononuclear perianexial (compatível com LPP); da lesão pigmentada mostrou atrofia da epiderme, discreta vacuolização da camada basal e incontinência pigmentar

Caso Clínico



Fig 2 - Mancha hipercrômica na frente.



Fig 3 - Pápulas foliculares eritematosas na região cervical.

(compatível com LP pigmentoso (Fig. 4)) e da lesão cervical evidenciou acantose e atrofia da epiderme, vacuolização da camada basal, infiltrado liquenóide nodular perifolicular e perianexial (compatível com LPP).

Foi prescrito tratamento tópico com loção de clobetasol 0,05% duas vezes ao dia, tendo a paciente apresentado melhora importante das lesões cutâneas e discreta no couro cabeludo (leve diminuição do eritema e da descamação) após 20 dias de tratamento. Com persistência do uso nas lesões do couro cabeludo uma vez ao dia por mais 40 dias houve melhora muito importante dos sinais inflamatórios. Ao longo da evolução, apesar das lesões descritas terem sido controladas, a paciente apresentou pequenas pápulas foliculares (2mm de diâmetro), muito pruriginosas, distribuídas simetricamente nos antebraços

(Fig. 5), tendo sido prescrito hidroxicloroquina 400mg-dia. Os exames basais (hemograma, função hepática e avaliação oftalmológica) foram normais.

DISCUSSÃO

No presente caso, a paciente apresentou simultaneamente 2 subtipos incomuns: LPP (couro cabeludo, região cervical e antebraços) e pigmentoso, o que é raro. O LPP do couro cabeludo é uma forma folicular do LP considerado uma forma rara de reação inflamatória mediada por linfócitos, em que os ceratinócitos da camada basal parecem ser o alvo^{5,6}. Como já citado anteriormente sua etiologia ainda é desconhecida,

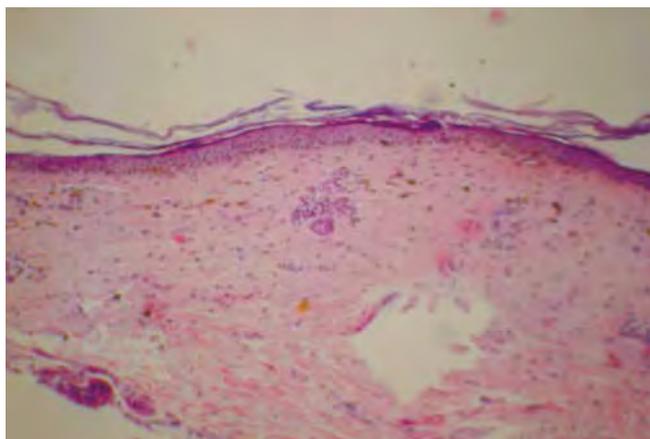


Fig 4 - Histopatologia de lesão pigmentada: atrofia da epiderme, discreta vacuolização da camada basal e incontinência pigmentar.



Fig 5 - Pequenas pápulas foliculares nos antebraços.

Caso Clínico

contudo a autoimune (imunidade mediada por células) ainda é a mais aceita³. A evolução cicatricial é frequentemente visível nas áreas de couro cabeludo. As características clínicas são identificadas com a ajuda da dermatoscopia; mas é com a histopatologia, especialmente nos estágios iniciais, que se estabelece o diagnóstico de certeza. Por deixar áreas de alopecia cicatricial, repercussões psicológicas são muito encontradas nessas doenças, tornando o tratamento dessa condição ainda bastante desafiador, pois recidivas podem ocorrer ao longo de muitos anos em 15 a 20% dos casos especialmente nas formas generalizadas, mesmo depois do tratamento adequado. A tranquilização do paciente é então muito importante para ajudar no manejo, visto que a ansiedade e o estresse psicológico serve para o agravamento e pode precipitar ocorrência de recidivas. Por isso deve-se esclarecer a doença ao paciente e relatar as limitações dos métodos terapêuticos³.

O LP pigmentoso é uma variante incomum de LP, caracterizada pelo início insidioso de máculas hiperpigmentadas, de coloração marrom escura. Existem agentes capazes de desencadeá-lo em indivíduos predispostos, entre eles o azeite de mostarda, o vírus da Hepatite C, tinturas de cabelo e henna. Também poderia ser causado por fármacos como a carbamazepina, fenitoína, sais de ouro⁷.

Na histopatologia pode-se encontrar hiperqueratose, epiderme atrófica com alteração vacuolar da camada celular basal e escassos infiltrados linfocitário ou liquefocitário na derme com incontinência pigmentar e da presença de melanófagos. No presente caso, relatamos uma paciente de cor branca com LP pigmentoso na face, o que geralmente ocorre em pacientes melano-dérmicos⁸.

No tratamento de doenças auto-imune, em geral, o medicamento mais utilizado são os corticosteróides, sendo estes sistêmicos, ou de uso tópico, ou ambos. No nosso caso optamos por iniciar com o uso do corticóide tópico de alta potência, o que propiciou importante melhora das lesões cutâneas em curto período de tempo (20 dias) e das lesões no couro cabeludo após 2 meses de tratamento. O aparecimento de novas lesões foliculares nos antebraços muito sintomáticas e não controladas com corticóide tópico levou à indicação de hidroxicloroquina, com intuito de controlar os sintomas e também evitar novas lesões no couro cabeludo, assim diminuindo o risco do aumento das áreas cicatriciais no couro cabeludo, já que o LPP pode ser recidivante.

A hidroxicloroquina tem sido utilizada como alternativa aos corticosteróides, sendo os seus efeitos terapêuticos iniciais notáveis após dois a três meses do início do tratamento². Alternativas existentes de tratamento são: associar anti-histamínico para aliviar o prurido; a ciclosporina nas formas disseminadas e no LPP do couro cabeludo resistente⁹; as tetraciclina, griseofulvina, retinóides, dapsona e talidomida, também podem ser usados¹⁰. A emissão de luz intensa pulsada tem sido utilizada para o tratamento de algumas lesões pigmentadas com resultados promissores¹¹.

Relatamos o caso pela simultaneidade de duas variantes do LP e polimorfismo das lesões, com suspeita diagnóstica pela dermatoscopia e confirmação pela histopatologia.

REFERÊNCIAS

1. Boyd AS, Neldner KH. Lichen planus. *J Am Acad Dermatol.* 1991;25: 593-619.
2. Kang H, Alzolibani AA, Otberg N, Shapiro J. Lichen planopilaris. *Dermatol Ther.* 2008; 21:249-56.
3. Assouly P, Reygagne P. Lichen planopilaris: update on diagnosis and treatment. *Semin Cutan Med Surg.* 2009; 28:3-10.
4. Gaertner E, Elstein W. Lichen planus pigmentosus-inversus: case report and review of an unusual entity. *Dermatol Online J.* 2012; 18(2):11.
5. Regezi JA, Sciubba JJ. Patologia bucal: correlações clínico patológicas. 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000.
6. Tommasi AF. Diagnóstico em patologia bucal. 3ª ed. São Paulo: Pancast; 2002.
7. Gómez B. Líquen plano pigmentado: a propósito de un caso y revisión de literatura. *Arch Argent Dermatol.* 2012; 62:102-5.
8. Ozden MG, Yildiz L, Aydin F, Senturk N, Canturk T, Turanli AY. Lichen planus pigmentosus presenting as generalized reticulate pigmentation with scalp involvement. *Clin Exp Dermatol.* 2009; 34:621-38.
9. Wolff K, Johnson R A. Dermatologia de Fitzpatrick : atlas e texto. 6ª ed. Porto Alegre: AMGH; 2011.
10. Azulay RD, Azulay DR. Dermatologia. 5ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2008.
11. Yarak S, Michalany NS, Parada MB. Tratamento do líquen plano pigmentoso com luz intensa pulsada. *Surg Cosm Dermatol.* 2009; 1(4): 1193-5.

minox[®]5

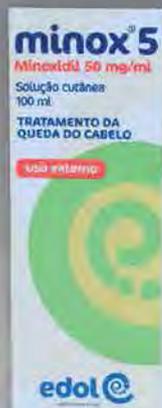
Minoxidil 50 mg/ml

PARA CADA PROBLEMA HÁ

1 SOLUÇÃO...



60 ml



100 ml



2 x
100 ml

SOLUÇÃO

60 ml

100 ml

2 x 100 ml



SAÚDE prescreve-se em PORTUGUÊS 

saúde que se vê

INFORMAÇÕES ESSENCIAIS COMPATÍVEIS COM O RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

NOME DO MEDICAMENTO Minox 5, 50 mg/ml, Solução cutânea | **COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA** Cada mililitro de solução cutânea contém 50 mg de minoxidil. Excipiente(s) com efeito conhecido: Propilenoglicol - 100 mg/ml Lista completa de excipientes: álcool isopropílico, propilenoglicol, ácido salicílico, etanol a 96%, água purificada. | **FORMA**

SIRINGOMA ERUPTIVO EM ASSOCIAÇÃO FORTUITA COM HANSENÍASE - A IMPORTÂNCIA DA BUSCA ATIVA

Fred Bernardes Filho¹, Maria Victória Quaresma², Stephanie Bianco³, Mariana de Campos Razé³, Camila Sanches Bussad³, Gisele Reis Cunha da Silva³, Andreia Oliveira Alves⁴, José Augusto da Costa Nery⁵

¹Pós Graduando de Dermatologia/Graduated in Dermatology, no Instituto de Dermatologia Professor Rubem David Azulay da Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro (IDPRDA - SCMRJ) - Rio de Janeiro (RJ), Brasil

²Pós-Graduanda de Dermatologia/Graduated in Dermatology do Instituto de Dermatologia Professor Rubem David Azulay da Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro (IDPRDA/SCMRJ), Brasil

³Acadêmica de Medicina/Medical Academic e Estagiária do Instituto de Dermatologia Professor Rubem David Azulay da Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro (IDPRDA/SCMRJ), Brasil

⁴Acadêmica de Medicina/Medical Academic pela Universidade Metropolitana de Santos (UNIMES), Santos (SP), Brasil

⁵Chefe do Setor de Dermatologia Sanitária/Head of the Sanitary Dermatology Department, Instituto de Dermatologia Professor Rubem David Azulay, Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro (IDPRDA / SCMRJ); Pesquisador Associado/Associated Investigator, Laboratório de Hanseníase (LaHan) Fiocruz, Rio de Janeiro (RJ), Brasil

Trabalho realizado no Instituto de Dermatologia / Study performed at the Dermatology Institute, Professor Rubem David Azulay, Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro (IDPRDA/SCMRJ) - Rio de Janeiro (RJ), Brasil

RESUMO – A Região Metropolitana do Rio de Janeiro concentra grande parte dos casos novos de hanseníase, sugerindo uma relação entre altas taxas de detecção com maior concentração populacional e com maior número de unidades de saúde descentralizadas. Para obter uma melhoria do acesso ao diagnóstico e tratamento é necessária capacitação na doença. Os autores apresentam um caso com associação fortuita entre hanseníase e siringoma eruptivo tratando de representação de área endêmica.

PALAVRAS-CHAVE – Lepra; Pele; Siringoma.

ERUPTIVE SYRINGOMA IN A FORTUITOUS ASSOCIATION WITH LEPROSY - THE IMPORTANCE OF ACTIVE SEARCH

ABSTRACT – The metropolitan area of Rio de Janeiro concentrates the most of new cases of leprosy, suggesting a relationship between high detection rates with higher population density and larger numbers of decentralized health units. For improved access to diagnosis and treatment is necessary training in disease. The authors present a case with casual link between leprosy and eruptive syringoma showing a representation of an endemic area.

KEY-WORDS – Syringoma; Leprosy; Skin; Sweat gland neoplasms.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

No conflicts of interest.

Suporte financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

No sponsorship or scholarship granted.

Direito à privacidade e consentimento escrito / Privacy policy and informed consent: Os autores declaram que pediram consentimento ao doente para usar as imagens no artigo. *The authors declare that the patient gave written informed consent for the use of its photos in this article.*

Recebido/Received - Maio/May 2013; Aceite/Accepted – Junho/June 2013

Caso Clínico

Correspondência:

Dr. Fred Bernardes Filho
Rua Marquês de Caxias, N^o 9/sobrado
24030-050 Niterói, RJ, Brazil
Tel.: +55 21 25426658
Fax: + 55 21 25444459
E-mail: f9filho@gmail.com

INTRODUÇÃO

O siringoma é um tumor intraepidérmico das glândulas sudoríparas écrinas que acomete 0,6% da população geral, podendo estar associado a doenças como diabetes mellitus e síndrome de Down^{1,2}. Sua forma eruptiva é incomum, geralmente tem início abrupto na adolescência e caracteriza-se por múltiplas pápulas normocrômicas ou amareladas, podendo ou não apresentar prurido^{3,4}. A confirmação diagnóstica é dada pelo exame histopatológico, entretanto exames laboratoriais são importantes no rastreamento de outras doenças⁵. São descritos como diagnósticos diferenciais: acne vulgar, hiperplasia sebácea, mília, líquen plano, xantoma eruptivo, urticária pigmentosa, xantasma e tricoepitelioma^{1,6,7}. Seu tratamento possui diversas opções (Tabela 1), sendo, em geral, insatisfatório^{1,2,6,7}. Por tratar-se de entidade benigna, a indicação terapêutica é cosmiátrica.

Tabela 1 - Opções terapêuticas no tratamento de siringoma.

- Excisão cirúrgica cuidadosa com tesoura de Castroviejo seguida de cicatrização por segunda intenção
- Laser de CO₂ associado a ácido tricloroacético
- Anticorpos monoclonais antiglândulas écrinas
- Tretinoína tópica
- Atropina tópica
- Eletrocoagulação
- Dermabrasão

Hanseníase é doença infecciosa, de evolução crônica, caracterizada por manifestações clínicas típicas⁸⁻¹¹. Figura entre as doenças de notificação compulsória pela sua magnitude, transcendência, por causar incapacidades e deformidades e por ser uma doença transmissível passível de tratamento e controle¹². O Brasil registrou, no ano de 2011^{30,29}, 8 novos casos de hanseníase, de acordo com dados da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde^{13,14}. Em números absolutos, o Brasil é o segundo país que mais registra

novos casos por ano no mundo, atrás apenas da Índia, que tem aproximadamente 150 mil novos casos ao ano. A introdução da sulfona em 1943, o tratamento combinado com a rifampicina a partir de 1962 e a poliquimioterapia em 1980 propiciaram o fim do internamento compulsório e o tratamento ambulatorial para todas as formas de hanseníase, permanecendo a internação restrita a casos sociais ou com severas incapacidades¹⁵.

Alertamos a importância de o médico ter uma visão direcionada às doenças prevalentes em países endêmicos, principalmente o dermatologista.

RELATO DE CASO

Paciente masculino, 26 anos, natural e residente em Belford Roxo, Rio de Janeiro, Brasil procurou ambulatorio de dermatologia por apresentar baixa autoestima há cerca de um ano devido pequenos caroços pruriginosos que surgiram no corpo, sem melhora após diversos tratamentos tópicos e orais. Nega morbidades, uso de medicamentos e alergias. Na história familiar, ausência de conhecimento de doenças.

Ao exame dermatológico apresentava múltiplas pápulas normocrômicas difusas na face, região cervical, tronco e dorso (Figs. 1 e 2). À observação atenta, verificamos a presença de três máculas hipocrômicas na região lombar que, ao teste de sensibilidade, foi evidenciada hipoestesia térmica (Fig. 3). Foram aventadas as hipóteses de xantoma e siringoma eruptivos para as lesões pápulo pruriginosas e hanseníase para as demais lesões. Encaminhamos o paciente ao Setor de Dermatologia Sanitária para avaliação e solicitamos os seguintes exames: hemograma, lipidograma, glicemia, baciloscopia do raspado intradérmico e realizamos biópsia de uma pápula.

Em reavaliação no Setor de Dermatologia Sanitária, paciente queixou-se de parestesia na mão esquerda, apresentou exames laboratoriais normais, baciloscopia negativa, biópsia com resultado de siringoma, que pela apresentação clínica foi estabelecido diagnóstico

Caso Clínico



Fig 1 - Múltiplas pápulas normocrômicas na face, região cervical, tronco e dorso.

da forma eruptiva. A hipoestesia térmica das lesões do dorso foi confirmada pelo teste com monofilamento, realizamos o teste da histamina que evidenciou resposta incompleta na área suspeita (Fig. 4) e a avaliação pela fisioterapia revelou grau de incapacidade zero. Foi



Fig 2 - Detalhe das lesões: monomorfismo lesional.



Fig 3 - Máculas hipocrômicas no dorso do paciente.

Caso Clínico



Fig. 4 - Detalhe de dois locais em que o teste da histamina mostrou-se incompleto. O halo eritematoso pseudopódico ocorre na pele normal contígua, porém é decapitado nos limites da lesão.

estabelecido diagnóstico de hanseníase e instituída poliquimioterapia com previsão de seis meses (Tabela 2) de acordo com a classificação operacional preconizada nas normativas do Ministério da Saúde do Brasil.

Tabela 2 - Tratamento da hanseníase para adultos.

ESQUEMA PAUCIBACILAR
Dose mensal (supervisionada): 1º dia <ul style="list-style-type: none">• 2 cápsulas de Rifampicina (300 mg x 2)• 1 comprimido de Dapsona (100 mg) Dose diária (auto administrada): do 2º ao 28º dia <ul style="list-style-type: none">• 1 comprimido de Dapsona (100 mg) <i>Ciclo completo de tratamento: 6 cartelas</i>
ESQUEMA MULTIBACILAR
Dose mensal (supervisionada): 1º dia <ul style="list-style-type: none">• 2 cápsulas de Rifampicina (300 mg x 2)• 3 cápsulas de Clofazimina (100 mg x 3)• 1 comprimido de Dapsona (100 mg) Dose diária (auto administrada): do 2º ao 28º dia <ul style="list-style-type: none">• 1 cápsula de Clofazimina (50 mg)• 1 comprimido de Dapsona (100 mg) <i>Ciclo completo de tratamento: 12 cartelas</i>

DISCUSSÃO

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), os sinais cardinais da hanseníase são: lesão (ões) de pele com alteração da sensibilidade; acometimento de nervo(s) com espessamento neural; baciloscopia positiva¹⁵. A hanseníase é um problema de saúde pública no

Estado do Rio de Janeiro e as ações a serem desenvolvidas são pactuadas anualmente pelas esferas de governo, entre estado e municípios¹⁶. Os municípios que concentram maior número de casos novos nos últimos anos são: Rio de Janeiro, Duque de Caxias, Nova Iguaçu, São João de Meriti, Campos dos Goytacazes e São Gonçalo. Mais de 80% dos casos novos são oriundos da Região Metropolitana do Rio de Janeiro, incluindo a Baixada Fluminense¹⁷.

Entre os principais desafios para o controle da hanseníase no Brasil estão: a intensificação da busca ativa pela doença nas áreas mais endêmicas, a garantia da atenção integral a pessoa com hanseníase e/ou as suas sequelas, a ampliação das ações de controle dentro de uma rede de cuidados, a mobilização social e a ampliação de parcerias com as universidades, instituições científicas, entidades de classe profissionais e organizações não governamentais, com a participação efetiva do controle social¹². A busca ativa aliada à capacitação profissional permite diagnóstico e tratamento precoces. Desse modo, é possível prevenir a instalação de sequelas físicas e sociais, incapacidades, que tanto estigmatizam a doença, além de interromper sua cadeia de transmissão, atingindo assim a almejada meta de eliminação da hanseníase.

O teste da histamina (Tabela 3) é muito útil no diagnóstico de manchas hipocrômicas hanseníase iniciais, pois nelas falta o eritema pseudopódico^{10,11}. Nesse caso a resposta é dita incompleta, e não negativa. Na ausência de histamina, essa prova pode ser provocada apenas por uma ou mais picadas; nesse caso o trauma leva à liberação de histamina e o resultado é praticamente o mesmo. A lesão hipocrômica da hanseníase indeterminada é, do ponto de vista histológico, inespecífica^{8,9}. Portanto, enfatizamos que no caso em questão a utilização da prova da histamina apresenta maior validade e alertamos a importância de saber interpretar seu resultado.

Exames laboratoriais como glicemia e lipidograma são válidos, tanto para aventar a hipótese de siringoma

Tabela 3 - Prova da histamina – Tríplice reação de Lewis.

1. Eritema inicial no local da picada, no máximo com 10mm, 20 a 40 segundos após a picada; decorre da ação direta do trauma.
2. Eritema pseudopódico com 30 a 50mm, surgindo no espaço de 30 a 60 segundos; decorre da vasodilatação arteriolar por ato reflexo axônico.
3. Seropápulas, 2 a 3 minutos após a picada; resulta da ação direta da histamina sobre a parede capilar, dilatando-a e permitindo a exsossrose.

de células claras quanto afastar o xantelasma, respectivamente¹.

Não há relatos na literatura sobre correlação entre o siringoma e a hanseníase. Todavia, sobre essa associação fortuita, acreditamos tratar-se de representação de área endêmica, uma vez que o paciente do caso em questão reside em uma cidade da Baixada Fluminense, local em que há altos índices da hanseníase conforme descrito na literatura.

REFERÊNCIAS

1. Azulay RD, Azulay DR. Neoplasias epiteliais. Siringoma. In: Azulay DR, editor. *Dermatologia*. 5ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2011. p. 603.
2. Bagatin E, Enokiahara MY, Souza PK. Siringomas periorbitários – Excisão com tesoura de Castroviejo. Experiência em 38 pacientes e revisão da literatura. *An Bras Dermatol*. 2006; 81(4):341-6.
3. Silva CS, Souza MB, Lima KA, de Almeida MA, Criado PR. Generalized eruptive syringoma: case report. *Dermatol Online J*. 2009 15; 15(2):7.
4. Soler-Carrilo J, Estrach T, Mascaró JM. Eruptive syringoma: 27 new cases and review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2001 May; 15(3):242-6.
5. Teixeira M, Ferreira M, Machado S, Alves R, Selores M. Eruptive syringomas. *Dermatol Online J*. 2005 1; 11(3):34.
6. Seirafi HH, Akhyani M, Naraghi ZS, Mansoori P, Dehkordi HS, Taheri A, et al. Eruptive syringomas. *Dermatol Online J*. 2005 1; 11(2):13.
7. Patrizi A, Neri I, Marzaduri S, Varotti E, Passarini B. Syringoma: a review of twenty-nine cases. *Acta Derm Venereol*. 1998; 78(6):460-2.
8. Calux MJ. Hanseníase e Micobacterioses em Dermatologia. In: Lopes AC, editor. *Tratado de Clínica Médica*. 1ª ed. São Paulo: Roca; 2006. p. 4858-4870.
9. Rea TH, Modlin RL. Leprosy. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF, editors. *Dermatology in general medicine*. 7th ed. New York: McGraw-Hill; 2008. p. 1786-1789.
10. Ramos-E-Silva M, Castro MCR. Hanseníase. In: *Fundamentos de Dermatologia*. Rio de Janeiro: Atheneu, 2010. p.914-33.
11. Talhari S, Neves RG. *Dermatologia Tropical: Hansenologia*. 4ª ed. Manaus: Gráfica Tropical; 2006. p.15-58.
12. Penna GO, Domingues CM, Siqueira JB Jr, Gomes ML, Pereira GF, Segatto TC, et al. Doenças dermatológicas de notificação compulsória no Brasil. *An Bras Dermatol*. 2011; 86(5):865-77.
13. Dourado RF, Santana CA, Bernardes Filho F, Santos MV, Talarico S, Nery JA. Acometimento hepático na síndrome sulfona dapsona-induzida durante tratamento de hanseníase. *Rev Bras Med*. 2013;70:25-8.
14. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Hanseníase no Brasil: dados e indicadores epidemiológicos selecionados. Brasília: Ministério da Saúde; 2011. [acesso 02 Abr. 2013]. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/saude/profissional/visualizar_texto.cfm?idtxt=31200.
15. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 3.125, de 7 de outubro de 2010. Diretrizes para vigilância, atenção e controle da hanseníase. [acesso 08 Abr. 2012]. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/portaria_n_3125_hansenia-se_2010.pdf.
16. Plano Estadual de Eliminação da Hanseníase 2007-2010, Assessoria de Dermatologia Sanitária da Secretaria de Estado de Saúde e Defesa Civil. Rio de Janeiro: SESDC; 2007.
17. Valle CL, Pimentel MI, Libório AP. Situação da hanseníase no estado do rio de janeiro no período de 2001 a 2009. *Rev Hosp Univ Pedro Ernesto*. 2011; 10(1):11-9.

Novidade

Inovação

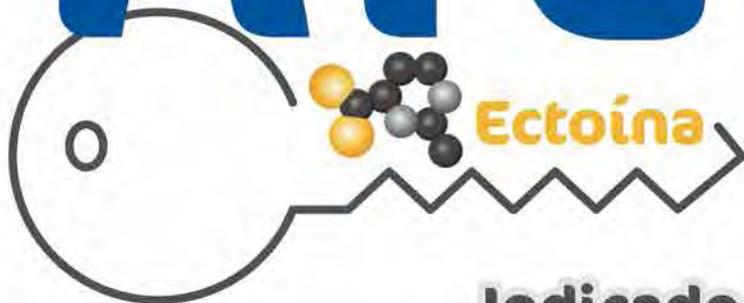
Ectoína

Tratamento

Prevenção



ATL®



Ectoína

Ectoína 7%
Pele atópica – atopia severa

Ectoína 3,5%
Pele atópica – cuidado diário

Indicado em crianças e adultos

ATL ectoína 3,5% e 7% são Dispositivos Médicos

edol SAÚDE prescreve-se em PORTUGUÊS
saúde que se vê

Laboratório EDOL, Produtos Farmacêuticos, S. A. - Av. 25 de Abril, n.º 6
2795-195 LINDA-A-VELHA - PORTUGAL - Tel.: 214 158 130 - Fax: 214 158 131
Matric. na C.R.C. Cascais sob o n.º 17642 - Contrib. N.º 507072642 - Cap. Soc. € 500.000

CRESCIMENTO RÁPIDO E SIMULTÂNEO DE MÚLTIPLOS NEVOS MELANOCÍTICOS ASSOCIADO A SEMINOMA

André Laureano¹, Alexandra Chaveiro², Ricardo Correia³, Ana Afonso⁴, Jorge Cardoso⁵

¹Interno do Internato Complementar de Dermatologia e Venereologia/Resident, Dermatology and Venereology

²Assistente Hospitalar de Dermatologia e Venereologia/Consultant, Dermatology and Venereology

³Assistente Hospitalar de Urologia/Consultant, Urology

⁴Chefe de Serviço de Anatomia Patológica/Chief of Pathology

⁵Chefe de Serviço de Dermatologia e Venereologia, Director do Serviço/Chief and Head of Dermatology Department
Serviço de Dermatologia, Hospital de Curry Cabral – Centro Hospitalar de Lisboa Central, Portugal

RESUMO – Os potenciais efeitos em nevos melanocíticos, de hormonas associadas à gravidez, assim como de outras hormonas endógenas ou exógenas, são conhecidos desde há anos. Os autores descrevem o caso de um doente do sexo masculino, 35 anos, observado pelo crescimento rápido e simultâneo, num período de 6 meses, de múltiplos nevos melanocíticos, previamente existentes, localizados no tronco, associado à elevação da gonadotrofina coriónica humana subunidade beta (β -HCG) produzida por seminoma testicular. Após orquidectomia radical e radioterapia adjuvante, verificou-se indetecção desse marcador tumoral. Sem evidência de recidiva ou de crescimento adicional dos nevos após 3 anos. Foi possível estabelecer uma relação, raramente descrita, entre β -HCG derivada do seminoma e o crescimento de nevos melanocíticos.

PALAVRAS-CHAVE – Gonadotropina coriónica humana subunidade beta; Melanose; Neoplasias da pele; Nevo pigmentado; Seminoma.

FAST AND SIMULTANEOUS GROWTH OF MULTIPLE MELANOCYTIC NEVI ASSOCIATED WITH SEMINOMA

ABSTRACT – Potential effects of pregnancy-associated hormones, endogenous and exogenous hormones on melanocytic nevi have been known for years. A 35-year-old man presented with a 6 month history of fast and simultaneous growth of previous, multiple melanocytic nevi located on the trunk, associated with increased levels of beta-human chorionic gonadotropin derived from testicular seminoma. After radical orchiectomy and adjuvant radiotherapy the tumor marker became undetectable. Without tumor relapse or further growth or other changes in skin lesion after 3 years of follow-up. We propose that in our patient, β -HCG derived from seminoma increased the growth pattern of previous nevi, a rarely described association.

KEY-WORDS – Chorionic gonadotropin, beta subunit, Human; Melanosis; Nevus, pigmented; Skin neoplasms; Seminoma.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

No conflicts of interest.

Suporte financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

No sponsorship or scholarship granted.

Direito à privacidade e consentimento escrito / Privacy policy and informed consent: Os autores declaram que pediram consentimento ao doente para usar as imagens no artigo. *The authors declare that the patient gave written informed consent for the use of its photos in this article.*

Recebido/Received - Junho/June 2013; Aceite/Accepted – Julho/July 2013

Por decisão dos autores, este artigo não foi redigido de acordo com os termos do novo Acordo Ortográfico.

Caso Clínico

Correspondência:

Dr. André Laureano

Serviço de Dermatologia e Venereologia

Hospital de Curry Cabral – Centro Hospitalar de Lisboa Central

Rua da Beneficência, nº8

1069-166 Lisboa, Portugal

E-mail: andre.oliveira@sapo.pt

INTRODUÇÃO

O mecanismo biológico dos nevos melanocíticos permanece em estudo, considerando-se a sua possível origem em precursores melanocíticos ou *stem cells* presentes na epiderme humana normal, concretamente em *stem cells* geneticamente modificadas. O efeito de hormonas nos receptores presentes na pele pode induzir a diferenciação destas *stem cells*, estimulando deste modo o crescimento e desenvolvimento de nevos melanocíticos¹.

CASO CLÍNICO

Os autores descrevem o caso de um doente do sexo masculino, 35 anos, fototipo III, observado em consulta de Dermatologia pelo crescimento rápido, num período de cerca de 6 meses, e simultâneo, de múltiplas lesões pigmentadas localizadas ao tronco, previamente existentes.

Era possível a observação de múltiplos nevos, em número superior a 50, predominantemente localizados na face posterior do tronco, com diâmetro entre 2mm e 10mm, bordos regulares e simétricos (Fig. 1- a e b).

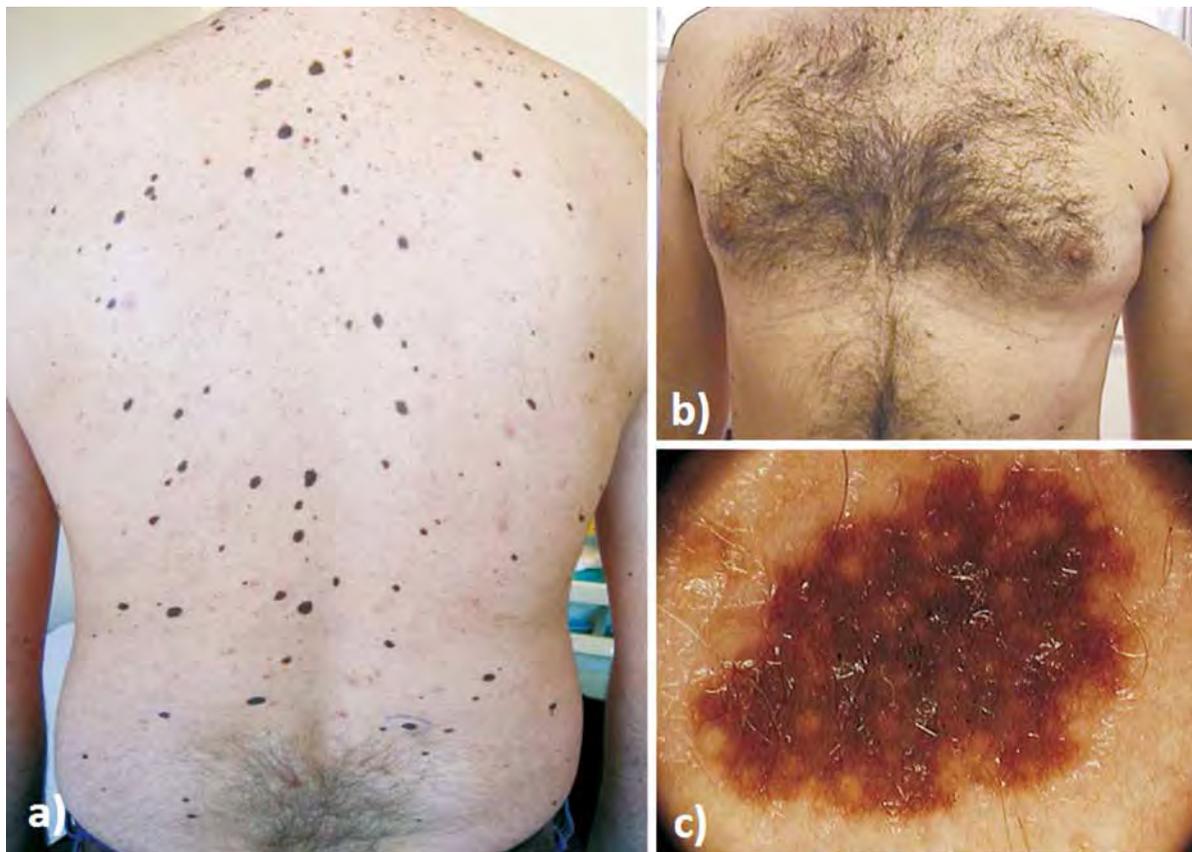


Fig. 1 - Crescimento rápido e simultâneo de múltiplos nevos melanocíticos localizados no tronco (a e b); Observação dermatoscópica (FotoFinder Dermoscope®, luz não-polarizada, x10, meio de interface álcool): padrão reticular e globular de distribuição regular com predomínio periférico (c).

Caso Clínico

Na observação dermatoscópica verificou-se um padrão comum a todos eles: reticular com linhas finas castanhas de distribuição regular e esbatimento gradual na periferia, e globular com glóbulos castanhos de distribuição predominantemente periférica; sem outras estruturas pigmentadas ou vasculares (Fig. 1- c).

À data desta primeira consulta, negou outras queixas, antecedentes pessoais ou familiares.

Foi novamente observado 6 meses depois, verificando-se persistência do padrão de crescimento dos nevos e das suas características dermatoscópicas. Nesta altura, referiu tumefacção dolorosa do testículo direito, que notou 3 meses antes, desde então com progressivo aumento da sua dimensão. Havia sido avaliado em consulta de Urologia, tendo sido efectuada ecografia testicular que evidenciou uma massa heterogénea no polo inferior do testículo direito. Tendo em conta esta alteração imagiológica, foi solicitada avaliação laboratorial, que incluiu doseamentos de marcadores tumorais de tumores de células germinativas testiculares, gonadotrofina coriônica humana subunidade beta (β -HCG) e α -fetoproteína. Destacou-se um aumento da β -HCG, 22,4mUI/L (limite superior do normal: 2,7mUI/L), com α -fetoproteína normal, assim como restante avaliação laboratorial, destacando-se os doseamentos da hormona adrenocorticotrópica, hormona de crescimento e do factor de crescimento semelhante à insulina.

Deste modo, face à evidência imagiológica de massa heterogénea testicular, associada a elevação da β -HCG, foi colocada a hipótese diagnóstica de tumor de células germinativas testicular, pelo que se procedeu a orquidectomia radical direita.

O exame histopatológico do testículo evidenciou seminoma clássico intra-testicular, PLAP positivo (Fig. 2).

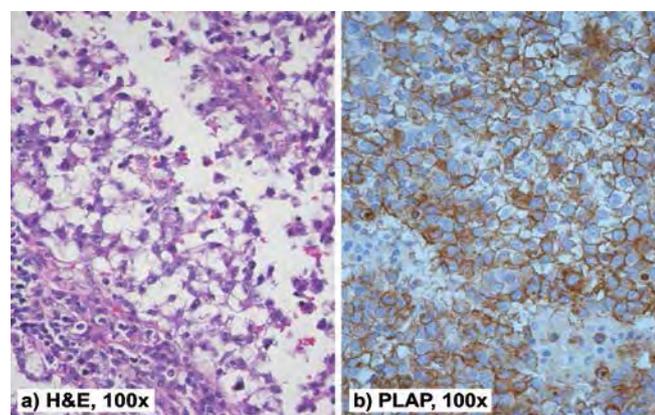


Fig 2 - Exame histopatológico (testículo): seminoma clássico intra-testicular (a), PLAP positivo (b).

A tomografia computadorizada toraco-abdomino-pélvica foi normal. Tratava-se de um seminoma localizado, em estadio Ib (T2 N0 M0), tendo sido efectuada radioterapia pós-orquidectomia.

Após o referido tratamento combinado verificou-se indetecção da β -HCG, sem outras evidências de recidiva tumoral, persistentes após 3 anos. Simultaneamente, não se verificou crescimento adicional, ou outras alterações clínicas ou dermatoscópicas dos nevos.

Foi efectuada biopsia excisional de um dos nevos (de maior dimensão) da face posterior do tronco, e o exame histopatológico confirmou o diagnóstico de nevo melanocítico composto, sem displasia.

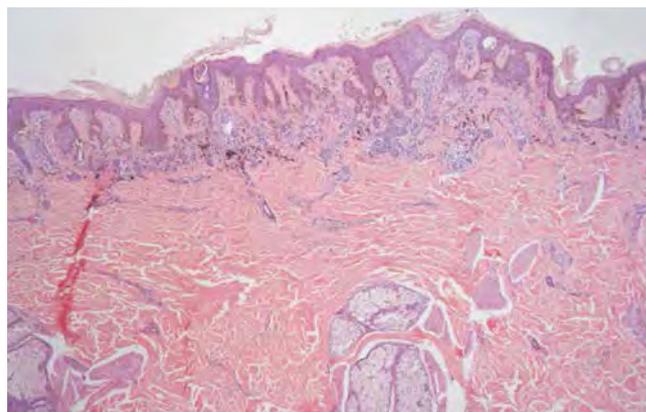


Fig 3 - Exame histopatológico (H&E, 10x): nevo melanocítico composto, sem displasia.

DISCUSSÃO

Os potenciais efeitos das hormonas nos nevos melanocíticos, no seu crescimento e desenvolvimento, permanecem em estudo, particularmente as hormonas associadas à gravidez, assim como outras hormonas endógenas e exógenas¹.

Nas hormonas associadas à gravidez, considera-se o efeito da melanocortina ou hormona estimulante dos melanócitos (MSH) e dos estrogénios, no tamanho e pigmentação das lesões melanocíticas, pelo seu efeito nos receptores de estrogénios, particularmente no subtipo beta, mais frequente em nevos displásicos e melanomas *in situ*. No entanto, são ainda escassos os estudos prospectivos relativos às alterações clínicas e dermatoscópicas de nevos melanocíticos durante a gravidez, considerando-se que estas não ocorrem normalmente²⁻⁴.

Quanto às hormonas endógenas, para além do

Caso Clínico

efeito dos estrogénios, encontram-se descritos casos raros de nevos melanocíticos eruptivos associados à doença de Addison, provavelmente resultantes da estimulação de receptores presentes na pele pelas corticotropinas¹.

É ainda reconhecido o efeito de hormonas exógenas no comportamento de nevos melanocíticos. Verificou-se raramente o crescimento e aumento do número de nevos melanocíticos em doentes com síndrome de Turner tratados com hormona de crescimento, por provável estimulação de receptores dessa hormona identificados na pele normal e em nevos melanocíticos^{5,6}. Foram também descritos escassos casos de nevos melanocíticos eruptivos associados à suplementação com levotiroxina e análogos da α -MSH^{7,8}.

Foram identificados vários receptores hormonais na pele, destacando-se aqui os receptores da HCG/hormona luteinizante, preferencialmente localizados na epiderme, glândulas sebáceas e sudoríparas, com uma distribuição coincidente com a dos receptores de androgénio e da 5- α -redutase⁹⁻¹². A HCG poderá exercer os seus efeitos na pele através da regulação de enzimas esteroidogénicas (inibição da subunidade 2 dos receptores da 5- α -redutase e dos receptores de androgénios) e pela modulação do crescimento e diferenciação celulares, nomeadamente nas referidas *stem cells*, promovendo o eventual crescimento de nevos melanocíticos¹³⁻¹⁵.

Partindo destes pressupostos, neste doente com história prévia de múltiplos nevos melanocíticos, a β -HCG produzida pelas células tumorais do seminoma terá sido o factor indutor do crescimento rápido e simultâneo destes nevos. A orquidectomia e subsequente indetecção da β -HCG levaram à interrupção deste crescimento, provavelmente resultante dos efeitos da β -HCG no crescimento e diferenciação celulares na pele, pela possível estimulação de precursores melanocíticos.

Foi então possível estabelecer uma relação, raramente descrita, entre nevos melanocíticos, o seu comportamento, e os efeitos da β -HCG.

REFERÊNCIAS

1. Driscoll MS, Grant-Kels JM. Hormones, nevi, and melanoma: An approach to the patient. *J Am Acad Dermatol.* 2007; 57:919-31.
2. Muallem MM, Rubeiz NG. Physiological and biological skin changes in pregnancy. *Clin Dermatol.* 2006; n24:80-3.
3. Driscoll MS, Grant-Kels JM. Nevi and melanoma in the pregnant woman. *Clin Dermatol.* 2009; 27:116-21.
4. Pennoyer JW, Grin CM, Driscoll MS, Dry SM, Walsh SJ, Gelineau JP, et al. Changes in size of melanocytic nevi during pregnancy. *J Am Acad Dermatol.* 1997; 36:378-82.
5. Zvulunov A, Wyatt DT, Laud PW, Esterly NB. Influence of genetic and environmental factors on melanocytic naevi: a lesson from Turner's syndrome. *Br J Dermatol.* 1998; 138:993-7.
6. Bourguignon JP, Piérard GE, Ernould C, Heinrichs C, Craen M, Rochiccioli P, et al. Effects of human growth hormone therapy on melanocytic naevi. *Lancet.* 1993; 341 (8859):1505-6.
7. Caldarola G, Battista C, Pellicano R. Melanoma onset after estrogen, thyroid, and growth hormone replacement therapy. *Clin Ther.* 2010; 32(1):57-9.
8. Cardones, AR, Grichnik JM. α -Melanocyte-stimulating hormone-induced eruptive nevi. *Arch Dermatol.* 2009; 145(4):441-4.
9. Chen WC, Zouboulis CC. Hormones and the pilosebaceous unit. *Dermatoendocrinol.* 2009; 1(2):81-6.
10. Thiboutot D, Jabara S, McAllister JM, Sivarajah A, Gilliland K, Cong Z, et al. Human skin is a steroidogenic tissue: steroidogenic enzymes and cofactors are expressed in epidermis, normal sebocytes, and an immortalized sebocyte cell line (SEB-1). *J Invest Dermatol.* 2003; 120(6):905-14.
11. Rahman NA, Rao CV. Recent progress in luteinizing hormone/human chorionic gonadotrophin hormone research. *Mol Hum Reprod.* 2009; 15(11):703-11.
12. Bird J, Li X, Sanfilippo J, Yussman MA, Rao CV. Luteinizing hormone and human chorionic gonadotropin decrease type 2 5 (alfa)-reductase and androgen receptor protein level in women's skin. *J Clin Endocrinol. Metab.* 1998;83: 1776-82.
13. Raghavan D, Zalcherg JR, Grygiel JJ, Teriana N, Cox KM, McCarthy W, et al. Multiple atypical nevi: a cutaneous marker of germ cell tumors. *J Clin Oncol.* 1994; 12(11):2284-7.
14. Pabon JE, Bird JS, Li X, Huang ZH, Lei ZM, Sanfilippo JS, et al. Human skin contains luteinizing hormone/chorionic gonadotropin receptors. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81(7):2738-41.
15. Avril MF, Chompret A, Verne-Fourment L, Terrier-Lacombe MJ, Spatz A, Fizazi K, et al. Association between germ cell tumours, large number of naevi, atypical naevi and melanoma. *Melanoma Res.* 2001; 11(2):117-22.

Tratamento Antiqueda

CYSTINE B6

A experiência dos Laboratórios Bailleul
com cistina desde 1949.

O reconhecimento nos tratamentos e cuidados do cabelo.
Cistina, um elemento fundamental para o crescimento do cabelo e unhas.



* Estudo clínico sob controlo dermatológico realizado em 43 pacientes do Hospital de Saint Louis (Paris) ** Apreciação dos pacientes constatada às 12 semanas

CYSTINE B6 Bailleul Zinc

Suplemento alimentar

Crescimento do cabelo e unhas

CISTINA



Constituinte essencial da queratina do cabelo

VITAMINA B6

Metionina
Homocisteína
Cistationina
Cisteína



Indispensável ao metabolismo dos aminoácidos sulfurados

POSOLOGIA

4 comprimidos/dia

2000 mg
de Cistina

+

1,4 mg
de Vitamina B6

1 embalagem
(120 comprimidos) =
1 mês de tratamento



SARCOMA DE KAPOSI ANAPLÁSICO MIMETIZANDO ANGIOSSARCOMA

Vera Teixeira¹, José Carlos Cardoso², Miguel Pinto Gouveia¹, Angelina Mariano², Óscar Tellechea^{3*}, Américo Figueiredo^{4*}

¹Interna(o) do Internato Complementar de Dermatologia e Venereologia/Resident, Dermatology and Venereology

²Assistente Hospitalar de Dermatologia e Venereologia/Consultant, Dermatology and Venereology

³Chefe de Serviço e Professor de Dermatologia e Venereologia/ Consultant Chief and Professor, Dermatology and Venereology

⁴Professor Doutor e Director do Serviço de Dermatologia e Venereologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra/Professor of Dermatology and Venereology and Head of the Dermatology Department

*Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Serviço de Dermatologia e Venereologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

RESUMO – Introdução: O angiossarcoma é o tumor vascular mais frequente no contexto de linfedema crónico, entidade conhecida como síndrome de Stewart-Treves. Contudo, é sabido que o sarcoma de Kaposi se acompanha frequentemente de linfedema (por vezes antecedendo o aparecimento das lesões típicas), e que ocasionalmente a distinção entre sarcoma de Kaposi e angiossarcoma pode constituir um desafio diagnóstico. **Caso clínico:** Apresentamos o caso de um doente do sexo masculino, 69 anos de idade, com lesão em placa eritemato-violácea no membro superior esquerdo, sobre linfedema crónico. O estudo histológico mostrou uma proliferação de células epitelioides na derme, associada a atipia citológica e presença de fendas vasculares evocadoras de angiossarcoma. Contudo a correlação clínico-patológica associada ao exame de biologia molecular (PCR) permitiram estabelecer o diagnóstico de sarcoma de Kaposi anaplásico. **Comentários:** O nosso caso sublinha a dificuldade em diferenciar esta variante de sarcoma de Kaposi do angiossarcoma e o espectro de sobreposição clínica e histológica entre estas duas entidades.

PALAVRAS-CHAVE – Angiossarcoma; Neoplasias da pele; Sarcoma de Kaposi.

ANAPLASTIC KAPOSI SARCOMA MIMICKING ANGIOSARCOMA

ABSTRACT – Introduction: Angiosarcoma is the most common vascular tumor in the context of chronic lymphedema, known as Stewart-Treves syndrome. However, it is known that Kaposi's sarcoma is often accompanied by lymphedema (often precedes the onset of typical lesions), and occasionally distinguishing between Kaposi's sarcoma and angiosarcoma may be a diagnostic challenge. **Clinical case:** We present the case of a male patient, 69 years-old, with an erythematous-violaceous plaque on the left arm associated with chronic lymphedema. Histologic examination showed a proliferation of epithelioid cells in the dermis, associated with cytologic atypia and presence of slit-like vascular spaces evocative of angiosarcoma. However, the clinicopathological correlation associated with molecular biology (PCR) allowed the diagnosis of anaplastic Kaposi's sarcoma. **Comments:** Our case highlights the difficulty in differentiating this variant of Kaposi's sarcoma from angiosarcoma and the spectrum of clinical and histologic overlap between these two entities.

KEY-WORDS – Hemangiosarcoma; Lymphangiosarcoma; Sarcoma, Kaposi; Skin neoplasms.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.
No conflicts of interest.

Caso Clínico

Suporte financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.
No sponsorship or scholarship granted.

Direito à privacidade e consentimento escrito / Privacy policy and informed consent: Os autores declaram que pediram consentimento ao doente para usar as imagens no artigo. *The authors declare that the patient gave written informed consent for the use of its photos in this article.*

Recebido/Received - Junho/June 2013; Aceite/Accepted – Julho/July 2013

Por decisão dos autores, este artigo não foi redigido de acordo com os termos do novo Acordo Ortográfico.

Correspondência:

Dr.ª Vera Teixeira

Serviço de Dermatologia e Venereologia
Centro Hospitalar de Coimbra
Praceta Mota Pinto
3000-075 Coimbra, Portugal
Tel.: +351 239400400
Fax: +351 239400490
E-mail: vera.teixeira.derm@gmail.com

INTRODUÇÃO

O **sarcoma de Kaposi (SK)**, descrito pela primeira vez, em 1872, por *Moritz Kaposi* (dermatologista húngaro), é uma neoplasia de células endoteliais classificada pela *World Health Organization* como um tumor vascular de baixo-grau de malignidade¹. Tradicionalmente é classificado em 4 formas clínicas:

- (1) Clássica ou crónica (afecta sobretudo homens idosos, de origem mediterrânica);
- (2) Endémica (africana);
- (3) Iatrogénica (SK associado a transplante/medicação imunossupressora);
- (4) Epidémica (SK associado a SIDA).

As áreas preferencialmente atingidas pelo SK são os membros inferiores, a face, o tronco, os genitais ou a mucosa orofaríngea. Os gânglios linfáticos e outros órgãos viscerais podem também estar envolvidos². Os achados histológicos não variam significativamente consoante a forma clínica, mas consoante o estadió das lesões (em mancha, placa ou nodular). Actualmente é reconhecida a importância do HHV-8 na histogénese deste tumor^{1,2}. Tipicamente, o SK não tem um comportamento agressivo e os doentes com a variante clássica podem sobreviver 10 a 15 anos ou mais².

O **angiossarcoma** é um tumor maligno agressivo com diferenciação endotelial. O prognóstico é reservado, com agressividade local e metastização à distância, sem resposta favorável à quimioterapia³. Pode ocorrer nos seguintes contextos clínicos:

(a) **Cabeça e pescoço, em doentes idosos** – é o tipo clínico mais frequente. As lesões iniciais são máculas, por vezes simulando clinicamente uma simples equimose, localizadas mais comumente na região central da face, frontal ou couro cabeludo. Posteriormente, as lesões podem evoluir para nódulos friáveis e hemorrágicos;

(b) **Pós-irradiação** - em doentes previamente tratados com radioterapia. Apesar da incidência deste subtipo ser muito baixa, pensa-se que tenha aumentado ligeiramente com as abordagens mais conservadoras da neoplasia da mama. Surge sob a forma de nódulos ou placas infiltrativas na área previamente irradiada. De forma semelhante aos outros subtipos, esta forma tem prognóstico reservado;

(c) **Linfedema crónico** - cerca de 90% de todos os casos de angiossarcoma associados a linfedema crónico surgem em doentes submetidas a mastectomia e linfadenectomia axilar (Síndrome Stewart-Treves). Este tipo de angiossarcoma apresenta-se como um nódulo ou placa endurecida violácea sobre edema duro não depressível. Nestes casos, a região interna do braço é o principal local atingido. Outras formas de linfedema crónico associadas e angiossarcoma são: linfedema congénito, filariase, linfedema traumático ou idiopático. A duração do linfedema previamente ao angiossarcoma varia entre 4 a 27 anos. Os mecanismos de associação entre linfedema crónico e angiossarcoma permanecem por esclarecer. Algumas teorias incluem a indução de transformação neoplásica por

Caso Clínico

carcinogêneos desconhecidos que se acumulam no fluido linfático⁴.

Os achados histológicos são semelhantes entre os 3 tipos de angiossarcoma. Nos tumores bem diferenciados observa-se uma proliferação infiltrativa constituída por vasos anastomosantes, revestidos por uma única camada de células endoteliais, com atipia ligeira a moderada, que dissecam os feixes de colagénio e se estendem frequentemente à hipoderme. Nos tumores menos diferenciados as células endoteliais apresentam pleomorfismo nuclear marcado, actividade mitótica e podem formar projecções papilares dispondo-se em múltiplas camadas. Nas lesões indiferenciadas, a actividade mitótica é marcada, a atipia é mais acentuada e não se observa diferenciação vascular evidente, mimetizando portanto outros sarcomas de alto-grau, carcinomas ou melanoma. Nestes casos, a imunohistoquímica é determinante no estabelecimento de um diagnóstico definitivo. O angiossarcoma do tipo epitelióide é uma variante rara, mais comum nos tecidos moles profundos, embora raramente possa ocorrer na pele. São tumores com alto grau de malignidade, compostos por grandes células redondas, com nucléolos eosinofílicos proeminentes, nos quais a única evidência morfológica de diferenciação vascular pode ser a presença ocasional de vacúolos intracitoplasmáticos³.

No contexto de linfedema crónico, o angiossarcoma é o tumor mais frequentemente encontrado - síndrome de Stewart-Treves (SST), com comportamento agressivo, metastização e prognóstico reservado (a taxa de sobrevivência aos 5 anos é inferior a 15%)³. Pontualmente, o sarcoma de Kaposi pode surgir sobre áreas de linfedema crónico, mimetizando clínica e/ou histologicamente o SST.

CASO CLÍNICO

Doente do sexo masculino, 69 anos de idade, observado em consulta por lesão em placa eritemato-violácea que surgiu sobre área de linfedema crónico no membro superior esquerdo (MSE).

Em relação aos antecedentes pessoais salientava-se: (1) traumatismo vascular no MSE cerca de 40 anos antes do qual resultou linfedema; (2) sarcoma de Kaposi clássico, localizado aos membros inferiores, diagnosticado 8 anos antes, com evolução indolente, previamente tratado com doxorrubicina lipossómica e interferão- α (3MU sc 3x/semana, posteriormente 6 UM 3x/semana), no hospital de área de residência do doente.



Fig 1 - Lesão em placa eritemato-violácea, bem definida, com áreas papilomatosas sobre linfedema crónico.

À observação apresentava placa eritemato-violácea, com áreas papilomatosas, elevadas, de limites bem definidos, a ocupar a região interna do MSE (Fig. 1). As lesões de SK localizadas nos membros inferiores (MI), sobretudo à esquerda, mantinham-se estáveis, com manchas eritemato-acastanhadas e áreas papilomatosas (Fig. 2a,b). O doente apresentava bom estado geral, sem outras alterações de relevo ao exame objectivo, nomeadamente sem adenopatias periféricas palpáveis. Laboratorialmente, não havia alterações significativas assinalar (HIV negativo).

Foram colocadas as hipóteses diagnósticas de angiossarcoma (síndrome de Stewart-Treves), sarcoma de Kaposi e pseudo-sarcoma de Kaposi.

A biopsia incisional realizada na lesão do MSE revelou uma proliferação tumoral envolvendo toda a espessura da derme, constituída sobretudo por células epitelioides, com alguns elementos fusiformes, e exibindo marcada atipia citológica, pleomorfismo e actividade mitótica (19 mitoses/10 CGA). Em diversas áreas observava-se formação de canais vasculares irregulares, angulosos, revestidos por células endoteliais atípicas (Fig. 3).

As imagens histológicas das lesões de SK do MI foram revistas, mostrando aspectos típicos de SK (Fig. 2c,d).

Os achados histológicos observados na lesão do MSE sugeriam tratar-se de angiossarcoma. Na consulta de reavaliação, o doente referiu já ter sido efectuada uma biopsia no MSE, 8 anos antes, no hospital da sua área de residência, clarificando a evolução desta lesão, não se tratando portanto de lesão com aparecimento recente. A revisão destas lâminas mostrou aspectos de SK (proliferação de células fusiformes,

Caso Clínico

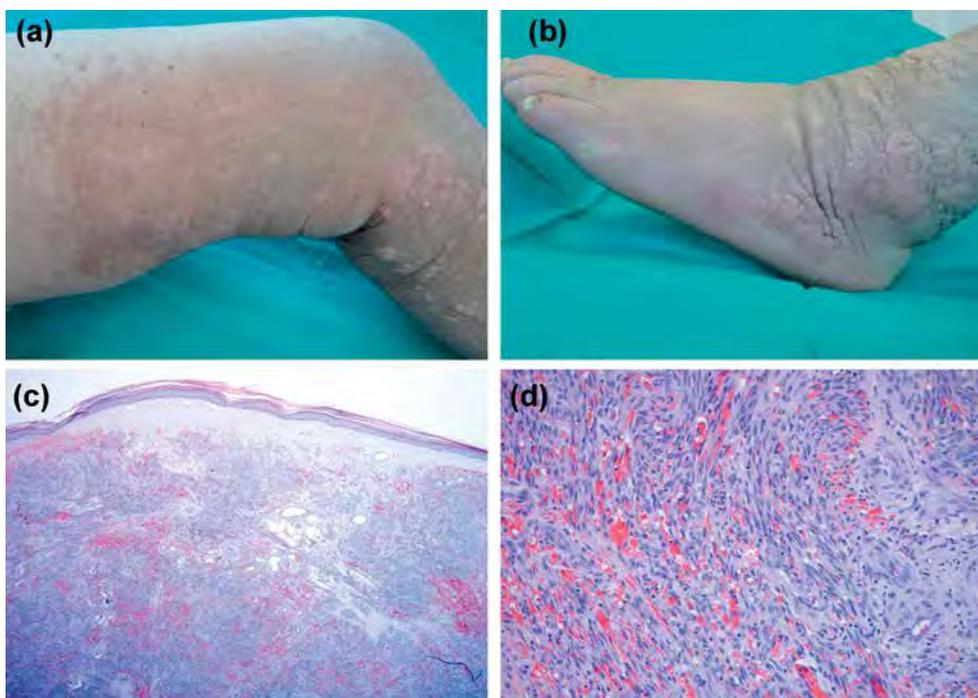


Fig. 2 - (a, b) SK clássico nos MI, com evolução indolente; (b) Aspectos típicos de SK nodular, com proliferação de células fusiformes, alongadas, formando vacúolos; (c) Notar extravasamento de glóbulos vermelhos.

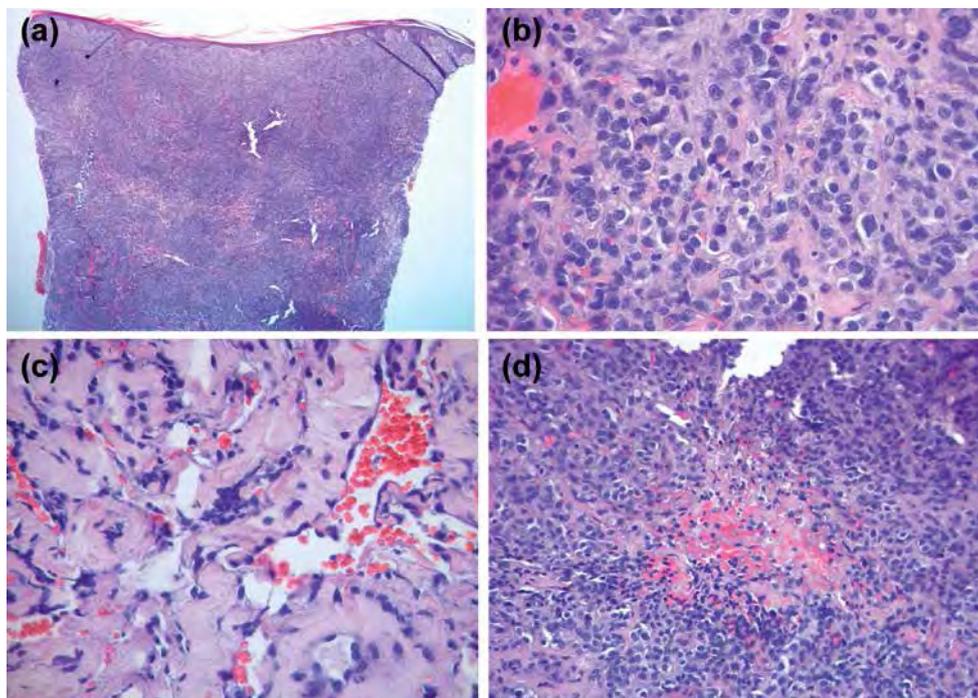


Fig. 3 - (a) Proliferação tumoral densa na derme; (b) constituída sobretudo por células epitelioides, com pleomorfismo, mitoses frequentes; (c) dissecção dos feixes de colagénio por fendas vasculares com células endoteliais atípicas; (d) foco de necrose no seio da proliferação tumoral.

Caso Clínico

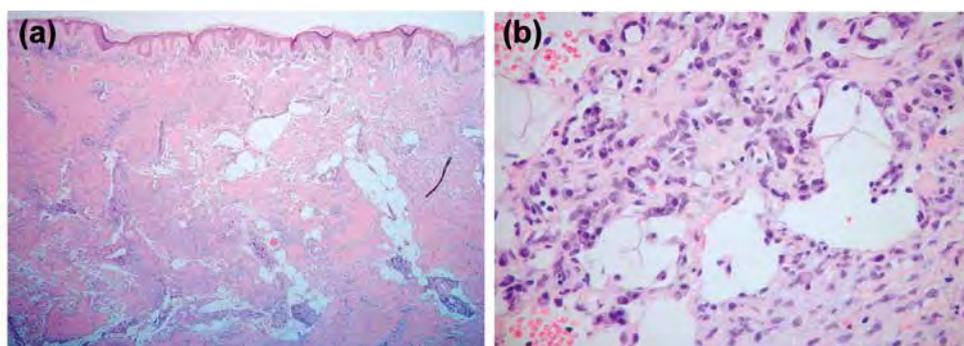


Fig 4 - Proliferação vascular com vasos dilatados, células em monocamada e células fusiformes sem atipia.

canais vasculares com células em monocamada, infiltrado plasmocitário), embora também se colocasse o diagnóstico diferencial com angiossarcoma bem diferenciado, sobretudo pela extensão em profundidade (Fig. 4).

Foram realizadas análises por *polymerase chain reaction* (PCR) para detecção de DNA do vírus HHV-8 na lesão do braço e na lesão de SK da perna, ambas fortemente positivas. Este dado, em conjunto com a correlação clínico-patológica levaram a reequacionar o diagnóstico da lesão do membro superior, sendo no seu conjunto compatível com sarcoma de Kaposi anaplásico.

Os exames complementares de diagnóstico realizados (TAC toraco-abdomino pélvica) não mostraram lesões secundárias. Iniciou tratamento com paclitaxel (135 mg/m² IV 3/3 semanas, 6 ciclos) com notável melhoria evidenciada ao fim do 2º ciclo de tratamento (Fig. 5).

DISCUSSÃO

O nosso caso ilustra a dificuldade em diferenciar histologicamente angiossarcoma de SK em algumas situações, e demonstra o valor da correlação clínico-patológica e dos exames de biologia molecular actualmente disponíveis. Embora genericamente as características histológicas de SK e angiossarcoma sejam distintas, em alguns casos, nos seus pólos de diferenciação, pode ocorrer uma significativa sobreposição entre estas duas entidades⁵⁻⁷.

Apesar de os achados microscópicos do SK dependerem do estadio da doença, algumas das características mais comuns incluem fascículos de células fusiformes com fendas vasculares, um infiltrado inflamatório linfoplasmocitário, corpos hialinos eosinofílicos intra e extracelulares, e tipicamente, baixo índice mitótico e atipia celular mínima.

Mais especificamente, no **estadio de mancha** inicial

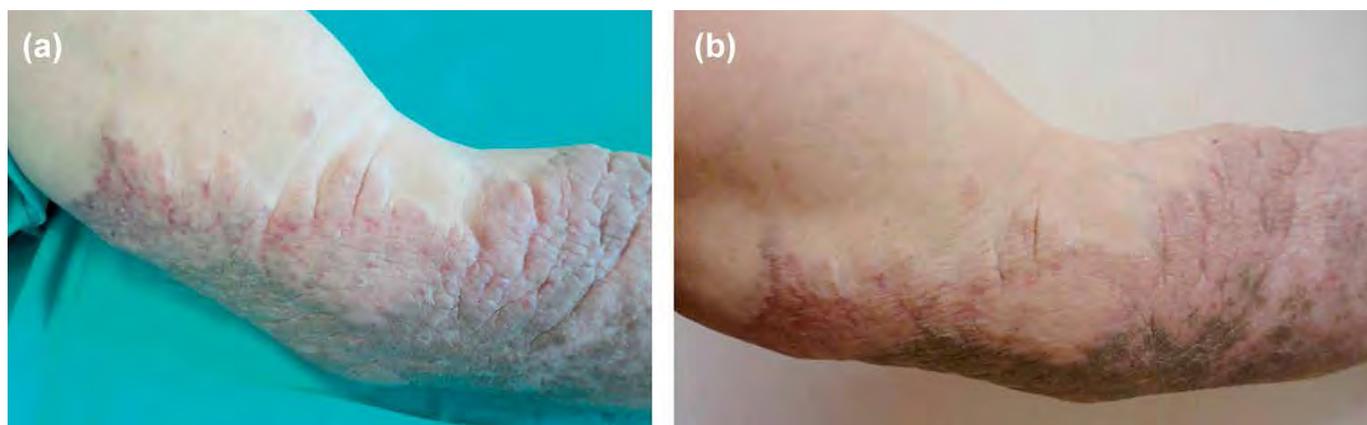


Fig 5 - (a) Resposta favorável ao paclitaxel após o 2º ciclo de tratamento; (b) Aspecto clínico 2 meses após terminar o tratamento de quimioterapia.

Caso Clínico

observa-se uma proliferação superficial na derme com pequenos vasos angulosos, delineados por células endoteliais sugestivas de origem linfática. Estes vasos delicados e irregulares dissecam o colagénio da derme e acompanham-se de um escasso infiltrado linfoplasmocitário, assim como algumas células fusiformes que expressam marcadores endoteliais.

No **estadio de placa**, a proliferação vascular estende-se à derme profunda e por vezes à hipoderme. As células fusiformes endoteliais também se expandem ao longo dos vasos ramificados.

No **estadio nodular**, as lesões são constituídas predominantemente por proliferação mais densa de células fusiformes, formando nódulos ou feixes, e separadas por fendas vasculares contendo eritrócitos. Apesar da densidade da proliferação não se observa habitualmente pleomorfismo significativo ou actividade mitótica elevada.

Nos últimos anos têm sido distinguidas novas variantes histológicas, com características particulares. Exemplos dessas variantes são: anaplásica, hiperqueratótica, linfangioma-like, bolhosa, telangiectásica, equimótica, queloidiana, granuloma piogénico-like, micronodular, intravascular, glomerulóide, pigmentado e SK com granulomas do tipo sarcóide⁸.

A variante anaplásica do SK é rara e pouco documentada na literatura⁹⁻¹¹. A sua incidência exacta é desconhecida. Pode estar associada ao SK clássico, como no nosso caso, ou ao SK epidémico (associado a SIDA). Esta variante distingue-se por ter maior agressividade local e potencial metastático.¹² *Satta et al* descreveram cinco casos de SK anaplásico, em doentes HIV negativos, com prognóstico desfavorável e curso agressivo, apesar do tratamento de quimioterapia instituído¹¹. Estes autores colocaram como hipótese que a rápida progressão do SK anaplásico poderia ser causada pela instabilidade genética intrínseca das células malignas resultando em progressão clonal do fenótipo neoplásico.

A transformação anaplásica do SK caracteriza-se histologicamente por aumento do pleomorfismo celular, atipia citológica, elevada actividade mitótica e focos de necrose, podendo conferir ao tumor uma morfologia semelhante ao angiossarcoma, por vezes com predomínio de células epitelióides.

A maioria dos estudos mostra ausência de HHV-8 nas lesões vasculares não-SK, embora haja alguns relatos esporádicos de angiossarcoma positivos para HHV-8 detectado por PCR (até 29% dos casos numa série)¹⁴⁻¹⁶. Admite-se que estes resultados poderão resultar de contaminação por linfócitos circulantes positivos para o

vírus¹⁷⁻¹⁸. Em contraste, a detecção imunohistoquímica do HHV-8 parece ser mais fiável e específica para SK¹⁶. Por motivos técnicos, no nosso caso não foi possível a realização desta análise.

Em conclusão, o SK e o angiossarcoma são neoplasias derivadas das células endoteliais, com características histológicas distintas. Contudo, as características histológicas de algumas variantes de SK possam sobrepor-se às características do angiossarcoma, tornando o seu diagnóstico um desafio.

O facto de estarem descritos na literatura casos de SK anaplásico com comportamento mais agressivo (embora em indivíduos HIV positivos) torna aconselhável um seguimento destes doentes a longo prazo.

REFERÊNCIAS

1. Mertens F, Unni K, Fletcher CDM. Pathology and genetics. Tumours of soft tissue and bone. Lyon: World Health Organization, IARC Press; 2002.
2. Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV. Kaposi Sarcoma. In: Bologna J, Jorizzo JL, Schaffer JV, editors. *Dermatology*. 3rd ed. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2012. p.1932-5.
3. Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV. Angiosarcoma. In: Bologna J, Jorizzo JL, Schaffer JV, editors. *Dermatology*. 3rd ed. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2012. p.1935-6.
4. Sharma A, Schwartz RA. Stewart-Treves syndrome: pathogenesis and management. *J Am Acad Dermatol*. 2012; 67(6):1342-8.
5. Shehan JM, Ahmed I. Angiosarcoma arising in a lymphedematous abdominal pannus with histologic features reminiscent of Kaposi's sarcoma: report of a case and review of the literature. *Int J Dermatol*. 2006; 45(5):499-503.
6. Salameire D, Templier I, Charles J, Pinel N, Morand P, Leccia MT, et al. An anaplastic Kaposi's sarcoma mimicking a Stewart-Treves syndrome. A case report and a review of literature. *Am J Dermatopathol*. 2008; 30(3):265-8.
7. Allan AE, Shoji T, Li N, Burlage A, Davis B, Bhanuwan J. Two cases of Kaposi's sarcoma mimicking Stewart-Treves syndrome found to be human herpesvirus-8 positive. *Am J Dermatopathol*. 2001; 23(5):431-6.
8. Grayson W, Pantanowitz L. Histological variants of cutaneous Kaposi sarcoma. *Diagn Pathol*. 2008; 25;3:31.
9. Smith KJ, Skelton HG 3rd, James WD, Barrett TL,

- Anderson DW, Angritt P. Angiosarcoma arising in Kaposi's sarcoma (pleomorphic Kaposi's sarcoma) in a patient with human immunodeficiency virus disease. Armed Forces Retroviral Research Group. *J Am Acad Dermatol.* 1991; 24(5 Pt 1):790-2.
10. Schwartz RA, Kardashian JF, McNutt NS, Crain WR, Welch KL, Choy SH. Cutaneous angiosarcoma resembling anaplastic Kaposi's sarcoma in a homosexual man. *Cancer.* 1983; 15; 51(4):721-6.
 11. Chang Y, Cesarman E, Pessin MS, Lee F, Culpepper J, Knowles DM, et al. Identification of herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Science.* 1994; 16; 266(5192):1865-9.
 12. Satta R, Cossu S, Massarelli G, Cottoni F. Anaplastic transformation of classic Kaposi's sarcoma: clinicopathological study of five cases. *Br J Dermatol.* 2001; 145(5):847-9.
 13. Yu Y, Demierre MF, Mahalingam M. Anaplastic Kaposi's sarcoma: an uncommon histologic phenotype with an aggressive clinical course. *J Cutan Pathol.* 2010; 37(10):1088-91.
 14. McDonagh DP, Liu J, Gaffey MJ, Layfield LJ, Azumi N, Traweek ST. Detection of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-like DNA sequence in angiosarcoma. *Am J Pathol.* 1996;149(4):1363-8
 15. Kárpáti S, Désaknai S, Désaknai M, Bíró J, Nagy K, Horváth A. Human herpesvirus type 8-positive facial angiosarcoma developing at the site of botulinum toxin injection for blepharospasm. *Br J Dermatol.* 2000; 143(3):660-2.
 16. Remick SC, Patnaik M, Ziran NM, Liegmann KR, Dong J, Dowlati A, et al. Human herpesvirus-8-associated disseminated angiosarcoma in an HIV-seronegative woman: report of a case and limited case-control virologic study in vascular tumors. *Am J Med.* 2000; 108(8):660-4.
 17. Cheuk W, Wong KO, Wong CS, Dinkel JE, Ben-Dor D, Chan JK. Immunostaining for human herpesvirus 8 latent nuclear antigen-1 helps distinguish Kaposi sarcoma from its mimickers. *Am J Clin Pathol.* 2004; 121(3):335-42.
 18. Schmid H, Zietz C. Human herpesvirus 8 and angiosarcoma: analysis of 40 cases and review of the literature. *Pathology.* 2005; 37(4):284-7.

APROVADO

Único tratamento de 1ª linha a ultrapassar
1 ano de Sobrevivência Global (13,6 meses)^{1-3*}

O tratamento personalizado para
o doente de Melanoma Metastizado
com mutação BRAF^{V600}.

A pessoa na imagem está apenas a representar um doente com melanoma metastizado

* aprovado em monoterapia

Zelboraf 240 mg comprimidos revestidos por película. Embalagem com blisters unidos e perfurados alumínio/alumínio com 56 comprimidos. Cada comprimido contém 240 mg de vemurafenib. Excipientes: croscarmellose sódica, sílica coloidal anidra, estearato de magnésio, hidroxipropilcelulose, álcool polivinílico, dióxido de titânio (E171), macrogol 3350, talco e óxido de ferro vermelho (E172). **Indicações terapêuticas.** Zelboraf é indicado em monoterapia para o tratamento de doentes adultos com melanoma irrecorrível ou metastático, positivo para a mutação BRAF^{V600}. **Posologia e modo de administração:** Antes de se administrar vemurafenib, os doentes devem ter confirmação que o seu tumor é positivo para a mutação BRAF^{V600} através de um teste validado. A dose é de 960 mg (4 comprimidos), duas vezes por dia. Zelboraf pode ser tomado com ou sem alimentos, mas deve ser evitada a administração consistente de ambas as doses com o estômago vazio. Os comprimidos devem ser engolidos inteiros com água. Os comprimidos da vemurafenib não devem ser mastigados ou esmagados. O tratamento deve continuar até à progressão da doença ou desenvolvimento de toxicidade inaceitável. A gestão de reações adversas ou o prolongamento do intervalo QTc podem requerer a redução da dose, a interrupção temporária e/ou suspensão definitiva. Não são recomendados ajustes posológicos que resultem numa dose inferior a 480 mg, duas vezes por dia. Utilização em pediatria ainda não foi estabelecida. **Contraindicações:** Hipersensibilidade ao medicamento. **Advertências e precauções:** O vemurafenib não deve ser utilizado em doentes com melanoma maligno sem mutação do BRAF. Suspenda o tratamento em caso de reações de hipersensibilidade (anafilaxia, síndrome de Stevens-Johnson, erupção cutânea generalizada, eritema ou hipotensão) ou dermatológicas (síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica) graves. Não se recomenda o início de tratamento em doentes com intervalo QTc >500 ms. O tratamento não é recomendado em doentes com anomalias congénitas dos eletrólitos (incluindo magnésio), síndrome de QT longo ou em doentes tratados com medicamentos que prolongam o intervalo QT. Monitorizar o eletrocardiograma (ECG) e os eletrólitos (incluindo magnésio) antes e após um mês de tratamento/modificação de dose. Monitorizar

frequentemente os doentes para reações oftalmológicas. Realizar uma avaliação dermatológica antes do tratamento e monitorizar frequentemente durante a terapêutica. Qualquer lesão da pele suspeita deve ser excisada, enviada para avaliação dermatológica e tratada segundo as recomendações de tratamento locais. Nos doentes que desenvolvam carcinoma espinocelular cutâneo (CEC), recomenda-se a continuação do tratamento sem ajuste do dose e monitorização até 6 meses após a descontinuação de vemurafenib ou até ao início de outra terapêutica antineoplásica. Foram notificados casos de carcinoma espinocelular não cutâneo (CENC) com vemurafenib nos ensaios clínicos. A monitorização de CENC inclui a realização de um exame à cabeça e ao pescoço e de uma TC do tórax antes e durante o tratamento. Recomendam-se exames anais e pélvicos (nas mulheres) antes e no final do tratamento ou quando considerado clinicamente indicado. A monitorização deve continuar até 6 meses após o tratamento com vemurafenib ou até ao início de outra terapêutica antineoplásica. Podem ocorrer novos melanomas primários. Nos ensaios clínicos, estes casos foram geridos com a excisão e os doentes continuaram o tratamento sem ajuste de dose. Monitorizar as enzimas hepáticas antes do tratamento e mensalmente durante o tratamento, ou como clinicamente indicado. Monitorizar cuidadosamente os doentes com compromisso hepático moderado a grave após as primeiras semanas de tratamento e monitorizar mensalmente o ECG durante os primeiros três meses. Utilizar com precaução em doentes com compromisso renal grave e monitorizar cuidadosamente. Os doentes devem ser aconselhados a evitar a exposição solar enquanto estão em tratamento e a usar vestuário protetor e um protetor solar UVA/UVB de largo espectro e um fator de FPS ≥30 quando estão no exterior. Considerar o ajuste de dose de medicamentos predominantemente metabolizados pelas vias CYP1A2 ou CYP3A4 antes do tratamento concomitante com vemurafenib. Evitar a administração concomitante de indutores potentes de gp-P, glucocorticóides e CYP3A4. Considerar a monitorização adicional do INR quando o vemurafenib é utilizado concomitantemente com a varfarina. **Efeitos indesejáveis:** Muito frequentes: DEC, queratose seborreica, papiloma cutâneo, diminuição do apetite, cefaleia,

disgeusia, tosse, diarreia, vômitos, náuseas, constipação, reação de fotossensibilidade, queratose actínica, erupção cutânea, erupção cutânea máculopapulosa, erupção papulosa, prurido, hiperqueratose, eritema, alopecia, pele seca, queimadura solar, artralgia, mialgia, dor nas extremidades, dor musculoesquelética, dorralgia, fadiga, prexa, edema periférico, astenia, gama-GT aumentada. Frequentes: foliúlcite, basalioma, novo melanoma primário, paralisia do 7º par craniano, tenturas, uveíte, síndrome de entredossestesia palmoplantar, eritema nodoso, queratose pilar, arrite, ALT aumentada, fosfatase alcalina aumentada, bilirrubina aumentada, diminuição de peso e prolongamento do intervalo QT. Pouco frequentes: CENC, neuropatia periférica, oclusão da veia da retina, vasculite, necrólise epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, AST aumentada. Para mais informação, consultar o RCM. **Representado em Portugal por Roche Farmacêutica Química, Lda., Estrada Nacional 249-1, 2720-413 Amadora, NC 500233810. Medicamento de receita médica restrita. Para mais informações deverá contactar a Roche Farmacêutica Química, Lda. Janeiro 2013**

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Chapman PB, et al. Updated overall survival (OS) results for BRIM-3, a phase III randomized, open-label, multicenter trial comparing BRAF inhibitor vemurafenib (vem) with dacarbazine (DTIC) in previously untreated patients with BRAF^{V600E}-mutated melanoma. Abstract # 8502 apresentado na ASCO Annual Meeting 2012, Chicago, EUA.
2. Avril MS, et al. Fostemurine compared with Dacarbazine in Patients With Disseminated Malignant Melanoma: A Phase III study. Journal of Clinical Oncology 2004;22:1116-1125.
3. Finn L, et al. Therapy for metastatic melanoma: the past, present and the future. BMC Medicine 2012, 10:23.

MELANOMA MALIGNO NODULAR - OU TALVEZ NÃO?

Rita Cabral¹, Ana Brinca², José Carlos Cardoso², Óscar Tellechea³

¹Interna do Internato Complementar de Dermatologia e Venereologia/Resident Dermatology and Venereology

²Assistente Hospitalar de Dermatologia e Venereologia/Consultant Dermatology and Venereology

³Professor Doutor e Chefe de Serviço do Serviço de Dermatologia e Venereologia do Centro Hospitalar Universitário de Coimbra/Professor of Dermatology and Venereology and Head of Department

Serviço de Dermatologia e Venereologia, Centro Hospitalar Universitário de Coimbra, EPE, Coimbra, Portugal

RESUMO – O poroma écrino é um tumor anexial benigno relativamente raro com múltiplas apresentações clínicas, mimetizadoras de várias outras neoplasias cutâneas. A sua forma pigmentada é pouco usual, estando descrita sobretudo na raça não caucasóide e poupando as extremidades. Os autores apresentam o caso clínico de uma doente com uma lesão tumoral pigmentada localizada no ombro esquerdo que evocou um diagnóstico inicial de melanoma maligno nodular mas cujo estudo histopatológico revelou tratar-se da variante pigmentada do poroma écrino. A lesão foi excisada e encontra-se sem recorrência até à data, com um período de seguimento de seis meses.

PALAVRAS-CHAVE – Melanoma; Neoplasias da pele; Poroma écrino pigmentado.

NODULAR MALIGNANT MELANOMA - OR MAYBE NOT?

ABSTRACT – Eccrine poroma is a relatively rare benign adnexal tumor with multiple clinical presentations, mimicking several other cutaneous neoplasms. The pigmented form is uncommon and usually located in non-acral sites in non-white patients. The authors present the case of a patient with a pigmented tumoural lesion on the left shoulder clinically thought to represent nodular malignant melanoma, but whose histopathology revealed a pigmented form of eccrine poroma. The lesion was surgically removed and no recurrence was seen after six months of follow-up.

KEY-WORDS – Acrospiroma; Melanoma; Skin neoplasms; Skin pigmentation.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

No conflicts of interest.

Suporte financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

No sponsorship or scholarship granted.

Direito à privacidade e consentimento escrito / Privacy policy and informed consent: Os autores declaram que pediram consentimento ao doente para usar as imagens no artigo. *The authors declare that the patient gave written informed consent for the use of its photos in this article.*

Recebido/Received - Junho/June 2013; Aceite/Accepted – Julho/July 2013

Por decisão dos autores, este artigo não foi redigido de acordo com os termos do novo Acordo Ortográfico.

Correspondência:

Dr.ª Rita Cabral

Serviço de Dermatologia e Venereologia

Centro Hospitalar Universitário de Coimbra

Praceta Mota Pinto

3000-075 Coimbra, Portugal

Tel: +351 239400400

Fax: +351 239400490

E-mail: ritaca00@hotmail.com

Caso Clínico

INTRODUÇÃO

O poroma écrino é um tumor anexial benigno que pode mimetizar clinicamente múltiplas neoplasias cutâneas. A designação de poroma é proveniente da morfologia das células tumorais, que podem ter origem écrina ou apócrina.

Em termos histopatológicos podem definir-se várias variantes de poroma, tais como o hidroacantoma simples, o siringoacantoma, o poroma clássico, o tumor dérmico ductal e o poroma apócrino, com distintas apresentações clínicas¹. O poroma clássico manifesta-se sobretudo em adultos, nas extremidades (65% pés, 10% mãos), face, couro cabeludo e, menos frequentemente, região cervical e tronco¹.

O diagnóstico é essencialmente histopatológico, com a observação de células epiteliais cubóides associadas a diferenciação ductal e uma demarcação evidente da epiderme adjacente, estendendo-se até à derme em cordões anastomóticos envolvidos por estroma vascular.

CASO CLÍNICO

Os autores relatam o caso de uma doente do sexo feminino de 84 anos de idade que se apresentou uma lesão tumoral ulcerada, com dimensões 20x15mm e um componente periférico em placa, fortemente pigmentado, com limites bem definidos, localizada no ombro esquerdo (Fig. 1). A lesão era assintomática e tinha uma evolução de 6 meses. A doente não referia qualquer



Fig. 1 - Lesão tumoral ulcerada, fortemente pigmentada, no ombro esquerdo.

queixa sistémica e não apresentava adenopatias palpáveis ao exame objectivo. Perante uma suspeita clínica inicial de melanoma maligno nodular, procedeu-se à excisão da lesão com margem adequada.

O estudo histopatológico viria a revelar uma proliferação epitelial bem circunscrita de células cubóides monomórficas com evidência focal de diferenciação ductal (Fig. 2). No componente intraepidérmico lateral, a proliferação era constituída por células de características semelhantes com um citoplasma fortemente pigmentado, formando ninhos bem demarcados dos queratinócitos adjacentes (fenómeno de *Borst-Jadassohn*) (Fig. 3). Mitoses raras eram visíveis, sem figuras mitóticas atípicas ou atipia citológica.

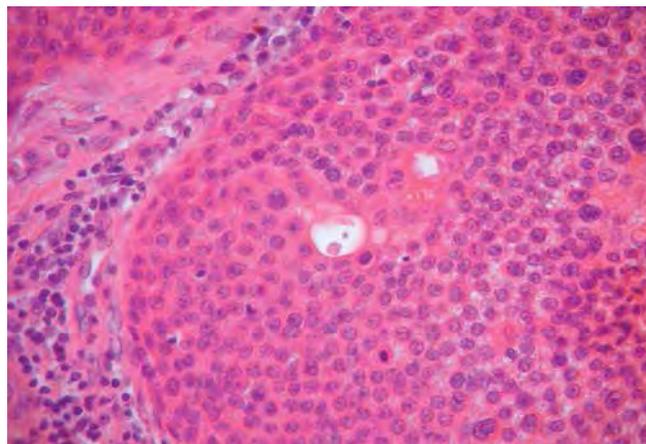


Fig. 2 - Estudo histopatológico: proliferação epitelial bem circunscrita de células cubóides monomórficas com evidência focal de diferenciação ductal.

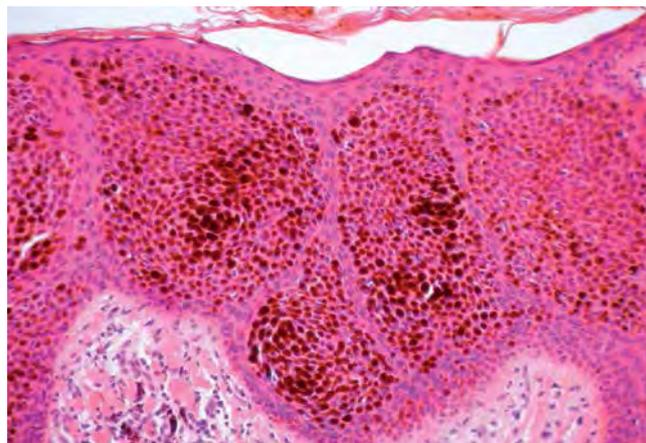


Fig. 3 - Células com citoplasma fortemente pigmentado, formando ninhos bem demarcados dos queratinócitos adjacentes (fenómeno de *Borst-Jadassohn*).

A excisão cirúrgica foi completa e a cicatrização decorreu sem intercorrências. O seguimento de seis meses não detectou qualquer recorrência da lesão.

DISCUSSÃO

A forma pigmentada do poroma écrino é pouco usual e está descrita geralmente em localizações não acrais e em doentes não caucasóides^{2,3}. É caracterizada pela presença de melanina nas células neoplásicas e/ou colonização por melanócitos dendríticos. A explicação para a pigmentação nos poromas écrinos pode residir: a) na activação de melanócitos persistentes no acrosiríngeo écrino, reflectindo possivelmente regressão a um fenótipo mais primitivo ou b) na migração e proliferação de melanócitos provenientes da epiderme adjacente, sob a influência de factores estimuladores de melanócitos, tais como a endotelina-1³.

Existem relatos recentes que sugerem que a dermatoscopia pode ser um auxílio no diagnóstico diferencial entre o poroma écrino pigmentado e o basalioma pigmentado⁴. Segundo esses relatos, partilham características como a ausência de rede pigmentar, a presença de estrias ramificadas ou agregados de glóbulos pigmentados em ninhos ovóides, pontos azul-acinzentados e telangiectasias arborizantes. No poroma écrino

pigmentado não se observam no entanto as estruturas “em folha de ácer” (*maple leaf-like*) nem as áreas em “roda dentada”.

O tratamento é essencialmente cirúrgico. Existem relatos de recidiva das lesões ou mesmo da sua transformação para porocarcinomas écrinos, pelo que o seguimento destes doentes é recomendável.

Concluindo, apesar de raro, o PE pigmentado deverá ser considerado no diagnóstico diferencial do melanoma maligno, uma distinção que acarreta importantes implicações terapêuticas e prognósticas.

BIBLIOGRAFIA

1. Allende I, Gandeazabal J, Acebo E, Acebo E, Díaz-Pérez JL. Poroma ecrino pigmentado. *Actas Dermosifiliogr.* 2008; 99(6):493-501.
2. Smith EV, Madan V, Joshi A, May K, Motley RJ. A pigmented lesion on the foot. *Clin Exp Dermatol.* 2012; 37(1):84-6.
3. Phelps A, Murphy M. Pigmented classic poroma: a tumor with a predilection for nonacral sites? *J Cutan Pathol.* 2010; 37:1121-2.
4. Kuo H-W, Ohara K. Pigmented eccrine poroma: a report of two cases and study with dermatoscopy. *Dermatol Surg.* 2003; 29:1076-9.

URIAGE

EAU THERMALE



A maior biblioteca fotográfica
de **Dermatologia Pediátrica**,
herança do Prof. Dr. Marc Larrègue

MARC LARREGUE **.com**
COLLECTION



Marc Larrègue, médico e professor notável, considerado um dos fundadores da Dermatologia Pediátrica em França, deixou como herança a sua iconográfica colecção com mais de 200.000 fotografias.

Esta excepcional colecção foi organizada por um Comité Científico de forma a reflectir a abordagem metodológica e de diagnóstico de Marc Larrègue. Actualmente pode consultar mais de 11.000 fotografias, artigos e comentários em www.collectionmarclarregue.com.

Esta colecção única é acessível para todos os médicos, professores e estudantes do mundo inteiro, disponibilizado pelos Laboratórios Dermatológicos Uriage.

URIAGE

EAU THERMALE

HYSÉAC

Pele acneica sujeita a tratamentos deslipidantes



Eficácia Reconhecida Cientificamente

NOVO



REDUZ A
SECURA CUTÂNEA

CREME DE
LIMPEZA



CREME
REESTRUTURANTE

REEQUILIBRA E RESPEITA A INTEGRIDADE DA PELE

hexaphane fortificante

CUIDADOS CAPILARES FORTIFICANTES

Champô fortificante

Hidrolisado de proteico

Vitamina B6

Gluconato de zinco

Suplemento alimentar

Fórmula completa
para fortalecimento da fibra capilar
(cistina, metionina, vitamina B6)

Elevada concentração em magnésio

Toma
única diária

+ FORÇA
+ VOLUME



OFICINAL, a eficácia da produção nacional
www.sanintergrupo.pt/oficial