



Revista da  
Sociedade Portuguesa  
de **Dermatologia**  
e **Venereologia**

Journal of the  
Portuguese Society  
of **Dermatology**  
and **Venereology**

Volume 73 - Número 3 - Julho / Setembro de 2015



Permite voltar a dançar...<sup>1</sup>

Melhora a qualidade de vida<sup>1</sup>

Controla os sinais e sintomas<sup>1</sup>

## HUMIRA<sup>®</sup> melhora a qualidade de vida dos doentes com psoríase em placas moderada a grave, atuando na PELE e PARA ALÉM DA PELE.<sup>1</sup>

### 1- RCM HUMIRA

#### HUMIRA<sup>®</sup>, CANETA (Adalimumab)

#### INFORMAÇÕES ESSENCIAIS COMPATIVAS COM O RCM

Nome do medicamento: Humira 40 mg solução injetável em caneta pré-cheia.

Composição Qualitativa e Quantitativa: Cada caneta pré-cheia para injetáveis de 0,8 ml para dose única contém 40 mg de adalimumab.

Indicações Terapêuticas: Humira, caneta em adultos está indicado na artrite reumatoide ativa moderada a grave, espondilite axial grave sem evidência radiográfica de EA, artrite psoriática ativa e progressiva, espondilite anquilosante ativa grave, colite ulcerosa ativa moderada a grave, doença de Crohn ativa moderada a grave, psoríase crónica em placas, moderada a grave, em crianças ou adolescentes está indicado na artrite idiopática juvenil poliarticular ativa a partir dos 2 anos de idade, na artrite relacionada com entesite ativa e na doença de Crohn ativa grave a partir dos 6 anos.

Posologia e modo de administração: O tratamento com Humira deve ser iniciado e supervisionado por médicos especialistas experientes no diagnóstico e tratamento das patologias para as quais está indicado e os doentes devem receber um cartão de segurança especial. Administração por via subcutânea. Adultos: Na artrite reumatoide, artrite psoriática, espondilite anquilosante, espondilite axial sem evidência radiográfica de EA e artrite idiopática juvenil poliarticular (a partir dos 13 anos de idade) a dose recomendada de Humira caneta é de 40 mg de adalimumab, em semanas alternadas, em dose única, devendo manter-se o tratamento com metotrexato; Na doença de Crohn e na psoríase, a dose de indução inicial recomendada é de 80 mg de adalimumab, seguida de 40 mg em semanas alternadas, uma semana após a dose inicial. Na doença de Crohn pode, se houver necessidade, ser usada inicialmente a dose de 160 mg na semana 0 (quatro injeções num dia ou duas injeções por dia em dois dias consecutivos), e de 80 mg na semana 2. Na colite ulcerosa a dose recomendada de indução é de 160 mg de adalimumab na Semana 0 e de 80 mg na Semana 2. A dose de manutenção é de 40 mg em semanas alternadas. Alguns doentes, com diminuição de resposta terapêutica, podem beneficiar com uma dose de 40 mg todas as semanas. Idosos: Não é necessário efetuar ajustes posológicos. Humira não foi estudado em doentes com insuficiência renal e/ou hepática. População pediátrica: Na artrite idiopática juvenil poliarticular (dos 2 aos 12 anos de idade), a dose recomendada de Humira é de 24 mg/m<sup>2</sup> de área de superfície corporal, em semanas alternadas até um máximo de 20 mg de adalimumab (entre 2 e <4 anos) e até um máximo de 40 mg de adalimumab (entre 4-12 anos), sendo o volume de injeção selecionado com base na altura e peso das crianças; (entre os 13-17 anos de idade), a dose de 40 mg de Humira é administrada em semanas alternadas independentemente da área de superfície corporal. Na Artrite relacionada com entesite (com 6 e mais anos de idade) a dose recomendada de Humira é de 24 mg/m<sup>2</sup> de área de superfície corporal, em semanas alternadas até uma dose máxima única de 40 mg de adalimumab. Na doença de Crohn pediátrica a dose recomendada de Humira em doentes pediátricos (com peso inferior a 40 Kg) é de 40 mg na semana 0, seguida de 20 mg em semanas alternadas; (com peso superior a 40 Kg) é de 80 mg na 1ª semana, seguida de 40 mg em semanas alternadas; Pode ser usada, para uma resposta mais rápida à terapêutica, uma dose de indução de 80 mg ou 160 mg, seguida de 40 mg ou 80 mg respetivamente.

Contraindicações: Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer dos excipientes. Tuberculose ativa ou outras infeções graves, nomeadamente, sepsis e infeções oportunistas. Insuficiência cardíaca moderada a grave (classe III/IV da NYHA).

Advertências e precauções especiais: De forma a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, a marca registada e o número de lote do medicamento administrado devem ser claramente registados. Em caso de infeções (Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados para despiste de infeções, incluindo tuberculose, antes, durante e após o tratamento com Humira), infeções graves (ex. tuberculose, infeções bacterianas, fúngicas, parasitárias, virais invasivas ou outras infeções oportunistas - a administração de Humira deve ser interrompida se um doente desenvolver uma nova infeção grave), reativação da hepatite B, efeitos neurológicos, reações alérgicas, imunossupressão, doenças linfoproliferativas e neoplasias, reações hematológicas, vacinação (doentes tratados com Humira podem receber vacinas concomitantes, exceto vivas), insuficiência cardíaca congestiva, processos autoimunes, administração concomitante de biológicos DMARDs ou antagonistas-TNF, intervenções cirúrgicas, obstrução do intestino delgado. Nos idosos com mais de 65 anos de idade a frequência de infeções graves foi superior à de doentes com idade inferior a 65 anos.

Interações medicamentosas: Com analgínicos e ablastceptil.

Efeitos indesejáveis: As reações adversas mais frequentemente notificadas incluem infeções (tais como nasofaringite, infeção do trato respiratório superior e sinusite), reações no local da injeção (eritema, prurido, hemorragia, dor ou edema), cefaleias e dor musculoesquelética. Foram notificadas reações adversas graves com Humira, Antagonistas-TNF, tais como Humira, atuam no sistema imunitário e a sua utilização pode afetar os mecanismos de defesa contra infeções e cancro. Durante o tratamento com Humira, foram também notificadas infeções fatais e potencialmente fatais (incluindo sepsis, infeções oportunistas e TB), reativação de HBV e várias neoplasias (incluindo leucemia, linfoma e HSTCL). Foram também notificadas reações graves hematológicas, neurológicas e autoimunes, incluindo casos raros de pancitopenia, anemia aplásica, perturbações desmielinizantes do sistema nervoso central e periférico, lúpus, doenças tipo lúpus e síndrome de Stevens-Johnson.

Revisão do texto: Set2014 (V12.7).

Representante local do titular da AIM - AbbVie, Lda. Estrada de Alfragide, 67 - Alfragar - Edifício D - 2610-008 Amadora, Portugal.

Medicamento Sujeito a Receita Médica Restrita.

Regime especial de comparticipação: -100% (Despacho n.º 18419/2010, de 2/12, na sua redação atual e Despacho n.º 9767/2014, de 29/07).

Consultar o Resumo das Características do Medicamento antes de prescrever e sempre que necessite de informações complementares.

Para mais informações deverá contactar o representante local do titular da AIM.



# REVISTA DA SOCIEDADE PORTUGUESA DE DERMATOLOGIA E VENEREOLOGIA

## EQUIPA EDITORIAL / EDITORIAL BOARD

### Editor Chefe / Editor-in-Chief: Gabriela Marques Pinto

Dermatologia, Hospital de Curry Cabral Lisboa, Portugal - gmarquespinto@gmail.com

### Editor Adjunto / Co-Editor: Margarida Gonçalo

Dermatologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra e Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal - mgoncalo@fmed.uc.pt

### Editores Associados / Associated Editors:

Alberto Mota - Dermatologia, Hospital São João, Porto, Portugal

André Lencastre - Serviço de Dermatologia, Centro Hospitalar Lisboa Central, Lisboa, Portugal)

Carmen Lisboa - Dermatologia, Hospital São João, Porto, Portugal

Cecília Moura - Dermatologia, Instituto Português de Oncologia, Lisboa, Portugal

José C Cardoso - Dermatologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal

Ricardo Vieira - Dermatologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra e

Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

Rita Travassos - Dermatologia, Centro Hospitalar Lisboa Norte, Portugal

Tiago Torres - Dermatologia, Hospital Santo António, Porto, Portugal

### Consultora Técnica / Technique consultant: Helena Donato (Coimbra, Portugal)

### Consultor Epidemiologia e Estatística / Epidemiology and Statistics Consultant: Wolfgang Üter (Erlangen, Germany)

### Conselho Editorial / Editorial Council:

Alan Menter (Dallas, USA)

Américo Figueiredo (Coimbra, Portugal)

An Goossens (Leuven, Belgium)

António Massa (Porto, Portugal)

António Picoto (Lisboa, Portugal)

Poiars Baptista (Coimbra, Portugal)

Celeste Brito (Braga, Portugal)

Christopher Griffiths (Manchester, UK)

Elvira Bártolo (Lisboa, Portugal)

Filomena Azevedo (Porto, Portugal)

Menezes Brandão (Lisboa, Portugal)

Giuseppe Argenziano (Naples, Italy)

João Borges Costa (Lisboa, Portugal)

João Maia e Silva (Lisboa, Portugal)

Isabel Viana (Lisboa Portugal)

Jorge Cardoso (Lisboa, Portugal)

Ocampo Candiani (Monterrey, Mexico)

Lluís Puig (Barcelona, Spain)

Luis Soares de Almeida (Lisboa,

Portugal)

Manuel Sacramento Marques (Lisboa,

Portugal)

Manuela Selores (Porto, Portugal)

Margarida Apetato (Lisboa, Portugal)

Omar Lupi (Rio de Janeiro, Brazil)

Oscar Tellechea (Coimbra, Portugal)

Oswaldo Correia (Porto, Portugal)

Paulo Filipe (Lisboa, Portugal)

Rui Tavares-Bello (Lisboa, Portugal)

Sofia Magina (Porto, Portugal)

Wolf-Henning Boehncke (Frankfurt, Germany)

### Editores anteriores / Previous Editors:

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

### Propriedade / Property:

Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia

### Continuação de / Formerly:

Trabalhos da Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia

### Administração e Secretariado / Administration and Secretariat:

Serviço de Dermatologia, Hospital Santo António dos Capuchos  
Alameda Santo António dos Capuchos,  
1166-050 Lisboa, Portugal  
Telef +351 21 313 64 97 / 63 00  
FAX +351 21 315 57 65 / 56 22 08

### Tiragem / Edition:

1400 Exemplares - Distribuição gratuita aos sócios

### Composição e Impressão / Composition and Printing:

Sublinhado

Publicações e Publicidade Unipessoal geral@sublinhado.com

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

### Periodicidade / Periodicity:

Trimestral / Quarterly (Mar,Jun,Set,Dez)

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

A Revista da Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia está em concordância com as diretrizes internacionais de edição médica e está incluída, desde 2012, na lista de "Journals Following the ICMJE Recommendations" (<http://icmje.org/journals-following-the-icmje-recommendations/>) e, desde 2013, na lista de revistas que seguem as recomendações da STROBE nas Instruções aos Autores.

Journal of the Portuguese Society of Dermatology and Venereology follows the international recommendations of medical editing and is included, since 2012, in the list of "Journals Following the ICMJE Recommendations" (<http://icmje.org/journals-following-the-icmje-recommendations/>) and, since 2013, in the list of journals that refer to the STROBE Statement in their Instructions for Authors (<http://www.strobe-statement.org/index.php?id=strobe-endorsement>).

# SOCIEDADE PORTUGUESA DE DERMATOLOGIA E VENEREOLOGIA

## PRESIDENTES HONORÁRIOS

Aureliano da Fonseca

A. Poiares Baptista

## CORPOS GERENTES - BIÉNIO 2015-2016

### DIRECÇÃO

#### Presidente

António Augusto Guerra Massa

#### Vice-Presidente

Maria Isabel Gomes Martins Ruas Faro Viana

#### Secretário Geral

Pedro Alexandre Fernandes da Ponte

#### Tesoureiro

Alberto Joaquim Vieira Mota

#### Vogal

Maria Margarida Gonçalves

### MESA DA ASSEMBLEIA GERAL

#### Presidente

Lúis Miguel dos Santos Reis Soares de Almeida

#### Secretária

Bárbara Cristina Guerreiro Fernandes

#### Secretário

Pedro Nuno dos Santos Serrano

### CONSELHO FISCAL

#### Presidente

António Miguel Peres Correia

#### Vogal

M<sup>a</sup> Celeste da Costa Sanches Galvão Brito

#### Vogal

Ana Maria Macedo Ferreira

## Âmbitos e Objectivos

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.

## Aims & Scope

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.<sup>o</sup> 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.

**Capa:** "Doença de Darier Comedónica". **Proveniência:** Tiago Mestre e cols., Serviço de Dermatologia e Venereologia do Hospital de Curry Cabral – Centro Hospitalar de Lisboa Central.

# Normas de Publicação/ Instruções aos Autores

A Revista da Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia é o órgão oficial da Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia e publica artigos com arbitragem científica cobrindo todos os temas da Dermatologia e da Venereologia, ou com eles 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 <http://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.

A forma de avaliação é a revisão por pares cega (*single-blinded*).

## **Liberdade Editorial**

É responsabilidade Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia destituir editores, e estabelecer um contrato com os editores, no momento da sua nomeação, no qual estejam claramente descritos seus direitos e deveres, autoridade, os termos gerais da nomeação e os mecanismos de resolução de conflitos. O desempenho do editor é avaliado por meio de indicadores mutuamente acordados.

A Rev Soc Port Dermatol Venereol adota a definição de liberdade editorial do ICMJE descrita pela World Association of Medical Editors, que afirma que o editor-chefe assume completa autoridade sobre o conteúdo editorial da revista como um todo e sobre a publicação do seu conteúdo. A Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia enquanto proprietária da Rev Soc Port Dermatol Venereol não interfere no processo de avaliação, seleção, programação ou edição de qualquer manuscrito, tanto directamente quanto pela manutenção de um ambiente que possa influenciar fortemente as decisões. O editor baseia as decisões editoriais na validade do trabalho e sua importância para os leitores Rev Soc Port Dermatol Venereol, e não nas implicações comerciais que possam trazer para a revista, e tem liberdade para expressar visões críticas, mas responsáveis, sobre todos os aspectos da medicina sem medo de represálias.

## **Exclusividade**

A Rev Soc Port Dermatol Venereol não considera material que já foi publicado (excepto resumos apresentados em conferências) ou que se encontra a aguardar publicação.

## **Autoria**

Como referido nos Requirements ICMJE, a autoria requer uma contribuição substancial para o manuscrito, sendo necessário especificar, em carta de apresentação, o contributo de cada autor para o trabalho. Declaração das contribuições individuais assinada por cada autor (modelo <http://www.icmje.org/conflicts-of-interest/>)

Autores são aqueles que:

- 1) Têm uma contribuição intelectual substancial, directa, no desenho e elaboração do artigo,
- 2) Participam na análise e interpretação dos dados;
- 3) Participam na redacção do manuscrito, revisão de versões e revisão crítica do conteúdo; aprovação da versão final;
- 4) Concordam que são responsáveis pela exactidão e integridade de todo o trabalho.

Além de ser responsável pelas partes do trabalho que tenha feito, um autor deve ser capaz de identificar quais dos co-autores foram responsáveis pelas outras partes específicas do trabalho.

A obtenção de financiamento, a recolha de dados ou a supervisão geral do grupo de trabalho, por si só, não justificam a autoria.

Todos aqueles designados como autores devem cumprir os quatro critérios para autoria, e todos aqueles que cumprem os quatro critérios devem ser identificados como autores. Os colaboradores que não cumprem os quatro critérios para autoria mas que tenham contribuído para o estudo ou manuscrito, deverão ser reconhecidos na secção de Agradecimentos, especificando o seu contributo.

O autor correspondente deverá obter permissão por escrito de todos aqueles que forem mencionados nos agradecimentos.

Na submissão de um artigo, os autores devem juntar:

- 1) Carta de apresentação, redigida e assinada pelo autor correspondente, onde deve explicar porque o manuscrito interessa à RSPDV e deve ser publicado, onde deve constar que o artigo é original, que só foi submetido aquela revista e que não foi anteriormente publicado e que cumpre as instruções aos autores; que o trabalho está em conformidade com os princípios éticos e legais (cumprir as recomendações da World Medical Association Declaration of Helsinki foi avaliado e aprovado por comissão de ética, se estudo original); e quais as fontes de financiamento.
- 2) Declaração de responsabilidade autoral, redigida e assinada individualmente por cada um dos autores do trabalho, e em que cada um deve declarar que cumpre critérios de autoria e especifica a sua contribuição para o trabalho; que está de acordo com o conteúdo do artigo; se existem e quais são os conflitos de interesse; e a cedência dos direitos autorais e autorização da publicação do trabalho. Apesar de os editores e revisores desenvolverem esforços para assegurar a qualidade técnica e científica dos manuscritos, a responsabilidade final do conteúdo (nomeadamente o rigor e a precisão das observações, assim como as opiniões expressas) é da exclusiva responsabilidade dos autores, aos quais pertence a propriedade intelectual dos artigos.
- 3) Declaração de Conflitos de Interesse. Para tal devem descarregar o documento "ICMJE Form for Disclosure of Potential Conflicts of Interest" disponível em: <http://www.icmje.org/conflicts-of-interest/>

## **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**

Deve ser também obtido consentimento informado relativamente a cada indivíduo presente em fotografias, vídeos descrições detalhadas ou em radiografias ou ecografias, mesmo após tentativa de ocultar a respectiva identidade. Nomes, iniciais ou outras formas de identificação devem ser removidos das fotografias ou outras imagens.

Devem ser omitidos dados pessoais, como profissão ou residência, excepto quando sejam epidemiologicamente relevantes para o trabalho. Contudo, não serão aceites alterações de quaisquer dados

Estes formulários devem ser submetidos com o manuscrito.

Os autores devem assegurar que o estudo que deu origem ao artigo que submetem para publicação está em conformidade com os princípios éticos e legais, quer no decurso da investigação quer na publicação, nomeadamente com as recomendações da World Medical Association Declaration of Helsinki, revistas em Outubro de 2013 e disponível em <http://www.wma.net/en/20activities/10ethics/10helsinki/>, e as Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly work in Medical Journals. – Elaborada pelo International Committee of Medical Journals – ICMJE, revista em 2014, disponível em <http://www.icmje.org/recommendations> e do Committee on Publication Ethics (COPE) (<http://publicationethics.org/resources/guidelines>).

Quando num trabalho submetido à Rev Soc Port Dermatol Venereol se descrevem experiências realizadas em humanos deve especificar-se que aos participantes foi explicado de forma completa a natureza, objectivos e procedimentos do estudo e que se obteve o consentimento. Esta informação deve constar do texto do artigo. Qualquer suspeita de má conduta será investigada e denunciada.

Os manuscritos submetidos devem respeitar as exigências para submissão de manuscritos a revistas biomédicas

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) (<http://www.councilscienceeditors.org/i4a/pages/index.cfm?pageid=3331>).

## **Copyright / Direitos Autorais**

Quando o artigo é aceite para publicação é mandatário 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 baseadas 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 peiros 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:

- a) Aceites sem alterações;

# Normas de Publicação/ Instruções aos Autores

- b) Aceites após modificações propostas pelos consultores científicos;  
c) 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.

## Antes de Começar o Estudo

A Rev Soc Port Dermatol Venereol recomenda as linhas orientadoras para publicação da EQUATOR network (<http://www.equator-network.org>), nomeada-mente as declarações CONSORT e suas extensões (estudos aleatorizados, <http://www.consort-statement.org/>), STROBE (estudos observacionais como estudos de coortes, caso-controlo, transversais, <http://www.strobe-statement.org/>), STARD (estudos de precisão diagnóstica, <http://www.stard-statement.org/>), PRISMA (revisões sistemáticas e meta-análises, <http://www.prisma-statement.org/>), SQUIRE (estudos de melhoria de qualidade, <http://www.squire-statement.org/>) e CARE (casos clínicos, <http://www.care-statement.org/>).

O relato de aspectos estatísticos dos estudos deve estar de acordo com o Statistical Analyses and Methods in the Published Literature (SAMPL Guidelines, <http://www.equator-network.org/2013/02/11/sampl-guidelines-for-statistical-reporting/>).

## 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 submetidos em <http://revista.spdv.com/pt/>

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 2,5 cm, 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 cumprimento às normas que regem os direitos de autor.

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
- a) Título (sem autores)
- b) 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.
- c) 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](http://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.

**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 Dermatoscopia:** são artigos originais, curtos, referentes a estas áreas da especialidade e de interesse particular para a dermatologia.

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 (raraidade, 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 evitado 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 as mais actuais e classificadas e numeradas por ordem de entrada no texto. Devem ser identificadas no texto com algarismos árabes. Exemplo: "Dimethylfumarate has also been as a systemic therapeutic option in moderate to severe psoriasis since 1994<sup>13</sup> and in multiple sclerosis.<sup>14</sup>

As abreviaturas usadas na nomeação das revistas devem ser as utilizadas pelo Index Medicus Journal Abbreviations (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals>)

### 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:

Apellido Iniciais do(s) Autor(es). Título do artigo. Título da revistas [abreviado]. Ano de publicação;Volume: 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;63:85-8.

#### 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 thiorodexin-1 expression in dendritic cells: relevance of different signalling pathways. Arch Dermatol Res. 2010 ;302:271-82.

### 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. Photodermatology. Oxford: Blackwell Scientific; 1995. p.231-45.

### 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. 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. Monografia da Internet

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

#### 3. 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/>.

# Normas de Publicação/ Instruções aos Autores

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 numeradas 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 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 (Tabela 1).

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

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

Exemplo: Fig 1, Fig 2, Tabela 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 (abreviaturas, 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.

Nesta fase, os Autores não podem fazer qualquer modificação de fundo ao artigo, para além das correções de erros tipográficos e/ou ortográficos de pequenos erros.

O não respeito pelo prazo proposto desobriga a Rev Soc Port Dermatol Venereol de aceitar a revisão pelos autores, podendo a revisão ser efectuada exclusivamente pelos serviços da Rev Soc Port Dermatol Venereol.

**Errata e Retrações** – A Rev Soc Port Dermatol Venereol publica alterações, emendas ou retratações a um artigo anteriormente publicado, se, após a publicação, forem identificados erros ou omissões que influenciem a interpretação de dados ou informação. Alterações posteriores à publicação assumirão a forma de errata.

## **Autorizações**

Antes de submeter um manuscrito à Rev Soc Port Dermatol Venereol os autores devem ter em sua posse os seguintes documentos que poderão ser solicitados pelo corpo editorial:

- Consentimento informado de cada participante, se aplicável;
- Consentimento informado relativo a cada indivíduo presente em fotografias, mesmo após tentativa de ocultar a respectiva identidade;
- Autorização para reproduzir/utilizar material anteriormente publicado, para reproduzir ilustrações anteriormente publicadas;
- Declaração de aprovação das comissões de ética das instituições envolvidas, se aplicável.

**Nota final** – Para um mais completo esclarecimento sobre este assunto aconselha-se a leitura de Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals (ICMJE Recommendations), disponível em <http://www.ICMJE.org>

Normas revistas em Janeiro 2015

# Guidelines for Authors

## **Aims & Scope**

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 and originality.

The Journal of the Portuguese Society of Dermatology and Venereology (J Port Soc Dermatol Venereol) is a journal for dermatologists, other physicians involved in clinical dermatology, therapy of skin disorders, epidemiology of cutaneous and related diseases, scientists involved in the investigation of skin biology and skin pathophysiology and 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 J Port Soc Dermatol Venereol invites submissions under a broad scope of topics relevant to clinical and experimental dermatology and publishes original articles, continuing medical education, reviews, concise communications, case reports, letters and commentaries. The articles categories within the journal are: cutaneous biology; clinical and laboratory investigations; contact dermatitis & allergy; dermatological surgery & lasers; dermatopathology; epidemiology; health services research; pediatric dermatology; photobiology; and therapeutics.

All articles published since 2011 can now be accessed online.

Submitted manuscripts are subject to peer review (single-blinded peer review) to ensure that the journal only contains papers of the highest standard.

The journal publishes 4 issues per year.

All manuscripts submitted to J Port Soc Dermatol Venereol should be prepared in accordance with our instructions to authors, which reflect the latest ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors <http://www.icmje.org>) recommendations for the conduct, reporting, editing and publication of scholarly work in medical journals.

J Port Soc Dermatol Venereol follows COPE (the Committee on Publication Ethics), which provides a forum for publishers and Editors of scientific journals to discuss issues relating to the integrity of the work submitted to or published in their journals.

The editorial policy of the J Port Soc Dermatol Venereol incorporates in the review process and publication the CSE Editorial Policy Statements issued by the Council of Science Editors available at <http://www.councilscienceeditors.org/resource-library/editorial-policies/>

The J Port Soc Dermatol Venereol adheres to the guidelines on adequate data reporting that were established by The Enhancing the QUALITY and Transparency Of health Research (EQUATOR) network (<http://www.equator-network.org>).

J Port Soc Dermatol Venereol has specific instructions and guidelines for submitting articles. Please read and review them carefully.

Articles that are not submitted in accordance with our instructions and guidelines are more likely to be rejected.

## **Editorial Freedom**

The J Soc Port Dermatol Venereol is following the ICMJE definition of editorial freedom (which adopts the World Association of Medical Editors' definition of editorial freedom) which holds that editors-in-chief have full authority over the entire editorial content of their journal and the timing of publication of that content. The Port Soc Dermatol Venereol does

not interfere in the evaluation, selection, scheduling, or editing of individual articles either directly or by creating an environment that strongly influences decisions. The Editor-in-chief takes editorial decisions based on the validity of the work and its importance to the journal readers, not on the commercial implications for the journal, and is free to express critical but responsible views about all aspects of medicine without fear of retribution

The Editor-in-chief has the final word in decisions about advertisements or sponsored content, including supplements.

The J Soc Port Dermatol Venereol has an independent editorial advisory board to help the editor-in-chief establish and maintain editorial policy.

## **Exclusivity**

The J Soc Port Dermatol Venereol does not consider material that has been published (except abstracts at conferences) or is waiting for publication.

## **Authorship**

The journal follows the authorship criteria of the "International Committee of Medical Journal Editors" (ICMJE). In order to be designated as an Author, there should be significant participation in the work, so that the Author must assume responsibility for its content and authorship credits. An Author is someone:

1. Having had a substantial and direct intellectual contribution on the design and preparation of the manuscript
2. Having participated in data analysis and interpretation
3. Having participated in the writing of the manuscript, making a revision of the drafts; critical content review or approval of the final version
4. Having acknowledged responsibility for the accuracy and integrity of the whole work.

Conditions 1, 2, 3 and 4 have to be met. Authorship requires a substantial contribution to the manuscript. It is required that the contribution of each Author to the work is specified in a form available at <http://www.icmje.org/conflicts-of-interest/>.

Being listed as an Author, while not meeting eligibility criteria is considered as a fraud. Everyone who has contributed to the manuscript, but who does not meet the authorship criteria, should be referred in the acknowledgements. Every Author (i.e. the Corresponding Author and each of the Authors) has to fill and sign the "Authorship Form" with the authorship responsibility (model at <http://www.icmje.org/conflicts-of-interest/>), criteria and contributions; conflicts of interest and sponsorship, including the Authors' copyright transfer. The Corresponding Author should be the intermediary, on behalf of all the co-authors, in all contacts with J Port Soc Dermatol Venereol during the whole process of submission and revision.

The Corresponding Author is responsible for ensuring that any potential conflict of interest is correctly referred. The Corresponding Author should also testify, on behalf of all the co-authors, the originality of the work and obtain the written authorization of each person mentioned in the section "Acknowledgments".

Contributors who meet fewer than all 4 of the above criteria for authorship should not be listed as authors, but they should be acknowledged. Examples of activities that alone (without other contributions) do not qualify a contributor for authorship are acquisition of funding; general supervision of a research group or general administrative support; and writing assistance, technical editing, language editing, and proofreading. Those whose contributions do not justify authorship may be acknowledged individually or together as a group under a

# Guidelines for Authors

single heading (e.g. "Clinical Investigators" or "Participating Investigators"), and their contributions should be specified (e.g., "served as scientific advisors," "critically reviewed the study proposal," "collected data," "provided and cared for study patients", "participated in writing or technical editing of the manuscript").

Because acknowledgment may imply endorsement by acknowledged individuals of a study's data and conclusions, the J Soc Port Dermatol Venereol requires that the corresponding author obtain written permission to be acknowledged from all acknowledged individuals.

In submitting an article, authors should join:

1) Cover letter, written and signed by the corresponding author, which must explain why the manuscript interest to J Port Soc Dermatol Venereol and shall be published, which shall state that the article is original, which was only submitted that journal and has not been previously published and that comply with the instructions for authors; that the work complies with the ethical and legal principles (fulfill the recommendations of the World Medical Association Declaration of Helsinki was approved by the ethics committee, if the original study); and what sources of funding.

2) Statement of authorial responsibility, drafted and signed individually by each of the authors, and that each should declare that meets authorship criteria and specifies its contribution to the work; which is in agreement with the contents of the article; if they exist and what are the conflicts of interest; and the transfer of copyright and authorizing the publication of the work.

Although the editors and reviewers make efforts to provide technical and scientific quality of the manuscripts, the ultimate responsibility of the content (including accuracy and precision of the observations, as well as the opinions expressed) is the sole responsibility of the authors of which was the intellectual property of the articles.

3) Statement Conflict of Interest using "ICMJE Form for Disclosure of Potential Conflicts of Interest" available at: <http://www.icmje.org/conflicts-of-interest/>.

## Language

Manuscripts should be written in Portuguese or in English. Titles and abstracts must always be written in Portuguese and in English.

## Conflicts of Interest and Ethics Approval

The content accuracy, as well as the opinions expressed are an exclusive responsibility of the Authors. The Authors must declare every potential conflict of interest. The Authors must declare all financial and personal relations that may bias the work. In order to prevent any ambiguity, the Authors must explicitly declare if there are or there are not any conflicts of interest. This information should not influence the editorial decision but, before submitting the manuscript, the Authors must guarantee any necessary authorization for the publication of the submitted material. If in doubt about the meaning of a relevant financial or personal interest, the Authors should contact the Editor-in-chief.

For all human research, authors must ensure that studies are in accordance with the amended Declaration of Helsinki. Authors should indicate in their manuscripts that they have obtained informed consent from patients for the procedure/treatment and for their medical data to be used in a study.

Local institutional review boards or independent ethics committees approved the protocol, and written informed consent was obtained from all patients.

The name of the committee and the approval number should follow this statement in the Methods section.

When reporting research involving human data, authors should indicate whether the procedures followed have been assessed by the responsible review committee (institutional and national), or if no formal ethics committee is available, were in accordance with the Helsinki Declaration as revised in 2013. If doubt exists whether the research was conducted in accordance with the Helsinki Declaration, the authors must explain the rationale for their approach and demonstrate that the institutional review body explicitly approved the doubtful aspects of the study. Approval by a responsible review committee does not preclude editors from forming their own judgment whether the conduct of the research was appropriate.

Patients have a right to privacy that should not be violated without informed consent. Identifying information, including names, initials, or hospital numbers, should not be published in written descriptions, photographs, or pedigrees unless the information is essential for scientific purposes and the patient (or parent or guardian) gives written informed consent for publication. Informed consent for this purpose requires that an identifiable patient be shown the manuscript to be published. Authors should disclose to these patients whether any potential identifiable material might be available via the Internet as well as in print after publication. Patient consent should be written and archived with the journal, the authors, or both, as dictated by local regulations or laws. Applicable laws vary from locale to locale, and journals should establish their own policies with legal guidance. Since a journal that archives the consent will be aware of patient identity, some journals may decide that patient confidentiality is better guarded by having the author archive the consent and instead providing the journal with a written statement that attests that they have received and archived written patient consent.

Nonessential identifying details should be omitted. Informed consent should be obtained if there is any doubt that anonymity can be maintained. For example, masking the eye region in photographs of patients is inadequate protection of anonymity. If identifying characteristics are de-identified, authors should provide assurance, and editors should so note that such changes do not distort scientific meaning.

The requirement for informed consent should be included in the journal's instructions for authors. When informed consent has been obtained, it should be indicated in the published article.

When reporting experiments on animals, authors should indicate whether institutional and national standards for the care and use of laboratory animals were followed. Further guidance on animal research ethics is available from the International Association of Veterinary Editors' Consensus Author Guidelines on Animal Ethics and Welfare.

## Copyright

When the article is accepted for publication is mandatory the submission of a scanned document, signed by all authors, with the sharing of copyright between authors and 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 Corresponding Author will be notified by email regarding the reception of the manuscript and any editorial decision. All submitted manuscripts are initially reviewed by the editor of J Soc Port Dermatol Venereol. The manuscripts will be assessed under the following criteria: originality, relevance, clarity, appropriate study method, valid data, adequate and data supported conclusions, importance, meaningful and scientific contribution to a specific J Soc Port Dermatol Venereol.

Reviewers should declare their conflicts of interest and recuse themselves from the peer-review process if a conflict exists.

The manuscript should not have been published, in whole or in part, nor submitted for publication elsewhere. The J Soc Port Dermatol Venereol follows a strict single blind peer-review process. Experts in the relevant area of the manuscript will be requested to draw their comments, including acceptance suggestion, conditioned acceptance to minor or important modifications, or rejection. In this assessment process, the manuscript may be:

- Accepted without any modifications;
- Accepted after minor modifications suggested by the scientific advisors;
- Suggest re-submission after extended reviewing
- Rejected.

The following schedule is established in this process: After receiving the manuscript, the Editor-in-Chief, or one of the Associate Editors will send the manuscript to at least two reviewers, assuming that it meets publication rules and editorial policy.

It may be rejected at this stage, without being sent to reviewers.

When receiving the acceptance communication, the Authors should immediately email the copyright transfer form found at the site of J Soc Port Dermatol Venereol, completed and signed by all Authors.

The reviewer will be asked to answer the Editor in a maximum of six to eight weeks, stating his comments on the manuscript under revision, including his suggestion regarding the acceptance or rejection of the work. Within a period of two weeks, the Editorial Council will take a decision which may entail acceptance with no further modifications, may include reviewers comments so the Authors may proceed according to what is indicated or may indicate manuscript rejection. Authors will have a period of 20 days to submit a new written version of the manuscript, addressing the modifications suggested by the reviewers and by the Editorial Council. When any modification is proposed, the Authors should email the Editor, in a maximal period of twenty days, with all the requested answers in addition to a written version of the manuscript with the inserted modifications in a different colour.

The Editor-in-Chief will have a period of 15 days to reach a decision about the new version: rejecting or accepting the manuscript in its new version or submitting to one or more external reviewers whose opinion may or may not meet the first revision.

In case the manuscript has to be re-sent for an external revision, the experts will have a period of four weeks to send their comments and their suggestion regarding the acceptance or rejection for publication.

According to the suggestions of the reviewers, the Editor-in-Chief may accept the manuscript in this new version, may reject or ask for modifications once again. In the latter case, the Authors shall have a period of one month to submit a reviewed version, which may, in case the Editor-in-chief so determines, be subjected to another revision process by external experts.

In case of being accepted, in any of the referred stages, the decision will be sent to the Corresponding Author. In a period of less than one month, the Editorial Council will send the manuscript for revision by the Authors with the final format, not including citation details. The Authors will have a period of five days for the text revision and to communicate any typographical error. At this stage, the Authors are not allowed to do any relevant modification, beyond any corrections of minor typographical and/or spelling mistakes. Data changes in graphs, tables or text, etc., are not allowed.

After the Authors provide an answer, or if there has been no answer, the manuscript is considered completed, after the above-mentioned five day period.

At the revision stage of proofreading, any relevant change in the manuscript will not be accepted and may mean further rejection by decision of the Editor-in-Chief. Any transcription of images, tables or charts from other publications must meet prior authorization by the original authors, meeting copyright rules.

The editor will be responsible for maintaining quality, ethics, relevance and the up-to-date content of the journal. Upon manuscript submission, confidentiality will be ensured by the editors and by all persons involved in peer-review.

The reviewers advise and formulate recommendations; the editor is responsible for the final decision. The Editor-in-Chief has full editorial independence. All peer-review elements should act according to the highest ethical patterns.

## Preparation of Manuscripts

### Before you begin the Study

The J Soc Port Dermatol Venereol recommends the guidelines for publication of the EQUATOR network (<http://www.equator-network.org>), including the CONSORT statement

# Guidelines for Authors

and its extensions (randomized, <http://www.consort-statement.org/>), STROBE (observational studies and cohort studies, case-control, <http://www.strobe-statement.org/>), STARD (diagnostic accuracy studies, <http://www.stard-statement.org/>), PRISMA (systematic reviews and meta-analyses, <http://www.prisma-statement.org/>), SQUIRE (quality improvement studies, <http://www.squire-statement.org/>) and CARE (clinical cases, <http://www.care-statement.org/>).

The reporting of statistical aspects of the studies must be in accordance with the Statistical Analysis and Methods in the Published Literature (SAMPL Guidelines, <http://www.equator-network.org/2013/02/11/sampl-guidelines-for-statistical-reporting/>).

All manuscripts that are not in accordance with the following instructions can be rejected or sent for changes before being reviewed by the editorial board.

The manuscript must be submitted online through "Online Submissions" at <http://revista.spdv.com.pt/>

## Cover Letter

The corresponding author must provide a Cover Letter indicating that all authors acknowledge their familiarity with these Instructions and agree to the contents of the submitted paper. Conflict of Interest information must also be provided.

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

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.

## Title Page (Page 1)

- Article Title in English and in Portuguese – Article's title shall be short, clear and straightforward. When needed, a subtitle may be used.
- First name, middle initial and last name of each author, with their highest academic degree (M.D., Ph.D., etc.), academic rank (Professor, Associate Professor, etc.) and institutional affiliations.
- Disclosure of funding received for the work from any organizations. Provide both the name and location of each funding agency/source.
- Name, mailing address, phone and fax numbers, and e-mail address of the corresponding author.
- An Abbreviated Title (running head) that states the essence of the article (< 50 characters).

## Second Page

- Title
- Abstract in English and in Portuguese

The abstract of Original Articles should contain four labeled paragraphs: Introduction, Material and Methods, Results, Discussion and Conclusions.

The abstract of Original Articles should not exceed 250 words - will be structured.

Review Articles, and Continuing Medical Education require a structured abstract up to 350 words.

Case Reports require an unstructured, one or two paragraph summary of the key points of the article. Case Reports up to 150 words abstract.

- Three to ten keywords should be included under the heading Keywords in Portuguese and in English. They should be in alphabetical order and must be classified according to MESH keywords ([www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html](http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html)). Please do not simply list words you think are keywords.

## 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 this two specialties with interest to dermatology. The text should not exceed 1.1000 words, excluding illustrations and references. A maximum of two Tables/Figures and 15 bibliographic references is permitted.

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

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).

## Units of Measurement

Measurements of length, height, weight, and volume should be reported in metric units (meter, kilogram, or liter) or their decimal multiples.

All measurements must comply with the International System of Units (SI). Temperatures should be in degrees Celsius. Blood pressures should be in millimeters of mercury.

## Abbreviations and Symbols

Use only standard abbreviations; use of nonstandard abbreviations can be confusing to readers. Avoid abbreviations in the title of the manuscript. The spelled-out abbreviation followed by the abbreviation in parenthesis should be used on first mention unless the abbreviation is a standard unit of measurement.

## 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

Authors are responsible for the accuracy and completeness of citations. Number references consecutively in the order in which they are first mentioned in the text. Identify references in the text, tables and legends using superscripted Arabic numerals that are placed after the punctuation. References cited only in tables or in legends to figures should be numbered in accordance with the sequence established by the first identification in the text of the particular table or illustration

The full citations must be listed in numerical order at the end of the text.

Use the Vancouver reference system as adopted by the US National Library of Medicine ensuring that all journal titles conform to National Library of Medicine approved abbreviations (see <http://www.nlm.nih.gov/tsd/serials/lji.html>).

Include only references accessible to all readers. Articles published without peer review, or unpublished observations and personal communications should not be used as references, although references to communications may be inserted (in parentheses) in the text.

Manuscripts in preparation or submitted for publication are never acceptable as references. If you cite accepted manuscripts "In Press" as references, mark them as "In Press".

## Notes:

Not indicate month of publication.

In references with 6 or less all Authors should be named. In references with 7 or more authors should be named the first 6 followed by "et al."

Following are some examples of how to include the various types of references.

## Examples:

### Journal Article:

Name(s) and initials of author(s). Article title. Journal name Year; Volume: 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, Gonçalves M, Figueiredo A. Photoallergic contact dermatitis from benzydamine presenting mainly as lip dermatitis. *Contact Dermatitis*. 2010;63:85-8.

#### 2. More than 6 authors

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

### 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. p.231-45.

### Dissertation

Borkowski MM. Infant sleep and feeding: a telephone survey of Hispanic Americans [dissertation]. Mount Pleasant: 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

# Guidelines for Authors

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. Biostatistics: 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 should be numbered consecutively according to the order in which they have been cited in the text. If a figure has been published previously, acknowledge the original source and submit written permission from the copyright holder to reproduce it. Permission is required irrespective of authorship or publisher except for documents in the public domain.

Figures require a Legend. In the manuscript, legends for illustrations should be on a separate page, with Arabic numerals corresponding to the illustrations. When symbols, arrows, numbers, or letters are used to identify parts of the illustrations, identify and explain each one clearly in the legend.

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

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

## **Style and Usage**

J Port Soc Dermatol Venereol follows the American Medical Association Manual of Style (10th ed.) in matters of editorial style and usage. All accepted manuscripts are subject to copyediting for conciseness, clarity, grammar, spelling, and J Port Soc Dermatol Venereol style. The corresponding author will receive page proofs to review before publication. If requests for changes are made after the authors have returned corrected proofs. Care should be exercised in this stage of review so as to avoid publication of errata or retractions.

## **Plagiarism**

The Editors of J Port Soc Dermatol Venereol reserve the right to use plagiarism detection software on any submitted material.

## **Proofs**

If the Authors do not state otherwise proofs will be a responsibility of the Editorial Board. In this case they should be made within the period specified by the Editorial Board, depending on the needs of the journal editorial. The authors will receive proofs for publication in PDF format for correction and these should be corrected and returned to the publisher by email within 48 hours receipt.

## **Corrections**

J Port Soc Dermatol Venereol publishes amendments or retractions to an article previously published. After publication, further changes can only be made in the form of an erratum.

If the errors are noted in an article published in an issue, and these require publication of a correction, the corrections will appear on a numbered page and be listed in the Table of Contents.

## **Retractions**

The reviewers and the editors initially assume that authors are reporting work based on honest observations. However, if substantial doubt arises about the honesty or integrity of work, either submitted or published, the editor will inform the authors of the concern, seek clarification, and pursue the issue with the author's sponsoring body and/or employing authority. Consequently, if the sponsoring body and/or employers find a published paper to be fraudulent, the journal will print a retraction. If, however, this method of investigation does not result in a satisfactory conclusion, the editor may choose to conduct his or her own investigation, and may choose to publish an expression of concern about the aspects of the conduct or integrity of the work. The validity of previous work by the author of a fraudulent paper cannot be assumed. Editors may ask the author's institution to assure them of the validity of earlier work published in their journal or to retract it. If this is not done, editors may choose to publish an announcement expressing concern that the validity of previously published work is uncertain.

## **Commitments**

Before submitting a manuscript to J Soc Port Dermatol Venereol authors should have in his possession the following documents may be requested by the editorial staff:

- Informed consent of each participant, if applicable;
- Informed consent for each individual present in photographs, even after trying to hide their identity;
- Authorization to play / use previously published material, to reproduce previously published illustrations;
- Declaration of approval of the ethics committees of the institutions involved, if applicable.

Final Note: For a fuller clarification of this matter, a reading of the Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals (ICMJE Recommendations), available in <http://www.ICMJE.org>

*Revised Instructions in January 2015*

## EDITORIAL

### **O Futuro da Dermatologia**

*Rui Tavares-Bello* ..... 329

## EDUCAÇÃO MÉDICA CONTÍNUA

### **Porfírias Cutâneas em Idade Pediátrica**

*Andreia Guerreiro, Cristina Amaro* ..... 333

## ARTIGOS DE REVISÃO

### **Nanotecnologia em Dermatologia - Potenciais Utilizações**

*Artur Sousa Basto* ..... 343

### **Ésteres de Ácido Fumárico - Uma Opção Terapêutica na Psoríase em Placas**

*Leonor Lopes, Ana Isabel Gouveia, Paulo Leal Filipe* ..... 353

## ARTIGO ORIGINAL

### **Balanite de Zoon - Revisão de 23 Casos**

*Maria Mendonça Sanches, Luís Soares-de-Almeida, João Borges-Costa* ..... 359

## GRUPO PARA O ESTUDO E INVESTIGAÇÃO DAS DOENÇAS SEXUALMENTE TRANSMISSÍVEIS (GEIDST)

### **Úlceras Genitais Provocadas pelo Citomegalovírus**

*Ana Marcos-Pinto, João Borges-Costa* ..... 363

## GRUPO PORTUGUÊS PARA O ESTUDO DAS DERMITES DE CONTACTO

### **Provas Epicutâneas sob Imunossupressão Sistémica – Contra-indicação Absoluta?**

*Ana Brasileiro, Sara Campos, Ana Fidalgo, Lurdes Lobo* ..... 369

## CASOS CLÍNICOS

### **Hemocromatose Hereditária do tipo 1 e Porfíria Cutânea Tarda em Doente Heterozigoto Composto para as Mutações C282Y e H63D**

*Tiago Mestre, Ana Rodrigues, Jorge Cardoso* ..... 379

### **Pityriasis Lichenoides - Relato de 2 Casos que evidenciam o Variado Espectro de Apresentação desta Rara Doença**

*Alexandre Sabino Sisnando, Bárbara Agonio, Laryssa Madeira, Fabio Francesconi* ..... 383

### **Doença de Darier Comedónica**

*Tiago Mestre, F. Assis Pacheco, António Lázaro, Jorge Cardoso* ..... 389

### **Eritema Multiforme Major associado à Sertralina**

*Sandrina Carvalho, Madalena Sanches, Glória Cunha Velho, Rosário Alves, Manuela Selores* ..... 393

## CARTA AO EDITOR

### **Foliculite Eosinofílica tratada com Imunoglobulina Humana Poliespecífica em Contexto de Neoplasia Hematológica**

*Diogo Matos, Hugo Barreiros, Ricardo Coelho, Henriqueta Cunha, Elvira Bártolo, Fernanda Vargas* ..... 397



## EDITORIAL

### **The Future of Dermatology**

*Rui Tavares-Bello* ..... 329

## CONTINUOUS MEDICAL EDUCATION

### **Cutaneous Porphyrrias in Pediatrics**

*Andreia Guerreiro, Cristina Amaro* ..... 333

## REVIEW ARTICLES

### **Nanotechnology in Dermatology - Potential Applications**

*Artur Sousa Basto* ..... 343

### **Fumaric Acid Esters - A Therapeutic Option in Psoriasis**

*Leonor Lopes, Ana Isabel Gouveia, Paulo Leal Filipe* ..... 353

## ORIGINAL ARTICLE

### **Balanitis of Zoon - A Review of 23 Cases**

*Maria Mendonça Sanches, Luís Soares-de-Almeida, João Borges-Costa* ..... 359

## GROUP FOR THE STUDY AND INVESTIGATION OF SEXUALLY TRANSMITTED DISEASES (GEIDST)

### **Genital Ulcers caused by Cytomegalovirus**

*Ana Marcos-Pinto, João Borges-Costa* ..... 363

## PORTUGUESE GROUP FOR THE STUDY OF CONTACT DERMATITIS

### **Patch Tests under Systemic Immunossuppression – An Absolute Contra-indication?**

*Ana Brasileiro, Sara Campos, Ana Fidalgo, Lurdes Lobo* ..... 369

## CASE REPORTS

### **Hereditary Hemochromatosis Type 1 presented as Porphyria Cutanea Tarda – Case Report of a Compound Heterozygote Patient for the Mutations C282Y and H63D**

*Tiago Mestre, Ana Rodrigues, Jorge Cardoso* ..... 379

### **Pityriasis Lichenoides - Report of 2 Cases showing the Wide Spectrum of Presentation of this Rare Disease**

*Alexandre Sabino Sisnando, Bárbara Agonio, Laryssa Madeira, Fabio Francesconi* ..... 383

### **Comedonal Darier's Disease**

*Tiago Mestre, F. Assis Pacheco, António Lázaro, Jorge Cardoso* ..... 389

### **Major Multiform Erythema with Sertraline**

*Sandrina Carvalho, Madalena Sanches, Glória Cunha Velho, Rosário Alves, Manuela Selores* ..... 393

## LETTER TO THE EDITOR

### **B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia-associated Eosinophilic Folliculitis Successfully Treated with Intravenous Immunoglobulin**

*Diogo Matos, Hugo Barreiros, Ricardo Coelho, Henriqueta Cunha, Elvira Bártolo, Fernanda Vargas* ..... 397

EFICÁCIA SUPERIOR<sup>1</sup>  
MENOR INCIDÊNCIA DE REACÇÕES ADVERSAS  
RELACIONADAS COM O TRATAMENTO<sup>1</sup>  
MAIOR SATISFAÇÃO POR PARTE DOS DOENTES<sup>1</sup>

NO COMBATE SEM TRÉGUAS  
À ROSÁCEA...

# A GALDERMA APRESENTA UM NOVO HERÓI

NOVO SOOLANTRA<sup>®</sup> (ivermectina) 10 mg/g, Creme  
RESULTADOS EFICAZES APENAS  
COM UMA APLICAÇÃO POR DIA<sup>1-3</sup>

Informações essenciais compatíveis com o Resumo das Características do Medicamento

**Nome do medicamento:** Soolantra 10 mg/g creme. **Composição qualitativa e quantitativa:** Um grama de creme contém 10 mg de ivermectina. Excipientes com efeito conhecido: Um grama de creme contém 35 mg de álcool cetílico, 25 mg de álcool estearílico, 2 mg de para-hidroxibenzoato de metilo (E218), 1 mg de para-hidroxibenzoato de propilo (E216) e 20 mg de propilenoglicol. **Forma farmacêutica:** Creme hidrofílico branco a ligeiramente amarelado. **Indicações terapêuticas:** Tratamento tópico de lesões inflamatórias da rosácea (pápulopustular) em adultos. **Posologia:** Uma aplicação por dia, durante um período até 4 meses. Soolantra deve ser utilizado diariamente durante o ciclo de tratamento. O ciclo de tratamento pode ser repetido. No caso de não haver melhoria após 3 meses, o tratamento deve ser descontinuado. **Populações especiais:** **Compromisso renal:** Não é necessário ajuste da dose; **Compromisso hepático:** Recomenda-se precaução em doentes com compromisso hepático grave; **População idosa:** Não é necessário ajuste da dose na população geriátrica; **População pediátrica:** A segurança e eficácia de Soolantra em crianças e adolescentes com menos de 18 anos não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis. **Modo de administração:** Apenas para uso cutâneo. Aplicação cutânea de uma pequena quantidade de medicamento do tamanho de uma ervilha em cada uma das cinco zonas da face: testa, queixo, nariz, cada bochecha. O medicamento deve ser aplicado numa camada fina, em toda a face evitando os olhos, lábios e mucosas. Soolantra deve ser aplicado apenas na face. As mãos devem ser lavadas após a aplicação do medicamento. Podem aplicar-se cosméticos depois de Soolantra ter secado.

**Contraindicações:** Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes. **Advertências e precauções especiais de utilização:** Soolantra não foi estudado em doentes com compromisso renal ou hepático. O medicamento contém: álcool cetílico e álcool estearílico que podem causar reacções cutâneas locais (por exemplo dermatite de contato); Para-hidroxibenzoato de metilo (E218) e para-hidroxibenzoato de propilo (E216) que podem causar reacções alérgicas (possivelmente retardadas). Propilenoglicol que pode causar irritação na pele. **Interações medicamentosas e outras formas de interação:** Não foram realizados estudos de interacção.

A utilização concomitante de Soolantra com outros medicamentos tópicos ou sistémicos para o tratamento da rosácea não foi estudada. Estudos in vitro demonstraram que a ivermectina é metabolizada principalmente pelo CYP3A4. Consequentemente, recomenda-se precaução na utilização concomitante de ivermectina com inibidores potentes do CYP3A4 pois o nível de exposição plasmático pode ser significativamente aumentado. **Efeitos indesejáveis:** As reacções adversas cuja notificação é mais frequente são sensação de ardor na pele, irritação cutânea, prurido e pele seca, ocorrendo todas em 1% ou menos dos doentes tratados com o medicamento nos estudos clínicos. Tipicamente são de gravidade ligeira a moderada e normalmente diminuem quando o tratamento é continuado.

**Regime de comparticipação:** 0% Titular da Autorização de Introdução no Mercado: Laboratorios Galderma SA – sucursal em Portugal, Rua Dr. António Loureiro Borges, n.º 7 - 6.º, Arquiparque – Miraflores, 1495-131 ALGÉS. Medicamento Sujeito a Receita Médica. Para mais informações contactar o titular da autorização de introdução no mercado.



**soolantra<sup>®</sup>**  
10 mg/g creme  
Ivermectina

**GALDERMA**

Laboratorios Galderma S. A. - Sucursal em Portugal  
R. Dr. António Loureiro Borges, n.º 7 - 6.º Andar, Arquiparque  
Miraflores - 1495-131 ALGÉS PORTUGAL  
Tel: +351 213 151 940 • Fax: +351 213 152 718  
site: www.galderma.pt  
galderma.portugal@galderma.com  
© Galderma, todos os direitos reservados.

**Referências:** 1. SOOLANTRA<sup>®</sup> Creme Resumo das Características do Medicamento. 2. Stein Gold L, Kircik L, Fowler J, et al; Efficacy and safety of ivermectin 1% cream in treatment of papulopustular rosacea: results of two randomized, double-blind, vehicle-controlled pivotal studies. *J Drugs Dermatol.* 2014;13(3):316-323. 3. Taieb A, Ortonne JP, Ruzicka T, et al; Ivermectin Phase III Study Group. Superiority of ivermectin 1% cream over metronidazole 0.75% cream in treating inflammatory lesions of rosacea: a randomized, investigator-blinded trial. *Brit J Dermatol.* 2015;172(4):1103-1110.

## O FUTURO DA DERMATOLOGIA

### THE FUTURE OF DERMATOLOGY

O presente que ora vivemos, fruto das incessantes e surpreendentes mudanças registadas nos planos social, financeiro, cultural e tecnológico, é fonte de preocupação para todos e justifica claramente um exercício de ponderação e análise sobre o nosso exercício profissional. Realizado individualmente, no remanso de cada consciência, é porém no plano colectivo, nos órgãos devidos (SPDV e Colégio da Especialidade da Ordem dos Médicos) que tal exercício assume a desejada e louvável dimensão da participação cívica. Nesse sentido, se deve entender a iniciativa de um painel de oradores ter abordado “O Futuro da Dermatologia” no decurso da Reunião da Primavera da SPDV do presente ano; com esse mesmo propósito, se deve compreender este editorial.

*“L’avenir est la projection du passé, conditionnée par le présent” (Georges Braque)*

#### O QUE ESPERAR DO FUTURO?

Primeiro, a **Nova Medicina**: será tecnológica, com recurso crescente a novas técnicas de genética molecular, imagiologia funcional e pesquisa translacional; verá uma expansão da Medicina Regenerativa; dará passos mais firmes na Medicina Personalizada (dimensões terapêutica, mas também preditiva na designada “Enhancement Medicine”); evoluirá no sentido de uma imparável hiperespecialização e consolidará de forma absoluta os recursos da era digital – Medicina Digital. No plano da análise metodológica, verificar-se-á o reforço da Medicina Baseada na Evidência, agora reforçada por poderosos “instrumentos informáticos da “era cognitiva”, alegadamente capazes de potenciar o exercício diagnóstico, a gestão da incerteza e a colheita relevante de dados. No domínio do exercício, a Nova Medicina será fortemente parametrizada, balizada por resultados contabilizáveis, sustentada em “patometria ou clinimetria” exaustivas e associada a complexas exigências administrativas e burocráticas.

Depois, o inevitável enquadramento social “macro”: A Nova Medicina será edificada no contexto do reconhecimento generalizado da insustentabilidade dos sistemas de saúde e da transferência crescente (entre nós) das responsabilidades do Estado para entidades privadas, público-privadas ou sector social, todas geridas de acordo com as *boas práticas de gestão* (privada). Neste domínio, expandir-se-ão as

*tecnoestruturas* da Administração e Gestão dos sistemas de saúde, com a valoração progressiva de parâmetros como a *gestão por objectivos, racionalização, optimização, indicadores, rankings, ratings, avaliação do custo-efectividade e fidelização*; multiplicar-se-ão os gabinetes de gestão e tratamento da informação com recurso progressivo a *charts, tendências, contabilidade criativa...*; a Academia envolver-se-á em pesquisas incidindo na *comparative effectiveness research* e os media farão amplo eco desses dados...

No âmbito mais estrito da Dermatologia, **que áreas poderão registar um incremento ou, pelo contrário, um retrocesso?**

No contexto mais global da hiperespecialização da Nova Medicina, verificar-se-á o aparecimento de novas disciplinas assentes na complexidade técnica ou na novidade tecnológica (Medicina Regenerativa, por exemplo); enquanto isso, as especialidades tradicionais adaptar-se-ão: as especialidades assentes em técnicas, mais dependentes da incorporação da *espuma* de novas técnicas ou conceitos e as especialidades de órgão, com a necessidade de reforçar o núcleo de conhecimentos básicos e menos *vulneráveis* às novidades.

Uma preocupação constante é a preservação das fronteiras da nossa área de estudo e de intervenção. As **ameaças de “usurpação”** ocorrem num contexto de uma *ambulatórioização* crescente da Especialidade, com um real *downsizing* do internamento hospitalar e conseqüente perda de áreas tradicionais da Especialidade como o *Intensivismo* e o *Internismo* dermatológicos (toxidermias graves, doenças de sistema com expressão dermatológica, infecções cutâneas graves, eritrodermias...) e uma perda de interesse, da nossa parte, por áreas tradicionais estruturantes da Dermatologia (dermatopatologia, micologia, alergologia cutânea, IST`s...). Têm como intérpretes profissionais não médicos de proveniência diversa ou mesmo Médicos de outras especialidades. Entre os não médicos, surpreende o número crescente de grupos profissionais que disputam a área cosmética recorrendo a técnicas cada vez mais invasivas perante o olhar complacente das entidades reguladoras e do Estado; entre os nossos Colegas, verifica-se a intrusão de especialidades generalistas no tratamento médico ou cirúrgico de entidades claramente dermatológicas. O panorama não é de molde a tranquilizar-nos neste domínio, já que se verifica à escala global uma crescente valoração dos designados

## Editorial

“non physician clinicians” no exercício autónomo diagnóstico e terapêutico, de múltiplas situações dermatológicas, classificada como genericamente positiva e merecendo mesmo a apreciação: “Nurse practitioners and Physician`s assistants can do the same job as physicians for a fraction of the cost” (Kayser Permanente, 2005). Uma outra ameaça decorre do investimento progressivo nas “equipas de saúde” em detrimento do exercício médico individual, personalizado: muitas vezes em vez de se obter a almejada potenciação funcional traduzida no “skill mix”, o que se verifica na realidade é uma perturbadora usurpação de tarefas e de competências - o designado “task shifting”, que compromete a eficiência do sistema e prejudica, em última análise, o doente.

### QUAL DEVERÁ SER A PREPARAÇÃO MAIS ADEQUADA DOS FUTUROS ESPECIALISTAS?

Na Nova Medicina, o **valor dos Médicos** está ameaçado: Verificar-se-á (já se verifica!) uma progressiva *proletarização*, traduzida num baixo estatuto remuneratório, na forte dependência das entidades pagadoras (estatuto de exclusividade crescentemente exigido, sem a necessária compensação) e no ocaso, por exaustão, do exercício da Medicina autónoma, dita de proximidade. Regista-se, por outro lado, uma redução real da *autoritas* do Médico nos domínios hierárquico, institucional, financeiro e administrativo (que não no da responsabilidade médico-legal!), de par com a sua anonimização, dado o ênfase crescente colocado na Equipa de Saúde e na Instituição. Pelo contrário, observa-se uma intrusão crescente de “economistas da saúde” na arena clínica, numa aparentemente incontornável metamorfose de uma cultura clínica para uma “cultura empresarial”.

Neste quadro que se desenha, importa reforçar e **consolidar as características identitárias da Especialidade**, isto é, aquilo que nos torna únicos e essenciais: um “core knowledge” reforçado do órgão Pele, um investimento efectivo no estudo das ciências básicas, no método dermatológico e no treino iconográfico diagnóstico. Por outro lado, apostar num ensino e treino para apoio às unidades mais relevantes da Nova Medicina, em particular as unidades de Transplantes, de Oncologia Médica, de Cuidados Intensivos, de Urgência, de Infecçologia e de Medicina Regenerativa. Tem-se também como desejável o investimento formativo nas áreas de Alergologia dermatológica, Fotodermatologia, Dermatopatologia e Imunodermatologia; na Cirurgia dermatológica, incluindo a cirurgia micrográfica de Moh`s; na Oncologia Médica e Cirúrgica; nas Toxidermias – domínios diagnóstico e terapêutico; na Dermatologia Cosmética, médica e procedimental; finalmente, em áreas de crescente importância como a Gerontologia dermatológica e a cicatrização/reparação cutânea, a Psicodermatologia e a Neurodermatologia.

No plano da formação mais global, importará habilitar

os futuros Especialistas: Inevitavelmente, com conhecimentos e treino de teledermatologia, de gestão do processo informático e administrativo, de codificação, de fármaco-economia e de patometria; Desejavelmente, com formação em Ética Médica, com conhecimentos básicos de Direito da Saúde e gestão e comunicação da informação *inter pares*, *mass media* e no seio da equipa de saúde (liderança).

**A Educação Médica Contínua Pós-Graduada** é também uma tarefa essencial. Note-se que a auto-regulação, definida como a capacidade que um corpo de profissionais tem de avaliar a qualidade do seu próprio trabalho é uma responsabilidade parte de um contrato social, assente no reconhecimento, por parte da sociedade, de que a profissão coloca os interesses de quem serve à frente dos seus próprios interesses e que apenas ela tem conhecimentos técnicos e capacidade para o fazer. Importa conseqüentemente, não malbaratar, por omissão, esta responsabilidade, este direito. Um modelo integrado e harmonioso de creditação deverá ser procurado, associando o Colégio da Especialidade da OM e a SPDV, potenciando e promovendo eventos e realizações *online*, bem como publicações nacionais e promovendo o treino adequado e de excelência.

### QUAL O MODELO REMUNERATÓRIO PARA OS DERMATOLOGISTAS?

Temos vindo a assistir ao fim do tradicional vínculo laboral sólido e remuneração fixa dos Médicos, substituído por um modelo remuneratório “à peça” e incentivos pecuniários “à produção”. Assistiremos no futuro à imposição da remuneração do acto médico, porém dependente do seu sucesso (“... O pagamento baseado no acto médico vai evoluir no sentido da avaliação dos resultados” - Ministro da Saúde, Dr. Paulo Macedo, Expresso, 17 de Maio de 2015). Tal constitui, importa afirmá-lo, uma radical mudança de paradigma do exercício médico, da tradicionalmente aceite “obrigação de meios” para uma nova “obrigação de resultado”. Daqui decorre o inevitável suscitar de questões insanáveis sobre a natureza do acto médico, a quota-parte das responsabilidades do doente, a qualidade da relação médico-doente, o enfoque da prioridade fiduciária, a ética do exercício profissional, a parametrização do “sucesso/insucesso” e os custos de uma medicina hiperdefensiva, entre outras ramificações e conseqüências que julgo estarem, levemente, a ser ignoradas ou subvalorizadas. Na mesma linha e neste momento se aceita, acriticamente, como inevitável o princípio do risco partilhado com a Indústria Farmacêutica no que concerne a comparticipação de medicamentos inovadores... Trata-se claramente de assuntos que devem suscitar discussão e merecer a nossa atenção e apreciação críticas, sempre na defesa do da coerência e harmonia do exercício profissional e no superior interesse do Doente.

### **APESAR DE TUDO....**

A Dermatologia é uma Especialidade extraordinariamente apelativa e cativante e os Dermatologistas são, entre a generalidade dos médicos, dos mais afortunados. Assim o confirmam estudos sobre o nível de satisfação e de realização, a taxa de *burn out* (uma das actuais mais significativas ameaças ao exercício médico) e da felicidade (*Medscape Physician Compensation Report*, 2011).

No entanto, como a *"Happiness is not merely a function of an individual's experience or an individual choice, but is also a property of groups of people"* (Fowler J, et al. *BMJ*, 3 Jan 2009, Vol 38) e os tempos que se avizinham são altamente desafiantes e de elevadíssima complexidade, importa, enquanto grupo profissional, criar uma cultura solidária, de defesa do nosso riquíssimo património ético e técnico-científico, enquanto Médicos e Dermatologistas.

Uma cultura que, defendendo o núcleo da nossa marca identitária como Dermatologistas, preserve os princípios

fundacionais do exercício médico, em particular a obrigação fiduciária face ao doente, a autonomia, a justiça e, sobretudo, o princípio do primado do bem-estar do Doente.

*"O Princípio do bem-estar do Doente inclui o conceito de que as forças de Mercado, as pressões da Sociedade e as exigências Administrativas não devem comprometer esse Princípio"*

Sem conflitos de interesse/*No conflict of interest*

### **Rui Tavares Bello**

*Assistente Hospitalar de Dermatologia e Venereologia/  
Consultant of Dermatology and Venereology  
Unidade de Dermatologia do Hospital dos Lusíadas,  
Lisboa, Portugal*



# Travocort®

Isoconazol + Difluocortolona



## QUANDO AS TRÊS ACÇÕES SE COMBINAM, O ALÍVIO APARECE.

Tripla acção no tratamento de dermatomicoses superficiais inflamadas.



### TRIPLA ACÇÃO COMPLETA



Nome do medicamento: Travocort 1 mg/g + 10 mg/g creme. Composição: Um grama da creme contém 1 mg de valerato de difluocortolona e 10 mg de nitrato de isoconazol. Forma farmacêutica: Creme. Indicações terapêuticas: Tratamento inicial ou temporário de micoses cutâneas superficiais que sejam acompanhadas de intensas manifestações inflamatórias ou eczematosas, por exemplo, nas mãos, nas zonas interdigitais dos pés e nas regiões inguinal e genital. Posologia e modo de administração: Travocort deverá ser aplicado duas vezes por dia sobre as áreas de pele afetada. Após a remissão das manifestações inflamatórias ou eczematosas, e o mais tardar após 2 semanas, o tratamento com Travocort deve ser finalizado, mantendo a terapêutica com um antifúngico sem corticosteroide. Isto aplica-se sobretudo na zona inguinal e genital. Contra-indicações: Processos tuberculosos ou sífilicos na área a tratar; doenças virais (por exemplo, varicela, herpes zoster), rosácea, dermatite perioral e reações cutâneas após a vacinação na área a tratar. Hipersensibilidade. Advertências: Em doenças de pele infetadas por bactérias, é necessária uma terapêutica específica, adicional. Travocort não deverá entrar em contacto com feridas abertas profundas, mucosas e olhos quando for aplicado na face. Tal como os corticoides sistémicos, pode também haver desenvolvimento de glaucoma pela utilização de corticoides locais. A aplicação extensiva de corticosteroides tópicos a áreas extensas do corpo ou por períodos de tempo prolongados, em particular sob oclusão, aumenta significativamente o risco de efeitos secundários. Em infeções dos espaços interdigitais, é aconselhável colocar entre os dedos uma gaze coberta com Travocort. Para evitar reinfeções, aconselha-se que a roupa de uso pessoal (toalhas de rosto e outras, roupa interior, etc. - de preferência em algodão) seja mudada diariamente e fervida. As medidas higiénicas regulares são essenciais para o sucesso do tratamento com Travocort. Na Tinha pedum (oé de atleta), o espaço entre os dedos deve ser cuidadosamente seco após lavagem, e as meias devem ser mudadas diariamente. Este medicamento contém álcool cetosteárilico. Pode causar reações cutâneas locais (por exemplo dermatite de contacto). Efeitos indesejáveis: Sintomas locais, tais como prurido, ardor, eritema ou vesiculação podem ocorrer em casos isolados sob tratamento com Travocort. As seguintes reações podem ocorrer quando forem aplicadas preparações tópicas contendo corticoides em extensas áreas do corpo (cerca de 10% ou mais) ou durante períodos de tempo prolongados (mais de 4 semanas): sintomas locais, como atrofia da pele, telangiectasia, estrias, alterações acneiformes da pele e efeitos sistémicos do corticoide devido a absorção. Tal como outros corticoides para aplicação tópica, podem ocorrer, em casos raros, os seguintes efeitos secundários: foliculite, hipertrofia, dermatite perioral, descoloração da pele, reações alérgicas cutâneas a qualquer um dos componentes da formulação. Não são de excluir efeitos secundários em recém-nascidos cujas mães foram submetidas a um tratamento prolongado ou sobre uma superfície corporal extensa durante a gravidez ou amamentação. Data da revisão do texto: 05/2012. Medicamento Sujeito a Receita Médica. Não comparticipado. Para mais informações deverá contactar o titular da autorização de introdução no mercado, Bayer S.A., Rua Quinta do Pinheiro, 5 | 2794-003 Carnaxide | Telef.: 214 164 202 | L.PT.CC.06.2014.0766.

# PORFIRIAS CUTÂNEAS EM IDADE PEDIÁTRICA

Andreia Guerreiro<sup>1</sup>, Cristina Amaro<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Interna do Internato Complementar de Pediatria Médica/Resident in Pediatrics, Serviço de Pediatria, Hospital Garcia de Orta, Almada, Portugal

<sup>2</sup> Assistente Hospitalar de Dermatologia e Venereologia/Consultant, Dermatology and Venereology, Serviço de Dermatovenereologia, Hospital de Curry Cabral – Centro Hospitalar de Lisboa Central, Lisboa, Portugal

**RESUMO** – As porfirias são um conjunto de doenças metabólicas raras que resultam, maioritariamente, de um defeito geneticamente programado das enzimas da biossíntese do grupo heme. As manifestações clínicas são muito variáveis, assim como a sua gravidade e prognóstico. A fotossensibilidade é característica das porfirias cutâneas. O diagnóstico diferencial pode ser difícil devido à inespecificidade dos sintomas e à sobreposição dos achados laboratoriais. O tratamento ainda é controverso, embora a evicção da exposição solar seja essencial. Neste artigo pretende-se realizar uma revisão teórica sobre as porfirias com manifestações cutâneas em idade pediátrica, enfatizando o diagnóstico e tratamento de cada subtipo.

**PALAVRAS-CHAVE** – Porfirias; Doenças da pele; Criança; Diagnóstico diferencial.

## CUTANEOUS PORPHYRIAS IN PEDIATRICS

**ABSTRACT** – The porphyrias are a group of rare metabolic disorders that result mostly from a genetically determined dysfunction of specific enzymes involved in the heme biosynthetic pathway. Clinical presentation is highly variable, as well as its severity and prognosis. The photosensitivity defines the cutaneous porphyrias. Differential diagnosis can be difficult due to uncharacteristic clinical symptoms and overlapping laboratory findings. The treatment is still controversial, although sun avoidance is essential. In this article, we intend to conduct a theoretical review of the porphyrias with cutaneous manifestations in children, emphasizing the diagnosis and treatment of each subtype.

**KEY-WORDS** – Diagnosis, Differential; Porphyrias; Child; 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.*

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

Recebido/Received - Março/March 2015; Aceite/Accepted – Abril/April 2015

### Correspondência:

Dr.ª Andreia Guerreiro  
Hospital Garcia de Orta E.P.E. - Avenida Torrado da Silva  
2801-951 Almada - Portugal  
Email: andreiascguerreiro@gmail.com

### 1. INTRODUÇÃO

O termo porfiria deriva do grego “porphýra” e significa pigmento roxo, tendo sido utilizado devido à coloração da urina dos doentes com porfiria aguda intermitente. As porfirias são um grupo de doenças metabólicas resultantes de défices enzimáticos na biossíntese do grupo heme.<sup>1</sup> Os genes que codificam essas enzimas foram identificados e várias mutações foram descritas. A diminuição da actividade enzimática resulta na superprodução de porfirinas e seus precursores,

quer na medula óssea no caso das porfirias eritropoiéticas, quer no fígado nas porfirias hepáticas. A acumulação de porfirinas e seus precursores é responsável pelas manifestações clínicas da porfiria.<sup>2</sup> A primeira descrição de porfiria cutânea foi realizada em 1889 por *Barend Stokvis* e, pouco tempo depois, em 1898 foi estabelecida a associação entre fotossensibilidade e excreção de porfirinas na urina. Os sintomas cutâneos são frequentes e incluem fotossensibilidade, sensação de queimadura, bolhas e cicatrizes.<sup>3</sup> A fotossensibilidade

## Educação Médica Contínua

ocorre em todos os tipos de porfiria excepto na porfiria por défice de ALA (ácido delta-aminolevulínico) desidratase (PAD) e na porfiria aguda intermitente (PAI). As porfirinas circulantes penetram na pele onde interagem com a energia luminosa, resultando em reacções de fototoxicidade. Portanto, as porfirias cutâneas são um grupo particular de doenças fotossensíveis causadas por agentes endógenos.

### 2. BIODÍNTESIS DO HEME

O heme faz parte da constituição de várias hemoproteínas, nomeadamente, a hemoglobina, mioglobina, enzimas respiratórias e enzimas citocromo p450. A biossíntese do grupo heme ocorre em todas as células nucleadas dotadas de mitocôndrias, mas sobretudo na medula óssea e no fígado.<sup>4</sup> A produção de hemoglobina na medula óssea é responsável por cerca de 85% da síntese diária de heme. Os restantes 15% são utilizados no fígado para a produção das enzimas citocromo p450.<sup>5</sup>

A biossíntese do heme é constituída por oito etapas enzimáticas que levam à conversão de glicina e succinil coenzima A em heme (Fig. 1). A primeira e as últimas três etapas enzimáticas ocorrem na mitocôndria, enquanto as outras quatro localizam-se no citosol. Os metabolitos intermediários são porfirinas, principalmente na sua forma reduzida e designados de porfirinogénios, e precursores das porfirinas, nomeadamente, o ácido 5-aminolevulínico (ALA) e o

porfobilinogénio (PBG).<sup>5</sup>

O processo de biossíntese do heme é regulado por vários factores, sendo o principal a enzima ALA sintase. Existem dois tipos de ALA sintase: o tipo 1 é expresso no tecido hepático e suprimido pela presença do heme; o tipo 2 é expresso no tecido hematopoiético e estimulado pela presença de ferro intracelular.<sup>6</sup>

### 3. CLASSIFICAÇÃO

Classicamente, as porfirias foram classificadas em eritropoiéticas e hepáticas, dependendo do local onde predomina o défice enzimático, embora algumas tenham características em comum. As porfirias hepáticas são, por sua vez, subdivididas em hepáticas agudas e crónicas, sendo que a primeira engloba a PAD, a PAI, a coproporfiria hereditária (CPH) e a porfiria *variegata* (PV), e a segunda a porfiria cutânea tarda (PCT) e a porfiria hepatoeritropoiética (PHE). Mais recentemente, as porfirias foram divididas em agudas e crónicas. As porfirias agudas englobam o grupo das hepáticas agudas, enquanto as crónicas são constituídas pelas porfirias eritropoiéticas e as hepáticas crónicas (Tabela 1).<sup>6</sup>

### 4. FISIOPATOLOGIA DAS LESÕES CUTÂNEAS

As lesões cutâneas resultam da interacção entre as porfirinas e a luz visível na derme. Devido à sua estrutura em anel, as porfirinas são foto reactivas e absorvem fortemente a luz

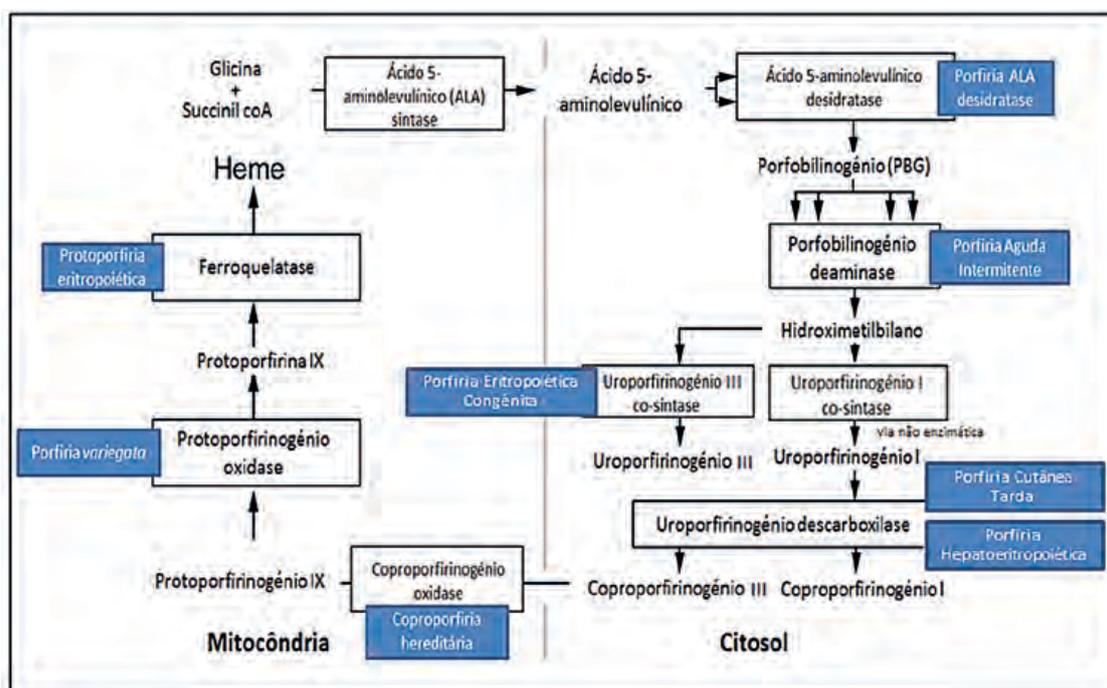


Fig 1 - Biossíntese do grupo heme.

Tabela 1 - Classificação das porfirias

DOENÇA	ENZIMA AFECTADA	LOCALIZAÇÃO	MANIFESTAÇÕES		HEREDITARIEDADE	IDADE INÍCIO
Porfiria ALA desidratase	ALA desidratase	Hepática	Aguda	Não cutânea	AR	Majoria após puberdade
Porfiria aguda intermitente	Porfobilinogénio diaminase	Hepática	Aguda	Não cutânea	AD	Infância/ Após puberdade
Porfiria eritropoiética congénita	Uroporfirinogénio III co-sintase	Eritropoiética	Crónica	Cutânea	AR	In útero/ Infância
Porfiria cutânea tarda	Uroporfirinogénio descarboxilase	Hepática	Crónica	Cutânea	AD	Infância/ Adulto
Porfiria hepatoeritropoiética	Uroporfirinogénio descarboxilase	Hepatoeritropoiética	Crónica	Cutânea	AR	Infância
Coproporfiria hereditária	Coproporfirinogénio oxidase	Hepática	Aguda	Cutânea	AD	Infância/ Adulto
Porfiria variegata	Protoporfirinogénio oxidase	Hepática	Aguda	Cutânea	AD	Infância/ Adulto
Protoporfiria hereditária	Ferroquelatase	Eritropoiética	Crónica	Cutânea	AD	Infância

do espectro da banda Sorbet (400 a 410nm), capaz de penetrar nas camadas mais profundas da derme. A absorção de energia pela porfina gera um estado de excitação que lhe permite libertar energia sob a forma de luz (a fluorescência característica de algumas porfirias) ou formar radicais livres de oxigénio. Estas moléculas provocam danos directos nas proteínas, lípidos e ADN, bem como danos indirectos nos tecidos através da desgranulação de mastócitos, activação do complemento e de metaloproteinasas.

A distribuição das porfirinas, determinada pelas suas propriedades físico-químicas, é responsável pelas duas manifestações cutâneas características da porfiria. As uroporfirinas hidrossolúveis, características da porfiria cutânea tarda, difundem-se até à junção dermoepidérmica e as reacções induzidas pela luz ocorrem na derme papilar, resultando em bolhas e fragilidade capilar. Em contraste, as protoporfirinas da protoporfiria eritropoiética são lipossolúveis e difundem-se apenas até ao endotélio dos vasos sanguíneos, causando necrose endotelial na derme papilar que se manifesta sob a forma de dor e edema.<sup>7-10</sup>

Histologicamente, as alterações observadas são semelhantes em todas as porfirias cutâneas e incluem um espessamento da parede dos vasos sanguíneos da derme papilar por material hialino e de coloração ácido periódico-Schiff (PAS) positiva, mucopolissacáridos perivasculares e espessamento da derme com colagénio. Nas porfirias bolhosas verifica-se uma atrofia da epiderme e alterações estruturais das cristas epiteliais que levam à disrupção da membrana basal e à formação de bolhas subepidérmicas.<sup>11</sup>

## 5. PORFIRIAS CUTÂNEAS

### 5.1 Porfiria eritropoiética congénita

A porfiria eritropoiética congénita (PEC), também designada de doença de *Günther*, foi a primeira porfiria a ser descrita em 1874. É uma doença autossómica recessiva extremamente rara que resulta do défice quase completo da enzima uroporfirinogénio sintase (Fig. 1). As manifestações clínicas são heterogéneas e podem surgir *in utero*, sob a forma de anemia hemolítica intra-uterina e hidrósia fetal não imune, no período perinatal com hiperbilirrubinemia, nos primeiros 2 a 3 anos de vida por fotossensibilidade grave ou na idade adulta com uma fotossensibilidade moderada. O quadro cutâneo é caracterizado por uma fragilidade da pele que leva à formação de vesículas e bolhas nas áreas foto expostas (sobretudo mãos e face) e a infecções cutâneas de repetição que resultam em úlceras, cicatrizes e, por vezes, necrose das extremidades. Por este motivo, é considerada a porfiria mais mutilante. São também frequentes a hiperpigmentação e a hipertricose da face e extremidades. As manifestações cutâneas são semelhantes às que ocorrem na PCT, embora mais graves. A manifestação clínica mais característica da PEC é a presença de urina avermelhada, conferindo uma cor rosada à fralda suja de urina e fezes destes lactentes. As porfirinas depositam-se na dentina *in utero*, conferindo aos dentes uma tonalidade vermelha acastanhada na luz visível (eritrodontia) e uma fluorescência vermelha sob a luz ultravioleta de 400nm. O envolvimento ocular inclui fotofobia, úlceras da córnea, queratoconjuntivites e cataratas. Do ponto de vista hematológico, a maioria dos doentes apresenta anemia

## Educação Médica Contínua

hemolítica e esplenomegalia. A esplenomegalia agrava a anemia e é causa de leucopenia e trombocitopenia. O envolvimento ósseo é caracterizado por hiperplasticidade da medula óssea, osteodistrofia, osteólise e osteoporose que podem resultar em fracturas.<sup>12</sup>

Laboratorialmente verifica-se um aumento marcado da excreção urinária de uroporfirina I e coproporfirina I, para além de uma excreção marcada de porfirinas fecais com predomínio da coproporfirina I. As porfirinas eritrocitárias também estão aumentadas, sobretudo a uroporfirina I e coproporfirina I, bem como na medula óssea, plasma, baço e, em menor grau, no fígado. Caracteristicamente, existe uma fluorescência da urina, dentes, unhas e eritrócitos sob a lâmpada de Wood.<sup>13</sup> O diagnóstico pode ser feito in útero através do doseamento de porfirinas no líquido amniótico e da actividade da uroporfirinogénio sintase nas células amnióticas e vilosidades coriônicas.

O tratamento consiste na evicção da exposição solar e fontes de luz ultravioleta através de vestuário protector e aplicação regular de protector solar físico com dióxido de titânio ou óxido de zinco. Os traumatismos cutâneos devem ser evitados e as infecções tratadas precocemente. As transfusões de concentrado eritrocitário suprimem a eritropoiese (hematócrito inferior a 32%) e, conseqüentemente, a produção de porfirinas e a fotossensibilidade. A desferroxamina, administrada concomitantemente, pode prevenir a sobrecarga de ferro. A hidroxiureia diminui a produção medular de porfirinas e pode ser uma terapêutica adjuvante eficaz em doentes dependentes de transfusões. As crianças, frequentemente, desenvolvem uma necessidade crescente de transfusões e anemia hemolítica grave. A esplenectomia pode estar indicada nestes casos, embora possa ser ineficaz ou benéfica apenas transitoriamente.<sup>14</sup> A terapêutica com bifosfonatos (pamidronato) pode diminuir o turnover ósseo e melhorar a osteólise e a osteoporose características da doença. O carvão oral e a colestiramina são terapêuticas alternativas. O carvão facilita a excreção fecal de porfirinas e parece ser mais eficaz, embora sejam necessárias doses elevadas para se conseguir uma redução moderada da fotossensibilidade. O transplante de células estaminais hematopoiéticas é o único tratamento curativo, reduzindo drasticamente os níveis de porfirinas e a fotossensibilidade e está indicado na doença grave.<sup>15,16</sup>

O prognóstico da PEC grave é reservado e a principal causa de morte é a anemia hemolítica. O transplante de células estaminais hematopoiéticas mostrou aumentar a sobrevida destes doentes.

### 5.2 Porfíria cutânea tarda

A porfíria cutânea tarda (PCT) é a porfíria mais comum no adulto e a segunda mais frequente na infância. É a única porfíria adquirida e resulta do défice heterozigótico de

uroporfirinogénio descarboxilase (Fig. 1), sendo necessária uma perda de 20% ou mais da actividade enzimática normal para a sua expressão. Existem três subtipos principais: o tipo I ou forma esporádica, em que a actividade da uroporfirinogénio descarboxilase é normal em tecidos não hepáticos e não se identificam mutações; o tipo II ou forma familiar, em que as mutações da uroporfirinogénio descarboxilase resultam numa diminuição da sua actividade nos tecidos não hepáticos; e o tipo III, em que a actividade eritrocitária enzimática é normal, não existem mutações identificadas e são afectados vários familiares. A PCT manifesta-se, habitualmente, entre a terceira e quarta décadas de vida, excepto a forma familiar que se apresenta mais precocemente. A maior parte dos portadores da mutação nunca desenvolve a doença, sendo necessários alguns desencadeantes ambientais para a sua manifestação. Entre eles, destacam-se: álcool, infecção pelo vírus da hepatite C, exposição a estrógenos, infecção pelo VIH, hemodiálise, tumores hepáticos e sobrecarga de ferro (por exemplo, mutação do gene HFE). As prevalências descritas são variáveis, provavelmente, devido às variações geográficas destes factores de susceptibilidade. É mais frequente em doentes com lúpus eritematoso sistémico e outras doenças autoimunes, embora o mecanismo subjacente ainda tenha sido esclarecido.

A principal manifestação clínica é a fragilidade cutânea. As lesões cutâneas caracterizam-se por erosões, vesículas ou bolhas nas áreas fotoexpostas, especialmente dorso das mãos e antebraços, com maior risco de infecções secundárias e que dão origem a lesões atróficas, pseudoesclerodermia e hiperpigmentação. A hipertricosose periorbitária é frequente, bem como doenças relacionadas com a sobrecarga de ferro como a hemossiderose, mielofibrose e doença renal terminal. As lesões hepáticas são inespecíficas, verificando-se, sobretudo um aumento das transaminases e um risco aumentado de carcinoma hepatocelular.

Laboratorialmente, observa-se um aumento de uroporfirinogénio (isómeros tipo I > isómeros tipo III) e hepta carboxil porfirina (isómeros tipo III > isómeros tipo I) no plasma e na urina e de isocoproporfirina nas fezes. A espectroscopia de fluorescência do plasma mostra um pico característico aos 620nm.

Tal como em outras porfirias, a evicção da exposição solar, utilização de vestuário protector e aplicação regular de protector solar físico são fundamentais para o controlo dos sintomas cutâneos. Os factores predisponentes devem ser eliminados. O tratamento definitivo para a PCT é a flebotomia, procedimento que pode ser difícil de realizar em crianças. A sua regularidade é ajustada de forma a atingir níveis séricos de ferritina no limite mínimo do normal e de acordo com os níveis de hemoglobina e porfirinas do doente. A vitamina E, pelo seu efeito redutor do stress oxidativo, tem sido utilizada

## Educação Médica Contínua

como terapêutica adjuvante com bons resultados. O tratamento com baixas doses de hidroxicloroquina (100mg, 2 a 3x semana) mostrou ser tão eficaz e segura quando comparada com a flebotomia, verificando-se uma melhoria clínica aos 4-6 meses e remissão completa aos 10-12 meses de tratamento.<sup>17</sup> A utilização de um precursor do glutatião (S-adenosil-L-metionina) associado à hidroxicloroquina parece reduzir o tempo até à remissão clínica. Os quelantes do ferro (desferoxamina, deferasirox) podem ser utilizados quando a flebotomia e/ou os antimaláricos estão contra-indicados, embora não existam estudos randomizados que comprovem a sua eficácia na PCT. Todos os doentes com PCT devem realizar rastreio genético para hemocromatose, uma vez que, 2-27% destes doentes apresentam mutações na proteína da hemocromatose.<sup>18</sup>

Quanto ao prognóstico, a PCT é a porfíria em que o tratamento está mais bem estabelecido, esperando-se uma remissão completa com a flebotomia ou hidroxicloroquina. A resolução espontânea pode ocorrer em alguns casos. Desconhece-se a taxa de recidiva. São factores de risco para carcinoma hepatocelular a duração da doença, atraso no início do tratamento e existência de doença hepática (hepatite crónica activa, fibrose e cirrose).

### 5.3 Porfíria hepatoeritropoiética

A porfíria hepatoeritropoiética (PHE) é a forma homozigótica da PCT familiar. É uma doença autossómica recessiva rara, caracterizada por um défice de uroporfirinogénio descarboxilase (Fig. 1).

Clinicamente, é semelhante à PEC, apresentando-se no início da infância sob a forma de bolhas, cicatrizes, hipertricose e urina rosa ou avermelhada. As manifestações esclerodermóides dos dedos e mãos podem ser exuberantes.

Laboratorialmente, é semelhante à PCT, ambas caracterizadas por excreção urinária de uroporfirinogénio e heptacarboxil-porfirina e excreção fecal de isocoproporfirina. Verifica-se, ainda, um aumento significativo da protoporfirina eritrocitária ligada ao zinco.

O tratamento realizado na PHE é semelhante ao da PCT, embora nenhum tratamento se tenha mostrado eficaz.

O prognóstico depende grandemente da gravidade do défice enzimático e da evicção solar.

### 5.6 Coproporfíria hereditária

A coproporfíria hereditária (CPH) é uma doença autossómica dominante muito rara, caracterizada pelo défice de coproporfirinogénio oxidase (Fig. 1). Foi descrita, maioritariamente, em adultos e os poucos casos descritos em crianças, inicialmente diagnosticados como hidroa vaciniforme, são homozigóticos.<sup>19</sup>

Os sintomas são semelhantes aos da PV e os factores

desencadeantes são os mesmos, embora as manifestações cutâneas e os episódios neuroviscerais agudos, habitualmente, sejam menos graves. Vinte a trinta por cento dos doentes apresentam fotossensibilidade com manifestações cutâneas semelhantes à PCT. Os casos homozigóticos manifestam-se numa idade precoce e com manifestações diferentes dos heterozigóticos, nomeadamente, icterícia, anemia hemolítica, hepatoesplenomegalia e fotossensibilidade cutânea.

Laboratorialmente, verifica-se um aumento da coproporfirinogénio III na urina e nas fezes e da protoporfirina eritrocitária ligada ao zinco. Tal como na PV, existe um aumento de ALA e PGB nos episódios neuroviscerais agudos.

O tratamento é sobreponível ao da PV.

### 5.5 Porfíria variegata

A porfíria variegata (PV) é uma doença autossómica dominante caracterizada pelo défice da enzima protoporfirinogénio oxidase (Fig. 1). É um distúrbio relativamente comum, especialmente, em caucasianos da África do Sul onde foi identificada a mutação R59W<sup>3</sup> (95%) proveniente de emigrantes holandeses. Foram descritas mais de 140 mutações que resultam na franca diminuição ou ausência de actividade da protoporfirinogénio oxidase. As manifestações clínicas são mais frequentes na idade adulta, entre a quarta e quinta décadas de vida, embora os raros casos de homozigotia possam ser sintomáticos na infância.<sup>20,21</sup> As manifestações cutâneas e os sintomas neuroviscerais resultam da acumulação de porfirinas no plasma e no fígado, respectivamente. A acumulação de metabolitos intermediários no fígado, nomeadamente, ALA e porfobilinogénio, resultam da inibição da porfobilinogénio deaminase hepática pela protoporfirinogénio IX e coproporfirinogénio III. O aumento da coproporfirina III parece ser explicado pela estreita relação entre a protoporfirinogénio oxidase e a coproporfirinogénio oxidase na membrana mitocondrial.

Os episódios neuroviscerais agudos são caracterizados por dor abdominal, náusea, vômitos, diarreia, taquicárdia, hipertensão e sintomas neuropsiquiátricos, tais como, convulsões, tetraparésia flácida, parésia de pares cranianos, ansiedade, depressão, insónia, alucinações, psicose, entre outros.<sup>22</sup> Estes episódios podem ser desencadeados por fármacos porfirinogénicos (<http://www.drugs-porphyrina.org>), álcool, alterações hormonais, infecções crónicas ou recorrentes, cirurgias e diminuição do aporte calórico.<sup>23</sup> Sessenta por cento dos adultos apresenta sintomas cutâneos semelhantes à PCT, mas menos graves e mais difíceis de desencadear.<sup>1</sup> Observa-se fragilidade cutânea, vesículas, bolhas, erosões, hiperpigmentação e hipertricose nas áreas fotoexpostas, predominantemente na face.<sup>24</sup> Os sintomas cutâneos são mais frequentes e de maior duração que os sintomas neuroviscerais. A PV homozigótica tem início nos primeiros anos de vida e estas crianças

## Educação Médica Contínua

apresentam uma fotossensibilidade grave, convulsões, atraso do desenvolvimento psicomotor e do crescimento, sendo os episódios neuroviscerais agudos muito raros.

Laboratorialmente, existe um aumento de protoporfirino-génio e coproporfirino-génio III fecais e aumento de coproporfirino-génio III urinário. Durante os episódios neuroviscerais agudos, verifica-se um aumento de ALA e PBG, mas que podem normalizar nos períodos intercrise.

Os episódios neuroviscerais agudos são emergências médicas, cujo tratamento consiste na administração endovenosa de heme arginato, para além da hidratação endovenosa, suplementação de hidratos de carbono, controlo da dor com opióides, antieméticos e remoção de todos os factores precipitantes.<sup>25</sup> O tratamento dos episódios neuroviscerais agudos não melhora os sintomas cutâneos. A evicção da exposição solar, utilização de vestuário protector e aplicação regular de protector solar físico são mandatórias. O transplante hepático pode estar indicado em doentes com vários episódios neuroviscerais agudos graves.

Tal como na PCT, estes doentes têm maior risco de carcinoma hepatocelular, mas também de hipertensão arterial e doença renal. O prognóstico tem vindo a melhorar devido ao diagnóstico precoce, avanços no tratamento e detecção dos portadores.

### 5.6 Protoporfiria eritropoiética

A protoporfiria eritropoiética (PPE) é a porfiria mais comum na infância e a terceira mais frequente em adultos.<sup>26,27</sup> É uma doença autossómica dominante com penetrância incompleta, mais comum em asiáticos. Habitualmente, manifesta-se entre o primeiro e o sexto ano de vida (idade média de quatro anos). Pode resultar do défice parcial de ferroquelatase (quando a actividade desta enzima é inferior a 50% do normal) ou, mais raramente, da mutação com ganho de função da ALA sintase 2 denominando-se protoporfiria ligada ao X.

Clinicamente, caracteriza-se por uma fotossensibilidade cutânea traduzida por sensação de queimadura local, sobretudo da face e dorso das mãos, com início minutos após a exposição solar e sem resposta aos analgésicos. O choro associado à exposição solar pode ser a única manifestação em idades precoces.<sup>28</sup> A sensação de queimadura acompanha-se de eritema e edema difusos das áreas expostas que podem evoluir para lesões de urticária, purpura e equimoses. As lesões vesiculares ou bolhosas são raras. Como os sintomas subjectivos podem ser mais exuberantes do que as alterações encontradas no exame objectivo, o diagnóstico pode ser tardio (meses ou anos) com desenvolvimento de alterações cutâneas crónicas como liquenificação ou espessamento da pele devido à exposição solar continuada.<sup>29</sup> Do ponto de vista hematológico, pode associar-se a anemia microcítica e hipocrómica habitualmente ligeira. Um quarto dos doentes

apresenta manifestações hepatobiliares. A colelitíase afecta 20% dos doentes devido à acumulação de protoporfirina IX, porfirina insolúvel na água e com excreção biliar exclusiva. A doença colestática e a insuficiência hepática, complicações mais graves, ocorrem em menos de 5% dos casos embora alguns deles tenham necessidade de transplante hepático.<sup>28,30</sup>

O diagnóstico diferencial desta fotossensibilidade que ocorre minutos após a exposição solar é feito com a urticária solar e a síndrome de Smith-Lemli-Opitz (síndrome polimalformativa resultante de um défice metabólico da biossíntese do colesterol caracterizado por dismorfias craniofaciais, anomalias congénitas de vários órgãos, restrição de crescimento intra-uterino, alterações comportamentais e défice cognitivo).

Laboratorialmente verifica-se um aumento de protoporfirina nos eritrócitos, no plasma e nas fezes. Sendo a protoporfirina lipofílica, os seus níveis na urina são normais. A observação do esfregaço de sangue periférico à microscopia revela uma fluorescência dos eritrócitos. A espectroscopia de fluorescência do plasma tem um pico característico aos 634nm.<sup>1</sup>

Até à data, os dados disponíveis na literatura não permitem comprovar a eficácia das terapêuticas utilizadas no tratamento da PPE. Deve ser realizada evicção da exposição solar e aplicação regular de protector solar físico. O controlo da dor é difícil nestes doentes e a principal causa de morbidade. Na literatura estão descritas utilizações de imersões em água fria, gelo, bálsamos refrescantes, corticóides tópicos, anestésicos, analgésicos e anti-histamínicos, todas com eficácia limitada. A utilização de um análogo sintético da hormona estimuladora dos melanócitos tipo alfa (afamelanótido) encontra-se em fase experimental, tendo apresentado resultados promissores na redução da fototoxicidade. A utilização de betacarotenos (30-90mg/dia até níveis séricos 6-8mg/L em crianças) pode ser considerada, embora a sua eficácia tenha sido questionada. A fototerapia pode ser útil em doentes em que a evicção solar e os betacarotenos são insuficientes. Outras abordagens terapêuticas incluem a cisteína, terfenadina, piridoxina e vitamina C. O transplante hepático está reservado para doentes com deterioração progressiva da função hepática, embora aumente a sobrevivência e melhore a fotossensibilidade nos primeiros anos após o transplante.<sup>31</sup> Tal como na PEC, o transplante de células estaminais hematopoiéticas é o único tratamento curativo.

### 6. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DAS PORFIRIAS

O diagnóstico diferencial entre as diferentes porfirias é difícil devido à inespecificidade dos sintomas e à sobreposição dos achados laboratoriais em algumas das suas formas. O exame anatomopatológico não permite o diagnóstico. Além disso, alguns métodos complementares de diagnóstico não permitem a distinção entre doentes e portadores

# Educação Médica Contínua

**Tabela 2 - Características bioquímicas de cada porfiria**

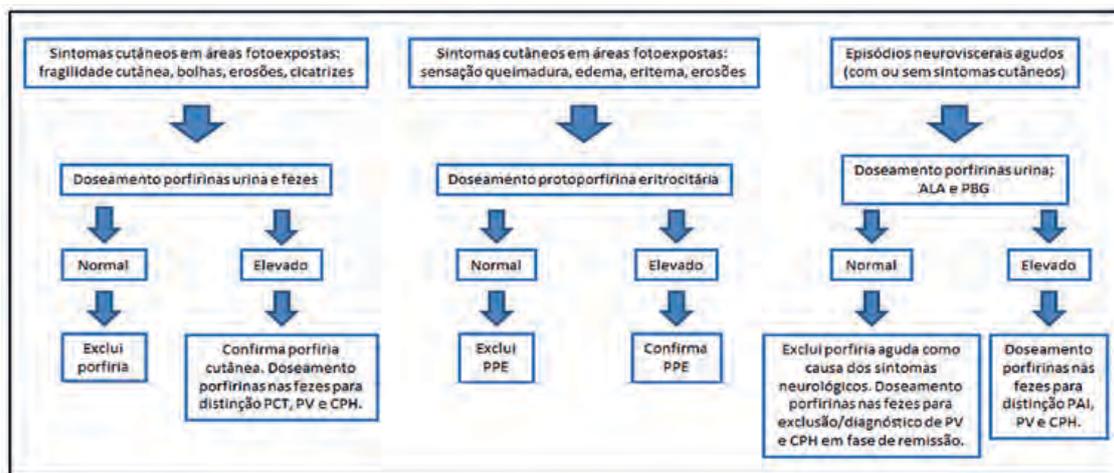
	Precusores urina	Porfirinas urina	Porfirinas fezes	Plasma	Eritrócitos	Pico fluorescência plasma
Porfiria eritropoiética congénita	Normal	Uro I > Copro I	Copro I > Uro I	Uro I > Copro I	Zn-Proto Uro I > Copro I	615-620nm
Protoporfiria eritropoiética	Normal	Normal	Proto IX	Proto IX	Proto IX livre	626-634nm
Porfiria cutânea tarda	Normal	Uro I-III Heptaporfirina III	ISOCopro Heptaporfirina III	Uro III Copro III	Normal	615-620nm
Porfiria hepatoeritrocitária	Normal	Uro I-III Copro III	Copro III ISOCopro	Uro III CoproP III	Zn-Proto	615-620nm
Porfiria variegata	ALA > PBG	Copro III > Uro III	Copro I/Copro III	Copro III Proto IX	Normal	624-627nm
Coproporfiria hereditária	PBG > ALA	Copro III	Copro III	Normal	Normal	615-620nm

assintomáticos. O diagnóstico definitivo baseia-se em várias etapas: anamnese completa que inclui a história familiar, caracterização dos sintomas e exame objectivo; doseamento de porfirinas e seus precursores na urina, fezes e eritrócitos; determinação da actividade enzimática específica em fibroblastos ou linfócitos; e diagnóstico da mutação (Tabela 2 e Fig. 2).<sup>32</sup> O diagnóstico genético é fundamental para o aconselhamento genético.

### CONCLUSÕES

As porfirias cutâneas são um grupo heterogéneo de doenças metabólicas raro em idade pediátrica. Todas elas, à excepção de algumas variantes de porfiria cutânea tarda, resultam de um defeito enzimático na biossíntese do heme

herdado geneticamente. Apesar de a cura ser difícil ou, até mesmo impossível, as manifestações dermatológicas, nomeadamente, a fotossensibilidade e as doenças cutâneas associadas, podem ser evitadas e controladas. O conhecimento alcançado ao longo dos últimos anos sobre a fisiopatologia, genética e variabilidade clínica deste conjunto de doenças tem permitido avanços no diagnóstico molecular, aconselhamento genético e desenvolvimento de novas terapêuticas experimentais. Actualmente, o tratamento continua a ser desafiante e baseado em casos clínicos ou pequenas séries de casos dada a baixa prevalência da doença. A evicção da exposição solar, os cuidados cutâneos tópicos, a monitorização da função hepática e a prevenção da lesão hepática são essenciais em todas as porfirias.



**Fig 2 - Algoritmo diagnóstico das porfirias (adaptado de Eur J Dermatol 2006; 16:230-40)<sup>33</sup>.**

## Educação Médica Contínua

### BIBLIOGRAFIA

1. Puy H, Gouya L, Deybach JC. Porphyrias. *Lancet* 2010; 375: 924-37.
2. Pietrangelo A. The porphyrias: pathophysiology. *Intern Emerg Med* 2010; 5: S65-71.
3. Horner M, Alikhan S, Tortorelli S, Davis D, Hand J. Cutaneous porphyrias part I: epidemiology, pathogenesis, presentation, diagnosis, and histopathology. *Int J Dermatol* 2013; 52: 1464-80.
4. Sassa S. Modern diagnosis and management of the porphyrias. *Br J Haematol* 2006; 135:281-92.
5. Balwani M, Desnick R. The porphyrias: advances in diagnosis and treatment. *Blood* 2012; 120:19-27.
6. Dinardo C, Fonseca G, Suganuma L, Gualandro S, Chamon D. Porfirias: quadro clínico, diagnóstico e tratamento. *Rev Med* 2010; 89:106-14.
7. Sarkany RP. Making sense of the porphyrias. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2008; 24:102-8.
8. Schulenburg-Brand D, Katugampola R, Anstey A, Badminton M. The cutaneous porphyrias. *Dermatol Clin* 2014; 32:369-84.
9. Poh-Fitzpatrick M. Molecular and cellular mechanisms of porphyrin photosensitization. *Photodermatol* 1986; 3:148-57.
10. Brun A, Sandberg S. Mechanisms of photosensitivity in porphyric patients with special emphasis on erythropoietic protoporphyria. *J Photochem Photobiol B* 1991; 10:285-302.
11. Epstein J, Tuffanelli D, Epstein W. Cutaneous changes in the porphyrias. A microscopic study. *Arch Dermatol* 1973; 107:689-98.
12. Chantorn R, Lim H, Schwayder T. Photosensitivity disorders in children. *J Am Acad Dermatol.* 2012; 67: 1093. e1-18.
13. Fritsch C, Bolsen K, Ruzicka T, Goerz G. Congenital erythropoietic porphyria. *J Am Acad Dermatol.* 1997; 36:594-610.
14. Dawe SA, Peters TJ, Du Vivier A, et al. Congenital erythropoietic porphyria: dilemmas in present day management. *Clin Exp Dermatol* 2002; 27:680-3.
15. Harada F, Shwayder T, Desnick R, Lim H. Treatment of severe congenital erythropoietic porphyria by bone marrow transplantation. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45:279-82.
16. Shaw P, Mancini A, McConnell J, Brown D, Kletzel M. Treatment of congenital erythropoietic porphyria in children by allogeneic stem cell transplantation: a case report and review of the literature. *Bone Marrow Transplant* 2001; 27:101-5.
17. Bruce AJ, Ahmed I. Childhood-onset porphyria cutanea tarda: successful therapy with low-dose hydroxychloroquine (Plaquenil). *J Am Acad Dermatol* 1998; 38:810-4.
18. Tintle S, Alikhan A, Horner M, Hand J, Davis D. Cutaneous porphyrias part II: treatment strategies. *Int J Dermatol* 2014; 53:3-24.
19. Jeanmougin M, Pedreiro J, Manciet J, Moulin J, Civatte J. Hydroa vacciniforme type eruption disclosing hereditary coproporphyria. *Ann Dermatol Venereol* 1988; 115:1236-8.
20. Anderson K, Lee C, Desnick R. The Porphyrias. In: Behrman R, Kliegman R, Jenson H, Stanton B, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics.* 18<sup>th</sup> ed. Amsterdam: Elsevier; 2007. p. 91.
21. Mustajoki P, Tenhunen R, Niemi K, Nordmann Y, Kaariainen H, Norio R. Homozygous variegate porphyria. A severe skin disease of infancy. *Clin Genet* 1987; 32:300-5.
22. Bonkovsky H. Neurovisceral porphyrias: what a hematologist needs to know. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program.* 2005: 24-30.
23. Anderson K, Bloomer J, Bonkovsky H, Kushner J, Pierach C, Pimstone N, Desnick R. Recommendations for the diagnosis and treatment of the acute porphyries. *Ann Intern Med.* 2005; 142:439-50.
24. Hiff R, Meissner PN, Todd G, Kirby P, Bilsland D, Collins P, et al. Homozygous variegate porphyria: an evolving clinical syndrome. *Postgrad Med J.* 1993; 69:781-6.
25. Siegesmund M, van Tuyl van Serooskerken A, Poblete-Gutiérrez P, Frank J. The acute hepatic porphyrias: current status and future challenges. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010; 24:593-605.
26. Horkay I, Emri G, Varga V, Simics E, Remenyik E. Photosensitivity skin disorders in childhood. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2008; 24:56-60.
27. Ten Berge O, Sigurdsson V, Bruijnzeel-Koomen CA, van Weelden H, Pasmans SG. Photosensitivity testing in children. *J Am Acad Dermatol* 2010; 63:1019-25.
28. Grossberg A. Pediatric photosensitivity. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2012; 28:174-80.
29. Michaels B, Del Rosso J, Mobini N, Michaels J. Erythropoietic protoporphyria: a case report and review of the literature. *J Clin Aesthet Dermatol* 2010; 3:44-8.
30. Murphy GM. Diagnosis and management of the erythropoietic porphyrias. *Dermatol Ther* 2003; 16:57-64.
31. Minder E, Schneider-Yin X, Steurer J, Bachmann LM. A systematic review of treatment options for dermal photosensitivity in erythropoietic protoporphyria. *Cell Mol Biol* 2009; 55:84-97.
32. Frank J, Christiano A. The genetic bases of the porphyrias. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 1998; 11:297-309.
33. Poblete-Gutiérrez, Wiederholt T, Merk HF, Frank J. The porphyrias: clinical presentation, diagnosis and treatment. *Eur J Dermatol* 2006; 16:230-40.

## VERIFIQUE O QUE APRENDEU

- 1. As porfírias são doenças metabólicas que afectam qual das seguintes vias?**
  - a. Glicogenólise
  - b. Síntese do heme
  - c. Degradação proteica
  - d. Ciclo da ureia
- 2. O principal local de produção do grupo heme é:**
  - a. Fígado
  - b. Cérebro
  - c. Medula óssea
  - d. Músculo
  - e. Pulmão
- 3. Qual é a porfíria cutânea mais frequente na infância?**
  - a. Protoporfíria eritropoiética
  - b. Porfíria cutânea tarda
  - c. Porfíria eritropoiética congénita
  - d. Porfíria *variegata*
  - e. Porfíria hepatoeritropoiética
- 4. Em relação às manifestações cutâneas da porfíria qual é a afirmação falsa?**
  - a. São produzidas por reacções fototóxicas
  - b. O tipo de estrutura celular afectada depende da solubilidade da porfirina acumulada
  - c. Na protoporfíria é desencadeada uma resposta inflamatória importante
  - d. O quadro cutâneo é semelhante em todas as porfírias
  - e. São formados radicais livres de oxigénio
- 5. Qual das seguintes porfírias pode ter manifestações cutâneas e episódios neuroviscerais agudos?**
  - a. Protoporfíria eritropoiética
  - b. Porfíria hepatoeritropoiética
  - c. Porfíria aguda intermitente
  - d. Porfíria cutânea tarda
  - e. Porfíria *variegata*
- 6. Qual dos seguintes sintomas é característico de um episódio neurovisceral agudo?**
  - a. Dor abdominal
  - b. Vómitos
  - c. Neuropatia motora
  - d. Depressão
  - e. Todas as anteriores são verdadeiras
- 7. Qual dos seguintes padrões de excreção é sugestivo de porfíria cutânea tarda?**
  - a. Aumento das coproporfirinas na urina
  - b. Aumento das protoporfirinas nas fezes
  - c. Aumento das uroporfirinas na urina
  - d. Aumento das coproporfirinas nas fezes
  - e. Aumento das protoporfirinas no plasma
- 8. Qual dos seguintes é o único tratamento curativo para a porfíria eritropoiética congénita?**
  - a. Hidroxiureia
  - b. Transplante medula óssea
  - c. Carvão oral
  - d. Bifosfonatos



# Picato®

(mebutato de ingenol) gel

0.015%, 0.05%

## O **NOVO** tratamento para a Queratose Actínica

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO. NOME DO MEDICAMENTO Picato® 150 microgramas/grama gel; Picato® 500 microgramas/grama gel COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA Picato® 150 microgramas/grama gel:** Cada grama de gel contém 150 µg de mebutato de ingenol. Cada tubo contém 70 µg de mebutato de ingenol em 0,47 g de gel. **Picato® 500 microgramas/grama gel:** Cada grama de gel contém 500 µg de mebutato de ingenol. Cada tubo contém 235 µg de mebutato de ingenol em 0,47 g de gel. **FORMA FARMACÉUTICA** Gel. Gel límpido e incolor. **INFORMAÇÕES CLÍNICAS Indicações terapêuticas** O Picato® é indicado para o tratamento cutâneo de queratose actínica não-hiperqueratósica e não-hipertrofica, em adultos. **Posologia e modo de administração** **Posologia Picato® 150 microgramas/grama gel:** *Queratose actínica no rosto e couro cabeludo em adultos* Um tubo de Picato® 150 µg/g gel (contendo 70 µg de mebutato de ingenol) deverá ser aplicado uma vez por dia na área afetada durante 3 dias consecutivos. **Picato® 500 microgramas/grama gel:** *Queratose actínica no tronco e extremidades em adultos* Um tubo de Picato® 500 µg/g gel (contendo 235 µg de mebutato de ingenol) deverá ser aplicado uma vez por dia na área afetada durante 2 dias consecutivos. **População pediátrica** Não existe utilização relevante de Picato® na população pediátrica. **População geriátrica** Não é necessário ajuste de dose. **Modo de administração** O conteúdo de um tubo cobre uma área de tratamento de 25 cm<sup>2</sup> (ex. 5 cm x 5 cm). O conteúdo do tubo deverá ser aplicado numa área de tratamento de 25 cm<sup>2</sup>. O tubo é de utilização única apenas e deverá ser eliminado após utilização. O gel do tubo deverá ser colocado na ponta do dedo e espalhado uniformemente em toda a área de tratamento, deixando-o secar durante 15 minutos. O conteúdo de um tubo deverá ser utilizado para uma área de tratamento de 25 cm<sup>2</sup>. Apenas para utilização única. Para o tratamento do pescoço: Se mais de metade da área de tratamento estiver localizada na parte superior do pescoço, deverá ser utilizada a posologia para o rosto e couro cabeludo. Se mais de metade da área de tratamento estiver localizada na parte inferior do pescoço, deverá ser utilizada a posologia para o tronco e extremidades. Os doentes deverão ser instruídos no sentido de lavar as suas mãos com sabão e água, imediatamente após a aplicação de Picato®. No tratamento das mãos, apenas deverá ser lavada a ponta do dedo utilizada para aplicação do gel. Dever-se-á evitar lavar e tocar na área tratada durante um período de 6 horas após a aplicação de Picato®. Após este período, a área de tratamento poderá ser lavada com sabão neutro e água. O Picato® não deverá ser aplicado imediatamente após o duche ou no período de 2 horas antes de deitar. A área tratada não deverá ser coberta com pensos oclusivos após a aplicação de Picato®. O efeito terapêutico ótimo pode ser avaliado, aproximadamente, 8 semanas depois do tratamento. Se a área tratada demonstrar uma resposta incompleta no exame de seguimento, o tratamento deverá ser cuidadosamente reavaliado e reconsiderada a sua monitorização. Não estão disponíveis dados clínicos para mais do que um ciclo de tratamento de 2 ou 3 dias consecutivos. Não estão disponíveis dados clínicos para tratamentos de mais do que uma área. Não estão disponíveis dados clínicos para tratamento de doentes imunocomprometidos, no entanto não são esperados riscos sistémicos uma vez que o mebutato de ingenol não é absorvido sistemicamente. **Contraindicações** Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes. **Advertências e precauções especiais de utilização** **Exposição ocular** O contacto com os olhos deverá ser evitado. Se ocorrer exposição acidental, os olhos deverão ser imediatamente lavados com grandes quantidades de água, devendo o doente procurar assistência médica o mais rapidamente possível. Deverão ser esperadas perturbações oculares, tais como dor ocular, edema da pálpebra e edema periorbital após exposição ocular acidental ao Picato®. **Respostas cutâneas locais** Após a aplicação cutânea de Picato®, deverão ser esperadas respostas cutâneas locais, tais como eritema, descamação e formação de crostas. As respostas cutâneas localizadas são transitórias e ocorrem tipicamente no espaço de 1 dia após o início do tratamento, apresentando um pico de intensidade até 1 semana após a conclusão do tratamento. As respostas cutâneas localizadas resolvem tipicamente no espaço de 2 semanas após o início do tratamento, quando as áreas tratadas são o rosto e couro cabeludo, e em 4 semanas após o início do tratamento, quando as áreas tratadas são o tronco e extremidades. O efeito do tratamento poderá não ser adequadamente avaliado até à resolução das respostas cutâneas locais. **Exposição solar** Têm sido realizados estudos para avaliar os efeitos da radiação UV na pele após aplicações únicas e múltiplas de mebutato de ingenol gel, 100 µg/g. O mebutato de ingenol gel não demonstrou qualquer potencial de fotoirritação ou fotoalergia. No entanto, devido à natureza da doença, a exposição excessiva à luz solar (incluindo lâmpadas solares e câmaras de bronzamento) deverá ser evitada ou minimizada. **Efeitos indesejáveis** **Resumo do perfil de segurança** As reações adversas mais frequentemente relatadas são respostas cutâneas locais incluindo eritema, descamação, formação de crostas, edema, vesiculação/pustulação e erosão/ulceração no local de aplicação do mebutato de ingenol gel. Após a aplicação de mebutato de ingenol, a maioria dos doentes (>95%) apresentou uma ou mais resposta(s) cutâneas locais. No tratamento do rosto e couro cabeludo foi relatada infeção no local de aplicação. A frequência das reações foi definida de acordo com a seguinte convenção: Muito frequentes (≥1/10); frequentes (≥1/100 a <1/10); pouco frequentes (≥1/1.000 a <1/100); raras (≥1/10.000 a <1/1.000); muito raras (<1/10.000) e desconhecidas (não podem ser calculadas a partir dos dados disponíveis). **Rosto e couro cabeludo:** Muitos frequentes - Pústulas no local de aplicação, erosão no local de aplicação, vesículas no local de aplicação, edema no local de aplicação, estolização no local de aplicação, formação de crosta no local de aplicação, eritema no local de aplicação, dor no local de aplicação, incluindo queimadura no local de aplicação. Frequentes - Infeção no local de aplicação, cefaleia, edema da pálpebra, edema periorbital (o edema no local de aplicação no rosto ou couro cabeludo pode transitar para a área ocular), prurido no local de aplicação, irritação no local de aplicação. Pouco frequentes - Dor ocular, secreção no local de aplicação, parestesia no local de aplicação, úlcera no local de aplicação. **Tronco e extremidades:** Muitos frequentes - Pústulas no local de aplicação, erosão no local de aplicação, vesículas no local de aplicação, edema no local de aplicação, esfoliação no local de aplicação, formação de crosta no local de aplicação, eritema no local de aplicação. Frequentes - Dor no local de aplicação, incluindo queimadura no local de aplicação, prurido no local de aplicação, irritação no local de aplicação. Pouco frequentes - parestesia no local de aplicação, úlcera no local de aplicação, calor no local de aplicação. **TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO** LEO Pharma A/S, Industriparken 55 2750 Ballerup, Dinamarca **DATA DA REVISÃO DO TEXTO** 11/2013 **Medicamento sujeito a receita médica.** Compartilhe no escalão C (37%). Para mais informações deverá contactar o representante do Titular da AIM em Portugal: LEO Farmacêuticos, Lda. (Linha de Informação/Farmacovigilância - Telef: 217110760).

**LEO®**



# NANOTECNOLIGIA EM DERMATOLOGIA

Artur Sousa Basto, MD  
Private Dermatologist, Braga, Portugal

**RESUMO** – Os últimos avanços em nanotecnologia revolucionaram os conceitos de prevenção e tratamento de algumas afecções cutâneas. O uso de nanopartículas e micropartículas em cosmética e terapêutica preventiva é cada vez mais utilizado.

Menos conhecida mas muito investigada e utilizada é a aplicação de nano e micropartículas em materiais que contactam a pele, tais como vestuário, papel, equipamentos diversos, peles de animais, betão, vernizes, tintas, etc.,.

**PALAVRAS-CHAVE** – Infecções bacterianas; Nanopartículas; Nanotecnologia; Pé diabético; Pérnio; Repelentes de insetos.

## NANOTECHNOLOGY APPLIED TO DERMATOLOGY

**ABSTRACT** – The use of the latest advances in nanotechnology has revolutionized the way towards prevention and treatment of some skin affections. The use of nanoparticles and microparticles in dermatology with a cosmetic, preventive and therapeutic aim is becoming increasingly common.

Less known but also thoroughly researched and used is the application of several active nano and microparticles in materials that are in contact with the skin, such as clothing, paper, various types of equipment used in everyday life, furniture, concrete, varnishes paints and so on.

**KEY-WORDS** – Bacterial infections; Chilblains; Diabetic foot; Nanoparticles; Nanotechnology; Insect repellents; Diabetic foot.

**Conflitos de interesse:** O autor é responsável pelo sector médico da empresa de nanotecnologia Smart Innovation que comercializa alguns dos produtos citados no texto. *The author is medical adviser of the enterprise Smart Innovation that commercialize some of the products cited in the article.*

**Suporte financeiro:** O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa. *No sponsorship or scholarship granted.*  
Recebido/Received - Março/March 2015; Aceite/Accepted – Abril/April 2015

### Correspondência:

Dr. A. Sousa Basto  
Rua Cândido de Oliveira 130, 1<sup>o</sup>C  
4715-012 Braga - Portugal  
Email: sousabasto@hotmail.com

### INTRODUCTION

In nanotechnology, particles are classified according to their diameter. The term microparticles is applied when they comprise sizes between 100 and 2500 nanometers. For dimensions inferior to 100 nanometers the term nanoparticles is used.

The use of the latest advances in nanotechnology has revolutionized the way towards prevention and treatment of some skin affections. The use of nano and microparticles in dermatology with a cosmetic and therapeutic aim is becoming increasingly common.

Less known but also thoroughly researched and used is the application of several of these active principles in materials that are in contact with the skin, such as clothing, paper,

various types of equipment used in everyday life, furniture, concrete, varnishes and paints for example.

Clearly, once the active principles are in contact with the skin, they must combine excellent efficacy with good tolerability. Moreover, they must be eco friendly, hence, non toxic to the environment once degraded and eliminated for the ground and the water courses.<sup>1</sup> Finally, they must be resistant to washing.

Obviously, the effectiveness and tolerance of the products used must be appropriately guaranteed by internationally accredited institutions.

The use of microcapsules for this purpose is not a good solution, since they do not resist or withstand manual washing, neither machine washing due to friction and consequent

## Artigo de Revisão

rupture of the capsules. The capsules will break and the product is released rapidly. Consequently, its action time is very short, normally less than 50% of initial efficacy concentration after five washings.

The ideal vehicle are solid particles, which maintain the active principle fixed to the surface being slowly released, so that effective concentrations are maintained after one hundred washes.

It is usual to compare the microcapsules to a ping-pong ball in which the active ingredient is contained inside acting only when the container is broken, and to compare the microparticles to a golf ball where the active principle fixed in the irregularities of the surface is released slowly and not in its entirety at once.

Our technology is very affordable and easy to use.

We use over the counter natural and synthetic chemicals. Our advantage is in the way we place them in the finished products making them resistant to some ten washes without loss of efficacy.

In the case of fabrics, the silica particles to which the active principle is added are applied during the manufacture in padding, in the form of solution in the finishing stage. It can also be used in industrial washing machines or tumblers, in the spray-drying stage.

Impregnation can also be carried out in household laundry washing machines or even in a plastic bucket. However, in the latter case, the active principle is kept with high efficacy to twenty washes.

In solid surfaces, like walls and desks, we can apply bactericides and/or insect repellents as paint or varnish, maintaining its efficacy over a minimum period of four years.

For medical supplies such as computers, stethoscopes, sphygmomanometers and devices used for diagnosis and treatment in healthcare, the application is made in the form of spray. However, in this method, the durability of the effect lasts four to five hours with high efficacy and reloading will be necessary.

This report will not consider the applications in cosmetic and therapeutic nanotechnology but rather the use of active principles in materials in contact with the skin.

All the ingredients cited in this report were tested in thirty volunteers by a internationally accredited pharmaceutical research group in order to detect an eventual irritant or allergic skin reaction (*Inovapotek*, Portugal).

Let us look at some potential applications.

### ANTISEPTICS

Antibiotic resistance is a big problem nowadays.<sup>1-3</sup> The use of nanoparticles is being studied as a potential alternative to antibiotics as the microorganisms are unable to develop resistance against nanoparticles.<sup>1</sup>

Nanoparticles bind to bacterial cell walls causing membrane disruption through direct damage or through free radical productions.<sup>1</sup> In the interior of the cells they bind with mitochondrial DNA, enzymes that control respiration and other fundamental functions or with membrane receptors and cause cell death.<sup>4</sup>

Some bacteria produce biofilms that protect them against antibiotics. This antibiotic-resistance can be solved with nano and micromaterials that cross the biofilm and the bacterial membrane and generate reactive oxygen species that kill the bacteria.<sup>1,4-7</sup>

Various chemical, physical and natural nanoparticles and microparticles have been studied for improving bacteria and biofilm penetration.

Antiseptics which have a large antimicrobial spectrum and are very well tolerated can be fixed in fabrics like bed clothing, pajamas, t-shirts, shorts, stockings, diapers, towels, mattresses, drapes, turbans, paints and so on. In materials that are rarely washed like mattresses, the antimicrobial effect keeps for a few years.

Several antimicrobial chemical finishes grasped the attention of health professional and textile manufacturers, but there are some environmental concerns regarding antimicrobial finishing of textiles.<sup>8-10</sup>

Silver, for example, has an excellent antibacterial spectrum. Continued exposure to the silver nanoparticles, even in low concentrations, interferes with the microsomal function on producing energy to the cell and causes cellular death.<sup>9,10</sup>

Nevertheless, silver is not an eco friendly substance, especially for the marine fauna and flora.<sup>13,14</sup> Effectively we must consider that all the products applied in fabrics are spread in the environment through washing water, contaminating the land and the water courses.

Ammonium quaternary compounds are another excellent solution.<sup>15-18</sup> Nevertheless it is not easy to incorporate them in fabrics with our technology. We are still doing new tests and so far, it has been possible to maintain an efficacy of 72% after more than fifty washes.

Zinc oxide and titanium dioxide are being used worldwide in consumer product applications. The toxicity of zinc oxide and of other metal oxides towards human beings has not been observed in low concentrations.<sup>4</sup> This product is easily applied in a lot of materials and has the advantage of being very cheap. *In vitro* studies, confirm the efficacy of zinc oxide and titanium dioxide against *Pseudomonas aeruginosa* and *methicilin-resistant Staphylococcus aureus*.<sup>3</sup> Our testing with zinc oxide microparticles proved an efficacy of 99% on *Staphylococcus aureus* and 100% on *Klebsiella pneumonia* (*Citeve*, Portugal).

Infectious conditions like pyodermitis, miliaria rubra and papulo-pustulous acne of the dorsum, can be prevented and

even improved by incorporating zinc oxide microparticles in clothes.

Atopic dermatitis can also benefit from reducing skin bacterial colonization by *Staphylococcus aureus*.<sup>19-21</sup>

Diaper dermatitis follows skin barrier damage by urine and fecal bile salts which create humidity and ammonium hydroxide, raising the pH level. Elevated pH and mechanical friction from the movement increase the skin irritation and alkaline and wet skin is easily colonized by microorganisms. *Candida species*, *Bacillus faecalis*, *Proteus spp*, *Pseudomonas spp*, *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus spp* are the habitual contaminants. Powders, oils and ointments can be irritants and worsen the diaper rash.

In our experience, diapers treated with zinc oxide microparticles prevent the diaper rash and the odors from the perspiration in old people who are bedridden over a long of time.

Bad odor, which is related the chemical degradation of the sweet components by bacteria present in the skin, can be eliminated with a t-shirt containing zinc oxide microparticles. If the bad odor occurs in the interior of a labor glove in people suffering from excessive perspiration, we can control that. In fact labor gloves are rarely washed and if an antiseptic is incorporated in the lining, it will persist over a long period of time limiting the degradation of the sweet components.

Nosocomial infections can be more easily to control with biocides used in healthcare environment, mainly for the sterilization of surfaces, water, equipment and sterilization of medical devices.<sup>1,4,22</sup>

When used on hospital walls as paint and on medical devices, beds, litters and tables as spray, these antimicrobials can reduce nosocomial infections.<sup>1,20</sup> We can improve the efficacy of the paint with the association of zinc oxide with an antifungal product.

The development of nano and microparticles covering the surfaces of ambulatory and other medical devices, capable of penetrating the bacterial biofilm and the bacterial membrane, would provide an excellent alternative to decrease the microorganism colonization and device-associated infection, including methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. These can be obtained with some physical, chemical and natural ingredients.<sup>1,4-7,11-15,18,19</sup>

Ventilated associated pneumonia, central venous catheter infections and catheter-associated urinary tract infections could be controlled by this way.<sup>1,4</sup> Some studies prove that the application of zinc oxide polymer composites may improve biomaterial effectiveness for endotracheal tubes, catheter and implanted devices, which are prone to bacterial infection.<sup>1,4</sup>

In our experience, when zinc oxide is incorporated in paints with our technology and applied on walls, the antiseptic efficacy is kept for more than five years.

Some natural products have an important antimicrobial

effect.<sup>23-26</sup> Antibacterial efficacy of these ingredients can be improved through the combination of the bactericidal ingredient with natural products, like tea tree oil which have a broad-spectrum antibacterial, antifungal, antiviral and anti-inflammatory proprieties.<sup>27,28</sup>

### MOSQUITOES AND BED BUGS REPELLENTS

Some of the agents of several deadly diseases, including malaria, dengue fever, yellow fever, chikungunya and encephalitis are carried by mosquitoes.

The use of pesticides to control mosquitos is not a good solution because they can disrupt the fauna and flora balance, so they are not eco friends.<sup>29,30</sup> Recent reports in the media refer to honeybees abandoning their hives and dying due to the use of insecticide. Moreover pesticides can induce serious adverse effects in human beings. Recently some studies have found increased prevalence of cognitive, behavioral and psychomotor dysfunction in individuals chronically exposed to pesticides.<sup>31</sup>

Neem oil for example, reduces insect feeding and acts as a repellent but also interferes with insect hormone systems making it harder for insects to grow and lay eggs. By this fact it is a pesticide and its use is not forbidden in CEE (Directive 91/414 CEE).

Numerous essential oils were found to possess repelling properties but only five products were approved by the Environmental Protection Agency (EPA) and the Center for Disease Control and Prevention (CDC) as having low toxicity and safe protection.<sup>32,33</sup>

One of the more common synthetic active on the market is N,N-diethyl-m-methylbenzamida (DEET) because of their long-lasting protection. DEET has been implicated as a factor in neurotoxicity illness due to a large absorption of the chemical through the skin.<sup>4,34-39</sup>

Another chemical is picaridin that is slightly toxic by ye, dermal and oral mucosa absorption.<sup>4,35-37</sup>

IR3535, also considered a synthetic active, is not insecticide and shows no harmful toxicity when ingested, inhaled or used on the skin and mucosa.<sup>4,38,39</sup>

Citronella is a natural chemical that shows little toxicity but may cause skin irritation and citriodiol, a para-menthane-3.8-diol (PMD), can cause eye irritation.<sup>4</sup>

The big problem is that almost all of the cited products can be insecticides, disrupt the natural insect fauna and can enhance skin cancer.

The ideal repellent must be efficient, well tolerated when in contact with the skin and when inhaled and it must not inflict environmental toxicity. Moreover, it must not have an insecticidal effect so as not to cause ecological imbalances.

Insect repellents can be incorporated in clothes, swimsuits, bracelets, hats, bath towels, picnic utensils, sun umbrellas,

## Artigo de Revisão

veils, turbans, drapes, sofas and so on.

When applied in fabrics in industrial phase with our technology by padding (immersion) the repellence maintains for more than an hundred washings. The repellent can also be incorporated in new and used fabrics on a tumbler (pulverization and drying) with the same durability.

The product can also be incorporated in paints and varnishes. Once dried, it remains effective for over a period of at least 4 years. The same happens when it is incorporated in decorative ceramic materials and others, perfect to keep insects away in socializing environments.

In home environments, the repellent can be applied by dipping the fabric into a basin containing the product dissolved in water for one minute or by using it in the washing machine. Once dried, clothes remain repellent to mosquitoes after twenty washes. In a spray form repellency lasts until clothes are washed again. In bracelets that can be worn on the wrists or ankles repellency lasts two weeks and in paper wipes it lasts five hours.

Our insect repellent has shown 98% mosquito repellency against *Aedes aegypti* (Siri Life Sciences, Bangalore, India).

Bed bugs (*Cimex lectularius*) infestations are rapidly increasing worldwide. They can be potential disease vectors and have been implicated in cutaneous and systemic reactions.<sup>38,39</sup> Cutaneous reactions can start out as small macular lesions that develop into wheals and occasionally bullous eruptions, which are accompanied by intense itching. Widespread urticaria and erythematous rashes can be seen.<sup>38,39</sup>

These products can also exercise repellence against bed bugs and other arthropods implicated in dermatoses like prurigo simplex and prurigo nodularis. So, it is possible to prevent to some degree the incidence and the intensity of the hives when used for example in pajamas.

Our testing evaluating repellency by counting the number of bed bugs on treated heat packs versus non-treated heat packs has shown good repellency effect (Siri Life Sciences, Bangalore, India).

We have also tested the repellence against termites in paints and varnish treated with our repellent with excellent results: 90-99%.

### MITE REPELLENTS

Mites are microscopic insects invisible to the naked eye belonging to the *Arachnida* family, found in large quantities in bed clothing.

People who are allergic to mites and especially to their carcasses and droppings can suffer reactions via inhalation, such as allergic rhinitis and asthma, and by direct contact, such as allergic conjunctivitis and atopic dermatitis.

Acaricides do not prevent the accumulation of carcasses of mites or their droppings which are the main cause of

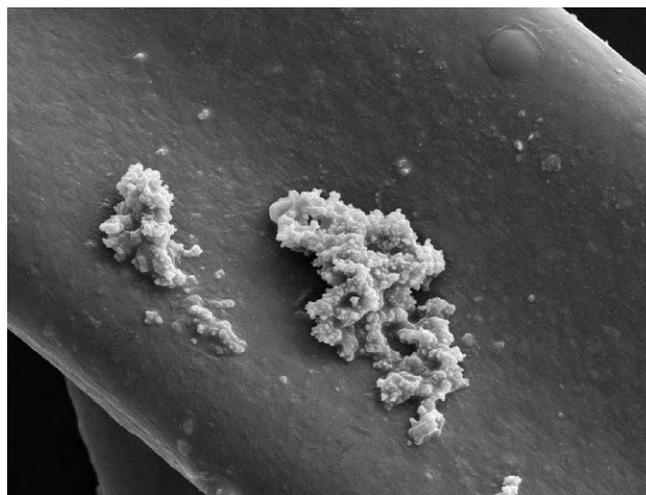
intolerance reactions, so they are a deceitful solution. Furthermore, since they are usually in spray form, they should be applied with caution as they are toxic and potentially harmful to the human body. This means that it is necessary to air out the rooms for a few hours after the application in order to avoid adverse reactions when applied frequently and in great quantities in bedrooms.

The best solution is to incorporate a mite repellent in the bed clothing, pajamas and mattresses which does not kill the mites but simply keeps them away, thus making exposure to their antigens truly reduced.

Tests were performed with material gathered in different divisions of a house and in fabrics impregnated with a synthetic ingredient to evaluate the repellency effect on two species of dust mites, *Dermatophagoides pteronyssinus* and *Dermatophagoides farina*. The results showed a repellency effect of 92.25% for the first and 85.8% for the second (Insect Research Development, Cambridge, England). In the non-impregnated fabric the repellency was null. Furthermore, the product showed a large antifungal activity and good insect repellence for bed bugs (Instituto de Higiene e Medicina Tropical, Portugal). This mite repellent bound to bed clothing, pajamas, shorts, diapers and t-shirts resists at least an hundred washings with our technology

Other applications of these repellents are on carpets and furniture. Carpeting provides a perfect environment for dust mites. Fig. 1 reproduces the presence of nanoparticles in samples removed from carpets pulverized with our mite repellent showing good concentration of nanoparticles.

Our experiences confirm the efficacy of these repellent in the prevention and reduction of hives in atopic patients.



**Fig 1** - Nanoparticles in samples removed from carpets pulverized with mite repellent.

### TINEA CRURIS AND TINEA PEDIS

Products with antifungal activity can be incorporated in shorts and stockings in patients suffering from recurring fungal infections, as a preventive measure.

Some physical, chemical and natural products have antifungal properties. When our nanotechnology is applied in shorts and stocks the product maintains its antifungal efficacy for about fifty washes.

Our antifungal ingredient is also an excellent antimicrobial and can prevent secondary bacterial infection.

### PERNIOISIS (CHILBLAINS)

Chilblains occur in predisposed individuals exposed to cold and humidity. This causes skin damage and the occurrence of redness, itching and blisters in the extremities.<sup>42,43</sup>

The best solution is the use of gloves and/or socks impregnated with one or more products with vasodilators and anti-inflammatory properties, without inducing skin irritation. This goal can be reached with some natural ingredients that increase the local blood efflux and have anti-inflammatory effects.<sup>44-54</sup> Furthermore, some of these natural ingredients have an antiseptic and antifungal activity.



**Fig 2** - Patient suffering from chilblains one week after using a glove impregnated with a vasodilator and anti-inflammatory natural ingredient (left hand).

In Fig. 2 we can see the hands of a patient suffering from chilblains one week after using a glove impregnated with a vasodilator and anti-inflammatory natural ingredient only in the left hand. The difference between the two hands is evident. This efficacy resists about fifty washings.

### DIABETIC FOOT PREVENTION

Diabetes *mellitus* is a serious problem at a global level. It is the sixth leading cause of death in the United States of America. The number of affected people is constantly increasing.

There are several factors involved in the genesis of pathological changes occurring in the diabetic foot. The most important one is vascular insufficiency with decreased blood flow to the tissues due to thickening and narrowing of the arterial vessels.<sup>55-57</sup> Also, at least half of the patients with diabetes develop some type of neuropathy.

Neuropathy responsible for the decreased cutaneous sensitivity is largely the result of poor nutrition of the nerve endings, but also degenerative alterations pertaining to the condition. Finally, deficient inflammatory reaction due to the partial or complete blockage of the influx of repairing immune cells to tissues increases susceptibility to infection.<sup>58</sup>

Hyposensitivity due to the neuropathy allows patients to injure themselves without realizing it. The changes in sensitivity lead to deformations and calluses in the feet and result in poor distribution of body weight on plantar regions. These calluses precede the onset of ulcers which are then infected almost always by several microorganisms. The reduced defense ability of the ischemic skin allows the infection to perpetuate itself.

Several biochemical abnormalities can induce and accelerate vascular and neurological changes in the diabetic foot. One of the most important is hyperglycemia which damages the endothelium of blood vessels and inhibits the production and activation of nitric oxide synthase, a crucial element in the mechanism of arterial vasodilation. Dyslipidemia, insulin resistance and oxidative stress are other crucial elements in the genesis of endothelial dysfunction and cell damage.<sup>53</sup>

Some natural ingredients have a strong vasodilator and thrombolytic effect therefore contributing to removing of the obstruction of small subcutaneous vessels.<sup>44-54,72</sup> Some of them can even enhance angiogenesis.<sup>54,59</sup>

Furthermore, they prevent damaging of mitochondrial material of the endothelial cells by oxidative stress, avoiding damage and subsequent cell death after oxygen glucose deprivation.<sup>50</sup>



**Fig 3** - The foot of a patient suffering from diabetic ulceration before and one month after using a sock impregnated with a vasodilator and anti-inflammatory natural ingredient.

## Artigo de Revisão

These ingredients have also a delaying or even repairing effect on the occurrence of neuropathy, as a result of the improvement of the vascular support and by direct action on the nerve endings. Effectively some natural ingredients protects the neurons from oxidative stress and reduce the ischemic damage by multiple mechanisms, inhibiting apoptosis.<sup>60-72</sup>

These natural ingredients also contribute to decrease local glycemic levels and have a potent antioxidant effect and, by consequence, anti-inflammatory properties.<sup>73</sup>

Lastly, some of them have an antibacterial effect over *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* and other bacteria, contributing towards the prevention of secondary infections on the diabetic foot. They also have some activity against fungus.

With our technology the product remains effective after fifty washes.

### REFERENCES

1. Taylor E, Webster TJ. Reducing infections through nanotechnology and nanoparticles. *Inf J Nanomedicine*. 2011; 6:1463-73.
2. Dirk M, Elston MD. New and emerging infectious diseases. *J Am Acad Dermatol*. 2005; 52(6):1062-68.
3. Dirk M, Elston MD. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Am Acad Dermatol*. 2007; 56(1):1-16.
4. Jesline A, Neetu PJ, Narayanan M. Antimicrobial activity of zinc and titanium dioxide nanoparticles against biofilm-producing methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Appl Nanosci*. 2014; 245-51.
5. Vincent MG, Neetu PJ, Narayanan PM, Vani C, Murugan S. *In vitro* study on the efficacy of zinc oxide and titanium dioxide nanoparticles against metallo beta-lactamase and biofilm producing *Pseudomonas aeruginosa*. *J Appl Pharm Science*. 2014; 4:41-46.
6. Seil JT. Reduced *Staphylococcus aureus* proliferation and biofilm formation on zinc oxide nanoparticles PVC composite surfaces. *Acta Biomater*. 2011; 7:2579-84.
7. Kwiecinski J, Eick S, Wojcik K. Effects of tea tree (*Maleuca alternifolia*) oil on *Staphylococcus aureus* in biofilms and stationary growth phase. *Int Antimicrob Agents*. 2009; 33:343-7.
8. Uddin F. Environmental concerns in antimicrobial finishing of textiles. *Inten. J Textile Science*. 2014; 3:15-20.
9. Moore NM. Do nanoparticles present ecotoxicological risks for the health of the aquatic environment? *Environ Int*. 2006; 13:4530-6.
10. Boxall ABA, Tiede K, Chaudhry Q. Engineered nanomaterials in soils and water. How do they behave and could they pose a risk to human health? *Nanomedicina*. 2007; 2:919-27.
11. Russel AD, Hugo WB. Antimicrobial activity and action of silver. *Prog Med Chem*. 1994; 31:351-71.
12. Lansdown AB, Silver I. Its antimicrobial properties and mechanism of action. *J Wound Care*. 2002; 11:125-30.
13. Kalbassi M, Salari-joo H, Johari A. Toxicity of silver nanoparticles in aquatic ecosystems: salinity as the main cause in reducing toxicity. *Iranian J Toxicol*. 2011; 5:436-43.
14. Eckelman MJ, Graedel TE. Silver emissions and their environmental impacts: a multilevel assessment. *Environ Sci Technol*. 2007; 41:6282-9.
15. Jia Z, Shen D, Xu W. Synthesis and antibacterial activities of quaternary ammonium salt of chitosan. *Carbohydr Res*. 2001; 333(1):1-6.
16. Zabielska-Matejuk J. Antifungal properties of new quaternary ammonium compounds in relation to their surface activity. *Wood Sci Techn*. 2005; 39:235-43.
17. Vilayakumar R, Kannan VV, Sandle T, Manoharan C. *In vitro* antifungal efficacy of biguanides and quaternary ammonium compounds against cleanroom fungal isolates. *PDA J Pharm Sci Technol*. 2012; 66:236-42.
18. Oblak E, Piecuch A, Krasowska A, Luczincki J. Antifungal activity of gemini of quaternary ammonium salts. *Macrobiol Res*. 2013; 168:680-8.
19. Akiyama H, Yamasaki O, Kanzaki H, Tada J, Arata J. Effects of zinc oxide on the attachment of *Staphylococcus aureus* strains. *J Dermatol Sci*. 1998; 17:67-74.
20. Olst RF. Management of atopic dermatitis: are there differences between children and adults? *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014; 28(suppl 3):5-8.
21. Wollenberg A, Seba A, Antal AS. Immunological and molecular targets of atopic dermatitis treatment. *Br J Dermatol*. 2014; 170(suppl.s1):7-11.
22. Maillard JY. Antimicrobial biocides in the healthcare environment: efficacy, usage, policies, and perceived problems. *Ther Clin Risk Manag*. 2005; 1:307-20.
23. Cho YS, Schiller, Oh KH. Antibacterial effects of green tea polyphenols on clinical isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus-resisten*. *Curr Microbiol*. 2008; 57:542-6.
24. Carson CF, Hammer KA, Riley TV. *Melaleuca alternifolia* (tea tree oil) suppresses inflammatory mediator production by activated human monocytes. *Inflamm Res*. 2000; 49:619-26.
25. Carson CF, Riley TV, Cookson BD. Efficacy and safety of tea tree oil as a topical antimicrobial agent, *J Hosp Infection* 1998; 40:175-79.
26. Gordon NC. Antimicrobial activity of the green tea polyphenol (-)-epigallocatechin-3-gallate (EGCG) against clinical isolates of *Stenotrophomonas maltophilia*. *Int J Antimicrob Agents*. 2010; 36:129-31.
27. Corson T, Crews CM. Molecular understanding and modern application of traditional medicines; triumphus and

- trials. Cell. 2007; 180:769-74.
28. Xue-JuanLi, Yong-Yu Zhang. Western healers in traditional Chinese medicine. EMBO Rep. 2008;112-1.
  29. Tiwari TP, Bharti SK, Kaur HD, Dikshit RP, Hoondal GS. Synergistic antimicrobial activity of tea & antibiotics. Indian J Med Res. 2005; 122:80-4.
  30. Low WL, Martin C, Hill DJ, Kenward MA. Antimicrobial efficacy of silver ions combination with tea tree oil against *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* and *Candida albicans*. Int J Antimicrob Agents. 2011; 37:162-5.
  31. Schmitz J, Schafer, Bruhl C. Risk assessment of herbicides for the common buttercup *Ranunculus acris* in field margins - an experimental field study. SETAC World Congress 2012, Berlin, Germany.
  32. Hahn M et al. Caterpillars and protection goals: the role of field margins as habitats and the effect of pesticide applications. SETAC World Congress 2012, Berlin, Germany.
  33. Zaganas I, Kapetanaki S, Mastorodemos V, Kanavouras K, Colosio C, Wilks MF, et al. Linking pesticide exposure and dementia: what is the evidence? Toxicology. 2013; 307:3-11.
  34. EPA Directive. [Available at:[http://www.epa.gov/pesticides/health/mosquitoes/ai\\_insectrp.htm](http://www.epa.gov/pesticides/health/mosquitoes/ai_insectrp.htm)].
  35. CDC Directive. World Available t:<http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/westnile/RepellentUpdates.htm>.
  36. Abou-Donia MB, Wilmarth KR, Jensen KF, Oehme FW, Kurt TL. Neurotoxicity resulting from coexposure to pyridostigmine bromide, deet, and permethrin: implications of Gulf War chemical exposures. J Toxicol Environ Health. 1996; 48:35.
  37. Badolo A, Ilboudo-Sanogo E, Ouédraogo AP, Costantini C. Evaluation of the sensitivity of *Aedes aegypti* and *Anopheles gambiae* complex mosquitoes to two insect repellents; DEET and KBR 3023. Trop Med Int Health. 2004; 9:330.
  38. Carroll JF, Benante JP, Kramer M, Lohmeyer KH, Lawrence K. Formulations of DEET, Picaridin and IR3535 applied to skin repel nymphs of the lone star tick (*Acari: Ixodidae*) for 12 hours. J Med Entomol. 2010; 47:699-704.
  39. Constantini C, Badolo A, Ilboudo-Sanogo E. Field evaluation of the efficacy and persistence of insect repellents DEET, IR3535 and KBR 3023 against *Anopheles gambiae* complex and other afrotopical vector mosquitoes. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2004; 98:644-52.
  40. Goddard J, Sharz R. Bed bugs (*Climex lectularius*) and clinical consequences of their bites. JAMA. 2009; 301:1358-66.
  41. Doggest SL, Dwyer DE, Peñas PF, Russell RC. Bed bugs: clinical relevance and control options. Clin Microbiol Rev. 2012; 25:164-92.
  42. Külcü Çakmak S, Gönül M, Oğuz ID, Yayla D, Gül U, Köse K. Demographical, laboratory and associated findings in patients with perniosis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2014; 28:891-4.
  43. Patra AK, Das AL, Ramaddasan P. Diltiazem vs nifedipine in chilblains: a clinical trial. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2003; 69:209-11.
  44. Aguirre-Crespo F, Vergara-Galicia J, Villalobos-Molina R, Javier López-Guerrero J, Navarrete-Vázquez G, Estrada-Soto S. Ursolic acid mediates the vasorelaxant activity of *Lepechinia caulenses* via NO release in isolated rat thoracic aorta. Life Sci. 2006;79:1062-8.
  45. Vergara-Galicia J, Aguirre-Crespo F, Castillo-España P, Arroyo-Mora A, López-Escamilla AL, Villalobos-Molina R, et al. Micropropagation and vasorelaxant activity of *Laelia autumnalis* (orchidaceae). Nat Prod Res. 2010; 24:106-14.
  46. Vergara GJ et al. Vasorelaxant effect of *Laelia speciosa* and *Laelia anceps*: two orchids as potential sources for isolation of bioactive molecules. L Appl Pharm Sci. 2013; 7:34-7.
  47. Vergara-Galicia J, Ortiz-Andrade R, Rivera-Leyva J, Castillo-España P, Villalobos-Molina R, Ibarra-Barajas M, et al. Vasorelaxant and antihypertensive effects of methanolic extract roots of *Laelia anceps* are mediated by calcium-channel antagonism. Fisioterapia. 2010; 81:350-7.
  48. Hernandez-Abreu O, Castillo-España P, León-Rivera I, Ibarra-Barajas M, Villalobos-Molina R, González-Christen J, et al. Antihypertensive and vasorelaxant effects of tilianin isolated from *Agastache mexicana* are mediated by NO/cGMP pathway and potassium channel opening. Biochem Pharmacol. 2009; 78:54-61.
  49. Cunha GH, de Moraes MO, Fachine FV, Frota Bezerra FA, Silveira ER, Canuto KM, et al. Vasorelaxant and antihypertensive effects of methanolic fraction of the essential oil of *Alpinia zerumber*. Vascul Pharmacol. 2013; 58:337-45.
  50. Torres-Piedra M, Figueroa M, Hernández-Abreu O, Ibarra-Barajas M, Navarrete-Vázquez G, Estrada-Soto S. Vasorelaxant effect of flavonoids through calmodulin inhibition. Bioorg Med Chem. 2011; 19:542-6.
  51. Rendon Vallejo P, Hernández-Abreu O, Vergara-Galicia J, Millán-Pacheco C, Mejía A, Ibarra-Barajas M, et al. Ex vivo study of vasorelaxant activity induced by phenanthrene derivatives isolated from *Maxillaria densa*. J Nat Prod. 2012; 75:2241-5.
  52. Li L, Zhang B, Tao Y, Wang Y, Wei H, Zhao J, et al. DI-3-n-butylpftalide protects endothelial cells against oxidative / nitrosative stress mitochondrial damage and subsequent cell death - after oxygen glucose deprivation *in vitro*. Brain Res. 2009; 1290:91-101.

## Artigo de Revisão

53. Vergara GJ, Ángel JR, Adrián TS, Francisco AC, Anuar SG, Samuel ES, et al. Vasorelaxant activity of extracts obtained from *Apium graveolens*; Possible source for vasorelaxant molecules isolation with potential antihypertensive effect. *Asian Pac J Trop Biomed.* 2013; 3:776-9.
54. Zhang T. 3-n-butylphtalide (NBP) reduces apoptosis and enhances vascular endothelial growth factor (VEGF) up-regulation in diabetic rats. *Neurol Res.* 2010; 32:390-6.
55. Alavi A, Sibbald RG, Mayer D, Goodman L, Botros M, Armstrong DG, et al. Diabetic foot ulcers. Part I. Pathophysiology and prevention. *J Am Acad Dermatol.* 2014; 70:21-43.
56. Alavi A, Sibbald RG, Mayer D, Goodman L, Botros M, Armstrong DG, et al. Diabetic foot ulcers. Part II. Management. *J Am Acad Dermatol.* 2014; 70:1-20.
57. Edmonds M. Diabetic foot ulcers: practical treatment recommendations. *Drugs.* 2006; 66:913-29.
58. Mazen S. Diabetic foot infection. *Am Fam Physician.* 2008; 78:71-9.
59. Liao SJ, Lin JW, Pei Z, Liu CL, Zeng JS, Huang RX. Enhanced angiogenesis with dl-3n-butylphtalide treatment after focal cerebral ischemia in RHRSP. *Brain Res.* 2009; 1289:69-78.
60. Yang Y, Sang W, Zhou M, Ren G. Phenolic composition and antioxidant activities of 11 celery cultivars. *J Food Sci.* 2010; 75:9-13.
61. Jung WS et al. *In vitro* antioxidant activity, total phenolics and flavonoids from celery (*Apium graveolens*) leaves. *J Med Plants Res.* 2011; 5:7022-30.
62. Kolarovic J, Popovic M, Zlinská J, Trivic S, Vojnovic M. Antioxidant activities of celery and parsley juices in rats treated with doxorubicin. *Molecules.* 2010; 15:6193-204.
63. Nagella P, Ahmad A, Kim SJ, Chung IM. Chemical composition, antioxidant activity and larvicidal effects of essential oil from leaves of *Apium graveolens*. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 2012; 34:205-9.
64. Fazel S, Singia RK. Review on the pharmacognostical pharmacological characterization of *Apium graveolens* *Linn.* *Indo Global J Pharmaceut Seimas* 1012; 2:36-42.
65. Zhang L, Yu WH, Wang YX, Wang C, Zhao F, Qi W, et al. DL-3-n-butylphtalide an anti-oxidant agent, prevents neurological deficits and cerebral injury following stroke per functional analysis, magnetic resonance imaging and histological assessment. *Curr Neurovasc Res.* 2012; 9:167-75.
66. Xiong N, Huang J, Chen C, Zhao Y, Zhang Z, Jia M, et al. DL-3-n-butylphtalide, a natural antioxidant, protects dopamina neurons in rotenone models for Parkinson's disease. *Neurobiol Aging.* 2012; 33:1777-91.
67. Li J, Li Y, Ogle M, Zhou X, Song M, Yu SP, et al. DL-3-n-butylphtalide prevents neuronal cell death after focal cerebral ischemia in mice via the JNK pathway. *Brain Res* 2010; 1369:216-20.
68. Kangyong L, Huang J, Chen R, Zhang T, Shen L, Yang J, et al. Protection against neurotoxicity by a autophagic mechanism. *Braz J Med Biol Res.* 2012; 45:401-7.
69. Zhang T, Yan W, Li Q, Fu J, Liu K, Jia W, et al. 3-n-butylphtalide (NBP) attenuated neuronal autophagy and amyloid-beta expression in diabetic mice subjected to brain ischemia. *Neurol Res* 2011; 33:396-4.
70. Huang JZ, Chen YZ, Su M, Zheng HF, Yang YP, Chen J, et al. dl-3-n-butylphtalide prevents oxidative damage and reduces mitochondrial dysfunction in an MPP(+)-induced cellular model of Parkinson's diease *Neurosci Lett.* 2010; 475:89-94.
71. Peng Y, Sun J, Hon S, Nylander AN, Xia W, Feng Y, et al. L-3-n-butylphtalide improves cognitive impairment and reduces amyloid-beta in a transgenic model of Alzheimer's disease. *J Neurosci.* 2010; 30:8180-9.
72. Ford I, Cotter MA, Cameron NE, Greaves M. The effects of treatment with alpha-lipoid acid or evening primrose oil on vascular hemostatic and lipid risk factors, blood flow and peripheral nerve conduction in streptozocin-diabetic rat. *Metabolism.* 2001; 50:868-75.
73. Gutierrez RM et al. *In vitro* and *in vivo* antidiabetic and antiglycation properties of *Aipum graveolens* in type 1 and 2 diabetic rat. *Intern J Pharmacol.* 2014; 10:368-79.

# Cystiphane Biorga

Para um cabelo  
e unhas saudáveis

A experiência dos Laboratórios Bailleul com cistina desde 1949.

O reconhecimento nos tratamentos e cuidados do cabelo.  
Cistina, um elemento fundamental para o 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

# Cystiphane Biorga

## COMPRIMIDOS - SUPLEMENTO ALIMENTAR

Cabelo e unhas

CISTINA DE  
ORIGEM  
VEGETAL

### UMA FÓRMULA TESTADA

#### Uma dosagem única de 2000 mg de cistina/dia

Aminoácido com enxofre essencial para a síntese da queratina.

- Principal proteína do cabelo e das unhas.
- Acção antioxidante.

### AGORA ENRIQUECIDA

#### + VITAMINA B6

- Contribui para a síntese normal de cisteína.

#### + ZINCO

Sal mineral antioxidante necessário para a formação da queratina

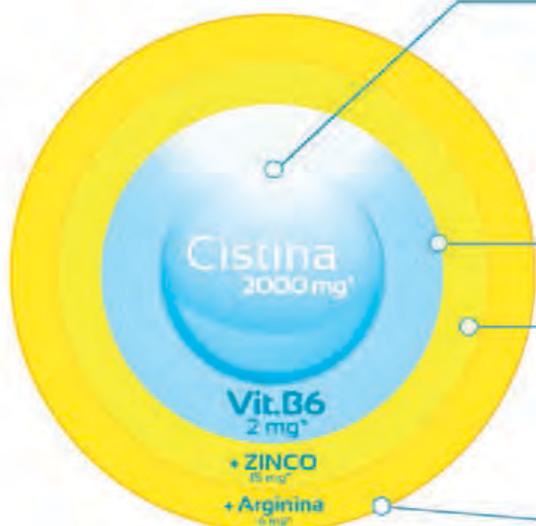
- contribui para a manutenção das unhas e cabelos normais
- contribui para a proteção das células do stress oxidativo

### COM:

#### ARGININA

Aminoácido que actua fortemente sobre o crescimento do cabelo.

- Melhora a irrigação das raízes graças ao seu efeito vasodilatador.



Caixa de 120 comprimidos  
= 1 mês  
CNP:7392571

### MODO DE UTILIZAÇÃO

- ▶ 4 comprimidos por dia a tomar durante as refeições 1 ou 2 vezes por dia, por um período mínimo de 3 meses

# ÉSTERES DE ÁCIDO FUMÁRICO - UMA OPÇÃO TERAPÊUTICA NA PSORÍASE EM PLACAS

Leonor Lopes<sup>1</sup>, Ana Isabel Gouveia<sup>1</sup>, Paulo Leal Filipe<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Interna do Internato complementar de Dermatologia da Clínica Universitária de Dermatologia/ Resident of Dermatology and Venereology of Lisbon University

<sup>2</sup>Professor de Dermatologia e Venereologia da Clínica Universitária de Dermatologia/Professor of Dermatology and Venereology of Lisbon University

**RESUMO** – Os ésteres de ácido fumárico estão licenciados para o tratamento sistémico da psoríase, na Alemanha, desde 1994. Estes derivados do fumarato constituem uma terapêutica eficaz, segura e económica quando comparada com outras terapêuticas sistémicas utilizadas no tratamento da psoríase moderada a grave. Considera-se que este fármaco tem um grande potencial, não só para o tratamento da psoríase em placas, como também para outras doenças dermatológicas menos frequentes. Este artigo tem como objetivo efetuar uma revisão sobre mecanismos de acção, indicações e contra-indicações para esta terapêutica.

**PALAVRAS-CHAVE** – Fumaratos; Psoríase.

## FUMARIC ACID ESTERS - A THERAPEUTIC OPTION IN PLAQUE PSORIASIS

**ABSTRACT** – Fumaric acid esters are licensed for the treatment of psoriasis in Germany, since 1994. They are effective, safe and economical when compared with other systemic therapies used in moderate to severe plaque-type psoriasis. Fumarate esters have promising potential not only for the treatment of psoriasis but also for other less frequent dermatological conditions. The aim of this article is to review the mechanisms of action, indications and contraindications for this therapy.

**KEY-WORDS** – Fumarates; Psoriasis.

**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.*

**Recebido/Received** - Abril/April 2015; **Aceite/Accepted** – Maio/May 2015

### Correspondência:

Dr.ª Leonor Neto Lopes

Serviço de Dermatologia e Venereologia - Centro Hospitalar Lisboa Norte – Hospital de Santa Maria

Avenida Professor Egas Moniz - 1649-035 Lisboa, Portugal

Tel.: 00351 217805197 - Fax: 00351217954447

E-mail: leonorlopes@gmail.com

### INTRODUÇÃO

O ácido fumárico (C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>) é um ácido dicarboxílico alifático, sem efeitos indesejáveis, utilizado como aditivo na indústria alimentar e na agricultura.<sup>1</sup> É produzido no organismo humano, no ciclo de Krebs, sendo originado por oxidação do succinato através de uma reacção catalizada pela enzima succinato-desidrogenase.<sup>1</sup>

O uso clínico do ácido fumárico e dos seus derivados remonta a 1959, quando o químico alemão Schweckendiek

colocou a hipótese da psoríase ser, em parte, causada por um distúrbio do ciclo de Krebs.<sup>1,2</sup> Ele postulou que a suplementação exógena de ácido fumárico podia inverter este processo patológico, tendo realizado esta experiência em si mesmo.<sup>1</sup>

O Fumaderm® tem duas formulações que variam na sua composição quantitativa: uma é constituída por 30mg de dimetilfumarato (DMF), 67mg de monoetilfumarato de cálcio, 5mg de monoetilfumarato de magnésio e 3mg de monoetilfumarato de zinco (Fumaderm® inicial) e outra por 120mg de

## Artigo de Revisão

dimetilfumarato, 87mg de monoetilfumarato de cálcio, 5mg de monoetilfumarato de magnésio e 3mg de monoetilfumarato de zinco (Fumaderm®).<sup>3</sup> Os ésteres de ácido fumárico são absorvidos no intestino delgado. Após serem absorvidos, o dimetilfumarato é rapidamente hidrolisado por esterases no seu metabolito activo, o monometilfumarato.<sup>1</sup> Este é metabolizado no ciclo de Krebs em dióxido de carbono e água.<sup>1</sup> Apenas pequenas quantidades de monometilfumarato são excretadas através da urina ou das fezes.<sup>4</sup> A semivida do dimetilfumarato é cerca de 12 minutos e do monometilfumarato 36 horas.<sup>4</sup> O pico da concentração sérica é atingido 5 a 6 horas após a ingestão oral e o seu metabolismo é independente da via do citocromo P-450.<sup>1,4</sup> É de salientar que as formulações de ácido fumárico disponíveis como suplementos alimentares ou medicações naturais, para o tratamento da psoríase, são pouco absorvidas e excretadas na urina, pelo que não têm efeitos terapêuticos na psoríase, ao contrário dos seus ésteres.

### MECANISMO DE AÇÃO

O mecanismo de ação dos ésteres de ácido fumárico ainda não está totalmente esclarecido mas estudos pré-clínicos e clínicos demonstraram propriedades anti-inflamatórias, imunomoduladoras e anti-proliferativas.<sup>5,6</sup> Especula-se que os efeitos anti-inflamatórios sejam mediados por mecanismos que influenciem as vias de transdução de sinal pró-inflamatório através da modulação do sistema redox intracelular.<sup>5,7</sup> As alterações neste sistema levam a uma diminuição da translocação do factor de transcrição NF-κB no núcleo das células o que inibe a expressão das citocinas pró-inflamatórias (TNF-α, IL-8 e IL-1β). Outros estudos realizados constataram que estes ésteres actuam ao corrigir o desequilíbrio imunológico presente na psoríase, realizando um desvio da resposta Th1 (TNF-α, IFN-γ) para Th2 (IL-4 e IL-5).<sup>2,4</sup> Este fármaco causa

uma diminuição dos linfócitos CD4+ e CD8+ no sangue periférico, assim como uma redução do número de linfócitos T nas placas de psoríase.<sup>2</sup>

As alterações induzidas por este fármaco não se verificam apenas nos linfócitos mas também em queratinócitos, células dendríticas e endoteliais. Nos queratinócitos verifica-se inibição de: Quimocinas (CXCL1, CXCL8, CXCL9, CXCL10, CXCL11); expressão de ICAM-1 e HLA-DR e da ativação de MSK1 (*mitogen-and stress-activated protein kinase-1*). Verifica-se ainda que o aumento do p53 nuclear e da expressão de c-jun, inibem a proliferação de queratinócitos induzida por MIF (*macrophage migration inhibitory factor*).<sup>2,4</sup> Observou-se que o DMF causa nas células dendríticas um aumento da secreção de IL-10; redução de IL-12 e IL-23; diferenciação de células dendríticas tipo II e inibição da diferenciação dendrítica a partir de precursores de monócitos.<sup>2</sup> Nas células endoteliais inibe a expressão de moléculas de adesão (ICAM-1, VCAM-1 e E-selectina), com consequente redução do número de células inflamatórias; diminui a angiogénese, através da supressão de VEGFR2 endotelial (*vascular endothelial growth factor receptor 2*) e aumenta a depleção de glutatona que induz a heme-oxigenase 1 (HO-1).<sup>2</sup>

### INDICAÇÃO

Na Alemanha, os ésteres de ácido fumárico têm sido utilizados no tratamento da psoríase em placas, como fármaco sistémico de primeira linha. A sua eficácia como terapêutica isolada foi demonstrada em ensaios clínicos aleatorizados, com uma redução do PASI entre 50 e 80%, após 12 a 16 semanas,<sup>1,9,10</sup> e os seus benefícios parecem ser sustentados ao longo de meses a anos.<sup>11-13</sup> A sua combinação com terapêutica tópica, nomeadamente com calcipotriol tem efeitos sinérgicos.<sup>7</sup> A fototerapia (UVB, PUVA) pode ser combinada

**Tabela 1** - Esquema dos efeitos dos ésteres de ácido fumáricos nas diferentes linhagens celulares (Adaptado de *Curr Neuropharmacol*. 2009).

TIPO DE CÉLULAS	EFEITOS NA VIA DE SINALIZAÇÃO/CITOCINAS	EFEITOS
Células T	↑ IL-10 e IL-5	Desvio Th1 para Th2 Aumento HO-1 Redução do nº de células CD4 e CD8
Células mononucleares periféricas	↓ CXCL8, 9, 10 ↑ TNF-α, IL-10, IL-1RA, IL-4, IL-5	Aumento da produção de aniões superóxido
Células B	↓ NF-κB	Inibe a proteína Bcl-2 e induz a apoptose
Queratinócitos	↑ IL-10, ↓ IFNγ, IL-6, TGF-α ↓ CXCL1, 8, 9, 10, 11	↓ HLA-DR, ICAM-1
Células dendríticas	↓ IL-12	Induz a apoptose Evita a diferenciação celular
Células endoteliais	Reduz a translocação de NF-κB	↓ TNF-α ↑ ICAM-1, E-selectina e do VCAM-1

## Artigo de Revisão

com o Fumaderm® inicial durante as primeiras três semanas de tratamento.<sup>14</sup> Um estudo revelou que a terapêutica a curto prazo com ésteres de ácido fumárico é tão eficaz como com metotrexato, em doentes com psoríase em placas moderada a grave.<sup>10</sup> Recentemente, Walker et al, reportaram redução de 75% no DLQI após 4 semanas de tratamento, sendo esta melhoria comparável à de outros tratamentos recentes, como as terapêuticas biológicas.<sup>6</sup>

A combinação de ésteres de ácido fumárico com outras terapêuticas sistémicas permite obter melhores resultados e/ou reduzir a dose das terapêuticas sistémicas associadas.<sup>15-17</sup> No entanto, esta combinação não é formalmente recomendada devido a um número limitado de ensaios clínicos que sustentem a sua segurança.<sup>1</sup> Wain et al, reportaram uma redução estatisticamente significativa do PASI e DLQI, o que permitiu a suspensão ou redução de outras terapêuticas sistémicas concomitantes em 89% dos doentes, após 6 meses de tratamento.<sup>8</sup> Apesar de não se verificar interações medicamentosas com ciclosporina, metotrexato, acitretina e hidroxiureia, deve ser evitada terapêutica concomitante nos casos em que exista aumento da toxicidade renal.<sup>7</sup> Esta terapêutica combinada deve ser realizada com prudência, através de um aumento mais lento da dose, até se atingir a dose recomendada.<sup>15</sup>

### TERAPÊUTICA

A terapêutica com Fumaderm® deve ser administrada com incremento gradual da dose: na primeira semana, 1 comprimido/dia de Fumaderm® inicial (30mg DMF); na segunda semana, 2 comprimidos/dia e na terceira semana, 3 comprimidos/dia. Posteriormente, inicia-se o Fumaderm® com 1 comprimido/dia (120mg de DMF) e realiza-se um aumento gradual da dose, a cada semana, até um máximo de 6 comprimidos/dia, segundo o esquema apresentado na Tabela 2.<sup>14,15</sup> Os benefícios desta terapêutica só se constatam após 4 a 6 semanas de tratamento e a dose final pode atingir 1-2gr/dia (6 comprimidos de Fumaderm®). No entanto, em muitos dos casos, doses menores podem ser suficientes para obter benefício terapêutico (2-4 comprimidos).<sup>7</sup> Posteriormente, pode efetuar-se redução da dose terapêutica até se atingir a dose mínima eficaz para o controlo da doença. A dose terapêutica não se relaciona com o peso corporal nem com a atividade da doença e esta pode ser descontinuada de forma abrupta, sem que se verifique recidiva ou rebound.<sup>7</sup> Tendo em consideração os benefícios e riscos, há autores que a consideram uma terapêutica adequada para uso prolongado (2-3 anos).<sup>3</sup> No entanto, é conhecida a existência de doentes a realizarem este tratamento de forma contínua durante um período superior (mais de 10 anos).<sup>1,3,18</sup>

### EFEITOS SECUNDÁRIOS

Os efeitos secundários ligeiros são frequentes, ocorrem em 66% dos doentes, e incluem rubor facial e queixas gastro-intestinais como: epigastralgias, náuseas, vômitos, flatulência, diarreia e distensão abdominal.<sup>18</sup> Os efeitos adversos

**Tabela 2 - Esquema terapêutico dos ésteres de ácido fumárico para o tratamento da psoríase.**

SEMANA	FÁRMACO	MANHÃ	TARDE	NOITE
1	Fumaderm® inicial	1	-	-
2	Fumaderm® inicial	1	-	1
3	Fumaderm® inicial	1	1	1
4	Fumaderm®	1	-	-
5	Fumaderm®	1	-	1
6	Fumaderm®	1	1	1
7	Fumaderm®	2	1	1
8	Fumaderm®	2	1	2
9	Fumaderm®	2	2	2

são dose-dependentes e diminuem ao longo do tratamento.<sup>7</sup> Estes ocorrem, geralmente, nas primeiras semanas e entre os 90 minutos e as 6 horas após a ingestão do fármaco.<sup>7</sup> Cerca de 30% dos doentes suspendem o tratamento devido aos efeitos secundários.<sup>7</sup> Estes podem ser minimizados com a ingestão concomitante de comida e água. Outras alterações mais graves incluem, leucopenia com linfopenia moderada e eosinofilia transitória.<sup>14,15,18</sup> A eosinofilia ocorre em cerca de 1/3 dos doentes e resolve após 1-2 meses sem intervenção.<sup>10-12,19</sup> Comparando esta terapêutica com o metotrexato, a linfopenia não é significativa, não está associada a sinais de imunossupressão e é reversível com a cessação do tratamento.<sup>7</sup> Foi estabelecida uma correlação entre a redução da contagem linfocitária e uma resposta benéfica ao tratamento.<sup>20</sup> Contudo, é recomendada a redução da dose se a contagem de linfócitos for inferior a  $0,5 \times 10^9/L$ , de leucócitos inferior a  $3 \times 10^9/L$  ou se os níveis de creatinina sérica aumentarem acima dos níveis normais.<sup>7,18</sup> Alterações hepáticas e renais foram raramente reportadas e são reversíveis com a suspensão da terapêutica.<sup>11,12,15,19</sup> Não se verificaram implicações importantes no estado geral de saúde uma vez que não se registou aumento do risco de infeções sistémicas nem de neoplasia com a sua utilização prolongada.<sup>8,20</sup> No entanto, em 2 doentes foi diagnosticada leucoencefalopatia multifocal progressiva atribuída a linfopenia grave.<sup>21</sup>

Deve realizar-se avaliação analítica mensal nos primeiros 6 meses e, posteriormente, semestralmente com: Hemograma completo, eletrólitos, provas hepáticas, creatinina sérica e urina tipo II com sedimento urinário.

### CONTRA-INDICAÇÕES

Esta terapêutica não é teratogénica nem mutagénica. Está contra-indicada nos seguintes doentes: patologia gastro-intestinal como gastrite crónica ou activa, úlceras duodenais

## Artigo de Revisão

ou gástricas recentes; patologia renal e hepática severa; na gravidez e no aleitamento.<sup>7</sup> A patologia hematológica é considerada uma contra-indicação relativa.<sup>14</sup> Este fármaco já foi utilizado em doentes com idade inferior a 18 anos, sem se verificar efeitos adversos graves.<sup>22,23</sup> No entanto, é considerado contra-indicado por não haver ensaios clínicos randomizados que permitam afirmar a sua segurança.

### OUTRAS APLICAÇÕES

A terapêutica com ésteres de ácido fumárico foi utilizada em doentes com artrite psoriática mas não provou eficácia para esta indicação.<sup>3</sup> No tratamento da psoríase pustulosa existem poucos casos reportados.<sup>7</sup>

Recentemente, tem havido um interesse crescente na sua utilização *off-label* noutras patologias dermatológicas.<sup>2,5,7,24,25</sup>

A necrobiose lipóidica é uma doença granulomatosa cutânea rara, por vezes associada a diabetes *mellitus* de difícil controlo. Verificaram-se bons resultados com a utilização dos ésteres de ácido fumárico no tratamento da necrobiose lipóidica ulcerada e em doentes refratários às terapêuticas convencionais.<sup>24</sup> Pensa-se que sejam os efeitos imunomoduladores, anti-inflamatórios (inibe a IL-12 e aumenta a produção de IL-4) e a sua ação nas células endoteliais (inibe a activação de NF-kB e da expressão de ICAM-1 e VCAM-1), os responsáveis pelos bons resultados obtidos com esta terapêutica.<sup>2,24</sup> O esquema terapêutico utilizado foi o aprovado para a psoríase em placas tendo-se verificado uma melhoria clínica significativa após 6 semanas e cicatrização completa das lesões após 6 meses de tratamento.<sup>24</sup>

O granuloma anular é uma doença granulomatosa rara, benigna e auto-limitada. Os benefícios da terapêutica com ésteres de ácido fumárico, nesta patologia, são devido ao desvio da resposta Th1 para Th2 e à supressão da expressão de TNF $\alpha$  devido à modulação da atividade do NF-kB. Apesar de não existirem estudos prospetivos, randomizados nem contra placebo, Meissner *et al*, consideram que os ésteres de ácido fumárico são uma opção terapêutica válida nos casos disseminados e em doentes refratários às terapêuticas convencionais.<sup>2,5,7</sup>

Na sarcoidose, os ésteres de ácido fumárico são uma opção terapêutica não só na doença cutânea disseminada como nas formas sistémicas crónicas estáveis, e nos casos refratários a outros tratamentos.<sup>2,5</sup>

Apesar de existirem relatos de sucesso terapêutico em doentes com alopecia areata,<sup>25</sup> queilite granulomatosa, aftose oral recorrente, pitiríase rubra pilaris e granuloma elástico anular de células gigantes,<sup>2</sup> a evidência é escassa pelo que a sua utilização não pode ser aconselhada.

### DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

Os ácidos fumáricos são utilizados em diferentes países da Europa como na Alemanha, Suíça e Holanda. São também utilizados no Reino Unido e na Itália, apesar de não estarem licenciados.<sup>22,26,27</sup> Desde 1994, que o Fumaderm®

está licenciado para o tratamento sistémico da psoríase na Alemanha.<sup>2,26</sup> Em Portugal, este medicamento ainda não está disponível. No entanto, recentemente, foi aprovado pela EMA (Agência Europeia de Medicamentos) um fármaco para o tratamento da esclerose múltipla - Tecfidera® - constituído apenas por 120mg de dimetilfumarato, o que pode facilitar a sua utilização no nosso país, quer na psoríase moderada a grave quer *off-label*. Em Dezembro de 2014 terminou um ensaio clínico fase III, realizado em doentes com psoríase, que compara os efeitos terapêuticos do dimetilfumarato com o Fumaderm® e inclui um braço de placebo. No entanto, os resultados deste estudo ainda não se encontram disponíveis.<sup>28</sup>

Os ésteres de ácido fumárico são uma terapêutica com um perfil benefício/risco favorável, pelo que constitui uma alternativa terapêutica dentro dos tratamentos sistémicos convencionais para a psoríase moderada a grave. Os autores consideram que as principais vantagens para a sua utilização são: psoríase moderada ou grave que não responde às terapêuticas tópicas e como alternativa a outros agentes sistémicos que são ineficazes ou não são tolerados; a possibilidade de combinação com outros fármacos, para doentes com patologia recalcitrante<sup>7,29,30</sup>; a capacidade de tratamento de doentes com múltiplas co-morbilidades; a boa eficácia e tolerância para tratamentos de longa duração; o perfil de segurança favorável em adultos e, eventualmente, nas crianças<sup>23</sup>; a ausência de interações medicamentosas com outros fármacos e de efeitos imunossupressores. Ultimamente foram explorados os seus mecanismos de ação, pelo que se considera que este fármaco tem um grande potencial, não só, para o tratamento da psoríase em placas, como também para outras doenças dermatológicas mais raras.

### BIBLIOGRAFIA

1. Mrowietz U, Asadullah K. Dimethylfumarate for psoriasis: more than a dietary curiosity. *Trends Mol Med*. 2005; 11:43-48.
2. Meissner M, Valesky EM, Kippenberger S, Kaufmann R. Dimethyl fumarate - only an anti-psoriatic medication? *J Dtsch Dermatol Ges*. 2012; 10:793-801.
3. Hoefnagel JJ, Thio HB, Willemze R, Bavinck JNB. Therapeutics Long-term safety aspects of systemic therapy with fumaric acid esters in severe psoriasis. *Br J Dermatol*. 2003; 149(2):363-9.
4. Moharreggh-Khiabani D, Linker R, Gold R, Stangel M. Fumaric Acid and its esters: an emerging treatment for multiple sclerosis. *Curr Neuropharmacol*. 2009; 7:60-4.
5. Breuer K, Gutzmer R, Völker B, Kapp A, Werfel T. Therapy of noninfectious granulomatous skin diseases with fumaric acid esters. *Br J Dermatol*. 2005; 152:1290-5.
6. Walker F, Adamczyk A, Kellerer C, Belge K, Brück J, Berner T, et al. Fumaderm® in daily practice for psoriasis: dosing, efficacy and quality of life. *Br J Dermatol*. 2014; 171:1197-1205.

## Artigo de Revisão

7. Boer A, Roll A, Reich K. Use of fumaric acid esters in psoriasis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2007; 73:133.
8. Wain EM, Darling MI, Pleass RD, Barker JN, Smith CH. Treatment of severe, recalcitrant, chronic plaque psoriasis with fumaric acid esters: a prospective study. *Br J Dermatol.* 2010; 162:427-34.
9. Altmeyer PJ, Matthes U, Pawlak F, Hoffmann K, Frosch PJ, Ruppert P, et al. Antipsoriasis effect of fumaric acid derivatives: Results of a multicenter double-blind study in 100 patients. *J Am Acad Dermatol.* 1994; 30:977-81.
10. Fallah Arani S, Neumann H, Hop WC, Thio HB. Fumarates vs. methotrexate in moderate to severe chronic plaque psoriasis: a multicentre prospective randomized controlled clinical trial. *Br J Dermatol.* 2011; 164:855-61.
11. Brewer L, Rogers S. Fumaric acid esters in the management of severe psoriasis. *Clin Exper Dermatol.* 2007; 32:246-9.
12. Thio HB, van der Schroeff JG, Nugteren-Huying WM, Vermeer BJ. Long-term systemic therapy with dimethylfumarate and monoethylfumarate (Fumaderm®) in psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 1995; 4:35-40.
13. Carboni I, De Felice C, De Simoni I, Soda R, Chimenti S. Fumaric acid esters in the treatment of psoriasis: an Italian experience. *J Dermatol Treat.* 2004; 15:23-6.
14. Systemic treatment of psoriasis vulgaris. *European Dermatology forum* (2012). [consultado 9 Junho de 2015]. Disponível em: <http://www.google.pt/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=2&ved=0CCUQFjABahUKewjQiuu5m43GAhVLQBQKHWR2ADo&url=http%3A%2F%2Fwww.euroderm.org%2Ffedf%2Findex.php%2Ffedf-guidelines%2Fcategory%2F5-guidelines-miscellaneous%3Fdownload%3D32%3Aguideline-psoriasis&ei=-Gp8VdCuEMuAUeTsgdAD&usg=AFQjCNHlF9cNLXl11tPT51TynCHKtkoyQ&sig2=zOawpxulQN4E77zg-Zf6CA&bvm=bv.95515949,d.d24>.
15. Balasubramaniam P, Stevenson O, Berth-Jones J. Fumaric acid esters in severe psoriasis, including experience of use in combination with other systemic modalities. *Br J Dermatol.* 2004; 150:741-6.
16. Schmitt J, Zhang Z, Wozel G, Meurer M and Kirch W. Efficacy and tolerability of biologic and nonbiologic systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol.* 2008; 159:513-26.
17. Fumaderm®: what is the evidence for its efficacy and safety in treating psoriasis? UK Medicines Information (UKMi) pharmacists for NHS healthcare professionals. Oct 2013. [consultado 9 Junho de 2015]. Disponível em: <http://www.google.pt/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=2&ved=0CCUQFjABahUKewjWmZL75ozGAhUDOXQKHw1tAAw&url=http%3A%2F%2Fwww.medicinesresources.nhs.uk%2Fupload%2Fdocuments%2FEvidence%2FMedicines%2520Q%2520%26%2520A%2FNW%2520QA246.2%2520Fumaderm%2520for%2520psoriasis.doc&ei=7jN8VZbqCIP2UO3agWA&usg=AFQjCNHH9fr6tud5d8FHdnhKk8mgUcytJw&sig2=sLTRg2BH0H2wHFyYYbmUSA&bvm=bv.95515949,d.ZGU>.
18. Ormerod AD, Mrowietz U. Fumaric acid esters, their place in the treatment of psoriasis. *Br J Dermatol.* 2004; 150:630-2.
19. Mrowietz U, Christophers E, Altmeyer P. Treatment of psoriasis with fumaric acid esters: results of a prospective multicentre study. *Br J Dermatol.* 1998; 138:456-60.
20. Harries MJ, Chalmers RJ, Griffiths CE. Fumaric acid esters for severe psoriasis: a retrospective review of 58 cases. *Br J Dermatol.* 2005; 153:549-51.
21. Van Oosten BW, Killestein J, Barkhof F, Polman CH, Wattjes MP. PML in a patient treated with dimethyl fumarate from a compounding pharmacy. *N Engl J Med.* 2013; 368:1658-9.
22. Gerdes S, Domm S, Mrowietz U. Long-term treatment with fumaric acid esters in an 11-year old male child with psoriasis. *Dermatology.* 2011; 222:198-200.
23. Balak DM, Oostveen AM, Bousema MT, Venema AW, Arnold WP, Seyger MM, et al. Effectiveness and safety of fumaric acid esters in children with psoriasis: a retrospective analysis of 14 patients from the Netherlands. *Br J Dermatol.* 2013; 168:1343-7.
24. Eberle FC, Ghoreschi K, Hertl M. Fumaric acid esters in severe ulcerative necrobiosis lipoidica: a case report and evaluation of current therapies. *Acta Derm Venereol.* 2010; 90:104-6.
25. Venten I, Hess N, Hirschmüller A, Altmeyer P, Brockmeyer N. Treatment of therapy - resistant alopecia areata with fumaric acid esters. *Eur J Med Res.* 2006; 11:300-5.
26. Naldi L, Griffiths CE. Traditional therapies in the management of moderate to severe chronic plaque psoriasis: an assessment of the benefits and risks. *Br J Dermatol.* 2005; 152:597-615.
27. Griffiths CEM, Clark CM, Chalmers RJG, Li Wan Po A, Williams HC. A systematic review of treatments for severe psoriasis. *Health Technol Assess.* 2000; 4:1-125.
28. NIHR Horizon Scanning Centre. Dimethyl fumarate for plaque psoriasis. 2013 [consultado 9 Junho de 2015]. Disponível: <http://www.hsc.nihr.ac.uk>.
29. Thaci D, Weisenseel P, Phillipp S, Rosenbach T, Rotterdam S, Augustin M, et al. Efficacy and safety of fumaric acid esters in patients with psoriasis on medication for comorbid conditions – a retrospective evaluation (FACTS). *J Dtsch Dermatol Ges.* 2013; 11:429-36.
30. Fika Z, Williams RE, Williamson DJ. Fumaric acid esters in psoriasis. *Br J Dermatol.* 2006; 154:567-8.

# VICHY

LABORATOIRES

PESQUISA AVANÇADA L'ORÉAL

## DERCOS NEOGENIC

Cuidado de "Renascimento" Capilar



### UM CONHECIMENTO PIONEIRO

Os cientistas da Pesquisa Avançada L'Oréal descobriram como despertar os bulbos em fase de inatividade, favorecendo o seu funcionamento regular.

### [STEMOXYDINE 5%]

MOLÉCULA PATENTEADA

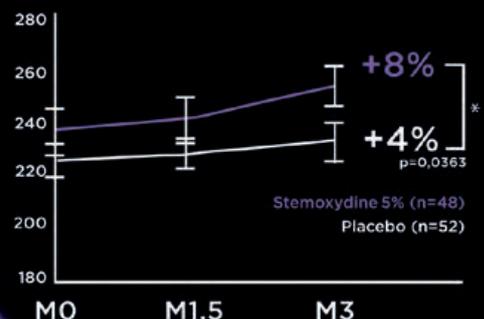
1ª molécula da L'Oréal criada para favorecer o bom funcionamento das células estaminais, na origem de novos cabelos. Desperta os bulbos em fase de inatividade.

## 1700

### CABELOS EM 90 DIAS\*



NÚMERO DE CABELOS/CM<sup>2</sup>



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

\*Estudo clínico - valor médio

\*\*Formulado para minimizar os riscos de alergia.

## BALANITE DE ZOON - REVISÃO DE 23 CASOS

Maria Mendonça Sanches<sup>1</sup> MD, Luís Soares-de-Almeida<sup>1</sup> MD, PhD, João Borges-Costa<sup>1,2,3</sup> MD, PhD

<sup>1</sup>Clínica Universitária de Dermatologia de Lisboa, Hospital de Santa Maria, CHLN, Lisboa, Portugal

<sup>2</sup>Unidade de Investigação em Dermatologia, IMM, Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Portugal

<sup>3</sup>Instituto de Higiene e Medicina Tropical, Lisboa, Portugal

**RESUMO – Introdução:** A balanite de Zoon ou balanite *circumscripita* plasmocellularis é uma doença crónica de etiologia desconhecida, descrita maioritariamente em homens de meia-idade, não circuncidados. **Objetivos:** Caracterização das variáveis clínicas e da resposta ao tratamento nos doentes com diagnóstico confirmado histologicamente de balanite de Zoon no Hospital de Santa Maria, entre 1 de Janeiro de 2009 e 31 de Dezembro de 2014. **Resultados:** A amostra compreende um total de 23 doentes, com idade média de 65 ( $\pm 11$ ) anos. As hipóteses clínicas de diagnóstico diferencial mais comumente colocadas foram eritroplasia de Queyrat e líquen escleroso. No que respeita a terapêutica a maioria dos doentes foram submetidos a terapêutica com corticóides tópicos e/ou circuncisão. Dos 5 doentes submetidos a circuncisão e no doente em que foi realizado laser de CO<sub>2</sub> não há evidência de nova recidiva do quadro. Dos restantes 17 doentes, 4 encontram-se sem progressão da doença sob corticóide tópico. **Conclusão:** Embora tida como uma condição benigna, o principal diagnóstico diferencial da balanite de Zoon é com o carcinoma espinocelular *in situ*. Assim, a confirmação histológica do diagnóstico bem como seguimento e vigilância são fundamentais. A persistência da doença com a aplicação de tópicos leva a que a abordagem cirúrgica ainda seja a forma mais eficaz de tratamento destes doentes.

**PALAVRAS-CHAVE** – Balanite; Circuncisão.

## ZOON BALANITIS - REVIEW OF 23 CASES

**ABSTRACT – Introduction:** Zoon balanitis or balanitis *circumscripita* plasmocellularis is a chronic disease of unknown etiology, described mainly in middle-aged or elderly uncircumcised men. **Objectives:** Characterization of the clinical variables and the response to treatment in patients with histological diagnosis of Zoon balanitis in Hospital de Santa Maria between January 1th 2009 and December 31th 2014. **Results:** The sample included a total of 23 patients, aged 65 ( $\pm 11$ ) years old. The clinical differential diagnoses more frequently set were erythroplasia of Queyrat and lichen sclerosus. Concerning therapy most of the patients applied corticosteroids or were submitted to circumcision. From the five patients and the only patient in which CO<sub>2</sub> laser therapy was used there is no evidence of recurrence. Of the remaining 17 patients, 4 are under disease progression over corticosteroids topical treatment. **Conclusion:** Although Zoon balanitis is generally considered a benign condition, the differential diagnoses with squamous cell carcinoma makes the histological confirmation, follow-up and surveillance of this entity mandatory. The persistence of this disease with topical treatments makes chirurgical intervention the gold standard approach in the treatment of these patients.

**KEY-WORDS** – Balanitis; Circumcision, male.

**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 2015; Aceite/Accepted – Junho/June 2015

### Correspondência:

Dr. Luís Soares-de-Almeida

Clínica Universitária de Dermatologia de Lisboa - Hospital de Santa Maria

Av. Prof. Egas Moniz

1649-028 Lisboa, Portugal

## Artigo Original

### INTRODUÇÃO

A balanite de Zoon ou balanite *circumscripta plasmocellularis*, descrita em 1952 por Zoon, é uma doença crónica de etiologia desconhecida, descrita maioritariamente em homens de meia-idade.<sup>1-4</sup> Afeta principalmente homens não circuncidados, existindo uma variedade de causas e fatores predisponentes descritos na literatura.<sup>1</sup>

Clinicamente, pode apresentar-se como uma mancha assintomática, pruriginosa e/ou causar disúria. A aparência típica (Fig. 1) caracteriza-se por uma(s) mancha(s) eritematosa(s) de limites bem definidos, túmida(s) com cor “pimenta-de-caiena” sob uma glândula peniana com tonalidade alaranjada. Nesta última e nos locais em contacto direto com as lesões, como no prepúcio, podem ser observadas “kissing lesions” que eventualmente sofrem erosão e hiperpigmentação sequelar.<sup>5</sup>

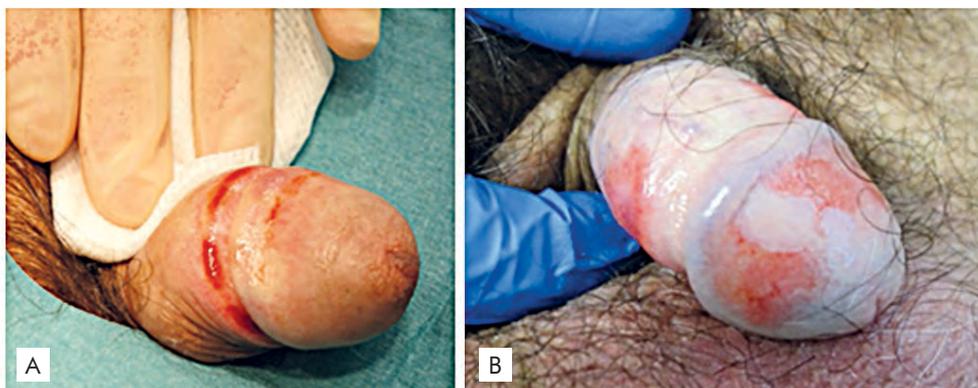
Neste artigo é feito um estudo retrospectivo dos doentes com diagnóstico confirmado histologicamente de balanite de Zoon no Hospital de Santa Maria entre 1 de Janeiro de 2009 e 31 de Dezembro de 2014.

### RESULTADOS

A amostra compreende um total de 23 doentes, com idade média de 65 ( $\pm 11$ ) anos com uma amplitude de idades dos 45 aos 84 anos.

Nenhum dos doentes era circuncidado. No que respeita aos antecedentes pessoais de relevo: quatro doentes com antecedentes de hipertensão arterial; dois doentes com neoplasia prévia documentada - do cólon e próstata; um doente com diagnóstico de psoríase e outro com diabetes *mellitus* tipo 2.

No que respeita às hipóteses diagnósticas colocadas previamente ao diagnóstico histológico (Tabela 1) estas foram na maioria dos casos balanite de Zoon e eritroplasia de Queyrat.



**Fig 1 - A)** Lesão inicial: mancha eritematosa de limites bem definidos na glândula; **B)** Lesão bem desenvolvida: três manchas eritemato-violáceas afectando a glândula e prepúcio, pontilhado tipo *pimenta-de-caiena*.

Histologicamente, a balanite de Zoon é caracterizada por um aumento da espessura da epiderme com paraqueratose e um infiltrado liquenóide irregular de linfócitos e alguns plasmócitos. Com a progressão da doença há uma atrofia da epiderme, com erosões superficiais, espongiose escassa e extravasamento de glóbulos vermelhos com um aumento significativo do número de plasmócitos.<sup>5,6</sup>

O efeito terapêutico da circuncisão adequada corrobora a hipótese de se tratar de uma balanite reativa causada por um distúrbio da “ecologia prepucial”.<sup>3,4</sup> Weyers *et al* sugerem que, embora a balanite de Zoon possa corresponder a um padrão inflamatório reacional inespecífico isolado, também pode complicar outras doenças com afecção da glândula ou prepúcio em homens não circuncidados tornando-as irreconhecíveis.<sup>6</sup> Assim, o diagnóstico diferencial desta patologia com lesões pré-malignas, inflamatórias e infecciosas é fundamental.<sup>4</sup>

**Tabela 1 - Hipóteses diagnósticas colocadas previamente ao resultado histológico de balanite de Zoon ( $\geq 1$  hipótese diagnóstica por doente).**

DIAGNÓSTICOS CLÍNICOS	Nº DOENTES
Balanite de Zoon	21
Eritroplasia de Queyrat	19
Líquen escleroso	6
Eczema	2
Carcinoma espinocelular	1

Em termos terapêuticos (Tabela 2) a maioria dos doentes foi submetida a terapêutica com corticoides tópicos e/

**Tabela 2 - Abordagens terapêuticas utilizadas nos doentes com balanite de Zoon (≥ 1 tipo de terapêutica utilizada por doente).**

ABORDAGENS TERAPÊUTICAS	Nº DOENTES
Corticóide tópico	22
Circuncisão	5
Ácido fusídico	2
Laser CO2	1

ou circuncisão. Até à data os 5 doentes submetidos a circuncisão e o único doente em que foi realizado laser de CO2 não há evidência de nova recidiva do quadro. Dos restantes 17 doentes, 4 encontram-se sem progressão da doença sob corticoide tópico.

Apenas num doente foi efectuado o diagnóstico de carcinoma espinho celular do pénis, dois anos após ter sido confirmado histologicamente o diagnóstico de balanite de Zoon.

## DISCUSSÃO

A balanite de Zoon é uma entidade cuja etiologia e patogenia permanece especulativa. Em termos gerais as características dos 23 doentes desta série está de acordo com as descritas na literatura<sup>2,4-6</sup> – homens não circuncidados, de meia-idade com lesões sugestivas de balanite de Zoon, confirmada histologicamente.

Em termos clínicos, as hipóteses de diagnóstico diferencial colocadas, nomeadamente de eritroplasia de Queyrat e líquen escleroso encontram-se entre as entidades que mais frequentemente descritas, como na nossa série, sendo a histologia fundamental para confirmação diagnóstica.<sup>4</sup>

A ocorrência de carcinoma espinocelular do pénis em doentes com o diagnóstico de balanite de Zoon encontra-se descrita na literatura desde 1999.<sup>7,8</sup> Após esta descrição por *Joshi*, foi colocada a hipótese desta dermatose ser uma condição pré-maligna começou a surgir, apoiando assim a hipótese de *Virchow* em que existe uma correlação entre a inflamação e o desenvolvimento de neoplasias.<sup>9</sup>

Na terapêutica da balanite de Zoon, nomeadamente com intuito curativo, a circuncisão é sem dúvida o *gold standard* apresentando como na nossa série uma taxa de sucesso terapêutico de 100%.<sup>4,10-12</sup> O carácter semi-mucoso do epitélio pavimentocelular que recobre a superfície interna do prepúcio e da glândula desaparece após a circuncisão o que pode levar à destruição/inativação do agente etiológico até hoje desconhecido.<sup>10-12</sup>

A abordagem não cirúrgica, com a aplicação de corticóides tópicos e intralesionais, ácido fusídico<sup>14</sup> e inibidores da calcineurina tópicos<sup>15</sup> não parece ser tão eficaz como a

circuncisão. A utilização de laser de CO<sub>2</sub> num doente sem recidiva aparente três anos após o procedimento poderá ser uma abordagem eficaz nesta patologia como descrito previamente por *Retamar RA et al.*<sup>16</sup> Corroborando esta hipótese, o trabalho publicado de *Woliina U* em que foi utilizado *ablative erbium: YAG laser* em 20 doentes, demonstrou uma eficácia de 100% aos 3 anos, sem efeitos adversos documentados.<sup>17</sup>

## CONCLUSÃO

A balanite de Zoon ocorre maioritariamente em homens de meia-idade não circuncidados. É caracterizada clinicamente por placa(s) eritematosas de limites bem definidos na glândula e/ou prepúcio sendo o diagnóstico final confirmado histologicamente.

Esta patologia é tida como uma condição benigna, sendo que a associação a neoplasias está descrita em casos esporádicos. No entanto, uma vez que o principal diagnóstico diferencial é com uma forma de carcinoma espinocelular *in situ*, formas clínicas mais atípicas, sobretudo em imunossuprimidos e doentes mais idosos, devem ser vigiadas e ter confirmação histológica.

A resistência e persistência da doença com a aplicação de tópicos, nomeadamente corticoides e inibidores da calcineurina leva a que a abordagem cirúrgica – circuncisão, tida como o *gold standard*, ainda seja a forma mais eficaz de tratamento destes doentes.

## REFERÊNCIAS

1. Abdennader S, Casin I, Janier M, Morel P. Balanitis and balanoposthitis: a review. *Genitourin Med.* 1996; 72:453-4.
2. Zoon JJ. Balanoposthite chronique circinscrite bénigne à plasmocytes. *Dermatologica.* 1972;105:1-7.
3. Altmeyer P, Kastner U, Luther H. Die Balanitis/Balanoposthitis chronica circumscripta benigna plasmacellularis - Entitat oder Fiktion? *Hautarzt.* 1998; 49:552-5.
4. Pastar Z, Rados J, Lipozencić J, Skerlev M, Loncarić D. Zoon plasma cell balanitis: an overview and role of histopathology. *Acta Dermatovenerol Croat.* 2004; 12:268-73.
5. Hugh JM, Lesiak K, Greene LA, Pierson JC. Zoon's balanitis. *J Drugs Dermatol.* 2014; 13:1290-1.
6. Weyers W, Ende Y, Schalla W, Diaz-Cascajo C. Balanitis of Zoon: a clinicopathologic study of 45 cases. *Am J Dermatopathol.* 2002; 24:459-67.
7. Joshi UY. Carcinoma of the penis preceded by Zoon's balanitis. *Int J STD AIDS.* 1999; 10:823-5.
8. Balato N, Scalvenzi M, Serena La Bella S, Di Costanzo L. Zoon's balanitis: benign or premalignant lesion? *Case Rep Dermatol.* 2009; 1:7-10.
9. Yoganathan S, Bohl TG, Mason G. Plasma cell balanitis

## Artigo Original

- and vulvitis (of Zoon). A study of 10 cases. *J Reprod Med.* 1994; 27:939-44.
10. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet.* 2001; 357:539-45.
  11. Ferrandiz C, Ribera M. Zoon's balanitis treated by circumcision. *J Dermatol Surg Oncol.* 1984; 10:622.
  12. Altmeyer P, Kastner U, Luther H. Balanitis/balanoposthitis chronica circumscripta benigna plasmacelularis – entity or fiction? *Hautartz* 1998; 49:552-5.
  13. Haneke E. Skin disease and tumors of the penis. *Urol Int.* 1982; 37:172.
  14. Kyriakou A, Patsatsi A, Patsialas C, Sotiriadis D. Therapeutic efficacy of topical calcineurin inhibitors in plasma cell balanitis: Case series and review of the literature. *Dermatology.* 2014; 228:18-23.
  15. Peterson CS, Thomsen K. Fusidic acid cream in the treatment of plasma cell balanitis. *J Am Acad Dermatol.* 1992; 27:633-4.
  16. Retamar RA, Kien MC, Chouela En. Zoon's balanitis: presentation of 15 patients, five treated with a carbon dioxide laser. *Int J Dermatol.* 2003; 42:305-7.
  17. Wollina U. Ablative erbium:YAG laser treatment of idiopathic chronic inflammatory non-cicatrical balanoposthitis (Zoon's disease) - a series of 20 patients with long-term outcome. *J Cosmet Laser Ther.* 2010; 12:120-3.

## ÚLCERAS GENITAIS PROVOCADAS PELO CITOMEGALOVÍRUS

Ana Marcos-Pinto<sup>1</sup> MD, João Borges-Costa<sup>1,2,3</sup> MD, PhD

<sup>1</sup>Clínica Universitária de Dermatologia de Lisboa, Hospital de Santa Maria, CHLN, Lisboa, Portugal

<sup>2</sup>Unidade de Investigação em Dermatologia, IMM, Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Portugal

<sup>3</sup>Instituto de Higiene e Medicina Tropical, Lisboa, Portugal

**RESUMO** – A infeção por citomegalovírus é prevalente nos países desenvolvidos. A história natural da doença engloba três fases: primoinfeção (a maioria assintomática), latência e reativação. Em doentes imunossuprimidos, como na transplantação e infeção por VIH, o vírus pode reativar, com manifestações cutâneas, das quais se salienta a ocorrência de úlceras genitais. Nestas, é comum a coinfeção com outros agentes etiológicos, nomeadamente com o vírus herpes *simplex*, dificultando o diagnóstico diferencial e tornando as lesões mais exuberantes. Neste contexto, torna-se relevante conhecer a patogenia deste vírus, os meios diagnósticos disponíveis, de modo a otimizar a sua abordagem terapêutica.

**PALAVRAS-CHAVE** – Coinfecção; Doenças dos genitais femininos; Herpes simples; Infecções por citomegalovirus; Úlcera.

## GENITAL ULCERS CAUSED BY CYTOMEGALOVIRUS

**ABSTRACT** – The cytomegalovirus infection is prevalent in developed countries. The natural history of disease includes three phases: primoinfection (majority is asymptomatic), latency and reactivation. In certain immunosuppressive states, as in the case of transplantation and HIV infection, the virus can reactivate, occurring cutaneous manifestations, of what stands out the occurrence of genital ulcers. In these, co-infection with other etiologic agents is common, particularly with the herpes simplex virus, leading to more severe manifestations and difficulty in the differential diagnosis. In this context, it is relevant to know the pathogenesis of this virus and the diagnostics means available in order to optimize its therapy.

**KEY-WORDS** – Coinfection; Cytomegalovirus infections; Genital diseases, female; Herpes simplex; Ulcer.

**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 - Fevereiro/February 2015; Aceite/Accepted – Junho/June 2015**

### Correspondência:

Dr.º Ana Marcos-Pinto

Clínica Universitária de Dermatologia de Lisboa - Hospital de Santa Maria

Av. Prof. Egas Moniz

1649-028 Lisboa, Portugal

Email: [anaimarcos.pinto@gmail.com](mailto:anaimarcos.pinto@gmail.com)

### INTRODUÇÃO

O citomegalovírus (CMV) é um vírus de ADN, membro da família *Herpesviridae*, que inclui, entre outros, os vírus Herpes *Simplex* (VHS), vírus Varicela-Zoster (VHZ) e Epstein-Barr, sendo morfológicamente semelhante a estes.

A infeção por CMV está amplamente distribuída, afetando cerca de 70-90% da população mundial.<sup>1</sup> Nalguns

estudos, 30-50% dos adultos têm anticorpos circulantes; e em alguns grupos, como homossexuais masculinos com ou sem infeção pelo VIH, os anticorpos estão presentes em cerca de 100% dos casos.<sup>2</sup>

A infeção pode ser transmitida de forma congénita, perinatal (pelo leite materno e secreções maternas infetadas), sexual ou por contato com sangue (transusão) ou secreções

## GEIDST

que transportam viriões livres ou vírus associado à célula.<sup>2-4</sup>

A infecção primária em pessoas imunocompetentes é muitas vezes assintomática ou apresenta-se na forma de síndrome mononucleósica, com mal-estar geral, febre, faringite, linfadenopatias e linfocitose atípica. Após esta fase, o vírus torna-se latente nas células endoteliais e pode ser reativado, sob determinadas condições, como estados de imunossupressão, em pacientes transplantados, dialisados, com cancro, infecção por VIH ou que estejam sob terapêutica imunossupressora, sendo considerado um agente oportunístico importante. As manifestações dermatológicas da infecção por CMV, no entanto, são diagnosticadas com pouca frequência.<sup>1-4</sup>

### MATERIAL E MÉTODOS

Foi efetuada uma revisão bibliográfica baseada em pesquisa na base de dados *Medline*, de 1990 a 2015 com a introdução dos descritores ["cytomegalovirus" e "genital ulcer"], ["cytomegalovirus" e "herpes simplex virus" e "coinfection"] tendo sido selecionados os artigos que demonstram o papel do CMV nas úlceras genitais e na coinfeção com vírus herpes *simplex*.

### ÚLCERAS GENITAIS POR CITOMEGALOVÍRUS

As manifestações cutâneas causadas por CMV, quando presentes, assumem diversas formas: pápulas, nódulos, placas verrucosas, vesículas, púrpura e úlceras. A localização destas lesões é variável, mas existe um predomínio na região genitoperineal. O dano celular é resultado, não só da infecção citolítica viral, mas também da resposta imune do hospedeiro, que envolve a ação de linfócitos citotóxicos CD8+ e de citocinas.<sup>2,3</sup> O CMV produz vasculite dos pequenos vasos sanguíneos dérmicos, responsável pela formação das lesões purpúricas e ulcerosas, e encontra-se maioritariamente dentro das células mesenquimais (predominantemente nas células endoteliais, mas também pode ser encontrado nos fibroblastos e, por vezes, em macrófagos) e muito raramente em células epiteliais (como nos queratinócitos na epiderme).<sup>2-6</sup>

É descrito que a presença de CMV nas úlceras pode ser o resultado da disseminação hematogénica, da reativação dentro das células endoteliais onde se mantém em latência, ou por autoinoculação através da saliva, urina, fezes ou sêmen, localizando-se na maioria dos casos na região genital ou perianal.<sup>7</sup>

As úlceras são descritas na literatura como extensas, com exsudado purulento, não demonstrando tendência para a cura. Podem apresentar semelhanças às úlceras genitais provocadas por vírus herpes *simplex* nos indivíduos VIH positivos.<sup>2-5</sup>

A infecção por herpes *simplex* genital é a maior causa de úlceras genitais em todo o mundo. Nos pacientes com VIH, o herpes genital manifesta-se, por vezes, de forma atípica e severa, podendo ocorrer resistência ao tratamento com aciclovir, embora constitua uma situação rara. Estas manifestações

exuberantes e severas podem representar infeções concomitantes por outros agentes, nomeadamente, CMV, devendo sempre suspeitar de coinfeção nesse contexto.<sup>5,7</sup>

O papel patogénico desempenhado pelo CMV na patogénese das úlceras cutâneas coinfectadas em indivíduos VIH+ tem sido alvo de controvérsia. Apesar de ser defendido que o agente principal na patogénese é o VHS, alguns estudos concluíram que o CMV desempenha um papel significativo, na manutenção das lesões coinfectadas e na sua cronicidade, baseado na descrição de casos de lesões que melhoraram apenas com terapêutica anti-CMV como o ganciclovir ou valganciclovir.<sup>5,8-10</sup>

As úlceras por CMV de localização anorectal, mais comuns nos comuns nos homens que têm sexo com homens, são na sua maioria lesões únicas, grandes, profundas, e em alguns casos, podem comprometer o aparelho esfinteriano por vasculite, com conseqüente incontinência anal, sendo importante o diagnóstico e tratamento precoce.<sup>7</sup>

Alguns estudos sugerem que a deteção de CMV nas lesões cutâneas tem um valor prognóstico importante, visto que constitui, muitas vezes, um marcador de infeção sistémica concomitante ou iminente, tornando-se relevante a pesquisa do antigénio citomegálico no sangue e noutros tecidos como na retina, sendo primordial, se positiva, a instituição de tratamento atempado. Há referência a uma taxa de mortalidade na ordem dos 85% em seis meses, quando existe infeção cutânea a CMV em indivíduos imunossuprimidos.<sup>8,9,11</sup>

### VIH E TRANSPLANTADOS

Como descrito anteriormente, a reativação da infeção por CMV pode ocorrer em condições específicas de imunossupressão como é o caso de doentes transplantados (Fig. 1) e portadores de infeção por VIH (Fig. 2).



**Fig 1** - Placa ulcerada, 2 cm de maior diâmetro, bordos bem limitados e fundo amarelo, com exsudado purulento, na região perianal provocada por CMV em doente com transplante renal.



**Fig 2** - Úlceras nos pequenos lábios, com edema, eritema perilesional e discreto exsudado amarelo, provocada por CMV em doente VIH+.

Nos doentes sujeitos a transplante renal, a reativação é responsável pela doença sintomática, que ocorre dentro de 4-12 meses pós transplante. O CMV é um dos agentes com maior efeito negativo nos recetores de transplante de órgãos sólidos e tem sido implicado na patogénese da rejeição. Por essa razão, regimes quimioprolifáticos contra o CMV (por exemplo, ganciclovir, valganciclovir) têm sido recomendados no primeiro ano pós-transplante.<sup>1</sup>

A infeção por CMV é igualmente comum nos doentes VIH positivos, embora a sua presença nas lesões cutâneo-mucosas seja raramente descrita.<sup>2,3,5,12</sup>

### DIAGNÓSTICO DE INFEÇÃO POR CMV

No caso de úlceras genitais, outras causas mais comuns devem ser excluídas, incluindo infeção por vírus herpes simplex tipo 1 e 2 e sífilis.

#### Importância da biópsia no diagnóstico diferencial

A biópsia auxilia no diagnóstico diferencial. Devem ser retiradas várias amostras do fundo da úlcera, dado que a doença é multifocal. Histologicamente, a presença de células típicas aumentadas (20-40 $\mu$ ) com volumosas inclusões intranucleares (8-10 $\mu$ ) basofílicas, rodeadas por um halo claro ("olho de coruja") é considerada indicação de doença por CMV. A histologia implica 12% de falsos negativos e a sensibilidade é aumentada pela utilização de anticorpos monoclonais ou de ensaios de ácidos nucleicos para deteção do antígeno na amostra de tecido. As inclusões intranucleares do CMV podem confundir-se com as do VHS. A diferença entre ambas é que o CMV produz inclusões tanto intranucleares (basofílicas, arredondadas, rodeadas por halo) como intracitoplasmáticas, enquanto o VHS e o VZV provocam inclusões intranucleares eosinofílicas, sem halo.<sup>2,3,6</sup>

#### Diagnóstico laboratorial

##### ▪ Serologia

A serologia tem pouca utilidade para diferenciar primoinfeção de reativação nos pacientes VIH positivos, dado que ambos os títulos de IgG e IgM podem subir em ambos os períodos.<sup>2-5</sup>

##### ▪ Cultura

O diagnóstico mais sensível é a cultura realizada a partir dos líquidos ou secreções corporais, que demora entre 1 a 6 semanas.<sup>2-5</sup>

##### ▪ Imunohistoquímica

A deteção de antígenos de CMV mediante a utilização de anticorpos monoclonais tem sensibilidade idêntica à cultura e especificidade de 100%, com resultados fiáveis em menos de 24 horas.<sup>2-5</sup>

##### ▪ Biologia molecular

A hibridização de ácidos nucleicos identifica fragmentos do genoma viral. Utilizam-se técnicas como hibridação *in situ* ou amplificação de ADN por reação de polimerase em cadeia (PCR), sendo esta técnica a mais valiosa pela elevada sensibilidade e especificidade. Saliencia-se que, com o desenvolvimento das técnicas de biologia molecular, a realização de biópsias com intuito diagnóstico, é muitas vezes evitável, substituindo-se pela pesquisa de material genético destes vírus nas úlceras por PCR.<sup>2-5</sup> De referir, no entanto, que esta técnica ainda não está disponível em muitos centros hospitalares.

##### ▪ Outros métodos - Teste de Tzanck

A citologia de Tzanck consiste em método simples e confiável para o diagnóstico de dermatoses virais, parasitárias, autoimunes e tumorais. Relativamente à infeções herpéticas, os achados patognomónicos consistem na presença de grandes queratinócitos multinucleados ("em balão"). O citoplasma é hiperbasófilo, os núcleos são gigantes, e podem conter corpos de inclusão devido à presença de unidades de reprodução virais. Estes achados são, no entanto, transversais a todas as infeções herpéticas, não permitindo a distinção entre os vários membros da família *Herpesviridae*.<sup>13,14</sup>

### TERAPÊUTICA

As manifestações cutâneas por CMV têm sido tratadas com sucesso com ganciclovir, valganciclovir e foscarnet endovenoso.<sup>2,3,7,9,12</sup>

O ganciclovir é um derivado do aciclovir, utiliza-se inicialmente na dose de 5mg/kg/ 8-12 horas endovenoso, durante 2-3 semanas. Pode induzir toxicidade medular, inibir a espermatogénese e provocar atrofia da mucosa gastrointestinal. Está contraindicado em casos de neutropénia.<sup>2,3,7,12</sup>

O valganciclovir é uma alternativa de administração oral. É rapidamente convertido em ganciclovir a nível intestinal e hepático, sendo a biodisponibilidade 10 vezes superior ao ganciclovir oral (níveis plasmáticos comparáveis à formulação

# GEIDST

endovenosa), com eficácia e efeitos adversos semelhantes. A dose habitual é de 900mg duas vezes por dia, durante pelo menos 3 semanas.<sup>3,5,7,9,12</sup>

O foscarnet, é uma alternativa quando se verifica resistência aos tratamentos anteriores. É um análogo estrutural do pirofosfato que inibe a ADN polimerase nos vírus VHS, CMV e VIH. Tem uma toxicidade leve, mas pode produzir alterações no metabolismo fosfocálcico ou insuficiência renal ligeira (reverte com hidratação adequada), flebite, anemia, úlceras ou erosões genitais na fase de indução do tratamento.<sup>3,6,12</sup>

Embora a terapia de indução seguida de manutenção inative o vírus, na ausência de uma boa função do sistema imunitário, pode ser necessário um tratamento prolongado, para evitar recorrências. A profilaxia pode ser efetuada, por exemplo, com 900 mg de valganciclovir, uma vez por dia, durante pelo menos 6 meses.

## PONTOS A RETER

- O CMV é um agente oportunístico importante em situações de imunossupressão (VIH e transplantados).
- As úlceras genitais provocadas por CMV são pouco frequentes.
- Nas úlceras causadas por VHS em doentes imunossuprimidos, com manifestação atípica e grave, refratárias ao tratamento, deve-se suspeitar de coinfeção por CMV.
- A presença de úlceras a CMV pode ser marcador de infeção sistémica, tendo alto valor prognóstico
- A biologia molecular, em desenvolvimento, poderá constituir um dos principais recursos para o diagnóstico.
- O valganciclovir é uma boa opção para tratamento e profilaxia, de administração oral.

## REFERÊNCIAS

1. Garib G, Hughey L, Elmets CA, Cafardi JA, Andea A. Atypical presentation of exophytic herpes simplex virus type 2 with concurrent cytomegalovirus infection: a significant pitfall in diagnosis. *Am J Dermatopathol.* 2013; 35:371-6.
2. Viglioglia PA. Infección por citomegalovirus atención a sus manifestaciones cutáneas. *Act Terap Dermatol.* 2007; 30:298.
3. Sewell CA, Anderson JR. Cytomegalovirus disease in the lower female genital tract. *AIDS Patient Care STDS.* 2001; 15:459-62.
4. Guo R, Gebreab FH, Tang H, Piao Z, Lee S, Perez M. Cutaneous ulcer as leading symptom of systemic cytomegalovirus infection. *Case Rep Infect Dis.* 2015; 723962.
5. Gouveia AI, Borges-Costa J, Soares-Almeida L, Sacramento- Marques M, Kutzner H. Herpes simplex virus and cytomegalovirus co-infection presenting as exuberante genital ulcer in a woman infected with human immunodeficiency virus. *Clin Exp Dermatol.* 2014; 39:915-7.
6. Choi Y, Kim J, Jang K, Kim DS, Sim WS, Lee JH, et al. Characteristics of cutaneous cytomegalovirus infection in non-acquired immune deficiency syndrome, immunocompromised patients. *Br J Dermatol.* 2006; 155:977-82.
7. Lambert EM, Strasswimmer J, Lazova R, Antaya RJ. Cytomegalovirus ulcer. Successful treatment with valganciclovir. *Arch Dermatol.* 2004; 140:1199-201.
8. Dauden E, Fernandez-Buezo G, Fraga J. Mucocutaneous presence of cytomegalovirus associated with human immunodeficiency virus infection: discussion regarding its pathogenetic role. *Arch Dermatol.* 2001; 137:443-8.
9. Schoenfeld, J, Cannon, S, Cam, k, Keller M. Cutaneous co-infected cytomegalovirus and herpes simplex virus perigenital ulcers in human immunodeficiency virus patients. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2013; 6:41-3.
10. Moodley M, Chetty R, Moodley J. Vulval cytomegalovirus coexisting with herpes simplex virus in a patient with human immunodeficiency virus infection. *BJOG.* 2003; 110:1123-4.
11. Toome BK, Bowers KE, Scott GA. Diagnosis of Cutaneous Cytomegalovirus Infection: a review and report of a case. *J Am Acad Dermatol.* 1991; 24:857-63.
12. Tan HH, Goh CL. Viral infections affecting the skin in organ transplant recipients: epidemiology and current management strategies. *Am J Clin Dermatol.* 2006; 7:3-29.
13. Brito, M, Arruda D, Roselino A, Tarquínio D, Costa R. Tzanck smears: an old but useful diagnostic tool. *An Bras Dermatol.* 2009; 84:431-3.
14. Ruocco E, Brunetti G, Vecchio M Del, Ruocco V. The practical use of cytology for diagnosis in dermatology. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011; 25:125-9.

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+

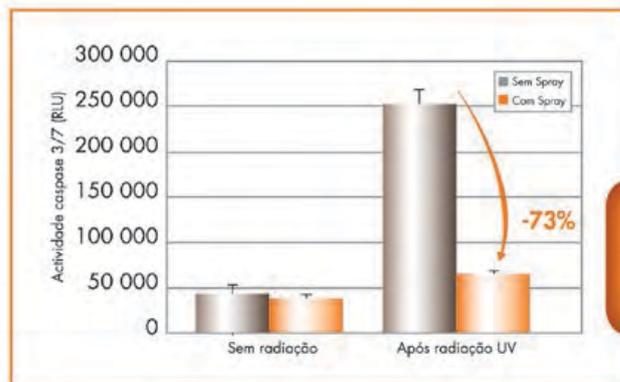
Os produtos Solares Avène 50+ foram reformulados para proporcionarem uma tripla protecção UVB-UVA eficaz, graças a uma associação exclusiva de ingredientes activos, fruto da Investigação Pierre Fabre:

- 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% PARABENOS  
CONSERVANTES

PELES SUJEITAS A PRURIDO\*  
PELES DE TENDÊNCIA ATÓPICA

# XeraCalm A.D

Uma nova geração  
de emolientes  
Acalma a sensação  
de prurido\*

I-modulia®  
INOVAÇÃO

## Fórmulas eficazes e seguras para um benefício global.

A gama de emolientes XeraCalm A.D é formulada com o complexo I-modulia®, activo biotecnológico inovador, fruto de 12 anos de pesquisa. Acalma a sensação de prurido, bem como a reactividade excessiva da pele, re-equilibrando o seu sistema de defesa. Graças a uma associação única de activos, XeraCalm A.D permite benefícios rápidos: diminuição significativa da sensação de prurido, associada à restauração da função barreira epidérmica.

### Estudo clínico internacional

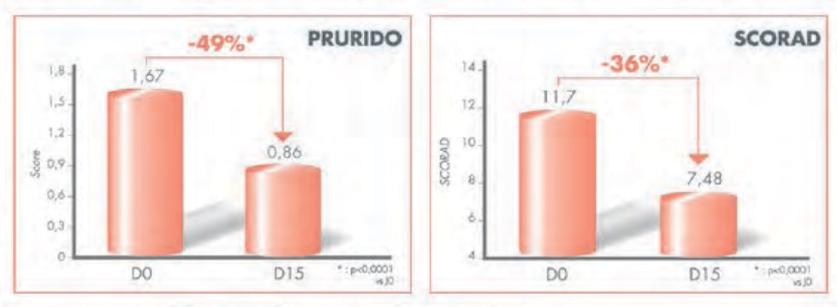
Itália - Roménia

(Investigador principal: Pr Patrizii)

- 55 crianças, entre 1 - 4 anos
- Sinais de dermatite atópica ligeira a moderada ( SCORAD < 20 )
- 2 aplicações / dia de Bálamo emoliente XeraCalm A.D. durante 15 dias

\* Ligado à *secura cutânea*

### Diminuição significativa dos critérios clínicos a D15



## PROVAS EPICUTÂNEAS SOB IMUNOSSUPRESSÃO SISTÊMICA – CONTRA-INDICAÇÃO ABSOLUTA?

Ana Brasileiro<sup>1</sup>, Sara Campos<sup>1</sup>, Ana Fidalgo<sup>2</sup>, Lurdes Lobo<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Interna do Internato Complementar de Dermatologia e Venereologia//Resident of Dermatology and Venereology, Serviço de Dermatologia e Venereologia do Hospital S. António dos Capuchos, Centro Hospitalar Lisboa Central

<sup>2</sup>Assistente Hospitalar Graduada de Dermatologia/Graduated Consultant of Dermatology and Venereology, Serviço de Dermatologia e Venereologia do Hospital S. António dos Capuchos, Centro Hospitalar Lisboa Central

<sup>3</sup>Chefe de Serviço de Dermatologia/Consultant Chief of Dermatology and Venereology, Serviço de Dermatologia e Venereologia do Hospital S. António dos Capuchos, Centro Hospitalar Lisboa Central

Serviço de Dermatologia, Hospital S. António dos Capuchos, Centro Hospitalar Lisboa Central, Lisboa, Portugal

**RESUMO – Introdução:** As provas epicutâneas (PE) são o exame complementar de diagnóstico indicado para avaliação de suspeita de dermite de contacto alérgica. Idealmente, devem ser realizadas sem que o doente se encontre sob imunossupressores. Existem contudo situações clínicas em que tal não é possível, não havendo informação disponível acerca de como realizar e valorizar os resultados das PE nestes doentes. O objectivo do presente trabalho é rever a literatura no que concerne à realização de PE sob imunossupressão iatrogénica. **Material e Métodos:** Revisão da literatura relevante para o tema publicada até Janeiro de 2015 e indexada à Medline. **Resultados:** De acordo com o reportado na literatura, foram realizadas PE em 77 doentes sob corticóide sistémico, 78 doentes sob ciclosporina (CyA), 6 sob azatioprina, 10 sob metotrexato (MTX), 4 sob micofenolato de mofetil (MMF), 11 sob fármacos anti-factor de necrose tumoral e 7 sob fármaco anti-IL-12/23. Foram ainda descritos 15 casos de realização de PE sob associação de imunossupressores. Verificaram-se reacções positivas em todos os grupos. **Conclusão:** O tratamento concomitante com imunossupressores não deve ser uma contra-indicação para realização de PE, estando descritas reacções positivas em doentes sob prednisolona, azatioprina, CyA, MTX, MMF, infliximab, etanercept, adalimumab e ustecinumab. Os resultados negativos ou duvidosos devem, contudo, ser interpretados de forma cautelosa.

**PALAVRAS-CHAVE** – Provas epicutâneas, imunossupressores.

## PATCH TESTS UNDER SYSTEMIC IMMUNOSSUPPRESSION – AN ABSOLUTE CONTRA-INDICATION?

**ABSTRACT – Introduction:** Epicutaneous patch tests are the gold standard for the diagnosis of allergic contact dermatitis. Ideally, the tests should be performed without concomitant systemic immunosuppression, which is not possible in some clinical situations. There are no guidelines on how to perform the tests or evaluate the results in such cases. We aimed to review the literature concerning patch testing under iatrogenic immunosuppression. **Material and methods:** Literature review of Medline indexed publications related to the subject until January 2015. **Results:** According to published data, patch testing was performed in 77 patients under systemic corticosteroid, 78 under cyclosporine (CyA), 6 under azathioprine, 10 under methotrexate (MTX), 4 under mycophenolate mofetil (MMF), 11 under anti tumoral necrosis factor agents and 7 under IL-12/23 inhibitor. Additionally, 15 patients under association of immunosuppressants also underwent patch testing. Positive reactions were observed in all groups. **Conclusion:** Ongoing treatment with immunosuppressants should not be an absolute contra-indication for patch testing, as positive reactions can be elicited in patients treated with prednisolone, azathioprine, CyA, MTX, MMF, infliximab, etanercept, adalimumab and ustecinumab. Negative or doubtful results should be interpreted with more cautious.

**KEY-WORDS** – Patch tests, immunosuppressive agents.

**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.

Recebido/Received - Janeiro/January 2015; Aceite/Accepted – Março/March 2015

## Correspondência:

Dr.ª Ana Brasileiro  
 Serviço de Dermatologia e Venereologia - Hospital dos Capuchos - CHLC  
 Alameda S. António dos Capuchos  
 1169-050 – Lisboa, Portugal  
 Tel.: +351213136300 - Fax 213562208  
 Email: afmbrasileiro@gmail.com

## INTRODUÇÃO

A dermatite de contacto alérgica (DCA), em termos fisiopatológicos, é composta por duas fases. Na primeira – de indução ou aferente – ocorre a sensibilização ao alergénio, da qual resultam células T memória (Fig. 1A).

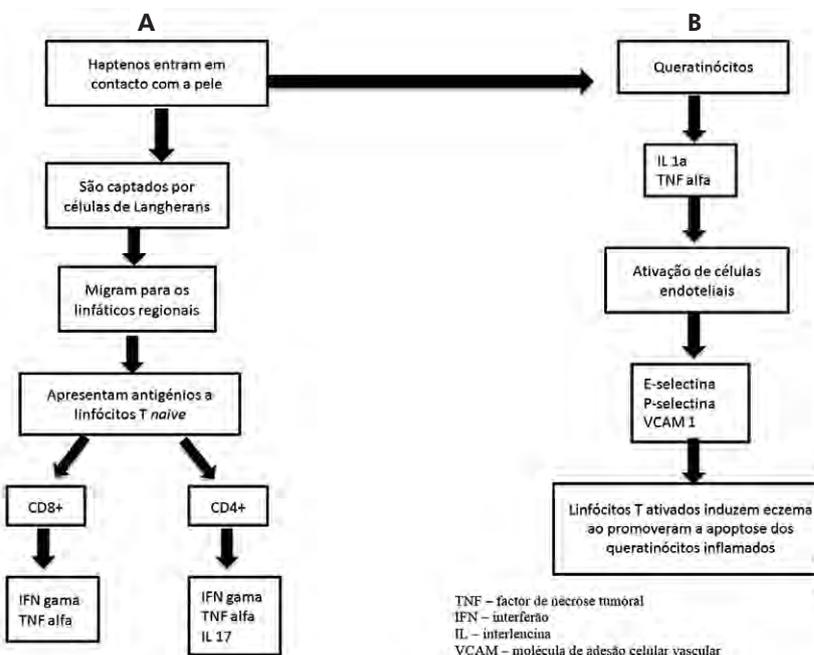
Quando um indivíduo sensibilizado contacta novamente com o alergénio implicado, este provoca a libertação de citocinas pelos queratinócitos e células dendríticas da epiderme, que activam moléculas de adesão nas células endoteliais atraindo leucócitos e células T efectoras. Estas últimas induzem a libertação de outras citocinas, activando mecanismos inflamatórios e levando às manifestações da dermatite de contacto, o que constitui a segunda fase, de elicitação ou eferente<sup>1</sup> (Fig. 1B).

As provas epicutâneas (PE) são o exame complementar de diagnóstico de eleição para avaliação de suspeita de DCA.<sup>1</sup> Funcionam como um teste de provocação biológica<sup>2</sup> que avalia a possibilidade de existência de uma resposta eferente, traduzindo sensibilização ao alergénio desencadeador. A

integridade da vida eferente é, portanto, de extrema importância para a sua validade enquanto meio complementar de diagnóstico.

Assim, as PE devem, idealmente, ser realizadas sem que o doente se encontre sob terapêutica imunossupressora sistémica. Contudo, existem situações na prática clínica em que, pela doença de base, esta terapêutica não pode ser suspensa, e outras em que a imunossupressão é mesmo necessária para redução da inflamação cutânea, permitindo realizar adequadamente as PE.<sup>1</sup>

Nestes casos, perante a necessidade de identificação de alergénios implicados, pode ser tentada a realização de testes epicutâneos sob imunossupressão. No entanto, a utilidade das PE nestes doentes é incerta, uma vez que a sua acuidade poderá ser afectada pelo impacto desses fármacos na resposta imunológica.<sup>3</sup> Por outro lado, nalguns doentes em que é necessário usar imunossuppressores sistémicos para que haja superfície cutânea para realizar os testes, pode ser difícil interpretar reacções fracas, dado que poderão



**Fig 1 - A)** Via aferente ou de indução de sensibilização a alergénio; **B)** Via eferente ou de elicitação de resposta imunológica desencadeada pelo contacto com alergénio.

representar verdadeiros positivos ou corresponder a extensão da dermatite de base.<sup>1</sup>

Quando ponderamos realizar PE sob imunossupressor, importa ter em conta que há diferenças na forma como cada fármaco afecta o equilíbrio da resposta imunitária a um alérgico<sup>4</sup>, pelo que a análise do seu mecanismo de acção poderá ter algum interesse. Por outro lado, a sua dose é também um factor a considerar, dado que doses baixas de imunossupressor poderão elevar apenas ligeiramente o limiar de resposta, não sendo suficiente para suprimi-la. Alguns autores postulam que a concentração local de alérgico nas PE é elevada o suficiente para que haja activação imunitária, permitindo a sua realização sob imunossupressão.<sup>3</sup>

Por outro lado, o tipo de hapteno determina, juntamente com outros factores, o tipo de reacção imunológica que é iniciada<sup>5</sup>, podendo cada alérgico desencadear inflamação por diferentes vias. Por exemplo, foi demonstrado que o níquel estimula a produção de interleucina (IL) 4 e 5<sup>6,7</sup>, esta última correlacionando-se com a intensidade da resposta; a metilcloroisotiazolinona/metilisotiazolinona (MCI/MI) de IL-2, 4, 5

e 13<sup>8</sup>, e o crómio de interferão (IFN)-gama, IL-2, 5, 12 e 13, esta última em maior quantidade.<sup>9</sup>

O presente trabalho tem como objectivo identificar os casos publicados na literatura em que foram realizados testes epicutâneos sob imunossupressão farmacológica sistémica e analisar quais os imunossuppressores e em que dose permitiram a elicitação de DCA.

Consideramos que esta é uma questão com utilidade prática que possivelmente surgirá com mais frequência no futuro, dado o uso crescente de imunossuppressores.<sup>1</sup>

### MÉTODOS

Foi efectuada uma pesquisa bibliográfica na *Medline*, cruzando os termos “allergic contact dermatitis”, “patch test”, “immunosuppressants”, “prednisone”, “azathioprine”, “methotrexate”, “mycophenolate mofetil”, “anti-TNF”, “biologics”. Destes, foram seleccionados os artigos relevantes para o tema, tendo sido efectuada revisão das referências bibliográficas dos mesmos e sido adicionalmente incluídos os artigos considerados pertinentes.

**Tabela 1** - Resumo dos estudos publicados na literatura em que foram realizadas PE sob corticoide oral.

Ref.	Nº de doentes	Tipologia do estudo	Motivo para realização das PE	Dose diária de prednisolona	Resultados	Alérgicos identificados, intensidade da reacção e relevância (R)
1	6	Retrospectivo	Investigação de DCA	5 doentes sob 10mg 1 doente sob 5mg	100% com pelo menos uma sensibilização identificada	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. <i>Myroxylon pereirae</i> +++ (R atual)</li> <li>2. Parafenilenediamina (PPDA) ++ e disperso laranja ++ (R atual)</li> <li>3. Formaldeído ++, grotan BK ++, cloreto de benzalcónio ++ (R atual)</li> <li>4. Benzofenona-4 +, grotan BK +, cocamida DEA +, cocamidopropil betaína +, oleamidopropil dimetilamina +, preto reactivo 5 +, resinas libertadoras de formaldeído +</li> <li>5. Mistura de perfumes ?+; Metilmetacrilato ?+ (R atual)</li> <li>6. Metildibromoglutaronitrilo +, oleamidopropil dimetilamina +, mistura de carbamatos +, dicromato de potássio +, <i>M. pereirae</i> +, sulfato de níquel + (sob 5mg/dia) (R incerta)</li> </ol>
2	24	Prospectivo Realizadas PE em doentes com positividade para o sulfato de níquel previamente documentada	Avaliação da manutenção ou supressão da resposta sob corticoide oral	20mg com início 2 dias antes das PE, mantendo durante 10 dias	Diminuição do número de reacções em 90,5% (19 em 21)	Sulfato de níquel
10	1	Relato de caso	Dermatose aguda generalizada	10mg	17 alérgicos identificados, foi encontrada relevância atual para 9 deles	Formaldeído ++ (R atual), hexahidrotriazina ++, cloreto de benzalcónio ++ (R atual); PPDA + (R atual), dimetilol dimetilhidantoina +, MCI/MI + (R atual), dimetiloldihidroxetilenoúrea +, melamina formaldeído + (R), ureia formaldeído + (R atual), sesquiolato de sorbitan + (R atual), benzofenona 4 + ? (R), disperso amarelo 3 ?+, disperso vermelho 1 ?+, disperso azul 106 ?+, 4-aminofenol ?+ (R atual), hidroquinona ?+, difenilguanidina ?+
12	43	Prospectivo Realizadas PE sob corticoide sistémico em doentes com sensibilização conhecida	Avaliar a manutenção ou supressão de resposta sob corticoide	16 doentes - 20mg 18 doentes - 30mg 12 doentes - 40mg iniciado 48h antes das PE e mantido durante as mesmas	A proporção de reacções suprimidas aumentou de forma dose-dependente	Dos 16 sob 20mg – 15 (94%) tiveram alguma resposta Dos 12 sob 40 mg – em 3 (25%) houve supressão completa da resposta, em 8 (66%) diminuiu e manteve-se num doente

## RESULTADOS

### 1. Corticóides

Os corticóides suprimem a activação das células dendríticas imaturas, a ativação das células T e a sua função estimuladora através da diminuição da produção de IL-2, 4, 6, 20, factor de necrose tumoral (TNF)-alfa, factor estimulador das colónias de granulócito-macrófago e IFN-gama.<sup>10,11</sup>

Existem na literatura vários casos publicados de PE sob corticóide sistémico, os quais se encontram sumarizados na Tabela 1.

No total, foram testados 77 doentes sob corticóide sistémico, com doses variando entre 5 e 40mg/dia. Nos indivíduos sob prednisolona 5 a 10mg, não parece ter havido alterações da resposta de hipersensibilidade cutânea<sup>1,10</sup>, embora o número de casos seja reduzido e os testes não tenham sido posteriormente repetidos sem imunossupressão concomitante. *Anveden et al*<sup>2</sup> realizaram PE sob prednisolona 20mg/dia em 24 doentes com sensibilização conhecida ao

sulfato de níquel, tendo verificado que houve uma diminuição do número de respostas que anteriormente tinham sido extremamente positivas. Contudo, as observações de Feuermen e colaboradores<sup>12</sup> suportam a sua conclusão de que até 20mg/dia não há alteração significativa do resultado das PE. Para doses superiores, parece ser consensual que há um risco significativo de falsos negativos; talvez por isso as PE tenham sido realizadas sob doses inferiores de corticóide nos estudos mais recentes.<sup>12</sup>

### 2. Ciclosporina A (CyA)

A CyA diminui a produção de IL-2 e 8, suprimindo consequentemente a ativação de linfócitos T e neutrófilos, respectivamente.<sup>13,14</sup> Diminui também a libertação de histamina pelos mastócitos e a migração de linfócitos T CD8+ para a pele.<sup>14</sup>

Na Tabela 2 encontram-se sumarizados os 6 estudos<sup>1,13,15-18</sup> em que foram realizadas provas epicutâneas em doentes sob CyA.

**Tabela 2 - Sumarização dos dados da literatura relativos à realização de PE sob CyA.**

Ref.	Nº de doentes	Tipologia do estudo	Motivo para realização das PE	Dose de; sob terapêutica à data de realização dos testes?	Resultados	Alergénios identificados, intensidade da reação e relevância (R)
1	2	Retrospectivo		200 e 300mg/dia, respectivamente	100	Cloreto de cobalto +++ , álcool cinâmico ++
13	12	Prospectivo, todos os doentes sob CyA há >1 mês	Investigação de dermatose		Negativo em 6 doentes (50%)	1. Mistura perfumes II ++ , citronelol + (R incerta) 2. Mistura tiurans ++ , propil galato + + + , dissulfeto tetrametiltiuram + , cosmético próprio + (R atual) 3. Sulfato de níquel + (R incerta) 4. Colofónia + + + (R atual) 5. Sulfato de níquel + (R passada) 6. Neomicina + (R passada)
15	10	Prospectivo; em doentes com "angry back", repetição das PE sob CyA	Avaliar o efeito da CyA na realização de PE em doentes com DCA e "angry back"	5mg/Kg/dia, 3 dias consecutivos	56% das reacções desapareceram, enquanto que as que permaneceram positivas foram as que tinham relevância no contexto de cada doente	
16	6	Prospectivo; PE realizadas antes e 2 semanas após o início de CyA	Estudar os efeitos da CyA na DCA	5mg/Kg/dia	As reacções verdadeiras positivas não foram afectadas pela CyA, só as fracas e duvidosas. CyA inibe a resposta a certos alergénios em concentrações baixas.	Alergénios testados: sulfato de níquel, crómio, cloreto de cobalto, mistura de tiurans, mercaptobenzotiazol
17	15	Prospectivo; testes realizados sob CyA e repetidos 1 mês após o início do tratamento	Estudar os efeitos da CyA na DCA	5mg/kg/dia durante 4 semanas e depois 3mg/Kg/dia	As reacções fortes a extremas mantiveram-se, enquanto que as respostas fracas (+) se tornaram negativas	
18	33	Prospectivo; testes realizados antes do início de CyA e repetidos 1 mês após o tratamento com CyA	Investigação de dermatose	5mg/Kg/dia durante 10-15 dias	As reacções fracamente positivas foram inibidas, mantendo-se as fortes (+) e as extremas (+ + +)	

No total, foram testados 78 doentes. Na maioria dos estudos (referentes a 64 doentes) as provas foram realizadas sem qualquer imunossupressão e foram depois repetidas enquanto os doentes se encontravam sob CyA. Todos estes estudos concluíram que as reacções alérgicas fortes ou extremas não foram afectadas pela terapêutica com CyA, podendo apenas ocorrer uma ligeira diminuição da intensidade do eritema. Por outro lado, este fármaco parece inibir as reacções fracas ou duvidosas, as quais têm maior probabilidade de corresponder a reacções irritativas, representando falsos negativos. Desta forma, a terapêutica com CyA parece aumentar o limiar a partir do qual a reacção alérgica ocorre.

### 3. Azatioprina

A azatioprina diminui a síntese de ácidos nucleicos, o número de células de Langerhans e a função das células T.<sup>19</sup>

Existem poucos casos de realização de PE em doentes sob Azatioprina. Na única série publicada, foram testados 5 doentes (2 sob Azatioprina 50mg/dia, 2 sob 150mg/dia e um sob 200mg/dia). Foi identificado apenas um resultado positivo (cloreto de cobalto +) num doente que se encontrava sob 50mg/dia.<sup>13</sup>

Pigatto e colaboradores descreveram um caso em que foi suspensa a terapêutica com azatioprina (100mg/dia) 2 dias antes da realização das PE, tendo sido observada reacção (++) ao sulfato de níquel 5%.<sup>20</sup>

O número diminuto de casos não permite extrapolar os achados, embora se verifique que, aparentemente, a azatioprina em doses de 50-100mg/dia possa permitir a elicitação de DCA nalguns doentes.

### 4. Metotrexato (MTX)

O MTX inibe a síntese de DNA, inibe a secreção de IL-1, 10, TNF alfa e promove a apoptose dos linfócitos CD4+ ativado.<sup>21</sup>

No total dos 10 casos descritos na literatura<sup>3,13</sup> (Tabela 3) em que foram efetuadas PE em doentes medicados com MTX (dose variando entre 5-25mg/semana), foi identificada pelo menos uma positividade em 6 deles (60%). Destes, 3 encontravam-se sob MTX em dose baixa (5-7.5mg/semana).

Para doses superiores de MTX, os 4 (em 7) doentes com positividade tinham suspenso MTX na semana das PE. Talvez a suspensão do fármaco seja necessário para que ocorra resposta para doses de 15mg semanais ou superiores; contudo, o número reduzido de casos e a ausência de aleatoriedade nos estudos não permite estabelecer uma relação significativa.

### 5. Micofenolato de mofetil (MMF)

O MMF inibe a proliferação de linfócitos T, bem como a maturação e expressão de citocinas por parte das células dendríticas.<sup>22</sup>

Existem apenas 4 casos publicados referentes a realização de PE sob MMF<sup>1,3,13</sup> tendo as provas sido positivas num doente, que se encontrava sob MMF 2g/dia. Foi identificada sensibilização a cloreto de cobalto +, ouro + e trietanolamina +, cuja relevância foi considerada passada. Contudo, perante a manutenção de queixas e da suspeição de DCA, as PE foram repetidas 14 meses depois, já sem MMF. Nesta data, verificou-se positividade para formaldeído (++) , agentes libertadores de formaldeído (+) e MCI/MI (++) , com resolução da dermatose mediante a evicção de produtos contendo estes conservantes.<sup>1</sup>

**Tabela 3 - Resumo dos estudos publicados na literatura em que foram realizadas PE sob MTX.**

Ref.	Dose MTX	Suspendeu MTX para realizar PE?	Alergénios identificados, intensidade da reacção e relevância (R)
3	30mg/sem	Não	Negativo
3	25mg/sem	Sim, na semana das PE	<i>M. pereirae</i> ?+, ácido benzóico?+ (R atual)
3	20mg/sem	Não	Negativo
3	20mg/sem	Sim, na semana das PE	Negativo
13	15mg/sem	Não	Negativo
3	15mg/sem	Sim, na semana das PE	Formaldeído +, MCI/MI ++ (R atual)
3	15mg/sem	Sim, na semana das PE	Ácido benzóico ++, cloreto de cobalto ++ (R atual)
3	7.5mg/sem	Não	Bacitracina +++, neomicina +++, sulfato de níquel +++, formaldeído e resinas libertadoras de formaldeído (+/++) (R atual)
13	5-7.5mg/sem	Não	Sulfato de níquel +, dicromato de potássio +, mistura de perfumes I ++ (R passada)
13	5mg/sem	Não	<i>M. pereirae</i> + (R incerta)

Contudo o intervalo de 14 meses entre as provas não pode excluir que a sensibilização tenha ocorrido então.

Dos 3 doentes com testes negativos, 1 encontrava-se sob MMF 1g/dia<sup>3</sup> e 2 sob 2g/dia.<sup>13</sup> O reduzido número de casos descritos na literatura, não permite que se estabeleçam conclusões acerca do efeito do MMF e da sua dosagem no resultado das PE.

## 6. Fármacos biológicos

Teoricamente, o TNF alfa está envolvido em mecanismos

de hipersensibilidade retardada, pelo que os seus inibidores podem suprimir a DCA.<sup>1</sup> No total, existem 11 casos reportados de realização de PE sob um dos inibidores do TNF alfa:

### 6.1. Infliximab

Estão publicados 3 casos de doentes que efectuaram PE sob infliximab, que se encontram resumidos na Tabela 4. Todos estes doentes tiveram várias positivities, o que sugere que o infliximab não inibe, pelo menos por completo, a resposta imunológica subjacente à elicitação de DCA.

**Tabela 4 - Resumo da informação disponível na literatura quanto à realização de PE em doentes sob fármacos biológicos.**

Fármaco biológico	Ref.	Dose	Tempo desde última administração de biológico	Alergénios identificados, intensidade da reação e relevância (R)
Infliximab	1	Desconhecida	Desconhecida	Mistura de carbamatos, mistura de tiurans, tetraetiltiuram dissulfido, PPDA, dietiltio-carbamato
	4	Desconhecida	2 semanas	Benzofenona-3 +, cloreto de cobalto +, tiosulfato de sódio ++, bacitracina ++, álcoois da lanolina ++, mistura de carbamatos +++, mistura de tiurans ++, formaldeído ++, etilenodiamina +, dicromato de potássio +, sulfato de níquel ++, mistura de parabenos +, mistura de perfumes I +, cloreto de benzalconio, hidroxitolueno butilado +
	19	5mg/Kg a cada 7 sem	3 semanas	Mistura de tiurans +++, mistura de carbamatos +++, PPDA +++, tetrametiltiuram dissulfido +++, tetrametiltiuram monossulfido +++, dipentametilenoitiuram dissulfido ++, dietilcarbamato de zinco ++, álcoois da lanolina ++, bacitracina ++, sulfato de níquel ++, formaldeído ++, etilenodiamina dihidroclorido ++, mistura de parabenos +, mistura de perfumes +, cloreto de benzalcónio +, benzofenona-3 +, neomicina +, dicromato de potássio +, cloreto de cobalto +, diazolidinil ureia +, DMDM hidantoína +, imidazolidinil ureia +, BIOBAN CS-1246 +, BIOBAN CS-1135+. (R)
Etanercept	4	Desconhecida	5 dias	Negativo
			7 dias	Negativo
			6 dias	Sulfato de níquel +, mistura de parabenos +, abitol +, tiosulfato de sódio +, olcamidopropil dimetilamina +.
			8 dias	Sulfato de neomicina ++, quaternium 15 +, <i>M. pereirae</i> ++, bacitracina +++
Adalimumab	4	Desconhecida	2 dias	MCI/MI +, ouro ++, cloreto de benzalcónio +, euxyl K400 +.
			6 dias	<i>M. pereirae</i> ++, glutaraldeído +, cloreto de cobalto ++, tiosulfato de sódio ++, dietildimorfolona +, amidoamina +, cloreto de benzalcónio +, metildibromoglutaronitrilo ++, monoleato de sorbitan +, cocamidopropil betaína +, laurel-glucosido +
			8 dias	Negativo
	13	40mg/sem	Desconhecida	Sulfato de níquel + (R indeterminada)
Ustekinumab	4	Desconhecida	28 dias	Tiosulfato de sódio ++
			37 dias	Álcoois da lanolina ++, <i>M. pereirae</i> ++, sulfato de níquel +++, MCI/MI ++, mistura de perfumes II +, iodopropil butilcarbamato ++
			28 dias	<i>M. pereirae</i> ++, Propileno glicol +
			112 dias	Sulfato de níquel ++, bacitracina +
			42 dias	Benzofenona-4 +, bacitracina +, mistura de perfumes II +, mistura de perfumes I +, cloreto de benzalcónio +, amercol L101 +, propilenoglicol +
			238 dias	Neomicina +, etilenodiamina ++
			28 dias	Formaldeído ++, quaternium 15 +++, <i>M. pereirae</i> ++, MCI/MI ++, mistura de perfumes II ++

### 6.2. Etanercept

Estão descritos 4 casos de doentes testados com PE enquanto medicados com etanercept, dos quais 2 tiveram provas negativas e nos outros 2 foram identificadas várias sensibilizações (Tabela 4).

### 6.3. Adalimumab

Existem 4 casos na literatura de realização de provas epicutâneas em doentes medicados com adalimumab. Nestes, foi identificada pelo menos uma sensibilização em 3, conforme se pode observar na Tabela 4.

Os 3 doentes sob infliximab tiveram mais do que uma positividade identificada. O mesmo se verificou 2 em 4 dos doentes sob etanercept e 3 em 4 dos doentes sob adalimumab.

No global, a maioria dos doentes sob anti-TNF alfa tiveram pelo menos uma sensibilização identificada, o que sugere que os inibidores do TNF alfa não inibem a resposta imunológica subjacente à eliciação de DCA. Contudo, o efeito exacto do bloqueio anti-TNF alfa na hipersensibilidade retardada permanece desconhecido.<sup>23</sup> O número de casos descritos é demasiado pequeno para validar qualquer comparação entre os diversos anti-TNF alfa.

Existem também dados disponíveis relativos ao ustecinumab, um inibidor da via IL-12/IL-23.

### 6.4. Ustecinumab

Estão descritos 7 casos<sup>4</sup> de PE em doentes sob este inibidor da via IL-12/23, tendo sido identificadas positivities em todos eles (Tabela 4).

Adicionalmente, existe um caso descrito em que a doente encontrava-se sob MTX (15mg/semana) e houve positividade para hidroxizina + + +, o que foi considerado relevante dado que a doente tinha história prévia de exantema maculopapular à hidroxizina. Posteriormente, a mesma doente iniciou ustecinumab 45mg na semana 0, 4 e depois a cada 12 semanas, mantendo o MTX na mesma dose. Foram repetidas PE após o início e às 12 semanas de terapêutica com ustecinumab, com os mesmos resultados em ambas as avaliações.<sup>24</sup>

Em todos os doentes sob ustecinumab testados foi possível demonstrar sensibilização a pelo menos um alérgico, o que significa que a inibição da via IL-12/IL-23 não bloqueia, pelo menos na totalidade, a expressão da hipersensibilidade do tipo IV.

Kim e colaboradores<sup>4</sup> compararam o resultado dos testes obtidos em 15 doentes com psoríase sob agentes biológicos (tanto anti-TNF alfa como anti-IL12/23) com os de 16 doentes com psoríase tratados com terapias clássicas (dos quais 4 se encontravam sob imunossupressor sistémico), e concluíram não haver diferença significativa na prevalência de testes positivos entre os 2 grupos.

Em termos práticos, é necessário que decorram pelo menos 5 semi-vidas para que se considere que o doente não está sob o efeito do fármaco. Em todos estes doentes, a última administração do fármaco biológico distou o tempo correspondente a 2 semi-vidas da realização das PE, pelo que havia ainda fármaco em circulação. Assim, os autores sugerem que o facto de o doente se encontrar sob agente biotecnológico não deve ser uma contraindicação para realização de PE.<sup>4</sup>

## 7. Associação de imunossupressores

Existem 15 casos descritos em que foram realizadas PE em doentes sob associação de 2 imunossupressores sistémicos (Tabela 5). A análise destes resultados não é linear, dada a heterogeneidade de associações farmacológicas e de doses. Contudo, verifica-se que dos 8 doentes em que as PE foram negativas, 6 se encontravam sob azatioprina, enquanto que dos 7 indivíduos com testes positivos, apenas um se encontrava medicado com este fármaco. Tal poderá ser indicativo de um papel supressor de resposta alérgica por parte da azatioprina, ou poderá resultar da supressão combinada de várias vias, decorrente da associação de outro imunossupressor. O reduzido número de casos não permite, mais uma vez, estabelecer conclusões fundamentadas.

## DISCUSSÃO

A imunossupressão é utilizada com frequência crescente em pacientes transplantados ou no tratamento de doenças inflamatórias, de etiologia alérgica ou auto-imune.<sup>1</sup> De facto, por vezes é prescrita pelo próprio dermatologista para controlo de um eczema em generalização, cuja investigação poderá tornar relevante a avaliação do doente através de PE.

Assim, vários autores reportaram a realização de PE sob diversos imunossupressores, em monoterapia ou associação. Contudo, trata-se de estudos heterogéneos, com reduzido número de doentes, o que limita as conclusões da sensibilidade das PE sob cada imunossupressor nas suas várias dosagens.

O conhecimento mais detalhado do modo de acção de cada imunossupressor, das vias inflamatórias envolvidas na DCA e das vias estimuladas preferencialmente por cada alérgico aquando da eliciação de resposta imunológica, poderão ajudar a prever que reacções podem ser suprimidas por cada fármaco.

Por exemplo, a ciclosporina inibe a IL-8 e a activação dos neutrófilos, que são responsáveis pela formação de pústulas, as quais estão associadas a reacções do tipo irritativo. Este mecanismo explica os resultados de Vena e colaboradores,<sup>15</sup> que mostraram que a CyA inibe as reacções fracas, do tipo irritativo; não inibindo contudo as reacções de maior intensidade, do tipo alérgico, o que poderá ter utilidade em

**Tabela 5 - Resumo dos casos reportados na literatura quanto à realização de PE em doentes sob associação de imunossupressores sistêmicos.**

Ref.	Fármaco 1	Fármaco 2	Alergénios identificados e relevância (R)
13	Azatioprina 100mg	Prednisolona 10mg/dia	Gentamicina + (R passada)
1	Cya 200mg/dia	Prednisolona 10mg/dia	Sulfato de níquel + + +, cloreto de cobalto + + +, neomicina + + + (R atual)
13	MTX 10mg/sem	Infliximab 5mg/Kg	Dicromato de potássio + (R incerta)
13	MTX 10mg/sem	Etanercept 50mg/sem	Metildibromoglutaronitrilo +, budesonido + (R incerta)
13	MTX 20mg/sem	Prednisolona 7mg/dia	Formaldeído +, mistura de perfumes I + + +, Evernia prunastri + +, Evernia furfuracea + (R incerta)
13	MMF 1.5g/dia	Prednisolona 3mg/dia	Sulfato de níquel + +, cloreto de cobalto +, mistura de lactonas + + (R passada)
13	MMF 4g/dia	Tacrolimus 2mg/dia	Benzofenona-3 + (R atual)
13	Azatioprina 75mg/dia	Prednisolona 2mg/dia	Negativo
13	Azatioprina 125mg/dia	Prednisolona 2.5mg/dia	Negativo
13	Azatioprina 75mg/dia	Prednisolona 2mg/dia	Negativo
13	Azatioprina 125mg/dia	Prednisolona 5mg/dia	Negativo
13	Azatioprina 75mg/dia	CyA 200mg/dia	Negativo
13	Azatioprina (dose não especificada)	infiximab 5mg/kg/ciclo	Negativo
13	Adalimumab 40mg/14 dias	Prednisolona 7.5mg/dia	Negativo
13	MMF 2g/dia	CyA 200mg/dia	Negativo

certas situações da prática clínica. De referir também que dados da literatura apontam para que a CyA afecte mais a fase de sensibilização do que a resposta de elicitação.<sup>16</sup>

Por outro lado, no que diz respeito à sensibilização para o níquel, foi demonstrado que este estimula a libertação IL-4 e 5. Os corticóides bloqueiam a expressão desta última citocina, o que poderá, pelo menos em parte, justificar que a reacção a este alérgénio tenha sido inibida em 90.5% dos indivíduos sob prednisolona 20mg/dia.<sup>2</sup>

Quando as PE são realizadas sob imunossupressor, é difícil apurar, nos casos com testes negativos, se estes seriam igualmente negativos sem influência do fármaco. Por outro lado, nos casos em que há positividade, poderão existir outras que não são identificadas devido à imunossupressão. Nos estudos retrospectivos e nos relatos de caso estas situações poderão não ser devidamente identificadas.

Contudo, para alguns fármacos, os testes foram realizados antes e durante a terapêutica com imunossupressores – em 64 doentes com prednisolona<sup>2,12</sup> (resultados contraditórios), em 64 doentes com CyA (inibe as respostas irrelevantes, as relevantes mantêm-se), num doente sob MMF,<sup>1</sup> em que na repetição se encontraram positividade relevantes que não se tinham objectivado nas primeiras PE (embora

com intervalo de 14 meses, pelo que pode ter ocorrido sensibilização de novo) e numa doente tratada com ustecinumab<sup>13</sup> (obtiveram-se os mesmos resultados).

### CONCLUSÃO

A terapêutica imunossupressora não deve ser uma contra-indicação absoluta para realização de PE,<sup>1</sup> podendo ser elicitadas reacções positivas em doentes sob prednisolona, azatioprina, CyA, MTX, MMF, infliximab, etanercept, adalimumab e ustecinumab. A CyA parece inibir as respostas irritativas/irrelevantes e diminui a intensidade das reacções alérgicas, sobretudo as fracas. Dado que se mantém a possibilidade de elicitação de reacções alérgicas, a CyA poderá, provavelmente, ser utilizada em doentes com dermatoses disseminadas, cujo controlo é necessário para que haja área suficiente de superfície cutânea íntegra, onde serão colocadas as câmaras para realização das PE. Quanto aos restantes fármacos, os dados da literatura não são suficientes para obter conclusões.

Contudo, importa ter em conta a dificuldade de identificar falsos negativos, devendo as provas ser repetidas sempre que a suspeição clínica de DCA persista, se exequível sem imunossupressor ou com a dose mais baixa possível. Alguns autores

propõem que sejam utilizadas concentrações superiores de alérgeno para tentar minimizar os falsos negativos e aumentar a probabilidade de elicitar uma resposta. Outros sugerem que se devem valorizar reacções ligeiras ou duvidosas, dado a diminuição espectável da resposta inflamatória.<sup>3</sup>

Permanece por esclarecer qual o efeito exacto de cada fármaco imunossupressor nas PE, sendo necessários mais estudos para melhor clarificar a validade e método apropriado de realização de provas naquelas circunstâncias.<sup>13</sup>

Na prática e na ausência de estudos mais concretos e perante um paciente que sobre imunossupressores desenvolve reacções de eczema em que é necessário identificar um possível alérgeno causal, as presentes *guidelines* da ESCD (*European Society of Contact Dermatitis*) recomendam realizar as PE com a dose mínima possível de imunossupressores, com os cuidados referidos na interpretação sobretudo dos resultados duvidosos ou negativos.<sup>25</sup>

#### BIBLIOGRAFIA

- Rosmarin D, Gottlieb AB, Asarch A, Scheinman PL. Patch-testing while on systemic immunosuppressants. *Dermatitis*. 2009; 20(5):265-70.
- Anveden I, Lindberg M, Andersen KE, et al. Oral prednisone suppresses allergic but not irritant patch test reactions in individuals hypersensitive to nickel. *Contact Dermatitis*. 2004; 50(2):298-303.
- Wentworth AB, Davis MDP. Patch Testing With the Standard Series When Receiving Immunosuppressive Medications. 2014:195-200.
- Kim N, Notik S, Gottlieb AB, Scheinman PL. Patch Test Results in Psoriasis Patients on Biologics. 2014; 25(4).
- Zollner TM, Igney FH, Asadullah K. Acute and chronic models of allergic contact dermatitis: advantages and limitations. *Ernst Schering Res Found Workshop*. 2005:255-75.
- Niiyama S, Tamauchi H, Amoh Y, Terashima M, Matsuura Y, Kanoh M, Habu S, Komotori J KK. TH2 immune response plays a critical role in the development of nickel-induced allergic contact dermatitis. *Int Arch Allergy Immunol*. 2010; 153(3):303-14.
- Czarnobilska E, Jenner B, Kaszuba-zwoinska J, Kapusta M, Obtun K, Thor P. Contact allergy to nickel: patch test score correlates with IL-5, but not with IFN-gamma nickel-specific secretion by peripheral blood lymphocytes. *Ann Agric Env Med*. 2009;16(1):37-41.
- Masjedi K, Ahlberg N, Gruvberger B, Bruze M, Karlberg a. Contact Dermatitis and Allergy Methylisothiazolinones elicit increased production of both T helper (Th) 1- and Th2-like cytokines by peripheral blood mononuclear cells from contact allergic individuals. 2003:1172-82.
- Martins LE RV. Cytokine detection for the diagnosis of chromium allergy \* Detecção de citocinas no diagnóstico de pacientes alérgicos ao cromo. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013; 88(5):719-25.
- Olupona T, Scheinman P. Successful patch testing despite concomitant low-dose prednisone use. *Dermatitis*. 2007; 19:117-8.
- Jackson S, Gilchrist H NLJ. Update on the dermatologic use of systemic glucocorticosteroids. *Dermatol Ther*. 2007; 20(4):187-205.
- Feurman E LA. A study of the effect of prednisone and an antihistamine on patch test reactions. *Br J Dermatol*. 1972; 86:68-71.
- Wee JS, White JM MJ et al. Patch testing in patients treated with systemic immunosuppressive agents and cytokine inhibitors. *Br J Dermatol*. 2010; Conference 2:165-9.
- Madan V GC. Systemic ciclosporin and tacrolimus in dermatology. *Dermatol Ther*. 2007; 20:239-50.
- Vena G a., Foti C, Piazzola L, Angelini G. Can ciclosporin A help distinguish allergic from irritant patch test reactions? *Contact Dermatitis*. 1994; 31:256-7. doi:10.1111/j.1600-0536.1994.tb01998.x.
- Higgins EM, McLelland J, Friedmann PS, Matthews JN SS. Oral ciclosporin inhibits the expression of contact hypersensitivity in man. *J Dermatol Sci*. 1991; 2(2):79-83.
- Flori L, Perotti R, Mazzatenta C AL. Ciclosporin A in the treatment of severe allergic contact dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 1993; 2:200-6.
- Flori ML AL. Patch tests after ciclosporin A treatment in hyperreactive patients. *Contact Dermatitis*. 1994; 31(5):325.
- Patel A, Swerlick RMC. Azathioprine in dermatology: the past, the present, and the future. *J Am Acad Dermatol*. 2006; 55:369-89.
- Pigatto PD, Cesarani a., Barozzi S, Guzzi G. Positive response to nickel and azathioprine treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008; 22:891.
- Bangert C CM. Methotrexate in dermatology. *Dermatol Ther*. 2007; 20:216-28.
- Zwerner J FD. Mycophenolate mofetil. *Dermatol Ther*. 2007; 20:229-38.
- Rosmarin D, Bush M, Scheinman PL. Patch testing a patient with allergic contact hand dermatitis who is taking infliximab. *J Am Acad Dermatol*. 2008; 59:145-7.
- Nosbaum A, Rozieres A, Balme B, Goujon C, Nicolas JF, Bérard F. Blocking T helper 1/T helper 17 pathways has no effect on patch testing. *Contact Dermatitis*. 2013; 68:58-9.
- Johansen JD, Aalto-Korte K, Agner T, Andersen KE, Birchler A, Cannavó et al. ESCD practical guideline on diagnostic patch testing. Recommendations on best practice. *Contact Dermatitis* 2015 (in press).

27 · 29 maio 2016 · Évora

2<sup>o</sup>

FÓRUM  
IMUNO  
LOGIA  
JANSSEN

*Contamos consigo!*



Estrada Consiglieri Pedroso, 69A | Queluz de Baixo | 2734-503 Barcarena | [www.janssen.pt](http://www.janssen.pt)  
Sociedade por quotas Matricurada na Conservatória do Registo Comercial de Oeiras, sob o n.º10576 | Capital Social €2.693.508,64 | NIF 500189 412  
Material elaborado em Junho de 2015 | PHPT/STE/0615/0002



# HEMOCROMATOSE HEREDITÁRIA DO TIPO 1 E PORFIRIA CUTÂNEA TARDA - RELATO DE CASO DE UM DOENTE HETEROZIGOTO COMPOSTO PARA AS MUTAÇÕES C282Y E H63D

Tiago Mestre<sup>1</sup>, Ana Maria Rodrigues<sup>2</sup>, Jorge Cardoso<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Interno do complementar de Dermatologia e Venereologia/Resident, Dermatology and Venereology

<sup>2</sup>Assistente Hospitalar Graduada de Dermatologia e Venereologia/Graduated Consultant, Dermatology and Venereology  
Serviço de Dermatologia e Venereologia, Hospital Curry Cabral – CHLC, Lisboa, Portugal

<sup>3</sup>Chefe de Serviço e Director do Serviço de Dermatologia e Venereologia/Consultant Chief and Head of Dermatology and Venereology Department

Serviço de Dermatologia e Venereologia, Hospital Curry Cabral – CHLC, Lisboa, Portugal

**RESUMO** – A porfiria cutânea tarda (PCT) é uma doença do metabolismo das porfirinas caracterizada por fotossensibilidade intensa, associada a lesões bolhosas cobertas por crosta de difícil cicatrização, cicatrizes atróficas e hipertrichose em áreas fotoexpostas assim como alterações da função hepática. A hemocromatose hereditária (HH) é a doença genética autossómica recessiva mais frequente na população.

Apresentamos o caso de um doente saudável de 38 anos, referenciado por vesículas na face, superfícies extensoras dos braços e dorso das mãos, associadas com hipertrichose na região zigomática e quistos de milia no dorso das mãos. Análises laboratoriais mostraram um aumento dos níveis séricos e urinários das porfirinas, do ferro sérico e ferritina elevada. Um diagnóstico de porfiria cutânea tarda foi inferido com base na apresentação clínica, exame histopatológico e resultados laboratoriais. O estudo genético para as mutações do gene da hemocromatose hereditária revelou um doente heterozigoto composto para as mutações mais comuns: C282Y, H63D. A porfiria cutânea tarda pode ser um importante marcador cutâneo para pacientes com mutações do gene HH. A hemocromatose hereditária, se não tratada pode levar à cirrose hepática e carcinoma hepatocelular. Os sinais cutâneos podem ter um papel fundamental no diagnóstico precoce, evitando complicações futuras e possibilitando o aconselhamento genético e teste genético aos filhos dos doentes afectados.

**PALAVRAS-CHAVE** – Alterações do metabolismo do ferro; Hemocromatose; Porfiria cutânea tarda; Sobrecarga de ferro.

## HEREDITARY HEMOCROMATOSIS TYPE 1 PRESENTED AS PORPHYRIA CUTANEA TARDA – CASE REPORT OF A COMPOUND HETEROZYGOTE PATIENT FOR THE MUTATIONS C282Y AND H63D

**ABSTRACT** – Porphyria cutanea tarda (PCT) is a disorder of porphyrin metabolism with associated skin photosensitivity, which presents with vesicobullous lesions, atrophic scars and frequently signs of liver damage. Hereditary hemochromatosis (HH) is the most frequent autosomic recessive genetic disease. We present the case of a previous healthy 38 years old patient that came to our office with blisters in face, extensor surfaces of arms and on the dorsum of his hands associated with hypertrichosis in zygomatic area and milia on the dorsum of the hands. Laboratory tests showed serum and urinary porphyrins level, serum iron level and ferritin exceeding the normal range. A diagnosis of porphyria cutanea tarda was reached based on clinical presentation, histopathological examination and laboratory results. Genetic studies on Hereditary Hemochromatosis mutations showed a compound heterozygote patient for the most common mutations: C282Y, H63D. Porphyria cutanea tarda can be an important cutaneous marker for patients with mutations of the HH gene. Skin signs can have a key role in early diagnosis, avoiding future complications, and requesting genetic counseling and genetic testing for the children of the affected patients.

**KEY-WORDS** – Hemochromatosis; Porphyria cutanea tarda; Iron metabolism disorders; Iron overload.

**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 - Abril/April 2015; Aceite/Accepted – Maio/May 2015

## Caso Clínico

### Correspondência:

Dr. Tiago Mestre  
Serviço de Dermatologia e Venereologia - Hospital Curry Cabral – CHLC  
Rua da Beneficência n.º 8  
1069-166 Lisboa, Portugal  
Tel: +351 21 792 4200  
Email: tiago.g.mestre@gmail.com

### INTRODUÇÃO

A porfíria cutânea tarda (PCT) é uma doença do metabolismo da porfirina com fotossensibilidade da pele associada, que se apresenta com lesões vesicobolhosas em áreas fotoexpostas e frequentemente sinais de lesão hepática. A PCT pode ser precipitada pelo vírus da imunodeficiência humana, vírus da hepatite C ou a utilização de estrogénios ou álcool. Também a sobrecarga de ferro pode interferir com via de síntese do heme e conduzir à instalação desta dermatose. A hemocromatose hereditária (HH) é a doença genética autossómica recessiva mais encontrada na população (prevalência de 1/200). Caracteriza-se por aumento da absorção intestinal de ferro que se acumula no pâncreas, fígado, miocárdio, pele e articulações. A PCT pode ser um importante marcador cutâneo para pacientes com mutações do gene HH.<sup>1</sup> Este trabalho tem como objectivo chamar a atenção para a pesquisa de HH em pacientes nos quais não puderam ser identificadas outras causas de PCT. A HH se não tratada, pode evoluir para cirrose e ou carcinoma hepatocelular.

### CASO CLÍNICO

Apresentamos um caso de um paciente de 38 anos, referido à nossa consulta por uma história com três anos de evolução, de vesículas e bolhas na face, superfícies extensas dos braços e dorso das mãos, associadas a hipertricose na região zigomática e quistos de mília no dorso das mãos (Fig.s 1 e 2). Sem história familiar relevante, abuso de álcool, ingestão de drogas, transfusões de sangue ou hemodiálise. Os testes laboratoriais mostraram um aumento das porfirinas séricas e urinárias, do ferro sérico e da ferritina (Tabela 1). As serologias virais (VIH, VHC, VHB) foram negativas e a ecografia hepática não mostrou alterações. O nível da uroporfirinogénio descarboxilase (URD) foi normal (1,9 U). O exame histopatológico de uma vesícula do dorso da mão mostrou uma bolha subepidérmica, espessamento das paredes dos capilares da derme superior e um infiltrado inflamatório discreto na derme e junção dermo-epidérmica. A imunofluorescência directa da peça histológica mostrou depósitos de IgG e C3 nos vasos e na junção dermo-epidérmica.

O diagnóstico de porfíria cutânea tarda foi feito com base na clínica, resultados histopatológicos e laboratoriais. Na ausência de factores desencadeantes conhecidos para PCT

e pelo aumento de ferro sérico e ferritina foram realizados estudos genéticos para mutações da hemocromatose hereditária. A análise genética demonstrou um padrão heterozigoto composto para as mutações mais comuns do gene HFE: C282Y, H63D.



**Fig 1** - Hiperpigmentação e hipertricose na região zigomática.

O doente foi tratado com flebotomias em intervalos de duas semanas com normalização dos níveis séricos de ferro e ferritina aos 6 meses e sem novas lesões desde então. Nos três anos seguintes, não desenvolveu novas bolhas e o ferro sérico e a ferritina permaneceram em valores normais, continuando em seguimento para monitorização dos níveis de ferro e flebotomias se necessário.

## Caso Clínico



**Fig 2** - Quistos de mília discretos, cicatrizes e bolhas residuais (crostas) no dorso das mãos e dos dedos.

### DISCUSSÃO

Actualmente estão descritos três tipos de hemocromatose hereditária.

A hemocromatose hereditária tipo 1 é causada por mutações no gene HFE. Este gene, localizado na banda 6p22, codifica uma proteína MHC de classe I cuja função é diminuir a afinidade do receptor da transferrina para a transferrina e assim diminuir a absorção de ferro. A hemocromatose juvenil

ou tipo 2 (causado pela mutação em hepcidina ou hemojuvelina); a hemocromatose tipo 3 (resultado de mutações do gene do receptor de transferrina).<sup>2,3</sup>

A sobrecarga de ferro devido a uma mutação HFE é um fator desencadeante de PCT, independente dos fatores desencadeantes clássicos: mutação do gene da uroporfirinogênio descarboxilase (URD), abuso de álcool, hepatite C e hormonas (estrógenos). A hemocromatose se não tratada pode resultar em lesão grave de órgãos, com insuficiência cardíaca congestiva, diabetes, cirrose hepática e infertilidade. Na HH existe um risco acrescido de desenvolvimento de carcinoma hepatocelular.<sup>4</sup>

Os efeitos do ferro na formação dos precursores do grupo heme compreendem três passos: Primeiro o ferro catalisa a formação de espécies reactivas de oxigénio o que aumenta a formação de uroporfirina. Em segundo lugar o ferro aumenta a produção de produtos não-porfirinas inibidores da URD e finalmente, o ferro induz a sintetase do ácido  $\delta$ -aminolevulínico com a conseqüente produção de ácido  $\delta$ -aminolevulínico, o precursor do uroporfirinogênio. A falta ou inactivação de URD leva á deposição de uroporfirinogênio na pele, uma molécula que é fotossensível para a luz ultravioleta, resultando em formação de bolhas (Fig. 3). Expressão deste subtipo ocasional de PCT é geralmente observado em meados da década dos trinta ou quarenta anos, uma vez que é necessária acumulação de quantidade substancial de ferro para bloquear a via com sucesso.<sup>5</sup>

**Tabela 1** - Resultados laboratoriais.

TESTES LABORATORIAIS	DOENTE	INTERVALO NORMAL
Hemoglobina	15,7 g/dL	13,5-18,0 g/dL
AST	49 U/L	17-59 U/L
ALT	65 U/L	21-72 U/L
ALP	123 U/L	38-126 U/L
GGT	48 U/L	15-73 U/L
Glicose	89 mg/dl	(70-130 mg/dL)
Ferro sérico	214 $\mu$ g/dL	49-181 $\mu$ g/dL
Saturação transferrina	68 %	25-50%
Ferritina sérica	691 ng/ml	26.0-388.0
Actividade da Uroporfirinogênio decarboxilase (URD)	1.9 U	1.0-3.0 U
Porfirinas urinárias (24H): - Porfirinas totais - Uroporfirinogênio	3040 $\mu$ g/24H 2408 $\mu$ g/24H	< 150 $\mu$ g/24H < 25 $\mu$ g/24H
Porfirinas plasmáticas: - Porfirinas totais - Uroporfirinogênio	111,5 $\mu$ g/L 98,4 $\mu$ g/L	< 32,5 $\mu$ g/L < 11.6 $\mu$ g/L

## Caso Clínico

O estudo genético para mutações do gene HFE no nosso doente mostrou um doente heterozigoto composto para as mutações mais comuns: C282Y, H63D. Oitenta por cento dos doentes com HH são homozigotos para C282Y e 20% duplo heterozigotos para a mesma e H63D. A primeira é prevalente principalmente na Europa nórdica e central e a segunda combinação é a mais comum nas zonas mediterrânicas. Devido à alta penetrância do gene HH na população, os filhos de doentes com HH devem ser testados para a mutação no início da idade adulta para prevenir complicações.<sup>6</sup>

O tratamento visa controlar altos níveis de ferro e ferritina sérica. Tal pode ser realizado com flebotomias em intervalos de duas semanas e 200-500 ml de sangue de acordo com a tolerância do doente e níveis de hemoglobina. A cloroquina e hidroxicloroquina podem ser uma alternativa terapêutica, embora os doentes homozigotos para C282Y, que tendencialmente têm maiores teores de ferro, tenham pior resposta. Evição solar e a redução de outros factores agravantes/precipitantes de PCT podem auxiliar no controlo da doença.<sup>7</sup>

### CONCLUSÃO

Este trabalho tem como objectivo chamar a atenção para a exclusão de HH em doentes nos quais outras causas de PCT não possam ser identificadas. A importância deste diagnóstico deriva da possibilidade, se não tratada, de complicações graves nomeadamente, a cirrose hepática e carcinoma hepatocelular.

Os sinais cutâneos podem ter um papel fundamental no

diagnóstico precoce, prevenção e aconselhamento genético dos descendentes de doentes afectados.

### REFERÊNCIAS

1. Sams H, Kiripolsky MG, Bhat L, Stricklin GP. Porphyruria cutanea tarda, hepatitis C, alcoholism and hemochromatosis: a case report and review of the literature. *Cutis*. 2004; 73:188-90.
2. Parkkila S, Niemelä O, Britton RS, Fleming RE, Waheed A, Bacon BR, et al. Molecular aspects of iron absorption and HFE expression. *Gastroenterology*. 2001; 121:1489-96.
3. Papanikolaou G, Samuels ME, Ludwig EH, et al. Mutations in HFE2 cause iron overload in chromosome 1q-linked juvenile hemochromatosis. *Nat Genet*. Jan 2004; 36:77-82.
4. Mehrany K, Drage LA, Brandhagen DJ, Pittelkow MR. Association of porphyria cutanea tarda with hereditary hemochromatosis. *J Am Acad Dermatol*. 2004; 51:205-11.
5. Lambrecht RW, Bonkovsky HL. Hemochromatosis and porphyria. *Semin Gastrointest Dis*. 2002;13:109-19.
6. A. Ramirez-Santos D, González-Vilas J, García-Gavín J, Concheiro D, Sánchez-Aguilar D, Toribio J. Porfiria cutanea tarda y hemocromatosis en Espana. *Actas Dermosifiliogr*. 2009;100:329-43.
7. Sarkany RP. The management of porphyria cutanea tarda. *Clin Exp Dermatol*. 2001;26:225-32.

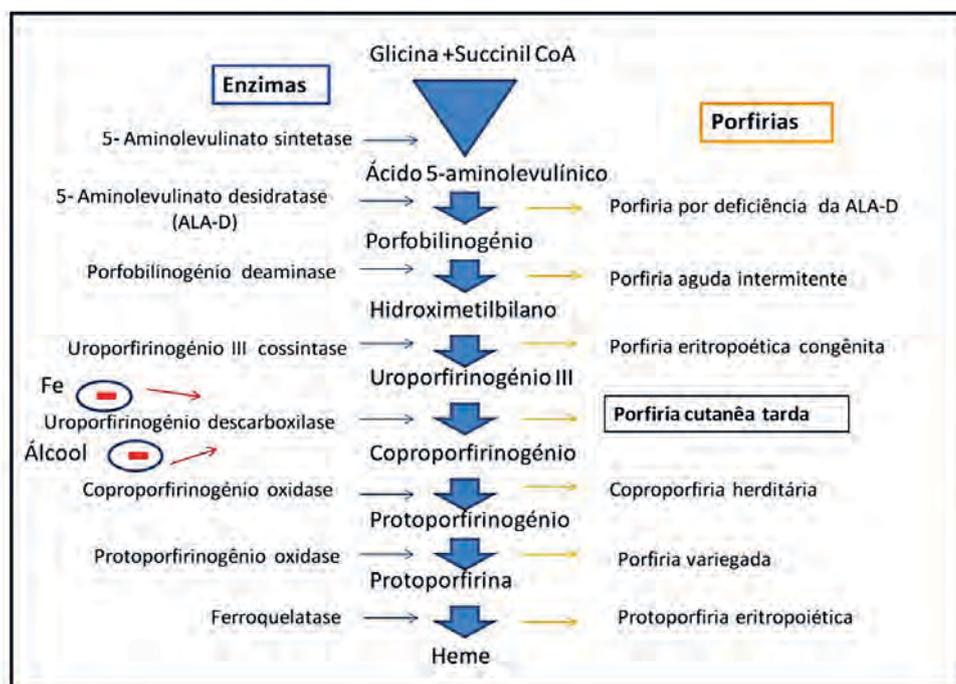


Fig 3 - Via da síntese do heme e tipos de porfiria.

# PITYRIASIS LICHENOIDES - RELATO DE DOIS CASOS QUE EVIDENCIAM O VARIADO ESPECTRO DE APRESENTAÇÃO DESTA RARA DOENÇA

Alexandre Sabino Sisnando<sup>1</sup>, Bárbara Agonio<sup>1</sup>, Laryssa Madeira<sup>1</sup>, Fabio Francesconi<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Médico residente em Dermatologia/Resident of Dermatology, Fundação de Medicina Tropical Heitor Vieira Dourado (FMT-HVD)

<sup>2</sup>Dermatologista/Dermatologist, Mestre em doenças tropicais (pela FMT-HVD)/Specialist in tropical diseases, Preceptor da residência médica em dermatologia (FMT-HVD)/Tutor of residency in dermatology, Professor da disciplina de dermatologia/Professor of Dermatology, Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Amazonas (FM-UFAM), Brasil

**RESUMO** – *Pityriasis lichenoides* é uma dermatose rara, de etiologia desconhecida, cujo espectro de apresentações clínicas varia de uma forma aguda, a *pityriasis lichenoides et varioliformis acuta* (PLEVA) a uma forma mais insidiosa e recorrente, a *pityriasis lichenoides chronica* (PLC). A PLEVA, ou doença de Mucha-Habermann, tem um quadro abrupto de pápulas no tronco, nádegas e extremidades proximais que progridem rapidamente para vesículas ou formam crostas hemorrágicas, podendo deixar cicatrizes deprimidas. Já a PLC apresenta pequenas pápulas descamativas, assintomáticas ou pruriginosas, que podem se desenvolver ao longo de dias, também com distribuição ao tronco, nádegas e extremidades proximais. As lesões podem continuar surgindo e envolvendo ao longo de meses, algumas vezes causando hipopigmentação pós-inflamatória. O doente não costuma evoluir de um polo de apresentação para outro, tendendo a cura espontânea ou após tratamento. Acredita-se que a pitíriase liquenóide seja uma reação de hipersensibilidade a agentes infecciosos diversos, com proliferação clonal autolimitada de células T, em que a resposta imunológica ao clone provoca as manifestações clínicas e histopatológicas. Já foi identificado rearranjo dos receptores do gene gama de células T (TCR-gama) por técnicas de PCR. O anatomopatológico mostra alterações típicas de cada forma de apresentação. O artigo apresenta dois casos bem representativos desta rara doença, evidenciando as principais características de cada um dos polos da pitíriase liquenóide. Ambos tiveram resolução com o uso de Doxiciclina.

**PALAVRAS-CHAVE** – Pitíriase liquenóide.

## PITYRIASIS LICHENOIDES - REPORT OF TWO CASES SHOWING THE WIDE SPECTRUM OF PRESENTATION OF THIS RARE DISEASE

**ABSTRACT** – *Pityriasis lichenoides* is a rare skin disease of unknown etiology, whose spectrum of clinical presentation varies from an acute form, *pityriasis lichenoides et varioliformis acuta* (PLEVA) to a more insidious and recurrent one, *pityriasis lichenoides chronica* (PLC). PLEVA, or Mucha-Habermann disease, has an acute onset of papules on the trunk, buttocks and proximal extremities that rapidly progress to vesicles or form hemorrhagic crusts, and may leave depressed scars. PLC, by contrast, has small scaly papules, asymptomatic or pruritic, which can develop over days, on the same distribution. The lesions may continue appearing and disappearing over months, sometimes causing post-inflammatory hypopigmentation. The patient does not usually evolve from a clinical form to another, tending to spontaneous healing or the cure comes after treatment. It is believed that *pityriasis lichenoides* is a hypersensitivity reaction to various infectious agents and with self-limiting clonal proliferation of T cells, wherein the immune response to the clone leads to clinical and pathological manifestations. It has been detected T-cell receptor gamma gene rearrangement (TCR-gamma) by PCR. Pathological exam shows typical changes of each presentation. This paper presents two very representative cases of this uncommon disease, showing the main features of each form of *pityriasis lichenoides*. Both had resolution with the use of Doxycycline.

**KEY-WORDS** – *Pityriasis lichenoides*.

Subsídios de bolsa de residência médica para o autor<sup>1</sup> e co-autores<sup>1</sup>; Scholarships of residency granted to author<sup>1</sup> and coauthors<sup>1</sup>.

Manuscrito apresentado parcialmente como pôster eletrônico no XX Congresso Ibero Latinoamericano de Dermatologia, no Rio de Janeiro, Brasil, de 15 a 18 de novembro de 2014 com o título; Presented as an electronic poster at the XX Congress

## Caso Clínico

*Iberic Latin-American of Dermatology, Rio de Janeiro, Brazil, 15th to 18th November 2014.*

**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 - Fevereiro/February 2015; Aceite/Accepted – Março/March 2015

### Correspondência:

Dr. Alexandre Sabino Sisnando

Fundação de Medicina Tropical Heitor Vieira Dourado (FMT-HVD)

Av. Pedro Teixeira, 25 – Dom Pedro, Manaus – AM - CEP: 69.040-000, Brazil

Tel.: +55(92)982224746

Email: alexsisnando@gmail.com

### INTRODUÇÃO

*Pityriasis lichenoides* é uma doença cutânea rara de etiologia desconhecida, que engloba um espectro de apresentações clínicas que são caracterizadas como *pityriasis lichenoides et varioliformis acuta* (PLEVA) ou como *pityriasis lichenoides chronica* (PLC). Historicamente, o termo doença de Mucha-Habermann se refere à PLEVA, mas o termo pitiríase liquenóide se aplica de forma ampla para toda a gama de doenças, incluindo a PLC. As lesões podem sofrer involução e resolução espontâneas ao longo de semanas, ou novas lesões podem aparecer de forma recorrente, evoluindo e envolvendo espontaneamente por meses ou anos após o primeiro episódio.<sup>1</sup>

A apresentação clínica depende de onde o paciente cair no espectro da *pityriasis lichenoides*, já que as manifestações típicas concentram-se em dois polos principais:

1. *Pityriasis lichenoides et varioliformis acuta* (PLEVA): variante mais comum da *pityriasis lichenoides*, embora seja considerada doença rara que pode acometer qualquer idade, preferencialmente crianças e adultos jovens. Apresenta-se com o surgimento abrupto de múltiplas pápulas inflamatórias no tronco, nádegas e extremidades proximais. As pápulas progridem rapidamente para vesículas ou sofrem necrose central, evoluindo com crostas hemorrágicas e podendo deixar cicatrizes deprimidas. Sintomas constitucionais menores podem se fazer presentes, como febre baixa e fadiga. As lesões de PLEVA podem estar associadas com sensação de queimação e prurido. Existe também a forma febril ulceronecrotica da doença de Mucha-Habermann, que apresenta-se com sintomas constitucionais agudos, como febre alta, mal-estar intenso, vômitos, mialgias e as lesões cutâneas tendem a coalescer, exibindo necrose mais pronunciada;
2. *Pityriasis lichenoides chronica* (PLC): extremo subagudo do espectro, também costuma acometer crianças e adultos

jovens, sem predileção racial ou de gênero. Apresenta-se como pequenas pápulas de aparência inócua, descamativas, que podem se desenvolver ao longo de dias, também com distribuição em tronco, nádegas e extremidades proximais. Cada lesão cura espontaneamente em algumas semanas, mas outras podem continuar surgindo e envolvendo ao longo de meses ou anos, algumas vezes causando alteração de pigmentação. É comum o achado de pápulas descamativas em diferentes estágios, na presença de máculas hipocrômicas. Geralmente não há sintomas sistêmicos associados.<sup>1,2</sup>

### Caso clínico 1 - PLEVA

Homem de 25 anos com história de febre 15 dias antes do surgimento súbito de pápulas eritematosas e vesículas, evoluindo com necrose central e crostas hemáticas/ necróticas,

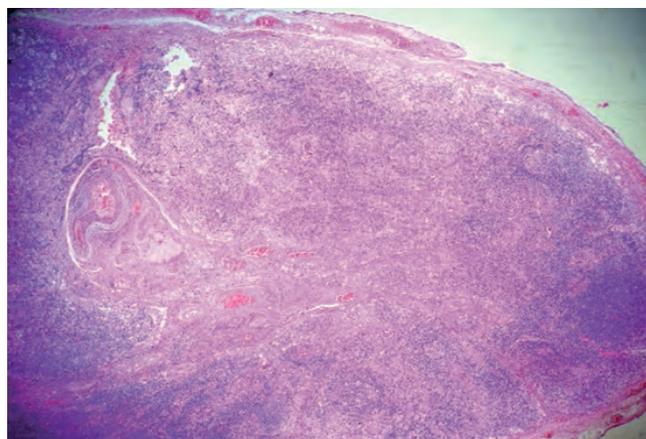


**Fig 1** - Múltiplas pápulas inflamatórias no dorso, exibindo necrose central com fundo deprimido e crostas hemáticas.

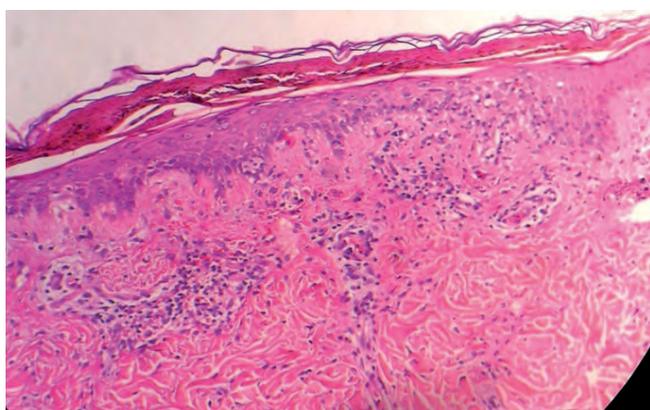
## Caso Clínico



**Fig 2** - Volumosa linfonodomegalia cervical à direita em paciente com várias pápulas com crosta hemática central no tórax anterior.



**Fig 4** - Hiperplasia linfoide centrofolicular (zona de linfócitos T), sem atipias (exame anatomopatológico de linfonodo).



**Fig 3** - Paraceratose, espongiose discreta, exocitose de linfócitos, degeneração vacuolar da camada basal e infiltrado linfohistiocitário, sem vasculite (exame anatomopatológico cutâneo).



**Fig 5** - Lesões de PLEVA duas semanas após início do tratamento, com hipocromia pós-inflamatória.

deixando cicatrizes hipercrômicas levemente deprimidas (Fig. 1). Apresentava linfonodomegalia cervical à direita com aparecimento poucos dias antes (Fig. 2). O exame histopatológico da pele evidenciou paraceratose, espongiose discreta, exocitose de linfócitos, degeneração vacuolar da camada basal e infiltrado linfohistiocitário que se estendia da derme superficial até a derme reticular, sem vasculite (Fig. 3). O histopatológico da biópsia excisional do linfonodo cervical revelou hiperplasia linfoide centrofolicular (zona de linfócitos T), sem atipias (Fig. 4). O paciente foi internado e submetido a rastreamento para processos infecciosos ou neoplásicos, mas nenhuma comorbidade foi encontrada. Com a instituição de Doxiciclina 100mg 2x/dia, evoluiu com melhora geral do quadro e involução das lesões após 7 dias, deixando

hipocromia residual. O tratamento foi mantido por 30 dias. Na região escapular direita, algumas lesões coalesceram (Fig. 5).

### Caso clínico 2 - PLC

Mulher de 29 anos com quadro recorrente de lesões pruriginosas há mais de dois anos, relatando que já se submetera a diversos tratamentos (para escabiose, com anti-histamínicos, corticoides tópicos etc.), sem sucesso. Sorologias foram realizadas no início do quadro e repetidas, todas negativas. À inspeção: pápulas eritematosas com superfície levemente descamativa e máculas hipocrômicas em tronco e membros superiores. O exame histopatológico das lesões no início do quadro, assim como das lesões atuais, revelou paraceratose, discreta espongiose e necrose epidérmica no centro da lesão. A paciente foi tratada com Doxiciclina 100mg/dia durante 3 meses, com resolução do quadro (Fig. 6).

## Caso Clínico



**Fig 6** - Pápulas eritematosas com superfície descamativa e máculas hipocrômicas em tronco e membros superiores. Exame anatomicopatológico mostra paraceratose, discreta espongiose e necrose epidérmica no centro da lesão.

### DISCUSSÃO

A pitiríase liquenóide não é vasculite. Acredita-se que seja uma reação de hipersensibilidade a agentes infecciosos diversos, com proliferação clonal autolimitada de células T, em que a resposta imunológica ao clone provoca as manifestações clínicas e histopatológicas.<sup>2</sup> A hipótese de mecanismo mediado por células é reforçada pelo achado de infiltrado de linfócitos T com fenótipo citotóxico-supressor, diminuição das células de Langerhans epidérmicas e redução da razão CD4/CD8.<sup>3</sup> Já foram identificados linfócitos atípicos intra-epiteliais, anormalidades fenotípicas e rearranjo dos receptores do gene gama de células T (TCR-gama) pela técnica de PCR, além de células CD-30 (Ki-1), associadas ao linfoma de grandes células, sugerindo que a pitiríase liquenóide seja uma forma de discrasia de células T.<sup>4</sup> Evidenciou-se também relação com HLA-B17.<sup>5</sup>

Ao exame histopatológico, as lesões típicas da PLEVA mostram paraceratose, espongiose, acantose leve a moderada, degeneração vacuolar da basal e exocitose de linfócitos e eritrócitos na epiderme; na derme papilar e reticular, geralmente se observa um denso infiltrado linfocitocitário. Já nas de PLC, podemos encontrar queratinócitos necróticos, espongiose leve com mínima exocitose de linfócitos e alteração vacuolar da basal, além de paraceratose; na derme superficial, o infiltrado linfocitocitário

pode ser liquenoide (em faixa) ou perivascular, podendo haver poucos eritrócitos extravasados.<sup>1,2,5</sup> A imunohistoquímica pode ajudar, mostrando que o infiltrado inflamatório é predominantemente composto de células T CD8+. Diferentemente da papulose linfomatóide, os linfócitos são CD30 negativos.<sup>6</sup>

Vários agentes infecciosos já foram implicados como desencadeantes da doença, como o parvovirus B19,<sup>3</sup> herpesvirus 8,<sup>2</sup> toxoplasma *gondii*.<sup>7</sup> Alguns autores propõem a possibilidade de um agente etiológico desconhecido.<sup>4</sup> Desta forma, diversos tratamentos já foram relatados com sucesso, desde antibióticos como eritromicina<sup>8</sup> até tratamentos específicos após confirmação de uma etiologia infecciosa de base, como espiramicina e cotrimoxazol<sup>7</sup> entre outros. Quando feitos de forma empírica, podem ou não resultar em cura, sendo os de maior sucesso em relatos e estudos não controlados da literatura os macrolídeos e as tetraciclina em doses habituais, mas por tempo prolongado, de quatro semanas ou mais.<sup>8,9</sup>

A associação de PLEVA e linfonodopatia relatada no "caso 1" não costuma ser descrita na literatura, apesar de as teorias causais sugerirem essa relação. O "caso 2" configura uma apresentação mais arrastada e recorrente de PLC. Os dois casos descritos tiveram boa resposta clínica com o tratamento proposto.

### REFERÊNCIAS

1. Fernandes NF, Rozdeba PJ, Schwartz RA, Kihiczak G, Lambert WC. Pityriasis lichenoides et varioliformis acuta: a disease spectrum. *Int J Dermatol.* 2010;49:257-61.
2. Kim JE, Yun WJ, Mun SK, Yoon GS, Huh J, Choi JH, et al. Pityriasis lichenoides et varioliformis acuta and pityriasis lichenoides chronica: comparison of lesional T-cell subsets and investigation of viral associations. *J Cutan Pathol.* 2011; 38:649-56.
3. Tomasini D, Tomasini CF, Cerri A, Sangalli G, Palmedo G, Hantschke M, et al. Pityriasis lichenoides: a cytotoxic T-cell-mediated skin disorder. Evidence of human parvovirus B19 DNA in nine cases. *J Cutan Pathol.* 2004; 31:531-8.
4. Kadin, ME. T-cell clonality in Pityriasis lichenoides. *Arch Dermatol.* 2002;138:1089-90.
5. Foss NT, Rocha LS, Roselino AM, Donadi EA. Pitiríase líquenóide – Estudos clínicos e imunogenéticos. *FMUSP Ribeirão Preto.* 2000 33:32-6.
6. Hood AF, Mark EJ. Histopathologic diagnosis of pityriasis lichenoides et varioliformis acuta and its clinical correlation. *Arch Dermatol.* 1982; 118:478-82.
7. Rongioletti F, Delmonte S, Rebora A. Pityriasis lichenoides and acquired toxoplasmosis. *Int J Dermatol.* 1999; 38:367-76.
8. Truhan AP, Hebert AA, Esterly NB. Pityriasis lichenoides in children: therapeutic response to erythromycin. *J Am Acad Dermatol* 1986 15:66-70.
9. Piamphongsant T. Tetracycline for the treatment of pityriasis lichenoides. *Br J Dermatol.* 1974;91(3): 319-22.

**LA ROCHE-POSAY**  
LABORATOIRE DERMATOLOGIQUE

## **ANTHELIOS KA**

Cuidado hidratante protetor diário

### **1 APLICAÇÃO/DIA:**

24h de hidratação: +41% após 8h.\*

Aplicar todas as manhãs nas **zonas secas** ou desidratadas expostas aos UV diários.



Não comedogénico  
Sem parabenos  
Sem perfume



Fácil de utilizar:  
1 dose = **1 aplicação para o rosto**

**Este produto não é um protetor solar.** Em caso de exposição solar intensa ou prolongada, aplicar um protetor solar adaptado ao seu tipo de pele e renovar a aplicação generosa e frequentemente.

\* Teste instrumental em 25 indivíduos.



50 ml. Made in France

### DOENÇA DE DARIER COMEDÓNICA

Tiago Mestre<sup>1</sup>, Fernando Assis Pacheco<sup>2</sup>, António Lázaro<sup>3</sup>, Jorge Cardoso<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Interno do complementar de Dermatologia e Venereologia/Resident, Dermatology and Venereology

<sup>2</sup>Chefe de Serviço de Dermatologia e Venereologia/Consultant Chief, Dermatology and Venereology

<sup>3</sup>Chefe de Serviço e Director do Serviço de Anatomia Patológica/Consultant Chief and Head of Pathology Department  
Serviço de Dermatologia e Venereologia, Hospital Curry Cabral – CHLC, Lisboa, Portugal

<sup>4</sup>Chefe de Serviço e Director do Serviço de Dermatologia e Venereologia/Consultant Chief and Head of Dermatology and Venereology Department

Serviço de Dermatologia e Venereologia, Hospital Curry Cabral – CHLC, Lisboa, Portugal

**RESUMO** – A doença de Darier é uma dermatose autossómica dominante causada por uma mutação do gene ATP2A2. Existem várias variantes clínicas menos frequentes nomeadamente as formas de doença de Darier hipertrófica, vesiculobolhosa, hipopigmentada e a variante comedónica. Apresentamos o caso de um homem saudável de 28 anos de idade, com mais de cem pápulas hiperqueratóticas pruriginosas, simulando comedões abertos, localizadas ao dorso e flancos. O exame histológico mostrou o infundíbulo folicular dilatado, contendo rolhões queratina, acantólise suprabasal e células disceratóticas sendo compatível com a doença Darier do tipo comedónica. Existem menos de 10 casos publicados desta variante clínica e histológica.

**PALAVRAS-CHAVE** – Doença de Darier; ATPases Transportadoras de cálcio do retículo sarcoplasmático.

### COMEDONAL DARIER'S DISEASE

**ABSTRACT** – Darier disease is an autosomal dominant dermatosis caused by the mutation of the ATP2A2 gene. There are rarer clinical variants showing atypical skin lesions like the hypertrophic, vesicobollos, hypopigmented, and comedonal subtypes. We present the case of a 28-years-old healthy man with more than hundred pruritic open comedone-like hyperkeratotic dark papules of the upper and lower back. Histological examination showed dilated follicular infundibulum, containing keratotic material, suprabasal acantholysis and dyskeratotic cells compatible with comedonal Darier disease. There are less than 10 published cases of this clinical and histological subtype.

**KEY-WORDS** – Darier disease; Sarcoplasmic reticulum calcium-transporting ATPases.

**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 - Janeiro/January 2015; Aceite/Accepted – Março/March 2015**

#### Correspondência:

Dr. Tiago Mestre

Serviço de Dermatologia e Venereologia - Hospital Curry Cabral – CHLC

Rua da Beneficência n.º 8

1069-166 Lisboa, Portugal

Tel: +351 21 792 4200

Email: tiago.g.mestre@gmail.com

## Caso Clínico

### INTRODUÇÃO

A doença de Darier, doença de White, queratose folicular ou disceratose folicular são o mesmo nome de um genodermatose rara (OMIM 124200), descrita por *Darier* e *White* em 1889, em que a pele surge como o principal órgão afetado. É uma doença autossómica dominante, com uma prevalência de 1: 100.000, causada pela mutação do gene ATP2A2 no cromossomo 12q23-24. Este gene mutado codifica uma bomba de cálcio ATPase (SERCA2) anormal, localizada no retículo endoplasmático/sarcoplasmático levando a uma anormal sinalização de  $Ca^{2+}$  intracelular com perda de adesão suprabasal dos queratinócitos (acantólise) e indução de apoptose (disceratose).<sup>1</sup> Clinicamente a doença é composta por múltiplas pápulas hiperqueratósicas nas áreas seboreicas e pregas do tronco e pescoço, depressões palmares, aspecto em pedra de calçada da mucosa oral, pápulas cêreas no dorso das mãos e distrofia ungueal. Existem variantes clínicas mais raras que apresentam lesões cutâneas atípicas: a variante hipertrófica, vesiculobolhosa, hipopigmentada e a comedónica. Existem menos de 10 casos publicados da última variante clínica e histológica.<sup>2</sup>

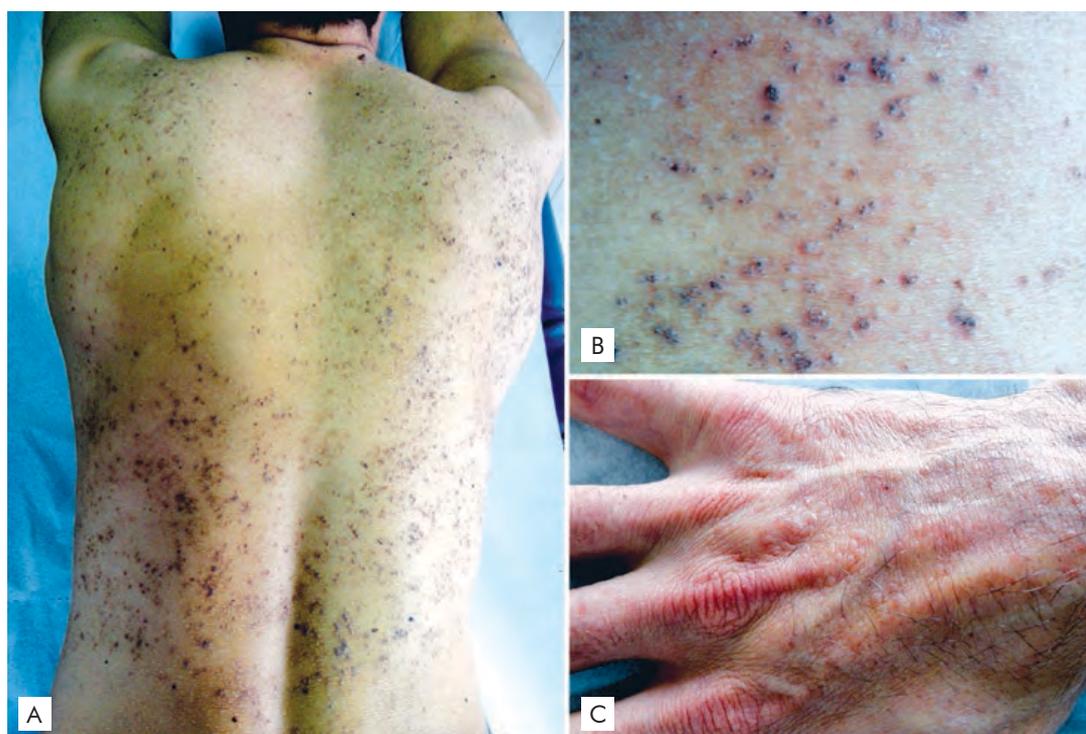
### CASO CLÍNICO

Descrevemos o caso de um homem saudável de 28 anos

de idade, sem história pessoal ou familiar de interesse que foi referenciado ao nosso serviço pelo aparecimento de mais de cem pápulas hiperqueratósicas pruriginosas semelhantes a comedões abertos localizadas ao dorso, região lombar e flancos. Observava-se também discretas pápulas cêreas no dorso das mãos (Fig. 1). O doente referia o aparecimento das lesões desde os seus 20 anos de idade, aumentando gradualmente em número e extensão, sendo mais pruriginosas no verão. Não havia envolvimento da face, pregas, unhas ou mucosas. Negou lesões cutâneas semelhantes em qualquer familiar e aparentemente não apresentava quaisquer sinais de doenças psiquiátricas.

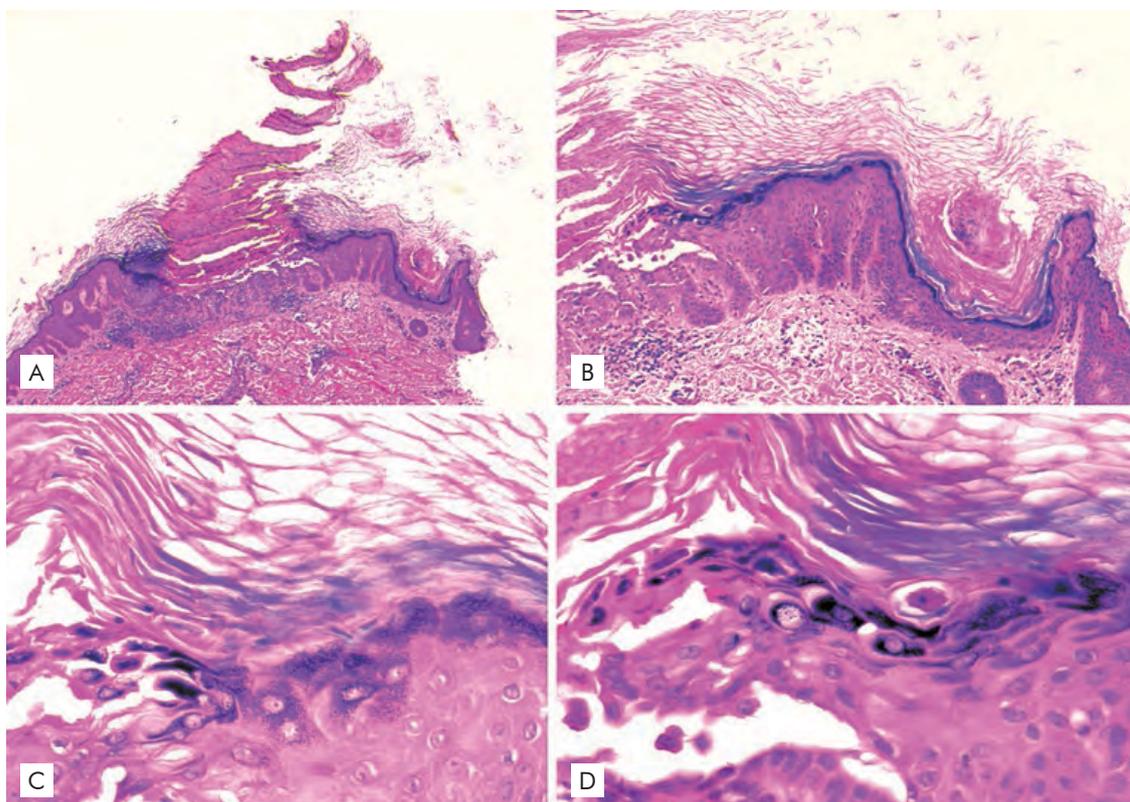
Os exames de rotina (hemograma, função hepática e renal) estavam dentro dos valores normais. Foram realizadas duas biópsias nas lesões do dorso e zona lombar. O exame histopatológico mostrou o infundíbulo folicular dilatado, contendo rolhões de queratina com paraqueratose, acantólise suprabasal e células disceratósicas, com corpos redondos e grãos (Fig. 2), achados estes compatíveis com doença de Darier do tipo comedónica. Na derme superficial observava-se um discreto infiltrado linfocitário predominantemente perivascular, sem eosinófilos.

No diagnóstico diferencial havia a considerar outras doenças como acne vulgar, disqueratoma verrucoso, e



**Fig 1 -** A) Mais de cem pápulas pruriginosas hiperqueratósicas comedão-like no dorso, flanco e região lombar; B) Pápulas hiperqueratósicas do dorso (em grande ampliação); C) Pápulas cêreas no dorso das mãos.

## Caso Clínico



**Fig. 2 - A)** Exame histopatológico: acantólise suprabasal com dilatação do infundíbulo contendo “rolhões” de queratina (H&E, x40); **B)** Grande ampliação do folículo: lacunas, células disceratóticas e dilatação do infundíbulo com paraqueratose e formação de rolhões de queratina (H&E x 100); **C)** Corpos redondos - queratinócitos com núcleos picnóticos, halo claro perinuclear e citoplasma eosinofílico claro, nas camadas espinhosa e granulosa (H&E, x400); **D)** Grãos: queratinócitos com núcleo alongado, escasso citoplasma e abundantes grânulos queratohialinos no estrato córneo (H&E, x400).

comedões disceratóticos familiares embora no caso presente a apresentação clínica e o exame histopatológico permitiram confirmar o diagnóstico.

O doente foi medicado com isotretinoína PO 20mg por dia pela localização e extensão da doença. O tratamento provocou o desaparecimento do prurido e diminuição do número de lesões. No entanto por episódio de mania com necessidade de internamento em hospital psiquiátrico foi decidido suspender o tratamento. Após a paragem da isotretinoína PO houve reaparecimento das lesões, embora ocupando menor área.

### DISCUSSÃO

A Doença de Darier do tipo comedónico é extremamente rara, com apenas 9 casos publicados (*PubMed*) até agora, todos eles, com exceção de dois, em doentes do sexo masculino.<sup>2</sup> Apresentamos este caso para alertar para as formas subtis desta dermatose e localização atípica apresentada por este doente. Pensa-se que o meio ambiente e a interação com outros genes possam afetar a expressão clínica da

doença de Darier; facto demonstrado por diferentes fenótipos em famílias com a mesma mutação *ATP2A2* Na maioria dos casos do tipo comedónico já descritos existe um envolvimento da face, o que torna mais excepcional o caso apresentado.<sup>3</sup>

Vários distúrbios neuropsiquiátricos (epilepsia, défice cognitivo, esquizofrenia, transtornos de humor) estão descritos como associados à doença de Darier. Um estudo sugere que tal achado possa ser explicado porque o locus para a doença bipolar é co-segregado com a região gene *ATP2A2*.<sup>4</sup> No nosso caso podemos especular que a medicação com isotretinoína poderá ter contribuído para a expressão do distúrbio psiquiátrico manifestado pelo nosso doente.

O mecanismo de formação de comedão na doença de Darier é desconhecido. *Tsuruta et al* descreveram uma deleção de três bases (c.120\_122delGTT) no exon 2 do gene *ATP2A2* em um paciente com doença de Darier comedónica. Esta alteração provoca a eliminação da leucina no aminoácido 41 do terminal amina (p.Leu41del). Pensa-se que esta mutação prejudica os locais de ligação do cálcio na  $\alpha$ -hélice

## Caso Clínico

na região que contém o sinal para colocar a proteína no retículo sarco/endoplasmático, além de alterar o alinhamento de cinco resíduos de ácido glutâmico.<sup>5</sup>

O curso clínico da doença de Darier é muitas vezes imprevisível e o seu tratamento pode ser um desafio. Esta variante não responde tão positivamente aos retinoides sistêmicos como a forma "clássica" da doença, embora o nosso doente tenha apresentado alguma melhoria. Outros tratamentos descritos com emolientes, corticosteroides tópicos e tacrolimus também mostraram benefícios limitados. Modalidades cirúrgicas tais como excisão, electrocirurgia, dermabrasão e laser de CO<sub>2</sub> têm sido tentadas em estudos não controlados e doença localizada, mas com respostas variáveis.<sup>1</sup> Por último, mas não menos importante o aconselhamento genético deve ser oferecido a esses doentes.

### AGRADECIMENTOS

Agradece-se ao Professor Soares de Almeida (CHLN- Hospital de Santa Maria, Lisboa) pelas fotografias do exame histológico apresentadas no caso clínico.

### REFERÊNCIAS

1. Chung J, Kim JY, Gye J, Namkoong S, Hong SP, Park BC, et al. A case of familial comedonal Darier's disease. *Ann Dermatol.* 2011; 23(Suppl 3): S398-S401.
2. Lora V, Cota C, Grammatico P, Pedace L, Kerl H, Cerroni L. Comedonal Darier disease: Report of 2 cases. *J Am Acad Dermatol.* 2013; 69(6):e307-9.
3. Bchetnia M, Charfeddine C, Kassas S, Zribi H, Guettiti HT, Ellouze F, et al. Clinical and mutational heterogeneity of Darier disease in Tunisian families. *Arch Dermatol.* 2009; 145:654-6.
4. Jones I, Jacobsen N, Green EK, Elvidge GP, Owen MJ, Craddock N. Evidence for familial cosegregation of major affective disorder and genetic markers flanking the gene for Darier's disease. *Mol Psychiatry.* 2002; 7(4):424-7.
5. Tsuruta D, Akiyama M, Ishida-Yamamoto A, Imanishi H, Mizuno N, Sowa J, et al. Three-base deletion mutation c.120\_122delGTT in ATP2A2 leads to the unique phenotype of comedonal Darier disease. *Br J Dermatol.* 2010; 162(3):687-9.

### MAJOR MULTIFORME ERYTHEMA WITH SERTRALINE

Sandrina Carvalho<sup>1</sup>, Madalena Sanches<sup>2</sup>, Glória Cunha Velho<sup>2</sup>, Rosário Alves<sup>2</sup>, Manuela Selores<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Interna de Dermatologia/Resident, Dermatology and Venereology, Centro Hospitalar do Porto- HSA, Porto, Portugal

<sup>2</sup>Assistente Hospitalar de Dermatologia/Consultant, Dermatology and Venereology, Centro Hospitalar do Porto- HSA, Porto, Portugal

<sup>3</sup>Chefe de Serviço e Diretora do Serviço de Dermatologia/Consultant Chief and Head of Dermatology and Venereology Department, Centro Hospitalar do Porto- HSA, Porto, Portugal

**RESUMO** – A sertralina é frequentemente utilizada para o tratamento de síndromes depressivas e ansiosas. Os efeitos secundários são geralmente transitórios e dependentes da dosagem. Descrevemos o caso clínico de uma mulher de 76 anos com síndrome depressiva e introdução recente da sertralina que recorreu ao serviço de urgência por febre e erupção cutânea difusa com dois dias de evolução. Ao exame objetivo observavam-se pápulas eritematosas em alvo dispersas pelo corpo e exulcerações da mucosa oral. Foi efetuada uma biopsia cutânea para exame histopatológico com diagnóstico de eritema multiforme major secundário à sertralina. A doente suspendeu o fármaco em causa e iniciou prednisolona oral com resolução do quadro clínico. Embora pouco frequentes, existem casos descritos de reação cutânea grave associada à sertralina.

**PALAVRAS-CHAVE** – Eritema multiforme/induzido quimicamente; Sertralina/reacções adversas.

### MAJOR MULTIFORM ERYTHEMA WITH SERTRALINE

**ABSTRACT** – Sertraline is frequently used for treatment of depressive and anxiety syndromes. Side effects are usually transient, and dose-dependent. We describe the case of a 76-year-old woman with depressive syndrome, and a history of recent introduction of sertraline who came to the emergency department with fever, and a cutaneous rash with two days of evolution. On examination, we noticed erythematous target papules, and exulcerations of oral mucosa. A skin biopsy was performed for histopathological examination with diagnosis of major multiforme erythema associated with sertraline. The patient stopped the drug in question, and initiated oral prednisolone with good resolution. Although uncommon, there are reported cases of severe skin reaction consequent to sertraline.

**KEY-WORDS** – Erythema Multiforme/chemically induced; Sertraline/adverse effects.

**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 - Fevereiro/February 2015; Aceite/Accepted – Março/March 2015**

#### Correspondência:

Dr.º Sandrina Carvalho  
Serviço de Dermatologia, Centro Hospitalar do Porto-EPE  
Largo Professor Abel Salazar  
4099-001, Porto, Portugal  
Tel.: +351222077500  
Email: carvalhosandrine@gmail.com

#### INTRODUÇÃO

A sertralina pertence ao grupo dos inibidores seletivos da recaptação da serotonina, tendo sido aprovada em 1991 pela FDA para o tratamento de síndromes depressivas e/ou perturbações da ansiedade.<sup>1</sup> Os efeitos secundários

documentados são geralmente transitórios e dependentes da dosagem, sendo as náuseas o efeito lateral mais frequente. Embora raros, existem casos descritos de reação cutânea grave associada à sertralina.

Por sua vez, o eritema multiforme (EM) corresponde a

## Caso Clínico

uma reação de hipersensibilidade, caracterizada pelo início abrupto de pápulas eritematosas fixas e simétricas, algumas evoluindo para lesões papulosas típicas em alvo ao nível das extremidades. A etiologia pode ser infecciosa, particularmente o *Herpes simplex* e o *Mycoplasma pneumoniae*, mas o EM também pode estar associado a doenças do tecido conjuntivo e medicamentos, tal como as sulfonamidas, as penicilinas e os anti-inflamatórios não esteroides. Existem duas formas de EM: o *minor* e o *major*, distinguidos, respetivamente, pela ausência ou presença de sintomas sistémicos e envolvimento das mucosas.<sup>2</sup>

Descrevemos o caso clínico de uma doente com EM *major* após ingestão da sertralina.

### CASO CLÍNICO

Mulher de 76 anos com antecedentes de síndrome depressiva medicada há 5 anos com trazodona 100mg/dia e alprazolam 1mg/dia que iniciou sertralina oral 8 dias antes numa posologia de 50 mg/dia por indicação do seu psiquiatra assistente. Recorre ao serviço de urgência por arrepios de frio, odinofagia, rubor periocular e erupção cutânea difusa com dois dias de evolução. Ao exame objetivo, a doente encontrava-se febril (38C°) com pápulas eritematosas em alvo algumas com crosta necrótica, atingindo a face (Fig. 1), as



**Fig 1** - Pápulas eritematosas exulceradas algumas com crosta necrótica predominantemente ao nível da região periocular e perioral.



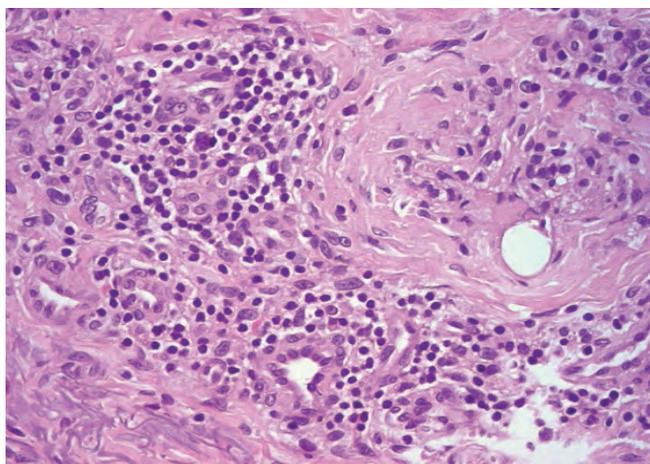
**Fig 2** - Exulcerações da língua.



**Fig 3** - Pápula eritematosa em alvo com cerca de 0.5cm e bolhas de conteúdo seroso na palma da mão esquerda.

mãos e a região perineal. Na língua e na mucosa oral, observavam-se múltiplas exulcerações (Fig. 2), tal como bolhas de conteúdo seroso ao nível das palmas e das plantas (Fig. 3). O sinal de Nikolsky era negativo.

O estudo analítico demonstrou uma elevação da proteína C reativa (141mg/L) sem outras alterações de relevo. Foi inicialmente colocada a hipótese de rickettsiose, tendo a doente iniciado antibioterapia empírica com doxiciclina endovenosa, sem grande melhoria. Adicionalmente efetuou-se um rastreio séptico (hemoculturas, uroculturas, sedimento



**Fig 4** - Infiltrado inflamatório de predomínio linfo-histiocitário em redor do plexo vascular, associado a elastose e fibrose dérmica (H&E, 40x).

urinário, radiografia torácica e serologias para *Herpes simplex* e *Mycoplasma pneumoniae*) sem identificação de agente ou foco infeccioso. Foi pedida a colaboração da Dermatologia e realizada uma biopsia cutânea para exame histopatológico que demonstrou a presença de um infiltrado inflamatório de predomínio linfo-histiocitário (Fig. 4). O estudo de imunofluorescência direta demonstrou depósitos de fibrinogénio ao nível da membrana basal e depósitos de C4 e IgM nos corpos citoides.

Assumiu-se o diagnóstico de EM *major* associado à sertralina (8 pontos na escala de Naranjo<sup>3</sup>), tendo sido esta última suspensa. Localmente, as bolhas foram punccionadas. Aplicou-se soluto de eosina a 2% nas exulcerações e ácido fusídico 20 mg/g em pomada nas crostas. Foi iniciada prednisolona oral 30 mg/dia, com rápida melhoria das lesões cutâneas, resolução da febre e normalização dos parâmetros inflamatórios.

### DISCUSSÃO

A revisão da literatura permitiu a identificação de outras reações cutâneas graves associadas à toma de sertralina, tal como o síndrome de Stevens-Johnson,<sup>4,5</sup> a necrólise epidérmica tóxica<sup>4,6</sup> e a pustulose exantemática aguda<sup>7</sup>. Também se encontram descritos casos esporádicos de fototoxicidade<sup>8</sup> e EM semelhante à doente anteriormente descrita,<sup>9,10</sup> sendo de particular interesse o caso clínico de uma criança que desenvolveu um EM com baixa dosagem de sertralina.<sup>9</sup>

O tratamento do EM *major* inclui a suspensão do fármaco em causa e a administração de um corticoide oral (ex.: prednisolona 0.5-1mg/kg-dia) em esquema de redução progressiva, acompanhando a evolução clínica do doente. Nos casos refratários, poderá ser necessário recorrer à administração

de outros imunomoduladores sistémicos (imunoglobulinas, ciclosporina ou ciclofosfamida).<sup>1</sup>

A evidência clínica atual sugere que a maioria das reações medicamentosas cutâneas esteja associada a uma reação imunológica de hipersensibilidade tardia de tipo IV.<sup>11</sup> Neste contexto, as provas epicutâneas de contacto têm sido úteis e seguras na identificação dos fármacos causadores de erupções cutâneas graves, particularmente em casos de DRESS ou pustulose exantemática aguda.<sup>12</sup> Embora a sensibilidade seja inferior no EM,<sup>13</sup> a realização dos testes epicutâneos poderia ter confirmado o papel da sertralina no caso clínico anteriormente descrito. No entanto, convém salientar que um teste negativo não anula a imputabilidade de um fármaco. Este último poderá não ter alcançado as células imunocompetentes em quantidades suficientes por utilização de uma concentração demasiado baixa do princípio ativo ou veículo inapropriado. Por outro lado, as lesões cutâneas podem ser despoletadas por um metabolito do fármaco, conservantes, interações medicamentosas ou efeitos tóxicos não imunomediados.

As provas epicutâneas devem ser efetuadas idealmente 6 semanas após a resolução da erupção cutânea e 1 mês após a suspensão da medicação imunossupressora. Em caso de reação medicamentosa grave, certos autores recomendam que os fármacos sejam inicialmente testados com diluições sequenciais (0.1%, 1%, 10% e 30% em vaselina branca) para evitar o risco de recidiva.<sup>12-13</sup> Quando possível, os ingredientes inertes (corantes e conservantes) devem ser obtidos a partir do fabricante e testados separadamente. Embora possuam maior risco de complicações, os testes intradérmicos e os *prick tests* podem ser utilizados quando as provas epicutâneas são negativas.<sup>13</sup>

### REFERÊNCIAS

1. FDA Approved Labeling for Zoloft® for the Treatment of Social Anxiety Disorder. [consultado em Janeiro 2015] Disponível em: [http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/04/briefing/4006b1\\_06\\_zoloft-label.pdf](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/04/briefing/4006b1_06_zoloft-label.pdf)
2. Bologna JL, Jorizzo JL, editors. *Dermatology*, 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia: Elsevier; 2013.
3. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor O, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981; 30:239-45.
4. Mockenhaupt M, Viboud C, Dunant A, Naldi L, Halevy S, Bavincq JN, et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: assessment of medication risks with emphasis on recently marketed drugs. The EuroSCAR-study *J Invest Dermatol.* 2008;128:35-44.
5. Jan V, Toledano C, Mchet L, Mchet MC, Vaillant L, Lorette G. Stevens-Johnson syndrome after sertraline. *Acta Derm Venereol.* 1999;79:401.

## Caso Clínico

6. Kirkup ME, Sheffield EA, Sacks LJ, Sansom JE. Delayed onset of bullous reaction with severe deep skin necrosis in association with sertraline. *Br J Dermatol.* 2004;150:164-6.
7. Thédénat B, Loche F, Albes B, Marguery MC, Bazex J. Acute generalized exanthematous pustulosis with photo-distribution pattern induced by sertraline. *Dermatology.* 2001;203:87-8.
8. Lin NC, Chou JY, Chen H, Chen VC. Sertraline-induced photoallergic reaction. *J Clin Psychopharmacol.* 2009;29:95-6.
9. Khan MA, Fitzgerald K. Low-dose sertraline-induced erythema multiforme in a child. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2012;22:179-80.
10. Gales BJ, Gales MA. Erythema multiforme and angioedema with indapamide and sertraline. *Am J Hosp Pharm.* 1994;51:118-9.
11. Gonçalves M, Canelas MM, Cardoso JC. Mecanismos fisiopatológicos envolvidos nas principais reacções cutâneas de hipersensibilidade medicamentosa. *Trab Soc Port Dermatol Venereol.* 2009; 67:385-406.
12. Barbaud A, Collet E, Milpied B, Assier H, Staumont D, Avenel-Audran M, et al. A multicentre study to determine the value and safety of drug patch tests for the three main classes of severe cutaneous drug reactions. *Br J Dermatol.* 2013; 168:555-62.
13. Dermatology Rounds of the Division of Dermatology, McGill University Health Centre. [consultado em Janeiro de 2015] Disponível em: [http://www.dermatologyrounds.ca/crus/dermaeng\\_050602.pdf](http://www.dermatologyrounds.ca/crus/dermaeng_050602.pdf)

# FOLICULITE EOSINOFÍLICA TRATADA COM IMUNOGLOBULINA HUMANA POLIESPECÍFICA EM CONTEXTO DE NEOPLASIA HEMATOLÓGICA

Diogo Matos<sup>1</sup>, Hugo Barreiros<sup>2</sup>, Ricardo Coelho<sup>3</sup>, Henriqueta Cunha<sup>3</sup>, Elvira Bártolo<sup>4</sup>, Fernanda Vargas<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Interno do Internato Complementar de Dermatologia e Venereologia/Resident, Dermatology and Venereology, Hospital Garcia de Orta, Almada, Portugal

<sup>2</sup>Dermatologista /Dermatologist, Centro Dermatologia Epidermis, Instituto CUF, Porto, Portugal

<sup>3</sup>Assistente Hospitalar de Dermatologia e Venereologia/Consultant, Dermatology and Venereology, Hospital Garcia de Orta, Almada, Portugal

<sup>3</sup>Assistente Hospitalar de Dermatologia e Venereologia/Consultant, Dermatology and Venereology, Hospital Garcia de Orta, Almada, Portugal

<sup>4</sup>Chefe de Serviço de Dermatologia e Venereologia, Directora do Serviço de Dermatologia e Venereologia/Chief and Head of Dermatology and Venereology Department, Hospital Garcia de Orta, Almada, Portugal

<sup>5</sup>Assistente Hospitalar de Hematologia/Consultant, Haematology, Hospital Garcia de Orta, Almada, Portugal

**PALAVRAS-CHAVE** – Eosinofilia; Foliculite; Imunoglobulinas intravenosas; Leucemia linfocítica crónica de células B.

## B-CELL CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA-ASSOCIATED EOSINOPHILIC FOLLICULITIS SUCCESSFULLY TREATED WITH INTRAVENOUS IMMUNOGLOBULIN

**KEY-WORDS** – Eosinophilia; Folliculitis; Immunoglobulins, intravenous; Leukemia, Lymphocytic, chronic, B-cell.

**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 2015; Aceite/Accepted – Junho/June 2015**

### Correspondência:

Dr. Diogo Matos  
Serviço de Dermatovenereologia - Hospital Garcia de Orta  
Avenida Torrado da Silva  
2801-951 Almada, Portugal  
Email: diogomatos.pt@gmail.com

### CASO CLÍNICO

Homem de 74 anos de idade, com o diagnóstico de leucemia linfocítica crónica de células B (LLC) estadio IV (linfocitose absoluta, anemia e adenopatias mesentéricas > 6cm) com 5 anos de evolução, já tratado com fludarabina, COP (ciclofosfamida, vincristina e prednisolona) e alemtuzumab

com resposta hematológica parcial. É referenciado à nossa consulta por uma dermatose ligeiramente pruriginosa, com 2-3 meses de evolução, afectando predominantemente a face, região superior do tronco e membros superiores. Ao exame objectivo eram evidentes nódulos eritemato-purpúricos com necrose central, bem como pápulas, pústulas e

## Carta ao Editor



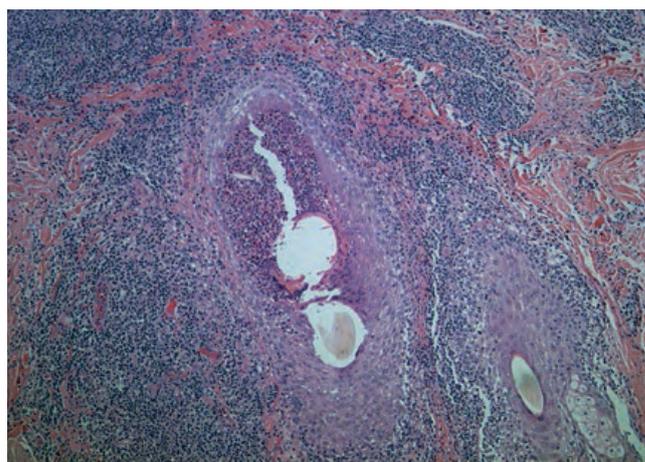
**Fig 1 - A)** Pápulas e pústulas centradas em folículos no braço direito; **B)** Nódulo eritematopurpúrico erosionado no braço esquerdo; **C)** Erosões centradas em folículos na região superior-direita do dorso; **D)** Nódulo eritematoso com crosta central na região geniana direita.

erosões centradas nos folículos (Fig. 1). A biopsia de uma das lesões mostrou um infiltrado linfocitário e eosinofílico a circundar e infiltrar os folículos pilosos, causando, focalmente, disrupção dos mesmos (Fig. 2). Com estes achados fez-se o diagnóstico de folliculite eosinofílica (FE).

Foram tentados diversos esquemas terapêuticos. A corticoterapia tópica isolada e em associação com minociclina 100mg qid foi ineficaz. Tentou-se posteriormente indometacina 75mg bid com sucesso parcial durante os primeiros 6 meses, ocorrendo posteriormente recrudescência das lesões.

Durante este período, o doente teve vários internamentos pelo agravamento das lesões cutâneas, e 2 episódios de sépsis, em que se suspeitou de um ponto de partida cutâneo.

Estes dados levaram a uma decisão conjunta com o Serviço de Hematologia, em que se decidiu instituir terapêutica mensal com imunoglobulina humana poliespecífica (IVIg). Assistiu-se a uma quase completa regressão das lesões cutâneas, a qual se mantém ao fim de 3 anos de seguimento.



**Fig 2 -** Histopatologia de uma erosão. Infiltrado linfocítico e eosinofílico em torno de um folículo piloso parcialmente destruído (H&E, x100).

### DISCUSSÃO

A FE, cuja patogénese se mantém relativamente inexplicada, foi inicialmente descrita no Japão por *Ofuji*. Para além desta variante clássica, pouco frequente fora do Japão, foram identificadas outras duas variantes, uma associada a imunodeficiência e uma variante infantil. Na variante associada a imunodeficiência, a infecção VIH é a causa mais frequente, secundada pelas neoplasias hematológicas.<sup>1,2</sup>

Neste contexto de imunossupressão, a FE representa um desafio terapêutico quando a reconstituição imunológica não é possível. A indometacina é a única terapêutica sistémica consensual, embora haja relatos de eficácia com outros fármacos, nomeadamente minociclina, ciclosporina, PUVA, dapsona, IFN- $\gamma$  e tacrolimus tópico.<sup>3</sup>

Pode-se especular sobre uma acção directa da IVIg na FE dadas as suas propriedades imunomoduladoras. Contudo, o sucesso que se obteve com IVIg pode, com maior grau de certeza, ser atribuído à melhoria do estado imunológico do doente, o qual se encontrava comprometido pela LLC.<sup>4,5</sup>

### REFERÊNCIAS

1. Ofuji S, Ogino A, Horio T, Oseko T, Uehara M. Eosinophilic pustular folliculitis. *Acta Derm Venereol.* 1970; 50:195-203.
2. Katoh M, Nomura T, Miyachi Y, Kabashima K. Eosinophilic pustular folliculitis: a review of the Japanese published works. *J Dermatol.* 2013; 40:15-20.
3. Ono S, Yamamoto Y, Otsuka A, Kabashima K, Miyachi Y. Evaluation of the effectiveness of antibiotics against eosinophilic pustular folliculitis. *Case Rep Dermatol.* 2013; 5:144-7.
4. Anthony RM, Kobayashi T, Wermeling F, Ravetch JV. Intravenous gammaglobulin suppresses inflammation through a novel T(H)2 pathway. *Nature.* 2011; 475:110-3.
5. Hagiwara A, Fujimura T, Furudate S, Kambayashi Y, Kagatani S, Aiba S. Induction of CD163+ M2 macrophages in the lesional skin of eosinophilic pustular folliculitis. *Acta Derm Venereol.* 2014; 94:104-6.



*Portrait of John Jay*

# Cystiphane Biorga

Para um cabelo  
e unhas saudáveis

A experiência dos Laboratórios Bailleul com cistina desde 1949.

O reconhecimento nos tratamentos e cuidados do cabelo.  
Cistina, um elemento fundamental para o 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

# URIAGE

EAU THERMALE

## BARIÉSUN XP

SPF 120, UVA\* 65

### EFICÁCIA COMPROVADA CLINICAMENTE:

- Desaparecimento do **ERITEMA ACTÍNICO CRÓNICO** em 100% dos doentes em 1 mês
- Nenhum agravamento das **LESÕES PIGMENTADAS**  
Diminuição do número e tamanho das lesões
- Nenhum novo **TUMOR CUTÂNEO**  
em 1 ano de estudo em *Xeroderma pigmentosum*



### A MÁXIMA FOTOPROTEÇÃO

SEM OCTOCRILENO • SEM ÁLCOOL • SEM PARABENOS

\*(PPD medido in vivo)