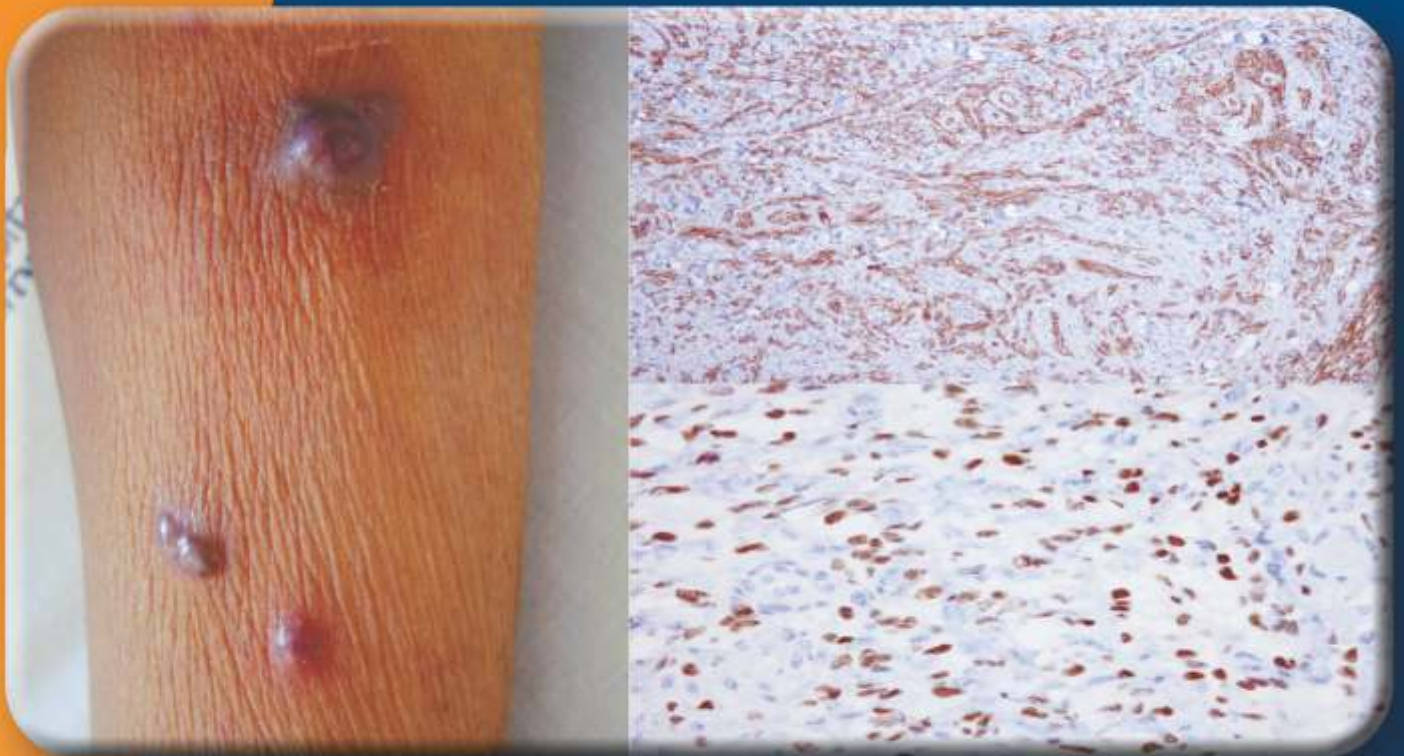




Revista da
Sociedade Portuguesa
de Dermatologia
e Venereologia

Journal of the
Portuguese Society
of Dermatology
and Venereology

Volume 70 - Número 3 - Julho / Setembro de 2012



noreva
LABORATOIRES
SENSIDIANE®

EFICÁCIA NA REGULAÇÃO DA SENSIBILIDADE CUTÂNEA

Neutrazen™ Pro
ACÇÃO ANTI-INFLAMATÓRIA NEUROGÉNICA



LIMPEZA
ROSTO E OLHOS



CUIDADOS
DE ROSTO



CONTORNO
DE OLHOS



SÉRUM
INTENSIVO

REVISTA DA SOCIEDADE PORTUGUESA DE DERMATOLOGIA E VENEREOLOGIA

Propriedade

Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia

Redacção, administração e Secretariado

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

Director Prof. Dr. Américo Figueiredo

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

Editor Chefe Dr.ª Gabriela Marques Pinto

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

Continuação de

Trabalhos da Sociedade Portuguesa de Dermatologia e
Venereologia

Composição e Impressão

Sublinhado

PUBLICAÇÕES E PUBLICIDADE

Publicações e Publicidade Unipessoal
Rua Prof. Vieira de Almeida, nº38
Lj. A - Bloco B - Piso 0 - 1600-371 LISBOA
Telf.: 21 757 81 35
geral@sublinhado.com

Impressa em acid free paper; Printed in acid free paper

Tiragem

1400 Exemplares
Distribuição gratuita aos sócios

Periodicidade / Periodicity

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

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

Editor

Dra. Gabriela Marques Pinto
gmarquespinto@gmail.com

Editores anteriores

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



CONSULTORES CIENTÍFICOS

Professor Doutor Alan Menter (Dallas, USA)
Professor Doutor Américo Figueiredo (Coimbra,
Portugal)
Professora Doutora An-Goossens (Leuven, Belgium)
Dr. António Massa (Porto, Portugal)
Dr. António Picoto (Lisboa, Portugal)
Dr. António Pinto Soares (Lisboa, Portugal)
Professor Doutor António Poiares Baptista (Coimbra,
Portugal)
Dr. Armando Roseira (Matosinhos, Portugal)
Dr. Artur Sousa Basto (Braga, Portugal)
Dr. Carlos Resende (Porto, Portugal)
Professor Doutor Christopher Griffiths (Manchester,
United Kingdom)
Dr.ª Clarisse Rebelo (Faro, Portugal)
Dr.ª Filomena Azevedo (Porto, Portugal)
Dr. Francisco Menezes Brandão (Lisboa, Portugal)
Dr. Giuseppe Argenziano (Naples, Italy)
Dr. João Amaro (Lisboa, Portugal)
Dr. Jorge Cardoso (Lisboa, Portugal)
Dr. Jorge Ocampo Candiani (Monterrey, NL Mexico)
Dr. Lluís Puig (Barcelona, Spain)
Dr.ª Manuela Capitão-Mor (Lisboa, Portugal)
Dr.ª Manuela Selores (Porto, Portugal)
Dr.ª Margarida Gonçalves (Coimbra, Portugal)
Professor Doutor Omar Lupi (Rio de Janeiro, Brazil)
Professor Doutor Óscar Tellechea (Coimbra, Portugal)
Professor Doutor Osvaldo Correia (Porto, Portugal)
Professor Doutor Wolf-Henning Boehncke (Frankfurt,
Germany)

SOCIEDADE PORTUGUESA DE DERMATOLOGIA E VENEREOLOGIA

PRESIDENTES HONORÁRIOS

Aureliano da Fonseca

A. Poiares Baptista

CORPOS GERENTES - BIÉNIO 2011-2012

DIRECÇÃO

Presidente

Américo Manuel da Costa Figueiredo

Vice-Presidente

Jorge Alberto dos Santos Cardoso

Secretário Geral

Manuel Sacramento Marques

Tesoureiro

Paulo Jorge Varela Cerqueira Fernandes

Vogal

José Carlos Faria Fernandes

MESA DA ASSEMBLEIA GERAL

Presidente

Filomena Maria Moreira de Azevedo

Secretária

Maria de Lourdes Almeida dos Santos Ferreira

Secretário

José Pedro Gaspar dos Reis

CONSELHO FISCAL

Presidente

António Augusto Guerra Massa

Vogal

Elvira Augusta Felgueira Leonardo Fernandes Bártolo

Vogal

Maria Margarida Deus da Silva Anes

Capa: "Sarcoma de Kaposi – Clínica e Exames imunohistoquímicos com marcação CD31 e anti-HHV8"
Proveniência: Dr^a. Sónia Fernandes e cols., Serviço de Dermatologia do Hospital de Curry Cabral, Lisboa.

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

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

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

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

A revista é publicada quatro vezes por ano.

Audiência

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

Patrocínios

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

Outras despesas são suportadas pela Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia

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

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

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

The journal publishes 4 issues per year

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

Audience

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

Sponsors

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

Normas de Publicação/ Instruções aos Autores

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

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

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

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

Autoria

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

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

Autores são todos que:

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

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

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

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

Língua

Os artigos devem ser redigidos em português ou em inglês.

Conflitos de Interesse

O rigor e a exactidão dos conteúdos, assim como as opiniões expressas são da exclusiva responsabilidade dos Autores.

Os Autores devem declarar potenciais conflitos de interesse. Os autores são obrigados a divulgar todas as relações financeiras e pessoais que possam enviesar o trabalho.

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

Essa informação será mantida confidencial durante a revisão do manuscrito pelos revisores e não influenciará a decisão editorial mas será publicada se o artigo for aceite.

Copyright / Direitos Autorais

Quando o artigo é aceite para publicação é mandatório o envio via e-mail de documento digitalizado, assinado por todos os Autores, com a transferência dos direitos de autor para a Revista da Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia. Os artigos publicados ficarão propriedade da Revista, não podendo ser reproduzidos, no todo ou em parte, sem autorização dos Editores.

O(s) Autor(es) deve(m) assinar uma cópia de transferência de direitos e interesses de copyright quando submetem o manuscrito, conforme minuta publicada em anexo:

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

Todos os Autores devem assinar

Data:
Nome (maiúsculas):
Assinatura:

Normas de Publicação/ Instruções aos Autores

Arbitragem Científica / Peer Review

Todos os manuscritos passam por avaliação do editor científico.

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

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

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

A aceitação final é da responsabilidade do editor científico.

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

Na avaliação, os artigos poderão ser:

- a) aceites sem alterações;
- 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.

Instruções aos Autores

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

Os manuscritos devem ser acompanhados de declaração de originalidade e de cedência dos direitos de

propriedade do artigo, assinada por todos os Autores.

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

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

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

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

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:

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

Normas de Publicação/ Instruções aos Autores

Na segunda página:

- 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, deve seguir-se ao resumo.

Na terceira página e seguintes:

Educação Médica Contínua: Artigos sobre temas de grande interesse científico, dermatológico, visando a actualização. O artigo deve conter obrigatoriamente: Resumo estruturado. O texto não deve exceder as 3.500 palavras, excluindo ilustrações e referências. Deve ter no mínimo 30 referências bibliográficas recentes, sendo permitidas no máximo 10 ilustrações. No final do texto deve ser incluído um teste com questões para avaliação do que aprendeu.

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

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

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

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

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

Artigos de Revisão: Destinam-se a abordar de forma aprofundada, o estado actual do conhecimento referente a temas de importância clínica. Artigos por convite da equipa editorial mas, excepcionalmente autores não convidados poderão submeter o projecto

de artigo de revisão, que, julgado relevante e aprovado pelo editor, poderá ser desenvolvido e submetido às normas de publicação.

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

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

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

Artigos de Infecções Sexualmente Transmissíveis, Artigos de Dermatologia Cirúrgica, Artigos de Dermatopatologia e Artigos de 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 (raridade, aspectos inusitados, evoluções atípicas, inovações terapêuticas e de diagnóstico, entre outras). As secções serão, Introdução, Caso Clínico, Discussão, Bibliografia.

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

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

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

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

Normas de Publicação/ Instruções aos Autores

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

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

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

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

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

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

Notas:

Não indicar mês da publicação.

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

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

Artigo:

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

1. Com menos de 6 autores

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

2. Com mais de 6 autores

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

Monografia:

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

1. Com Autores:

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

2. Com editor:

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

Capítulo de monografia:

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

Relatório Científico/Técnico:

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

Documento eletrônico:

1. CD-ROM

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

2. Resumo de um Artigo da Internet

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

3. Monografia da Internet

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

4. Homepage/Website

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

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

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

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

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

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

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

Exemplo: Fig. 1, Fig. 2, Quadro 1

Devem ser acompanhadas da respectiva legenda, sucinta e clara.

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

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

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

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

Guidelines for Authors

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Authorship

The Journal follows the ICJME criteria for authorship. Authorship credit should be based on 1) substantial

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

Conflicts of Interest

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

Copyright

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 transfer copyrights interests to Journal of the Portuguese Society of Dermatology and Venereology

All authors must sign

Name (capitals):

Date:

Signature:

Peer-Review

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

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

Guidelines for Authors

Instructions to authors

Manuscripts not in accordance with the instructions may be sent for modification before review by the editorial board.

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

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

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

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

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

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

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

Manuscripts should be organized as explained below:

Page 1:

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

Page 2:

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

Abstract in **English** and **Portuguese** structured as follows for the original articles: Introduction; Materials and Methods; Results; Conclusions. The abstract should not exceed 250 words for original articles and 150 words for case reports. c) Keywords in **English** and **Portuguese**.

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

Page 3 and following pages:

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.

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 trails (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.

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.

Sexually Transmitted Diseases Articles and Dermatologic Surgery Articles: Concise, short, original articles about this two subspecialties with interest to

Guidelines for Authors

dermatology. The text should not exceed 1.600 words, excluding illustrations and references. A maximum of four Tables/Figures and 30 bibliographic references is permitted.

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.

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

Abbreviations and Units of Measurement

Abbreviations must not be used in the Title or Abstract. The full term for which an abbreviations 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 ($^{\circ}$ C). Blood pressures should be given in millimeters of mercury (mmHg).

Trade Names

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

References

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

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

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

Examples:

Journal Article:

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

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

1. Less than 6 authors

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

2. More than 6 authors

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

Book:

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

Guidelines for Authors

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 photodynamic therapy. In: Krutmann J, Elmets CA, editors. Photoimmunology. Oxford: Blackwell Scientific; 1995. 231-245.

Dissertation:

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

Scientific and technical report:

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

Online Document:

1. CD-ROM

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

2. Online Book

Van Belle G, Fisher LD, Heagerty PJ, Lumley TS. 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 must be referred to in the text and numbered in sequence with Arab numerals, in the order in which they have been first cited in the text.

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

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

The number of figures should be limited as described above.

Figures require a legend.

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

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

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

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

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

HISTÓRIA DA DERMATOLOGIA

Sociedade Portuguesa de Dermatologia e de Venereologia – Os Seus Presidentes (1942 - 2012)

A. Poiares Baptista 261

As Doenças Cutâneas nas Termas do Luso (1856-1858)

A. Poiares Baptista 273

EDUCAÇÃO MÉDICA CONTÍNUA

Alergia a Fármacos com Manifestações Cutâneas – Abordagem Diagnóstica

João Antunes, Susana Brás, Sara Prates, Cristina Amaro, Paula Leiria-Pinto 277

ARTIGO DE REVISÃO

Impacto Psicossocial da Acne

Vera Teixeira, Ricardo Vieira, Américo Figueiredo 291

Tratamento da Psoríase com Agentes Biológicos: Para além dos Inibidores do TNF α – O Presente e o Futuro

Sandrina Carvalho, Tiago Torres, Manuela Selores 299

ARTIGOS ORIGINAIS

Conhecimento sobre Cancro de Pele e Hábitos de Fotoproteção em Transplantados: Estudo Descritivo de 127 Doentes com Transplante Renal

João Borges-Costa, Ana Rita Travassos, Pedro Vasconcelos, José Guerra, Alice Santana, André Weigert, Manuel Sacramento Marques 313

Sarcomas Cutâneos – Do Diagnóstico ao Tratamento

Sónia Fernandes, Gabriela Marques Pinto, Cecília Moura, Ana Afonso, Jorge Cardoso 319

DERMATOLOGIA CIRÚRGICA

Incisões de Relaxamento para Reparação de Defeitos Cirúrgicos de Grandes Dimensões no Couro Cabeludo

David Pacheco, Ana Rita Travassos, Ana Fraga, Marisa André, Rui Oliveira Soares, Manuel Sacramento Marques 333

Retalho Perfurante Dorso-Nasal para Reconstrução de Defeito Cirúrgico do Nariz

Ermelindo Tavares, David Pacheco Castellano, José Rosa 337

Enxerto Triangular por Contiguidade Anatômica da Pirâmide Nasal

David Pacheco, Carlos Garcia, Ana Rita Travassos, Paulo Filipe, Manuel Sacramento Marques 341

Retalho de Avanço V-Y de Pedículo Proximal para Encerramento de Defeito Cirúrgico do Dorso da Mão <i>Ermelindo Tavares, David Pacheco Castellano, José Rosa</i>	345
Carcinoma Espinocelular Subungueal <i>Hugo Barreiros</i>	349
CASOS CLÍNICOS	
Xantogranuloma Necrobiótico associado a Hepatite de Células Gigantes <i>Olga Ferreira, Alberto Mota, Teresa Baudrier, Susana Rodrigues, José Alexandre Sarmiento, José Pestana, Herberto Bettencourt, Filomena Azevedo</i>	353
Urticária Papular Bolhosa – Caso Clínico e Breve Revisão da Literatura <i>Isabella Ássimos, Ana Pedrosa, Paulo Morais, Herberto Bettencourt, Filomena Azevedo</i>	359
Ashy Dermatitis – Tratamento com Clofazimina <i>Teresa Pinto-Almeida, Mónica Caetano, Rosário Alves, Manuela Selores</i>	365
Dermoscopia de Linfangioma Circunscrito Neviforme <i>Victoria Guiote Domínguez</i>	369
Doença de Bowen Pigmentada – Uma Apresentação Incomum <i>Maria Victória Pinto Quaresma Santos, Fred Bernardes Filho, Felipe Nazareth, Fabrício Lamy, Felipe Ladeira de Oliveira, Thais Schiavo de Morais, Fernanda Helena Craide, Letycia Lopes Chagas Nogueira, Carlos Gustavo Carneiro de Castro</i>	375
Carcinoma Mucinoso Primário <i>Hugo Barreiros, Diogo Matos, João Goulão, Henriqueta Cunha, Elvira Bártolo</i>	381
Plasmocitoma Cutâneo Metastático em Doente com Mieloma Múltiplo <i>Neide Pereira, Ana Brinca, Óscar Tellechea, Margarida Gonçalo</i>	387
Infecção Cutânea por <i>Mycobacterium Haemophilum</i> em Doente Imunodeprimido <i>Olga Ferreira, Carmen Lisboa, Maria João Cruz, Joana Sobrinho Simões, Herberto Bettencourt, Filomena Azevedo</i>	393
CARTA AO EDITOR	
"Perturbação Dismórfica Corporal (PDC) – Um Desafio em Dermatologia" <i>Rui Tavares Bello</i>	397
ANÚNCIOS	
Concurso de Fotografias Uriage 2012 (As Cores do Mundo)	399

HISTORY OF DERMATOLOGY

Portuguese Society of Dermatology and Venereology – Its Presidents (1942 - 2012)

A. Poiares Baptista 261

Cutaneous Diseases in “Termas do Luso” (1856-1858)

A. Poiares Baptista 273

CONTINUOUS MEDICAL EDUCATION

Drug Allergy with Cutaneous Manifestations – Diagnostic Approach

João Antunes, Susana Brás, Sara Prates, Cristina Amaro, Paula Leiria-Pinto 277

REVIEW ARTICLES

The Psychosocial Impact of Acne

Vera Teixeira, Ricardo Vieira, Américo Figueiredo 291

Psoriasis Treatment with Biologics: Beyond Tumor Necrosis Factor α Inhibitors – The Present and the Future

Sandrina Carvalho, Tiago Torres, Manuela Selores 299

ORIGINAL ARTICLES

Skin Cancer Awareness and Photoprotection Knowledge among Renal Transplant Recipients: A Study with 127 Patients

João Borges-Costa, Ana Rita Travassos, Pedro Vasconcelos, José Guerra, Alice Santana, André Weigert, Manuel Sacramento Marques 313

Cutaneous Sarcoma – From Diagnosis to Treatment

Sónia Fernandes, Gabriela Marques Pinto, Cecília Moura, Ana Afonso, Jorge Cardoso 319

SURGICAL DERMATOLOGY

Relaxing Incisions for Surgical Reconstruction of Large Scalp Defects

David Pacheco, Ana Rita Travassos, Ana Fraga, Marisa André, Rui Oliveira Soares, Manuel Sacramento Marques 333

Perforator Dorso-Nasal Flap for Reconstruction of Surgical Defects of the Nose

Ermelindo Tavares, David Pacheco Castellano, José Rosa 337

Triangular Skin Graft of the Nose by Anatomical Contiguity

David Pacheco, Carlos Garcia, Ana Rita Travassos, Paulo Filipe, Manuel Sacramento Marques 341

Proximal Pedicled V-Y Advancement Flap for Closure of Surgical Defect on the Back of the Hand

Ermelindo Tavares, David Pacheco Castellano, José Rosa 345

Contents

Subungual Squamous Cell Carcinoma <i>Hugo Barreiros</i>	349
CASE REPORTS	
Necrobiotic Xanthogranuloma associated with Giant Cell Hepatitis <i>Olga Ferreira, Alberto Mota, Teresa Baudrier, Susana Rodrigues, José Alexandre Sarmiento, José Pestana, Herberto Bettencourt, Filomena Azevedo</i>	353
Bullous Papular Urticaria – Case Report and Brief Review of the Literature <i>Isabella Ássimos, Ana Pedrosa, Paulo Morais, Herberto Bettencourt, Filomena Azevedo</i>	359
Ashy Dermatitis – Treatment with Clofazimine <i>Teresa Pinto-Almeida, Mónica Caetano, Rosário Alves, Manuela Selores</i>	365
Dermoscopy of Lymphangioma Circumscriptum <i>Victoria Guiote Domínguez</i>	369
Pigmented Bowen's Disease – An Unusual Presentation <i>Maria Victória Pinto Quaresma Santos, Fred Bernardes Filho, Felipe Nazareth, Fabrício Lamy, Felipe Ladeira de Oliveira, Thais Schiavo de Morais, Fernanda Helena Craide, Letycia Lopes Chagas Nogueira, Carlos Gustavo Carneiro de Castro</i>	375
Primary Mucinous Carcinoma <i>Hugo Barreiros, Diogo Matos, João Goulão, Henriqueta Cunha, Elvira Bártolo</i>	381
Metastatic Cutaneous Plasmocytoma in a Patient with Multiple Myeloma <i>Neide Pereira, Ana Brinca, Óscar Tellechea, Margarida Gonçalo</i>	387
Mycobacterium Haemophilum Skin Infection in an Immunocompromised Patient <i>Olga Ferreira, Carmen Lisboa, Maria João Cruz, Joana Sobrinho Simões, Herberto Bettencourt, Filomena Azevedo</i>	393
LETTER TO THE EDITOR	
"Body Dysmorphic Disorder – A Raising Concern in Dermatology" <i>Rui Tavares Bello</i>	397
ANNOUCEMENTS	
Photography Contest Uriage 2012 (Colours of the World)	399

História da Dermatologia

SOCIEDADE PORTUGUESA DE DERMATOLOGIA E DE VENEREOLOGIA - OS SEUS PRESIDENTES (1942 - 2012)

PORTUGUESE SOCIETY OF DERMATOLOGY AND VENERELOGY – ITS PRESIDENTS (1942 - 2012)

A. Poiars Baptista

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

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

Recebido/ Received – Fevereiro/February 2012; Aceite/Accepted – Maio/May 2012

É conhecido que a Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia iniciou a sua existência no dia **14 de Novembro de 1942**, por iniciativa e perseverança do Dr. Luís Alberto de Sá Penella, Director do Serviço de Dermatologia do Hospital do Desterro (Lisboa), figura de relevo no meio médico nacional e prestigiado dermatologista e incontestado fundador da “escola” dermatológica nacional. Foi naturalmente o seu primeiro Presidente, numa Direcção da qual fizeram parte Juvenal Esteves, Caeiro Carrasco, Maciel Chaves e Craveiro Lopes, todos de Lisboa. Foi uma equipa que bem trabalhou e que concretizou, com êxito, o desejo de Sá Penella. Formaram uma sociedade médica que em breve tempo se afirmou no plano assistencial e científico, na formação profissional e também no panorama internacional.

Decorridos setenta anos, todos reconhecemos que cabe à Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia a grande responsabilidade deste caminhar, na formação de novos dermatologistas, na melhoria da assistência médica dermatológica hospitalar, no ensino universitário, nos planos pedagógico e científico, no quadro internacional. O seu historial é conhecido e não cabe agora recordá-lo. Apenas desejamos lembrar os colegas que tiveram, e o que tem, a responsabilidade da presidência das Direcções que se sucederam, assinalando os seus principais dados curriculares que muito os honram e que honram a SPDV.

- | | |
|----------------------|-------------|
| • Sá Penella | 1942-1951 |
| • Mário Trincão | 1951-1957 |
| • Menéres Sampaio | 1957-1963 |
| • Juvenal Esteves | 1963-1969 |
| • Poiars Baptista | 1969-1975 |
| • Norton Brandão | 1975-1982 |
| • Poiars Baptista | 1982-1991 |
| • António Picoto | 1991-1993 |
| • Guerra Rodrigo | 1994-1998 |
| • Cirne de Castro | 1998-2002 |
| • Menezes Brandão | 2002-2006 |
| • Marques Gomes | 2006-2010 |
| • Américo Figueiredo | 2010- |

História da Dermatologia

L. A. SÁ PENELLA 1942 - 1951



Luís Alberto de Sá Penella é uma das figuras cimeiras na história da dermatologia portuguesa.

Nascido em Lisboa (1889), licenciou-se em medicina em 1913. Logo se orientou para a dermatologia indo, em 1913/1914, frequentar na Alemanha os serviços de F. Zinnser (Koln), de Erich Hofman (Bonn), Albert Neisser (Breslau) e de Karl Herxheimer (Frankfurt). Em Lisboa, de 1919 a 1930, frequenta como assistente-livre os serviços de Zeferino Falcão, no Hospital de Santa Marta, e de Thomaz de Mello Breyner no Hospital do Desterro. Em 1930 é nomeado assistente hospitalar. Em 1932 efectua um novo estágio, agora na escola francesa do Hospital St. Louis, com Henri Gougerot, Raymond Sabouraud e Achilles Civatte. Com este aprofunda os conhecimentos em histopatologia cutânea que irá implementar e desenvolver. Em 1933 sucede a Thomaz de Mello Breyner, e é nomeado director do Serviço de Dermatologia e Sifilografia do Hospital do Desterro. Por iniciativa própria, inicia o ensino não oficial da especialidade, facto que atraiu numerosos jovens desejosos de dedicarem à patologia cutânea ou de adquirirem as noções indispensáveis para o exercício médico. Deste modo se criou a "Escola do Desterro" de grande significado histórico na dermatologia nacional pois nela se formaram as principais figuras que iriam desenvolver a especialidade.

Deve ser realçado que se deve à sua iniciativa e à sua persistência a criação da Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia, concretizada em

14 de Novembro de 1942. Foi o primeiro Presidente (1942-1950) duma direcção constituída por Caeiro Carrasco, Maciel Chaves, Craveiro Lopes e Juvenal Esteves. Também a ele se deve o reatar das relações regulares com a dermatologia espanhola; em Valência (1942) tem lugar o primeiro dos congressos entre os dois países, depois realizados com a periodicidade de 4 anos e mantidos até 1986. De igual modo procurou retomar as ligações com a dermatologia europeia.

Publicou 65 trabalhos. Há a destacar as revisões baseadas na experiência pessoal, sobre "Poiquiodermias", "Neurofibromatose de Recklinghausen e modificações do esqueleto", "Calcificações cutâneas e subcutâneas", "Alergide Cutanéé nodulaire de Gougerot".

Faleceu em 1955. Sobre a sua personalidade escreveram: *"De palavras simples, rigor de crítica, solidez de conceitos e lógica das conclusões. Alma cheia de bondade, generosa e sempre inclinada à benevolência. O serviço de que era Director foi considerado de ambiente acolhedor e de perfeita harmonia"* (Mário Trincão); *"Aliava às qualidades de trabalho uma notável independência de carácter. Homem de uma personalidade bem marcada, de elevação moral e princípios rígidos, só fazia o que lhe parecia justo e útil para o serviço. O seu trabalho não se limitava às horas de serviço. O trabalho nocturno dava-lhe o maior prazer"* (Meneres Sampaio); *"Era essencialmente um trabalhador isolado, de invulgar constância e que mantinha com resoluta intransigência a sua independência profissional e pessoal contra certa agressividade que as condições do meio médico ainda permitiam. Foi durante nove anos consecutivos o presidente incontestado e durante eles o seu carácter íntegro e estável, a sua invulgar perseverança e fé inabalável cimentaram solidamente este organismo que vive desde então sem intermitências"* (Juvenal Esteves).

História da Dermatologia

MÁRIO S. TRINCÃO 1951 - 1957



Mário Simões Trincão, natural de Coimbra, licenciou-se em 1925 e no ano seguinte doutorou-se pela Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, com a tese *"Aspectos médico-legais da sífilis"*. Teve as regências das disciplinas de Patologia Geral (1942-1958) e simultaneamente a de Dermatologia e Sifilografia (1942-1957). Embora sem preparação específica nesta especialidade, procurou desenvolver e estreitar as relações com outros centros, em especial com os de Lisboa. Assim, integrou-se na vida da Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia, tendo sido de 1951 a 1957, sucessor de Sá Penella na presidência. Participou regularmente nas suas actividades nacionais e em algumas internacionais: II e III Congressos Luso-Espanhóis (1950,1954), VI Congresso Internacional de Leprologia (Madrid, 1953), Congresso da Associação dos Dermatologistas de Língua Francesa (Lausana,1956). Sob a sua direcção efectuou-se, em 1955, a transferência do serviço do velho edifício do Hospital dos Lázaros para novas instalações em edifício próprio no Bloco Hospitalar de Celas, com melhoria das condições materiais de assistência, de estudo e de tratamento e apoiando a prática da dermatopatologia pelo Prof. Renato Trincão. Sendo um internista, com especial interesse pela cardiologia (estagiou em Paris em 1927), impulsionou as ligações da dermatologia com a medicina interna. Foi membro correspondente das Sociedades de Dermatologia espanhola e brasileira.

Em 1942 é professor extraordinário e em 1952,

professor catedrático, sendo transferido, em 1968, a seu pedido, para a disciplina e serviço de Patologia Médica.

A sua bibliografia sobre assuntos dermatológicos é reduzida e pouco significativa.

Além da actividade clínica, exerceu diversos cargos de direcção na Faculdade e em várias instituições médicas. Foi Presidente do Conselho Regional do Centro da Ordem dos Médicos (1944-1946) e em 1966 Director Clínico dos Hospitais da Universidade de Coimbra. Pessoa de baixa estatura, era reservado e de semblante carregado. Como pedagogo dava aulas monótonas, embora fosse um bom clínico e possuidor de vasta cultura médica e literária; quando entre amigos, era um bom conversador e um fino crítico. Como escreveu Juvenal Esteves, *"a sua integridade profissional e moral constituiu a linha mestra em que apoiou a sua conduta. Serviu com independência a Universidade, a sua Faculdade, as Sociedades Científicas e a Ordem dos Médicos"*. Jubilado em 1973, faleceu em Julho de 1974.

O. MENÉRES SAMPAIO 1957 - 1963



Octávio Menéres Sampaio, licenciado em medicina em Lisboa (1916) cedo se dedicou à dermatologia. Em 1920 estagiou 9 meses no Hospital de St. Louis (Paris), no serviço de G.Milian, e durante 4 meses em Berlim na *"Charité-Hautklinik"*. Em 1921 inicia o estágio no Hospital de S. José, no serviço de Álvaro Lapa.

História da Dermatologia

Em 1924 e 1925 efectua o internato nos hospitais do Desterro e dos Capuchos, onde permanece até 1939. No ano de 1936 efectua um estágio em Viena.

Em 1939, após concurso, é nomeado assistente dos Hospitais Cívicos de Lisboa e colocado no Hospital do Desterro, no serviço de Sá Penella, do qual será estreito colaborador e, em 1955, sucessor na direcção. Como escreveu J.C. Fernandes Rodrigues “o período da sua direcção que vai até 1964, é de pouco fulgor ressaltando-se apenas o facto de no início da década de 60 ser no seu serviço que pela primeira vez em Portugal é utilizado o azoto líquido no tratamento da patologia cutânea.”

Era uma personalidade simpática, atenciosa, de

agradável contacto, elegante no estar.

Da sua bibliografia, constituída sobretudo por cerca de 150 casos clínicos, há que realçar os artigos sobre os resultados do tratamento da sífilis pela penicilina, então ainda relativamente recente, e os trabalhos “*Poroqueratose de Mibelli*” (IX Congresso Internacional, Budapeste, 1935), “*Leishmaniose cutânea*” (I Congresso Luso-Espanhol, Valência, 1946), “*Úlcera de perna*” (II Congresso Luso-Espanhol, Lisboa, 1950).

Em 1957, é eleito Presidente da SPDV lugar que ocupou até 1963. Foi membro correspondente das Sociedades de Dermatologia de Espanha, do Brasil e de França.

JUVENAL A. ESTEVES 1963 - 1969



Nascido em Lisboa (1909), de pais originários da Galiza, Juvenal Alvares Esteves licenciou-se na Faculdade de Medicina de Lisboa em 1935. Em 1937 inicia os internatos nos Hospitais Cívicos de Lisboa, com Sá Penella; em 1942, é dermatologista dos mesmos hospitais e colocado no Hospital Curry Cabral. Com objectivo na carreira universitária, efectua nos anos de 1948-49, um estágio de 19 meses na Clínica Dermatológica da Universidade de Zurique, com o Prof. Guido Miescher e elabora a tese de doutoramento “*Sur l’histopathologie*

des épithéliomes de la peau”, área a que não mais se dedicou. Em 1950 é professor agregado e director do serviço de dermatologia no Hospital de Santa Marta. Em 1952 é professor extraordinário e em 1960 é director da Clínica de Dermatologia do novo hospital de Santa Maria. Em 1969 é professor catedrático, atingindo a jubilação em Junho de 1979.

De forte personalidade, determinado nas ideias, reservado, de olhar penetrante, exerceu através dos escritos e da acção, marcada influência na vida da dermatologia nacional, na difusão da especialidade, no ensino universitário, nas campanhas sanitárias da luta anti-leprosa e nas tinas. De sublinhar o incitamento e o apoio a jovens, na preparação profissional e universitária.

Exerceu várias outras funções relacionadas com a assistência médica: - responsável pelos serviços de dermatologia dos Serviços Médico-Sociais das Caixas de Providência da zona sul, pertenceu ao Conselho Técnico do Hospital de Santa Maria, ao Conselho Técnico da Leprosaria Rovisco Pais (Tocha), foi membro do Conselho Nacional do Internato Médico e Director Clínico do Hospital de Santa Maria (1965-1968). Foi o responsável pela estruturação do ensino da especialidade nas novas faculdades de Medicina de Angola e de Moçambique.

Foi membro fundador da Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia, seu 1º Secretário e Presidente de 1963 a 1969.

Foi membro honorário e/ou correspondente das sociedades congéneres do Brasil, Espanha, França, Argentina, Alemanha, EUA, México e Venezuela. No

História da Dermatologia

período de 1965/67 foi Presidente do Colégio Ibero-Latino-Americano de Dermatologia.

É extensa e variada a sua bibliografia. São de realçar os escritos sobre o ensino da dermatologia nos períodos pré e pós-licenciatura, organização e orientação da especialidade na prática hospitalar e na SPDV. Publicou os compêndios “*Micologia Médica*” (col. G. Nobre, J. Cabrita) (1977) e “*Dermatologia*” (col. A. Poiares Baptista, F. Guerra Rodrigo, M. Marques Gomes) (1980, 1992), editados pela Fundação C. Gulbenkian.

De assinalar igualmente as publicações “*Memória no Tempo*” (1987), “*Medicina, Cultura e Evolução Social*”

(1990) e “*Anamnesis. Memória e História*” (1991).

De grande cultura artística e literária integrava plenamente o meio intelectual lisboeta.

O reconhecimento oficial da sua acção justifica a atribuição da Medalha Gaspar Viana (*Meritum Dermatologicum Internationale*), a Medalha de Ouro dos Serviços Distintos do Ministério dos Assuntos Sociais (1979), a Medalha de Mérito da Ordem dos Médicos e a Grã-Cruz da Ordem Militar de Santiago de Espada (1988). Faleceu em 1996. Está sepultado, por vontade expressa, junto ao seu “*eido galego*”, “*la Cantíña*”, em Leirado.

A. V. B. POIARES BAPTISTA

1969 - 1975

1982 - 1990



António Vasco Beltrão Poiares Baptista, nascido em Ançã, em 1927, fez os estudos liceais em Coimbra, onde se licenciou em 1951 com alta classificação. Decidida a especialização em dermatologia, vai em 1953, frequentar os 3 anos do “*Certificat des Études Spéciales des Maladies Cutanées*”, da Faculdade de Medicina de Paris, no Hospital de St. Louis, sob a direcção do Prof. Robert Degos. Obtido o diploma em 1956, classificando-se em 1º lugar, dá-se-lhe a oportunidade de continuar bolseiro do governo francês mais um ano, para se dedicar à dermatopatologia. Obteve o título de Assistente

Estrangeiro. Regressado a Coimbra obtém pela Ordem dos Médicos o título de especialista e é nomeado 2º assistente de Dermatologia na Faculdade. Decorridos 3 anos regressa à Clínica do seu mestre, como bolseiro da Fundação Calouste Gulbenkian durante um ano lectivo, para ali elaborar a tese de doutoramento. Em 1965 efectua as provas em Coimbra, com a tese sobre “*Queratoacantoma. Estudo anátomo-clínico*”. Desde logo a Faculdade atribui-lhe a regência da disciplina de Dermatologia e a direcção do serviço nos Hospitais da Universidade, cargos que desempenha até à sua jubilação (1997). Aquando da transferência do serviço para o novo hospital (1986) teve a oportunidade de criar as áreas diferenciadas indispensáveis a um serviço universitário condigno. Em 1969 é professor extraordinário e em 1972, professor catedrático. Colaborou estreitamente com o Prof. Juvenal Esteves, no ensino de dermatologia nas recém criadas Faculdades de Medicina de Luanda e de Lourenço Marques (Moçambique).

Exerceu ainda os cargos, por escolha e/ou por eleição, de Director do Internato Médico (1970-74) Presidente da Comissão Instaladora dos Hospitais da Universidade (1974-78), de Presidente dos Conselhos Científico (1978-82) e Directivo da Faculdade (1990-94). Durante um período de 8 anos (1982 -1990) foi Vice-Reitor da Universidade de Coimbra.

Desde sempre procurou estabelecer estreitas relações com os colegas nacionais, participando regularmente nas actividades da SPDV e estimulando a colaboração dos jovens colegas; manteve estreito relacionamento com a dermatologia francesa, e por seu intermédio com outras escolas europeias, participando activamente, na maioria das vezes a convite, nas Jornadas Dermatológicas de Paris e em outros encontros, fomentando a participação dos seus colaboradores;

História da Dermatologia

também nos encontros anuais por si organizados em Coimbra participavam regularmente colegas estrangeiros convidados.

A sua bibliografia é relativamente extensa, com especial incidência na área da dermatopatologia. Além da sua tese sobre os critérios de diagnóstico do queratoacantoma, destacam-se: a descrição original do “*Acanthome à cellules claires*”, em colaboração com os Professores R. Degos e J. Civatte (1962), a descrição original da “*Invasion périnerveuse dans le kératoacanthome*” (1982), o artigo “*Naevus epidermique inflammatoire variable. NEVIL atypique? Entité nouvelle?*” (1979), (confirmado no ano seguinte, pelo Prof. R Happle, como nova entidade, o “*CHILD syndrome*”), e vários outros trabalhos de revisão casuística pessoal (“*Proliferating Trichilemmal cyst*”-1983, “*Trichilemmal carcinoma*” - 1993, “*Porocarcinome eccrine*” - 1993).

É membro fundador, com J.Civatte, E.Wilson Jones, G. Steigleder, J. Mascaro, S. Belaich e R. Andrade, do “*Collegium Dermatopathologicum Unna-Darier*” (Paris, 1979), que tem tido regular actividade. Promoveu, com L. Garcia e Silva, cursos de dermatopatologia e a criação do “*Clube de Dermatopatologia Sá Penella*” (1989), integrado na SPDV.

Foi colaborador nos compêndios “*Dermatologie -Encyclopédie Médico-Chirurgicale*” (Paris, 1963), “*Dermatologia*” (J Esteves, A P Baptista, F Guerra Rodrigo, M Marques Gomes) ed. Fundação C. Gulbenkian 1980 e 1992), “*Cancer of the skin*” (Saunders Company, 1976), “*Oral Diseases. Textbook and Atlas*” (Springer Verlag, Berlim, 1999) e “*Patologia Tumoral Cutânea*” editado pelo Prof. M. Stavrieanas (Atenas, 2001). Foi revisor do “*Histological Typing of Skin Tumours*” (“*International Histological Classification of Tumors*” – Edição da WHO, Geneve, 1974).

Organizou e presidiu ao I Congresso Nacional de Dermatologia e III Congresso dos Dermatologistas de Língua Portuguesa (Coimbra 1989), e ao XXI Congresso da “*Association des Dermatologistes Francophones*” (Coimbra, 1995). Presidiu à Comissão Científica do V Congresso da Academia Europeia de Dermatologia e Venereologia (EADV) (Lisboa, 1996). É membro de várias Sociedades congéneres, da EADV (“*Conselho de ética*”, 2002) e das Sociedades Europeia e Internacional de Dermatopatologia. De 1969 a 1976 presidiu ao Colégio de Dermatologia da Ordem dos Médicos. Em 2009 cessou a actividade clínica.

Na SPDV foi Presidente da Direcção em dois períodos, 1969-75 e 1982-90.

Foi responsável pela Comissão Nacional do Ministério da Educação Nacional da Avaliação Externa das

Faculdades de Medicina e de Medicina Dentária (1999) e pelo Conselho Nacional da Avaliação de Formação da Ordem dos Médicos (desde 2004). De 1975 a 1997, foi Cônsul Honorário de França em Coimbra.

É membro estrangeiro da “*Académie Nationale de Médecine de France*” (2009), membro efectivo da Academia Portuguesa de Medicina (1992) e membro correspondente da Real Academia de Medicina de Salamanca (1990).

Foi agraciado como Grande Oficial da Ordem Militar de Santiago da Espada (1997) e como “*Chevalier de l’Ordre National du Mérite de France*” (1998), e recebeu as medalhas de Prata de Serviços Distintos do Ministério da Saúde (1997), de Mérito da Ordem dos Médicos e a de Mérito Cultural do Concelho de Cantanhede (1996).

F. NORTON BRANDÃO 1976 - 1982



Francisco Norton Brandão, nasceu em 1914, em Campinas (Brasil), efectuou os estudos em Lisboa e licenciou-se em medicina em 1938, com distinção. Em 1941, inicia o internato da especialidade no Hospital de Santo António dos Capuchos, em 1944 é especialista pela Ordem dos Médicos e no ano seguinte colocado na secção de Dermatologia do Serviço de Doenças Infecciosas no Hospital de Curry Cabral, a cargo do Prof. Juvenal Esteves com o qual estabeleceu uma profunda colaboração e sólida amizade ao longo

História da Dermatologia

de toda a vida. Inicia a sua carreira universitária em 1952, como 2º assistente da disciplina de Dermatologia da Faculdade de Medicina de Lisboa, da regência do Prof. Juvenal Esteves e acompanha a transferência da Clínica Universitária para o novo Hospital de Santa Maria (1956). Em 1961, efectua o doutoramento universitário, com a tese "A Erisipela. Estudo clínico, bacteriológico e imunológico", em 1968 é professor agregado e em 1979 professor catedrático, sucedendo a Juvenal Esteves. Nos anos de 1976 e 1977 desempenha o cargo de Presidente do Conselho Directivo da Faculdade de Medicina. Atinge a jubilação em 1984.

Além da normal actividade escolar e hospitalar dedicou particular atenção aos aspectos médico-sociais da luta antivenérea: - em 1956 é provido no lugar de Chefe de Serviço do Dispensário Central de Higiene Social de Lisboa, cargo no qual desenvolveu acentuada actividade a nível nacional e internacional, representando o país nas diversas reuniões da União Internacional Contra o Perigo Venéreo e Treponematoses (UIPVT) de que foi conselheiro técnico desde 1965. Neste mesmo ano foi Presidente da "XXVII General Assembly and Technical Meeting" havida em Lisboa.

Na sua bibliografia, constituída por cerca de duas

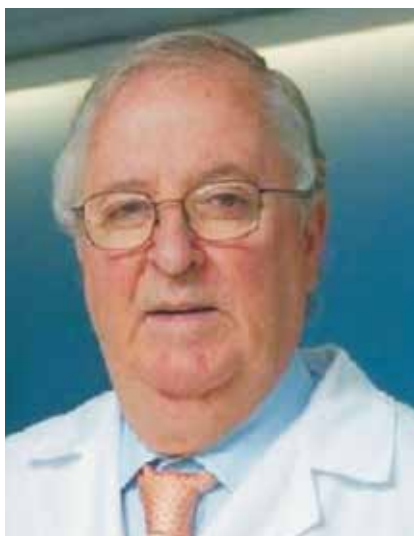
centenas de trabalhos, há a destacar, além da sua tese, diversos trabalhos entre os quais: "Sur l'action des sulfamides et des sulfones dans la maladie de Duhring" (1952), "Lofflerscher Symptomenkomplex und medicamentose Hautuberempfindlichkeit" (1955), "Epidemiology of venereal diseases in Portugal during the second World War" (1959), "Serologische Aspekte des Erysipels" (1960), "Poikilodermisches syndrom mit Leberschdigung im laufe einer diabetesbehandlung mit tolbutamid" (1965), "Changing patterns in the organization of venereal diseases service in Portugal" (1973), "Roentgentherapie superficial e grenzterapia. Revisão dos resultados obtidos em 609 doentes" (1973).

Foi sócio fundador da SPDV, tendo sido eleito Presidente de 1976 a 1982 e Presidente Honorário até ao seu falecimento (1998). Era membro de várias Sociedades científicas nacionais e estrangeiras.

Era uma personalidade aberta, franca, criando um ambiente de agradável e frutuoso convívio social e profissional. Possuidor de grande experiência clínica, apreciava, e por vezes fomentava, a discussão aberta dos casos clínicos mais controversos.

Foi agraciado, em 1995, com o grau de Grande Oficial da Ordem de Santiago da Espada.

ANTÓNIO J. S. PICOTO 1991 - 1993



Natural de Angola (1943), António José da Silva Picoto, licenciou-se em Medicina, na Universidade de Lisboa, em 1968. No ano seguinte inicia o Internato nos Hospitais Cíveis de Lisboa, obtém o diploma da Medicina Tropical e é nomeado assistente da disciplina de Dermatologia e de Micologia no Instituto de Higiene e Medicina Tropical de Lisboa. Contudo, de 1970 a 1972 é colocado como médico militar miliciano em Timor Leste. Após o seu regresso retoma o internato médico obtendo, em 1976, o título de especialista.

Em 1979, integra o corpo médico do Centro de Dermatologia Médico-Cirúrgica de Lisboa, sob a orientação do Dr. António de Oliveira. Desde então dedica-se à cirurgia. No mesmo ano efectua um estágio com Perry Robins (New York) sobre cirurgia micrográfica de Mohs, é co-fundador e vice-Presidente da "Society of Dermatologic Surgery" e co-chairman no I Congresso Internacional (Lisboa, 1979). Em 1980 cria no Centro onde trabalha, a secção de Cirurgia de Mohs, é eleito Secretário e depois Presidente (1984-1986) da "International Society for Dermatologic Surgery" (ISDS). Sempre procurando fomentar a cirurgia dermatológica, organiza, a partir de 1985, cursos práticos de cirurgia,

História da Dermatologia

cria o grupo de cirurgia na SPDV (1986), é co-fundador e 1º Presidente da Sociedade Europeia de Cirurgia Micrográfica (1990), membro da comissão de especialistas em cirurgia dermatológica (1982) no Colégio Ibero-Latino-Americano de Dermatologia (CILAD). De 1991 a 1994 é *"International Editor of the Journal of Dermatologic Surgery and Oncology"*. Participa, como prelector convidado, em numerosos cursos e reuniões internacionais da referida área. Publicou numerosos artigos e autor de alguns capítulos sobre a matéria em vários livros de texto.

Também a área da oncologia cutânea mereceu o seu activo interesse, promovendo campanhas nacionais de diagnóstico e de prevenção, por intermédio da

Associação Portuguesa do Cancro Cutâneo, criada em 1984, da qual é Presidente. Desde 1991 é membro da *"International Advisory Council of the Skin Cancer Foundation"*. De referir ainda a vice-presidência do CILAD (1991-99) e o de ter sido membro do Board (2001-07) da Comissão de Ética e da Comissão Eleitoral da *"European Academy Dermatology and Venereology"*. É membro da *"American Academy of Dermatology"* e membro correspondente da Sociedade Sueca de Dermatologia.

Desempenhou desde 1987, as funções de Director do Centro de Dermatologia Médico-Cirúrgico da Lisboa, tendo resignado em 2006, passando à actividade privada.

No biénio 1991-93 foi Presidente da SPDV.

F. M. GUERRA RODRIGO 1994 - 1998



Nascido em 1937, em Esposende, Fernando Manuel Guerra Rodrigo efectuou a carreira médica hospitalar e universitária em Lisboa, no Hospital de Santa Maria, como discípulo dos Prof. Juvenal Esteves e Norton Brandão. Na carreira hospitalar foi Director da Clínica Dermatológica de 1984 a 2003, ano da sua aposentação. Simultaneamente efectuou a carreira universitária na Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa: doutoramento em 1974, professor agregado em 1976 e, em 1982, sucedendo a F. Norton Brandão, professor catedrático.

Dedicou particular atenção à investigação científica fomentando e desenvolvendo as relações entre a clínica e a biologia, a *"dermatologia biológica"*, com especial interesse pela *"zona de junção dermo-epidérmica"*, tema da sua tese de doutoramento. Os estudos incidiram sobre a organização estrutural de elementos fibrilares da junção dermo-epidérmica, corroborando a hipótese da origem colagénia das fibrilhas de ancoragem e da natureza elástica das microfibrilhas componentes das fibras oxitalânicas. A sequência dos estudos comprovou, de modo original, que nos tecidos conjuntivos existe um sistema organizado de fibras do *"sistema elástico"* a que pertencem, além das fibras elásticas propriamente ditas, as fibras oxitalânicas e elaunínicas, apenas referenciadas até então como tipos particulares de fibras conjuntivas. Os trabalhos efectuados em estreita colaboração com G.Cotta-Pereira e F. David Ferreira, foram publicados nas revistas *J. Invest. Dermatology*, *Brit. J. Dermatology*, *Biologie Cellulaire*, *Advances in Experimental Medicine and Biology*, *Arch. of Dermatology*, *Dermatologica*, *Biology and Chemistry of Basement Membranes*.

Foi responsável em 1981, pela linha de investigação *"Zona de junção dermo-epidérmica em pele humana"* no Instituto Nacional de Investigação Científica, e em 1992, pela Unidade de Biologia e Patologia Cutânea da Faculdade de Medicina de Lisboa. Instituiu na clínica hospitalar, a Associação para o Desenvolvimento da Dermatologia, para apoio logístico e financeiro, nomeadamente para suporte financeiro de deslocações ao estrangeiro.

História da Dermatologia

Na actividade clínica há a assinalar a colaboração, orientação e reorganização da Clínica, com a criação de áreas de diagnóstico (histopatologia, imunopatologia, micologia), de terapêutica (fotoquimioterapia, roentgenoterapia, cirurgia,...) e de sectores de consultas e de técnicas especiais (venereologia, dermatites de contacto, dermatologia pediátrica, úlceras de perna, patologia vulvar,...). Dedicou particular atenção a alguns temas, com destaque na micologia, no estudo sistemático das dermatomiosites, da doença de Behçet e das doenças bolhosas e ao recurso à microscopia electrónica em diversas entidades de alteração do sistema elástico.

Além da regular actividade no ensino da disciplina, participou activamente no ensino pós-graduado interdisciplinar nomeadamente com a medicina interna, cirurgia, reumatologia, oftalmologia e infecciosologia.

Na Faculdade exerceu, além de funções pedagógicas, os cargos de Presidente do Conselho Pedagógico (1975-78) e de Director da Faculdade (1985-86).

Em 1987-88, desempenhou as funções de Presidente

do Colégio da especialidade da Ordem dos Médicos e foi o representante português na Liga Internacional das Sociedades de Dermatologia.

Na SPDV, participou activamente em todas as suas actividades. Foi Secretário-geral de 1991 a 1994 e Presidente de 1994 a 1998.

É autor dos seguintes livros de texto: *Dermatologia* (col. J Esteves, A P Baptista, M. Marques Gomes) (eds Calouste Gulbenkian 1980 e 1992), *"A enfermagem em Dermatologia"* (supl. dos Trab. SPDV, 1998), *"Doenças Transmissíveis Sexualmente"* (col. A Mayer da Silva) (ed Lidel, 2003), *"Infeções e Infestações Cutâneas"* (col. A Mayer da Silva, L. Soares de Almeida) (ed. Lidel, 2007), *"Dermatologia. Ficheiro Clínico e Terapêutico"* (col. Marques Gomes, A Meyer da Silva, P L Filipe) (ed. Calouste Culbenkian, 2010).

Em 2003 retirou-se da actividade universitária e hospitalar.

J. L. B. CIRNE DE CASTRO 1998 - 2002



José Luís Brito Cirne de Castro, nascido na Guarda em 1939, licenciou-se na Faculdade de Medicina do Porto em 1965. Inicia a formação dermatológica como médico interno no Hospital de Santa Maria (1970-73), no serviço de Juvenal Esteves. É assistente hospitalar

em 1978, assistente hospitalar graduado (1987), chefe de serviço (1998) e, em 2004 e 2005, sucedendo ao Prof. Guerra Rodrigo, é nomeado director de serviço de Dermatologia do mesmo hospital. Exerceu igualmente funções de especialista no Hospital Militar Principal (1973-77), no Centro Clínico do Sindicato dos Bancários do Sul e Ilhas e nos centros de saúde da Administração Regional de Saúde de Lisboa.

Dedicou especial atenção à fotodermatologia tendo introduzido técnicas de diagnóstico e a fotoquimioterapia e foi um dos promotores da criação do Grupo Português de Fotodermatologia e da publicação da revista *"Acta Fotobiológica"*. Foi também fundador da Associação Portuguesa contra o Cancro Cutâneo (1984), do Grupo Português de Dermatologia Cosmética e representante da SPDV na criação da *"Association Méditerranéenne de Dermatovénérologie"* (Tunísia).

Da sua bibliografia, constituída por uma centena de artigos, são de realçar *"Cryosurgical treatment of a large keloid"* (J Dermat Surg Oncol), *"Criocirurgia. Fundamentos e métodos"* (Trab SPDV), *"Epidemiology of Acne"* (J Eur Acad Dermat Ven), *"Phototoxic Reactions to Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs"* (Brit J Rheumatol), *"Photoallergy to Musk Ambrette"* (Contact Dermatitis), *"Musk Ambrette and Chronic Actinic*

História da Dermatologia

Dermatitis” (Contact Dermatitis), “Successful Treatment of a Musk Ambrette Sensitive Persistent Light Reactor with Azathioprine” (Photodermatol), “Mechanism of Photosensitive reactions induced by Piroxican” (J Am Acad Dermatol) “Peroxydation Lipidique, production de PGE2 et mortalité cellulaire induite par les UVB dans les Fibroblastes Cutanés Humains en culture” (Cr Soc Biol), “Oxyradical-mediated Clastogenic Plasma Factors in Psoriasis: increase in Clastogenic Activity after PUVA” (Photochem Photobiol), “Sensitivity to thimerosal and Photosensitivity to Piroxican” (Contact Dermatitis). São também numerosas as palestras e apresentações de casos clínicos.

A par da actividade clínica, foi membro da Direcção do Colégio de Dermatologia da Ordem dos Médicos, delegado da Ordem dos Médicos na UEMS durante seis anos, Secretário da Comissão Científica do V Congresso da EADV (Lisboa, 1996), assistente convidado (1978-2005) de dermatologia na Faculdade de Medicina de Lisboa, membro da Comissão Nacional de Protecção contra a Radiação, da Comissão de Avaliação de Equivalência Curricular e da Comissão de Verificação da Ildoneidade dos Serviços de Dermatologia.

Em 1998 foi eleito Presidente da SPDV, funções que desempenhou durante dois biénios, até 2002.

F. M. C. DE MENEZES BRANDÃO 2002 – 2006



Francisco Manuel Cardoso de Menezes Brandão nasceu em 1945 em Lisboa. Licenciou-se na Faculdade de Medicina de Lisboa em 1968 com distinção.

Optando pela dermatologia, frequenta os internatos no Hospital de Santa Maria, obtendo o título de especialista em 1976. Integra em 1978, o quadro do Serviço de Dermatologia daquele hospital, sob a direcção do Prof. Juvenal Esteves, chefiando a secção de Alergologia de Contacto e Dermatoses Profissionais. Em 1992 transita para o Hospital Garcia de Orta, em

Almada, como director do Serviço.

Desde o inicio dedicou particular interesse à área de Alergologia de Contacto e Dermatoses Ocupacionais, tendo promovido e fundado o Grupo Português de Estudo das Dermite de Contacto (GPEDC) do qual foi Secretário-geral de 1983 a 1993. Pelas mesmas razões foi durante 4 anos membro do “Board of Directors” da European Society of Contact Dermatitis (ESCD) e membro da European Environmental Contact Dermatitis Research Group de 1992 a 2008. Foi Presidente do IX Congresso da ESCD (Estoril, 2008).

Da sua longa bibliografia que abrange variados aspectos da patologia cutânea (Linfomas cutâneos, Retículo de Crosti, Hepatotoxicidade do metrotexato em doentes com psoríase, etc) destacam-se naturalmente os trabalhos sobre as dermites de contacto publicados em revistas ou como capítulos de livros de texto. São exemplos mais significativos: “Dermite de contacto pelo alho” (1977), “Contact allergy to hydrocortisone-17-butyrate (1979), “Allergic contact dermatitis to garlic (*Allium sativum* L). Identification of the allergens: the role of mono, di and trisulfides present in garlic. A compared man and animal (guinea-pig) study”(1983), “Thin layer chromatography search for Disperse Yellow 3 and Disperse orange 3 in 52 stockings and pantyhose”(1984), “Dermatitis por medicamentos de aplicación tópica” (Tratado de Dermatosis Profissionais, Eudema SA, Madrid, 1987), “Dermatitis de contacto por colorantes textiles”, (Dermatitis de Contacto, Barcelona, 1987), “Rubber” (Occupational Skin Diseases, Saunders, Philadelphia, 1990), “Hand eczema classification: a cross sectional, multicentre study of aetiology and

História da Dermatologia

morphology of hand eczema" (2009), *"Topical Drugs"* (Contact Dermatitis, Springer, 2011).

É membro da *"American Academy of Dermatology"*. Em reconhecimento da sua actividade e manifesto interesse pela *"European Academy of Dermatology and Venereology"* (EADV) foi Presidente do V Congresso (1996) e Presidente Honorário do XX Congresso (2011), ambos realizados em Lisboa.

Pertenceu à direcção do colégio da especialidade da Ordem dos Médicos. Desde sempre participou activamente na vida da SPDV, tendo sido seu Secretário-geral (4 anos), Vice-Presidente (4 anos) e Presidente de 2002 a 2006.

M. A. A. MARQUES GOMES 2006 - 2010



Manuel António de Azevedo Marques Gomes, nascido em 1948, é natural do Porto, tendo-se licenciado em Medicina, em 1973, pela Universidade de Lisboa. Após o ano de Prática Clínica e do Internato de Policlínica no Hospital de Sta Maria (Prof. Juvenal Esteves) e frequentou o Internato de Dermatologia no mesmo hospital (1976-79). No ano seguinte é nomeado Assistente de Dermatologia da Faculdade, sob a orientação do Prof. Norton Brandão. No período 1980-82 e 1985 estagiou na Clínica Dermatológica do Prof. J.Thivolet, Hospital Edouard-Herriot, em Lyon, no *"Laboratoire de Recherche Dermatologique et Immunologie"*, tendo

obtido o título de Assistente Estrangeiro Universidade Claude Bernard. Prestou provas de doutoramento na Universidade de Lisboa, em 1987, com a tese intitulada *"Antigénios de histocompatibilidade de classe II e interacções dermo-epidérmicas"*. Além de ter efectuado os concursos da carreira hospitalar, é nomeado, em 2003, regente da disciplina de Dermatologia, sucedendo a F. Guerra Rodrigo. Em Outubro de 2005 é nomeado Director da Clínica Dermatológica Universitária e no ano seguinte nomeado Professor Associado. Em Março de 2009, após as respectivas provas, adquire o título de Professor Associado com Agregação.

A sua actividade profissional desenrolou-se no Hospital de Sta Maria, tendo tido responsabilidades no ambulatório, nos laboratórios de imunopatologia cutânea e de micologia e na chefia do internamento. Na Faculdade foi responsável do ensino pós-graduado, de mestrados e de doutoramento e de orientação de projectos de investigação., além das actividades inerentes à regência da cadeira.

Na sua bibliografia destacam-se os trabalhos nas áreas da imunologia cutânea, publicados na literatura estrangeira e nacional, sobre a utilização de anticorpos anti-ceratina, a patologia cutânea por imunocomplexos, a imunopatologia do líquen plano, o tema da sua tese e os critérios de diagnóstico no lúpus eritematoso. De assinalar igualmente a investigação clínica baseada nas revisões de casuística (dermatomiosite, pênfigos, alterações hepáticas em doentes internados por psoríase pustulosa de Zumbusch,...).

Foi numerosa a participação activa em reuniões e congressos nacionais e estrangeiros (EADV, American Academy of Dermatology, ...) tendo tido responsabilidades na organização de alguns eventos, de vários cursos e simpósios sobre biologia da pele, DST, micologia e imunodermatologia. A sua participação na actividade da SPDV foi constante; editor dos *"Trabalhos da SPDV"* (1992-1996), delegado nas assembleias da *"International League of Dermatological Societies"* (1992 e 2007), Secretário-geral (1995-1996) e Presidente da Direcção de 2006 a 2010.

É membro da Société Française de Dermatologie, da North American Clinical Dermatologic Society, da European Society for Dermatological Research e da Société Francophone de Recherche Dermatologique.

Foi autor do *"Manual do policlínico de Dermatologia"* (ed. Ciba.Geigy Port., 1977), colaborador nos livros *"Dermatologia"* (J. Esteves, A. Poiares Baptista, F. Guerra Rodrigo, ed. F. C. Gulbenkian, 1980, 1992), *"Immunodermatology"* (ed. R. Caputo, CIC Edizione, Roma, 1987), *"Biologie de la peau"* (ed. J.

História da Dermatologia

Thivolet, Inserm, Paris, 1987), *"Dermatology in five continents"* (ed. E. Orfanos, Spring Verlag, Berlin, 1988), *"Micologia"* (ed. J. Esteves, J. Cabrita e G. Nobre, F. C. Gulbenkian, 1990), *"Semiologia Médica"* (ed. Duclas Soares, Lidel, Lisboa, 2007) e *"Dermatologia. Ficheiro Clínico e Terapêutico"* (F. Guerra Rodrigo, A. Mayer da Silva, P L Filipe, ed. Gulbenkian, 2010).

No final do ano de 2010, deu por finda a carreira universitária e hospitalar.

AMÉRICO M. C. FIGUEIREDO 2010 - ...



Nascido em S. Pedro de Alva (Penacova), em 1952, Américo Manuel da Costa Figueiredo licenciou-se em Medicina pela Universidade de Coimbra em 1977.

Realizado o internato hospitalar de dermatologia nos Hospitais da Universidade de Coimbra, obteve o título de especialista em 1988. No mesmo ano obteve a especialidade de Farmacologia Clínica pela Ordem dos Médicos. Em 1989 é nomeado assistente estagiário da faculdade; em 1995, efectua o doutoramento universitário com a tese sobre *"Fotosensibilidade aos anti-inflamatórios não esteróides – estudo fisiopatológico"*. É, desde 1997, regente da disciplina de Dermatologia da Faculdade de Medicina e Director do serviço hospitalar, sucedendo a Poiares Baptista. Desde 2009, é Professor Associado com Agregação.

Além das responsabilidades pedagógicas e hospitalares, tem dedicado particular interesse à farmacologia dermatológica tendo desempenhado diversas funções nesta área: Presidente da Comissão de Farmácia e Terapêutica dos HUC, membro da Comissão Nacional Hospitalar de Medicamentos, da Comissão Técnica de Medicamentos do INFARMED, da Direcção do Núcleo da Farmacovigilância do Centro, do Comité de Peritos da *"European Agency for evaluation of medical products"* em representação da Agência portuguesa.

A sua bibliografia é extensa e variada, muita dela publicada em revistas internacionais, reflectindo a actividade do serviço de que é responsável. Há a destacar os trabalhos sobre a patologia cutânea relacionada com a terapêutica medicamentosa, bem evidenciada na sua bibliografia, como o assunto da sua tese e da lição nas provas de agregação (*"Reacções adversas medicamentosas cutâneas - estado da arte"*), os testes epicutâneos, a fotosensibilidade, etc: - *"The importance of photopatch testing in patients with photosensitive drug reactions"* (Journal of EADV), *"Photosensitivity to lomefloxacin. A clinical and photobiological study"* (Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine), *"Cross reactions among oxycams in cutaneous adverse drug reactions"* (Contact Dermatitis), *"Epicutaneous patch test in hypersensitivity syndrome (DRESS)"* (Contact Dermatitis), etc. Também de assinalar os estudos clínicos, bioquímicos, celulares e imunológicos na psoríase, integrados em projectos de investigação na área da biomedicina, sendo como exemplos *"Circulating regulatory T cells (CD4+/CD25++) in patients with psoriasis"* (J. Invest. Dermatol), *"C-reactive protein in mild to severe psoriasis"* (Journal of EADV), *"Circulating levels of adiponectin, oxidized LDL and C-reactive protein in Portuguese patients with psoriasis vulgaris, according to body mass index, severity and duration of the disease"* (Journal of Dermatol. Science), *"Interleukin IL-22, IL-17, IL-23, IL-8, vascular endothelial growth factor and necrosis factor-alpha levels in patients with psoriasis before, during and after psoralen-ultraviolet A and narrowband ultraviolet B therapy"* (Brit.J. Dermatology).

É coordenador do *"Portuguese Acne Advisory Board"*, foi Secretário-geral do Grupo português de Psoríase (1998-2002, 2008-10) e do Grupo de Fotobiologia. É membro do "board" da *"European Academy of Dermatology and Venereology"* e ainda do seu Comité das Eleições e Nomeações (2007).

Desde o início da sua carreira sempre participou activamente na vida da SPDV; desde 2010 desempenha as funções de Presidente da Direcção.

AS DOENÇAS CUTÂNEAS NAS TERMAS DO LUSO (1856-1858)

CUTANEOUS DISEASES IN "TERMAS DO LUSO" (1856-1858)

A. Poiares Baptista

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

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

Recebido/ Received – Fevereiro/February 2012; Aceite/Accepted – Maio/May 2012

Por mero acaso tivemos a oportunidade de tomar conhecimento de um pequeno livro "Notícia dos Banhos de Luso – Apontamentos sobre a história, melhoramentos, e administração d'estes banhos", publicado em 1859, pela Imprensa da Universidade de Coimbra, redigido por António Augusto da Costa Simões. O seu autor é uma das figuras mais relevantes na história da Medicina portuguesa: como professor da Faculdade de Medicina, baseado nos ensinamentos obtidos em duas longas viagens de estudo aos principais centros médicos europeus, foi o introdutor do ensino médico experimental, renovador dos laboratórios das cadeiras básicas e das análises químicas, do ensino da fisiologia e da histologia, promotor da renovação das instalações do hospital universitário, etc. Foi também, embora por curtos anos, reitor da Universidade, presidente da Câmara Municipal (a ele se deve a implementação da água canalizada na cidade e a renovação dos actuais cemitérios) e membro parlamentar. Na realidade, podemos afirmar que viveu exclusivamente para a Faculdade, para a Universidade, para Coimbra e para a sua terra natal.

Natural da Mealhada (1819-1903), desde sempre se interessou pela região e naturalmente pelas águas do Luso, conhecidas de longa data como "Banhos", com virtudes terapêuticas, mas com instalações muito rudimentares. Graças à sua iniciativa, os "Banhos de Luso" foram transformados na instância termal hoje bem conhecida, inaugurada em Junho de 1856 e constituída então por um edifício próprio com 18 banheiras equipadas com água quente.

Na "Notícia" são publicadas as "estatísticas médicas" dos anos 1856, 1857 e 1858 referentes a um total de 5464 "banhistas". Numerosa é a patologia anotada,

nomeadamente as "molestias da pelle" o que despertou a nossa curiosidade. Conforme está expresso no relatório, "O autor da estatística médica do estabelecimento de Luso, seguiu a classificação do Ensaio Dermosographico do Sr. Bernardino António Gomes, na designação das molestias cutâneas; e, nas outras moléstias, adoptou a classificação do actual compêndio da pathologia interna da Universidade". Compilando os diagnósticos dermatológicos verificamos que estes são muito diversos. Estão mencionadas *papulas, fogagem, coceira, escamas, lepra, psoríase ou erupção psorica, ichtyose ou pelle de peixe, caspa, maculas, ephelides, borteoja, purpura ou tabardilho, erythema, erysipela chronica, bolhas, rupia, herpes, miliaria, pustulas, empigens, ozagre, tinha, sarna, elephantíase dos gregos, elephantíase dos árabes, ragadas anonimae ou psoríase palmaria, pityriase, carepa vermelha, morphea, sycose ou figos, tuberculos, sarabulhos ou gotarrozada*".

A nomenclatura mencionada é realmente a usada por Bernardino António Gomes no "Ensaio dermosographico" mas julgamos que a sua maioria são de expressão popular, pois estão escritos como sinónimos. Assim, temos como exemplos: a "fogagem", incluída na ordem "Papulae" é designada por "Lichen": "papulas rubras, pruriginosas, precedidas commumente de febre, d'ordinário em adultos, repetentes, e não contagiosas", havendo 8 variedades (fog. simples, fog dos cabelos, fog. circunscrita,...); o "ozagre", incluído na ordem "Pustulae", é a "crosta láctea" ou "porrigo larvalis" (Willan e Bateman) ou "teigne muqueuse" (Alibert); a "carepa vermelha", da ordem das "Esquamae" ou "enfermidades escamosas" é uma variedade da "pityriase": "malhas pruriginosas, de princípio vermelhas e ásperas, em breve furfuraceas e como alvacentas.

História da Dermatologia

Situação no corpo das pessoas idosas"; o "sarabulho ou gottarrozada" deve ser o actual acne juvenil, com as variedades de "gottarrozada simples ou espinhas carnaes" e de "gottarrozada ou sarabulhos steatomatosos"; a "rupia", incluída na ordem das "vesículas", é descrita como "vesículas amplas, achatadas, distantes, pouco inflamadas á roda da base, vagarosas em seu progresso, seguidas de úlceras saniosas, com crostas mui caducas e de mui prompta regeneração", havendo "rupias simples", "proeminentes" e "corrosivas"; na "morphea" está apenas indicada a "morphea branca" (esclerodermia em placas?) também designada por "vitiligo leuce, e alphas. Amat.Lusit."; o "tabardilho" é sinonimo de "purpura" : "manchas ordinariamente da cor e feição de mordeduras de pulga sem ponto central, não prominentes, nem sumidiças pela pressão (pintas), ás vezes muito maiores, de diversas feições e roxas (livores), dispersas por toda a pelle. Duração de 1 a 5 semanas, raras vezes maior", havendo as variedades "apyretico", "hemorrágico", "ortigoso", "senil", "contagioso" e "terção". É bem evidente que baseados nas descrições clínicas e nas designações, não nos permitem, na grande maioria dos casos, formular um diagnóstico actual.

Quanto à sua frequência há a destacar, nos 3 anos indicados, o grande numero de "herpes" e de "empingens", superior a todas as restantes doenças (em 1856, somaram 481 em 1057 banhistas), seguidas pela "fogagem", "coceira", "ephelides" e "elephantiase dos gregos", "rheumatismo articular chronico", "hemorrhoidas" e "úlceras". Verificamos assim que as doenças cutâneas eram as que mais motivavam os doentes a recorrer aos "banhos". Anotemos ainda que 304 pessoas tinham ido às termas para "tomar banhos com fins higienicos"...

Sobre o "resultado da moléstia depois dos banhos" estão assinalados, no conjunto, muito poucas curas, numerosas melhorias e mesmo estado, e grande número de "resultado desconhecido". No que respeita às dermatoses as melhorias predominam nas "fogagens", "coceira", "herpes" e "empingens".

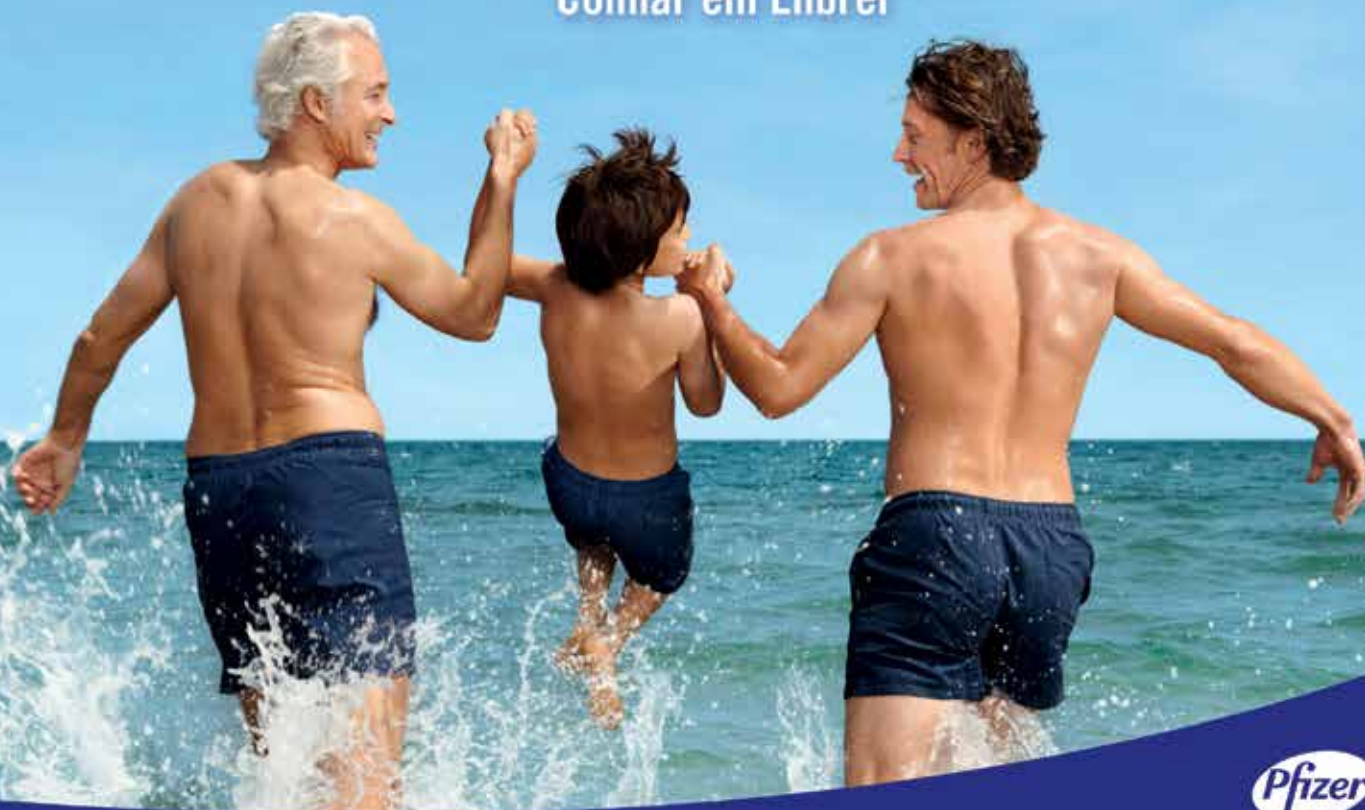
É muito curiosa também uma exposição, cujo teor julgamos muito fantasioso, apresentada ao Prof. Costa Simões, em 12 de Outubro de 1846, por "Agostinho Dias da Graça, aprovado em cirurgia e medicina

practica, membro correspondente da Sociedade de Sciencias Médicas de Lisboa, académico honorário da Real Academia de Sciencias de Cadiz". Nela está escrito: "1º - Há mais de vinte anos que eu tenho mandado para os banhos de Luso, doentes com moléstias de pelle, que tinham resistido a todos os remédios mais enérgicos que a arte tem recomendado; e foram dos dictos banhos perfeitamente curados, sem que até agora tenham recaído. 2º - Os mesmos elephantiacos, os leprosos, os boubaticos e os atacados já de morphea, sendo no principio d'estas moléstias, se curaram radicalmente com o uso dos dictos banhos; e estando já com úlceras, torpor e adormecimento de pés e mãos, e não podendo suster o calçado, nem mover os dedos das mãos, com o uso de repetidos banhos de Luso tem adquirido tantas melhoras, que a maior parte das chagas se têm curado, outras melhorado; desaparecendo o torpor, e a herpesparecendo a sensibilidade e o movimento; e talvez se tivessem também curado radicalmente, se naquelle logar houvesse um professor perito e zeloso, que desse aos doentes um methodo curativo e dieta competente, na forma dos estatutos que ousadamente tomo a liberdade de offerecer a V. S.ª; e então que gosto, que prazer, e que galardão não seria para V.S.ª e que dicta não seria para os portugueses, se nós tivéssemos a felicidade de termos em Portugal um remédio, que curasse os lázaros! Seríamos envejados pelos estrangeiros; e elles mesmo viriam aqui curar as suas moléstias, e trazer-nos os seus cabedaes." Na continuação, critica o funcionamento dos banhos e propõe-se enviar um regulamento mais pormenorizado que o Prof. Costa Simões informa não ter recebido "nem os trabalhos prometidos sobre o effeito das águas de Luso" embora acrescente, talvez ironicamente, que ainda não tinha "perdido a esperança de os obter, e que devem ser de importância por terem sido colhidos por um clínico hábil e durante uma observação de muitos annos".

Hoje, é sabido que as bem conhecidas e as bem equipadas Termas da Água do Luso tem particular indicação nas doenças renais, hipertensão arterial, afecções respiratórias crónicas e reumatismais. Os que padecem de "maleitas da pelle" deixaram de constituir a principal clientela e "os banhos com fins higienicos" deixaram de ser um motivo, a menos que consideremos o SPA termal como o seu moderno substituto...

Liberdade persistente com Enbrel^{® 1,2}

Iniciar com Enbrel[®]
Permanecer com Enbrel[®]
Confiar em Enbrel[®]



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



COMPOSIÇÃO 25 mg pó e solvente para solução injectável e 25 mg solução injectável em seringa pré-cheia contém 25 mg de etanercept. **25 mg/ml pó e solvente para solução injectável para uso pediátrico** contém 25 mg de etanercept, após reconstituição, a solução contém 25 mg/ml de etanercept e álcool

benzilico 9 mg/ml como conservante. **50 mg solução injectável em seringa pré-cheia e 50 mg solução injectável em caneta pré-cheia** contém 50 mg de etanercept. A actividade específica do etanercept é de $1,7 \times 10^6$ unidades/mg. **INDICAÇÕES 25 mg pó e solvente para solução injectável, 25 mg solução injectável em seringa pré-cheia, 50 mg solução injectável em**

seringa pré-cheia e 50 mg solução injectável em caneta pré-cheia: Artrite Reumatóide Em associação com o metotrexato está indicado no tratamento da artrite reumatóide activa moderada a grave, em adultos, quando a resposta a fármacos antirreumáticos modificadores da doença, incluindo o metotrexato (excepto se for contra-indicado), foi inadequada. Pode

ser administrado em monoterapia em caso de intolerância ao metotrexato ou quando o tratamento continuado com metotrexato for inadequado. Está também indicado no tratamento da artrite reumatóide grave, activa e progressiva em adultos não tratados previamente com metotrexato. Isolado ou em associação com o metotrexato demonstrou atrasar a taxa de progressão

das lesões das articulações, avaliadas por raio-X e melhorar a função física. **Artrite psoriática** Tratamento da artrite psoriática activa e progressiva em adultos quando a resposta ao tratamento prévio com fármacos antirreumáticos modificadores da doença foi inadequada. Demonstrou melhorar a função física em doentes com artrite psoriática e atrasar a taxa de progressão das lesões das articulações periféricas, avaliadas por raio-X, em doentes com sub tipos poliarticulares simétricos da doença **Espondilite anquilosante** Tratamento de adultos com espondilite anquilosante activa grave que tenham tido uma resposta inadequada à terapêutica convencional **Psoríase em placas** Tratamento de adultos com psoríase em placas moderada a grave refractária ou com contra indicação ou intolerância a outras terapêuticas sistémicas incluindo a ciclosporina, o metotrexato ou psoraleno e raios ultravioleta-A (PUVA) **25 mg pó e solvente para solução injectável, 25 mg solução injectável em seringa pré cheia, 25 mg/ml pó e solvente para solução injectável para uso pediátrico, 50 mg solução injectável em seringa pré cheia e 50 mg solução injectável em caneta pré-cheia:** **Psoríase em placas em pediatria** Tratamento da psoríase em placas grave crónica em crianças e adolescentes a partir dos 6 anos de idade que estão inadequadamente controladas, ou que são intolerantes, a outras terapêuticas sistémicas ou fototerapias. **25 mg pó e solvente para solução injectável, 25 mg/ml pó e solvente para solução injectável para uso pediátrico e 25 mg solução injectável em seringa pré cheia:** **Artrite idiopática juvenil poliarticular** Tratamento da artrite idiopática juvenil poliarticular activa em crianças e adolescentes a partir dos 2 anos de idade que tiveram uma resposta inadequada ou intolerância ao metotrexato. O Enbrel não foi estudado em crianças com menos de 2 anos **POSOLOGIA E MODO DE ADMINISTRAÇÃO** O tratamento deve ser iniciado e acompanhado por médicos especialistas com experiência no diagnóstico e tratamento da artrite reumatóide, artrite idiopática juvenil, artrite psoriática, espondilite anquilosante, psoríase em placas ou psoríase em placas em pediatria. Os doentes tratados com Enbrel devem receber o Cartão de Alerta do Doente. Está disponível nas dosagens de 25 e 50 mg. **Artrite reumatóide** 25 mg duas vezes por semana, em alternativa, a administração de 50 mg uma vez por semana demonstrou ser segura e eficaz **Artrite psoriática e espondilite anquilosante** 25 mg duas vezes por semana ou 50 mg uma vez por semana **Psoríase em placas** 25 mg duas vezes por semana ou 50 mg uma vez por semana, em alternativa pode utilizar-se uma dose de 50 mg duas vezes por semana até 12 semanas, seguida de uma dose de 25 mg duas vezes por semana ou 50 mg uma vez por semana, se necessário. O tratamento deverá manter-se até ser alcançada a remissão, até 24 semanas. Para alguns doentes adultos poderá ser apropriada a continuação da terapêutica para além das 24 semanas. O tratamento deve ser interrompido nos doentes que não apresentem resposta após 12 semanas. Se estiver indicado reiniciar o tratamento, devem ser seguidas as mesmas recomendações relativamente à duração do tratamento. A dose deverá ser de 25 mg duas vezes por semana ou 50 mg uma vez por semana **Populações especiais Compromisso renal e hepático e idosos (≥ 65 anos)** Não é necessário ajuste posológico **População pediátrica População pediátrica Artrite idiopática juvenil poliarticular (idade ≥ 2 anos)** 0,4 mg/kg (até 25 mg por dose, no máximo) após reconstituição de Enbrel em 1 ml de solvente, administrados 2 vezes por semana, por injeção por via subcutânea, com um intervalo de 3-4 dias entre as doses. Deve ser considerada a descontinuação do tratamento nos doentes que não mostram resposta após 4 meses. Não foram realizados ensaios clínicos formais em crianças com 2 a 3 anos de idade. No entanto, dados de segurança limitados de registo de doentes, sugerem que o perfil de segurança em crianças de 2 a 3 anos de idade, com a dose semanal de 0,8 mg/kg por via subcutânea, é semelhante ao observado nos adultos e crianças com idade igual ou superior a 4 anos Geralmente não é aplicável a sua utilização em crianças com idades inferior a 2 anos na indicação artrite idiopática juvenil poliarticular. **Psoríase em placas em pediatria (idade ≥ 6 anos)** 0,8 mg/kg (até 50 mg por dose, no máximo) uma vez por semana até 24 semanas. O tratamento deve ser interrompido nos doentes que não apresentem resposta após 12 semanas. Se estiver indicado reiniciar o tratamento, devem ser seguidas as recomendações anteriores relativamente à duração do tratamento. A dose deverá ser de 0,8 mg/kg (até 50 mg por dose, no máximo) uma vez por semana. Geralmente não é aplicável a utilização em crianças com idades inferior a 6 anos na indicação psoríase em placas. É administrado por injeção subcutânea **CONTRA-INDICAÇÕES** Hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer um dos excipientes. Septicemia ou risco de septicemia. O tratamento não deve ser iniciado em doentes com infeções activas, incluindo infeções crónicas ou localizadas **25 mg/ml para uso pediátrico:** não deve ser administrado a bebés prematuros ou recém-nascidos uma vez que o solvente contém álcool benzílico. **EFEITOS INDESEJÁVEIS** Infeções (incluindo infeções do tracto respiratório superior, bronquite, cistite e infeções cutâneas), infeções graves (incluindo pneumonia, celulite, artrite séptica e septicemia), tuberculose, infeções oportunistas (incluindo infeções invasivas por fungos, protozoários, bactérias e micobactérias atípicas), cancro da pele não-melanoma, linfoma, melanoma, leucemia, carcinoma de células de Merkel, trombocitopenia, anemia, leucopenia, neutropenia, pancitopenia, anemia aplástica, reacções alérgicas, formação de auto-anticorpos, vasculite

sistémica (incluindo vasculite positiva para anticorpos citoplásmicos anti-neutrofílicos), reacções alérgicas/anafilácticas graves (incluindo angioedema e broncospasma), sarcoidose, síndrome de activação dos macrófagos, vasculite positiva para anticorpos citoplásmicos anti-neutrofílicos, convulsões, casos de desmielinização do SNC que sugerem esclerose múltipla ou desmielinização localizada tal como nevrite óptica e mielite transversal, acontecimentos desmielinizantes periféricos, incluindo síndrome de Guillain-Barré, polineuropatia desmielinizante inflamatória crónica, polineuropatia desmielinizante, e neuropatia motora multifocal, uveíte, agravamento da insuficiência cardíaca congestiva, doença pulmonar intersticial (incluindo pneumonite e fibrose pulmonar), enzimas hepáticas elevadas, hepatite auto-imune, prurido, angioedema, urticária, erupção cutânea, erupção de tipo psoriático, psoríase (incluindo novo aparecimento ou agravamento e pustular, principalmente palmar e plantar), vasculite cutânea (incluindo vasculite leucocitoclástica), síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, necrólise epidérmica tóxica, lúpus eritematoso cutâneo subagudo, lúpus eritematoso discóide, síndrome tipo lúpus, reacções no local de injeção (incluindo hemorragia, equimose, eritema, prurido, dor e edema), febre **Em doentes pediátricos com psoríase em placas** Os acontecimentos adversos notificados foram semelhantes aos observados em estudos anteriores realizados em adultos com psoríase em placas e com artrite idiopática juvenil. Foram notificados casos, pós-comercialização de doença inflamatória do intestino em doentes com AIJ em tratamento com Enbrel, incluindo um número muito reduzido de casos indicativos do reaparecimento da reacção adversa após o recomeço da terapêutica.

DATA DA REVISÃO 11/2011

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

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

Laboratórios Pfizer Lda.

Lagoas Park - Edifício 10 - 2740-271 Porto Salvo

NIPC 500 162 166 - CRC Cascais nº16.685

Capital Social: € 78.645.850,00



ALERGIA A FÁRMACOS COM MANIFESTAÇÕES CUTÂNEAS - ABORDAGEM DIAGNÓSTICA

João Antunes¹, Susana Brás², Sara Prates³, Cristina Amaro⁴, Paula Leiria-Pinto⁵

¹Interno de Imunoalergologia/Resident Immunoallergy, Serviço de Imunoalergologia/Department of Immunoallergy, Hospital de Dona Estefânia - Centro Hospitalar de Lisboa Central

²Interna de Dermatologia e Venereologia/Resident Dermatology and Venereology, Serviço de Dermatologia e Venereologia/Department of Dermatology and Venereology, Hospital de Curry Cabral - Centro Hospitalar de Lisboa Central

³Assistente Hospitalar de Imunoalergologia/Consultant Immunoallergy, Serviço de Imunoalergologia/Department of Immunoallergy, Hospital de Dona Estefânia - Centro Hospitalar de Lisboa Central

⁴Assistente Hospitalar de Dermatologia e Venereologia/Consultant Dermatology and Venereology, Serviço de Dermatologia e Venereologia/Department of Dermatology and Venereology, Hospital de Curry Cabral - Centro Hospitalar de Lisboa Central

⁵Directora do Serviço de Imunoalergologia/Head of the Department of Immunoallergy, Hospital de Dona Estefânia - Centro Hospitalar de Lisboa Central

RESUMO – As reacções adversas a fármacos (RAF) representam um problema frequente na prática clínica. A alergia a fármacos resulta de mecanismos de hipersensibilidade imunológica e representa 6-10% do total de RAF. Clinicamente, as reacções alérgicas a fármacos podem ser classificadas como imediatas (tipo I) ou não-imediatas (com manifestações clínicas diversas e associadas sobretudo a reacções de tipo IV). Neste artigo são abordados aspectos gerais, nomeadamente os mecanismos imunopatogénicos implicados na alergia a fármacos e reactividade cruzada mas também as manifestações cutâneas mais relevantes, nomeadamente exantemas máculo-papulares, eritema fixo a fármacos (EFF), pustulose exantemática aguda generalizada (PEAG), síndrome de hipersensibilidade a fármacos (DRESS – *drug rash with eosinophilia and systemic symptoms*), síndrome de Stevens-Johnson/necrólise epidérmica tóxica (SSJ/NET). O papel dos testes cutâneos (epicutâneos ou intradérmicos de leitura tardia) na abordagem de reacções não-imediatas é também revisto. Os beta-lactâmicos (BL) são o grupo farmacológico mais frequentemente envolvido em reacções de hipersensibilidade imunológica e que mais dificuldades coloca na prática clínica diária, nomeadamente devido aos riscos de reactividade cruzada, pelo que é analisado em maior detalhe ao longo da revisão. A indução de tolerância a fármacos poderá ser considerada em casos seleccionados, sobretudo quando na ausência de alternativas terapêuticas igualmente eficazes ou seguras.

PALAVRAS-CHAVE – Hipersensibilidade a fármacos; Beta-Lactâmicos; Reactividade cruzada; Testes cutâneos.

DRUG ALLERGY WITH CUTANEOUS MANIFESTATIONS - DIAGNOSTIC APPROACH

ABSTRACT – Adverse drug reactions constitute a major health problem in clinical practice. Drug allergy is defined as an immunologically mediated hypersensitivity reaction and represents 6-10% of all adverse drug reactions. Clinically, drug-induced allergic reactions can be classified as immediate (type I) and non-immediate (heterogeneous clinical manifestations, mostly related to type IV reactions). Several issues are considered in this revision, particularly immunopathologic mechanisms, cross-reactivity and the most relevant cutaneous reactions (maculopapular exanthema, fixed drug eruption, acute generalized exanthematic pustulosis, drug hypersensitivity syndrome, also referred as drug rash with eosinophilia and systemic symptoms – DRESS, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis). The role of skin tests (epicutaneous or intradermal with late reading) in the diagnostic approach of non-immediate reactions is also analysed. The most important causes of hypersensitivity reactions are antibiotics, particularly beta-lactams. This group poses significant diagnostic and management difficulties and deserves, therefore, a

Educação Médica Contínua

more thorough attention, with particular attention to cross-reactivity patterns. Induction of drug tolerance should be considered in selected cases, especially when no safe or effective drug alternatives are available.

KEY-WORDS – Drug hypersensitivity; Beta-Lactams; Cross reactions; Skin Tests.

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 – Junho/June 2012; Aceite/Accepted – Julho/July 2012.

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

Correspondência:

Dr. João Antunes

Serviço de Imunoalergologia

Hospital de Dona Estefânia

Centro Hospitalar de Lisboa Central

Rua Jacinta Marto

1169-045 Lisboa

Tel.: + 351 213126666

Fax: +351 213126667

INTRODUÇÃO

As reacções adversas a fármacos (RAF) representam um problema frequente na prática clínica, atingindo 10 a 20% dos doentes internados e 7% da população geral, e constituem uma importante causa de mortalidade intra-hospitalar¹.

As RAF podem ser classificadas em reacções do tipo A, (“augmented”) previsíveis, comuns (80%), dependentes de dose e relacionadas com os mecanismos de acção dos fármacos e reacções do tipo B (“bizarre”), imprevisíveis, mais raras (20%), independentes de dose e geralmente sem relação com a acção farmacológica. As reacções do tipo A subdividem-se em efeitos secundários do fármaco, quadros de toxicidade e interacções farmacológicas; as reacções do tipo B englobam fenómenos de intolerância (resposta alterada com doses terapêuticas ou subterapêuticas, sem alterações do metabolismo, excreção ou biodisponibilidade do fármaco, ie. *tinitus* induzido pela aspirina), reacções de idiosincrasia (não explicadas pelos princípios farmacológicos e geralmente associadas a erros do metabolismo, excreção ou biodisponibilidade do fármaco, ie. anemia hemolítica induzida pela primaquina

em doentes com défice de glucose-6-fosfato desidrogenase), reacções pseudoalérgicas (com estimulação directa e consequente desgranulação de mastócitos e basófilos, sem reconhecimento imunológico prévio, ie. opióides, vancomicina, colóides ou contrastes radiológicos) e reacções alérgicas. A alergia a fármacos resulta de mecanismos de hipersensibilidade imunológica e representa 6-10% do total de RAF²⁻⁴.

REACÇÕES DE HIPERSENSIBILIDADE MEDIADAS PELO SISTEMA IMUNE (TABELA 1)

Apesar do reconhecido envolvimento imunológico, permanecem ainda por esclarecer diversos fenómenos implicados na respectiva imunopatogénese.

De acordo com a classificação de Gell e Coombs, as reacções de hipersensibilidade a fármacos podem ser classificadas em diferentes tipos, segundo os mecanismos fisiopatológicos envolvidos^{2,5}.

Foi proposta recentemente a subdivisão das reacções de hipersensibilidade de tipo IV em 4 grupos, em função do padrão de citocinas e células efectoras envolvidas^{2,5-7}:

Educação Médica Contínua

Tabela 1 - Reacções de hipersensibilidade a fármacos – Mecanismos imunopatogénicos.

HIPERSENSIBILIDADE	MECANISMO	PADRÃO CLÍNICO	FÁRMACOS IMPLICADOS	TESTES CUTÂNEOS
Tipo I	IgE-mediado (reacção imediata)	Urticária*, angioedema*, anafilaxia* (mortalidade 1-2%)	Beta-lactâmicos, citostáticos (ie. carboplatina ou cisplatina), fármacos perioperatórios	TCP, TID
Tipo II	Mediado por IgG1, IgG3 e raramente IgM dirigidos contra estruturas da membrana celular ou com capacidade de activação de complemento à superfície celular	Anemia hemolítica, trombocitopenia e granulocitopenia	Penicilina, quinino, sulfonamidas	Sem indicação (Hemograma completo e teste de Coombs)
		Pênfigo induzido por fármacos	Captopril, penicilamina	Sem indicação (biópsia cutânea)
		Penfigóide bolhoso induzido por fármacos	iECA, furosemida, penicilina e sulfasalazina	Sem indicação (biópsia cutânea)
Tipo III	Produção de imunocomplexos (fenómeno comum em qualquer tratamento farmacológico e assintomático na maioria dos doentes) que se depositam quando em excesso	Doença do soro (urticária, febre, EMP sobretudo das mãos e pés, linfadenopatia, artralgias e edemas periféricos após 1-3 semanas de tratamento)	Penicilina, infliximab, timoglobulina	Sem indicação (consumo de C3 e C4)
		Vasculite de hipersensibilidade	Antibióticos, AINE e diuréticos	Sem indicação (anemia, hematuria, proteinúria, ANCA, biópsia cutânea)
Tipo IV	Mediado por células T específicas de fármaco (reacções não-imediatas)	Dermatite de contacto alérgica, EMP, EFF, PEAG, DRESS, SSJ/NET	Vários (ver Tabela 2)	TID leitura tardia, TE (ver Tabela 2)
Outros tipos	Mecanismos imunológicos mal esclarecidos	Dermatoses liquenóides induzidas por fármacos	iECA, furosemida, inibidores da bomba de prótons, AINE e imatinib	Sem indicação
		Eritrodisestesia palmo-plantar (síndrome mão-pé)	Citostáticos (ie. doxorubicina)	Sem indicação
		LES induzido por fármacos (artralgias, mialgias, febre, perda ponderal, fotossensibilidade, púrpura ou eritema nodoso, após anos de tratamento)	Procainamida, hidralazina, isoniazida, metildopa, minociclina e clorpromazina	Sem indicação (consumo de C3 e C4; anti-ADN de dupla cadeia; anti-histonas >90%)
		LE cutâneo induzido por fármacos (eritema, fotossensibilidade e placas descamativas, após 4-8 semanas de tratamento)	Hidroclorotiazida, BCC, iECA e antifúngicos	Sem indicação (anticorpos anti-Ro/SSA e anti-La/SSB; anti-histonas <25%)
		Doença granulomatosa induzida por fármacos	Macrólidos, propiltiouracilo, acetaminofeno e antagonistas dos receptores dos leucotrienos	Sem indicação (ANCA)

*Estas reacções podem ser não-IgE-mediadas (ie. doença do soro) ou não imunológicas (ie. associadas a AINES ou fármacos histamino-libertadores, como opióides ou relaxantes musculares). AINE, anti-inflamatórios não-esteróides; ANCA, anticorpos anti-citoplasma de neutrófilo; BCC, bloqueadores dos canais de cálcio; DRESS, síndrome de rash cutâneo com eosinofilia e sintomas sistémicos; EFF, eritema fixo a fármacos; EMP, exantemas máculo-papulares; iECA, inibidores da enzima de conversão da angiotensina; PEAG, pustulose exantemática aguda generalizada; SRIFE (Symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema), exantema flexural e intertriginoso simétrico associado a fármacos; SSJ/NET, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica; TCP, testes cutâneos por picada; TE, testes epicutâneos; TID, testes intradérmicos.

Educação Médica Contínua

1. IVa: monócitos e IFN-gama, sendo o eczema a manifestação clínica mais comum;
2. IVb: eosinófilos e citocinas Th2, em doentes com exantemas máculo-papulares (EMP), síndrome de hipersensibilidade a fármacos (também designado por *drug rash with eosinophilia and systemic symptoms* – DRESS), e síndrome de Stevens-Johnson/necrólise epidérmica tóxica (SSJ/NET);
3. IVc: células T CD4+ ou CD8+, com apoptose de queratinócitos mais ou menos extensa, nomeadamente em EMP ou SSJ/NET;
4. IVd: neutrófilos e IL-8, em doentes com pustulose exantemática aguda generalizada (PEAG).

Alguns autores adoptam a designação de síndromes mistos para reacções com envolvimento de múltiplos mecanismos imunopatológicos, tais como vasculites de hipersensibilidade, lúpus eritematoso (sistémico ou cutâneo) induzido por fármacos ou doença granulomatosa induzida por fármacos^{2,7}.

Clinicamente, as reacções alérgicas a fármacos podem ser classificadas como^{2,7-10}:

1. Reacções imediatas: até 1 hora após exposição ao fármaco, sobretudo em doentes com urticária/angioedema e/ou anafilaxia, e associado a reacções de hipersensibilidade de tipo I;
2. Reacções não-imediatas: com início mais de 1 hora após exposição ao fármaco, com manifestações clínicas diversas e associado a reacções de hipersensibilidade de tipo IV sobretudo); estas incluem reacções aceleradas (entre 1 a 72 horas) ou tardias (após as 72 horas).

MECANISMOS DE ACTIVAÇÃO DO SISTEMA IMUNE

São propostos múltiplos mecanismos moleculares de activação do sistema imunitário por acção de fármacos, nomeadamente o reconhecimento antigénico¹¹. Este é o processo implicado nas reacções alérgicas e pode resultar do processamento por células apresentadoras de antígeno (*antigen-presenting cells* – APC) e consequente apresentação a células T (fármacos de elevado peso molecular, ie. biológicos) ou requerer, primeiramente, a ligação covalente com proteínas transportadoras para posterior processamento do complexo fármaco-hapteno pelas APC^{12,13}. Este modelo aplica-se à maioria dos fármacos (haptenos, moléculas de baixo peso molecular capazes de induzir resposta imunológica apenas quando ligadas a proteínas de maiores dimensões) e pode implicar o metabolismo prévio do

pró-hapteno e sua conversão numa molécula mais reactiva, para posterior ligação à proteína de transporte. Noutros casos verifica-se activação directa de vias de transdução de sinal por activação de receptores (ie. imiquimod via activação de TLR-7)¹¹.

Mais recentemente foi documentado um outro mecanismo, de interacção farmacológica com receptores imunes (conceito p-i), baseado na ligação não-covalente do fármaco ao receptor de células T, permitindo a estimulação directa de células T memória ou efectoras sem processamento por APC ou sensibilização prévia^{14,15}. Apesar do conceito de hapteno ser o paradigma explicativo mais comum na alergia a fármacos, nenhum modelo consegue explicar isoladamente a totalidade das reacções.

REACTIVIDADE CRUZADA

A existência de reactividade cruzada (RC) entre moléculas distintas resulta da presença de determinantes antigénicos comuns entre fármacos do mesmo grupo, justificando assim a ocorrência de reacções de hipersensibilidade imunológica com várias moléculas dentro do mesmo grupo farmacológico, independentemente de exposição prévia.

Os beta-lactâmicos (BL) são o grupo mais estudado, mais frequentemente envolvido em reacções de hipersensibilidade imunológica e que mais dificuldades coloca na prática clínica diária, merecendo por isso particular destaque^{16,17}. A amoxicilina é actualmente o BL mais reportado (reacções tardias em 5-10% dos doentes), o que poderá ser explicado, segundo alguns autores, pela evolução dos padrões de prescrição¹⁸.

Os BL podem ser classificados em diferentes grupos, em função da respectiva estrutura molecular e têm em comum o anel BL e adicionalmente outro anel (tiazolidina ou di-hidrotiazina) e cadeias laterais específicas de cada fármaco:

1. Penicilinas (naturais, ie. penicilina C ou V e semi-sintéticas, ie. amoxicilina, ampicilina ou flucloxacilina): possuem estrutura bicíclica (ie. anel BL e anel de tiazolidina) e cadeias laterais;
2. Cefalosporinas (de 1ª, 2ª ou 3ª geração): apresentam, em vez de tiazolidina, um anel de di-hidrotiazina e 2 cadeias laterais (R1 e R2);
3. Carbapenemos: com anel BL e anel di-hidropirrólico, com substituição do átomo de enxofre por carbono;
4. Monobactams: constituídos por anel BL monocíclico, sem cadeia lateral.

Educação Médica Contínua

A resposta imunológica pode ser desencadeada contra o anel BL ou contra determinantes antigénicos formados a partir dos anéis de tiazolidina / di-hidrotiazina ou das cadeias laterais. Assim, fenómenos de RC entre BL poderão resultar de anticorpos dirigidos contra o próprio anel BL (implicando a evicção de todos os fármacos BL), ou contra outros epitopos estruturais^{2,8} (Fig. 1).

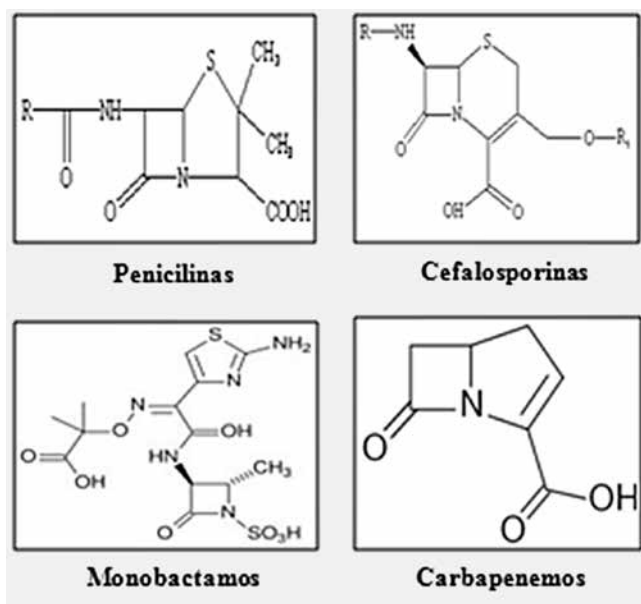


Fig 1 - Estrutura molecular de beta-lactâmicos.

Atendendo às semelhanças estruturais apresentadas, admite-se a existência de RC dentro do grupo das penicilinas. No entanto, há casos descritos de alergia selectiva a amoxicilina ou ampicilina, com tolerância a outras penicilinas¹⁹⁻²¹. Este fenómeno resulta da sensibilização contra as cadeias laterais e não contra o anel BL. Assim, doentes com alergia selectiva a amoxicilina deverão evitar cefalosporinas com cadeias laterais idênticas (cefadroxil, com RC em 12-38% dos doentes com alergia selectiva a amoxicilina, cefprozil e cefatrizina), e da mesma forma com ampicilina e cefaclor, cefalexina e cefradina^{22,23}.

A frequência de reacções alérgicas com cefalosporinas é cerca de 10 vezes inferior à penicilina e parecem resultar maioritariamente de reacções contra as cadeias laterais^{24,25}.

O anel BL das penicilinas é instável em condições fisiológicas, sendo rapidamente modificado por abertura espontânea. Formam-se assim haptenos que

estabelecem ligações covalentes com grupos amina de outras proteínas, originando o determinante *major* da penicilina: benzipeniciloil. Neste processo, o anel de tiazolidina é geralmente preservado^{8,26}. Por oposição, as cefalosporinas sofrem rápida fragmentação dos anéis BL e de di-hidrotiazina, originando compostos instáveis, incapazes de funcionar como haptenos^{27,28}. Baseado nas diferenças moleculares e metabolismo, a RC entre penicilinas e cefalosporinas associada ao anel BL é considerada mínima²⁹.

Admite-se, no entanto, risco de RC entre penicilinas e cefalosporinas, sobretudo de 1^a e 2^a geração, em cerca de 2% dos casos, havendo mesmo casos de anafilaxia reportados²⁷⁻³⁰⁻³². A RC entre cefalosporinas ou entre cefalosporinas e penicilinas resulta sobretudo de homologia das cadeias laterais (e não do anel BL)²⁹. Os monobactams são considerados menos imunogénicos do que penicilinas ou cefalosporinas e não foi documentada RC entre penicilina e aztreonamo ou cefalosporinas e aztreonamo, à excepção da ceftazidima (cadeia lateral comum)^{33,34}. Os carbapenems são também considerados seguros em doentes com alergia a penicilina³⁵.

Relativamente a fenómenos de RC em reacções não-imediatas com BL, os dados são escassos e pouco esclarecedores. Segundo alguns autores, as cadeias laterais parecem assumir particular relevo nas reacções mediadas por células T e a RC entre cefalosporinas e penicilinas é rara³⁶.

Relativamente ao co-trimoxazol, cerca de 3% dos doentes manifestarão reacções de hipersensibilidade mas sem RC com outras sulfonamidas, nomeadamente fármacos não-antibióticos³⁷. A frequência de reacções imediatas com quinolonas é de 0.4-2.0% mas o grau de RC entre quinolonas de 1^a, 2^a, 3^a ou 4^a geração é alto, recomendando-se a evicção de todo o grupo³⁸⁻⁴⁰. No caso dos macrólidos, a alergia é estimada em 0.4-3.0% dos doentes e é geralmente selectiva, com baixa RC dentro do grupo⁴¹.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As reacções adversas a fármacos podem assumir manifestações clínicas diversas, de espectro amplo e heterogéneo e gravidade variável. Os diagnósticos diferenciais são múltiplos e a abordagem destes doentes requer por isso um elevado índice de suspeição.

Na abordagem diagnóstica destes doentes, é fundamental reconhecer o espectro de manifestações clínicas possíveis, os padrões de reacção mais característicos

Educação Médica Contínua

para cada fármaco, sobretudo nos grupos mais frequentemente implicados, conhecer os mecanismos fisiopatológicos e as indicações e limitações dos meios de diagnóstico disponíveis.

A maioria das reacções adversas a fármacos de etiologia alérgica tem envolvimento cutâneo. Este facto poderá dever-se ao elevado número de células dendríticas e células T de memória na pele, mas também às concentrações elevadas que os fármacos atingem na pele 30-45 minutos após ingestão ou por se tratar de um órgão de avaliação clínica mais acessível (nesta perspectiva, poderão ocorrer alterações de outros órgãos, nomeadamente hepáticas ou renais, transitórias e ligeiras que poderão ser subdiagnosticadas)^{42,43}.

A caracterização correcta das lesões é, por isso, fundamental para o diagnóstico e decisão terapêutica. São vários os padrões de envolvimento cutâneo, nomeadamente urticária, angioedema, EMP, eritema fixo a fármacos (EFF), PEAG, *symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema* (SDRIFE), ou reacções mais graves, como DRESS ou SSJ/NET^{44,45}. Além destas reacções, são também descritas reacções

fotoalérgicas, dermatoses liquenóides induzidas por fármacos (nomeadamente inibidores da enzima de conversão da angiotensina, furosemida, inibidores da bomba de prótons, AINE e imatinib), a eritrodisestesia palmo-plantar (síndrome mão-pé, caracterizado por edema e eritema palmo-plantar, por vezes com formação de bolhas, úlceras e necrose, geralmente 2 a 12 dias após terapêutica com citostáticos, ie. doxorubicina), quadros de pênfigo vulgar ou penfigóide bolhoso induzidos por fármacos, vasculites de hipersensibilidade, lúpus eritematoso (sistémico ou cutâneo) induzido por fármacos, pseudolinfoma induzido por fármacos (curso indolente, com início após meses de terapêutica com anti-epiléticos, neurolépticos, iECA, beta-bloqueantes, sem febre ou outros sintomas sistémicos)^{44,46} (Tabela 2).

Os fármacos mais frequentemente implicados em reacções alérgicas cutâneas em doentes internados são amoxicilina (5.1%), co-trimoxazol (3.4%), amplicilina (3.3%), sangue e derivados (2.2%), cefalosporinas (2.1%); eritromicina (2.0%) e penicilina G (1.8%)⁴⁷.

Os EMP representam a reacção cutânea mais comum e correspondem a 31-95% de todas as reacções

Tabela 1 - Exemplos de reacções de hipersensibilidade a fármacos não-imediatas.

REACÇÃO	MECANISMO	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	FÁRMACOS IMPLICADOS
Exantema máculo-papular	Reacção de tipo IVb ou c	Início nas primeiras 1 a 2 semanas; descamação 2 a 10 dias após interrupção do fármaco; bom prognóstico	Alopurinol, aminopenicilinas, cefalosporinas, trimetoprim, antiepiléticos e AINE
Eritema fixo a fármacos	Células T CD8+ intraepiteliais	Início meses a anos após início do tratamento com exacerbação 2h após toma do fármaco; lesão única nas extremidades (placa eritematosa-lívida, por vezes bolha central), lábios e genitais; recorrência na mesma localização em exposições subsequentes	Sulfonamidas, tetraciclina, pirazolonas, carbamazepina, AINE
Pustulose exantemática aguda generalizada	Reacção de tipo IVd	Início 48h; febre e pústulas estéreis sobretudo nas pregas; neutrofilia e eosinofilia (1/3 dos casos)	Aminopenicilinas e cefalosporinas, antifúngicos, AAS, alopurinol e BCC
Síndrome de DRESS	Reacção de tipo IVb	Início nas primeiras 12 semanas; febre, linfadenopatia, hepatite aguda (50%), pancreatite, colite, doença intersticial pulmonar, envolvimento renal com nefrite (10%), enantema raro; eosinofilia (90%); mortalidade 10%	Antiepiléticos (raro com ácido valpróico), cotrimoxazol, minociclina, AINE, hidroclorotiazida, nevirapina, alopurinol, dapsona
Síndrome de Stevens-Johnson / Necrólise epidérmica tóxica	Reacção de tipo IVc	Início nas primeiras 4-8 semanas; fase prodrómica com sintomas inespecíficos (febre, toxicidade sistémica); fase aguda com bolhas, descolamento cutâneo (sinal de Nikolski), necrose epidérmica generalizada (>30% da superfície corporal na NET ou < 10% no SSJ) e erosões da mucosa, leucopénia e linfopénia; fase de recuperação (1-3 semanas); mortalidade elevada (SSJ<NET)	Sulfonamidas (1/3 dos casos em adultos), antiepiléticos, alopurinol, nevirapina e AINE (nomeadamente os derivados da pirazolona ou oxicam, com semi-vidas mais longas – maior risco no início do tratamento)

AAS, aspirina; iECA, inibidores da enzima de conversão da angiotensina; AINE, anti-inflamatórios não-esteróides; BCC, bloqueadores dos canais de cálcio.

Educação Médica Contínua

cutâneas induzidas por fármacos, ocorrendo em 2-8% dos doentes internados^{48,49}. Fazem diagnóstico diferencial com exantemas virais, sobretudo na criança (EBV, CMV, parvovírus B19, enterovírus, adenovírus, HHV-6, rubéola ou sarampo), infecção por HIV ou sífilis secundária, no adulto⁵⁰.

Existem porém manifestações mais raras que importa também referir. O aparecimento de pústulas enquadra-se geralmente em casos de acne associados a corticóides, androgénios, lítio, fenitoína, isoniazida e sirolimus. Os quadros de PEAG cursam também com aparecimento de pústulas, em maior extensão e apresentam prevalência idêntica a SSJ/NET (ver Tabela 2)^{51,52}.

Ao contrário das restantes reacções de hipersensibilidade a fármacos, o SDRIFE é mais frequente no sexo masculino. Caracteriza-se por eritema bem delimitado da região glútea/perineal e/ou eritema em V da região glútea/perigenital com envolvimento de pelo menos mais uma região intertriginosa ou prega flexural⁵³. Este padrão específico foi no passado designado como síndrome do babuíno e a nova nomenclatura permite distingui-lo de reacções de dermatite de contacto alérgica. Cursa geralmente sem sintomas sistémicos, pode evoluir com descamação e os fármacos mais frequentemente implicados são aminopenicilinas.

Os quadros de SSJ/NET constituem as formas mais graves de hipersensibilidade a fármacos. São actualmente consideradas entidades nosológicas próximas, com um espectro de gravidade crescente, mortalidade que varia entre 1-5% e 25-70% e incidência anual de 6 e 2 casos por milhão de indivíduos, respectivamente⁵⁴.

As lesões podem por vezes suscitar dificuldades diagnósticas com outras entidades, como síndrome da pele escaldada por exotoxina estafilocócica (caracteristicamente sem queixas álgicas ou enantema) ou síndrome de choque tóxico causado por *Staphylococcus aureus* (com descamação sobretudo palmo-plantar, febre e rápida evolução para choque).

Além dos fármacos indicados na tabela 2, há também casos descritos de SSJ/NET induzidos por BL ou mesmo por diferentes antibióticos em associação⁵⁵. Em cerca de 6% dos casos não há envolvimento de fármacos, admitindo-se nestes casos provável etiologia infecciosa⁵⁶. Os mecanismos etiopatogénicos que conduzem a apoptose de queratinócitos são ainda mal definidos mas parecem envolver processos imunológicos e metabólicos, em particular erros nas vias de detoxificação de xenobióticos, com acumulação de metabolitos imunogénicos ou com efeito citotóxico directo⁵⁷.

PAPEL DOS TESTES CUTÂNEOS NO DIAGNÓSTICO DA ALERGIA A FÁRMACOS

A anamnese deve incluir o início, evolução e duração dos sintomas e relação temporal com a administração dos fármacos, lista exhaustiva dos fármacos utilizados pelo doente (incluindo auto-medicação), dosagem, posologia e duração dos tratamentos, exposições prévias aos vários fármacos e eventuais reacções passadas.

Apesar do papel essencial da história clínica na abordagem diagnóstica, no âmbito da alergia a fármacos são reconhecidas as suas limitações, tanto pelo número de falsos negativos, como de falsos positivos – cerca de 1/3 dos casos com diagnóstico final positivo apresentam sintomas vagos e pouco consistentes e cerca de 94% dos doentes com história clínica sugestiva têm resultados negativos na avaliação diagnóstica⁵⁸⁻⁶⁰.

Desta forma, os testes cutâneos assumem uma importância central na confirmação etiológica, permitindo demonstrar a sensibilização a fármacos, devendo ser solicitados sempre em função do contexto clínico e não como método de rastreio indiscriminado^{61,62}.

Os testes cutâneos são fidedignos para os seguintes fármacos: penicilina, relaxantes musculares e carboplatina⁶³⁻⁶⁶. Para os restantes são frequentemente desconhecidos os metabolitos intermediários reactivos (imunogénicos), tornando mais complexa a interpretação dos resultados^{2,7}.

A selecção do tipo de testes cutâneos é determinada pelo mecanismo imunopatológico subjacente à reacção adversa em causa. Assim, reacções imediatas com provável mecanismo IgE mediado podem ser estudadas por testes cutâneos por picada (TCP) ou testes intradérmicos (TID)^{2,7}.

Os TCP podem ser realizados preferencialmente com soluções parentéricas, em concentração terapêutica ou diluída (sobretudo se reacção prévia grave ou em fármacos com propriedades histamino-libertadoras, ie. relaxantes musculares) ou mesmo com soluções orais ou outras formulações preparadas em suspensão salina⁶⁷. Constituem a primeira etapa da abordagem diagnóstica e permitem confirmar sensibilização tanto para moléculas de alto como de baixo peso molecular⁶⁸.

Perante resultados negativos nos TCP pode avançar-se para a realização de TID, mais sensíveis mas menos específicos. Estes consistem na administração intradérmica de 0.02-0.03 mL do fármaco diluído (apenas formulação parentérica), com aumentos progressivos da concentração até resultado positivo ou até atingir concentração máxima não-irritativa⁶⁹. As leituras são

Educação Médica Contínua

realizadas aos 15-20 minutos e deve ter-se em consideração o risco de reacção sistémica com este tipo de procedimentos pelo que deverão ser realizados apenas por profissionais com experiência e em meio hospitalar. Podem ocorrer resultados falsos-negativos nas primeiras 2 semanas após episódio de anafilaxia (período refractário), pelo que se aconselha um intervalo de 4 a 6 semanas entre a resolução do quadro e realização dos testes^{70,71}.

O valor destes testes depende dos fármacos estudados – apresentam sensibilidade e valor preditivo negativo superiores para penicilina, relaxantes musculares e enzimas mas ainda indeterminado para contrastes radiológicos, AINE ou cefalosporinas^{2,7}.

De facto, os TID estão apenas correctamente validados para os determinantes maior e minor da penicilina, com valores preditivos negativo e positivo de 99% e 50%, respectivamente⁷¹.

Perante reacções não-imediatas com suspeita de provável envolvimento de células T específicas de fármaco (hipersensibilidade de tipo IV), poderá ponderar-se a realização de testes epicutâneos (TE) ou TID de leitura tardia^{2,7}.

Os TE desempenham um papel fundamental no estudo da dermatite de contacto alérgica por aplicação de fármacos tópicos, mas podem também ser realizados em doentes com EMP, PEAG, EFF (aplicados no local da lesão) ou síndrome de DRESS⁷²⁻⁷⁶. A sua utilização em doentes com SSJ/NET é também possível mas controversa⁷²⁻⁷⁷. Podem ser realizados com qualquer formulação disponível, entre 6 semanas a 6 meses após remissão dos sintomas, recomendando-se a interrupção prévia de corticóides sistémicos ou outros imunossuppressores pelo menos 1 mês⁷⁸.

Os fármacos com maior número de resultados positivos são BL (nomeadamente amoxicilina), cotrimoxazol, corticóides, heparinas e anti-epiléticos mas não estão disponíveis resultados validados para a maioria dos fármacos⁷⁸.

A sensibilidade destes testes varia entre 11 e 43% e os fármacos mais estudados são antibióticos (BL, clindamicina e trimetoprim), anti-hipertensores e anti-epiléticos^{72,79}. As leituras são feitas às 48 e 96h e a interpretação dos resultados requer experiência, sobretudo perante falso-positivos (ie. reacção irritativa)^{2,7,78}. Podem ser utilizadas concentrações crescentes do fármaco (1, 5 e 10%) e o risco de reacção sistémica é baixo, mesmo em doentes com reacções graves (ie. SSJ/NET).

Resultados falsos-negativos podem dever-se a má penetração cutânea (moléculas de maiores dimensões)

ou baixa concentração do fármaco. Nestas situações, pode ser considerada a realização de TID de leitura tardia (às 48h), que, segundo alguns autores, possuem sensibilidade superior aos TE^{9,80}.

Em estudos prévios, a realização de TID de leitura tardia e TE permitiu o diagnóstico em 60-100% das reacções não-imediatas com BL^{9,18}. Contudo, em estudos recentes, a sensibilidade de TID de leitura tardia e TE na investigação de reacções não-imediatas foi de apenas 4-9%, para BL, corticóides, anti-epiléticos ou fármacos cardiovasculares, com maior probabilidade de resultados positivos para reacções mais graves^{78,79,81,82}. A gravidade da reacção poderá contribuir para uma maior sensibilidade dos testes cutâneos, justificando assim as diferenças encontradas nos vários estudos.

PROVA DE PROVOCAÇÃO

Perante casos suspeitos de alergia a fármacos mas com resultados negativos nos testes disponíveis é possível realizar-se uma prova de provocação com o fármaco suspeito. Este procedimento pode ser requerido para esclarecimento etiológico tanto de reacções imediatas como de reacções tardias⁷. No entanto, pelos riscos inerentes deve ser meticulosamente ponderado caso a caso e realizado apenas em meio-hospitalar e por profissionais experientes, estando contra-indicado em reacções graves, nomeadamente síndrome de DRESS, PEAG, SSJ/NET, vasculites ou alterações hematológicas induzidas por fármacos assim como em doentes com comorbilidades graves (ie. doença renal, hepática, cardio-vascular ou outras).

Este procedimento constitui o “gold-standard” no diagnóstico de hipersensibilidade a fármacos e resultados negativos confirmam tolerância actual. De facto, num estudo de Bousquet e colaboradores, 30% dos doentes alérgicos a BL foi diagnosticado apenas por prova de provocação (TID falsos-negativos)⁸³.

INDUÇÃO DE TOLERÂNCIA

Em alguns doentes com diagnóstico de alergia a fármaco e para o qual não existam alternativas seguras e igualmente eficazes, é possível proceder a indução de tolerância, permitindo assim a administração segura do fármaco requerido, sem reacções adversas. Este procedimento tem sido utilizado com sucesso em reacções IgE-mediadas (ie. antibióticos – penicilina,

Educação Médica Contínua

cefalosporinas, macrólidos, quinolonas, vancomicina ou citostáticos – taxanos e platinas), em reacções imunológicas não-IgE-mediadas (ie. co-trimoxazol em doentes com VIH) e em reacções não-imunológicas (ie. aspirina ou alopurinol), estando contra-indicada noutras reacção não-IgE-mediadas, nomeadamente em reacções graves, ie. DRESS ou SSJ/NET⁸⁴⁻⁸⁶. No caso da penicilina, os cenários clínicos mais comuns são o tratamento de sífilis durante a gravidez ou doentes com neurosífilis.

A indução de tolerância consiste na administração de doses crescentes do fármaco implicado, partindo geralmente de concentrações 10-1000 vezes inferiores às concentrações com resultados positivos em TID, até alcançar a dose terapêutica em algumas horas ou dias^{2,7}. Trata-se no entanto de um fenómeno transitório que deverá ser repetido a cada ciclo terapêutico requerido^{2,7}. Estima-se a ocorrência de reacções adversas em 14-30% dos casos, sobretudo nas fases finais ou após término do procedimento⁸⁷⁻⁹². São geralmente reacções de tipo I ligeiras mas há também casos descritos de reacções não-IgE mediadas durante protocolos de indução de tolerância⁸⁷⁻⁹⁰. Este tipo de procedimento deverá ser realizado apenas em centros especializados.

BIBLIOGRAFIA

1. Guglielmi L, Guglielmi P, Demoly P. Drug hypersensitivity: epidemiology and risk factors. *Curr Pharm Des.* 2006; 12:3309-12.
2. Joint Task Force on Practice Parameters; American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, American College of Allergy, Asthma and Immunology, Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. Drug allergy: an updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010; 105(4):259-73.
3. Rawlins M, Thompson W. Mechanisms of adverse drug reactions. In: Davies D, editor. *Textbook of adverse drug reactions.* New York: Oxford University Press; 1991. p. 18-45.
4. Borda I, Slone D, Jick H. Assessment of adverse reactions within a drug surveillance program. *JAMA.* 1968; 205:645-7.
5. Pichler WJ. Delayed drug hypersensitivity reactions. *Ann Intern Med.* 2003;139:683-93.
6. Coombs PR, Gell PG. Classification of allergic reactions responsible for clinical hypersensitivity and disease. In: Gell RR, editor. *Clinical aspects of immunology.* Oxford: Oxford University Press, 1968. p.575-96.
7. Mirakian R, Ewan PW, Youlten LJ, Dugué P, Friedmann PS, English JS, et al.. BSACI guidelines for the management of drug allergy. *Clin Exp Allergy.* 2008; 39:43-61.
8. Levine B. Immunologic mechanisms of penicillin allergy: a haptenic model system for the study of allergic diseases of man. *N Engl J Med.* 1966; 275:1115-25.
9. Romano A, Blanca M, Torres MJ, Bircher A, Aberer W, Brockow K, et al.. Diagnosis of nonimmediate reactions to betalactams antibiotics. *Allergy.* 2004; 59:1153-60.
10. Levine B, Redmond A, Fellner M, Voss HE, Levytska V.. Penicillin allergy and the heterogeneous immune responses of man to benzylpenicillin. *J Clin Invest.* 1966;45:1895-906.
11. Hemmi H, Kaisho T, Takeuchi O, Sato S, Sanjo H, Hoshino K, et al. Small anti-viral compounds activate immune cells via the TLR7 MyD88-dependent signaling pathway. *Nat Immunol.* 2002; 3:196-200.
12. Landsteiner K, Jacobs J. Studies on the sensitization of animals with simple chemical compounds. *J Exp Med.* 1935; 61:643-56.
13. Naisbitt DJ, Williams DP, Pirmohamed M, Kitteringham NR, Park BK. Reactive metabolites and their role in drug reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2001; 1:317-25.
14. Schmid DA, Depta JP, Luthi M, Pichler WJ. Transfection of drug-specific T-cell receptors into hybridoma cells: tools to monitor drug interaction with T-cell receptors and evaluate cross-reactivity to related compounds. *Mol Pharmacol.* 2006; 70:356 -65.
15. Sieben S, Kawakubo Y, Al Masaoudi T, Merk HF, Blömeke B. Delayed-type hypersensitivity reaction to p-phenylenediamine is mediated by two different pathways of antigen recognition by specific alpha-beta human T-cell clones. *J Allergy Clin Immunol.* 2002; 109:1005-11.
16. Sogn DD, Evans R, Shepherd GM, Casale TB, Condemi J, Greenberger PA, et al. Results of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases collaborative clinical trial to test the predictive value of skin testing with major and minor penicillin derivatives in hospitalized adults. *Ann Intern Med.* 1992; 152:1025-32.
17. Gadde J, Spence M, Wheeler B, Adkinson NF Jr. Clinical experience with penicillin skin testing in a large inner-city STD clinic. *JAMA.* 1993; 270:2456-63.
18. Terrados S, Blanca M, Garcia J, Vega J, Torres MJ,

Educação Médica Contínua

- Carmona MJ, et al. Non-immediate reactions to beta-lactams: prevalence and role of the different penicillins. *Allergy*. 1995; 50:563-7.
19. Vega JM, Blanca M, Garcia JJ, Carmona MJ, Miranda A, Pérez-Estrada M, et al. Immediate allergic reactions to amoxicillin. *Allergy*. 1994; 49:317-22.
 20. Blanca M, Vega JM, Garcia J, Carmona MJ, Miranda A. Allergy to penicillin with good tolerance to other penicillins: study of the incidence in subjects allergic to betalactams. *Clin Exp Allergy*. 1990; 20:475-81.
 21. Blanca M, Perez E, Garcia J, Miranda A, Fernandez J, Vega JM, et al. Anaphylaxis to amoxycillin but good tolerance for benzyl penicillin: in vivo and in vitro studies of specific IgE antibodies. *Allergy*. 1988; 43:508-10.
 22. Miranda A, Blanca M, Vega JM, Moreno F, Carmona MJ, García JJ, et al. Cross-reactivity between a penicillin and a cephalosporin with the same side chain. *J Allergy Clin Immunol*. 1996; 98:671-7.
 23. Sastre J, Quijano LD, Novalbos A, Hernandez G, Cuesta J, de las Heras M, et al. Clinical cross-reactivity between amoxicillin and cephadroxil in patients allergic to amoxicillin and with good tolerance of penicillin. *Allergy*. 1996; 51:383-6.
 24. Lin RY. A perspective on penicillin allergy. *Ann Intern Med*. 1992; 152:930-7.
 25. Marcos Bravo C, Luna Ortiz I, Vazquez Gonzalez R. Hypersensitivity to cefuroxime with good tolerance to other beta-lactams. *Allergy*. 1995; 50:359-61.
 26. Levine B, Redmond A. Minor haptenic determinant-specific reagins of penicillin hypersensitivity in man. *Int Arch Allergy Appl Immunol*. 1969; 35:445-55.
 27. Romano A, Gueant-Rodriguez RM, Viola M, Pettinato R, Guéant JL. Cross-reactivity and tolerability of cephalosporins in patients with immediate hypersensitivity to penicillins. *Ann Intern Med*. 2004; 141:16-22.
 28. Mayorga C, Torres MJ, Blanca M. Cephalosporin allergy. *N Engl J Med*. 2002; 346:380-1.
 29. Pichichero ME. Use of selected cephalosporins in penicillin-allergic patients: a paradigm shift. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2007; 57:13-8.
 30. Macy E, Mangat R, Burchette RJ. Penicillin skin testing in advance of need: multiyear follow-up in 568 test result-negative subjects exposed to oral penicillins. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111:1111-15.
 31. Saxon A, Beall GN, Rohr AS, Adelman DC. Immediate hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics. *Ann Intern Med*. 1987; 107:204-15.
 32. Pichichero ME, Pichichero DM. Diagnosis of penicillin, amoxicillin, and cephalosporin allergy: reliability of examination by skin testing and oral challenge. *J Pediatr*. 1998; 132:137-43.
 33. Adkinson NF, Saxon A, Spence MR, Swabb EA. Cross-allergenicity and immunogenicity of aztreonam. *Rev Infect Dis*. 1985;7(4): 613-21.
 34. Adkinson NF. Immunogenicity and cross-allergenicity of aztreonam. *Am J Med*. 1990; 88(3):3-14.
 35. Saxon A, Adelman DC, Patel A, Hajdu R, Calandra GB. Imipenem cross-reactivity with penicillin in humans. *J Allergy Clin Immunol*. 1988; 82:213-7.
 36. Blanca M, Romano A, Torres MJ, Fernández J, Mayorga C, Rodriguez J, et al. Update on the evaluation of hypersensitivity reactions to betalactams. *Allergy*. 2009; 64:183-93.
 37. Pradal M, Birnbaum J, Vervloet D. Allergies médicamenteuses. In: D Vervloet, A Magnan, editors. *Traité d'allergologie*. Paris: Médecine Sciences Flammarion; 2003: p.739-73.
 38. Dávila I, Diez ML, Quirce S, Fraj J, De la hoz B, Lázaro M. Cross-reactivity between quinolones. *Allergy*. 1993; 48:388-90.
 39. Arias Irigoyen J, Abengózar Muela R, García Lázaro MA, Senté Sánchez CJ. Reacción adversa por quinolonas. Estudio de reactividad cruzada. *Rev Esp Alergol Inmunol Clin*. 1995; 10(2):87-90.
 40. Muñoz-Pereira M, Lopez Serrano C, Romualdo L, Ortega N, Barranco P, Mora C. Anaphylactic reaction by norfloxacin. *Allergy*. 1995;50(26):211.
 41. Ben Ahmed S, Scaramuzza C, Messaad D. The accuracy of the diagnosis of suspected macrolide antibiotic hypersensitivity. *Allergy*. 2004; 59:1130-3.
 42. Schaerli P, Ebert L, Willimann K, Blaser A, Roos RS, Loetscher P, et al. A skin-selective homing mechanism for human immune surveillance T cells. *J Exp Med*. 2004; 199: 1265-75.
 43. Hari Y, Frutig-Schnyder K, Hurni M, Yawalkar N, Zanni MP, Schnyder B, et al. T cell involvement in cutaneous drug eruptions. *Clin Exp Allergy*. 2001; 31:1398-408.
 44. McKenna JK, Leiferman KM. Dermatologic drug reactions. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2004;24:399-423.
 45. Shiohara T. Fixed drug eruption: pathogenesis and diagnostic tests. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2009; 9:316-21.
 46. Lorusso D, Di Stefano A, Carone V, Fagotti A,

Educação Médica Contínua

- Pisconti S, Scambia G. Pegylated liposomal doxorubicin-related palmar-plantar erythrodysesthesia ('hand-foot' syndrome). *Ann Oncol.* 2007; 18:1159-64.
47. Bigby M, Jick S, Jick H, Arndt K. Drug-induced cutaneous reactions: a report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program on 15,238 consecutive inpatients, 1975 to 1982. *JAMA.* 1986; 256:3358-63.
48. Apaydin R, Bilen N, Dokmeci S, Bayram Gurler D, Yildirim G. Drug eruptions: a study including all inpatients and outpatients at a dermatology clinic of a university hospital. *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2000; 14:518-20.
49. Bigby M. Rates of cutaneous reactions to drugs. *Arch Dermatol.* 2001; 137: 765-70.
50. Yawalkar N. Maculopapular Drug Eruptions. In: Pichler WJ, editor. *Drug Hypersensitivity.* Basel: Karger; 2007. p.242-50.
51. Mahe E, Morelon E, Lechaton S, Drappier JC, de Prost Y, Kreis H, et al. Acne in recipients of renal transplantation treated with sirolimus: clinical, microbiologic, histologic, therapeutic, and pathogenic aspects. *J Am Acad Dermatol.* 2006; 55:139-42.
52. Sidoroff A, Halevy S, Bavincek JN, Vaillant L, Roujeau JC. Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP): a clinical reaction pattern. *J Cutan Pathol.* 2001; 28:113-9.
53. Hausermann P, Harr T, Bircher AJ. Baboon syndrome resulting from systemic drugs: is there strife between SDRIFE and allergic contact dermatitis syndrome? *Contact Dermatitis.* 2004; 51:297-310.
54. Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med.* 1994; 331:1272-85.
55. Antunes J, Lestre S, Gonçalves A, Borges A, Viseu R, Baptista I. Necrólise epidérmica tóxica – valproato de sódio e vancomicina? *Rev Port Imunoalergologia.* 2011; 19(2):101-6.
56. Auquier-Dunant A, Mockenhaupt M, Naldi L, Correia O, Schroder W, Roujeau JC; SCAR Study Group. Severe Cutaneous Adverse Reactions. Correlations between clinical patterns and causes of erythema multiforme majus, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis: results of an international prospective study. *Arch Dermatol.* 2002; 138:1019-24.
57. Torres MJ, Mayorga C, Blanca M. Nonimmediate allergic reactions induced by drugs: pathogenesis and diagnostic tests. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2009; 19:80-90.
58. Rebelo GE, Fonseca J, Araujo L, Demoly P. Drug allergy claims in children: from self-reporting to confirmed diagnosis. *Clin Exp Allergy.* 2008; 38:191-8.
59. Solensky R, Earl HS, Gruchalla RS. Penicillin allergy: prevalence of vague history in skin test-positive patients. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2000; 85:195-9.
60. Stemmer RH. Prevalence of skin test reactivity in patients with convincing, vague, and unacceptable histories of penicillin allergy. *Allergy Asthma Proc.* 2005; 26:59-64.
61. Gruchalla RS, Pirmohamed M. Clinical practice. Antibiotic allergy. *N Engl J Med.* 2006; 354:601-9.
62. Tamayo E, Alvarez FJ, Rodriguez-Ceron G, Gomez-Herreras JI, Castrodeza J. Prevalence of positive prick test to anaesthetic drugs in the surgical population. *Allergy.* 2006; 61:952-3.
63. Markman M, Zanotti K, Peterson G, Kulp B, Webster K, Belinson J. Expanded experience with an intradermal skin test to predict for the presence or absence of carboplatin hypersensitivity. *J Clin Oncol.* 2003; 21:4611-4.
64. Tamayo E, Rodriguez-Ceron G, Gomez-Herreras JI, Fernandez A, Castrodeza J, Alvarez FJ. Prick-test evaluation to anaesthetics in patients attending a general allergy clinic. *Eur J Anaesthesiol.* 2006; 23:1031-6.
65. Moneret-Vautrin DA, Kanny G. Anaphylaxis to muscle relaxants: rational for skin tests. *Allerg Immunol.* 2002; 34:233-40.
66. Zanotti KM, Rybicki LA, Kennedy AW, Belinson JL, Webster KD, Kulp B, et al. Carboplatin skin testing: a skin-testing protocol for predicting hypersensitivity to carboplatin chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2001; 19:3126-9.
67. Brockow K, Romano A, Blanca M, Ring J, Pichler W, Demoly P. General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy.* 2002; 57:45-51.
68. Weiss ME, Adkinson NF, Tilles SA. Diagnostic testing for drug hypersensitivity. *Immunol Allergy Clin North Am.* 1998; 18:731-44.
69. Empedrad R, Darter AL, Earl HS, Gruchalla RS. Nonirritating intradermal skin test concentrations for commonly prescribed antibiotics. *J Allergy Clin Immunol.* 2003; 112:629-30.
70. Demoly P. Anaphylactic reactions - value of skin and provocation tests. *Toxicology.* 2005; 209: 221-3.

Educação Médica Contínua

71. Arroliga ME, Pien L. Penicillin allergy: considering trying penicillin again. *Cleveland Clin J Med*. 2003; 70:313-26.
72. Barbaud A, Reichert-Penetrat S, Trechot P, Jacquinet-Petit MA, Ehlinger A, Noirez V, et al. The use of skin testing in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. *Br J Dermatol*. 1998; 139:49-58.
73. Britschgi M, Steiner UC, Schmid S, Depta JP, Senti G, Bircher A, et al. T-cell involvement in drug-induced acute generalized exanthematous pustulosis. *J Clin Invest*. 2001; 107:1433-41.
74. Cuerda Galindo E, Goday Bujan JJ, Garcia Silva JM, Martínez W, Vereza Hernando M, Fonseca E. Fixed drug eruption from piroxicam. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2004; 18:586-7.
75. Antunes J, Silva R, Pacheco D, Travassos R, Filipe P. Occupational allergy to cephalosporins. *Dermatol Online J*. 2011;17(5):13.
76. Travassos AR, Antunes J, Almeida LS, Pacheco D, Silva R, Filipe P. The importance of patch tests in the differential diagnosis of adverse drug reactions. *An Bras Dermatol*. 2011;84(1):21-3.
77. Wolkenstein P, Chosidow O, Flechet ML, Robbiola O, Paul M, Dumé L, et al. Patch testing in severe cutaneous adverse drug reactions, including Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Contact Dermatitis*. 1996; 35:234-6.
78. Barbaud A, Goncalo M, Bruynzeel D, Bircher A. Guidelines for performing skin tests with drugs in the investigation of cutaneous adverse drugs reactions. *Contact Dermatitis*. 2001; 45:321-8.
79. Lammintausta K, Kortekangas-Savolainen O. The usefulness of skin tests to prove drug hypersensitivity. *Br J Dermatol*. 2005; 152:968-74.
80. Torres MJ, Sanchez-Sabate E, Alvarez J, Mayorga C, Fernández J, Padial A, et al. Skin test evaluation in nonimmediate allergic reactions to penicillins. *Allergy*. 2004; 59:219-24.
81. Padial A, Posadas S, Alvarez J, Torres MJ, Alvarez JA, Mayorga C, et al. Nonimmediate reactions to systemic corticosteroids suggest an immunological mechanism. *Allergy*. 2005; 60:665-70.
82. Padial A, Antúnez C, Blanca-López N, Fernández TD, Cornejo García JA, Mayorga C, et al. Non-immediate reactions to beta-lactams: diagnostic value of skin testing and drug provocation test. *Clin Exp Allergy*. 2008; 38:822-8.
83. Bousquet PJ, Pipet A, Bousquet-Rouanet L, Demoly P. Oral challenges are needed in the diagnosis of beta-lactam hypersensitivity. *Clin Exp Allergy*. 2008;38:185-90.
84. Stark BJ, Earl HS, Gross GN, Lumry WR, Goodman EL, Sullivan TJ. Acute and chronic desensitization of penicillin-allergic patients using oral penicillin. *J Allergy Clin Immunol*. 1987; 79:523-32.
85. Lee CW, Matulonis UA, Castells MC. Carboplatin hypersensitivity: a 6-h 12-step protocol effective in 35 desensitizations in patients with gynecological malignancies and mast cell/IgE-mediated reactions. *Gynecol Oncol*. 2004; 95:370-6.
86. Feldweg AM, Lee CW, Matulonis UA, Castells M. Rapid desensitization for hypersensitivity reactions to paclitaxel and docetaxel: a new standard protocol used in 77 successful treatments. *Gynecol Oncol*. 2005; 96:824-9.
87. Sullivan TJ. Antigen-specific desensitization of patients allergic to penicillin. *J Allergy Clin Immunol*. 1982; 69: 500-8.
88. Sullivan TJ, Yecies LD, Shatz GS, Parker CW, Wedner HJ. Desensitization of patients allergic to penicillin using orally administered beta-lactam antibiotics. *J Allergy Clin Immunol*. 1982; 69:275-82.
89. Stark BJ, Earl HS, Gross GN, Lumry WR, Goodman EL, Sullivan TJ. Acute and chronic desensitization of penicillin-allergic patients using oral penicillin. *J Allergy Clin Immunol*. 1987; 79:523-32.
90. Borish L, Tamir R, Rosenwasser LJ. Intravenous desensitization to beta-lactam antibiotics. *J Allergy Clin Immunol*. 1987; 80:314-9.
91. Wendel GD, Stark BJ, Jamison RB, Molina RD, Sullivan TJ. Penicillin allergy and desensitization in serious infections during pregnancy. *N Engl J Med*. 1985; 312:1229-32.
92. Chisholm CA, Katz VL, McDonald TL, Bowes WA. Penicillin desensitization in the treatment of syphilis during pregnancy. *Am J Perinatol*. 1997; 14:553-4.

VERIFIQUE O QUE APRENDEU

1. **Sobre as reacções adversas a fármacos, assinale a opção verdadeira:**
 - a) Podem ser de tipo A (comuns e imprevisíveis) ou de tipo B (raras e previsíveis).
 - b) São mediadas pelo sistema imune (reacções alérgicas) em >30% dos casos.
 - c) Opióides, vancomicina e contrastes radiológicos induzem reacções pseudoalérgicas.
 - d) A doença péptica induzida pela aspirina é uma reacção idiossincrática.
 - e) A pustulose exantemática aguda generalizada não tem envolvimento imunológico.

2. **Sobre os mecanismos das reacções alérgicas a fármacos, assinale a opção verdadeira:**
 - a) As reacções imediatas são geralmente de tipo III.
 - b) A doença do soro é uma reacção de tipo II.
 - c) O lúpus eritematoso cutâneo induzido por fármacos tem sempre anticorpos anti-histonas.
 - d) A eritrodisestesia palmo-plantar está geralmente associada a quinolonas.
 - e) As reacções de tipo IV incluem o exantema máculo-papular, DRESS, PEAG ou SSJ/NET.

3. **A reactividade cruzada é frequente nos seguintes grupos farmacológicos:**
 - a) Macrólidos.
 - b) Quinolonas.
 - c) Beta-lactâmicos.
 - d) Anti-inflamatórios não esteróides.
 - e) Opções b) e c).

4. **Sobre testes cutâneos no diagnóstico de alergia a fármacos, assinale a opção verdadeira:**
 - a) Os testes epicutâneos são úteis no diagnóstico de reacções imediatas (ie. urticária e anafilaxia).
 - b) Os testes intradérmicos de leitura tardia parecem ser mais sensíveis que os testes epicutâneos.
 - c) Os testes intradérmicos podem desencadear reacções graves.
 - d) No eritema fixo a fármacos, os testes epicutâneos devem ser realizados sempre no antebraço.
 - e) Opções b) e c).

Respostas: 1. c); 2. e); 3. e); 4. e).

CAPITAL SOLEIL

Revolução de textura

IDEAL PARA A PELE MISTA A OLEOSA
TÃO AGRADÁVEL COMO UM CUIDADO DE DIA.



Emulsão anti-brilho
toque seco FPS 50

Textura inédita efeito "mata-borrão"

Controla o brilho e a sensação
de pele molhada

- ✓ Absorve o excesso de sebo
- ✓ Secagem ultra-rápida
- ✓ Não deixa marcas brancas

Eficácia UVB + UVA curtos + UVA longos

Acção anti-brilho duradouro comprovado*

Existe com FPS 30

IMPACTO PSICOSSOCIAL DA ACNE

Vera Teixeira¹, Ricardo Vieira², Américo Figueiredo³

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

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

³Director de Serviço; Professor Doutor de Dermatologia e Venereologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra/
Head of Dermatology Department; Professor of Dermatology and Venereology of Coimbra University
Serviço de Dermatologia, Hospitais da Universidade de Coimbra, EPE, Coimbra, Portugal

RESUMO – Introdução: A acne tem impacto significativo na auto-estima e qualidade de vida dos doentes. Diversos estudos demonstram alterações psicológicas incluindo ansiedade, inibição social, depressão e ideação suicida nos doentes com acne. Desde a aprovação da isotretinoína para o tratamento da acne grave ou refractária, têm surgido relatos de casos e com interesse suscitado pelos media para uma associação entre o tratamento com isotretinoína e a depressão/ideação suicida. **Material e Métodos:** Revimos a literatura disponível com o intuito de avaliar o impacto da acne no quotidiano dos doentes e a relação do tratamento com isotretinoína e depressão ou ideação suicida. **Resultados:** A percepção da gravidade da acne pelo doente difere da avaliação médica, o que se traduz em repercussões psicológicas e sociais, por vezes difíceis de prever. Da revisão efectuada, não foi encontrada relação causal entre o tratamento com isotretinoína e estados depressivos ou comportamentos suicidas. Em muitos casos, o tratamento melhora estes sintomas. **Conclusões:** O impacto da acne, muito além do impacto cutâneo, impõe que o reconhecimento dos sinais psicológicos pertinentes seja uma rotina na consulta, de modo a estabelecer estratégias de tratamento adequadas, individualizadas caso a caso.

PALAVRAS-CHAVE – Acne; Impacto psicossocial; Depressão; Isotretinoína.

THE PSYCHOSOCIAL IMPACT OF ACNE

ABSTRACT – Introduction: Acne has a significant impact on patient's self-esteem and quality of life. Several studies have shown psychological changes including anxiety, social inhibition, depression and suicidal ideation in acne patients. Since the approval of isotretinoin for the treatment of refractory or severe acne, there have been reports of cases and with interest sparked by the media for an association between isotretinoin and depression/suicidal ideation. **Material and Methods:** We reviewed the literature in order to assess the impact of acne on the daily lives of patients and the relationship of isotretinoin with depression or suicidal ideation. **Results:** The patient perception of the severity of acne differs from the medical evaluation, which is reflected in psychological and social repercussions, sometimes difficult to predict. Of the review carried we did not find causal relationship between isotretinoin therapy and depressive states or suicidal behavior. In many cases, the treatment improves the symptoms. **Conclusions:** The impact of acne, far beyond the impact of skin, requires the recognition of relevant psychological signs in a routine consultation, to establish appropriate treatment strategies, individualized for each case.

KEY-WORDS – Acne vulgaris/psychology; Depression; Isotretinoin; Quality of life.

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 – Março/March 2012; Aceite/Accepted – Junho/June 2012.

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

Artigo de Revisão

Correspondência:

Dr.ª Vera Teixeira

Serviço de Dermatologia e Venereologia
Centro Hospitalar da Universidade de Coimbra
Praceta Mota Pinto
3000-075 Coimbra
Tel: +351 239400420
Fax: +351 239400490
E-mail: vera.teixeira.derm@gmail.com

INTRODUÇÃO

A acne é um problema frequente na adolescência, afectando até cerca de 85% dos adolescentes, bem como alguns adultos¹. É o principal motivo de consulta de Dermatologia².

A adolescência, por definição período instável e de transformações físicas e psíquicas, no qual o jovem sente necessidade de agradar a outrem, torna-o mais susceptível às potenciais repercussões psicológicas da acne. Perda da auto-estima, distorção da imagem corporal, constrangimento, isolamento social, revolta, ansiedade, depressão, limitações no estilo de vida e problemas nas relações familiares são alguns exemplos do impacto psicossocial desta afecção, que no extremo pode conduzir ao suicídio.

O tratamento eficaz da acne é acompanhado por melhoria da auto-estima, da imagem social e da autoconfiança³. Daí ser importante, em ambiente de consulta, estabelecer uma relação médico-doente empática, que permita ao jovem exprimir a sua percepção da doença e grau de impacto no seu dia-a-dia.

Os autores reviram a literatura disponível com o objectivo de avaliar o impacto da acne na qualidade de vida e efeitos na esfera psicológica. Abordaram a questão da possível associação do tratamento com isotretinoína e depressão/ideação suicida.

IMPACTO NA QUALIDADE DE VIDA

Vários estudos têm avaliado o impacto que a acne poderá ter no dia-a-dia dos jovens afectados. Mallon *et al* aplicaram questionários que avaliaram a qualidade de vida de 111 doentes com acne (>16 anos) e compararam com a morbidade de outras doenças crónicas⁴. Concluíram que os problemas emocionais e sociais encontrados na acne são comparáveis aos de patologias crónicas como diabetes, artrite, epilepsia e lombalgia. Em 2009, Jeong Do *et al* avaliaram 513 estudantes

(entre os 13-16 anos) com o objectivo de avaliar os níveis de impacto funcional, social e emocional nos doentes com acne, usando escalas que avaliam a gravidade objectiva e subjectiva da acne e questionários direccionados para o *status* mental⁵. Verificaram que as mulheres e os doentes com percepção subjectiva de maior gravidade da acne têm maiores níveis de impacto emocional e social da acne. O grau de interferência nas relações interpessoais, na vida quotidiana e depressão correlaciona-se de forma positiva com a cronicidade da doença. Smithard *et al* estudaram 317 adolescentes (entre os 14-16 anos) no Reino Unido⁶. Usando escalas e questionários adequados, avaliaram a gravidade da acne e os sintomas emocionais e comportamentais. Concluíram que os pacientes com acne tinham cerca de 2 vezes maior probabilidade de apresentar dificuldades emocionais e comportamentais. Pawin *et al* aplicaram, via telefone, um questionário que avaliou a percepção da acne de 1566 adolescentes franceses entre Novembro de 2004 e Janeiro de 2005⁷. Os inqueridos foram divididos em 3 grupos: actualmente com acne; tiveram acne no passado; nunca tiveram acne. Cerca de metade (48%) dos doentes com acne referiram interferência da acne na vida diária. Esta proporção variava consoante a noção subjectiva de gravidade da acne (39%-acne ligeira; 52% acne moderada; 67% acne grave; $p < 0,001$). Esta noção da gravidade da acne também se correlacionava, de forma estatisticamente significativa, com as cotações para as relações com os amigos, relação com namorado/a, momentos de lazer, e com sentimentos de raiva, tristeza/ansiedade e vergonha.

Um estudo caso-controlo realizado na Inglaterra em 1986, com 625 doentes com acne (entre os 18-30 anos) e controlos aleatoriamente seleccionados e emparelhados para o sexo e idade, mostrou que os níveis de desemprego são significativamente maiores entre os doentes com acne comparados com os controlos (16% vs 9% nos homens; 14% vs 9% nas mulheres; $p < 0,001$)⁸. No entanto, a formação académica, classe social e inteligência não foram incluídos na análise.

IMPACTO PSICOLÓGICO DA ACNE

Os adolescentes são particularmente vulneráveis aos efeitos psicossociais negativos da acne. Esta vulnerabilidade surge associada a factores como atractividade, imagem corporal, relações interpessoais, sexualidade e vocações, que diariamente são postos em causa. O impacto emocional da acne é difícil de prever. Pode ser influenciado por vários factores, como a idade, auto-estima basal, mecanismos de *coping*, suporte familiar e patologia psiquiátrica subjacente⁹ (Tabela 1). Uma patologia potencialmente desfigurante como a acne pode resultar em sentimentos auto-depreciadores, que são reforçados por comentários dos outros e experiências de rejeição interpessoal. Setenta por cento de 4597 doentes com acne afirmaram ser vítimas de rejeição social¹⁰. Estas experiências desagradáveis poderão ser a base para o desenvolvimento de consequências emocionais e funcionais a longo prazo⁹. Apesar de estudos efectuados não terem demonstrado uma personalidade-tipo, certos traços da personalidade influenciam o impacto psicológico da acne. Rapp *et al* reportaram que os doentes com acne e predisposição para apresentar sentimentos de raiva tinham menor qualidade de vida (global e relacionada com a acne) e menor satisfação com o tratamento do que os doentes com menos sentimentos de raiva¹¹. Um estudo efectuado em 2006, que avaliou 479 doentes com acne, abordou outro tema interessante que é a questão da *sensibilidade social*, como característica da personalidade que diz respeito à opinião que os outros poderão ter acerca de nós e as repercussões psicológicas e sociais daí resultantes¹². Os doentes com acne muito preocupados com este aspecto poderão ser mais susceptíveis, com maior sofrimento resultante.

Tabela 1 - Factores que influenciam o impacto psicossocial da acne

Factores
Idade
Gravidade clínica da acne
Autoestima basal
Mecanismos de <i>coping</i>
Suporte familiar
Tipo de personalidade
Patologia psiquiátrica subjacente

PERTURBAÇÃO DISMÓRFICA CORPORAL (PDC)

A PDC é uma patologia psiquiátrica em que o doente tem a percepção falsa ou exagerada de um defeito de alguma parte do seu corpo, com perturbação significativa no funcionamento sócio-afectivo. Relativamente comum e subdiagnosticada, pode atingir 0,7-3% da população geral¹³. Inicia-se geralmente na adolescência. Os doentes adquirem comportamentos característicos como verificação no espelho e camuflagem das lesões (chapéus, maquilhagem) e recorrem a múltiplas consultas, na expectativa de iniciarem medicação específica ou realizarem procedimentos cirúrgicos (dermoabrasão, laser)¹⁴. A acne é uma das principais preocupações dos doentes dismorfofóbicos. Estes doentes são considerados, por muitos dermatologistas, como os doentes mais difíceis de tratar. Existe pelo menos 1 caso de assassinato de um dermatologista por um doente dismorfofóbico insatisfeito com o tratamento¹⁴. Mesmo que a acne melhore com o tratamento, a PDC raramente melhora com os tratamentos dermatológicos¹⁵. É importante vigilância apertada e referência para avaliação psiquiátrica (à qual podem ser resistentes), dado o risco de tentativa de suicídio¹⁶.

ANSIEDADE E DEPRESSÃO

A depressão e a ansiedade podem ser secundárias a outros factores que causam impacto psicossocial na acne, como isolamento social, insucesso escolar, distorção da imagem corporal e baixa auto estima¹⁷⁻¹⁸. Um estudo retrospectivo realizado em 2009 por E. Uhlenhake *et al* mostrou que a depressão é 2 a 3 vezes mais prevalente nos doentes com acne (8,8%) comparado com a população geral¹⁹. Observaram ainda uma maior prevalência de depressão nos doentes adultos com acne do que na população mais jovem, sobretudo entre as mulheres. Sugerem que as mulheres adultas (25-40 anos) estão em risco particular de depressão devido ao *stress* adicional da maternidade, exigências profissionais e envelhecimento. Por outro lado, Aktan *et al* avaliaram 308 estudantes com acne emparelhados com o mesmo número de controlos, com o objectivo de avaliar os níveis de ansiedade e depressão, usando escalas adequadas¹⁷. Não encontraram diferenças estatisticamente significativas entre as cotações dos doentes com acne e os controlos. Apesar das raparigas com acne terem níveis maiores de ansiedade comparado com os rapazes com acne,

Artigo de Revisão

a diferença entre as cotações dos níveis de ansiedade das raparigas com acne e os controlos não foi estatisticamente significativa.

ISOTRETINOÍNA E RELAÇÃO COM DEPRESSÃO/IDEAÇÃO SUICIDA

A isotretinoína, aprovada em 1982 pelo *US Food and Drug Administration Department (FDA)*, é muito eficaz no tratamento da acne cística ou refractária a outros tratamentos. Desde logo surgiram relatos de casos que associam o tratamento com isotretinoína a depressão e ideação suicida. Marqueling *et al* reviram a literatura, com o objectivo de explorar esta relação²⁰. Dos 214 potenciais estudos identificados, excluíram os estudos com outra indicação para tratamento com isotretinoína que não a acne, estudos com menos de 20 doentes e relatos de casos isolados. Nos 9 estudos analisados, as taxas de depressão entre os doentes tratados com isotretinoína variaram entre 1 e 11%, taxas semelhantes às encontradas nos grupos-controlo (sob tratamento com antibiótico oral). Serrano *et al*, em 2003, demonstraram que a incidência de novos casos de depressão aos 4 meses de tratamento com isotretinoína correspondia a 1,5%. Este valor, variável de país para país, é comparável ao valor encontrado na população geral: 1,6-7,5%/ano, com média de 2,9%/ano²¹. É necessário algum cuidado aquando da comparação destes dados. Por um lado, os dados foram colhidos durante períodos diferentes de tempo e, por outro lado, as taxas nacionais dos diferentes países são baseadas em critérios estabelecidos para o diagnóstico de depressão. Na maioria dos estudos que avaliam a relação causal entre a isotretinoína e a depressão, esta é estabelecida com base na auto-avaliação dos sintomas, podendo estar sobrestimada.

Estudos que, através de escalas standardizadas, compararam as taxas de depressão pré e pós tratamento também não mostraram aumento das cotações dos sintomas depressivos comparado com o pré tratamento²²⁻²⁵. Um estudo prospectivo que avaliou os sintomas depressivos e a qualidade de vida nos doentes com acne tratados com isotretinoína, comparado com doentes sob tratamento com antibióticos/tópicos durante 6 meses, não encontrou diferenças estatisticamente significativas nos sintomas depressivos entre os 2 grupos²⁶. De facto, alguns estudos mostram que o tratamento eficaz da acne está associado a melhoria dos sintomas depressivos e da ansiedade, sobretudo naqueles doentes com depressão moderada pré-tratamento. Rubinow

et al reportaram melhoria dos sintomas depressivos, entre os doentes com acne predominantemente facial, assim como naqueles com melhor resposta ao tratamento²³. Estes dados apontam que em alguns casos o tratamento com isotretinoína pode melhorar os sintomas depressivos nos doentes com acne.

Até 2000 foram reportados 37 casos de suicídio²⁷ em doentes sob tratamento com isotretinoína, sugerindo uma possível associação do tratamento com isotretinoína e tentativa de suicídio/suicídio. No entanto, os relatos isolados não permitem estabelecer causalidade e, ainda assim, as taxas de suicídio reportadas entre os doentes tratados com isotretinoína são inferiores às esperadas para a população geral²⁸. De notar que a população-alvo do tratamento com isotretinoína pode ser considerada um grupo "de risco" para cometer suicídio: a idade jovem associada ao possível forte impacto psico-social da acne, num jovem vulnerável ou com patologia psiquiátrica subjacente são factores a ter em conta²⁹⁻³⁰.

CONCLUSÕES

Na cultura da actualidade, em que os adolescentes são continuamente bombardeados com padrões de beleza com pele perfeita, sem imperfeições, a imagem assume cada vez mais um papel de relevo. A acne, avaliada muitas vezes como um problema meramente cosmético e descurando a avaliação psicológica, pode ter sérias repercussões na vida do doente. Estudos recentes salientam a discrepância entre as avaliações subjectiva (doente) e objectiva (médico) da gravidade da acne. Uma vez que a ansiedade, a depressão e a perda da auto-estima associam-se à avaliação subjectiva da gravidade da acne, isto significa que o impacto da acne é diferente para o médico e para o doente.

Acne resistente ao tratamento, escoriada ou com características atípicas pode corresponder a manifestação de patologia psiquiátrica primária ou secundária. A patologia psiquiátrica primária ocorre antes ou independentemente da acne, como por exemplo, perturbação obsessivo-compulsiva, estados de ansiedade, perturbação dismórfica corporal, personalidade *borderline*, personalidade narcisista e delírio parassitário. A patologia psiquiátrica secundária ocorre em resposta ao stress ou dificuldade em viver com a acne e traduz-se em ansiedade, sentimentos de revolta, raiva e depressão.

Além das características clínicas da doença, durante a consulta, certos comportamentos e atitudes funcionam

Tabela 2 - Factores de alerta durante a consulta

Comportamentos e características emocionais "de risco"
Dificuldade em manter contacto visual
Discurso limitado
Raiva/irritabilidade/ansiedade
Comportamentos compulsivos – picking
Descuido da higiene pessoal
Relações sociais instáveis
Depressão
Ideação suicida

como alertas para identificar os doentes "de risco" (Tabela 2): rituais ou comportamentos compulsivos de manipulação das lesões, dificuldade em manter contacto visual, discurso limitado e com respostas evasivas, instabilidade das relações sociais, insucesso escolar, mudança de grupo de amigos e, no extremo, ideação suicida⁹.

Será importante dedicar algum tempo à percepção da doença por parte do doente, independentemente da sua gravidade objectiva. Essa tarefa poderá ser facilitada pelo uso de questionários simples, válidos. Deste modo ter-se-á uma abordagem terapêutica mais activa em alguns casos, referenciando para consulta de especialidade sempre que necessário, minimizando as repercussões psicológicas que podem advir da acne.

REFERÊNCIAS

- Balkrishnan R, Kulkarni AS, Cayce K, et al. Predictors of healthcare outcomes and costs related to medication use in patients with acne in the United States. *Cutis* 77:251-5 (2006).
- Stern RS. Dermatologists and office-based care of dermatologic disease in the 21st century. *J Invest Dermatol Symp Proc* 9 (2): 126-30 (2004).
- Tan JK. Psychosocial impact of acne vulgaris: evaluating the evidence. *Skin Therapy Lett.* 9 (7): 1-3 (2004).
- Mallon E, Newton JN, Klassen A, et al. The quality of life in acne: a comparison with general medical conditions using generic questionnaires. *Br J Dermatol* 140 (4): 672-6 (1999).
- Do JE, Cho SM, In SI, et al. Psychosocial Aspects of Acne Vulgaris: A Community-based Study with Korean Adolescents. *Ann Dermatol* 21 (2): 125-9 (2009).
- Smithard A, Glazebrook C, Williams HC. Acne prevalence, knowledge about acne and psychological morbidity in mid-adolescence: a community-based study. *Br J Dermatol* 145: 274-279 (2001).
- Pawin H, Chivot M, Beylot C, et al. Living with acne. A study of adolescents' personal experiences. *Dermatology* 215 (4): 308-14 (2007).
- Cunliffe WJ. Acne and unemployment. *Br J Dermatol* 115 (3): 386 (1986).
- Fried RG, Wechsler A. Psychological problems in the acne patient. *Dermatol Ther* 19: 237-240 (2006).
- Maisonneuve H, Cambazard F, Levy E, et al. Évaluation du nombre et du coût des acnes sévères en France. *Ann Dermatol Vénéréol* 114 (10): 1203-9 (1987).
- Rapp DA, Brenes GA, Feldman SR, et al. Anger and acne: Implications for quality of life, patient satisfaction and clinical care. *Br J Dermatol* 151 (1): 183-9 (2004).
- Krejci-Manwaring J, Kerchner K, Feldman SR, et al. Social sensitivity and acne: the role of personality in negative social consequences and quality of life. *Int J Psychiatry Med* 36 (1): 121-30 (2006).
- Otto MW, Wilhelm S, Cohen LS, et al. Prevalence of body dysmorphic disorder in a community sample of women. *Am J Psychiatry* 158 (12): 2061-3 (2001).
- Cotterill JA. Body dysmorphic disorder. *Dermatol Clin* 14 (3): 457-63. (1996).
- Phillips KA, Grant J, Siniscalchi J, et al. Surgical and nonpsychiatric medical treatment of patients with body dysmorphic disorder. *Psychosomatics* 42 (6): 504-10 (2001).
- Phillips KA. Body dysmorphic disorder: the distress of imagined ugliness. *Am J Psychiatry* 148 (9): 1138-49 (1991).
- Aktan S, Ozmen E, Sanli B. Anxiety, depression, and nature of acne vulgaris in adolescents. *Int J Dermatol.* 39 (5): 354-7 (2000).
- Thomas DR. Psychosocial effects of acne. *J Cutan Med Surg* 8 (4): 3-5 (2004).
- Uhlenhake E, Yentzer BA, Feldman SR. Acne vulgaris and depression: a retrospective examination. *J Cosmetic Dermatol* 9: 59-63 (2010).
- Marqueling AL, Zane LT. Depression and suicidal behavior in acne patients treated with isotretinoin: a systematic review. *Semin Cutan Med Surg.* 26 (4): 210-20 (2007).

Artigo de Revisão

21. Serrano A, Rodriguez L, Linares M, et al. Isotretinoin and depression: a fact? *Acta Dermo Sifiliogr* 94: 535-8 (2003).
22. Kellett SC, Gawkrödger DJ. The psychological and emotional impact of acne and the effect of treatment with isotretinoin. *Br J Dermatol* 140: 273-82 (1999).
23. Rubinow DR, Peck GL, Squillace KM, et al. Reduced anxiety and depression in cystic acne patients after successful treatment with oral isotretinoin. *J Am Acad Dermatol* 17: 25-32 (1987).
24. Ferahbas A, Turan MT, Esel E, et al. A pilot study evaluating anxiety and depressive scores in acne patients treated with isotretinoin. *J Dermatol Treat* 15: 153-7 (2004).
25. Cohen J, Adams S, Patten S. No association found between patients receiving isotretinoin for acne and the development of depression in a Canadian prospective cohort. *Can J Clin Pharmacol* 14(2): 227-33 (2007).
26. Ng CH, Tam MM, Celi E, et al. Prospective study of depressive symptoms and quality of life in acne vulgaris patients treated with isotretinoin compared to antibiotic and topical therapy. *Austr J Dermatol* 43 (4): 262-8 (2002).
27. Jick SS, Kremers HM, Vasilakis-Scaramozza C. Isotretinoin use and risk of depression, psychotic symptoms, suicide, and attempted suicide. *Arch Dermatol* 136 (10): 1231-6 (2000).
28. Jacobs DG, Deutsch NL, Brewer M. Suicide, depression, and isotretinoin: is there a causal link? *J Am Acad Dermatol* 45 (5): 168-75 (2001).
29. Gupta MA, Gupta AK. Depression and suicidal ideation in dermatology patients with acne, alopecia areata, atopic dermatitis and psoriasis. *Br J Dermatol* 139 (5): 846-50 (1998).
30. Yazici K, Baz K, Yazici AE, et al. Disease-specific quality of life is associated with anxiety and depression in patients with acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 18 (4): 435-9 (2004).

EAU THERMALE Avène

Peles oleosas
de tendência acneica

Cleanance

Uma resposta inovadora para
a hiperseborreia

ACÇÃO SEBORREGULADORA
Laurato de glicerilo*



Inibição da 5 α -reductase
Regulação fisiológica da P.acnes

*Patente Pierre Fabre



Avène, a Estação termal das peles sensíveis



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


Pierre Fabre

Laboratoires dermatologiques
Avène
PARIS

Imperfeições severas
Marcas residuais



(1) Ingham E et al. Inflammation in acne vulgaris: failure of skin microorganisms to modulate keratinocyte interleukin 1 α production in vitro. *Dermatology* 1998.

(2) Idvák M et al. The new undecylthamnoside (APRC 11) inhibits P.acnes-induced inflammation in keratinocytes. *Poster at ESDR Congress, Helsinki 2010.*

EAU THERMALE Avène

O cuidado completo das
peles acnéicas com imperfeições

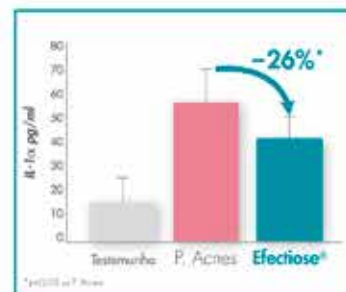
TriAcnéal

A Efectiose®* ingrediente activo patentado pela Pierre Fabre, limita o afluxo de Interleukina 1 α , particularmente implicada no surgimento de anomalias severas(1).

O Retinaldeído, regula a queratinização, pela sua actividade retinóide.

A sua eficácia foi clinicamente demonstrada em associação com o ácido glicólico, em indivíduos com pele de tendência acnéica.

A Água termal d'Avène proporciona uma acção calmante e dessensibilizante.



Avaliação *in vitro* da libertação de IL-1 α (2)

*Patente Pierre Fabre

www.eau-thermale-avene.com/pt

www.clubdermaweb.com


Pierre Fabre

Laboratoires dermatologiques
Avène
PARIS

TRATAMENTO DA PSORÍASE COM AGENTES BIOLÓGICOS: PARA ALÉM DOS INIBIDORES DO TNF α – O PRESENTE E O FUTURO

Sandrina Carvalho¹, Tiago Torres², Manuela Selores³

¹Interna de Dermatovenereologia/Resident, Dermatology and Venereology, Serviço de Dermatologia, Centro Hospitalar do Porto, Hospital Santo António, Porto, Portugal

²Assistente Hospitalar de Dermatovenereologia/Consultant Dermatology and Venereology, Serviço de Dermatologia, Centro Hospitalar do Porto, Hospital Santo António, Porto, Portugal

³Chefe de Serviço, Directora do Serviço de Dermatologia/Head of Dermatology and Venereology Department, Centro Hospitalar do Porto, Hospital Santo António, Porto, Portugal

RESUMO – A psoríase é uma doença inflamatória crónica multissistémica, mediada por células T, com elevado grau de morbilidade. A investigação na área da psoríase tem sido intensa, resultando num conhecimento mais pormenorizado da sua patogenia, e consequente desenvolvimento de novas terapêuticas biológicas. Esta revisão focará o presente e o futuro dos agentes biológicos moduladores de citoquinas que não pertencem à classe dos inibidores do factor de necrose tumoral- α (TNF- α).

PALAVRAS-CHAVE – Anticorpos monoclonais; Psoríase; Agentes biológicos; Ustekinumab.

PSORIASIS TREATMENT WITH BIOLOGICS: BEYOND TUMOR NECROSIS FACTOR α INHIBITORS – THE PRESENT AND THE FUTURE

ABSTRACT – Psoriasis is a chronic systemic T-cell-mediated inflammatory disease with high morbidity. Psoriasis's investigation has been intense, improving knowledge on physiopathology and leading to new biologic therapies for moderate and severe psoriasis's treatment. This review will focus the present and the future of anti-cytokine therapies, beside the class of tumor necrosis factor- α (TNF- α) blockers.

KEY-WORDS – Antibodies, Monoclonal; Biological agents; Dermatologic agents; 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 – Junho/June 2012; Aceite/Accepted – Julho/July 2012.

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

Artigo de Revisão

Correspondência:

Dr. Tiago Torres

Serviço de Dermatologia

Centro Hospitalar do Porto

Hospital Santo António

Rua D. Manuel II s/n, Ed. Consultas Externas, Ex-CIPAP

4099-001, Porto

E-mail: tiagotorres2002@hotmail.com

1. INTRODUÇÃO

A psoríase é uma doença inflamatória crónica multissistémica imuno-mediada, de base genética, afectando cerca de 1 a 2% da população caucasiana com grande impacto na qualidade de vida dos doentes¹. De facto, apesar das manifestações clínicas serem predominantemente cutâneas e articulares, a psoríase também está frequentemente associada a múltiplas comorbilidades (patologia psiquiátrica, obesidade, diabetes *mellitus*, hipertensão arterial, dislipidemia e doença de Crohn)²⁻⁴.

Uma vez que a principal característica histológica da psoríase consiste na hiperplasia da epiderme, não é de surpreender que os primeiros tratamentos da psoríase moderada a grave incluísem fármacos (metotrexato e aminopterina) que inibem a hiperproliferação dos queratinócitos⁵. Contudo, foi a grande eficácia dos antagonistas da calcineurina (ciclosporina e tacrolimus) que sugeriu a potencial contribuição das células T na fisiopatogenia da psoríase^{6,7}. Mas foi a eficácia demonstrada pela proteína de fusão DAB₃₈₉IL-2 com acção selectiva sobre as células portadoras dos receptores da interleucina-2 (neste caso as células T e não os queratinócitos) que levou adopção do conceito de doença imuno-mediada, em que os queratinócitos são activados pelas células T⁸.

Com o conhecimento mais aprofundado sobre a patogénese da psoríase foi possível o desenvolvimento de novos fármacos, produzidos através do uso de biotecnologia recombinante, especificamente direccionados para as alterações imunopatogénicas da doença. Estes fármacos, denominados de biológicos ou de biotecnológicos, demonstraram uma elevada eficácia no tratamento da psoríase em placas moderada a grave, um perfil de segurança favorável e uma boa tolerabilidade. Actualmente estão disponíveis dois grupos de agentes biológicos que diferem no seu mecanismo de acção: os moduladores de citocinas (anti-TNF- α : adalimumab, etanercept, infliximab, golimumab;

anti-IL-12/23p40: ustekinumab) e os moduladores de células T (alefacept)⁹.

Apenas 4 moduladores de citocinas (adalimumab, etanercept, infliximab e ustekinumab) estão aprovados pela *European Medicines Agency* (EMA) para o tratamento da psoríase em placas moderada a grave¹⁰. É de salientar que o golimumab (Simponi[®]) apenas recebeu aprovação para o tratamento da artrite psoriática em adultos¹¹. O alefacept (Amevive[®]) não é comercializado na Europa mas está aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) para o tratamento da psoríase em placas moderada a grave desde 2003¹². Por sua vez, o efalizumab (Raptiva[®]) foi retirado do mercado em 2009 após a notificação de três casos de leucoencefalopatia multifocal progressiva¹³.

Apesar do significativo avanço terapêutico que representam os agentes biológicos, questões como a segurança, a eficácia a longo prazo, a recidiva após a suspensão do tratamento e os custos financeiros, têm impulsionado a pesquisa de novos agentes.

Os autores já abordaram anteriormente os agentes anti-TNF- α ¹⁴ pelo que neste artigo de revisão se foca o ustekinumab, o último agente biológico aprovado no tratamento da psoríase em placas, e os agentes moduladores de citocinas que se encontram em estudo, discutindo-se os mecanismos de acção, a eficácia e o perfil de segurança.

2. FISIOPATOGENIA DA PSORÍASE

A psoríase é uma doença genética complexa influenciada por factores ambientais, tal como o stress emocional e o tabaco¹⁵. Observa-se uma disfunção do sistema imunitário com aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias que activam os linfócitos T, as principais células envolvidas na formação das lesões psoriásicas, com consequente hiperproliferação dos queratinócitos¹⁶.

O estímulo inicial para a hiperprodução de

Artigo de Revisão

citoquinas pró-inflamatórias é desconhecido. Numerosas células ao nível da epiderme e da derme, tal como os queratinócitos, as células natural-killer e os macrófagos, produzem uma série de mediadores (interleucina-6, interferão- α , interferão- γ e TNF- α) que estimulam as células apresentadoras de antígeno a produzirem as citoquinas envolvidas na activação das células T: a interleucina-12 (IL-12) e a interleucina-23 (IL-23)¹⁷ (Fig. 1).

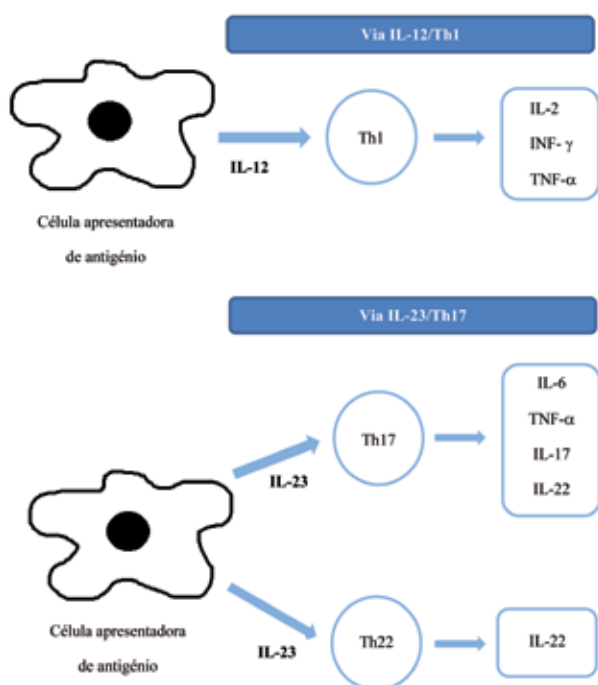


Fig 1 - Vias inflamatórias envolvidas na patogénese da psoríase. IL-12, interleucina-12; Th1, célula T helper1; IL-17, interleucina-17; IL-22, interleucina-22; Th17, célula T helper17; Th22, célula T helper22; IL-6, interleucina-6, TNF- α , factor de necrose tumoral- α .

A IL-12 é um heterodímero constituído por uma unidade proteica p35 e p40. É produzida pelas células dendríticas, as células de Langerhans, os linfócitos B e os macrófagos. A IL-12 estimula a diferenciação dos linfócitos T em células *Helper-1* (Th1) com consequente produção das citoquinas envolvidas na via inflamatória IL-12/Th1: interleucina-2, interferão- γ e TNF- α ¹⁸.

A IL-23 possui uma unidade p19 e partilha a unidade p40 da IL-12. É produzida por células dendríticas e macrófagos. A IL-23 induz a diferenciação dos linfócitos T em células *Helper-17* (Th17) com libertação

dos mediadores envolvidos na via inflamatória IL-23/Th17: interleucina-6, TNF- α , interleucina-17 (IL-17) e interleucina-22 (IL-22)¹⁹.

Ao contrário da unidade proteica p35 da IL-12, ambas as unidades p19 e p40 da IL-23 encontram-se aumentadas nas lesões psoriásicas, sugerindo um maior contributo da via IL-23/Th17 na fisiopatogenia da psoríase^{20,21}. De facto, existe uma associação da psoríase com os alelos que codificam as unidades proteicas e o receptor da IL-23²².

A IL-17, produzida pelas células Th17, estimula a produção de quimiotaxinas envolvidas no recrutamento de neutrófilos, células dendríticas e células T, com consequente amplificação e manutenção da reacção inflamatória. Está demonstrado que a via inflamatória IL-23/Th17 também se encontra envolvida na fisiopatologia de múltiplas doenças autoimunes com repercussão cutânea (esclerodermia, lúpus, artrite reumatóide, doenças inflamatórias intestinais e doença de Behçet)²³⁻²⁷.

Recentemente foram isoladas as células *Helper-22* (Th22) que tal como as células Th17, produzem a IL-22. É provável que os linfócitos Th22 estejam envolvidos na patogenia da psoríase, uma vez que a IL-22 inibe a diferenciação dos queratinócitos e promove a inflamação ao nível da derme²⁸⁻²⁹.

3. ANTICORPOS ANTI-IL-12/23P40

Os anticorpos anti-IL-12/23p40 (ustekinumab e briakinumab) são anticorpos IgG1 totalmente humanos que se ligam de forma selectiva e com elevada afinidade à unidade p40 partilhada pela IL-12 e pela IL-23. Bloqueiam a interacção da unidade p40 com o receptor IL-12R β 1 na superfície das células do sistema imune, inibindo ambas as vias inflamatórias IL-12/Th1 e IL-23/Th17, com consequente diminuição da produção de citoquinas envolvidas na fisiopatologia da psoríase (Fig.2). É de salientar que esses agentes biológicos actuam parcialmente como inibidores do TNF- α , uma vez que bloqueiam a libertação do TNF- α pelas células Th1 e Th17³⁰.

3.1. Ustekinumab (Stelara® Janssen-Cilag)

O ustekinumab foi aprovado pela EMA em 2009 para o tratamento da psoríase em placas moderada a grave em adultos³¹. É administrado por via subcutânea numa dose de 45mg (ou 90mg se peso corporal > 100kg) à semana 0, 4 e posteriormente de 12 em 12 semanas. A terapêutica deverá ser interrompida caso

Artigo de Revisão

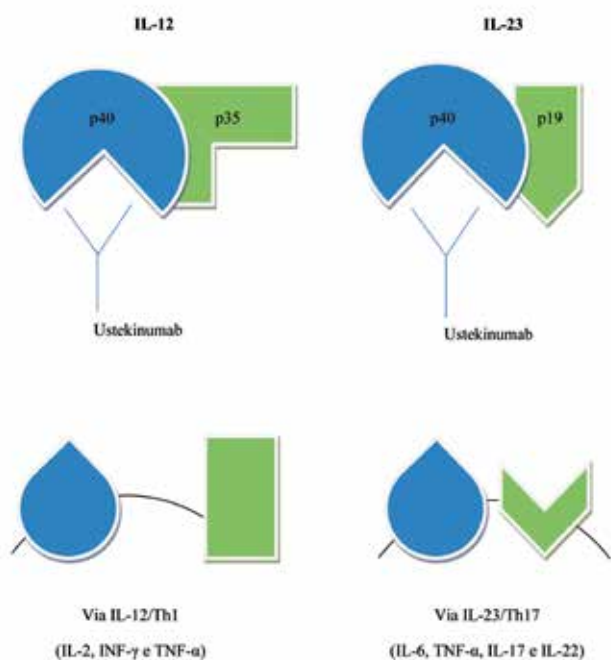


Fig 2 - O ustekinumab liga-se à unidade p40 da IL-12 e da IL-23, bloqueando, respectivamente, as vias Th1 e Th17.

não se atinja uma resposta adequada às 28 semanas³².

Três ensaios clínicos de fase III, Krueger et al.³³, PHOENIX 1³⁴ e PHOENIX 2³⁵, demonstraram a eficácia do ustekinumab no tratamento da psoríase. A melhoria clínica foi notada por volta da segunda semana com resposta máxima às 20-24 semanas. Nestes ensaios observou-se que cerca de 67% e 72% dos doentes atingem um PASI 75 (melhoria de 75% do *Psoriasis Area and Severity Index* inicial) às 12 semanas, quando tratados com 45 ou 90mg, respectivamente. A taxa de resposta foi mantida com a continuação do tratamento às 76 semanas. Por outro lado, a recidiva (perda do PASI 75) ocorreu em média após 15 semanas da suspensão terapêutica, sem risco de efeito *rebound* (agravamento superior ao PASI inicial da doença), podendo o tratamento ser reiniciado sem aparente perda da eficácia. É de salientar que a relação dose/eficácia do ustekinumab não é linear, uma vez que a resposta à dosagem de 90mg foi apenas moderadamente superior à dosagem de 45mg.

Nos doentes com resposta parcial ao ustekinumab (PASI > 50 e < 75 às 28 semanas), apenas os doentes tratados com 90mg beneficiaram da redução dos intervalos de administração de 12 semanas para 8 semanas, com 2/3 dos doentes a atingirem um PASI 75 às

52 semanas. As razões apontadas para uma resposta parcial ao ustekinumab incluem: um índice de massa corporal elevado, uma psoríase grave, uma artrite psoriásica e a presença de anticorpos anti-ustekinumab.

O estudo ACCEPT³⁶, o primeiro ensaio clínico de fase III *head-to-head* com outro agente biológico, envolvendo 903 doentes, demonstrou uma maior eficácia do ustekinumab relativamente ao etanercept no tratamento da psoríase em placas. Cerca de 68% e 74% dos doentes tratados, respectivamente, com 45 e 90mg atingiram um PASI 75 às 12 semanas contra 57% dos doentes que receberam 50mg bissemanais de etanercept (P=0.01 e P < 0.001, respectivamente). Por outro lado, é de salientar que 49% dos doentes que não responderam ao etanercept obtiveram boa resposta com o ustekinumab.

Um ensaio clínico de fase II³⁷, envolvendo 146 doentes, salientou a eficácia do ustekinumab (60 ou 90mg semanais durante 4 semanas) para o tratamento da artrite psoriásica com 42% dos doentes a atingirem um ACR20 (melhoria de 20% nos critérios da *American College of Rheumatology*) às 12 semanas (P=0.0002). Apesar desses resultados serem promissores, eles são inferiores aos resultados apresentados pelos inibidores do TNF- α ³⁸⁻⁴⁰. Estão em curso dois ensaios clínicos de fase III para a avaliação do ustekinumab no tratamento da artrite psoriásica em adultos⁴¹⁻⁴².

O ustekinumab apresenta um bom perfil de segurança com uma incidência de efeitos laterais sobreponível à do grupo placebo³⁴⁻³⁵. Os efeitos adversos mais frequentemente observados incluem: infecções das vias aéreas superiores, artralguas, tosse e cefaleias. As reacções no local da injeção são incomuns (1-5%). O aparecimento de anticorpos anti-ustekinumab ocorre em cerca de 5% dos doentes, por vezes com perda da resposta terapêutica.

Uma vez que os anticorpos anti-IL-12/23p40 não interagem com as interleucinas que já se encontram ligadas ao receptor IL-12R β 1, é pouco provável que o ustekinumab possa induzir uma reacção de citólise mediada por complemento⁴³. No entanto, apesar de não terem sido reportados casos de tuberculose, é plausível que a diminuição da libertação de TNF- α induzida pelos anticorpos anti-IL12/IL23 aumente o risco de reactivação da tuberculose latente.

Ao contrário dos inibidores do TNF- α , o ustekinumab não está associado à agudização das doenças desmielinizantes, tendo sido bem tolerado em doentes com esclerose múltipla⁴⁴. Até ao momento, não foi demonstrado o aumento do risco de doenças neoplásicas em doentes tratados com ustekinumab³⁴⁻³⁵.

Artigo de Revisão

Relativamente ao risco de eventos cardiovasculares maior (enfarte agudo de miocárdio, morte súbita e acidente vascular cerebral), os dados são ainda controversos. Os ensaios clínicos e uma meta-análise de 2011 por Ryan et al⁴⁵ não demonstraram um risco superior destes eventos nos doentes tratados com ustekinumab comparativamente com os doentes do grupo placebo. Contudo, numa recente metanálise realizada por Tzellos et al⁴⁶, avaliando os doentes com psoríase moderada a grave tratados com agentes anti-IL-12/23p40 (ustekinumab e briakinumab) e utilizando um método estatístico diferente do utilizado por Ryan et al⁴⁵ foi demonstrado um aumento estatisticamente significativo deste risco (OR=4.23, 95%, CI: 1.07-16.75, P=0.04).

A semivida do ustekinumab é de 21 dias, sendo necessário interromper o tratamento 12 semanas antes de uma cirurgia maior³². Por medida de precaução, o ustekinumab está contra-indicado na gravidez e no aleitamento³². É aconselhada a utilização de medidas anticoncepcionais nas mulheres em idade fértil durante o período de tratamento e até 15 dias após a interrupção terapêutica³².

A farmacocinética do ustekinumab permanece inalterada nos doentes com mais de 65 anos⁴⁷. Aguardam-se os resultados do estudo CADMUS⁴⁸ para avaliar a eficácia e a segurança do ustekinumab no tratamento da psoríase em placas moderada a grave em doentes adolescentes (12-18 anos).

3.2. Briakinumab (Ozespá®, Abbott Laboratories)

O briakinumab apresentou resultados promissores no tratamento da psoríase em placas moderada a grave num ensaio clínico de fase II⁴⁹. Durante as primeiras 12 semanas, 180 doentes foram divididos de forma aleatória em 6 grupos de 30 pessoas com um dos seguintes esquemas de tratamento: 200mg à semana 0, 100mg em semanas alternadas durante 12 semanas, 200mg semanais durante 4 semanas, 200mg em semanas alternadas durante 12 semanas, 200mg semanais durante 12 semanas ou grupo placebo.

Os resultados obtidos foram excepcionais com 90% dos doentes a atingirem um PASI 75 às 12 semanas (P <0.001). Além disso, a eficácia foi notada na primeira semana e observou-se um aumento da taxa de resposta com a continuação do tratamento. A terapêutica foi suspensa em todos os doentes que atingiram um PASI 75 às 12 semanas, sem efeito *rebound*. O briakinumab foi reiniciado quando ocorria uma perda do PASI superior ou igual a 50%, sendo que 55 a 94% dos doentes voltaram a atingir um PASI 75 após 12 semanas de

tratamento adicional⁵⁰. Os doentes medicados com briakinumab apresentaram um risco significativamente superior, comparativamente ao grupo placebo, de reacções no local da injeção (16.7%; P=0.03), tal como de infecções das vias aéreas superiores. De salientar que o risco de toxicidade não era dependente da dosagem.

Foram efectuados 4 ensaios clínicos de fase III⁵¹⁻⁵⁴ para avaliar a eficácia e a segurança do briakinumab no tratamento da psoríase em placas moderada a grave (dois com 52 semanas de duração). O briakinumab demonstrou em estudos comparativos ser mais eficaz que o etanercept^{51,52} e o metotrexato⁵³ no tratamento da psoríase. No entanto, observou-se uma maior incidência de eventos cardiovasculares maior nos doentes tratados com briakinumab⁵⁴ o que resultou na suspensão do fármaco e consequente interrupção dos ensaios clínicos pela *Abbott Laboratories* em 2011⁵⁵.

4. ANTICORPOS ANTI-IL-23P19

Os anticorpos anti-IL-23p19 (SCH 900222, CNTO 1959 e LY 2525623) inibem a diferenciação das células T em células Th17, ligando-se à subunidade p19 exclusiva da IL-23, permitindo uma imunossupressão mais específica que os anticorpos anti-IL-12/23p40, uma vez que a via IL-12/Th1 não é bloqueada.

4.1. SCH 900222 (*Schering-Plough*)

O SCH 900222 é um anticorpo monoclonal que se liga de forma selectiva e com elevada afinidade à unidade p19 da IL-23. Está em curso um ensaio clínico de fase II com 76 semanas de duração, para avaliar a segurança e a eficácia do SCH 900222 no tratamento da psoríase em placas moderada a grave em adultos⁵⁶. Duzentos e oitenta doentes serão tratados com uma dosagem variável de SCH 900222 (5mg, 25mg, 100mg ou 200mg por via subcutânea à semana 0, 4, 16 e posteriormente cada 12 semanas até à semana 52). Os doentes não respondedores serão submetidos a um aumento da dosagem de SCH 900222 à semana 16. O estudo tem data prevista de conclusão para Outubro de 2012.

4.2. CNTO 1959 (*Janssen Biotech, Inc*)

O CNTO 1959 é um anticorpo monoclonal que se liga de forma selectiva e com elevada afinidade à unidade p19 da IL-23. Aguardam-se os resultados de um ensaio clínico de fase I com 28 semanas de duração para avaliação da farmacocinética do CNTO 1959, completado em Outubro de 2010, que envolveu 24

Artigo de Revisão

doentes com psoríase em placas moderada a grave e 47 voluntários saudáveis⁵⁷. Também se encontram em fase de desenvolvimento um ensaio clínico de fase I e um ensaio clínico de fase II. No estudo de fase I⁵⁸, os doentes irão ser vigiados durante 24 semanas após a administração de uma dose única de CNTO 1959 por via subcutânea. O estudo X-PLORE⁵⁹, de fase II, irá avaliar a eficácia e a segurança de múltiplas dosagens de CNTO 1959 por via subcutânea durante um período de 52 semanas. e irá igualmente comparar o CNTO 1959 com o adalimumab. O estudo X-PLORE tem data prevista de conclusão para Fevereiro de 2014.

4.3. LY 2525623 (Eli Lilly)

O LY 2525623 é um anticorpo monoclonal anti-IL-23p19 cuja eficácia e segurança no tratamento da psoríase em placas foram investigadas num ensaio clínico de fase II⁶⁰. O fármaco foi administrado por via endovenosa ou subcutânea com esquema variável de dosagem e de frequência mas o ensaio clínico foi suspenso em 2010 pela *Eli Lilly* por alegada complexidade na elaboração do agente biológico.

5. ANTICORPOS ANTI-IL-17

Os anticorpos anti-IL-17 (secukinumab, ixekizumab e brodalumab) inibem a IL-17 produzida pelas células Th17 ou o seu receptor. Existem duas isoformas da IL-17 que podem ser libertadas sob a forma de homodímeros (IL-17A e IL-17F) ou heterodímeros (IL17A/F). As 3 citocinas desempenham as mesmas funções e ligam-se ao mesmo receptor. Os agentes biológicos que neutralizam a IL-17 são específicos para a isoforma IL-17A. Foi demonstrado em modelos animais que a IL-17F pode compensar a falta da IL-17A⁶¹.

5.1. Secukinumab (AIN 457, Novartis)

O secukinumab é um anticorpo monoclonal IgG1 κ totalmente humano que neutraliza selectivamente a IL-17A. Num pequeno ensaio clínico de 36 doentes com psoríase em placas moderada a grave⁶², observou-se uma melhoria de 63% no PASI médio às 12 semanas após uma dose única de secukinumab (3mg/kg por via endovenosa) com 72%, 44% e 11% dos doentes a atingirem um PASI 50, PASI 75 e PASI 90 respectivamente ($P < 0.001$). A eficácia foi observada por volta da segunda semana e a incidência de efeitos laterais foi sobreponível à do grupo placebo, sendo as infecções das vias aéreas superiores o efeito lateral mais frequentemente documentado. Não se observou o desenvolvimento de

anticorpos anti-secukinumab.

Aguardam-se os resultados de múltiplos ensaios clínicos de fase II, recentemente completados, para avaliar a eficácia e a segurança do secukinumab no tratamento da psoríase em placas moderada a grave⁶³⁻⁶⁶ e da artrite psoriática⁶⁷ em adultos.

Encontram-se igualmente em fase de desenvolvimento um ensaio clínico de fase II⁶⁸ e quatro ensaios clínicos de fase III⁶⁹⁻⁷² para o tratamento da psoríase com secukinumab. O estudo ERASURE⁶⁹ e o estudo SCULPTURE⁷⁰ irão avaliar a eficácia e a segurança do secukinumab (150mg ou 300mg por via subcutânea em esquema variável de frequência) durante um período de 52 semanas. Ambos os ensaios têm data prevista de conclusão para 2013. O estudo STATURE⁷¹ irá avaliar a eficácia de 150mg por via subcutânea ou 10mg/kg por via endovenosa de secukinumab nos doentes com resposta parcial ao secukinumab (conclusão prevista para Julho de 2013). Por fim, o estudo FIXTURE⁷² irá comparar o secukinumab com o etanercept no tratamento da psoríase em placas (conclusão prevista para Maio de 2013).

Também se encontram em fase de desenvolvimento dois ensaios clínicos de fase II^{73,74} para avaliar o secukinumab no tratamento da artrite psoriática em adultos. Um dos estudos⁷⁴ irá avaliar a eficácia do secukinumab (75mg ou 150mg por via subcutânea) nos doentes portadores de artrite psoriásica com resposta inadequada ao anti-TNF- α . Tem data de conclusão prevista para Julho de 2014.

5.2 Ixekizumab (LY 2439821, Eli Lilly)

O ixekizumab é um anticorpo monoclonal IgG4 humanizado que se liga de forma selectiva e com elevada afinidade à IL-17A. O ixekizumab demonstrou a sua eficácia num ensaio clínico de fase I para o tratamento da artrite reumatóide⁷⁵. Estão em curso dois ensaios clínicos (um de fase II e o outro de fase III) para avaliar a eficácia e a segurança do ixekizumab no tratamento da psoríase em placas moderada a grave^{76,77}.

5.3. Brodalumab (AMG 827, Amgen)

O brodalumab é um anticorpo monoclonal IgG2 totalmente humano que se liga aos receptores da IL-17, inibindo à acção da IL-17A, da IL-17-F e da IL-17A/F. Num ensaio clínico de fase II⁷⁸ que envolveu 198 doentes com psoríase em placas moderada a grave, o PASI médio às 12 semanas foi de 45%, 85.9%, 86,3% e 76% nos doentes que receberam, respectivamente, 70mg, 140mg, 210mg e 280mg subcutâneas de brodalumab ($P < 0.001$). Um PASI 75 ou um PASI 90 (melhoria de

Artigo de Revisão

Tabela 1 - Biológicos moduladores de citocinas em fase de desenvolvimento.

ALVO	AGENTE BIOLÓGICO	MECANISMO DE ACÇÃO	VIA DE ADMINISTRAÇÃO	EMPRESA	FASE DE DESENVOLVIMENTO
ANTI-IL-12/23	Briakinumab	Ac. monoclonal IgG1 humano Anti-IL-12/23p40	Subcutânea	Abbott	III (suspenso)
ANTI-IL23	LY 2525623	Ac. monoclonal Anti-IL-23	Endovenosa ou subcutânea	Eli Lilly	II (suspenso)
	CNTO 1959	Ac. monoclonal Anti-IL-23p19	Endovenosa ou subcutânea	Janseen	I/II
	SCH 900222	Ac. monoclonal Anti-IL-23p19	Subcutânea	Schering-Plough	II
ANTI-IL17	Secukinumab	Ac. monoclonal IgG1 humano Anti-IL-17A	Endovenosa ou subcutânea	Novartis	II/III
	Ixekizumab	Ac. IgG4 humanizado Anti-IL17A	Subcutânea	Eli Lilly	II/III
	Brodalumab	Ac. IgG2 humano Anti-IL17R	Endovenosa ou subcutânea	Amgen	I/II
ANTI-IL22	Feazakinumab	Ac. IgG2 humano Anti-IL22	Endovenosa ou subcutânea	Pfizer	I (suspenso)

BIBLIOGRAFIA

1. Christophers E. Psoriasis-epidemiology and clinical spectrum. *Clin Exp Dermatol.* 2001;26:314-20.
2. Tam LS, Tomlinson B, Chu TT, Li M, Kwok LW, Li TK, et al. Cardiovascular risk profile of patients with psoriatic arthritis compared to controls – the role of inflammation. *Rheumatology.* 2008;47:718-23.
3. Najarian DJ, Gottlieb AB. Connections between psoriasis and Crohn's disease. *J Am Acad Dermatol.* 2003;48:805-21.
4. Gelfand JM, Shin DB, Neimann AL, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB. The risk of lymphoma in patients with psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2006;126:2194-201.
5. Guttman-Yassky E, Krueger JG. Psoriasis: evolution of pathogenic concepts and new therapies through phases of translational research. *Br J Dermatol.* 2007;157:1103-15.
6. Ellis CN, Gorsulowsky DC, Hamilton TA, Billings JK, Brown MD, Headington JT, et al. Cyclosporine improves psoriasis in a double-blind study. *JAMA.* 1986;256:3110-16.
7. Jegasothy BV, Ackerman CD, Todo S, Fung JJ, Abu-Elmagd K, Starzl TE. Tacrolimus (FK 506) – a new therapeutic agent for severe recalcitrant psoriasis. *Arch Dermatol.* 1992;128:781-5.
8. Gottlieb SL, Gilleaudeau P, Johnson R, Estes L, Woodworth TG, Gottlieb AB, et al. Response of psoriasis to a lymphocyte-selective toxin (DAB389IL-2) suggests a primary immune, but not keratinocyte, pathogenic basis. *Nat Med.* 1995;1:442-7.
9. Pinto GM, Filipe P. Normas de Boa Prática para o Tratamento da Psoríase em Placas em Idade não Pediátrica com Biológicos. *Revista SPDV.* 2011;69 (4): 351-5.
10. Direcção Geral da saúde. Tratamento da Psoríase com Agentes Biológicos em Idade não Pediátrica Norma nº 065, de 30/12/2011. Lisboa: DGeneralS: 2011.
11. Ema.europa.eu [homepage na Internet]. European public assessment report for Simponi; [consultado 2012 jun 4]. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000992/human_med_001053.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.
12. FDA.gov [homepage na Internet]. Alefacept Product Approval Information; [consultado 2012 jun 4]. Disponível em: <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/ucm080439.htm>.

Artigo de Revisão

13. INFARMED. Raptiva - Recomendação da suspensão da Autorização de Introdução no Mercado: Circular Informativa n.º 036/CD, de 19/02/2009. Lisboa: INFARMED: 2009.
14. Torres T, Velho GC, Sanches M, Selores M. Psoríase na era dos biológicos. *Acta Med Port.* 2010;23:493-8.
15. Elder JT, Bruce AT, Gudjonsson JE, Johnston A, Stuart PE, Tejasvi T, et al. Molecular dissection of psoriasis: integrating genetics and biology. *J Invest Dermatol.* 2010;130:1213-26.
16. Nickoloff BJ, Nestle FO. Recent insights into the immunopathogenesis of psoriasis provide new therapeutic opportunities. *J Dermatol Treat.* 2008;19:5-21.
17. Frank O, Nestle MD, Daniel H, Kaplan MD, Barker J. Mechanisms of Disease: Psoriasis. *N Engl J Med.* 2009;361:496-509.
18. Goriely S, Neurath MF, Goldman M. How microorganisms tip the balance between interleukin-12 family members. *Nat Rev Immunol.* 2008;8(1):81-6.
19. Langrish CL, McKenzie BS, Wilson NJ, Waal Malefyt R, Kastelein RA, Cua DJ. IL-12 and IL-23: master regulators of innate and adaptive immunity. *Immunol Rev* 2004;202:96-105.
20. Lee E, Trepicchio WL, Oestreicher JL, Pittman D, Wang F, Chamian F, et al. Increased expression of interleukin-23 p19 and p40 in lesional skin of patients with psoriasis vulgaris. *J Exp Med.* 2004;199:125-130.
21. Blauvelt A. New concepts in the pathogenesis and treatment of psoriasis: key roles for IL-23, IL-17A and TGF beta 1. *Expert Rev Dermatol.* 2007; 2(1):69-78.
22. Nair RP, Ruether A, Stuart PE, Jenisch S, Tejasvi T, Hiremagalore R, et al. Polymorphisms of the IL12B and IL23R genes associated with psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2008;128:1653-61.
23. Komura K, Fujimoto M, Hasegawa M, Ogawa F, Hara T, Muroi E, et al. Increased serum interleukin 23 in patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2008; 35(1):120-5.
24. Shah K, Lee WW, Lee SH, Kim SH, Kang SW, Craft J, et al. Dysregulated balance of Th17 and Th1 cells in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther.* 2010; 12(2):R53.
25. Kim HR, Kim HS, Park MK, Cho ML, Lee SH, Kim HY. The clinical role of IL-23p19 in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 2007;36(4):259-64.
26. Rovedatti L, Kudo T, Biancheri P, Sarra M, Knowles CH, Rampton DS, et al. Differential regulation of interleukin 17 and interferon gamma production in inflammatory bowel disease. *Gut.* 2009;58(12):1629-36.
27. Lew W, Chang JY, Jung JY. Increased expression of interleukin-23 p19 mRNA in erythema nodosum-like lesions of Behçet's disease. *Br J Dermatol.* 2008;158(3):505-11.
28. Zheng Y, Danilenko DM, Valdez P, Kasman I, Eastham-Anderson J, Wu J, et al. Interleukin-22, a Th17 cytokine, mediates IL-23-induced dermal inflammation and acanthosis. *Nature.* 2007;445:648-51.
29. Nograla KE, Zaba LC, Shemer A, Fuentes-Duculan J, Cardinale I, Kikuchi T, et al. IL-22 producing « Th22 » T cells account for upregulated IL-22 in atopic dermatitis despite reduced IL-17 producing Th17 T cells. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123:1244-52.
30. Gandhi M, Alwawi E, Gordon KB. Anti-p40 antibodies ustekinumab and briakinumab: blockade of interleukin-12 and interleukin-23 in the treatment of psoriasis. *Semin Cutan Med Surg.* 2010;29:48-52.
31. Ema.europa.eu [homepage na Internet]. European public assessment report for Stelara; [consultado 2012 jun 4]. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000958/human_med_001065.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.
32. Ortonne JP. Ustekinumab. *Annal Dermatol.* 2011;138:848-50.
33. Krueger GG, Langley RG, Leonardi C, Yeilding N, Guzzo C, Wang Y, et al. A human interleukin-12/23 monoclonal antibody for the treatment of psoriasis. *N Engl J Med.* 2007;356:580-92.
34. Krueger GG, Langley RG, Leonardi C, Leonardi CL, Kimball AB, Papp K, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/13 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet.* 2008;371:1665-74.
35. Papp K, Langley RG, Lebwohl M, Krueger GG, Szapary P, Yeilding N, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *Lancet.* 2008;371:1675-84.
36. Griffiths CE, Strober BE, Kerkhof PV, Ho V,

Artigo de Revisão

- Fidelus-Gort R, Yeilding N, et al. Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate to severe psoriasis. *N Engl J Med*. 2010;362:118-28.
37. Gottlieb A, Menter A, Mendelsohn A, Shen YK, Li S, Guzzo C, et al. Ustekinumab, a human interleukin 12/23 monoclonal antibody, for psoriatic arthritis: randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Lancet*. 2009;373:633-40.
38. Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, Siegel EL, Cohen SB, Ory P, et al. Etanercept treatment of psoriasis arthritis: safety, efficacy, and effect on disease progression. *Arthritis Rheum*. 2004;50:2264-72.
39. Mease PJ, Ory P, Sharp JT, Ritchlin CT, Bosch FV, Wellborne F, et al. Adalimumab for long-term treatment of psoriatic arthritis: 2-year data from the Adalimumab Effectiveness in Psoriatic Arthritis Trial (ADEPT). *Ann Rheum Dis*. 2009;68:702-9.
40. Kavanaugh A, Krueger GG, Beutler A, Guzzo C, Zhou B, Dooley LT, et al. Infliximab maintains a high degree of clinical response in patients with active psoriatic arthritis through 1 year of treatment: Results from the IMPACT 2 trial. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:498-505.
41. Clinicaltrials.gov [homepage na Internet]. A study of the safety and efficacy of ustekinumab in patients with psoriatic arthritis; [consultado 2012 jun 4]. Disponível em: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01009086?term=NCT01009086&rank=1>.
42. Clinicaltrials.gov [homepage na Internet]. A study of the safety and efficacy of ustekinumab in patients with psoriatic arthritis with and without prior exposure to anti-TNF agents; [consultado 2012 jun 4]. Disponível em: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01077362?term=NCT01077362&rank=1>.
43. Benson J, Orlovsky Y, Luo J, Wu SJ, Lacy E, Li J. Ustekinumab neutralizes human interleukin-12 and IL-23 mediated Th1 and Th17 cell function and provides clinical benefit to patients with plaque psoriasis. *FASEB J*. 2008;22:664.14.
44. Segal BM, Constantinescu CS, Raychaudari A, Kim L, Fidelus-Gort R, Kasper LH. Repeated subcutaneous injections of IL 12/23 p40 neutralising antibody, ustekinumab, in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase II, double-blind, placebo-controlled, randomised, doseranging study. *Lancet Neurol*. 2008;7:796-804.
45. Ryan C, Leonardi CL, Krueger JG, Kimball AB, Strober BE, Gordon KB, et al. Association between biologic therapies for chronic plaque psoriasis and cardiovascular events: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*. 2011; 24;306(8):864-71.
46. Tzellos T, Kyrgidis A, Zouboulis CC. Re-evaluation of the risk for major adverse cardiovascular events in patients treated with anti-IL12/23 biological agents for chronic plaque psoriasis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012 (in press).
47. Zaghi D, Krueger GG, Duffin KC. Ustekinumab: A review in the treatment of plaque psoriasis and psoriatic arthritis. *J Drugs Dermatol*. 2012;11(2):160-7.
48. Clinicaltrials.gov [homepage na Internet]. A study of the safety and efficacy of ustekinumab in adolescent patients with psoriasis (CADMUS). [consultado 2012 jun 4]. Disponível em: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01090427?term=NCT01090427&rank=1>.
49. Kimball AB, Gordan KB, Langley RG, Menter A, Chartash EK, Valdes J. Safety and efficacy of ABT-874, a fully human interleukin 12/23 monoclonal antibody, in the treatment of moderate to severe chronic plaques psoriasis: results of a randomized, placebo-controlled, phase 2 trial. *Arch Dermatol*. 2008;144(2):200-7.
50. Kimball AB, Zhong J, Valdes J. Retreatment efficacy and long-term safety of the fully human, interleukin-12/23 monoclonal antibody ABT-874 in the treatment of moderate to severe psoriasis: 48-week results from a phase II trial. *J Am Acad Dermatol*. 2009;60(3 Suppl1):AB168.
51. Strober BE, Crowley JJ, Yamauchi PS, Olds M, Williams DA. Efficacy and safety results from a phase III, randomized controlled trial comparing the safety and efficacy of briakinumab with etanercept and placebo in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol*. 2011;165(3):661-8.
52. Gottlieb AB, Leonardi C, Kerdel F, Mehlis S, Olds M, Williams DA. Efficacy and safety of briakinumab vs. etanercept and placebo in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol*. 2011;165(3):652-60.
53. Reich K, Langley RG, Papp KA, Ortonne JP, Unnebrink K, Kaul M, et al. 52-week trial comparing briakinumab with methotrexate in patients with psoriasis. *N Engl J Med*. 2011;365(17):1586-96.
54. Gordon KB, Langley RG, Gottlieb AB, Papp KA, Krueger GG, Strober BE, et al. A phase III, randomized, controlled trial of the fully human IL-12/23 mAb briakinumab in moderate-to-severe psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2012;132(2):304-14.

Artigo de Revisão

55. Ema.europa.eu [homepage na Internet]. Withdrawal of the marketing authorization application for Ozespa (Briakinumab); [consultado 2012 jun 4]. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002019/wapp/Initial_authorisation/human_wapp_000110.jsp&mid=WC0b01ac058001d128&source=homeMedSearch.
56. Clinicaltrials.gov [homepage na Internet]. A study to determine the optimal dose of SCH 900222 for the treatment of moderate-to-severe chronic plaque psoriasis; [consultado 2012 jun 4]. Disponível em: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01225731?term=SCH+900222&rank=1>.
57. Clinicaltrials.gov [homepage na Internet]. A study of the safety and how the body affects CNTO1959 in healthy volunteers and in patients with psoriasis; [consultado 2012 jun 4]. Disponível em: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00925574?term=CNTO+1959&rank=3>.
58. Clinicaltrials.gov [homepage na Internet]. A study of the safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of CNTO-1959 following a single administration in Japanese participants with moderate to severe plaque psoriasis. ; [consultado 2012 jun 4]. Disponível em: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01484587?term=nct01484587&rank=1>.
59. Clinicaltrials.gov [homepage na Internet]. A study to evaluate CNTO1959 in the treatment of patients with moderate to severe plaque-type psoriasis (X-PLORE). [consultado 2012 jun 4]. Disponível em: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01483599?term=CNTO+1959&rank=1>.
60. Clinicaltrials.gov [homepage na Internet]. LY2525623 (IL-23 antibody) multiple-dose study in adults with plaque psoriasis; [consultado 2012 jun 4]. Disponível em: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01018810?term=nct01018810&rank=1>.
61. Haak S, Croxford AL, Kreyborg K, Heppner FL, Pouly S, Burkhard B, et al. IL-17A and IL-17F do not contribute vitally to autoimmune neuroinflammation in mice. *J Clin Invest.* 2009;119:61-9.
62. Hueber W, Patel DD, Dryja T, Wright AM, Koroleva I, Bruin G, et al. Effects of AIN457, a fully human antibody to interleukin-17A, on psoriasis, rheumatoid arthritis, and uveitis. *Sci Transl Med.* 2010;2(52):52-72.
63. Clinicaltrials.gov [homepage na Internet]. AIN457 Regimen finding study in patients with moderate to severe psoriasis; [consultado 2012 jun 4]. Disponível em: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00941031?term=NCT00941031&rank=1>.
64. Clinicaltrials.gov [homepage na Internet]. A dose ranging study of AIN457 in patients with moderate to severe chronic plaque-type psoriasis; [consultado 2012 jun 4]. Disponível em: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01071252?term=NCT01071252&rank=1>.
65. Clinicaltrials.gov [homepage na Internet]. Phase II efficacy study looking at a single-dose of one of three dose levels of AIN457 in patients with chronic plaque-type psoriasis; [consultado 2012 jun 4]. Disponível em: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00770965?term=NCT00770965&rank=1>.
66. Clinicaltrials.gov [homepage na Internet]. Multiple-loading dose regimen study in patients with chronic plaque-type psoriasis; [consultado 2012 jun 4]. Disponível em : <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00805480?term=NCT00805480&rank=1>.
67. Clinicaltrials.gov [homepage na Internet]. Efficacy of AIN457 in adults (18-65years) with psoriatic arthritis; [consultado 2012 jun 4]. Disponível em: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00809614?term=NCT00809614&rank=1>.
68. Clinicaltrials.gov [homepage na Internet]. Multiple-dose regimen study to assess effect of 12 months of secukinumab treatment on skin response in psoriasis patients; [consultado 2012 jun 4]. Disponível em: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01537432?term=NCT01537432&rank=1>.
69. Clinicaltrials.gov [homepage na Internet]. Efficacy and safety of subcutaneous secukinumab for moderate to severe chronic plaque-type psoriasis for up to 1 year (ERASURE); [consultado 2012 jun 4]. Disponível em: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01365455?term=NCT01365455&rank=1>.
70. Clinicaltrials.gov [homepage na Internet]. Efficacy and safety of subcutaneous secukinumab for moderate to severe chronic plaque-type psoriasis assessing different doses and dose regimens (SCULPTURE); [consultado 2012 jun 4]. Disponível em: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01406938?term=NCT01406938&rank=1>.
71. Clinicaltrials.gov [homepage na Internet]. Efficacy and safety of intravenous and subcutaneous secukinumab in moderate to severe chronic plaque-type psoriasis (STATURE); [consultado 2012 jun 4]. Disponível em: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01412944?term=NCT01412944&rank=1>.

Artigo de Revisão

72. Clinicaltrials.gov [homepage na Internet]. Safety and efficacy of secukinumab compared to etanercept in subjects with moderate to severe, chronic plaque-type psoriasis (FIXTURE); [consultado 2012 jun 4]. Disponível em: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01358578?term=NCT01358578&rank=1>.
73. Clinicaltrials.gov [homepage na Internet]. Safety and Tolerability of AIN457 in Adults (18-65 Years) With Psoriatic Arthritis; [consultado 2012 jun 4]. Disponível em: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01169844?term=nct01169844&rank=1>.
74. Clinicaltrials.gov [homepage na Internet]. Efficacy at 24 weeks and long term safety and efficacy up to 2 years of secukinumab in patients with active psoriatic arthritis; [consultado 2012 jun 4]. Disponível em: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01392326?term=NCT01392326&rank=1>.
75. Genovese MC, Bosch FV, Roberson SA, Bojin S, Biagini IM, Ryan P, et al. LY2439821, a humanized anti-interleukin-17 monoclonal antibody, in the treatment of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2010;62(4):929-39.
76. Clinicaltrials.gov [homepage na Internet]. A phase 3 study in participants with moderate to severe psoriasis (UNCOVER-1); [consultado 2012 jun 4]. Disponível em: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01474512?term=NCT01474512&rank=1>.
77. Clinicaltrials.gov [homepage na Internet]. A study of LY2439821 in patients with moderate to severe psoriasis; [consultado 2012 jun 4]. Disponível em: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01107457?term=NCT01107457&rank=1>.
78. Papp KA, Leonardi C, Menter A, Ortonne JP, Krueger JG, Kricorian G, et al. Brodalumab, an anti-interleukin-17-receptor antibody for psoriasis. *N Engl J Med.* 2012;366(13):1181-9.
79. Clinicaltrials.gov [homepage na Internet]. Study to assess the long-term safety, tolerability, and efficacy of AMG827 in subjects with psoriasis; [consultado 2012 jun 4]. Disponível em: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01101100?term=NCT01101100&rank=1>.
80. Clinicaltrials.gov [homepage na Internet]. AMG827 in subjects with psoriatic arthritis; [consultado 2012 jun 4]. Disponível em: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01516957?term=NCT01516957&rank=1>.
81. Clinicaltrials.gov [homepage na Internet]. Study evaluating the safety and tolerability of ILV-094 in subjects with psoriasis; [consultado 2012 jun 4]. Disponível em: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00563524?term=NCT00563524&rank=1>.
82. Clinicaltrials.gov [homepage na Internet]. Study evaluating single dose of ILV-094 in psoriasis subjects; [consultado 2012 jun 4]. Disponível em: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01010542?term=NCT01010542&rank=1>.
83. Clinicaltrials.gov [homepage na Internet]. First Human Dose Study of Anti-IL-20 in Psoriasis: A Study of Safety, Tolerability and Early Signals of Biologic and Clinical Effects; [consultado 2012 jun 4]. Disponível em: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01261767?term=NCT01261767&rank=1>.

Tratamento Antiqueda

Cystine B6

A experiência dermatológica com cistina
dos laboratórios Balleul-Biorga

O reconhecimento nos tratamentos e cuidados do cabelo



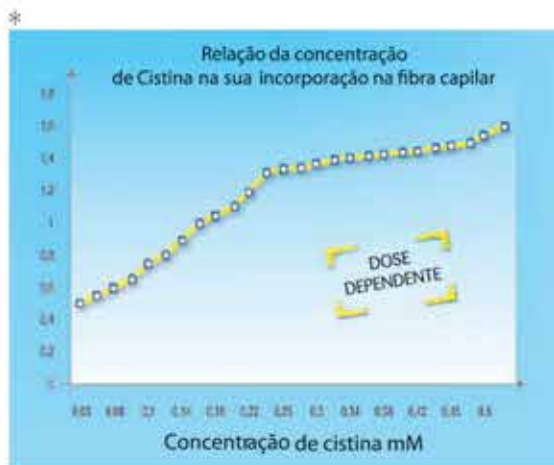
Cystine B6 Bailleul Zinc

Suplemento alimentar

ESTIMULA O CRESCIMENTO DO CABELO E UNHAS

- ✓ A mais elevada dose: Cistina 2000 mg/dia
 - Efeito dose dependente comprovado*
- ✓ Vitamina B6 1,4 mg/dia
 - Favorece a incorporação da cistina no cabelo
- ✓ Zinco 10 mg/dia
 - Inibe a 5 α -reductase
 - Diminui o sobreengorduramento

A mais elevada
concentração
em Cistina
2000mg/dia



* Nutrition and metabolism in isolated human hair follicles.
Matheson HB: Exp. Dermatol 1999 Aug 8(4) : 319-20

✓ EXCELENTE TOLERÂNCIA

Posologia:
4 comprimidos/dia
2+2 às refeições
Tratamento mínimo 3 meses



CONHECIMENTO SOBRE CANCRO DE PELE E HÁBITOS DE FOTOPROTEÇÃO EM TRANSPLANTADOS: ESTUDO DESCRITIVO DE 127 DOENTES COM TRANSPLANTE RENAL

João Borges-Costa¹, MD, PhD; Ana Rita Travassos¹, MD; Pedro Vasconcelos¹ MD; José Guerra², MD; Alice Santana², MD; André Weigert³, MD, PhD; Manuel Sacramento Marques¹, MD

¹Clínica Universitária Dermatológica de Lisboa;

²Unidade de Transplantação, Serviço de Nefrologia do Hospital de Santa Maria, Lisboa;

³Serviço de Nefrologia, Hospital de Santa Cruz, Lisboa, Portugal

RESUMO – Introdução: Os doentes transplantados têm maior risco de neoplasias cutâneas e a exposição à radiação ultravioleta é o maior fator de risco. **Os objetivos** deste estudo foram averiguar as medidas de fotoproteção utilizadas e o conhecimento sobre o maior risco de cancro cutâneo. **Material e métodos:** estudo descritivo dos doentes referenciados à nossa consulta de Dermatologia para transplantados, observados pela primeira vez no período de Julho de 2010 a Dezembro de 2011. Os dados foram obtidos através de inquérito e os dados analisados com nível de significância de 5%. **Resultados:** 127 doentes foram incluídos no estudo, 67% dos quais do sexo masculino e a média de idades foi 53 anos ($s=12,98$). O número médio de anos de escolaridade foi 8 ($s=4,7$). O conhecimento do maior risco de cancro cutâneo em transplantados estava presente em 70% dos doentes e o uso regular de protetor solar foi referido por 22%. A observação por dermatologista no primeiro ano após o transplante foi reportada por 8%. Na análise estatística, o conhecimento sobre o risco aumentado de neoplasias cutâneas esteve significativamente associado a maior número de anos de escolaridade e ter sido observado por dermatologista após o transplante. O uso de protetor solar esteve significativamente associado ao sexo feminino e a história prévia de cancro de pele. **Conclusões:** os doentes transplantados são raramente observados por dermatologista após o transplante e as medidas de fotoproteção são referidas por apenas uma minoria. Estes doentes beneficiam de uma observação dermatológica regular após o transplante em consultas especializadas.

PALAVRAS-CHAVE – Fotoproteção; Transplantação renal; Neoplasias da pele.

SKIN CANCER AWARENESS AND PHOTOPROTECTION KNOWLEDGE AMONG RENAL TRANSPLANT RECIPIENTS: A STUDY WITH 127 PATIENTS

ABSTRACT – Introduction: Organ transplanted recipients have higher risk of skin cancer, and cumulative exposure to ultraviolet radiation is the most important risk factor. **The objectives** of this study were to assess photoprotection behavior and skin cancer awareness. **Methods:** A questionnaire-based study of kidney transplant recipients who were observed for the first time between July of 2010 and December of 2011. A 5% significance level was used. **Results:** A total of 127 patients was enrolled in the study, with a mean age of 53 ($s=12.98$) and 66% being males. The mean number of schooling years was 8 ($s=4.7$). 70% of the patients knew the higher risk for skin cancer in organ transplanted recipients and regular sunscreen use was referred by 22%. Only 8% of the patients were referred to the dermatologists in their first year after the transplant. In statistical analysis, knowing the higher risk for skin cancer was significantly associated with being observed by a dermatologist after transplantation and more schooling years. Sunscreen use was significantly associated with the female sex and a previous history of skin cancer. **Conclusions:** Organ transplanted recipients have insufficient knowledge about skin cancer and inadequate photoprotective measures since they are only rarely observed by a dermatologist after transplantation. Early observation in a specialist dermatology clinic is therefore important to improve compliance with photoprotection.

Artigo Original

KEY-WORDS – *Kidney transplantation; Neoplasms, radiation-induced; Skin neoplasms; Sunscreening agents; Ultra-violet rays.*

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 – Março/March 2012; Aceite/Accepted – Maio/May 2012.

Correspondência:

Dr. João Borges da Costa

Hospital de Santa Maria - Centro Hospitalar Lisboa Norte

Avenida Prof. Egas Moniz

1649-028 Lisboa, Portugal.

Tel.: +351 96 2341475

Fax: +351 217954447

Email: joaobc77@hotmail.com

INTRODUÇÃO

Os doentes transplantados têm maior risco de neoplasias cutâneas^{1,2}, em especial carcinoma espinocelular e basalioma. Estes são responsáveis por 95% das neoplasias cutâneas nestes doentes e a sua incidência aumenta com o tempo de imunossupressão, podendo atingir percentagens de 40 a 60% aos 20 anos após o transplante².

As áreas fotoexpostas são as atingidas em 75% destes tumores¹ e a exposição cumulativa à radiação ultravioleta é o fator de risco mais importante³, mas também o mais facilmente evitável⁴.

A aderência dos doentes com transplante renal às medidas de fotoproteção é frequentemente baixa e esta é atribuída, por diversos autores^{5,6} à ausência de observação por dermatologista após o transplante.

Portugal é o segundo país da Europa com maior número de transplantes renais por milhão de habitantes⁷ e a prevenção⁶ reduz a mobilidade e mortalidade associada às neoplasias cutâneas.

Os objetivos do nosso estudo foram averiguar as medidas de fotoproteção utilizadas por doentes com transplante renal e o conhecimento destes sobre o seu maior risco de cancro cutâneo.

MATERIAL E MÉTODOS

Estudo descritivo efetuado na Consulta de Dermatologia para Doentes Transplantados do Hospital de Santa Maria, com os doentes transplantados renais referenciados por dois centros de transplantação renal de Lisboa, Serviço de Nefrologia do Hospital de Santa Maria e Serviço de Nefrologia do Hospital de Santa Cruz.

A amostra é de conveniência e não é representativa da população de doentes com transplante renal em Portugal.

Os doentes incluídos foram os doentes com mais de 16 anos observados pela primeira vez no período de Julho de 2010 a Dezembro de 2011 na Consulta e que consentiram em participar no estudo, que foi aprovado pela Comissão de Ética do Hospital de Santa Maria em 2010.

Os dados foram obtidos através de inquérito feito ao doente, mas preenchido pelo médico responsável pela Consulta ou pelos internos de Dermatologia em estágio. Após o inquérito foi dada informação sobre prevenção de cancro de pele. Os dados foram trabalhados com o programa estatístico SPSS® (*Statistical Package for the Social Sciences*, versão 18, SPSS Inc, Chicago, IL, USA), com nível de significância de 5%. As variáveis dependentes utilizadas para a pesquisa de associações foram

duas variáveis qualitativas e dicotômicas, nomeadamente o conhecimento sobre maior risco de cancro de pele em doentes transplantados e o uso regular de protector solar. O uso regular foi definido como uso diário, mesmo que só no Verão, do protetor solar.

Os testes utilizados, uma vez que não cumpriam os pressupostos dos paramétricos, foram os testes não paramétricos de Mann-Whitney e o teste do Qui-quadrado, usando o V de Cramer como medida da associação, recorrendo-se ainda ao teste exato de Fisher quando alguma das frequências esperadas era inferior a 5.

RESULTADOS

Foram incluídos 127 doentes com transplante renal no estudo, dos quais 67% (85/127) eram do sexo masculino. Não houve recusas em participar no estudo.

Tabela 1 - Variáveis relativas à exposição solar e medidas de fotoproteção (n=127)

Variáveis	Frequências na população
Atividade laboral atual ao ar livre	10%(13/127)
Atividade laboral prévia ao ar livre	43%(54/127)
Ida à praia no Verão anterior	50%(64/127)
Presença na praia, no Verão anterior, entre as 11:30 e as 16:00 horas (n= 64)	25%(16/64)
Uso de chapéu	58%(74/127)
Uso de óculos de sol	45%(57/127)
Uso regular* de protetor solar	48%(62/127)
Fator de proteção solar utilizado (n= 62)	10 a 20: 11%(7/62) 20 a 30: 20%(12/62) Superior a 30: 69%(43/62)
Áreas de aplicação do protetor (n= 62)	Apenas na face: 42%(26/62) Todas as áreas expostas: 58%(36/62)
Periodicidade de uso do protetor solar (n= 62)	Todo o ano: 11%(7/62) Apenas no Verão: 89%(55/62)

*Uso regular foi definido como uso diário, mesmo que só no Verão, de protetor solar

A média de idades foi 53 anos (s=12,98), com um mínimo de 16 anos e um máximo de 75 anos. A média de anos decorridos desde o transplante era 8 anos (s=5,66) e o número médio de anos de escolaridade foi 8 anos (s=4,61). As variáveis relativas à exposição solar e medidas de fotoproteção estão identificadas na Tabela 1.

Em 26% (33/127) dos doentes havia história prévia de neoplasia cutânea e 84% (27/33) destes referiam ter alterado os hábitos de exposição solar após esse diagnóstico, nomeadamente, não irem mais à praia (n=23) e usarem protetor solar (n=19).

O maior risco de cancro de pele em doentes transplantados era conhecido por 71% (90/127) da nossa população. A identificação da fonte desta informação está demonstrada na Tabela 2. Entre os 29% (37/127) de doentes que desconheciam este maior risco, 9 doentes já tinham tido um tumor cutâneo.

Tabela 2 - Fonte de informação sobre risco de cancro de pele em transplantados nos doentes que conheciam esse risco (n=90)

	Frequências
Dermatologista	17%(15/90)
Nefrologista	66%(60/90)
Médico de família	5%(4/90)
Cirurgião plástico	1%(1/90)
Comunicação social	5%(4/90)
Bulas dos medicamentos imunossuppressores	3%(3/90)
Outros doentes transplantados	3%(3/90)

A observação por dermatologista no primeiro ano após o transplante renal foi referida apenas por 8% (10/127).

Na análise estatística dos dados, observamos, para a variável conhecimento sobre o risco aumentado de neoplasias cutâneas em transplantados, associações significativas com um maior número de anos de escolaridade (p=0,032; MW:U=1,294.000) e ter sido observado por dermatologista após o transplante (p=0,031 no teste exato de Fisher).

Artigo Original

No uso regular de protetor solar, associações significativas foram detetadas com o sexo feminino ($p=0,005$; $V=0,25$) e com história prévia de cancro de pele ($p=0,017$; $V=0,21$).

DISCUSSÃO

O seguimento dos doentes transplantados obriga a uma abordagem multidisciplinar. Os dermatologistas tratam as manifestações cutâneas infecciosas ou tumorais associadas à terapêutica imunossupressora destes doentes, mas podem também educar sobre fotocarcinogénese e ajudar assim a prevenir a morbilidade e mortalidade associada às neoplasias cutâneas.

O nosso estudo foi prospetivo e incluiu doentes de dois serviços de transplantação renal de Lisboa, mas a população não é representativa dos doentes transplantados renais em Portugal e as associações encontradas não podem ser assim generalizadas. No entanto, os resultados encontrados são similares aos descritos em outros centros europeus^{4,5,8} e, na ausência de outros estudos nacionais, contribuem para o conhecimento da realidade dos nossos doentes.

Todos os autores destes centros^{4,5,8} estão de acordo sobre a necessidade de educar para a prevenção do cancro de pele. Vários autores defendem ainda que até os candidatos a transplante tenham uma observação por dermatologista para receberem informação sobre fotocarcinogénese².

Os doentes transplantados têm má aderência às medidas de fotoproteção, por causas tão distintas com a falta de informação, ausência de observação por dermatologista, má cosmetividade ou custo dos protetores solares^{3,6,9-11}.

A percentagem dos nossos doentes que usa protector solar de forma regular, mesmo que só no Verão, está no intervalo, embora no limite inferior, do que é descrito em outras consultas dedicadas a doentes transplantados, com percentagens que variam entre 35 e 90%^{3,5,9,12,13}.

As mulheres no nosso estudo, a semelhança do descrito em outras séries^{4,9,13}, demonstraram maior adesão à utilização de protetor solar, assim como os doentes com história prévia de neoplasia cutânea. O uso deste foi uma das principais alterações nos hábitos pós diagnóstico de neoplasia, mas é preocupante que quase um terço dos doentes com história prévia de neoplasia cutânea desconhecisse o maior risco destes tumores em transplantados. É assim importante dar, novamente, informação sobre fotoproteção em cada consulta.

No fator de protecção solar, a maioria usava superior

a 30, com os valores utilizados em outras séries a oscilarem entre <10 e superior a $60^{3-5,8}$.

É importante promover o uso de protetor solar nos nossos doentes, em conjunto com o uso do chapéu e de vestuário fotoprotetor^{1,9,14}. A grande maioria dos doentes que usa protetor, aplica-o apenas nos meses de Verão. É necessário assim educar para a fotoproteção, se não todo o ano, pelo menos a partir da Primavera e ensinar ainda aos doentes que o protetor deve ser também aplicado no dorso das mãos, uma vez que é uma área onde o dano actínico é frequente e mais de 40% não aplicava o protetor nessa área.

Na nossa série, em contraste com a de outros centros⁴, só numa minoria dos doentes é que a informação sobre risco de fotoproteção foi dada pelo dermatologista, sendo assim necessário o envolvimento destes profissionais nessa educação para a saúde e uma referência mais precoce à especialidade de Dermatologia. A informação acessível aos doentes em meios de comunicação, como a internet¹⁵, não explica, frequentemente, a importância de medidas de fotoproteção como o vestuário ou ficar à sombra.

O conhecimento sobre o risco aumentado de cancro de pele na nossa série foi superior aos valores reportado em outras séries, que variaram entre 12 e 68%^{3-5,9,16}. O nefrologista foi a fonte de informação em dois terços dos casos, em contraste com outras séries europeias^{3,4} em que a fonte de informação era em mais de 80% dos casos o dermatologista. Estas séries são de centros com consultas especializadas, em que a regra é a observação por dermatologista após o transplante. Na nossa série, apenas 8% dos doentes foram observados por dermatologista após o transplante, em desacordo com o que é prática em outros centros europeus^{3,4} ou recomendações⁶. Apesar desta pequena percentagem, a observação prévia por dermatologista esteve associada ao conhecimento sobre o risco destes tumores em transplantados. Esta observação e seguimento regular por dermatologista têm ainda impacto na qualidade de vida pós transplante^{17,18} e na redução da incidência do cancro cutâneo⁶.

As consultas de dermatologia dedicadas aos doentes transplantados em grandes centros demonstram melhores resultados no conhecimento sobre risco e medidas de fotoproteção^{3,4,19}. No entanto, esta informação para que altere hábitos de exposição solar, deve ser dada, preferencialmente, ainda antes ou pouco tempo após o transplante^{2,6}. A informação deve ser também oral e escrita e repetida de forma periódica, quer em consultas, quer em rastreios, para que o doente não perca a motivação no uso de medidas de fotoproteção^{4,6,9,20,21}.

CONCLUSÕES

Os doentes transplantados são raramente observados por dermatologista após o transplante e as medidas de fotoproteção são referidas por apenas uma minoria e aplicadas só no Verão. Estes doentes beneficiam de informação sobre fotoproteção e observação dermatológica regular após o transplante em consultas especializadas.

BIBLIOGRAFIA

1. Zwald FO, Brown M. Skin cancer in solid organ transplant recipients: advances in therapy and management. Part I. Epidemiology of skin cancer in solid organ transplant recipients. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65:253-61.
2. Ulrich C, Kanitakis J, Stockfleth E, Euvrard S. Skin cancer in Organ Transplant recipients – Where do we stand today? *Am J Transplant.* 2008;8:2192-8.
3. Ismail F, Mitchell L, Casabonne D, Gulati A, Newton R, Proby CM, et al. Specialist dermatology clinics for organ transplant recipients significantly improve compliance with photoprotection and levels of skin awareness. *Br J Dermatol.* 2006;155(5):916-25.
4. Mahé E, Morelon E, Fermanian J, Lechaton S, Pruvost C, Ducasse MF, et al. Renal-transplant recipients and sun protection. *Transplantation.* 2004;78(5):741-4.
5. Seukeran DC, Newstead CG, Cunliffe WJ. The compliance of renal transplant recipients with advice about sun protection measures. *Br J Dermatol.* 1998. 138:301-4.
6. Zwald FO, Brown M. Skin cancer in solid organ transplant recipients: advances in therapy and management. Part II. Management of skin cancer in solid organ transplant recipients. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65:263-79.
7. Newsletter transplant [homepage na Internet]. International figures on donation and transplantation-2009. [consultado 2012 Maio 6]. Disponível em: <http://www.ont.es/publicaciones/documents/newsletter2010.pdf>.
8. Butt A, Roberts DL. Renal transplant recipients and protection from sun: need for education. *Lancet.* 1997; 349:179.
9. Szepietowzki JC, Reich A, Nowicka D, Weglowska J, Szepietowzki T. Sun protection in renal transplant recipients: urgent need for education. *Dermatology.* 2005;211(2):93-7.
10. Ulrich C, Jürgensen JS, Degen A, Hackethal M, Ulrich M, Patel MJ, et al. Prevention of non-melanoma skin cancer in organ transplant patients by regular use of sunscreen: a 24 months, prospective case-control study. *Br J Dermatol.* 2009;161:78-84.
11. Donovan JC, Shaw JC. Compliance with sun protection following organ transplantation. *Arch Dermatol.* 2006;142:1232-3.
12. Robinson JK, Rigel DS. Sun protection attitudes and behaviors of solid-organ transplant recipients. *Dermatol Surg.* 2004;30:610-15.
13. Moloney FJ, Almazourqi E, O’Kelly P, Conlon P, Murphy GM. Sunscreen use before and after transplantation and assessment of risk factors associated with skin cancer development in renal transplant recipients. *Arch Dermatol.* 2005;141:978-82.
14. Feuerstein I, Geller AC. Skin cancer education in transplant recipients. *Prog Transplant.* 2008;18(4):232-41.
15. Robinson JK, Alam M, Ashourian N, Khan M, Kundu R, Laumann AE, et al. Skin cancer prevention education for kidney transplant recipients: a systemic evaluation of internet sites. *Prog Transplant.* 2010;20(4):344-9.
16. Cowen EW, Billingsley EM. Awareness of skin cancer by kidney transplant patients. *J Am Acad Dermatol.* 1999;40:687-701.
17. O’Reilly F, Traywick C, Pennie ML, Foster JK, Chen SC. Baseline quality of life and anxiety in solid organ transplant recipients: a pilot study. *Dermatol Surg.* 2006;32: 1480-5.
18. Moloney FJ, Keane S, O’Kelly P, Conlon PJ, Murphy GM. The impact of skin disease following renal transplantation on quality of life. *Br J Dermatol.* 2005;153:574-8.
19. Donovan JC, Rosen CF, Shaw JC. Evaluation of sun-protective practices of organ transplant recipients. *Am J Transplant.* 2004;4:1852-8.
20. Firooz A, Amin-Nejad R, Bouzari N, Nafar M, Firoozan A, Mahdavi-Mazdeh M. Sun protection in Iranian kidney transplant recipients: knowledge, attitude and practice. *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2007;21(6):754-7.
21. Williams NC, Tong A, Howard K, Chapman JR, Craig JC, Wong G. Knowledge, beliefs and attitudes of kidney transplant recipients regarding their risk of cancer. *Nephrology.* 2012; 17(3): 300-6.

BIODERMA
LABORATOIRE DERMATOLOGIQUE

M

MATRICIUM®

O 1º DISPOSITIVO MÉDICO ESTÉRIL - 100% BIOMIMÉTICO
AUTÊNTICA REGENERAÇÃO DA PELE

WORLDWIDE DERMATOLOGICAL DISCOVERY

SINERGIA

63 substâncias
activas indispensáveis
à mitose celular



SIMBIOSE PERFEITA

Pele/Matricium
Actua em profundidade

APÓS QUALQUER PROCEDIMENTO COSMÉTICO ► PELE ENVELHECIDA ► PELE SUJEITA A AGRESSÕES EXTERNAS

A BIOLOGIA AO SERVIÇO DA DERMATOLOGIA

SARCOMAS CUTÂNEOS – DO DIAGNÓSTICO AO TRATAMENTO

Sónia Fernandes¹, Gabriela Marques Pinto², Cecília Moura³, Ana Afonso⁴, Jorge Cardoso⁵

¹Interna do Internato Complementar de Dermatologia e Venereologia/Resident, Dermatology and Venereology, Serviço de Dermatologia e Venereologia, Hospital Curry Cabral, Lisboa, Portugal

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

³Assistente Hospitalar Graduada de Dermatologia e Venereologia/Graduated Consultant, Dermatology and Venereology, Serviço de Dermatologia, IPOLFG – Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil, Lisboa, Portugal

⁴Director de Serviço de Anatomia Patológica/Head of Pathology Department, Serviço de Anatomia Patológica, Hospital Curry Cabral, Lisboa, Portugal

⁵Director de Serviço de Dermatologia e Venereologia/Head of Dermatology and Venereology Department, Serviço de Dermatologia e Venereologia, Hospital Curry Cabral, Lisboa, Portugal

RESUMO – O diagnóstico dos sarcomas cutâneos é desafiante, devido à complexidade e heterogeneidade deste grupo de lesões, cuja apresentação nos tecidos superficiais (pele e tecido celular subcutâneo) impõe diagnóstico diferencial obrigatório com tumores benignos e processos inflamatórios. Apesar de serem tumores pouco frequentes alguns tipos assumem grande importância por serem localmente invasivos, com elevada morbi-mortalidade associada, taxas de recidiva local e metastização significativas.

Os autores apresentam cinco casos clínico-patológicos de sarcomas cutâneos – sarcoma de Kaposi, dermatofibrosarcoma protuberans, fibroxantoma atípico, leiomiossarcoma e angiossarcoma – e fazem uma breve revisão da literatura sobre os tipos de sarcoma cutâneo com maior interesse na Dermatologia, salientando os aspectos fisiopatológicos, clínicos, histopatológicos e terapêuticos particulares.

PALAVRAS-CHAVE – Neoplasias da pele; Sarcoma, Sarcoma de Kaposi; Dermatofibrossarcoma protuberans; Fibroxantoma atípico, Leiomiossarcoma; Angiossarcoma; Lipossarcoma, Neoplasia da bainha do nervo periférico.

CUTANEOUS SARCOMA – FROM DIAGNOSIS TO TREATMENT

ABSTRACT – The clinical diagnosis of cutaneous sarcomas is not an easy task, mainly due to their complex and heterogeneous nature. Differential diagnosis may be difficult because there is substantial overlap of clinical features between a sarcoma that develop in superficial tissues (skin and subcutaneous tissue) and benign neoplasm and inflammatory dermatoses. Although not frequent, some types of cutaneous sarcomas have great importance, as they can be associated with recurrence, aggressive local growth or metastasis, and can present high morbi-mortality rates.

The authors report five clinical-pathological cases of cutaneous sarcomas – Kaposi's sarcoma, dermatofibrosarcoma protuberans, atypical fibroxanthoma, leiomyosarcoma and angiosarcoma. A review of the relevant literature about cutaneous sarcomas with particular interest to dermatologists is presented, and we highlight some important clinical, laboratorial, histological and therapeutic findings.

KEY-WORDS – Skin neoplasms; Sarcoma; Sarcoma, Kaposi; Dermatofibrosarcoma; Histiocytoma, benign fibrous; Leiomyosarcoma; Hemangiosarcoma; liposarcoma; Nerve sheath neoplasms.

Artigo Original

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 – Junho/June 2012; Aceite/Accepted – Agosto/August 2012

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

Correspondência:

Dr.ª Sónia Fernandes

Serviço de Dermatologia

Hospital de Curry Cabral

Rua da Beneficência n.º 8

1069-166 Lisboa, Portugal

E-mail: soniaff@hotmail.com

INTRODUÇÃO

A designação sarcoma, derivada do Grego *sarkos* (carne) e *oma* (tumor), compreende um grupo heterogéneo de neoplasias mesenquimatosas que se divide em dois tipos principais: sarcomas ósseos primários e sarcoma de partes moles (nos quais se incluem os sarcomas cutâneos)^{1,2}.

Vários factores de risco e agentes etiológicos têm sido associados ao desenvolvimento de determinados sarcomas cutâneos e de partes moles, tais como, exposição a radiação ionizante, exposição ocupacional a químicos (cloreto de vinilo, dioxinas, pesticidas, arsénico), linfedema, infecção pelo vírus herpes tipo 8 (HHV8), síndromes genéticas (doença de von Recklinghausen, síndrome de Gardner, retinoblastoma, síndrome de Li-Fraumeni), traumatismo, mas a maior parte dos casos surge espontaneamente. Nos últimos anos têm sido descritas alterações citogenéticas subjacentes, não só alterações específicas de características citogenéticas e cariótipos simples (genes de fusão e mutações pontuais) mas também alterações inespecíficas com cariótipos complexos³.

Em termos epidemiológicos existem poucos estudos que avaliem a prevalência dos sarcomas cutâneos. Numa análise de 12114 casos de sarcomas cutâneos e de partes moles realizada nos Estados Unidos entre 1992 e 2004 por Rouhani *et al.* foram identificados 71,1% de casos com sarcoma de Kaposi, 18,4% dermatofibrossarcoma protuberans, 5,3% fibroxantoma atípico, 2,2% leiomiossarcoma, 1,6% angiossarcoma e 0,2% lipossarcoma⁴.

O diagnóstico dos sarcomas cutâneos é desafiante devido à complexidade e heterogeneidade deste grupo de lesões, cuja apresentação nos tecidos superficiais (pele e tecido celular subcutâneo) impõe diagnóstico diferencial obrigatório com tumores benignos e processos inflamatórios. Apesar de serem tumores pouco frequentes, alguns tipos assumem grande importância por serem localmente invasivos, terem elevada morbimortalidade associada, taxas de recidiva local e metastização significativas, sendo que tipos diferentes de sarcomas podem ter abordagens terapêuticas também diferentes^{2,5,6}.

Os autores apresentam 5 casos clínico-patológicos de sarcomas cutâneos – sarcoma de Kaposi, dermatofibrossarcoma protuberans, fibroxantoma atípico, leiomiossarcoma e angiossarcoma – e fazem uma breve revisão da literatura sobre os tipos de sarcoma cutâneo com maior interesse na Dermatologia, salientando os aspectos fisiopatológicos, clínicos, histopatológicos e terapêuticos particulares.

Sarcoma de Kaposi

Caso 1: Doente com 59 anos de idade, caucasóide, submetida a duplo transplante hepático e renal cerca de 9 meses antes da observação em Consulta de Dermatologia, a cumprir terapêutica imunossupressora com ciclosporina e prednisolona. Foi observada por múltiplas pápulas e nódulos violáceos dispersos pelos membros e região cervical com algumas semanas de evolução. O exame histopatológico da biópsia cutânea revelou uma proliferação fusocelular que desenhava espaços vasculares angulosos em fenda; a positividade

para o CD31 que confirmou a diferenciação vascular e a marcação nuclear com anti-HHV8 corroboraram o diagnóstico de sarcoma de Kaposi. (Fig. 1) O estudo complementar excluiu envolvimento de órgão. Foi proposta revisão e alteração da terapêutica imunossupressora, tendo sido efectuado *switch* de ciclosporina para sirolimus, com melhoria clínica e regressão das lesões ao fim de um mês.

Com natureza endotelial (fenotipo vascular e/ou linfático) e relação com infecção pelo HHV8⁷, persistem

dúvidas quanto à verdadeira natureza destes tumores vasculares – neoplásica vs hiperplásica. Descrito inicialmente em 1872 por Moritz Kaposi, distinguem-se 4 tipos clínicos diferentes de sarcoma de Kaposi^{8,9}: i) **clássico** – máculas e pápulas violáceas, com curso indolente, que podem evoluir para placas/nódulos, tipicamente localizadas nas extremidades distais dos membros inferiores de homens caucasóides com idade superior a 50 anos; ii) **endémico Africano** – predomina em homens adultos da África Equatorial e tem os subgrupos nodular, florido, infiltrativo e linfadenopático; iii) **iatrogénico associado a imunodepressão** – clinicamente semelhante ao sarcoma de Kaposi forma clássica, ocorre particularmente em indivíduos submetidos a transplante de órgão e iv) **epidémico associado à síndrome da imunodeficiência humana (SIDA) / infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH)** – forma agressiva rapidamente progressiva que frequentemente envolve o tronco, linha média da face e mucosa oral e que está associada a estádios avançados de imunodepressão.

A histopatologia não varia com o tipo de sarcoma de Kaposi mas sim com o estádio da lesão. Para além da atipia citológica mínima em todos os estádios, os aspectos mais característicos são: a) **mácula/mancha** – proliferação de vasos angulosos na derme superior que se distribuem paralelamente à epiderme e são revestidos por células endoteliais aplanadas, muitas vezes com o característico, mas não exclusivo, «sinal do promontório» (em que os anexos e os vasos pré-existentes fazem protusão nos vasos sanguíneos recém-formados) ao qual se associa infiltrado inflamatório de linfócitos e plasmócitos; b) **placa** – angio-proliferação mais compacta que envolve a derme profunda e por vezes o tecido celular subcutâneo; c) **nódulo** – proliferação fusocelular tumoriforme que mantém os espaços vasculares angulosos a par de áreas sólidas e d) **formas agressivas** – lesões infiltrativas com carácter sarcomatoso óbvio e redução do componente vascular^{10,11}.

O estudo imunohistoquímico permite o diagnóstico diferencial com outros tumores vasculares, metástases de carcinoma e proliferações hematolinfopoiéticas. Na caracterização do sarcoma de Kaposi usam-se marcadores pan-endoteliais como o CD31 e o CD34 e também o anti-HHV8^{10,11}.

Nas lesões solitárias está indicada a exérese cirúrgica ou vinblastina intra-lesional. As lesões superficiais podem ser tratadas com criocirurgia, laser, terapêutica fotodinâmica com administração intra-lesional do agente fotossensibilizante ou terapêutica tópica com alitretinoína na fase de mancha. Na doença multifocal

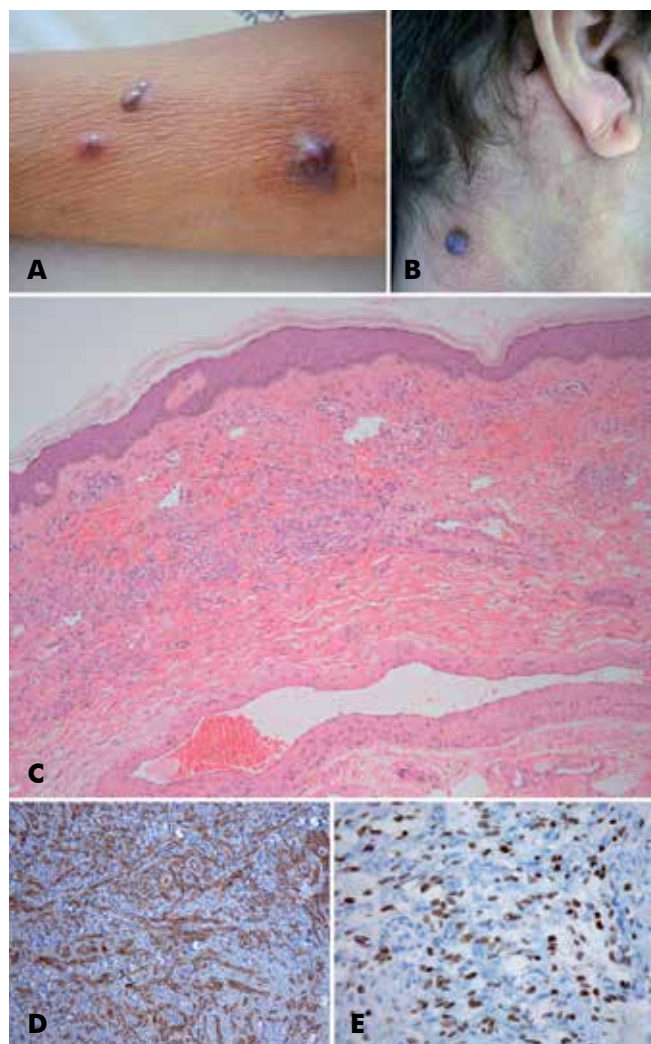


Fig 1 - Caso 1: Sarcoma de Kaposi – (A) e (B) Fotografias clínicas da doente. (C) Exame histológico de biópsia realizada no dorso do pé, com coloração hematoxilina-eosina. (D) Exame imunohistoquímico com positividade para CD31. (E) Exame imunohistoquímico com marcação nuclear com anti-HHV8.

Artigo Original

localizada e na cavidade oral o tratamento é a radioterapia, que é extremamente eficaz. Na doença multifocal rapidamente progressiva com envolvimento visceral deve ser utilizada quimioterapia. Outras terapêuticas serão indicadas em casos particulares, tais como interferão α , inibidores da angiogénese (talidomida), terapêutica anti-retroviral nos doentes com infecção VIH, diminuição da dose de imunossupressão ou substituição nos doentes transplantados^{2,8,9,12}.

O prognóstico é variável consoante o tipo de sarcoma de Kaposi, mas em todos se verificam elevadas taxas de recidiva. Durante o curso da doença pode ocorrer envolvimento das mucosas, gânglios linfáticos e visceral (em particular pulmão e tubo digestivo), com pior resposta ao tratamento. Destacam-se os tipos endémico Africano florido e infiltrativo com comportamento mais agressivo e o tipo linfadenopático com curso fulminante pela disseminação visceral, que afecta principalmente crianças. O sarcoma de Kaposi associado à SIDA/VIH tem um curso mais rápido do que a forma clássica, com disseminação multifocal^{2,9}.

Dermatofibrossarcoma Protuberans

Caso 2: Doente do sexo masculino, com 63 anos de idade, caucasóide, com antecedentes irrelevantes. Foi observado em consulta de Dermatologia por nódulo pruriginoso no tronco (região médio-dorsal) com 5 cm de diâmetro, referindo cerca de 5 anos de evolução e aumento progressivo das dimensões. Não tinha adenomegalias nem organomegalias palpáveis e o restante exame objectivo era normal. Foi realizada biópsia cutânea que permitiu identificar infiltração neoplásica da derme média e profunda por uma população de células fusiformes com pleomorfismo moderado, dispostas em turbilhões, sem necrose; actividade mitótica de 3 mitoses por 10 campos de grande ampliação. O estudo de imunohistoquímica revelou positividade com o CD34. Foi estabelecido o diagnóstico de dermatofibrossarcoma protuberans. (Fig. 2) Os restantes exames complementares não revelaram outras alterações. O doente foi submetido a cirurgia ablativa completa da lesão, com margens de 30mm e reconstrução do defeito cirúrgico com enxerto de pele fina (área dadora da coxa esquerda). Aos 19 meses de seguimento o doente permanece sem evidência de recidiva local ou metastização.

Inicialmente reconhecido por Taylor em 1890, foi descrito por Darier em 1924 e designado dermatofibrossarcoma protuberans (DFSP) pela primeira vez em 1925 por Hoffmann. Tem histogénese incerta – fibrohistiocítico, puramente fibroblástico ou com diferenciação

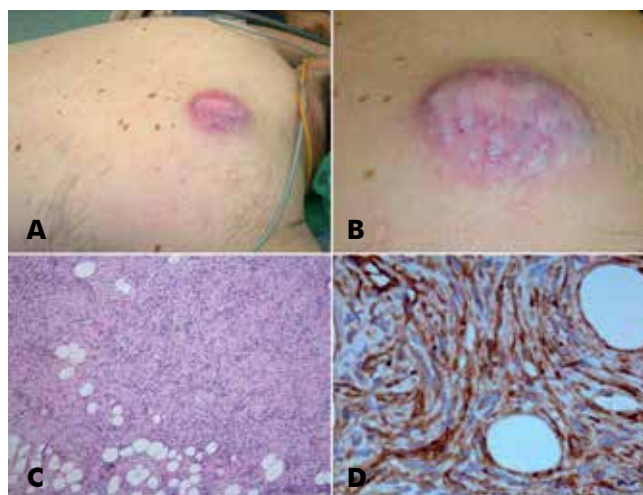


Fig. 2 - Caso 2: Dermatofibrossarcoma protuberans – (A) e (B) Fotografias clínicas do doente. (C) Exame histológico de biópsia da lesão, com coloração hematoxilina-eosina. (D) Exame imunohistoquímico com positividade para CD34.

neural – e discutem-se entre os seus eventuais factores causais o traumatismo, cicatrizes pós-queimadura ou vacinação, sendo que alterações citogenéticas a nível dos cromossomas 17 e 22 (que envolvem o gene do colagénio tipo I alfa 1 – COL1A1 – no cromossoma 17 e o gene do factor de crescimento derivado das plaquetas B – PDGFB – no cromossoma 22) desempenham um papel primordial no desenvolvimento deste tumor^{2,5,13,14}.

Mais comum na raça negra, o DFSP surge habitualmente na 3^a-4^a décadas de vida¹⁵. Desenvolve-se maioritariamente no tronco e com menor frequência na região proximal dos membros^{5,15}. O tumor é na maior parte dos casos solitário e assintomático, apresentando-se como uma placa infiltrada de cor rosada ou nódulo com crescimento lento e por vezes com tendência para crescimento exofítico⁵. São raras as descrições de DFSP na infância e DFSP congénito¹⁶.

Histologicamente caracteriza-se por uma proliferação de células fusiformes na derme e no tecido celular subcutâneo; as células dispõem-se tipicamente num padrão “estoriforme”, denso, com invasão do tecido celular subcutâneo, num padrão em “favo de mel”. A actividade mitótica das células tumorais é tipicamente baixa. Na marcação imunohistoquímica há positividade para o CD34 e vimentina^{17,18}. Em alguns tumores é possível identificar melanócitos fortemente pigmentados, variante conhecida como DFSP pigmentado (Tumor de Bednar)^{15,19}. A variante fibrossarcomatosa tem padrão arquitectural em “espinha de arenque”, idêntico ao

observado no fibrossarcoma, é frequentemente CD34 negativa e pode ter um comportamento biológico mais agressivo do que o DFSP comum, por ter maior potencial metastático²⁰.

No diagnóstico diferencial incluem-se sobretudo lesões benignas como quelóides ou dermatofibroma e outros tumores mesenquimatosos como os das bainhas nervosas. As biópsias incisionais de dimensões reduzidas podem não permitir diagnóstico correcto, principalmente se forem superficiais e não demonstrarem o carácter infiltrativo do tumor.

A terapêutica é cirúrgica: exérese local com margem de segurança de 2-4cm e que deve incluir a fascia; mas, sempre que for possível realizá-la, a cirurgia micrográfica de Mohs é desejável, por permitir o controlo das margens cirúrgicas^{21,22}. Em casos particulares pode ser benéfico realizar radioterapia adjuvante ou instituir mesilato de imatinib (Gleevec®), um potente inibidor de várias proteínas cinases incluindo o PDGF, com bons resultados na doença avançada metastática ou nas lesões irresssecáveis^{5,14,23}.

Em termos de prognóstico, a tendência para recidiva local pode chegar até 75% nos três anos após cirurgia convencional, sendo francamente menor quando se realiza cirurgia micrográfica de Mohs²². A metastização é rara e ocorre sobretudo quando a excisão inicial é inadequada (4% metastização pulmonar; 1% gânglios linfáticos), mas pode chegar a 20% nos casos com transformação fibrossarcomatosa^{5,24}. Uma abordagem multidisciplinar otimiza os resultados oncológicos e reconstrutivos, minimizando o risco de recidiva local e a morbidade funcional e cosmética associada à excisão cirúrgica²⁵.

Fibroxiantoma Atípico

Caso 3: Doente do sexo feminino, 85 anos de idade, caucasóide, com cardiopatia isquémica, diabetes mellitus tipo 2, doença Parkinson e *status* pós carcinoma colo do útero submetida a radioterapia local sem progressão da doença. Foi observada por nódulo ulcerado com aproximadamente 30mm de diâmetro, assintomático, na região pré-auricular esquerda, cujo tempo de evolução era desconhecido. Sem adenomegalias nem organomegalias palpáveis. Na biópsia cutânea identificou-se uma proliferação neoplásica pleomórfica, predominantemente fusocelular, ocupando a derme, com atipia citológica, actividade mitótica visível e infiltrado inflamatório linfocitário. O estudo imunohistoquímico revelou positividade com vimentina e actina músculo liso; foi negativo com pan-queratina (AE1/AE3), proteína S100 e desmina. (Fig. 3)

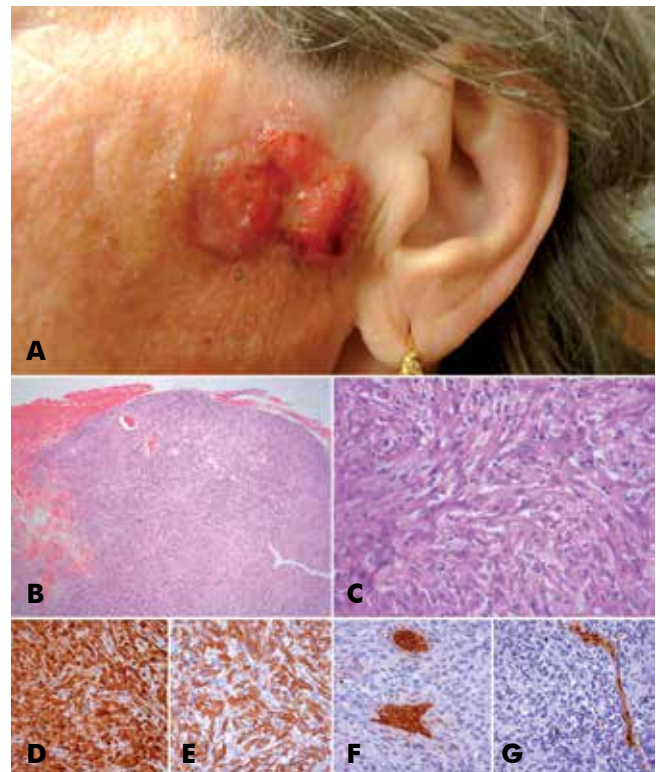


Fig 3 - Caso 3: Fibroxantoma atípico – (A) Fotografia clínica da doente. (B) e (C) Exame histológico de biópsia da lesão, com coloração hematoxilina-eosina. (D) Exame imunohistoquímico com positividade com vimentina. (E) Exame imunohistoquímico com positividade com actina do músculo liso. (F) Exame imunohistoquímico negativo com pan-queratina (AE1/AE3). (G) Exame imunohistoquímico negativo com proteína S100.

Nos exames complementares realizados não foram identificadas alterações relevantes. Foi feito o diagnóstico de fibroxantoma atípico, realizada cirurgia convencional, com excisão completa da lesão com margens de 10mm e encerramento do defeito cirúrgico com retalho de rotação. Não se registaram sinais de recidiva loco-regional ou à distância no seguimento 18 meses após a cirurgia.

Denominado fibroxantoma atípico por Helwig em 1961, ocorre mais frequentemente na face, pavilhão auricular e região cervical de idosos, e tem como principal mecanismo patogénico a radiação ultravioleta, corroborado pela identificação de mutações do p53 nestas lesões²⁶⁻²⁸.

Clinicamente apresenta-se como um tumor solitário das áreas fotoexpostas, exófito, eritematoso, ulcerado, com dimensões até 2-3 cm e crescimento rápido, com evolução habitualmente inferior a 6 meses^{26,29}.

Artigo Original

Histologicamente caracteriza-se por uma proliferação de células fusiformes atípicas, com pleomorfismo variado e células gigantes multinucleadas; a actividade mitótica é geralmente elevada, com figuras de mitose atípicas. Cresce na derme reticular e no tecido celular subcutâneo, com margens expansivas. Sobre o tumor observa-se uma epiderme atrófica, frequentemente ulcerada. O estudo imunohistoquímico demonstra positividade com vimentina, CD10, CD68 e CD99 e negatividade com CD34 – as células fusiformes são também fortemente positivas com actina do músculo liso e as células gigantes positivas com a1-antiquimotripsina²⁸⁻³⁰.

No diagnóstico diferencial importa considerar o carcinoma basocelular, carcinoma espinocelular, granuloma piogénico, melanoma, carcinoma de células de Merkel ou metástase cutânea.

Tratando-se de um tumor de baixo grau de malignidade, a terapêutica de primeira linha consiste na excisão cirúrgica convencional, havendo alguns casos descritos tratados por cirurgia micrográfica de Mohs^{28,31}.

Em termos de prognóstico, pode ocorrer recidiva local em cerca de 7-9% dos casos e a metastização é rara e está relacionada com lesões mais profundas, invasão vascular ou linfática, necrose tumoral ou recidiva^{5,26,28}.

Leiomiossarcoma

Caso 4: Doente com 62 anos de idade, caucasóide, com antecedentes de CREST. Foi observada em consulta de Dermatologia por um tumor subcutâneo com aproximadamente 10cm maior eixo, doloroso, que moldava a superfície cutânea sem a alterar, localizado na face posterior da coxa direita, com aproximadamente 3 meses evolução. Sem adenomegalias nem organomegalias palpáveis. Na ecografia de partes moles e na ressonância magnética da coxa direita era visível uma lesão expansiva com estrutura sólida, heterogénea, hipocogénica, vascularizada, com contacto anatómico com os grupos musculares bicípete femural e semi-tendinoso. A tomografia computadorizada (TC) cervico-toraco-abdomino-pélvica não revelou evidência de metastização. Na biópsia cutânea identificou-se uma neoplasia mesenquimatosa pleomórfica, alternando áreas colagenizadas com outras mixóides, mais de 10 mitoses por 10 campos de grande ampliação e crescimento infiltrativo com envolvimento do tecido celular subcutâneo. No estudo imunohistoquímico observou-se positividade para desmina, actina do músculo liso e vimentina. (Fig. 4) Foi estabelecido o diagnóstico de sarcoma pleomórfico com diferenciação muscular lisa e a doente foi referenciada para a Consulta Multidisciplinar

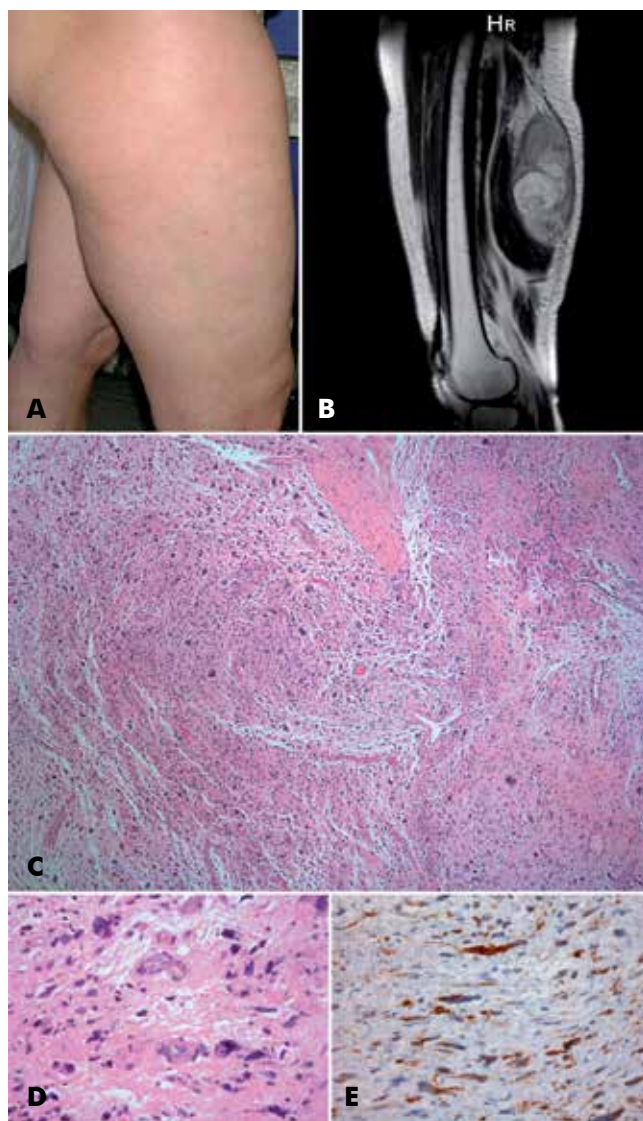


Fig. 4 - Caso 4: Leiomiossarcoma – (A) Fotografia clínica da doente. (B) Ressonância magnética da coxa direita (C) e (D) Exame histológico de biópsia da lesão, com coloração hematoxilina-eosina. (E) Exame imunohistoquímico com positividade com desmina.

de Sarcomas do Instituto Português de Oncologia (IPO) de Lisboa. A terapêutica consistiu na realização de cirurgia com ressecção compartimental da coxa direita, sendo que o exame histopatológico da peça operatória revelou tratar-se de um leiomiossarcoma pleomórfico coincidente com margem profunda. Realizou radioterapia pós-operatória (66 Gy) sem intercorrências. No seguimento aos 2 anos e 6 meses pós-operatório não havia evidência de recidiva local ou metastização.

O leiomiossarcoma é um sarcoma com diferenciação muscular lisa e de acordo com a localização pode dividir-se em dois tipos: i) **dérmico** (cuja patogenia parece envolver o músculo erector do pêlo) e ii) **subcutâneo** (com provável origem no músculo liso dos vasos)³².

Ocorre geralmente na idade adulta e envolve as superfícies extensoras das extremidades, tronco e raramente a face. Clinicamente caracteriza-se por um nódulo solitário profundo, com consistência elástica, e superfície cutânea normal, eritematosa ou hiperpigmentada. Por vezes tem crescimento rápido e ulceração. Pode existir dor, prurido ou parestesia associados. O tipo dérmico é habitualmente inferior a 20 mm e aderente ao plano profundo e o leiomiossarcoma subcutâneo tem dimensões maiores e é móvel^{15,32,33}.

Histologicamente caracteriza-se por feixes entrecruzados de células fusiformes; as células têm citoplasma eosinofílico e núcleos em forma de “charuto”. O grau de anaplasia (núcleos irregulares/bizarros e hiper cromáticos, nucléolos proeminentes, actividade mitótica aumentada) é variável de tumor para tumor, assim como a presença de necrose. É importante identificar se o tumor é exclusivo da derme ou se invade o tecido celular subcutâneo, já que a localização tem importantes repercussões no prognóstico e na abordagem terapêutica. A maior parte dos tumores bem diferenciados expressa positividade para a actina músculo liso, vimentina e desmina; nas variantes pouco diferenciadas a marcação para a desmina pode perder-se^{5,33,34}.

No diagnóstico diferencial clínico incluem-se, entre outros, quistos, dermatofibroma, tumor dos anexos, lipoma ou outro sarcoma.

A terapêutica deve ser preferencialmente cirúrgica, por exérese local alargada com margens laterais e profundas amplas ou, com controlo de margens, usando a cirurgia micrográfica de Mohs. A cirurgia é normalmente seguida de radioterapia complementar.³⁵ Em casos particulares pode justificar-se a realização de tratamentos alternativos como a perfusão regional (perfusão isolada membro) com agentes quimioterapêuticos³⁶. Em tumores irrecsectáveis nos membros a terapêutica inicia-se pela perfusão hipertérmica do membro utilizando melphalan e factor de necrose tumoral (TNF), que induz necrose tumoral, seguida de ressecção cirúrgica alargada do tumor³⁷.

O prognóstico depende da localização, sendo que o leiomiossarcoma dérmico tem um prognóstico excelente após excisão completa. Pode recidivar localmente (até 33%) mas raramente metastiza, contrariamente ao leiomiossarcoma subcutâneo que tem taxas de recidiva de 50% e metastização em cerca de 40% dos casos (pulmão e gânglios linfáticos)^{38,39}.

Angiossarcoma

Caso 5: Doente do sexo masculino, 51 anos de idade, caucasóide, com linfedema crónico dos membros inferiores sem etiologia conhecida. Foi observado em consulta de Dermatologia por úlcera do terço inferior da perna esquerda que surgiu após resolução de episódio de erisipela desse membro. Identificou-se um tumor exofítico, com 3cm de diâmetro, cor eritemato-violácea, friável, com aproximadamente 1 mês evolução. No restante exame objectivo salientou-se linfedema exuberante dos membros inferiores, sem adenomegalias ou hepato-esplenomegalia palpáveis. Na biópsia cutânea observou-se uma proliferação neoplásica na derme reticular, com diferenciação vascular óbvia (fendas revestidas por células endoteliais atípicas e projecções papilares) e actividade mitótica elevada (18 mitoses por 10 campos de grande ampliação). O estudo imunohistoquímico demonstrou positividade para o CD31. Na TC da perna esquerda observaram-se, na face interna, 6 lesões sólidas heterogéneas (a maior na pele e no tecido celular subcutâneo e duas delas em contacto com a aponevrose do tendão de Aquiles sem plano de clivagem). (Fig. 5) Não havia evidência de metastização na TC cervico-toraco-abdomino-pélvica realizada. Foi estabelecido o diagnóstico de angiossarcoma e o doente foi referenciado para a Consulta Multidisciplinar de Sarcomas do IPO de Lisboa. A terapêutica realizada foi a cirurgia com amputação pelo terço inferior da coxa. O doente encontra-se em seguimento na Consulta de Dermatologia do IPO de Lisboa em articulação com a equipa multidisciplinar de Cirurgia Geral, Medicina Física e Reabilitação, Consulta da Dor e Consulta de Psicologia. Seis meses após a cirurgia não havia evidência de recidiva local ou metastização.

Inicialmente descritos por Caro e Stubenrauch em 1945, os angiossarcomas são tumores agressivos com diferenciação linfática/vascular, sendo a multifocalidade uma característica distintiva⁴⁰. Classicamente podem dividir-se em⁴⁰⁻⁴²: i) **angiossarcoma idiopático** (do idoso) – forma mais comum, que se apresenta habitualmente como uma placa equimótica / nódulo violáceo friável, por vezes com ulceração, localizado preferencialmente na cabeça e no pescoço; ii) **angiossarcoma secundário a linfedema crónico** – nódulo violáceo firme ou placa infiltrada num fundo edematoso, 90% dos casos ocorrem após mastectomia com esvaziamento ganglionar axilar, também designado síndrome de Stewart-Treves; iii) **angiossarcoma pós-radiação** – é uma entidade rara, na maior parte dos casos associada ao tratamento conservador do

Artigo Original

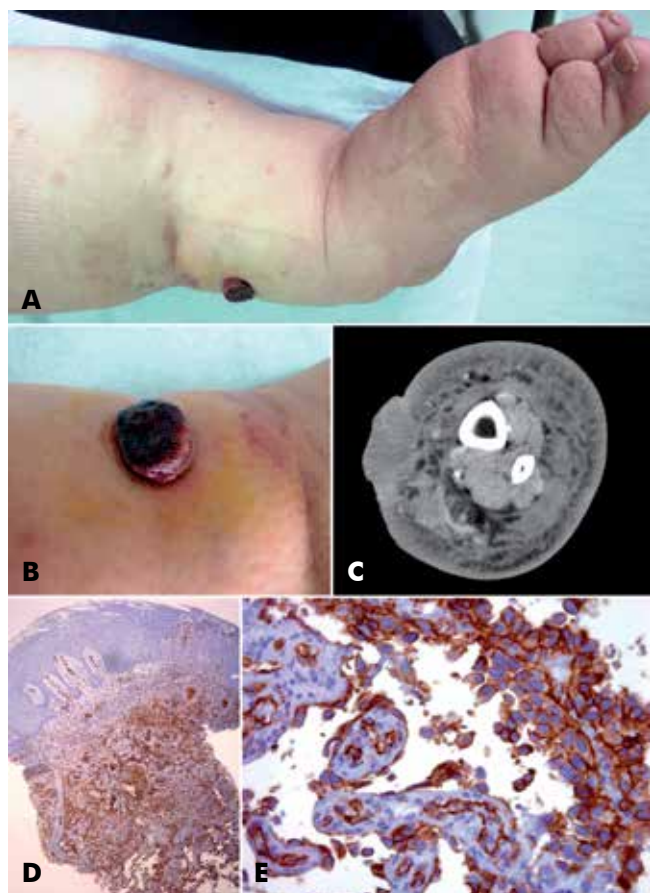


Fig. 5 - Caso 5: Angiossarcoma – (A) e (B) Fotografias clínicas do doente. (C) Tomografia computadorizada da perna esquerda. (D) e (E) Exame imunohistoquímico de biópsia da lesão com positividade para CD31.

carcinoma mama, que surge como placas infiltrativas ou nódulos à volta da área irradiada e iv) **angiossarcomas raros de baixo grau** (Angioendotelioma papilar endovascular, Hemangioendotelioma epitelióide, Hemangioendotelioma retiforme).

Histologicamente são neoplasias de limites infiltrativos, constituídas por fendas vasculares anastomosadas mais ou menos aparentes, com atipia citológica e actividade mitótica visível; pode haver proliferação sólida de células fusiformes e epitelióides. No estudo imunohistoquímico há positividade com marcadores vasculares CD31, CD34 e factor VIII^{5,41}.

O diagnóstico diferencial dos angiossarcomas inclui todos os tumores vasculares benignos, malformações vasculares e também melanoma e carcinoma.

A terapêutica consiste na cirurgia com margens amplas ou cirurgia compartimental. A radioterapia

pode ser utilizada como paliativa, muito embora não haja melhoria da sobrevida. Nos casos de neoplasia disseminada o tratamento passa pela quimioterapia e na doença loco-regional extensa quimioterapia com radioterapia adjuvante (tendo sido evidenciado benefício da terapêutica com doxorubicina e paclitaxel na doença disseminada). Outros tratamentos são utilizados em menor escala, tais como como talidomida ou interferão α ^{5,42,43}.

Relativamente ao prognóstico, sendo um tumor com tendência para a multifocalidade, tem taxa de recidiva local aos 5 anos superior a 80% e sobrevida global mediana de 18-28 meses^{5,41,43}. A metastização é sobretudo pulmonar, hepática, ganglionar e esplênica; foram descritos alguns casos de metastização cardíaca e no sistema nervoso central. A amputação radical do membro melhora a sobrevida nos casos complicados de linfedema^{5,43}.

OUTROS SARCOMAS RELEVANTES EM DERMATOLOGIA

Lipossarcoma

O lipossarcoma é um tumor com diferenciação adiposa e foi originalmente descrito por R. Virchow em 1857⁴⁴. Aparece em adultos (idade média de 50 anos). Cresce predominantemente nos tecidos profundos, sendo mais frequente no retroperitoneu e nos membros inferiores⁴⁵. Os tumores com crescimento dérmico (aproximadamente 1% dos casos) aparecem sob a forma de nódulo subcutâneo que pode ter crescimento exófito e são habitualmente indolores⁵. Há cinco tipos histológicos, todos eles podendo aparecer na derme, que têm em comum a presença de lipoblastos: **lipossarcoma bem diferenciado**; **lipossarcoma mixóide / de células redondas**; **lipossarcoma pleomórfico**; **lipossarcoma desdiferenciado**; **lipossarcoma misto**^{45,46}. O tipo histológico correlaciona-se com a evolução clínica. A maioria dos casos descritos surge de novo e associa-se a alterações cariotípicas características (por exemplo translocações recíprocas entre os cromossomas 12 e 16 nos lipossarcomas mixóides e de células redondas ou alterações no cromossoma 12 no lipossarcoma bem diferenciado)^{5,44,46}. As formas dérmicas são quase sempre da variante bem diferenciada. O diagnóstico histológico é realizado em hematoxilina-eosina. As técnicas de imunohistoquímica são usadas nos tipos histológicos pleomórfico ou desdiferenciado para exclusão de outros diagnósticos⁴⁵. A terapêutica preferencial consiste na excisão alargada, planeada

após estudo imagiológico⁴⁷. Nas lesões profundas ou inoperáveis deve optar-se por quimioterapia com ou sem radioterapia adjuvante^{5,45,46}. O comportamento biológico dos diferentes tipos de lipossarcoma é variável, desde tumores localmente agressivos sem potencial metastático (lipossarcomas bem diferenciados) até tumores muito agressivos com risco significativo de disseminação sistémica (lipossarcomas pleomórficos e desdiferenciados)^{45,46}.

Tumor Maligno Bainha Nervo Periférico

São tumores que se desenvolvem principalmente em neurofibromas, sendo que nos doentes com neurofibromatose tipo 1 (NF1) o risco cumulativo para ter este tipo de tumor ao longo da vida é de 10%⁴⁸. Os tumores malignos da bainha do nervo periférico (TMBNP) surgem habitualmente na idade adulta e predominam no tronco. Manifestam-se como um nódulo subcutâneo de crescimento lento, habitualmente assintomático^{5,48,49}. A dor é um sintoma variável, sendo mais prevalente nos doentes com NF1⁵. Histologicamente o TMBNP é uma proliferação de limites infiltrativos, constituída por células fusiformes atípicas com citoplasma claro e núcleo ondulado; podem existir áreas hipocelulares, mixóides alternando com áreas mais celulares; a atipia citológica pode ser marcada com figuras de mitose numerosas e muito atípicas⁴⁸⁻⁵⁰. A positividade para a proteína S100 característica dos tumores benignos desta mesma linhagem facilita o diagnóstico, apesar do marcador estar ausente em cerca de 50% das neoplasias de alto grau de malignidade⁴⁸. O diagnóstico diferencial inclui tumores benignos (neurofibroma, lipoma) e outros sarcomas. O diagnóstico final requer a identificação da origem anatómica do tumor (feixe nervoso) e / ou história prévia de neurofibroma ou de NF1⁴⁹. A ressonância magnética é um meio diagnóstico muito útil para a avaliação deste tipo de tumores, designadamente na definição das margens do tumor⁴⁸. A terapêutica consiste na excisão com margens livres amplas. As taxas de recidiva local do TMBNP após ressecção total variam entre 32% a 65% após intervalos medianos de 5 a 32,2 meses e está descrita metastização⁴⁸. Estes tumores têm um pior prognóstico quando associados NF1 (habitualmente com maiores dimensões e mais profundos), em algumas séries com sobrevida a 5 anos inferior a 50%^{5,48,51}.

Sarcoma Epitelióide

Descrito inicialmente por Enzinger em 1970, este tipo raro de sarcoma cutâneo tem citomorfologia epitelióide predominante e está associado a alterações

dos cromossomas 8 e 22^{5,52}. Habitualmente o sarcoma epitelióide tem origem subcutânea; ocasionalmente tem origem dérmica, na fascia profunda ou no tecido teno-sinovial. Clinicamente desenvolve-se nas extremidades distais de adultos jovens como um nódulo indolor, subcutâneo, com consistência firme, de crescimento lento⁵³. Histologicamente é constituído por células epitelióides organizadas em agregados nodulares por vezes com necrose central, semelhantes a granulomas. As características citológicas variam desde a atipia grave à citologia branda de difícil interpretação. Como se trata de um tumor mesenquimatoso com fenotipo epitelióide tem positividade imunohistoquímica para anticorpos epiteliais (citoqueratinas e EMA – antigénio de membrana epitelial) e mesenquimatosos (vimentina e CD34)^{5,53,54}. No diagnóstico diferencial incluem-se lesões benignas (granuloma anular e outras dermatites granulomatosas) e neoplasias malignas de fenotipo variável (bainhas nervosas, sinovial, carcinoma espinocelular e melanoma). A terapêutica do sarcoma epitelióide é cirúrgica, com margens de ressecção amplas; frequentemente é recomendada radioterapia subsequente⁵⁵. É um tumor frequentemente multifocal, com taxas de recidiva que podem atingir os 50% e taxas de metastização de 40%, sendo que as metástases podem aparecer até 20 anos depois do diagnóstico inicial; a metastização pleuro-pulmonar é a mais frequente mas também pode existir envolvimento dos gânglios linfáticos e cerebral. A sobrevida aos 5 anos é de aproximadamente 60-70%^{5,56}.

Abordagem e Seguimento

As normas de orientação internacionais disponíveis – europeias “Soft tissue sarcomas: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up”⁵⁷, as “Guidelines for the Management of Soft tissue Sarcomas”⁵⁸ do Reino Unido ou as dos Estados Unidos da América “NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology”⁵⁹ – preconizam um seguimento regular centrado na avaliação clínica e no despiste de metastização, com realização de um exame objectivo completo apoiado por exames imagiológicos caso exista suspeita clínica, e realização de telerradiografia de tórax por rotina e TC torácica para excluir metastização pulmonar. O papel da TC é extremamente importante na detecção precoce de eventual metastização pulmonar, a tempo de ser possível efectuar intervenção cirúrgica, mas o custo-benefício da sua realização por rotina ainda está por demonstrar^{57,59}. Com base na avaliação inicial deve ser definido se estamos perante um sarcoma de baixo risco (estádio I – tumor de baixo grau

Artigo Original

histológico, quer com maior eixo inferior ou igual a 5 cm quer superior a 5 cm mas sem envolvimento ganglionar loco-regional nem metastização à distância) ou de alto risco (estádio II, III ou IV) podendo utilizar-se o sistema de classificação conjunto da American Joint Committee on Cancer (AJCC) e da International Union against Cancer (UICC)⁶⁰.

Nos sarcomas de baixo risco as consultas de seguimento devem ser agendadas a cada 3-6 meses nos primeiros 3 a 5 anos e depois anualmente. Relativamente aos sarcomas de alto risco nos primeiros 2-3 anos de seguimento o doente deve ser observado a cada 3 ou 4 meses, depois em cada semestre até ao 5º ano de seguimento e posteriormente observado anualmente. Após 10 anos, a probabilidade de desenvolver recidiva é pequena e a decisão sobre o seguimento deve ser individualizada⁵⁷⁻⁵⁹.

CONCLUSÃO

Os sarcomas cutâneos são tumores raros na prática clínica diária do Dermatologista, mas em que este assume um papel crucial no seu diagnóstico precoce, orientação terapêutica, seguimento, e até mesmo na articulação e eventual coordenação da equipa multidisciplinar que deve tratar estes doentes. Salienta-se também o importante papel da cirurgia dermatológica, com a cirurgia micrográfica de Mohs, que constitui uma mais-valia para o tratamento de determinados casos.

Apesar de terem, na sua maioria, apresentação inaugural como nódulos ou tumores com sintomatologia inespecífica, deve ser considerada a hipótese diagnóstica de sarcoma e obtido tecido representativo para diagnóstico histológico, dada a importante implicação na escolha de opções terapêuticas correctas e na definição de prognóstico.

Agradecimentos

Os autores agradecem à Dr.ª Daniela Cunha e do Dr. Vasco Coelho Macias pelo seu contributo para o registo iconográfico apresentado.

BIBLIOGRAFIA

1. Hajdu SL. Soft tissue sarcomas. *Cancer*. 2007; 109(9):1697-704.
2. Skubitz KM, D'Adamo DR. Sarcoma. *Mayo Clin Proc*. 2007;82(11):1409-32.
3. Fletcher CDM, Rydholm A, Singer S, Sundaram M, Coindre JM. Soft tissue tumours: Epidemiology, clinical features, histopathological typing and grading. In: Fletcher CD, Unni KK, Mertens F, editors. *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone*. Lyon: IARC Press; 2002. 9-18.
4. Rouhani P, Fletcher CDM, Devesa SS, Toro JR. Cutaneous Soft Tissue Sarcoma Incidence Patterns in the U.S. An Analysis of 12,114 Cases. *Cancer*. 2008;113(3):616-27.
5. Fleury LFF, Sanches JA. Sarcomas cutâneos primários. *An Bras Dermatol*. 2006;81(3):207-21.
6. Luke JJ, Keohan ML. Advances in the systemic treatment of cutaneous sarcomas. *Semin Oncol*. 2012;39(2):173-83.
7. Weiss RA, Whitby D, Talbot S, Kellam P, Boshoff C. Human herpesvirus type 8 and Kaposi's sarcoma. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 1998;23:51-4.
8. Antman K, Chang Y. Kaposi's sarcoma. *N Engl J Med*. 2000;342(14):1027-38.
9. Esteves TC, Moura C, Rafael M, Sachse MF, Rosa JC, Adame R, et al. Estudo epidemiológico dos doentes com sarcoma de Kaposi. *Trab Soc Port Dermatol Venereol*. 2010;68(3): 373-9.
10. Calonje E. Vascular Tumors: Tumors and Tumor-like Conditions of Blood Vessels and Lymphatics - Kaposi's Sarcoma. In: Elder ED, Elenitsas R, Johnson BL Jr, Murphy GF, Xu X editors. *Lever's Histopathology of the Skin*. 10th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Lippincott Williams & Wilkins; 2009. 1029-35.
11. Lamovec J, Knuutila S. Kaposi sarcoma. In: Fletcher CD, Unni KK, Mertens F, editors. *World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and genetics: tumors of soft tissue and bone*. Lyon: IARC Press; 2002. 170-2.
12. Uldrick TS, Whitby D. Update on KSHV epidemiology, Kaposi Sarcoma pathogenesis, and treatment of Kaposi Sarcoma. *Cancer Lett*. 2011;305(2):150-62.
13. Schiff BL, Tye MJ, Kern AB, Moretti G, Ronchese F. Dermatofibrosarcoma protuberans. Review of the literature and report of four cases. *Am J Surg*. 1960;99:301-6.
14. McArthur GA. Molecular targeting of dermatofibrosarcoma protuberans: a new approach to a surgical disease. *J Natl Compr Canc Netw*. 2007;5(5):557-62.
15. Criscione VD, Weinstock MA. Descriptive epidemiology of dermatofibrosarcoma protuberans in the

- United States, 1973 to 2002. *J Am Acad Dermatol*. 2007;56(6):968-73.
16. Valdivielso-Ramos M, Hernanz JM. Dermatofibrosarcoma protuberans in childhood. *Actas Dermosifiliogr*. 2012 [in press]
 17. Wood L, Fountaine TJ, Rosamilia L, Helm KF, Clarke LE. Cutaneous CD34+ spindle cell neoplasms: Histopathologic features distinguish spindle cell lipoma, solitary fibrous tumor, and dermatofibrosarcoma protuberans. *Am J Dermatopathol*. 2010;32(8):764-8.
 18. Altman DA, Nickoloff BJ, Fivenson DP. Differential expression of factor XIIIa and CD34 in cutaneous mesenchymal tumors. *J Cutan Pathol*. 1993;20(2):154-8.
 19. Marcus JR, Few JW, Senger C, Reynolds M. Dermatofibrosarcoma protuberans and the Bednar tumor: treatment in the pediatric population. *J Pediatr Surg*. 1998;33(12):1811-4.
 20. Voth H, Landsberg J, Hinz T, Wenzel J, Bieber T, Reinhard G, et al. Management of dermatofibrosarcoma protuberans with fibrosarcomatous transformation: an evidence-based review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25(12):1385-91.
 21. Roh MR, Bae B, Chung KY. Mohs' micrographic surgery for dermatofibrosarcoma protuberans. *Clin Exp Dermatol*. 2010;35(8):849-52.
 22. Snow S, Gordon EM, Larson PO, Bagheri MM, Bentz ML, Sable DB. Dermatofibrosarcoma protuberans: a report on 29 patients treated by Mohs micrographic surgery with long-term follow up and review of literature. *Cancer*. 2004;101(1):28-38.
 23. Kérob D, Porcher R, Vérola O, Dalle S, Maubec E, Aubin F, et al. Imatinib mesylate as a preoperative therapy in dermatofibrosarcoma: results of a multicenter phase II study on 25 patients. *Clin Cancer Res*. 2010;16(12):3288-95.
 24. Rutgers EJ, Kroon BR, Albus-Lutter LE, Gortzak E. Dermatofibrosarcoma protuberans: treatment and prognosis. *Eur J Surg Oncol*. 1992;18(3):241-8.
 25. Buck DW 2nd, Kim JY, Alam M, Rawlani V, Johnson S, Connor CM, et al. Multidisciplinary approach to the management of dermatofibrosarcoma protuberans. *J Am Acad Dermatol*. 2012 [in press]
 26. Wollina U, Schönlebe J, Koch A, Haroske G. Atypical fibroxanthoma: a series of 25 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010;24(8):943-6.
 27. Sakamoto A, Oda Y, Itakura E, Oshiro Y, Nikaido O, Iwamoto Y, et al. Immunoexpression of ultraviolet photoproducts and p53 mutation analysis in atypical fibroxanthoma and superficial malignant fibrous histiocytoma. *Mod Pathol*. 2001;14(6):581-8.
 28. Iorizzo LJ 3rd, Brown MD. Atypical fibroxanthoma: a review of the literature. *Dermatol Surg*. 2011;37(2):146-57.
 29. Mirza B, Weedon D. Atypical fibroxanthoma: a clinicopathological study of 89 cases. *Australas J Dermatol*. 2005;46(4):235-8.
 30. Luzar B, Calonje E. Morphological and immunohistochemical characteristics of atypical fibroxanthoma with a special emphasis on potential diagnostic pitfalls: a review. *J Cutan Pathol*. 2010;37(3):301-9.
 31. Ang GC, Roenigk RK, Otley CC, Kim Phillips P, Weaver AL. More than 2 decades of treating atypical fibroxanthoma at Mayo Clinic: what have we learned from 91 patients? *Dermatol Surg*. 2009;35(5):765-72.
 32. Kaddu S, Beham A, Cerroni L, Humer-Fuchs U, Salmhofer W, Kerl H, et al. Cutaneous leiomyosarcoma. *Am J Surg Pathol*. 1997;21(9):979-87.
 33. Massi D, Franchi A, Alos L, Cook M, Di Palma S, Enguita AB, et al. Primary cutaneous leiomyosarcoma: clinicopathological analysis of 36 cases. *Histopathology*. 2010;56(2):251-62.
 34. Limaiem F, Chelly I, Bellil S, Mekni A, Nidhameddine K, Haouet S, et al. Primary cutaneous leiomyosarcoma: a histological and immunohistochemical study of 4 cases. *Pathologica*. 2007;99(6):415-9.
 35. Huether MJ, Zitelli JA, Brodland DG. Mohs micrographic surgery for the treatment of spindle cell tumors of the skin. *J Am Acad Dermatol*. 2001;44(4):656-9.
 36. Bernstein SC, Roenigk RK. Leiomyosarcoma of the skin. Treatment of 34 cases. *Dermatol Surg*. 1996;22(7):631-5.
 37. Häffner AC, Zepter K, Fritz T, Dummer R, Lejeune FJ, Burg G. Complete remission of advanced cutaneous leiomyosarcoma following isolated limb perfusion with high-dose tumour necrosis factor-alpha and melphalan. *Br J Dermatol*. 1999;141(5):935-6.
 38. Svarvar C, Böhling T, Berlin O, Gustafson P, Follerås G, Bjerkehagen B, et al. Clinical course of nonvisceral soft tissue leiomyosarcoma in 225 patients from the Scandinavian Sarcoma Group. *Cancer*. 2007;109(2):282-91.
 39. Seemann N, Lehmann P. Unterschiedliche Charakteristika subkutaner und dermaler Leiomyosarkome - Zwei Fallbeobachtungen und Literaturübersicht. *Hautarzt*. 2006;57(5):428-33.
 40. Requena L, Sanguenza OP. Cutaneous vascular proliferations. Part III. Malignant neoplasms, other

Artigo Original

- cutaneous neoplasms with significant vascular component, and disorders erroneously considered as vascular neoplasms. *J Am Acad Dermatol*. 1998;38(2 Pt 1):143-75.
41. Donghi D, Kerl K, Dummer R, Schoenewolf N, Cozzio A. Cutaneous angiosarcoma: own experience over 13 years. Clinical features, disease course and immunohistochemical profile. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010;24(10):1230-4.
 42. Moreira E, Duarte AF, Cunha AP, Osório F, Cruz C, Azevedo F. Angiosarcoma cutâneo da mama após tratamento conservador de carcinoma da mama. *Trab Soc Port Dermatol Venereol*. 2008;66(3):477-81.
 43. Abraham JA, Hornicek FJ, Kaufman AM, Harmon DC, Springfield DS, Raskin KA, et al. Treatment and outcome of 82 patients with angiosarcoma. *Ann Surg Oncol*. 2007;14(6):1953-67.
 44. Otte T, Kleinsasser O. Liposarcoma of the head and neck. *Arch Otorhinolaryngol*. 1981;232(3):285-91.
 45. Ragsdale BD. Tumors with Fatty, Muscular, Osseous, and/or Cartilaginous Differentiation. In: Elder ED, Elenitsas R, Johnson BL Jr, Murphy GF, Xu X, editors. *Lever's Histopathology of the Skin*. 10th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Lippincott Williams & Wilkins; 2009. 1057-106.
 46. Dei Tos AP, Pedeutour F. Atypical lipomatous tumor/well differentiated liposarcoma. In: Fletcher CD, Unni KK, Mertens F, editors. *World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and genetics: tumors of soft tissue and bone*. Lyon: IARC Press; 2002. 35-46.
 47. Kim HS, Lee J, Yi SY, Jun HJ, Choi YL, Ahn GH, et al. Liposarcoma: exploration of clinical prognostic factors for riskbased stratification of therapy. *BMC Cancer* 2009, 9:205.
 48. Gupta G, Mammis A, Maniker A. Malignant peripheral nerve sheath tumors. *Neurosurg Clin N Am*. 2008;19(4):533-43.
 49. Reed RJ, Pulitzer DR. Tumors of Neural Tissue. In: Elder ED, Elenitsas R, Johnson BL Jr, Murphy GF, Xu X, editors. *Lever's Histopathology of the Skin*. 10th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Lippincott Williams & Wilkins; 2009. 1107-49.
 50. Wanebo JE, Malik JM, VandenBerg SR, Wanebo HJ, Driesen N, Persing JA. Malignant peripheral nerve sheath tumors. A clinicopathologic study of 28 cases. *Cancer*. 1993;71(4):1247-53.
 51. Anghileri M, Miceli R, Fiore M, Mariani L, Ferrari A, Mussi C, et al. Malignant peripheral nerve sheath tumors: prognostic factors and survival in a series of patients treated at a single institution. *Cancer*. 2006;107(5):1065-74.
 52. Enzinger, FM. Epithelioid Sarcoma. A sarcoma simulating a granuloma or a carcinoma. *Cancer*. 1970;26(5):1029-41.
 53. Guillou L, Kaneko Y. Epithelioid sarcoma. In: Fletcher CD, Unni KK, Mertens F, editors. *World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and genetics: tumors of soft tissue and bone*. Lyon: IARC Press; 2002. 205-7.
 54. Chbani L, Guillou L, Terrier P, Decouvelaere AV, Grégoire F, Terrier-Lacombe MJ, et al. Epithelioid Sarcoma: a clinicopathologic and immunohistochemical analysis of 106 cases from the French sarcoma group. *Am J Clin Pathol*. 2009;131(2):222-7.
 55. Callister MD, Ballo MT, Pisters PW, Partel SR, Feig BW, Pollock RE, et al. Epithelioid Sarcoma: results of conservative surgery and radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;51(2):384-91.
 56. Nunes LF, Fiod NJ, Vasconcelos RA, Meoças W, Rezende JF. Sarcoma epitelióide: aspectos clínicos, fatores prognósticos e sobrevida. *Rev Col Bras Cir*. 2010;37(4):251-5.
 57. Casali PG, Blay JY, ESMO/CONTICANET/EURO-BONET Consensus Panel of experts. Soft tissue sarcomas: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2010;21(Suppl 5):198-203.
 58. Grimer R, Judson I, Peake D, Seddon B. Guidelines for the management of soft tissue sarcomas. *Sarcoma*. 2010;2010:506182.
 59. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Soft Tissue Sarcoma. Version 2.2012. Washington: National Comprehensive Cancer Network;2012.
 60. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, editors. *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. New York: Springer; 2010.

minoxidil

O único tratamento tópico
aprovado na alopecia*⁽¹⁾

minox[®]2

minox[®]5

nova
embalagem dupla
2x100 ml



edol SAÚDE prescreve-se em PORTUGUÊS
saúde que se vê

* Alopecia Androgenética e Alopecia Areata

INFORMAÇÕES ESSENCIAIS COMPATÍVEIS COM O RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

NOME DO MEDICAMENTO Minox 5, 50 mg/ml, Solução cutânea | **COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA** Cada mililitro de solução cutânea contém 50 mg de minoxidil. Excipiente(s) com efeito conhecido: Propilenoglicol - 100 mg/ml Lista completa de excipientes: álcool isopropílico, propilenoglicol, ácido salicílico, etanol a 96%, água purificada. | **FORMA FARMACÉUTICA** Solução cutânea. Solução límpida, incolor a ligeiramente amarelada, com odor característico a álcool. | **INDICAÇÕES TERAPÉUTICAS** Tratamento da calvície masculina e feminina, designada por alopecia androgenética. Tratamento da alopecia areata, vulgarmente conhecida por pelada. | **POSOLOGIA E MODO DE ADMINISTRAÇÃO** Minox 5 destina-se apenas a uso externo, para aplicação no couro cabeludo, duas vezes por dia (12/12h), no cabelo completamente seco. A dose por cada aplicação é de 1 ml de solução (corresponde a 30 gotas), qualquer que seja a área a tratar, espalhando o medicamento do centro para a periferia com os dedos. A dose diária recomendada é de 2 ml e não deve ser excedida pois corre o risco de provocar efeitos sistémicos. No caso de omitir uma dose, continue as aplicações normalmente sem duplicar a

dose. O tratamento dura cerca de um ano, período ao fim do qual se observam os melhores resultados. A utilização de minoxidil a 5% deverá ser interrompida se ao fim de 4 meses de utilização não se verificar crescimento capilar. Para continuar a obter melhoria e manter os benefícios conseguidos, as aplicações deverão ser mantidas duas vezes por dia após a fase de ataque que pode durar cerca de 6 meses. A terapêutica poderá ser iniciada com Minox 5, conforme critério e avaliação clínica da alopecia. A interrupção do tratamento poderá induzir um retorno ao estado de alopecia inicial ao fim de 3 a 4 meses. A experiência tem demonstrado que os resultados são tanto melhores quanto mais precoce é o início do tratamento, circunstância em que há maior número de folículos pilosos em condições de responder ao efeito do medicamento. Por outro lado, o estado do cabelo, a duração da alopecia e a área a tratar também parecem ter um papel relevante na obtenção de resultados cosmeticamente aceitáveis. População pediátrica Minox 5 não se destina para utilização em crianças. | **CONTRAINDICAÇÕES** Minox 5 está contra-indicado em: - Indivíduos com hipersensibilidade à substância ativa (minoxidil) ou a qualquer dos excipientes. - Doentes com hipertensão arterial ou doença cardiovascular, nomeadamente insuficiência coronária (possíveis efeitos sistémicos se ocorrer absorção significativa). - Indivíduos com psoríase do escalpo, dermatite seborreica, queimadura solar, irritação ou abrasão no couro cabeludo. - Gravidez e aleitamento. População pediátrica Não é indicada a utilização de Minox 5 em crianças e indivíduos com menos de 18 anos. | **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE UTILIZAÇÃO** Sempre que se observe reação no local de aplicação, nomeadamente irritação ou prurido, folículos ou descamação deve ser consultado um dermatologista. No caso de reação grave deve ser imediatamente lavado o couro cabeludo e não voltar a aplicar sem contactar previamente o médico. Caso o Minox 5 atinja acidentalmente zonas sensíveis (olhos) estas devem ser lavadas imediatamente com água fria corrente e abundante. Se a irritação persistir deve consultar-se o médico. Devido ao facto do tratamento com minoxidil poder provocar retenção de líquidos, recomenda-se precaução em doentes com história de insuficiência cardíaca, disfunção ventricular ou hipertensão e em doentes com edema pré-existente devido a outra etiologia. A utilização da solução cutânea de minoxidil deve ser interrompida, até contactar o médico, se ocorrerem palpitações, dores no peito, tonturas ou cefaleias. Deve manter-se vigilância clínica apropriada nos doentes idosos e nos doentes com disfunção renal, hepática ou cardíaca, que estejam a aplicar minoxidil. Sintomas isquémicos podem ser agravados pelo uso de minoxidil em indivíduos com doença coronária arterial. Nos estudos clínicos os efeitos sistémicos cardiovasculares, durante o tratamento com minoxidil tóxico vs placebo (6 meses), foram avaliados e a pressão arterial não sofreu alterações, no entanto houve aumento da frequência cardíaca e débito cardíaco. Foi relatado em alguns estudos clínicos, de longa duração, que algumas mulheres desenvolveram hipertricose difusa. Esta deverá ser avaliada para confirmar a sua persistência. A terapêutica deverá ser interrompida se forem detetados resultados anormais persistentes. Os riscos de sintomas sistémicos estão aumentados com a frequência das doses, desta forma a aplicação de doses para além do recomendado pode originar sintomas sistémicos. O uso de minoxidil tóxico não é recomendado em mulheres que pretendam engravidar porque existe risco de hipertricose no recém-nascido. O propileno glicol pode causar irritação cutânea. | **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS E OUTRAS FORMAS DE INTERAÇÃO** Interações farmacodinâmicas: A aplicação concomitante de minoxidil e corticoides tópicos pode aumentar o efeito do minoxidil. A vaselina, pelo seu efeito oclusivo, pode aumentar a absorção do minoxidil. Retinóides tópicos nomeadamente tretinoína e isotretinoína aumentam a absorção cutânea devido ao aumento da permeabilidade do estrato córneo. A absorção percutânea do minoxidil é tripla quando aplicada juntamente com tretinoína, o que pode originar um efeito sinérgico. No entanto, a segurança e a eficácia da terapia combinada de minoxidil e retinóides requer um estudo mais aprofundado. A administração de minoxidil tóxico e antralina, com propriedades irritantes, origina um efeito sinérgico que pode ser útil no tratamento de alopecia areata extensa e resistente. Minoxidil sistémico pode aumentar o risco de toxicidade do minoxidil tóxico se forem usados ao mesmo tempo, sendo que indivíduos tratados com terapêutica concomitante devem ser monitorizados. Interações farmacocinéticas: - O efeito do minoxidil na farmacocinética de outros fármacos: Em estudos sobre interações medicamentosas, o minoxidil tóxico não parece ter efeitos clinicamente importantes na farmacocinética de outros fármacos. No entanto, tendo em conta a possibilidade de absorção sistémica, pode ocorrer potenciação da hipotensão ortostática em pacientes sob terapêutica por guanetidina e betanidina. - O efeito de outros fármacos na farmacocinética do minoxidil: A farmacocinética do minoxidil tóxico, dada a sua baixa absorção, não parece ser afectada de forma clinicamente relevante por outros fármacos, no entanto a presença de antralina pode favorecer a absorção sistémica de minoxidil, tendo em conta que altera a permeabilidade da pele devido às suas propriedades irritativas. | **EFEITOS INDESEJÁVEIS** Os seguintes efeitos indesejáveis relacionados com o fármaco minoxidil foram reportados: **Frequentes** ($\geq 1/100$, $< 1/10$): reações adversas mais frequentemente observadas nos estudos clínicos foram reações dermatológicas minor. Pele - Couro cabeludo: Prurido, secura, descamação; Irritação e dermatite irritativa; Sensação de queimadura; Hipertricose difusa reversível (face, sobrancelha, ouvido, braços). **Pouco frequentes** ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$): Pele - Couro cabeludo: Eczema, folliculite, eritema local; Exacerbação da dermatite seborreica; Dermatite alérgica de contacto. Corporais: Edema (retenção de líquidos e de sal); Aparelho cardiovascular: Palpitações, dores no peito (angina), taquicardia; Alteração do electrocardiograma (ECG); Aumento da frequência cardíaca; Aumento do débito cardíaco; (Nota: não foi estabelecida relação causal ao nível dos efeitos cardiovasculares e da aplicação tópica de minoxidil). **Raros** ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$): Pele - Couro cabeludo: Dermatite alérgica de contacto; Alopecia, alterações capilares. Sistema nervoso: Cefaleias, fraqueza, tonturas, vertigens, astenia; Delírio, ansiedade. Aparelho reprodutor/urinário: Infecções urinárias, cálculo renal; Disfunção sexual; Olhos: Perturbações visuais (diminuição acuidade visual); Conjuntivites; Ouidos: Sensação de zumbidos, otite externa. (Nota: não foi estabelecida relação causal ao nível dos efeitos no sistema nervoso, aparelho reprodutor, urinário e olhos e da aplicação tópica de minoxidil). Sinais e sintomas de absorção sistémica: Dores no peito (angina), batimento cardíaco irregular e acelerado, hipotensão, nevrite, edema, vasodilatação. Na eventualidade de ocorrerem efeitos colaterais sistémicos, aconselha-se a suspensão do fármaco. **(v. 09.2013) Para mais informações deverá contactar o titular da Autorização de Introdução no Mercado: Laboratório Edol - Produtos Farmacéuticos, S.A. Av. 25 de Abril, | nº6 2795-195 Linda-a-Velha | Portugal**

NOME DO MEDICAMENTO Minox 2, 20 mg/ml, Solução cutânea | **COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA** Cada mililitro de solução cutânea contém 20 mg de minoxidil. Excipientes: Álcool isopropílico, propileno glicol, ácido salicílico, etanol a 96%, água purificada. Propileno glicol: 100 mg/ml | **FORMA FARMACÉUTICA** Solução cutânea. Solução límpida, incolor a ligeiramente amarelada e com odor característico a álcool. | **INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS** Tratamento da calvície masculina e feminina, designada por alopecia androgénica. Tratamento da alopecia areata, vulgarmente conhecida por pelada. | **POSOLOGIA E MODO DE ADMINISTRAÇÃO** O Minox 2 destina-se apenas a uso externo, para aplicação no couro cabeludo, duas vezes por dia (12/12h), no cabelo completamente seco. A dose por cada aplicação é de 1 ml de solução (corresponde a 30 gotas), qualquer que seja a área a tratar, espalhando o medicamento do centro para a periferia com os dedos. A dose diária recomendada é de 2 ml e não deve ser excedida pois há a probabilidade de provocar efeitos sistémicos. No caso de omitir uma dose, continue as aplicações normalmente sem duplicar a dose. O tratamento dura cerca de um ano, período ao fim do qual se observam os melhores resultados. A utilização de minoxidil 2% deverá ser interrompida se ao fim de 4 meses de utilização não se verificar crescimento capilar. Para continuar a obter melhoria e manter os benefícios conseguidos, as aplicações deverão ser mantidas duas vezes por dia após a fase de ataque que pode durar cerca de 6 meses. A terapêutica poderá ser iniciada com Minox 2, conforme critério e avaliação clínica da alopecia. A interrupção do tratamento poderá induzir um retorno ao estado de alopecia inicial ao fim de 3 a 4 meses. A experiência tem demonstrado que os resultados são tanto melhores quanto mais precoce é o início do tratamento, circunstância em que há maior número de folículos pilosos em condições de responder ao efeito do medicamento. Por outro lado, o estado do cabelo, a duração da alopecia e a área a tratar também parecem ter um papel relevante na obtenção de resultados cosmeticamente aceitáveis. Uso pediátrico: Minox 2 não se destina para utilização em crianças. | **CONTRA-INDICAÇÕES** O Minox 2 está contra-indicado em: - Indivíduos com hipersensibilidade conhecida à substância activa (minoxidil) ou a qualquer dos excipientes. - Doentes com hipertensão arterial ou doença cardiovascular, nomeadamente insuficiência coronária (possíveis efeitos sistémicos se ocorrer absorção significativa). - Indivíduos com psoríase do escalpo, dermatite seborreica, queimadura solar, irritação ou abrasão no couro cabeludo. - Gravidez e aleitamento (ver secção 4.6 e secção 5.3). Uso pediátrico: Não é indicada a utilização de Minox 2 em crianças e indivíduos com menos de 18 anos. | **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE UTILIZAÇÃO** Sempre que se observe reação, no local de aplicação, nomeadamente irritação ou prurido, folículos ou descamação deve ser consultado um dermatologista. No caso de reação grave deve ser imediatamente lavado o couro cabeludo e não voltar a aplicar sem contactar previamente o médico. Caso o Minox 2 atinja acidentalmente zonas sensíveis (olhos) estas devem ser lavadas imediatamente com água fria corrente e abundante. Se a irritação persistir deve consultar-se o médico. Devido ao facto do tratamento com minoxidil poder provocar retenção de líquidos, recomenda-se precaução em doentes com história de insuficiência cardíaca, disfunção ventricular ou hipertensão e em doentes com edema pré-existente devido a outra etiologia. A utilização da solução cutânea de minoxidil deve ser interrompida, até contactar o médico, se ocorrerem palpitações, dores no peito, tonturas ou cefaleias. Deve manter-se vigilância clínica apropriada nos doentes idosos e nos doentes com disfunção renal, hepática ou cardíaca, que estejam a aplicar minoxidil. Sintomas isquémicos podem ser agravados pelo uso de minoxidil em indivíduos com doença coronária arterial. Nos estudos clínicos, os efeitos sistémicos cardiovasculares, durante o tratamento com minoxidil tóxico vs placebo (6 meses), foram avaliados e a pressão arterial não sofreu alterações, no entanto houve aumento da frequência cardíaca e débito cardíaco. Foi relatado em alguns estudos clínicos, de longa duração, que algumas mulheres desenvolveram hipertricose difusa. Esta deverá ser avaliada para confirmar a sua persistência. A terapêutica deverá ser interrompida se forem detetados resultados anormais persistentes. Riscos de sintomas sistémicos estão aumentados com a frequência das doses, desta forma a aplicação de doses para além do recomendado pode originar sintomas sistémicos. O uso de minoxidil tóxico não é recomendado em mulheres que pretendam engravidar porque existe risco de hipertricose no recém-nascido. | **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS E OUTRAS FORMAS DE INTERAÇÃO** Interações farmacodinâmicas: A aplicação concomitante de minoxidil e corticoides tópicos pode aumentar o efeito do minoxidil. A vaselina, pelo seu efeito oclusivo, pode aumentar a absorção do minoxidil. Retinóides tópicos nomeadamente tretinoína e isotretinoína aumentam a absorção cutânea devido ao aumento da permeabilidade do estrato córneo. A absorção percutânea do minoxidil é tripla quando aplicada juntamente com tretinoína, o que pode originar um efeito sinérgico. No entanto, a segurança e a eficácia da terapia combinada de minoxidil e retinóides requer um estudo mais aprofundado. A administração de minoxidil tóxico e antralina, com propriedades irritantes, origina um efeito sinérgico que pode ser útil no tratamento de alopecia areata extensa e resistente. Minoxidil sistémico pode aumentar o risco de toxicidade do minoxidil tóxico se forem usados ao mesmo tempo, sendo que indivíduos tratados com terapêutica concomitante devem ser monitorizados. Interações farmacocinéticas: - O efeito do minoxidil na farmacocinética de outros fármacos: Em estudos sobre interações medicamentosas, o minoxidil tóxico não parece ter efeitos clinicamente importantes na farmacocinética de outros fármacos. No entanto, tendo em conta a possibilidade de absorção sistémica, pode ocorrer potenciação da hipotensão ortostática em pacientes sob terapêutica por guanetidina e betanidina. - O efeito de outros fármacos na farmacocinética do minoxidil: A farmacocinética do minoxidil tóxico, dada a sua baixa absorção, não parece ser afectada de forma clinicamente relevante por outros fármacos, no entanto a presença de antralina pode favorecer a absorção sistémica de minoxidil, tendo em conta que altera a permeabilidade da pele devido às suas propriedades irritativas. | **EFEITOS INDESEJÁVEIS** Os seguintes efeitos indesejáveis relacionados com o fármaco minoxidil foram reportados: **Frequentes** ($\geq 1/100$, $< 1/10$): As reações adversas mais frequentemente observadas nos estudos clínicos foram reações dermatológicas minor. Pele - Couro cabeludo: prurido, secura, descamação; Irritação e dermatite irritativa; Sensação de queimadura; hipertricose difusa reversível (face, sobrancelha, ouvido, braços). **Pouco frequentes** ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$): Pele - Couro cabeludo: eczema, folliculite, eritema local; exacerbação da dermatite seborreica; dermatite alérgica de contacto; Corporais: edema (retenção de líquidos e de sal); Aparelho cardiovascular: palpitações, dores no peito (angina), taquicardia; alteração do electrocardiograma (ECG); aumento da frequência cardíaca; aumento do débito cardíaco; (Nota: não foi estabelecida relação causal ao nível dos efeitos cardiovasculares e a aplicação tópica de minoxidil). **Raros** ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$): Pele - Couro cabeludo: dermatite alérgica de contacto; alopecia, alterações capilares; Sistema nervoso: cefaleias, fraqueza, tonturas, vertigens, astenia; delírio, ansiedade; Aparelho reprodutor/urinário: infecções urinárias, cálculo renal; disfunção sexual; Olhos: perturbações visuais (diminuição acuidade visual); Conjuntivites; Ouidos: Sensação de zumbidos, otite externa; (Nota: não foi estabelecida relação causal ao nível dos efeitos no sistema nervoso, aparelho reprodutor, urinário e olhos e a aplicação tópica de minoxidil). Sinais e sintomas de absorção sistémica: Dores no peito (angina), batimento cardíaco irregular e acelerado, hipotensão, nevrite, edema, vasodilatação. Na eventualidade de ocorrerem efeitos colaterais sistémicos, aconselha-se a suspensão do fármaco. **Para mais informações deverá contactar o titular da Autorização de Introdução no Mercado: Laboratório Edol - Produtos Farmacéuticos S.A. Av. 25 de Abril, 6-6A | 2795-195 Linda-a-Velha Portugal Tel: +351 21 415 81 30 | Fax: +351 21 415 81 31 | e-mail: geral@edol.pt**

Minox[®] 2 Solução Cutânea 100 ml (9680116) MNSRM C=N/C | Minox[®] 5 Solução Cutânea 100 ml (4999793) MNSRM C=N/C | Minox[®] 5 Solução Cutânea 2 x 100 ml (5355771) MNSRM C=N/C

Bibliografia

(1) Prontuário Terapêutico, edição 2011, INFARMED I.P.

INCISÕES DE RELAXAMENTO PARA REPARAÇÃO DE DEFEITOS CIRÚRGICOS DE GRANDES DIMENSÕES NO COURO CABELUDO

David Pacheco, M.D.¹, Ana Rita Travassos, M.D.¹, Ana Fraga, M.D.¹, Marisa André, M.D.², Rui Oliveira Soares, M.D.², Manuel Sacramento Marques, M.D.¹

¹Clínica Universitária Dermatológica do Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa Norte, Portugal

²Serviço de Dermatologia, Hospital CUF Descobertas, Lisboa, Portugal

RESUMO – Doente do sexo masculino de 91 anos de idade, caucasiano, fototipo II, com nódulo ulcero-vegetante de 35x40mm, localizado na região parietal direita. Devido a dimensão do defeito não se conseguiu realizar encerramento primário, pelo que se optou por fazer incisões de relaxamento paralelas ao defeito cirúrgico. As incisões de relaxamento para correção de grandes defeitos do couro cabeludo e proposta como uma alternativa eficaz, que evita a realização de retalhos ou enxertos complexos, e que tem um resultado cosmético aceitável.

PALAVRAS-CHAVE – Incisões de relaxamento; Cirurgia reconstrutiva; Couro cabeludo.

RELAXING INCISIONS FOR SURGICAL RECONSTRUCTION OF LARGE SCALP DEFECTS

ABSTRACT – 91-year-old, Caucasian male patient, with a 35x40mm tumor, located in the right parietal region. Due to the dimension of the defects, primary closure was not able to accomplish, parallel relaxing incisions to the surgical defect was an option for reconstruction. Relaxing incisions to correct large defects of the scalp was proposed as an alternative and effective technique that avoids the execution of complex flaps and skin grafts procedures and has an acceptable cosmetic result.

KEY-WORDS – Reconstructive surgical procedures; Scalp; Surgical flaps.

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 – Maio/May 2012; Aceite/Accepted – Julho/July 2012

Correspondência:

Dr. David Pacheco
Serviço de Dermatologia
Hospital de Santa Maria- Centro Hospitalar Lisboa Norte
Avenida Prof. Egas Moniz
1649-028 Lisboa, Portugal
Tel.: +351 969470229
Fax: +351 217954447
E-mail: pachecocas@hotmail.com

Dermatologia Cirúrgica

INTRODUÇÃO

O carcinoma espinocelular (CEC) é um tumor maligno das células espinhosas da epiderme. É a segunda forma mais comum de câncer cutâneo, representando 15 a 20% do total destes tumores. A exposição excessiva à radiação ultravioleta é o factor etiológico mais importante no desenvolvimento do CEC, com maior ocorrência nas áreas corporais foto-expostas.

O cirurgião deve considerar vários factores ao seleccionar o método adequado para a reconstrução do couro cabeludo, dependendo da dimensão do defeito se podem utilizar diversas técnicas cirúrgicas, sempre que se respeitem as subunidades anatómicas¹.

Apresenta-se o caso de um doente do sexo masculino de 91 anos de idade, caucasiano, fototipo II, com nódulo ulcero-vegetante de 35x40mm, localizado na região parietal direita (Fig. 1A). Tinha ainda múltiplas queratoses actínicas na face e no couro cabeludo. Não tinha adenopatias cervicais e os TAC de crânio, pescoço e tórax realizados para excluir metastização do tumor não mostraram alterações. O resultado histopatológico revelou carcinoma espinocelular com exérese completa. Após 2 anos de seguimento em consulta não há evidências de recidiva.

O tratamento do CEC deve ser escolhido de acordo com as características da lesão (dimensões, localização anatómica, achados histológicos e factores

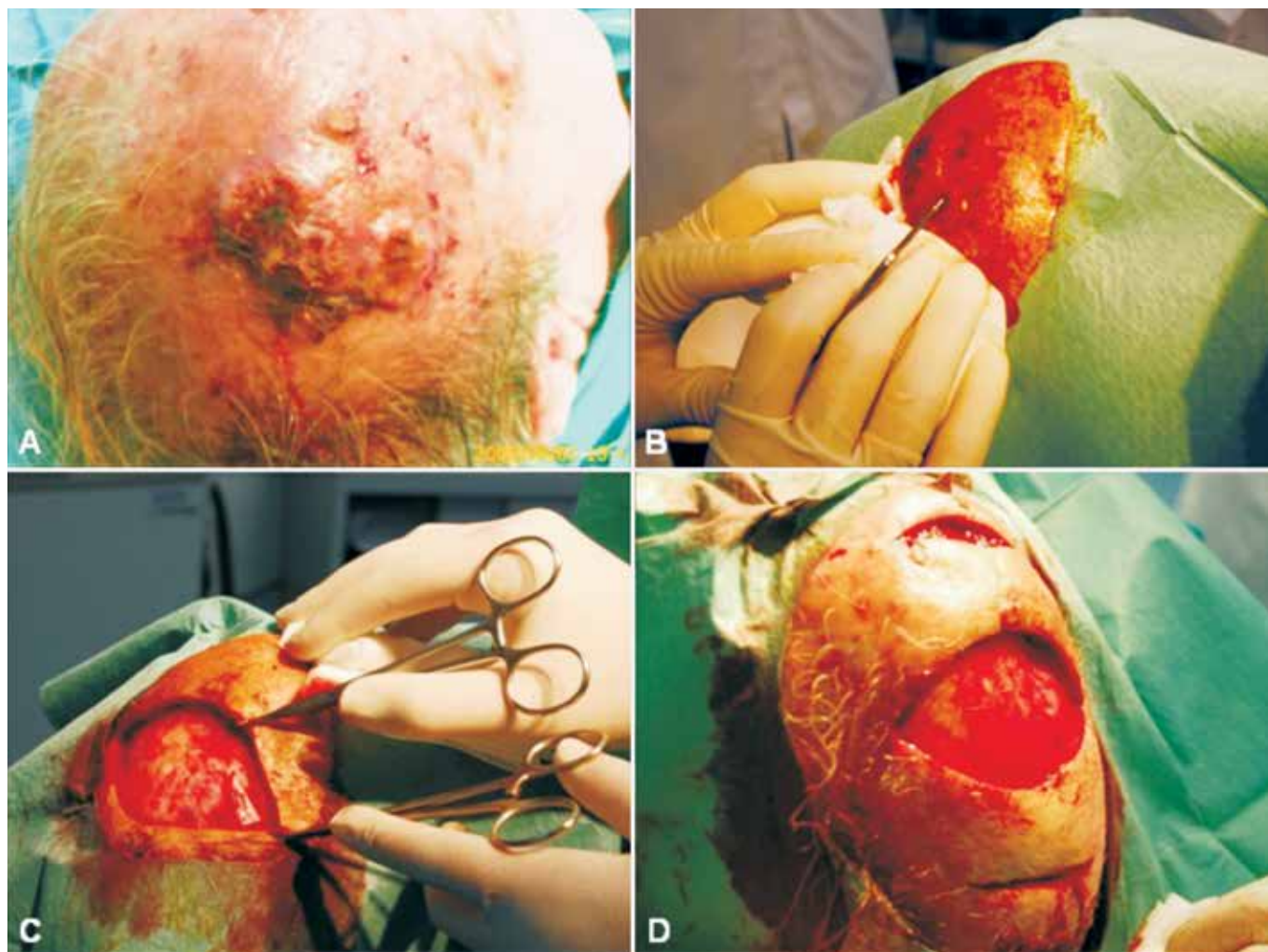


Fig. 1 - A) Nódulo ulcero-vegetante do couro cabeludo, B) Realização da incisão, C) Defeito cirúrgico de 35x40mm, D) Incisões de relaxamento.

Dermatologia Cirúrgica

desencadeantes), características do doente (idade, co morbidades), e condições intraoperatórias (anestesia local ou geral) disponíveis.

Existem diferentes terapêuticas não cirúrgicas que se podem usar para o tratamento destes tumores e que normalmente terão indicação: no caso de lesões de pequena dimensão, que implicarão tratamentos tópicos (imunomoduladores como o imiquimod, ou citostáticos como o 5-fluorouracilo), a terapêutica fotodinâmica e a crioterapia, ou lesões de grandes dimensões sem indicação cirúrgica ou com doença metastática nas quais se pode optar pelo tratamento com radioterapia, que pode estar associada ou não a quimioterapia convencional, ou mais recentemente aos inibidores dos fatores de crescimento epidérmico.

A cirurgia fica reservada para os tumores que produzem um defeito subsidiário de correção cirúrgica. Há procedimentos destrutivos associados a lesões de pequena dimensão (únicas ou múltiplas) como o laser e a curetagem com eletrocauterização. Quando a cirurgia convencional é a terapêutica de eleição, o encerramento de grandes defeitos cirúrgicos do couro cabeludo constitui um desafio. É possível optar pela realização de enxerto, retalhos múltiplos, expansores de pele e cicatrização por segunda intenção² (aumento do tempo a cicatrização) que implicam técnicas complexas e demoradas. Por princípio o cirurgião devesse optar sempre pela técnica mais simples, que implique a ressecção completa do tumor e que tenha menos risco para o doente, obtendo um resultado cosmético adequado.

No nosso caso havia diferentes opções cirúrgicas^{3,4} enxertos e retalhos locais (de rotação, avanço, em ilha⁵) e outras técnicas que precisariam de um tempo cirúrgico prolongado com um maior risco intraoperatório para o doente, e um pós-operatório com eventuais complicações.

Os autores propõem como alternativa o recurso a incisões de relaxamento, atendendo as características do nosso doente:

A realização desta técnica implica:

- 1- Excisão do tumor (Fig. 1B, Fig. 1C).
- 2- Incisão de relaxamento paralela ao grande eixo do defeito cirúrgico, a uma distância do bordo da ferida operatória que permita um descolamento cutâneo adequado (Fig. 1D, Fig. 2).
- 3- Outra incisão de relaxamento diametralmente oposta à primeira e simétrica (Fig. 1D, Fig. 2).
- 4- Procede-se ao descolamento cutâneo de ambos



Fig 2 - Desenho do defeito cirúrgico e localização das incisões de relaxamento.

lados de cada incisão, com vista na obtenção de quantidade necessária de tecido para o encerramento do defeito cirúrgico, de forma que, cada segmento obtido das incisões de relaxamento funcione como um retalho pediculado em cada uma das suas extremidades (Fig. 3)



Fig 3 - Encerramento primário e das incisões de relaxamento.

Dermatologia Cirúrgica

A técnica cirúrgica realizada neste doente é uma opção simples, trata-se de um retalho bipediculado de avanço que se realiza num único tempo operativo, evita a realização de procedimentos complexos, é poupadora de tecido e a pele adquire textura semelhante, pelo que o resultado cosmético é também apreciável (Fig. 4). Chamar a atenção à beleza da técnica porquanto simples e que tem como principal risco o hematoma se não houver hemóstase adequada, é útil noutras regiões como a mão ou num membro.



Fig. 4 - Décima semana após a cirurgia.

REFERÊNCIAS

1. TerKonda RP, Sykes JM. Concepts in scalp and forehead reconstruction. *Otolaryngol Clin North Am.* 1997;30(4):519-39.
2. Oishi SN, Luce EA. The difficult scalp and skull wound. *Clin Plast Surg.* 1995;22(1):51-9.
3. Newman MI, Hanasono MM, Disa JJ, Cordeiro PG, Mehrara BJ. Scalp reconstruction: a 15-year experience. *Ann Plast Surg.* 2004;52(5):501-6.
4. Serletti JM. Discussion: Management of a complex scalp defect. *Plast Reconstr Surg.* 2008;122(2):626-9.
5. Borah GL, Chick LR. Island scalp flap for superior forehead reconstruction. *Plast Reconstr Surg.* 1990;85(4):606-10.

RETALHO PERFURANTE DORSO-NASAL PARA RECONSTRUÇÃO DE DEFEITO CIRÚRGICO DO NARIZ

Ermelindo Tavares¹, David Pacheco Castellano², José Rosa³

¹Interno do Internato Complementar de Dermatologia e Venereologia/Resident Dermatology and Venereology, Hospital Distrital de Santarém, Portugal

²Interno do Internato Complementar de Dermatologia e Venereologia/Resident Dermatology and Venereology, Serviço de Dermatologia e Venereologia, Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar de Lisboa Norte, E.P.E., Lisboa, Portugal

³Professor Auxiliar Convidado da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Nova de Lisboa; Diretor do Serviço de Cirurgia Plástica, Reconstructiva e Estética do Instituto Português de Oncologia de Lisboa, Francisco Gentil, E.P.E., Lisboa, Portugal/Professor and Head of Plastic Surgery Department; Oncology Institute of Lisbon and New University of Lisbon, Portugal.

RESUMO – Relato de caso: Doente do sexo feminino, de 75 anos, submetida a exérese alargada de carcinoma basocelular morfeiforme localizada nas regiões alar e supra-alar direita e porção lateral da ponta do nariz. Procedeu-se ao encerramento do defeito cirúrgico com retalho perfurante dorso-nasal. Não se registou necrose parcial ou total do mesmo. O resultado estético foi bastante aceitável. **Comentários:** O retalho perfurante dorso-nasal é um procedimento simples e seguro para os defeitos alares, com bons resultados funcionais e estéticos.

PALAVRAS-CHAVE – Nariz; Rinoplastia; Retalho cirúrgico; Carcinoma basocelular.

PERFORATOR DORSO-NASAL FLAP FOR RECONSTRUCTION OF SURGICAL DEFECTS OF THE NOSE

ABSTRACT – Case report: A 75-year-old female patient underwent wide excision of morpheaform basal cell carcinoma located on the alar and supra-alar right regions and lateral area of the tip of the nose. The surgical defect was closed with a perforator dorso-nasal flap. There was no partial or total flap necrosis. The aesthetic result was quite acceptable. **Comments:** The perforator dorso-nasal flap is a simple and safe procedure for alar defects, with good aesthetic and functional outcomes.

KEY-WORDS – Carcinoma, Basal cell; Nose deformities, Acquired; Nose neoplasms; Rhinoplasty; Surgical flaps.

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 – Maio/May 2012; Aceite/Accepted – Junho/June 2012

Correspondência:

Dr. Ermelindo Tavares
Serviço de Dermatologia e Venereologia
Hospital Distrital de Santarém
Av. Bernardo Santareno
2005-177 Santarém, Portugal
Tel.: +351 963115200
E-mail: tavares.ermelindo@gmail.com

Dermatologia Cirúrgica

Devido à sua localização proeminente no centro da face, o nariz está sujeito a vários tipos de agressões, particularmente traumatismos e radiações ultravioletas. O seu envolvimento por patologias várias pode ter implicações funcionais, estéticas ou sociais relevantes. A sua reconstrução é, provavelmente, um dos procedimentos cirúrgicos mais antigos realizados pelo homem, datando os primeiros relatos do ano 3000 AC. As neoplasias cutâneas malignas não-melanoma (basalioma e carcinoma espinocelular) e os traumatismos são as principais causas de defeitos cirúrgicos nasais com indicação para cirurgia reconstrutiva¹⁻³.

Apresenta-se o caso de uma doente do sexo feminino, de 60 anos, fototipo 3, natural de Portimão, com antecedentes de exposição ultravioleta crónica e várias cirurgias por cancro cutâneo, observada em Novembro de 2009 por placa branca-acinzentada, atrófica, ligeiramente deprimida e não ulcerada, localizada nas regiões alar e supra-alar direita e porção lateral da ponta do nariz, de evolução desconhecida (Fig. 1).



Fig. 1 - Placa morfeiforme envolvendo as regiões alar e supra-alar direita e a extremidade lateral da ponta do nariz. Desenho do retalho perfurante dorso-nasal (Intra-operatório).

A biópsia incisional revelou carcinoma basocelular (CBC) morfeiforme.

Sob anestesia geral, a lesão foi excisada com margem cirúrgica de 0.5cm, gerando-se um defeito cirúrgico elipsóide parcial. Como planeado previamente, procedeu-se ao seu encerramento com retalho perfurante dorso-nasal (Fig. 2). O período pós-operatório decorreu sem intercorrências. O retalho não apresentou sinais de isquémia. O exame anátomo-patológico confirmou CBC morfeiforme, tendo sido a exérese completa. Atualmente, a doente encontra-se próximo do terceiro ano de *follow-up*, sem recidiva local ou regional, e com um resultado estético bastante aceitável (Fig. 3).

O retalho perfurante dorso-nasal foi descrito pela primeira vez por Edgerton *et al.*⁴, em 1967. Trata-se de um retalho de transposição para reconstrução da asa do nariz proveniente da sua subunidade dorso-lateral. Em termos técnicos, a pele é dissecada e transposta sobre o defeito cirúrgico. A sua viabilidade é assegurada pelo pedículo situado na ponta do nariz, através de um ramo perfurante da artéria etmoidal anterior que emerge entre as duas cartilagens alares. O deslizamento cutâneo da região geniana ipsilateral permite o encerramento primário da zona dadora sem tensão^{5,6}.

Em conclusão, o retalho perfurante dorso-nasal é uma alternativa cirúrgica viável na reconstrução da asa do nariz. Por outro lado, deve ser sempre equacionado



Fig. 2 - Encerramento do defeito cirúrgico com retalho perfurante dorso-nasal, e da zona dadora por deslizamento da pele nasogeniana ipsilateral (Intra-operatório).

Dermatologia Cirúrgica



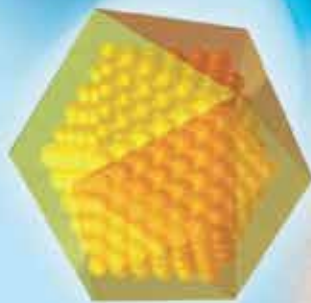
Fig 3 - Retalho nasal integrado com resultado estético aceitável (3 meses pós-operatório).

o seu uso em paridade com outras técnicas perante um defeito alar com indicação para retalho local ou loco-regional. Trata-se de um procedimento simples, seguro, exequível em apenas um tempo operatório e, ao contrário de algumas técnicas, sem interferência na comissura nasolabial. Desta forma, proporciona bons resultados estéticos e funcionais e a preservação das subunidades nasais.

REFERÊNCIA

1. Oliveira FC Jr, Figueiredo JC, Piva AM. Techniques of cutaneous nasal reconstruction in the aesthetical nasal subunits. *Rev Bras Cir Craniomaxilofac* 2009; 12 (3): 105-8.
2. Whitaker IS, Karoo RO, Spyrou G, Fenton OM. The birth of plastic surgery: the story of nasal reconstruction from the Edwin Smith Papyrus to the twenty-first century. *Plast Reconstr Surg* 2007; 120(1): 327-36.
3. Rosa de Almeida J. *Cirurgia oncológica do nariz*. Lisboa: Lidel Edições técnicas; 2006.
4. Edgerton MT, Lewis CM, McKnelly LO. Lengthening of the short nasal columella by skin flaps from the nasal tip and dorsum. *Plast Reconstr Surg*. 1967; 40(4): 343-53.
5. Beldi M, Espinoza D, Racine C, Raffoul W. Reconstruction of alar nose defect with perforator dorso-nasal flap [abstract] [consultado em 2012 Jun 2006]. Disponível em: <http://abstract.mci-group.com/cgi-bin/mc/printabs.pl?APP=EBA2009ABS-abstract&TEMPLATE=&keyf=0317&showHide=show&client>.
6. Williams PL, Warwick R, Dyson M, Bannister LH, editors. *Gray Anatomia*. 37th ed.. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1995.

na ZONA 1x/dia 7 dias



Bridic[®]
Brivudina

**Um dos mais potentes
antivíricos para o
tratamento
do herpes zoster em
doentes adultos
imunocompetentes (1)**

NOME DO MEDICAMENTO Bridic[®], 125 mg, Comprimidos **COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA** Um comprimido contém 125 mg de brivudina. **Principais efeitos adversos** Insuficiência renal, insuficiência hepática, náuseas, vômitos, dor abdominal, diarreia, flatulência, obstipação. **Contra-indicações** Hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer dos excipientes. **Precauções de utilização** Doentes com insuficiência renal moderada a grave bem como em doentes com insuficiência hepática moderada a grave. **Contra-indicações** Hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer dos excipientes. **Doentes sujeitos a quimioterapia anti-tumoral:** O uso de Bridic[®] está contra-indicado em doentes submetidos a quimioterapia anti-tumoral, especialmente se tratados com 5-fluorouracilo (5-FU), incluindo também as preparações tópicas, os pro-fármacos (como capecitabina, floxuridina, tegafur) e associações de medicamentos contendo estas substâncias activas ou outras 5-fluoropirimidinas. **Doentes imunocomprometidos:** O uso de Bridic[®] está contra-indicado nos doentes imunocomprometidos tais como doentes sujeitos a quimioterapia anti-tumoral, terapia imuno-supressora ou terapia com flucitosina em micoses sistémicas graves. **Crianças:** Bridic[®] está contra-indicado nas crianças. **Gravidez e aleitamento:** Bridic[®] está contra-indicado durante a gravidez ou nas mulheres a amamentar. **Advertências e precauções especiais de utilização Bridic[®] e o 5-fluorouracilo, incluindo também as suas preparações tópicas ou os pro-fármacos (como capecitabina, floxuridina, tegafur) ou associações de medicamentos contendo estas substâncias activas e outras 5-fluoropirimidinas (como a flucitosina) não devem ser administrados concomitantemente, devendo ser observado, no mínimo, um intervalo de 4 semanas antes do início do tratamento com as 5-fluoropirimidinas. Como precaução, deverá existir uma monitorização da actividade enzimática da DPD antes do início de qualquer tratamento com fármacos 5-fluoropirimidínicos, em doentes recentemente medicados com Bridic[®].** **Efeitos indesejáveis** Os potenciais efeitos adversos da brivudina foram reversíveis e geralmente de intensidade ligeira a moderada. **Doenças do sistema linfático** Pouco frequentes: Granulocitopenia, eosinofilia, anemia, linfocitose, monocitose. **Doenças do metabolismo e da nutrição** Pouco frequentes: Anorexia. **Perturbações do foro psiquiátrico** Pouco frequentes: Insónia. **Doenças do sistema nervoso** Pouco frequentes: Cefaleias, tonturas, vertigens, sonolência. **Doenças gastrointestinais** Frequentes: Náuseas; Pouco frequentes: Dispepsia, vômito, dor abdominal, diarreia, flatulência, obstipação. **Afeções hepatobiliares** Pouco frequentes: Fígado gordo, aumento dos enzimas hepáticos, hepatite. **Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneas** Pouco frequentes: Reacções alérgicas (prurido, erupção eritematosa, aumento de sudorese). **Perturbações gerais e alterações no local de administração** Pouco frequentes: Astenia, fadiga. Para mais informações deverá contactar o titular da Autorização de Introdução no Mercado-Laboratori Guidotti, S.p.A. Representante: A. Menarini Portugal-Farmacéutica, S.A.



A. MENARINI PORTUGAL

A. Menarini Portugal Farmacéutica, S.A.
Quinta da Fonte, Edifício D, Maruil 1, Piso 2A
Rua das Malhões nº1 - 2770 - 071 Povo de Ancas
NIPC: 501 572 570 Tel: +351 210 035 500
Email: menportafarma@menarini.pt • www.menarini.com

11/10CM
8/1/12

IECHCM incluídas, RCM disponibilizado a pedido. MSRM: R. Geral 69% e R. Especial 84%. Para mais informações deverá contactar o Titular da AIM.

ENXERTO TRIANGULAR POR CONTIGUIDADE ANATÓMICA DA PIRÂMIDE NASAL

David Pacheco, M.D.¹, Carlos Garcia, M.D.¹, Ana Rita Travassos, M.D.¹, Paulo Filipe¹,
Manuel Sacramento Marques, M.D.¹

¹Clínica Universitária Dermatológica do Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa Norte, Portugal

RESUMO – Os defeitos cirúrgicos de grandes dimensões da pirâmide nasal, constituem um desafio para o Cirurgião Dermatológico. Apresentamos o caso de uma doente de 87 anos, com um carcinoma espinocelular de grandes dimensões de 3x2cm no dorso e base da pirâmide nasal. O defeito cirúrgico tinha forma triangular. A realização de um retalho condicionava uma grande mobilização de tecido e um procedimento demorado. Devido às co-morbilidades da doente optou-se por realizar um enxerto de pele total, e usou-se como área dadora a pele da glabella. Salienta-se o facto da glabella ser um bom recurso para realização de enxertos na pirâmide nasal, com boa cosmética, minimizando a dificuldade técnica e as complicações dos procedimentos mais invasivos.

PALAVRAS-CHAVE – Nariz; Retalhos cirúrgicos; Transplantação de pele.

TRIANGULAR SKIN GRAFT OF THE NOSE BY ANATOMICAL CONTIGUITY

ABSTRACT – Reconstruction of large nasal defects, represents a challenge for Dermatologic Surgeon. We present a 87-year-old patient, with a large dimension squamous cell carcinoma, 3x2cm in the dorsum and the root of the nose. The surgical defect had a triangular shape. The realization of a flap conditioned a great movement of tissue and time-consuming surgery. Due to the patient co-morbidities, was performed a total skin graft, with the skin of the glabella. The glabella is a good resource to perform grafts in this area, with good cosmetic quality, minimizing technical difficulties and complications of more invasive procedures.

KEY-WORDS – Nose; Reconstructive surgical procedures; Skin transplantation; Surgical flaps.

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 – Junho/June 2012; Aceite/Accepted – Julho/July 2012

Correspondência:

Dr. David Pacheco
Serviço de Dermatologia
Hospital de Santa Maria- Centro Hospitalar Lisboa Norte
Avenida Prof. Egas Moniz
1649-028 Lisboa, Portugal
Tel.: +351 969470229
Fax: +351 217954447
E-mail: pachecocas@hotmail.com

Dermatologia Cirúrgica

INTRODUÇÃO

Os defeitos do terço médio da pirâmide nasal constituem às vezes um desafio para o cirurgião dermatológico. Esta subunidade anatómica torna especialmente complexo qualquer procedimento reconstrutivo, já que envolvem grande mobilização tecidual. Existem diversas opções cirúrgicas, dependendo principalmente do tamanho e da localização da lesão a ser removida.

CASO CLÍNICO

Descreve-se o caso de uma doente do sexo feminino de 84 anos de idade, caucasiana, referenciada para a consulta de Dermatologia por tumor ulcerado de 3x2cm localizado no dorso e base da pirâmide nasal (Fig. 1). A excisão foi efectuada com margem de 5mm, originando um defeito triangular extenso. Procedeu-se a remoção de tecido na área glabellar para realização subsequente de enxerto de pele total e encerramento com sutura contínua da glabella (Fig. 2). Não houve intercorrências no pós-operatório. O resultado histopatológico revelou carcinoma espinocelular com exérese completa. Após 3 anos de seguimento em consulta não há evidências de recidiva.



Fig. 1 - Tumor no dorso e raiz da pirâmide nasal. Triângulo na área dadora do enxerto.

DISCUSSÃO

No plano teórico a glabella é uma subunidade anatómica independente da pirâmide nasal. A elasticidade do tecido desta área, permite a realização de diferentes técnicas reconstrutivas.



Fig. 2 - Defeito cirúrgico e enxerto já realizado.

Os defeitos do terço médio do nariz, especialmente aqueles que envolvem uma mobilização de tecido superior a 50% de uma subunidade anatómica, carecem de procedimentos reconstrutivos de elevada complexidade, já que é necessário recorrer a unidades anatómicas adjacentes (região frontal e malar) para correcção dos mesmos¹.

A nível cirúrgico colocam-se várias opções, nomeadamente a realização do retalho de Rieger que é uma boa opção para o tratamento de defeitos no terço meio/inferior do dorso nasal de até 2cm, o retalho é desenhado da mesma forma que um retalho glabellar estendido. É efectuada incisão desde a porção lateral do defeito, passando pelo sulco nasofacial até atingir a região glabellar¹. Outras opções eram a realização de um retalho bilobado glabellar, um retalho de duplo avanço a partir das regiões genianas ou das vertentes da pirâmide, um duplo retalho em ilha ou um retalho duplo de rotação na pirâmide, ou seja, todas elas cirurgias complexas e demoradas^{2,3}.

Embora seja preferível a realização de retalhos nestas unidades anatómicas por melhores resultados estéticos em certas situações como no presente caso clínico poderá realizar-se excisão seguida de enxerto que não terá um resultado estético tão satisfatório. Os enxertos de pele para o terço médio são obtidos a partir da área retroauricular, pré-auricular ou da glabella e base do nariz. A pele nas regiões retroauricular e pré-auricular tem diferentes características da pele do nariz, mas o resultado dos enxertos é aceitável em termos de

Dermatologia Cirúrgica

qualidade cosmética, sempre que sejam realizados com os princípios cirúrgicos apropriados⁴.

No nosso caso, o tumor invadia as subunidades do dorso e base do nariz, originando um grande defeito. Tendo em conta a idade da doente e as suas co-morbilidades, a intenção foi sempre minimizar o tempo cirúrgico, optando por uma técnica simples que produzisse um resultado cosmético aceitável.

Apesar da preferência da pele proveniente das regiões retroauricular e pré-auricular para enxerto, pode ser também aproveitada a contiguidade anatómica da glabella, que têm características semelhantes às a da pele do dorso do nariz. Optou-se pela remoção da pele nesta área para realização de enxerto de pele total que tem semelhança geométrica e uma superfície ligeiramente superior ao defeito cirúrgico, com resultado cosmético bastante aceitável (Fig. 3).

A glabella poderá constituir opção como área dadora neste tipo de enxerto, podendo obter-se resultados cosméticos satisfatórios simplificando a técnica cirúrgica, evitando assim o recurso a procedimentos mais complexos e morosos.



Fig 3 - Seguimento aos 6 meses.

REFERÊNCIAS

1. Valiati A, Azambuja GD, Filho P, Cunha TF, Schillin AC, Filho M, et al. Retalho de Rieger: resultados estéticos e satisfação dos pacientes. *Rev Bras Cir Plást.* 2011;26(2):250-3.
2. Paver R, Stanford D, Storey L. *Dermatologic Surgery: A Manual of Defect Repair Options.* 1st ed. Australia: McGraw-Hill Medical; 2011.
3. Ruiz-Araujo RM, Suárez-Fernández R, Campos-Domínguez M, Velázquez-Tarjuelo D, Lázaro-Ochaita P. Use of a glabellar skin graft for the repair of nasal tip and alar defects. *Dermatol Surg.* 2010; 36(4):527-31.
4. Mc Gregor AD, Mc Gregor IA. *Fundamental Techniques of Plastic Surgery; and their Surgical Applications.* 10th ed. Philadelphia: Elsevier; 2000.

hairlox®

Suplemento alimentar **EQUILIBRADO**

L-Cistina + Vitaminas + Minerais

CONCENTRADO NO ESSENCIAL



- Complementa os **tratamentos anti-queda**.
- Aconselhado em **cabelos frágeis** (desvitalizados, espigados ou quebradiços).
- **Fortalece as unhas** (descamativas e quebradiças).

Os suplementos alimentares não devem ser utilizados como substitutos de um regime alimentar variado.

RETALHO DE AVANÇO V-Y DE PEDÍCULO PROXIMAL PARA ENCERRAMENTO DE DEFEITO CIRÚRGICO DO DORSO DA MÃO

Ermelindo Tavares¹, David Pacheco Castellano², José Rosa³

¹Interno do Internato Complementar de Dermatologia e Venereologia/Resident Dermatology and Venereology, Hospital Distrital de Santarém, Portugal

²Interno do Internato Complementar de Dermatologia e Venereologia/Resident Dermatology and Venereology, Serviço de Dermatologia e Venereologia, Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar de Lisboa Norte, E.P.E., Lisboa, Portugal

³Professor Auxiliar Convidado da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Nova de Lisboa; Diretor do Serviço de Cirurgia Plástica, Reconstructiva e Estética do Instituto Português de Oncologia de Lisboa, Francisco Gentil, E.P.E., Lisboa, Portugal/Professor and Head of Plastic Surgery Department; Oncology Institute of Lisbon and New University of Lisbon, Portugal.

RESUMO – Introdução: O retalho de avanço V-Y é largamente utilizado na reconstrução de defeitos cirúrgicos da face, particularmente das regiões perioculares ou palpebrais. Sua utilização noutras localizações tem vindo a ter novas indicações com elevada qualidade reconstructiva. **Relato de caso:** Doente do sexo feminino, de 86 anos, submetida a exérese alargada de carcinoma espinocelular do dorso da mão direita. O defeito cirúrgico foi encerrado com retalho de avanço V-Y de pedículo proximal que emergiu a partir do bordo radial da mão. Não se observou necrose parcial ou total do retalho. O resultado estético foi bastante aceitável. **Conclusão:** O retalho de avanço V-Y é uma alternativa viável na reconstrução dos defeitos cirúrgicos do dorso da mão.

PALAVRAS-CHAVE – Mão; Carcinoma espinocelular; Retalho pediculado; Transplantação de pele.

PROXIMAL PEDICLED V-Y ADVANCEMENT FLAP FOR CLOSURE OF SURGICAL DEFECT ON THE BACK OF THE HAND

ABSTRACT – Introduction: The V-Y advancement flap is widely used in the reconstruction of surgical defects of the face, particularly on the periocular or eyelid areas. Its use in other locations has been taking new indications with high reconstructive quality. **Case report:** An 86-year-old female patient underwent wide excision of squamous cell carcinoma of the back of the right hand. Proximal pedicled V-Y advancement flap emerging from the radial edge of the hand was used to close the surgical defect. There was no partial or total flap necrosis. The aesthetic result was quite acceptable. **Conclusion:** The V-Y advancement flap is a viable surgical alternative for reconstruction of surgical defects of the back of the hand.

KEY-WORDS – Hand; Squamous cell carcinoma; Reconstructive surgical procedures; Skin transplantation; Surgical flaps.

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.

Dermatologia Cirúrgica

Correspondência:

Dr. Ermelindo Tavares

Serviço de Dermatologia e Venereologia

Hospital Distrital de Santarém

Av. Bernardo Santareno

2005-177 Santarém, Portugal

Tel.: +351 963115200

E-mail: tavares.ermelindo@gmail.com

O dorso da mão, devido à exposição aos raios ultravioletas, é uma região frequentemente afetada por dermatoses tumorais pré-malignas (queratose actínica) e malignas (especialmente basalioma, carcinoma espinocelular e melanoma). A maior parte dos casos exige exérese cirúrgica da qual resulta um defeito de dimensões variáveis que, na maior parte dos casos, é encerrado diretamente. Contudo, nalguns doentes torna-se necessário o encerramento com retalho ou enxerto cutâneo, sendo o retalho de avanço V-Y, quando exequível, uma boa alternativa devido aos bons resultados estéticos e funcionais.

Apresenta-se o caso de uma doente do sexo feminino, de 86 anos, fototipo 2, agricultora reformada, com antecedentes de várias cirurgias por cancro cutâneo, observada em Agosto de 2010 por nódulo exofítico, friável, coberto por crosta, com 3.0cm de diâmetro, localizado no centro do dorso da mão direita (Fig. 1) e tumor ulcerado, friável, medindo cerca de 8.5cm de maior eixo, situado nas regiões temporal, pré-auricular e malar esquerda, ambos de evolução desconhecida.



Fig. 1 - Nódulo exofítico, friável, coberto por crosta, com 3.0 cm de diâmetro, localizado no centro do dorso da mão direita. Desenho do retalho de avanço V-Y de vértice radial (Intra-operatório).

A biópsia incisional revelou carcinoma espinocelular (CEC) moderadamente diferenciado, no primeiro, e pouco diferenciado, no segundo. O exame objetivo e os exames complementares não revelaram metástases regionais ou à distância.

Sob anestesia geral, as lesões foram excisadas com margens cirúrgicas de 0,5cm, na mão e 1,0cm, na face. No primeiro gerou-se um defeito cirúrgico quadrangular com 4,0cm. De seguida procedeu-se ao encerramento do mesmo com retalho de avanço V-Y de vértice radial, cuja execução técnica se baseou nas seguintes etapas (Fig. 2): primeira, incisão até à fáscia dorsal no lado distal, com dissecção das estruturas vasculares dorsais; segunda, incisão até à derme no lado proximal, mantendo-se o tecido adiposo subcutâneo, através do qual é mantida a viabilidade do retalho (pedículo subdérmico proximal); terceira, levantamento e avanço do retalho, com cobertura integral do defeito; quarta, encerramento primário da zona dadora em configuração V-Y. O retalho manteve-se totalmente viável, sem áreas de isquémia. O exame anátomo-patológico confirmou CEC bem diferenciado, sem invasão neuro-vascular, tendo sido a exérese completa.

O defeito cirúrgico facial, decorrente da tumorectomia e parotidectomia total sem preservação do nervo facial, foi encerrado com enxerto de pele colhida na face anterior do antebraço esquerdo. Não se registou necrose total ou parcial do mesmo no período pós-operatório. O exame histológico revelou CEC pouco diferenciado com invasões perineurais, tendo sido a exérese completa, mas com margem cirúrgica escassa em profundidade. Como tal, a doente foi submetida à radioterapia adjuvante durante 4 semanas. Um ano e meio depois desenvolveu metástases cervicais e pulmonares de CEC pouco diferenciado confirmadas por biópsia ganglionar e pulmonar, com evolução para óbito em 3 meses. Até essa data, manteve-se sem recidiva no dorso da mão ou na região axilar, e com resultado estético bastante aceitável (Fig. 3).

Dermatologia Cirúrgica



Fig 2 - Levantamento do retalho de avanço V-Y de pedículo subdérmico proximal [Intra-operatório (a e b)].



Fig 3 - Retalho bem integrado com bom resultado estético, e sem sinais de recidiva tumoral (1 ano pós-operatório).

O retalho de avanço V-Y constitui uma excelente alternativa na reconstrução de defeitos cirúrgicos do dorso da mão, sendo também exequível no dorso do pé. O seu delineamento depende, em grande parte, da localização do defeito, podendo ser transversal, oblíquo ou vertical. Pode, igualmente, ser mobilizado do bordo radial para o ulnar e vice-versa. A sua vascularização é

feita à custa do pedículo subdérmico através dos vasos metacárpais dorsais. A grande vantagem, do mesmo, reside na sua excelente cor, textura e aparência devido à proximidade das regiões recetora e dadora, e no fato desta última ser encerrada diretamente sem necessidade de enxerto de pele¹⁻⁴.

REFERÊNCIAS

1. Onishi K, Maruyama Y, Yoshitake M. Transversely designed dorsal metacarpal V-Y advancement flaps for dorsal hand reconstruction. *Br J Plast Surg.* 1996; 49(3):165-9.
2. Onishi K, Maruyama Y. The dorsal metatarsal V-Y advancement flap for dorsal foot reconstruction. *Br J Plast Surg.* 1996; 49(3):170-3.
3. Zhou X, Rui Y, Xu Y, Shou K, Yao Q, Chu G. Application of V-Y advancement flap pedicled with dorsal cutaneous branch of digital artery for skin defect at the same dorsal finger. *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi.* 2011; 25(1):104-6.
4. Akin S. V-Y advancement island flap based on the perforator of the anterior interosseous artery. *Ann Plast Surg.* 2003; 51(1):51-6.

ANTHELIOS XL

Crème Conforto FPS 50+/PPD 42



Protecção e tolerância reforçadas

→ Protecção UVA mais elevada

ANTHELIOS XL
CREME CONFORTO

PPD **42**

→ Fotoestabilidade garantida a 6h

→ Fórmula ainda mais minimalista
Sem octocrileno
-32% de filtros químicos

Sistema filtrante patenteado MEXOPLEX®

→ Sinergia de filtros: Mexoryl®SX + Tinosorb®S

→ Fotoestabilizante inovador: Eldew®

Lado a lado na prevenção do cancro cutâneo

→ Formação em dermatoscopia



Em qualquer lugar e a qualquer hora,
o download de vídeos podcasts gratuitos
Melhore a sua capacidade de diagnóstico

→ Ferramenta de controlo para os seus doentes



Motive os seus doentes
a acompanhar a evolução
dos seus sinais

CARCINOMA ESPINOCELULAR SUBUNGUEAL

Hugo Barreiros

Interno do Internato Complementar de Dermatologia e Venereologia/Resident Dermatology and Venereology, Serviço de Dermatologia e Venereologia/ Dermatology and Venereology Department, Hospital Garcia de Orta, Almada, Portugal

RESUMO – O carcinoma espinocelular do leito ungueal é raro. A sua clínica atípica pode mimetizar diversas patologias tornando o diagnóstico difícil e tardio. A localização mais frequente é a unha da mão tendo como provável explicação a muito maior exposição solar (comparando com a unha do pé) e o possível papel do vírus do papiloma humano.

Descreve-se o caso clínico de um homem de 58 anos que recorre à nossa consulta por tumor subungueal do quarto dedo da mão esquerda. A biópsia cutânea revelou tratar-se de carcinoma espinocelular pelo que se procedeu à excisão da totalidade da unidade ungueal. O defeito cirúrgico foi encerrado com enxerto de pele total.

A excisão da totalidade da unidade ungueal é realizada por duas razões principais: tumor maligno ou distrofia ungueal pós-traumática grave. A amputação do dedo é mandatória na presença de melanoma invasivo ou de carcinoma espinocelular com invasão óssea.

PALAVRAS-CHAVE – Carcinoma espinocelular; Unhas.

SUBUNGAL SQUAMOUS CELL CARCINOMA

ABSTRACT – Subungual squamous cell carcinoma is rare. Its atypical presentation can mimic several diseases and therefore the diagnosis can be easily missed or delayed. It is more frequently observed on the fingernails which may be explained by a much higher sunlight exposure and a possible role of human papilloma virus infection.

We report a case of a 58-year-old man that was referred to our Department with a subungual tumour on his left fourth finger. Skin biopsy showed a Subungual squamous cell carcinoma and therefore whole nail unit was excised. Closure was performed with a full-thickness skin graft.

The nail apparatus should be fully excised for two main reasons: malignant tumour and severe posttraumatic nail dystrophy. Amputation remains necessary in case of invasive melanoma or in any Subungual squamous cell carcinoma with bone involvement.

KEY-WORDS – Carcinoma, squamous cell; Nails.

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 – Junho/June 2012; Aceite/Accepted – Julho/July 2012

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

Dermatologia Cirúrgica

Correspondência:

Dr. Hugo Barreiros

Serviço de Dermatologia e Venereologia
Hospital Garcia de Orta
Av. Torrado Silva
2805-267 Almada, Portugal
Tel.: +351 212727100
Fax: + 351 212957004
Email: hbarreiros@gmail.com

INTRODUÇÃO

O carcinoma espinocelular (CEC) do leito ungueal é raro, tendo sido descrito pela primeira vez em 1850 por Velpeau^{1,2}. A sua incidência não é conhecida sendo que tem pico de ocorrência na 5ª década de vida³. O diagnóstico é difícil e muitas vezes tardio. A sua clínica atípica pode mimetizar outras patologias, como: verruga vulgar; onicomicose; perioníquia; granuloma piogénico; distrofia ungueal ou exostose. O diagnóstico definitivo só pode ser feito se houver um alto grau de suspeição e recorrendo à biópsia cutânea. Qualquer lesão ungueal crónica ou recorrente que não responda ao tratamento inicial deve ser biopsada. A localização mais frequente é a unha da mão tendo como provável explicação a muito maior exposição solar (comparando com a unha do pé) e o possível papel do vírus do papiloma humano (HPV). A infecção HPV está exaustivamente associada à Doença de Bowen e ao CEC da unha da mão⁴⁻⁷. Em contraste o HPV nunca foi associado ao CEC da unha do pé⁸. Outros factores patogénicos foram cogitados, nomeadamente: infecções crónicas; exposição a radiação; cicatrizes de queimaduras; dermatite crónica^{9,10}. Como curiosidade está descrito um caso de CEC que se desenvolveu em leito ungueal psoriásico¹¹.

CASO CLÍNICO

Descreve-se o caso clínico de um homem de 58 anos, raça negra, trabalhador da construção civil e que recorre à nossa consulta por onicólise causada por um tumor subungueal, firme e com exsudação persistente do quarto dedo da mão esquerda, com evolução de 2 anos (Fig. 1). Tratava-se de um homem aparentemente saudável, sem medicação de ambulatório e que negava história de traumatismo do dedo. Referia que, até o aparecimento do tumor no dedo, não teria qualquer alteração a nível local. O restante



Fig. 1 - Tumor subungueal do 4º dedo da mão esquerda.

exame objectivo, incluindo a palpação das cadeias linfáticas locais, foi negativo. O tumor foi imediatamente biopsado, procedendo-se para tal a avulsão do prato ungueal. A histologia confirmou a hipótese diagnóstica de carcinoma espinocelular (Fig. 2). A telerradiografia do quarto dedo da mão esquerda não mostrou invasão tumoral a nível ósseo.

Perante o diagnóstico de carcinoma espinocelular subungueal sem invasão óssea, procedeu-se a excisão de toda a unidade ungueal. Primeiro as linhas de incisão são desenhadas de acordo com as margens de segurança (mínimo de 6mm em redor de toda a unidade ungueal). Dividindo em quatro partes o espaço compreendido entre a prega ungueal proximal e a articulação interfalângica distal, a linha de incisão deve ser feita no 1/3 proximal (assegurando a excisão de toda a matriz ungueal). Após bloqueio anestésico proximal do dedo (anestesia troncular), a incisão é inicialmente feita na face lateral do dedo, paralelamente à prega ungueal.

Dermatologia Cirúrgica

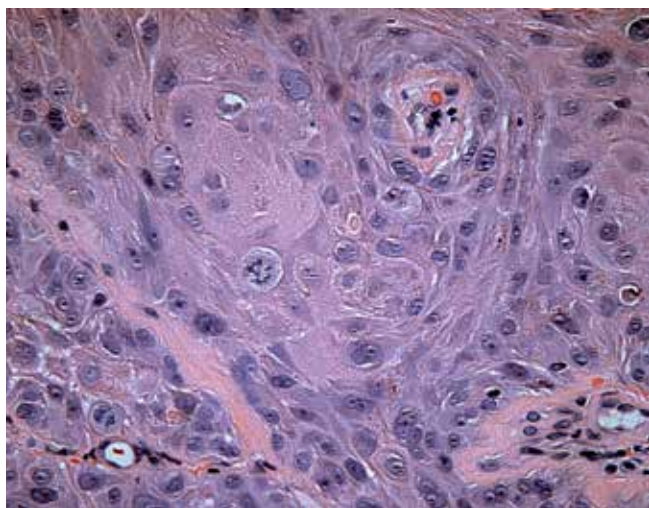


Fig 2 - Queratinócitos volumosos com núcleos proeminentes, observando-se diversas mitoses atípicas (H&E, x400).

A nível proximal é mandatório curvar a incisão para baixo de forma a englobar o corno lateral da matriz ungueal (Fig. 3). Isto permite que não haja posterior formação de espícula ou recorrência do tumor. O leito ungueal é dissecado com uma tesoura de pontas finas no plano imediatamente acima da falange óssea e com progressão proximal. A fixação da extremidade distal da unidade ungueal com uma pinça hemostática facilita o processo funcionando como alavanca. Ao atingir a zona da matriz é necessário cuidado extra de forma a assegurar toda a sua remoção incluindo os cornos



Fig 3 - A incisão deve englobar os cornos laterais da matriz ungueal.

laterais. Continuando a progredir proximalmente deve-se ter cuidado com o tendão extensor do dedo que surge como uma estrutura branca brilhante (Fig. 4). O defeito resultante da excisão do tumor foi coberto com um enxerto de pele total colhido na face interna do braço homolateral (Fig. 5). A análise anatomopatológica da peça cirúrgica revelou exérese de todo o tumor. Ao primeiro mês de "follow-up" não havia qualquer recidiva tumoral, com óptimo resultado cosmético e funcional (Fig. 6). À data da submissão do artigo o doente encontra-se no 8º mês pós-operatório, sem qualquer tipo de recidiva.



Fig 4 - Exérese de toda a unidade ungueal.



Fig 5 - Enxerto de pele total.

Dermatologia Cirúrgica



Fig. 6 - "Follow-up" (1 mês).

DISCUSSÃO

A excisão da totalidade da unidade ungueal deve ser realizada em duas circunstâncias: presença de tumor maligno ou distrofia ungueal pós-traumática grave. A amputação do dedo é mandatória na presença de melanoma invasivo ou de CEC em que haja suspeição de invasão óssea. Como potencial complicação maior deste tipo de cirurgia existe a possibilidade de lesão do tendão extensor distal. Esta é extremamente rara, uma vez que o tendão é facilmente reconhecível tratando-se de uma estrutura bastante consistente, o que torna difícil a sua lesão. Outras complicações incluem a formação de espícula no pós-operatório (caso a matriz não seja removida na sua totalidade) e a infecção.

O encerramento do defeito resultante da excisão de toda a unidade ungueal pode ser feito com enxerto de pele ou por cicatrização por segunda intenção. Esta última tem algumas vantagens, nomeadamente: facilidade e rapidez do método; possibilidade de reintervenção para alargamento de margens (se necessário após avaliação histológica); ausência de segunda ferida operatória (zona dadora). Em relação ao encerramento com enxerto de pele é inquestionável a superioridade estética e ainda a muito mais rápida cicatrização.

Apesar do CEC da unha ser raro, trata-se do tumor subungueal mais frequente^{12,13}. A metastização para os gânglios linfáticos regionais pode ocorrer quando há infiltração do osso e/ou tendões. O grande problema

com este tipo de tumores é o seu diagnóstico tardio por serem frequente e recorrentemente interpretados como alterações benignas ou infecciosas.

BIBLIOGRAFIA

1. Sigel H. Squamous cell carcinoma epithelioma of the left fourth finger. *Am J Cancer*. 1937; 30: 108.
2. Eibel P. Squamous cell carcinoma of the nail bed. A report of two cases and a discussion of the literature. *Clin Orthop Relat Res*. 1971; 74: 155-60.
3. Yip KM, Lam SL, Shee BW, Shun CT, Yang RS. Subungual squamous cell carcinoma. Report of 2 cases. *J Formos Med Assoc*. 2000; 99: 646-9.
4. Sau P, McMarlin SL, Sperling LC, Katz R. Bowen's disease of the nail bed and periungual area. *Arch Dermatol*. 1994; 130: 204-9.
5. Mitsuishi T, Sata T, Matsukura T. The presence of mucosal human papillomavirus in Bowen's disease of the hands. *Cancer*. 1997; 79: 1911-7.
6. Guitart J, Bergfeld WF, Tuthill RJ. Squamous cell carcinoma of the nail bed: a clinicopathological study of 12 cases. *Br J Dermatol*. 1990; 123: 215-22.
7. Alam M, Caldwell JB, Eliezri YD. Human papillomavirus-associated digital squamous cell carcinoma: literature review and report of 21 new cases. *J Am Acad Dermatol*. 2003; 48: 385-93.
8. Nasca MR, Innocenzi D, Micali G. Subungual squamous cell carcinoma of the toe: report on three cases. *Dermatol Surg*. 2004; 30: 345-8.
9. Carroll RE. Squamous cell carcinoma of the nail bed. *J Hand Surg Am*. 1976; 1: 92-7.
10. Mikhail GR. Bowen disease and the squamous cell carcinoma of the nail bed. *Arch Dermatol*. 1974; 110: 267-70.
11. Dobson CM, Azurdia RM, King CM. Squamous cell carcinoma arising in a psoriatic nail bed: case report with discussion of diagnostic difficulties and therapeutic options. *Br J Dermatol*. 2002; 147: 144-9.
12. Lai CS, Lin SD, Tsai CW, Chou CK. Squamous cell carcinoma of the nail bed. *Cutis*. 1996; 57: 341-5.
13. Kouskoukis CE, Scher RK, Kopf AW. Squamous cell carcinoma of the nail bed. *J Dermatol Surg Oncol*. 1982; 8: 853-5.

XANTOGRANULOMA NECROBIÓTICO ASSOCIADO A HEPATITE DE CÉLULAS GIGANTES

Olga Ferreira^{1*}, Alberto Mota^{2*}, Teresa Baudrier², Susana Rodrigues³, José Alexandre Sarmento³, José Pestana⁴, Herberto Bettencourt⁵, Filomena Azevedo⁶

¹Interna do Internato Complementar de Dermatologia e Venereologia/Resident, Dermatology and Venereology; Serviço de Dermatologia e Venereologia, Centro Hospitalar de São João EPE, Porto

²Assistente Hospitalar Graduado de Dermatologia e Venereologia/Graduated Consultant, Dermatology and Venereology; Serviço de Dermatologia e Venereologia, Centro Hospitalar de São João EPE, Porto

³Serviço de Gastroenterologia/Gastroenterology Department, Centro Hospitalar de São João EPE, Porto

⁴Serviço de Medicina Interna/Internal Medicine Department, Centro Hospitalar de São João EPE, Porto

⁵Serviço de Anatomia Patológica/Pathology Department, Hospital de São João EPE, Porto, Portugal

⁶Chefe de Serviço/Directora de Serviço de Dermatologia e Venereologia/Consultant Chief, Head of Dermatology and Venereology Department, Centro Hospitalar de São João EPE, Porto, Portugal

*Faculdade de Medicina, Universidade do Porto/Faculty of Medicine, Oporto University, Portugal

RESUMO – Descrevemos uma doente de 44 anos com episódios recorrentes de olho vermelho, mialgias, hipercolesterolemia, hipocomplementemia, gamapatia monoclonal e hepatite de células gigantes que foi referenciada à nossa consulta por placa eritemato-violácea do braço direito. A biópsia cutânea permitiu o diagnóstico de xantogranuloma necrobiótico. Este caso ilustra a importância da correcta caracterização das lesões cutâneas num contexto de uma doença sistémica de difícil abordagem e evidencia o segundo caso relatado de associação do xantogranuloma necrobiótico com hepatite de células gigantes.

PALAVRAS-CHAVE – Xantogranuloma necrobiótico; Hepatite células gigantes; Gamapatia monoclonal.

NECROBIOTIC XANTHOGRANULOMA ASSOCIATED WITH GIANT CELL HEPATITIS

ABSTRACT – We describe a 44-year-old woman with recurrent episodes of red eye, myalgias, hypercholesterolemia, hypocomplementemia, monoclonal gammopathy and giant cell hepatitis that was observed due to erythematoviolaceous plaque on the right arm. Skin biopsy revealed necrobiotic xanthogranuloma. This case illustrates the importance of accurate characterization of skin lesions in the setting of a systemic disease with difficult approach and highlights the second reported case of necrobiotic xanthogranuloma associated with giant cell hepatitis.

KEY-WORDS – Necrobiotic xanthogranuloma; Giant cells; Hepatitis; Paraproteinemias.

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 – Março/March 2012; Aceite/Accepted – Junho/June 2012

Caso Clínico

Correspondência:

Dr.ª Olga Ferreira

Serviço de Dermatologia e Venereologia
Centro Hospitalar de São João, EPE
Alameda Hernâni Monteiro
4202-451 Porto
Tel: +351 225512193
Fax: +351 225512193
E-mail: ocsferreira@gmail.com

INTRODUÇÃO

O xantogranuloma necrobiótico (XN) é uma doença rara e de etiologia desconhecida, que se manifesta habitualmente por lesões cutâneas infiltradas, eritematosas ou alaranjadas, que podem confluir em placas extensas, com uma predilecção pela área periorbitária¹. Trata-se de uma doença crónica, com associação frequente a paraproteinemia e que pode cursar com o envolvimento de vários órgãos internos¹⁻³.

CASO CLÍNICO

Uma doente de 44 anos com episódios recorrentes de olho vermelho, mialgias, hipercolesterolemia, hipocomplementemia, gamapatia monoclonal IgG de cadeias leves kappa e hepatite de células gigantes, foi referenciada à consulta de Dermatologia por lesão do membro superior direito, com 2 meses de evolução. Ao exame objectivo apresentava placa eritemato-violácea da face posterior do braço direito (Fig. 1) e lesões papulares peri-orbitárias de cor alaranjada (Fig. 2). A biópsia cutânea da lesão do braço revelou a presença de agregados de histiócitos dérmicos, em algumas áreas com o envolvimento da hipoderme subjacente, assim como a presença de focos de necrobiose, fendas de colesterol, infiltrado linfoplasmocitário e de células gigantes multinucleadas, algumas com depósitos lipídicos (Fig. 3). Foi feito o diagnóstico de XN e a doente foi medicada com prednisolona (1mg/kg/dia, com redução gradual de 5mg/semana), tendo-se observado uma diminuição dos valores das transaminases. Foi, ainda, submetida a biópsia de medula óssea, a qual evidenciou alterações de carácter reaccional, sem a presença de qualquer processo neoplásico. Contudo, devido ao desenvolvimento de facies cushingóide, procedeu-se à substituição da prednisolona pelo budesonido (9mg/dia). Recentemente, verificou-se uma nova elevação do nível das transaminases, pelo que se pondera a reintrodução da prednisolona.



Fig. 1 - Placa eritemato-violácea da face posterior do braço direito.



Fig. 2 - Lesões peri-orbitárias.

DISCUSSÃO

O XN é uma patologia incomum que habitualmente se manifesta na sexta década de vida, tendo sido descrita pela primeira vez em 1980 por Kossard e Winkelman^{4,5}.

Caso Clínico

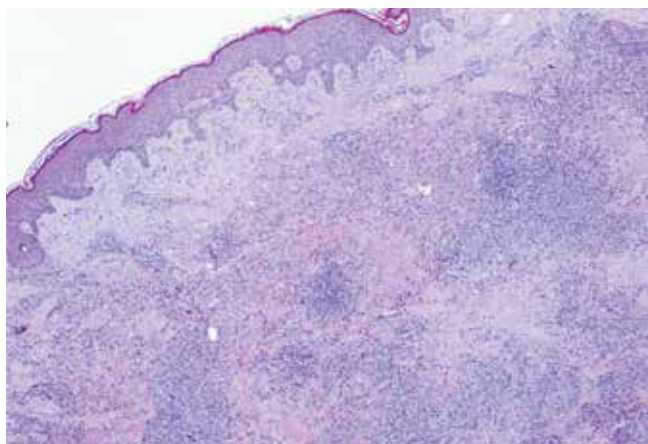


Fig 3a - Inflamação granulomatosa da derme.

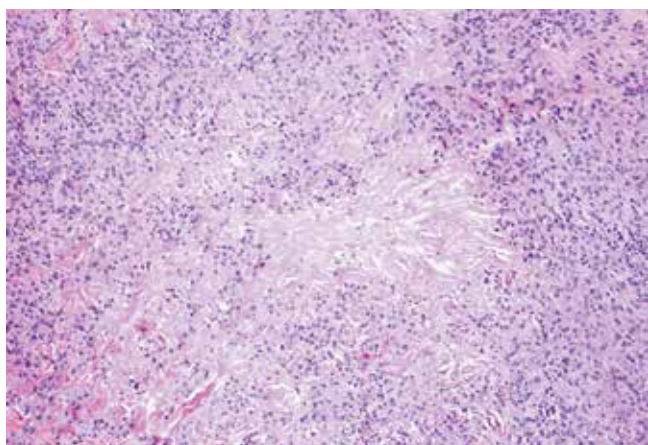


Fig 3b - Fendas de colesterol.

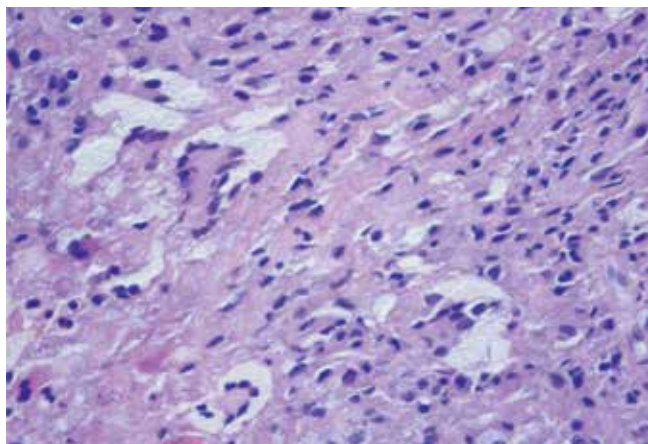


Fig 3c - Células gigantes multinucleadas com depósitos lipídicos.

Clinicamente, manifesta-se por pápulas ou nódulos eritemato-alaranjados, que podem coalescer, originando placas de grandes dimensões^{1,6}. Habitualmente, as lesões localizam-se na face, preferencialmente em distribuição peri-orbitária (85% dos casos), mas podem também ocorrer no tronco ou nas extremidades^{1,5,6}. As lesões são habitualmente assintomáticas, mas podem cursar com atrofia ou ulceração⁶.

Para além do envolvimento cutâneo, pode observar-se comprometimento ocular e sistémico. As manifestações oftalmológicas incluem a hiperemia conjuntival, queratite, episclerite, esclerite, uveíte anterior e massas infiltrativas dos músculos extra-oculares e das glândulas lacrimais². De facto, a nossa doente apresentou história recorrente de olho vermelho, tendo-lhe sido diagnosticada episclerite.

Diversos órgãos internos podem ser acometidos, nomeadamente o pulmão, coração, fígado, laringe, faringe, músculo esquelético, rim, baço, ovário e intestino^{1,2,5}. Do nosso conhecimento, o envolvimento hepático no contexto de XN foi reportado na literatura em quatro casos, um sob a forma de amiloidose hepática, dois como nódulos hepáticos e um outro como hepatite de células gigantes^{3,7-9}. Na nossa doente observamos esta última associação e, tal como proposto por Amer *et al*, as duas condições poderão ter uma etiologia comum³, dada a similitude patogénica.

As alterações analíticas descritas num contexto de XN incluem gamapatia monoclonal, anemia, leucopenia, crioglobulinemia, hipocomplementemia, aumento da velocidade de sedimentação, dislipidemia e intolerância à glicose. De facto, cerca de 80% dos doentes com XN apresentam gamapatia monoclonal por IgG^{2,10}. Por outro lado, estima-se que à volta de 13% dos doentes com papaproteinemia desenvolvam doenças malignas hematológicas, sendo que o risco é superior naqueles que apresentem gamapatia monoclonal por IgG de cadeias kappa^{2,10}, alteração detectada na nossa doente. Contudo, a biópsia medular não mostrou a existência de neoplasia hematológica associada. De salientar, que as alterações hematológicas podem ocorrer em qualquer fase da doença e que não existe relação entre a gravidade das mesmas e as manifestações cutâneas².

A patogenia das lesões cutâneas de XN permanece indeterminada, assim como a sua relação com as alterações hematológicas. Postula-se que o componente monoclonal possa formar complexos com as lipoproteínas, levando à esterificação do colesterol no interior dos macrófagos e, em seguida, condicionar a formação do xantoma. Os granulomas podem ser o

Caso Clínico

resultado de uma reacção de corpo estranho ao complexo lipoproteína-paraproteína depositado na pele¹⁰.

Histologicamente, o XN caracteriza-se pela presença de inflamação granulomatosa da derme, com extensão à hipoderme, e de áreas extensas de necrobiose. Habitualmente, observa-se um denso infiltrado inflamatório de células gigantes do tipo corpo estranho, células xantomizadas e fendas de colesterol^{1,2,6}.

Os diagnósticos diferenciais incluem o granuloma anular, a necrobiose lipóidica, o xantoma disseminado e a reticulo-histiocitose multicêntrica⁶.

Actualmente, não existem normas orientadoras para o tratamento do XN. Estão descritos diversos tratamentos na literatura, com graus variáveis de sucesso, nomeadamente os corticosteróides (tópicos, intra-lesionais ou sistémicos), agentes citotóxicos (ciclofosfamida, melfalano e clorambucil), interferão α -2a, talidomida, hidroxicloroquina, vários antimetabolitos e antimicrobianos e, ainda, plasmafereze, radioterapia localizada e as imunoglobulinas endovenosas^{1,2,5}. A nossa doente foi submetida a biópsia excisional da lesão do membro superior, não se tendo observado qualquer recorrência ao fim de 16 meses de seguimento. Contudo, o tratamento cirúrgico isolado de lesões cutâneas de XN não deve preconizar-se como regra, devido às elevadas taxas de recidiva, as quais se estimam em 40% num período de um ano².

O XN é uma doença crónica, com um curso progressivo. O prognóstico é difícil de determinar e depende, principalmente, do envolvimento extra-cutâneo e da presença de neoplasias associadas, tais como o mieloma múltiplo⁶. É fundamental que seja feita uma avaliação regular, nomeadamente com o recurso ao exame da medula óssea, para a detecção precoce dessas neoplasias.

CONCLUSÃO

Em suma, este caso ilustra a importância da correcta caracterização das lesões cutâneas num contexto de uma doença sistémica de difícil abordagem terapêutica.

Evidencia, adicionalmente, o segundo caso relatado de associação do xantogranuloma necrobiótico com hepatite de células gigantes.

REFERÊNCIAS

1. Hallermann C, Tittelbach J, Norgauer J, Ziemer M. Successful treatment of necrobiotic xanthogranuloma with intravenous immunoglobulin. *Arch Dermatol*. 2010;146(9):957-60.
2. Macedo DM, Hirata SH, Michalany NS, Enokihara MMSS, Enokihara MY. Xantogranuloma necrobiótico solitário sem paraproteinemia. *An Bras Dermatol*. 2008;83(3):243-6.
3. Amer R, Pe'er J, Pappo O, Dotan S. Necrobiotic xanthogranuloma associated with choroidal infiltration and syncytial giant cell hepatitis. *J Neuroophthalmol*. 2005;25(3):189-92.
4. Kossard S, Winkelmann RK. Necrobiotic xanthogranuloma. *Australas J Dermatol*. 1980;21(2):85-8.
5. Wee SA, Shupack JL. Necrobiotic xanthogranuloma. *Dermatol Online J*. 2005;11(4):24.
6. Gelmetti C, Caputo R. Non-Langerhans cell histiocytosis. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffel DJ, editors. *Dermatology in General Medicine*, 7th ed. New York: McGraw-Hill; 2008. p1424-34.
7. Westermann G, August C, Bonsmann G, Rahn KH, Kisters K. Necrobiotic xanthogranuloma with skin and liver amyloidosis. *Med Klin*. 2001;96(1):50-4.
8. Novak PM, Robbins TO, Winkelmann RK. Necrobiotic xanthogranuloma with myocardial lesions and nodular transformation of the liver. *Hum Pathol*. 1992;23(2):195-6.
9. Hunter L, Burry AF. Necrobiotic xanthogranuloma: a systemic disease with paraproteinemia. *Pathology*. 1985;17(3):533-6.
10. Flann S, Wain EM, Halpern S, Andrews V, Whittaker S. Necrobiotic xanthogranuloma with paraproteinemia. *Clin Exp Dermatol*. 2006;31(2):248-51.

Já
disponível
creme

desdek®

Furoato de mometasona

Corticosteroide de nova geração⁽¹⁾

Mometasona em creme e pomada
com PVP mais baixo do mercado⁽²⁾

1
aplicação
diária



Desdek® Creme 15 g (5379177) MSRM C=N/C; Desdek® Creme 30 g (5379201) MSRM C=37%;
Desdek® Pomada 15 g (5218979) MSRM C=N/C; Desdek® Pomada 30 g (5219001) MSRM C=37%

INFORMAÇÕES ESSENCIAIS COMPATÍVEIS COM O RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

NOME DO MEDICAMENTO Desdek 1 mg/g creme | **COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA** Um grama de creme contém 1 mg de furoato de mometasona (0,1 % p/p furoato de mometasona). Excipientes: hexilenoglicol, cera branca de abelhas (E901), 80 mg de monopalmitostearato de propilenoglicol/grama de creme, promulgen G (70 mg de álcool estearílico/grama de creme e ceteareth - 20), dióxido de titânio (E171), octenilsuccinato de amido aluminico, ácido fosfórico concentrado (para ajuste de pH), vaselina branca com vestígios até um máximo de 0,015 mg quitil-hidroxitolueno (E321)/grama de creme (como antioxidante na vaselina branca) e água purificada. | **FORMA FARMACÉUTICA** Creme, Creme branco a esbranquiçado e macio. | **INDICAÇÕES TERAPÉUTICAS** Desdek é indicado para o tratamento sintomático de doenças inflamatórias da pele que respondem a tratamento externo com glucocorticóides, como dermatite atópica e a psoríase (excluindo a psoríase disseminada em placas).
POSOLOGIA E MODO DE ADMINISTRAÇÃO | **Adultos, incluindo pacientes idosos e crianças com idades iguais ou superiores a 6 anos:** Deve aplicar-se uma película fina de Desdek na área da pele afectada, uma vez por dia. Uma unidade da ponta do dedo (uma linha da ponta do dedo indicador adulto até à primeira prega) é suficiente para cobrir uma área duas vezes o tamanho da mão de um adulto. A utilização de um corticosteroide mais fraco é recomendada quando existe uma melhoria clínica. Desdek não deve ser usado durante períodos longos (superiores a 3 semanas) ou em grandes zonas (superiores a 20% da superfície corporal). Nas crianças deve ser tratada no máximo uma área de 10% da superfície corporal. A utilização tópica de corticosteroídes em crianças com idade igual ou superior a 6 anos ou a utilização de corticosteroídes no rosto, deve ser limitada ao mínimo compatível com o regime terapêutico efectivo, e a duração do tratamento não deve ser superior a 5 dias. **Crianças com idades inferiores a 6 anos:** Desdek não é recomendado em crianças com idades inferiores a 6 anos devido a dados insuficientes sobre segurança. | **CONTRA-INDICAÇÕES** Hipersensibilidade à substância activa furoato de mometasona ou a algum dos excipientes. Desdek é contra-indicado em rosácea facial, acne vulgaris, dermatite perioral, prurido perianal e genital, eritema das fraldas, infecções bacterianas (por ex. impetigo), virais (por ex. herpes simplex, herpes zoster e varicela) e fúngicas (por ex. cândida ou dermatofito), infecções, tuberculose, sífilis ou reacções pósvacina.

edol SAÚDE prescreve-se em PORTUGUÊS
saúde que se vê

Laboratório EDOL, Produtos Farmacêuticos, S. A. - Av. 25 de Abril, n.º 6
2795-195 LINDA-A-VELHA - PORTUGAL - Tel.: 214 158 130 - Fax: 214 158 131
Matric. na C.R.C. Cascais sob o n.º 17642 - Contrib. N.º 507072642 - Cap. Soc. € 500.000

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE UTILIZAÇÃO Desdek não deve ser usado nas pálpebras. Deve ser tida precaução especial em doentes que têm hipersensibilidade a qualquer outro corticosteroide. Caso ocorra irritação ou sensibilização com a utilização de Desdek, o tratamento deve ser retirado e instituída uma terapêutica adequada. Caso ocorra uma infecção, deve ser utilizado um medicamento anti-fúngico ou anti-bacteriano adequado. Caso não ocorra uma resposta favorável com rapidez, o corticosteroide deve ser suspenso até a infecção estar adequadamente controlada. A toxicidade local e sistémica é frequente especialmente após a utilização contínua e prolongada em grandes áreas de pele afectada, especialmente nas zonas de flexão ou quando se utiliza a oclusão com polietileno. Deve ter-se especial precaução quando são tratadas grandes zonas do corpo e deve evitar-se o tratamento prolongado independentemente da idade do doente. Desdek não deve ser utilizado na pele com feridas. Os esteróides tópicos podem ser prejudiciais na psoríase devido a várias razões, incluindo recaídas após o desenvolvimento de tolerância, risco de psoríase pustular centralizada e desenvolvimento de toxicidade local ou sistémica devido a uma incapacidade da pele exercer a sua função de barreira. Caso Desdek seja usado em psoríase, é importante uma rigorosa vigilância médica. Como acontece com todos os glucocorticóides tópicos potentes, deve evitar-se a interrupção repentina do tratamento. Quando o tratamento tópico prolongado com glucocorticóides é suspenso, pode desenvolver-se um efeito de exacerbação que assume a forma de uma dermatite com rubor intenso, sensação de picadas e de queimadura. Isto pode ser evitado pela redução gradual do tratamento, por exemplo, continuar o tratamento de forma intermitente antes de suspendê-lo. Em alguns doentes pode ocorrer hiperglicémia e glicosúria após aplicação tópica devido a absorção sistémica. Os glucocorticóides podem alterar a aparência de algumas lesões tornando mais difícil estabelecer um diagnóstico adequado, podendo retardar a cura. Desdek contém propilenoglicol que pode causar irritação cutânea. Desdek contém álcool estearílico e butil-hidroxitolueno, que podem causar reacções cutâneas locais (por ex. dermatite de contacto) ou irritação ocular e das membranas mucosas. | **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS E OUTRAS FORMAS DE INTERACÇÃO** Não foram realizados estudos de interacção. | **EFEITOS INDESEJÁVEIS** As reacções adversas são apresentadas no Quadro 1, de acordo com as classes de sistemas de órgãos MedDRA e em frequência decrescente definida como se segue: Muito frequentes ($\geq 1/10$) Frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/100$) Pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) Raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) Muito raros ($< 1/10.000$) Desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis) Os efeitos indesejáveis que foram notificados em relação ao tratamento com corticosteróides por via tópica, incluem:

Quadro 1: efeitos indesejáveis relacionados com o tratamento descritas por sistema orgânico e frequência

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Frequentes:	Sensações de queimadura ligeira a moderada no local da aplicação, formigueiro/picadas, prurido, infecções bacterianas, parestesia, furunculose e atrofia cutânea local.
Pouco frequentes:	Estrias, irritação, hipertrícoses, hipopigmentação, dermatite perioral, maceração da pele, dermatite alérgica de contacto, rosácea papular semelhante a dermatite (pele facial), reacções acneiformes, fragilidade capilar (equimoses), miliaria, secura, sensibilização (mometasona), foliculite.
Infecções e infestações	
Pouco frequentes:	Infecção secundária.
Vasculopatias	
Muito raros:	Telangiectasia

Existe um risco aumentado de ocorrerem efeitos sistémicos e efeitos indesejáveis locais associados com a administração frequente, tratamento de grandes zonas da pele durante largos períodos de tempo, e também com a aplicação em zonas intertriginosas ou com pensos oclusivos. Foram notificados em casos isolados (raros) hipopigmentação ou hiperpigmentação em associação com outros esteróides podendo portanto ocorrer com Desdek. Efeitos secundários que têm sido notificados com glucocorticóides sistémicos – incluindo supressão adrenal – podem também ocorrer com glucocorticóides aplicados topicamente. Os doentes pediátricos podem demonstrar maior susceptibilidade à supressão do eixo hipotalâmico-pituitário-adrenal (HPA) e à síndrome de Cushing induzido por corticosteróides tópicos, comparativamente aos doentes adultos devido à relação mais elevada da superfície cutânea e o peso corporal. A terapêutica crónica com corticosteróides pode interferir com o crescimento e desenvolvimento das crianças. Foi notificada hipertensão intracraniana em doentes pediátricos tratados com corticosteróides tópicos. As manifestações de hipertensão intracraniana incluem fontanelas inchadas, cefaleias e papiloedema bilateral.

(v.04.2011) Para mais informações deverá contactar o titular da autorização de introdução no mercado:

Laboratório Edol – Produtos Farmacéuticos, S.A.

Av. 25 de Abril, 6 – 2795-195 Linda-a-Velha – Portugal

NOME DO MEDICAMENTO Desdek 1 mg/g pomada | **COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA** Um grama de pomada contém 1 mg de furoato de mometasona (0,1 % p/p furoato de mometasona).

Excipientes: hexilenoglicol, ácido fosfórico concentrado (para ajuste do pH), 20 mg monopalmitostearato de ropilenoalcol/grama de pomada, cera branca de abelha, vaselina branca com vestígios até um máximo de 0,015 mg de butil-hidroxitolueno (E321)/grama de pomada (como antioxidante da vaselina branca) e água purificada. | **FORMA FARMACÊUTICA** Pomada. Pomada branca, macia e translúcida.

INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS Desdek está indicado para o tratamento sintomático de doenças inflamatórias da pele que respondem a tratamento externo com glucocorticóides, tal como dermatite atópica e psoríase (excluindo psoríase disseminada em placas). Desdek deve ser usado, preferencialmente, para tratar pele muito seca, em descamação e com fissuras onde é indicada uma preparação tópica de mometasona. | **POSIOLOGIA E MODO DE ADMINISTRAÇÃO** **Adultos, incluindo pacientes idosos e crianças com idades iguais ou superiores a 6 anos:** Deve aplicar-se uma película fina de Desdek na área da pele afectada, uma vez por dia. Os corticosteróides tópicos fortes, em geral, não devem ser aplicados no rosto sem a observação rigorosa do médico. Desdek não deve ser usado durante períodos longos (mais de 3 semanas) ou em grandes áreas (mais de 20% da área de superfície corporal). Devem tratar-se crianças com um máximo de 10% da área de superfície corporal. Utilizar um corticosteroide fraco é frequentemente aconselhável quando houver uma melhoria clínica. **Crianças com idades inferiores a 6 anos:** Desdek é um glucocorticóide potente do grupo III. Não é recomendado para ser usado em crianças com idades inferiores a 6 anos devido a dados insuficientes sobre segurança. | **CONTRA-INDICAÇÕES** - Hipersensibilidade à substância activa furoato de mometasona ou a qualquer um dos excipientes. - Desdek é contra-indicado em rosácea facial, acne vulgaris, dermatite perioral, prurido perioral e genital, erupções de frio, infecções bacterianas (ex. impetigo), virais (ex. herpes simplex, herpes zoster e varicela) e fúngicas (ex. cândida ou dermatofito), varicela, tuberculose, sífilis ou reacções pós-vacina. | **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE UTILIZAÇÃO** - Deve ser evitado qualquer contacto com os olhos e não deve ser usado nas pálpebras. - Desdek não deve ser aplicado em pele com feridas. - Deve ter-se cuidado em pacientes que são hipersensíveis a qualquer outro corticosteroide. - Se aparecer irritação ou sensibilização com a utilização de Desdek, o tratamento deve ser retirado e instituída uma terapia adequada. - Se aparecer uma infecção, deve ser instituído um agente anti-fúngico ou antibactericida adequado. Se não ocorrer prontamente uma resposta favorável, o corticosteroide deve ser suspenso até a infecção ser controlada adequadamente. - A toxicidade local e sistémica é comum especialmente após a utilização contínua e prolongada em áreas grandes da pele lesada, em curvaturas e com oclusão de polietileno. Deve ter-se cuidado quando se tratam grandes áreas do corpo e deve evitar-se a terapia contínua a longo prazo em todos os pacientes, independentemente da idade. - Os esteróides tópicos podem ser perigosos na psoríase devido a várias razões, incluindo recaídas após o desenvolvimento de tolerância, risco de psoríase pustular centralizada e desenvolvimento de toxicidade local ou sistémica devido a alteração da função da pele como barreira. Se for usada em psoríase, é importante que o paciente seja observado cuidadosamente. - Como com todos os glucocorticóides tópicos potentes, evite a interrupção súbita do tratamento. Quando o tratamento tópico prolongado com glucocorticóides é suspenso, pode desenvolver-se um efeito de rebound que assume a forma de uma dermatite com rubor intenso, picadas e sensação de queimadura. Isto pode ser evitado pela redução lenta do tratamento, por exemplo, continuar o tratamento de forma intermitente antes de suspendê-lo. - Pode ocorrer hiperglicémia e glicosúria em alguns pacientes após aplicação tópica, devido a absorção sistémica. - Os glucocorticóides podem mudar o aspecto de algumas lesões e tornarem difícil estabelecer um diagnóstico adequado e podem ainda retardar a cura. - Desdek contém propilenoglicol que pode causar irritação cutânea, e ainda butilhidroxitolueno, que pode causar reacções cutâneas locais (ex. dermatite de contacto) ou irritação ocular e das membranas mucosas. | **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS E OUTRAS FORMAS DE INTERACÇÃO** Não foram realizados estudos de interacção. | **EFEITOS INDESEJÁVEIS** As reacções adversas são apresentadas no Quadro 1, em conformidade com o sistema de classificação de órgãos MedDRA e em frequência decrescente definida como se segue: Muito frequentes ($\geq 1/10$) Frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/100$) Pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) Raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) Muito raros ($< 1/10.000$) Desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis) Os efeitos indesejáveis que foram relatados em relação ao tratamento com corticosteróides externos, incluem:

Quadro 1: efeitos indesejáveis relacionados com o tratamento descritas por sistema orgânico e frequência

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Frequentes:	Sensações de queimadura ligeira a moderada no local da aplicação, formigamento/picadas, prurido, infecções bacterianas, parestesia, furunculose e atrofia local da pele.
Pouco frequentes:	Estrias, irritação, hipertrícoses, hipopigmentação, dermatite perioral, maceração da pele, dermatite alérgica de contacto, pápula rosácea como dermatite (pele facial), reacções acneiformes, fragilidade capilar (equimoses), miliaria, secura, sensibilização (mometasona), foliculite.
Infecções e infestações	
Pouco frequentes:	Infecção secundária.
Vasculopatias	
Muito raros:	Telangiectasia

Existe um maior risco de efeitos sistémicos e efeitos indesejáveis locais com dosagem frequente, tratamento de grandes áreas ou no tratamento a longo prazo e ainda no tratamento de áreas intertriginosas ou com pensos oclusivos. Tem sido relatada hipopigmentação ou hiperpigmentação em casos isolados (raros) em conexão com outros esteróides e podem portanto ocorrer com Desdek. Efeitos secundários que têm sido relatados com glucocorticóides sistémicos – incluindo supressão adrenal – podem também ocorrer com glucocorticóides aplicados topicamente. Os pacientes pediátricos podem demonstrar maior susceptibilidade a supressão do eixo hipotalâmico-pituitário-adrenal induzido por corticosteróides tópicos e síndrome de Cushing do que pacientes maduros dada a maior superfície do corpo à proporção de peso do corpo. A terapia crónica com corticosteróides pode interferir com o crescimento e desenvolvimento das crianças. Foi relatada hipertensão intracraniana em pacientes pediátricos a receberem corticosteróides tópicos. As manifestações de hipertensão intracraniana incluem fontanelas inchadas, cefaleias e papiloedema bilateral.

(v.08.2009) Para mais informações deverá contactar o titular da autorização de introdução no mercado:

Laboratório Edol – Produtos Farmacéuticos, S.A.

Av. 25 de Abril, 6 – 2795-195 Linda-a-Velha – Portugal

Bibliografia

- (1) Brazzini B., Pimpinelli N., New and Established Topical Corticosteroids in Dermatology - Clinical Pharmacology and Therapeutic Use; Am J Clin Dermatol 2002; 3 (1): 47-58.
- (2) Infomed ao dia 19/09/2012; INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. <http://www.infarmed.pt/infomed/pesquisa.php>

URTICÁRIA PAPULAR BOLHOSA – CASO CLÍNICO E BREVE REVISÃO DA LITERATURA

Isabella Ássimos¹, Ana Pedrosa², Paulo Morais³, Herberto Bettencourt⁴, Filomena Azevedo⁵

¹Medical student (6th year), Faculty of Medical and Health Sciences of Juiz de Fora, SUPREMA, Juiz de Fora (MG), Brazil

²Resident, Department of Dermatology and Venereology, Centro Hospitalar São João EPE, Porto, Portugal

³Consultant, Department of Dermatology and Venereology, Centro Hospitalar São João EPE, and Docent at Faculty of Medicine, University of Porto, Porto, Portugal

⁴Consultant, Department of Pathology, Centro Hospitalar São João EPE, Porto, Portugal

⁵Consultant Chief, Head of Department, Department of Dermatology and Venereology, Centro Hospitalar São João EPE, Porto, Portugal

RESUMO – A urticária papular (UP), também conhecida como prurigo estrófulo, é uma dermatose infantil relativamente frequente devida a hipersensibilidade à picada de mosquitos, pulgas, percevejos e outros insetos. Caracteriza-se pelo aparecimento de pápulas e, eventualmente, vesículas e/ou bolhas, apresentando evolução crónica ou recorrente. É geralmente pruriginosa e desconfortável, e o acto de coçar resultante pode originar erosões e infeção secundária. Os doentes afetados são frequentemente mal diagnosticados e submetidos a exames auxiliares de diagnóstico desnecessários, onerosos e/ou invasivos. De forma a evitá-lo, o clínico deve saber reconhecer as lesões cutâneas de UP, possíveis exposições e a história natural da doença. Os principais desafios na abordagem da UP são: convencer os pais/doentes de que as lesões estão relacionadas com a picada de inseto, desmistificar a convicção frequente da relação com a ingestão de certos alimentos e identificar e erradicar o insecto envolvido. Neste artigo, descrevemos uma doente de 25 anos de idade com UP bolhosa e efectuamos uma breve revisão da literatura, incluindo os aspectos clínicos, a utilidade da mnemónica “SCRATCH” no diagnóstico correcto e atempado, os principais diagnósticos diferenciais e a abordagem terapêutica baseada na regra dos 3 “P’s” (Prevenção, controlo do Prurido e Paciência).

PALAVRAS-CHAVE – Urticária papular; Insetos; Criança; Prurigo.

BULLOUS PAPULAR URTICARIA – CASE REPORT AND BRIEF REVIEW OF THE LITERATURE

ABSTRACT – Papular urticaria (PU), also known as prurigo strophulus, is a relatively common skin disorder of childhood caused by hypersensitivity to a variety of bites, including those of mosquitoes, fleas, bedbugs and others insects. It is characterized by a chronic or recurrent, papular or vesicobullous eruption, that is often pruritic and uncomfortable. The resultant scratching may lead to erosions and secondary pyoderma. Patients affected by these eruptions are frequently misdiagnosed and often subject to unnecessary, expensive and/or invasive evaluations. In order to avoid that, clinicians should be aware of the characteristic skin lesions of PU, possible exposures, and natural history of the disease. The most challenging aspects of PU is convincing parents/patients that the lesions are related to a bite reaction, demystify the common belief of the relationship with the ingestion of certain foods, and identifying and eradicating the source of the offending insect. We herein describe a 25-year-old female patient with bullous PU, and present a brief review of the literature, including the clinical features, utility of mnemonic “SCRATCH” to aid clinicians in making an early and accurate diagnosis, differential diagnoses, and 3 “P’s” of therapy (Prevention, Pruritus control, and Patience).

KEY-WORDS – Skin diseases, vesiculobullous; Urticaria; Prurigo; Criança; Insects.

Caso Clínico

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 – Maio/May 2012; Aceite/Accepted – Julho/July 2012

Correspondência:

Dr.^a Isabella Ássimos

Rua São Sebastião, 740/Apto 907

Centro – Juiz de Fora – Minas Gerais

CEP: 36015-410

Brasil

INTRODUCTION

Papular urticaria (PU) is a common and often distressing disorder occurring most frequently in young children, particularly in those with a history of atopic dermatitis, during late spring and summer^{1,2}. Although the exact prevalence of PU is unknown, Hernandez and Cohen³ noted that 5% of office visits to Johns Hopkins Pediatric Dermatology Clinic over a 4-week period (December 12, 2003 to January 11, 2004) were attributed to PU or insect bite reactions. This disorder is generally considered an immediate (type I) hypersensitivity reaction followed by a delayed (type IV) hypersensitivity reaction, occurring in sensitized individuals in response to a hematogenously disseminated antigen deposited by the bite or sting of fleas (most commonly cat flea [*Ctenocephalides felis*], dog flea [*C. canis*] and human flea [*Pulex irritans*]), bedbug (*Cimex lectularius*), mosquitoes, midges, flies and even caterpillars¹⁻⁴. Which particular insect is the cause varies with the geographic location⁵. A difference seems to exist concerning insect aggressiveness, i.e., eruptions provoked by wild insects usually are more extensive and severe than those caused by domestic ones. PU is characterized by chronic or recurrent eruption of small, 3 to 10mm in diameter, extremely pruritic, urticarial papules, often with a central dot at the site of penetration of the insect bite or sting that may be surmounted by a small vesicle¹⁻³. Bullous lesions may also develop, especially in tourists exposed to new insects^{6,7}. Excoriation leads to central crusting, erosions, and occasionally secondary infection and need for antibiotics. The lesions tend to be grouped in clusters and develop in crops at irregular intervals¹⁻³.

CASE REPORT

We present a 25-year-old female patient with history of allergic rhinitis, but with no regular medication other than oral contraceptive, who was observed at our department due to acute onset of itchy papules followed by development of vesicles and bullae with yellowish content, located at the lower legs, hands and lumbar area. She referred a history of walking in a place with high grass and bushes the day before the onset of the rash, and was the only family member experiencing the itchy eruption. Approximately 4 years previously she had a similar episode requiring 5-day hospitalization at another hospital and treatment with oral steroids and antibiotic therapy. She did not know the final diagnosis, but the possibility of autoimmune disease was considered at that time, and she was worried about that. At physical examination, we observed multiple tense blisters with citrine content on the right leg, erythematous urticarial papules and plaques on the left leg, some of them with pseudovesicular appearance, and similar lesions with overt vesicles on the lumbar area and hands (Fig. 1). Based in clinical findings, the diagnosis of bullous PU was likely. After biopsy of a papulovesicular lesion on the left hand, treatment with oral prednisolone (40mg/day tapered over 3 weeks), levocetirizine (5mg/day) and once daily application of betamethasone/fusidic acid association was initiated. The rash progressively faded out, and after 4 weeks only a mild post-inflammatory erythema was noticed. Histologic examination revealed intraepidermal spongiotic bullae containing neutrophils, eosinophils and fibrin. In the dermis, marked subepidermal edema and perivascular mixed inflammatory infiltrate

Caso Clínico

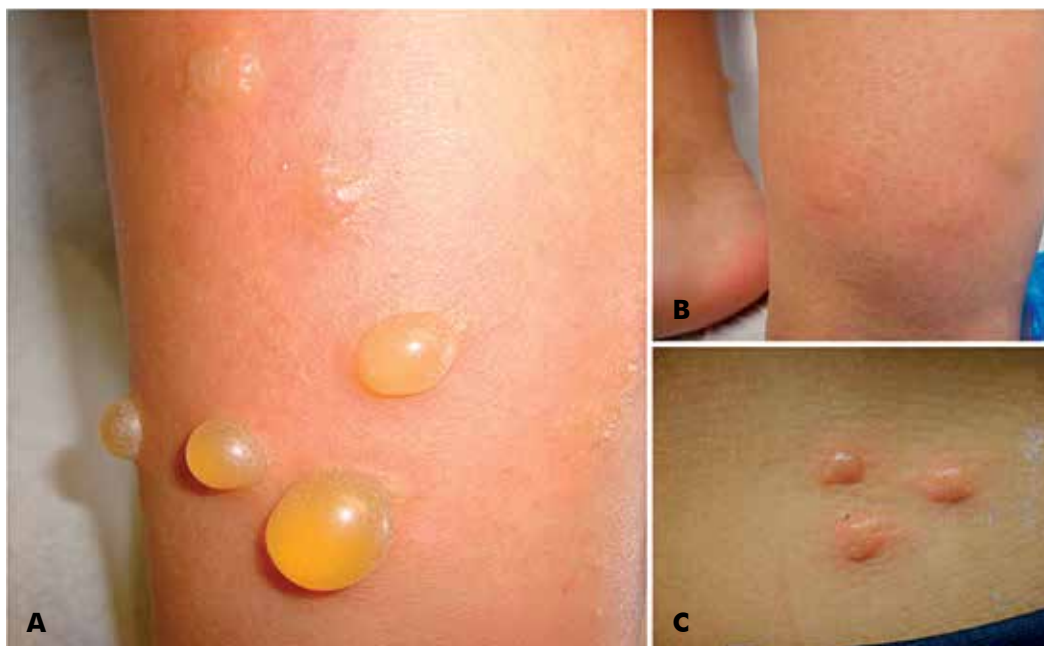


Fig 1 - Clinical appearance of our patient. Multiple tense blisters with citrine content in right leg (a), erythematous urticarial papules in left leg, some of them with small vesicles in the center (b), and similar lesions with overt vesicles on the lumbar area (c).

with eosinophils were present (Fig. 2). Direct immunofluorescence was negative. Blood tests revealed increased C-reactive protein (14.1 mg/L, normal: <3.0), total IgE (249 kU/L, normal: <114), C4 (39 mg/dL,

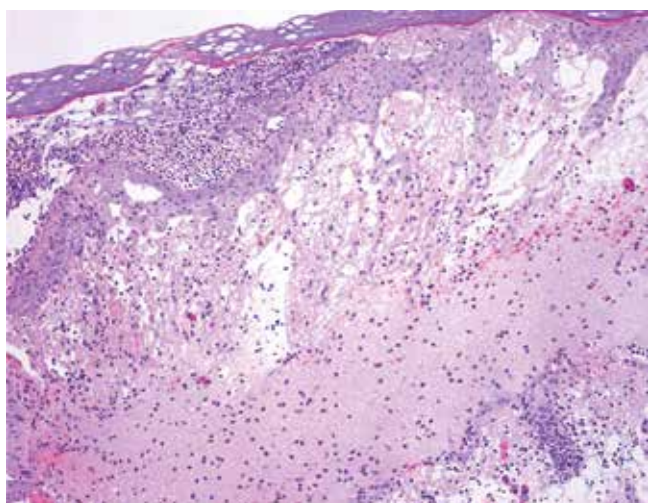


Fig 2 - Histology of a biopsy specimen obtained from the left hand: intraepidermal spongiotic bullae containing neutrophils, eosinophils and fibrin, subepidermal edema and perivascular polymorphic inflammatory infiltrate with eosinophils (hematoxylin-eosin stain).

normal: 12-36) and CH50 (333 UA, normal: 63-145), but the remaining exams, including complete blood count, liver and kidney function tests, anti-gliadin IgA antibody, anti-tissue transglutaminase IgA antibody, anti-basement membrane antibodies and circulating immune complexes were normal or negative. Based on the histological and analytical findings, the clinical diagnosis of bullous PU was confirmed.

DISCUSSION

PU was originally described in 1813 by Bateman¹. Some misnomers and confusion are frequently associated with this condition, and its name often varies with physician specialty. For most pediatricians this entity is best known as *prurigo strophulus* or *strophulus*, while for dermatologists the disease is also recognized as *papular urticaria* or *acute prurigo of childhood*. Others synonyms that can be found on the literature include: *prurigo simplex acuta infantum* (Brocq), *strophulus infantum*, *urticaria papulosa infantum*, *lichen simplex acutus* or *lichen urticatus*^{1,8}. A bullous, and sometimes extensive, type of PU exists, and the designation bullous prurigo or *bullous papular urticaria* can be used in such cases⁶. Our patient fits this subtype of PU. Theoretically, as stated before, more severe reactions could be related

Caso Clínico

to wild insect bites, as it was the case of our patient, who referred a history of outdoor activity in the woods the day before the onset of the rash. As terminology used to describe insect bite reactions is confusing, some authors suggest the term *insect bite-induced hypersensitivity* to better describe the findings in this group of patients³.

Although PU mostly affects children between 2 and 7 years of age, the disease occasionally occurs in adolescents, young adults and adults¹⁻⁵, as observed in our case. According to Raza *et al.*⁹, children, adult males, non-locals and those belonging to urban/peri-urban areas are more vulnerable to PU in a particular region. Papules may occur on any part of the body but tend to be grouped in clusters on exposed areas, particularly the extensor surfaces of the extremities. They may appear to a lesser extent on the face and neck, trunk, thighs, and buttocks and generally spare the genital, perianal, and axillary regions¹⁻⁵. However, location depends on the arthropod involved. Factors such as prolonged permanence outside, sweating, intense odors, increased body temperature and locomotion seem to increase susceptibility to bite¹. It should be noted, however, that a single bite can produce several lesions over the body¹. Most lesions persist for 2 to 10 days and, after resolution, may result in temporary post-inflammatory erythema or hyperpigmentation¹⁻³. If exposure to the parasite continues, the attacks may persist for an average of 3 to 4 years, perennially or recurring seasonally; occasionally they may persist into adolescence or adulthood¹. However, with repeated exposure to inciting antigen, immune tolerance to saliva proteins develops and spontaneous desensitization usually takes place, and the patient "outgrows" the condition^{1,3,4}.

For more experienced physicians the diagnosis of PU is not difficult, but it may represent a clinical challenge, particularly for those who are not familiarized with the condition or in severe cases simulating some of the more serious bullous skin diseases. Diagnosis is based on clinical appearance and, in some cases, on the identification of the putative insect¹⁻³. The diagnosis of PU is sometimes questioned by physicians when there is no history of a pet in the patient's home. It should be noted, however, that a remote history of pet exposure, for example in a recent visit to a relative's house, is enough for a disease outbreak. Consequently, lack of pet at patient's home should not exclude the diagnosis of PU. Outdoor playing, camping, inhabiting a shelter or a history of recent hotel visit, should also be considered in the patient's history, due to the associated risk of

exposure to mosquitoes or bedbugs³. Clinical diagnosis may be aided by using the mnemonic "SCRATCH," proposed by Hernandez and Cohen³, which is described in Table 1. Ancillary studies are usually unnecessary, and these were only performed in our patient because she was stressed about an autoimmune disorder, suggested by internet search. However, skin biopsy may be useful both in confirming the diagnosis and in persuading the patients or parents regarding the nature of the condition². Histologic features of typical PU can be classified into 4 variants: lymphocytic, eosinophilic, neutrophilic, and mixed cellular. Common findings encompass: localized perivascular infiltrate with lymphocytes, histiocytes, eosinophils and mast cells in the upper dermis; variable edema between collagen fibers; a light scattering of eosinophils and mast cells away from vessels in the upper and mid dermis; and spongiosis with exocytosis and vesicle formation in the epidermis, overlying the most marked and superficial perivascular infiltrate^{10,11}. Increased serum IgE levels (as observed in our patient) and eosinophilia may be present, even in non-atopic patients.

Table 1 - The SCRATCH principles

S	Symmetric distribution (scalp, neck, face, torso, extremities)
C	Crops/clusters of different coloration (erythema, hypo-/hyperpigmentation)
R	Rover not required: pets are not necessary criteria for diagnosis
A	Age specific (usually occurring between 2 and 10 years of age)
T	Target lesions and time (may take weeks to years to resolve)
C	Confused pediatrician/parent: "We don't have fleas!"
H	Household with single family member affected

Since the histology of PU is not specific and the clinical features may be shared with other conditions, the differential diagnosis of this entity is broad and includes: varicella (chickenpox) in its early stages, scabies, "true" urticaria, papular forms of atopic dermatitis, allergic contact dermatitis, drug-induced reaction, id reaction, miliaria rubra, papulovesicular polymorphous light eruption, papular acrodermatitis of childhood (Gianotti Crosti syndrome), pityriasis lichenoides et varioliformis acuta (PLEVA), lymphomatoid

papulosis, urticaria pigmentosa, the pruritic papular eruption of human immunodeficiency virus disease, papulonecrotic tuberculid, delusions of parasitosis, and neurotic excoriations^{1-4,10,12,13}. Although unlikely in our patient, autoimmune blistering diseases such as linear IgA bullous dermatosis, herpetiformis dermatitis and bullous pemphigoides could also be thought. Based on patient's age, absence of gastrointestinal symptoms, normal autoimmune blood tests and direct immunofluorescence of biopsy specimen, and histologic findings, these hypotheses were ruled out.

The most effective treatment for PU is identification and removal of its cause. In some cases, this may be difficult if not impossible, and patients should be treated symptomatically while the source of the rash is investigated⁴. Topical steroids and systemic antihistamines, as well as topical antipruritic preparations containing menthol, camphor or pramoxine are recommended for control of pruritus¹⁻⁴. In case of secondary infection, topical or oral antibiotics are required. Preventive measures should be implemented, including wearing protective clothing for outdoor play with careful use of insect repellents, disinfecting all pets and fumigating the home, laundering bedding and mattress pads every 2 to 4 weeks and, in case of failure, consider professional application of pesticide treatments to assure removal of allergens¹⁻⁴. Finally, patients and parents should be informed about the frustrating, persistent, recurrent nature of PU, emphasizing on patience and understanding of the natural history of the disease, in order to prevent multiple consultations, and expensive, unnecessary, invasive and/or painful investigative studies^{2,3}. Additionally, the common belief of the relationship between PU and food allergies should be demystified⁷. The abovementioned statements may be summarized as the 3 "P's" of PU management: Prevention, Pruritus control and Patience³.

In conclusion, the present case of PU is unusual for its severity (development of large tense bullae), extent (upper/lower limbs and lumbar area), and age of onset. Areas of future investigations might include flea-antigen patch testing to help in the diagnosis of PU³, and induced specific desensitization to insect bites¹⁴. The last could be, theoretically, an effective means of prevention of this condition; however clinical trials have not yet proved its efficacy¹⁴.

REFERENCES

1. Stibich AS, Schwartz RA. Papular urticaria. *Cutis*. 2001;68:89-91.
2. Infestations, Bites, and Stings. In: Paller AS, Mancini AJ, editors. *Hurwitz Clinical Pediatric Dermatology: A Textbook of Skin Disorders of Childhood and Adolescence*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011:p.416-35.
3. Hernandez RG, Cohen BA. Insect bite-induced hypersensitivity and the SCRATCH principles: a new approach to papular urticaria. *Pediatrics*. 2006;118:e189-96.
4. Steen CJ, Carbonaro PA, Schwartz RA. Arthropods in dermatology. *J Am Acad Dermatol*. 2004;50:819-42.
5. Howard R, Frieden IJ. Papular urticaria in children. *Pediatr Dermatol*. 1996;13:246-9.
6. Dilaimy M. Bullous papular urticaria. *Cutis*. 1978;21:666-8.
7. Oakley A. Insect bites & stings. Wellington: DermNet NZ; 2009. [Accessed May 7, 2012] Available at: <http://dermnetnz.org/doctors/arthropods/insect-bites.html>.
8. Prurigo, Acute of Childhood. DermIS - Dermatology Information System. [Accessed April 23, 2012].
9. Available at: <http://www.dermis.net/dermisroot/en/33727/diagnose.htm>. Raza N, Lodhi MS, Ahmed S, Dar NR, Ali L. Clinical study of papular urticaria. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2008;18:147-50.
10. Jordaan HF, Schneider JW. Papular urticaria: a histopathologic study of 30 patients. *Am J Dermatopathol*. 1997;19:119-26.
11. Elder D, Elentis R, Johnson B, et al. Parasitic infestations of the skin. In: Elder D, Elentis R, Jaworsky C, et al, eds. *Lever's Histopathology of the Skin*. 8th ed. Philadelphia, Pa: JB Lippincott; 1997:p559-68.
12. Baleviciene G, Maciuleviciene R, Schwartz RA. Papular acrodermatitis of childhood: the Gianotti-Crosti syndrome. *Cutis*. 2001;67:291-4.
13. Hood AF, Mark EF. Histopathologic diagnosis of pityriasis lichenoides et varioliformis acuta and its clinical correlation. *Arch Dermatol*. 1982;118:478-82.
14. Giraldi S, Ruiz-Maldonado R, Tamayo L, Sosa-de-Martínez C. Oral desensitization in papular urticaria in children. *Trop Doct*. 2002;32:142-5.

LA ROCHE-POSAY

LABORATOIRE DERMATOLOGIQUE

LIPIKAR BAUME AP

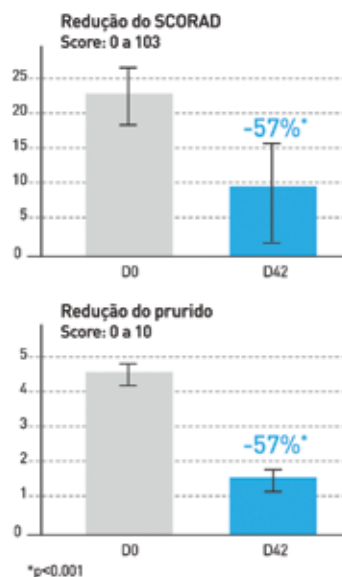
Com água termal de La Roche-Posay

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



SEM PERFUME / SEM PARABENOS

Redução significativa do SCORAD e prurido



Alta concentração de ingredientes activos

- NIACINAMIDA
- MANTEIGA DE CAREI
- GLICERINA
- ÓLEO DE CÂNOLA

Elevada Tolerância

Textura de rápida absorção para uma melhoria da adesão

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

Fórmula O/A
Não oleosa, não colante



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

La Roche-Posay. A Exigência Dermatológica.

ASHY DERMATOSIS - TRATAMENTO COM CLOFAZIMINA

Teresa Pinto-Almeida¹, Mónica Caetano², Rosário Alves², Manuela Selores³

¹Interna de Dermatovenereologia/Resident, Dermatology and Venereology, Serviço de Dermatologia, Centro Hospitalar do Porto, Hospital Santo António, Porto, Portugal

²Assistente Hospitalar de Dermatovenereologia/Consultant Dermatology and Venereology, Serviço de Dermatologia, Centro Hospitalar do Porto, Hospital Santo António, Porto, Portugal

³Chefe de Serviço, Directora do Serviço de Dermatologia/Head of Dermatology and Venereology Department, Centro Hospitalar do Porto, Hospital Santo António, Porto, Portugal

RESUMO – A Ashy dermatosis, ou *erythema dyschromicum perstans*, é uma dermatose rara de etiologia desconhecida. Os autores descrevem o caso de um homem de 46 anos saudável, com história de lesões cutâneas cinzentas assintomáticas no tronco com 1 ano de evolução. A constelação dos achados clínicos, histológicos e laboratoriais permitiu efectuar o diagnóstico de Ashy dermatosis. O doente iniciou tratamento com clofazimina oral, verificando-se resolução completa do quadro clínico e mantendo-se sem lesões cutâneas ao fim de 6 meses de vigilância. Estão descritas inúmeras opções terapêuticas para a Ashy dermatosis, no entanto nenhuma eficaz de forma consistente. O tratamento com clofazimina tem sido defendido devido ao seu efeito cosmético e a uma possível acção anti-inflamatória e imunomoduladora. Este caso documenta a eficácia terapêutica da clofazimina num doente com Ashy dermatosis.

PALAVRAS-CHAVE – Alterações da pigmentação; Clofazimina; Eritema; Doenças da pele.

ASHY DERMATOSIS - TREATMENT WITH CLOFAZIMINE

ABSTRACT – Ashy dermatosis, or *erythema dyschromicum perstans*, is a rare dermatosis of unknown etiology. The authors report the case of a 46-year-old healthy man that presented with a 1-year history of asymptomatic gray macules on the trunk. The constellation of clinical features, laboratory studies and histopathology allowed the diagnosis of Ashy dermatosis. Treatment with oral clofazimine was started, with complete resolution of the cutaneous lesions and without relapses after 6 months of follow-up. Therapeutic options for Ashy dermatosis are numerous, but none with consistent efficacy. Treatment with clofazimine has been attempted not only for its cosmetic effect, producing a uniform colouring of the skin that masks the pigmented areas, but also because its beneficial effect may be mediated by anti-inflammatory and immunomodulatory actions. This report supports the therapeutic efficacy of clofazimine in a patient with Ashy dermatosis.

KEY-WORDS – Clofazimine; Erythema; Pigmentation disorders; 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.

Recebido/Received – Junho/June 2012; Aceite/Accepted – Julho/July 2012

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

Caso Clínico

Correspondência:

Dr.ª Teresa Pinto-Almeida
Edifício das Consultas Externas
Hospital de Santo António, Ex-CICAP
Rua D. Manuel II, s/n
4099-001, Porto
Tel.: +351 917802044
E-mail: teresap.almeida@hotmail.com

INTRODUÇÃO

A *Ashy dermatosis*, ou *erythema dyschromicum persans*, é uma dermatose rara caracterizada por máculas e placas cinzentas distribuídas de forma simétrica no tronco e extremidades. A sua etiologia permanece desconhecida.

CASO CLÍNICO

Homem de 46 anos, saudável e sem medicação habitual, com história de lesões cutâneas assintomáticas no tronco, com aparecimento progressivo ao longo do último ano. O doente negava ingestão de fármacos ou doenças infecciosas previamente ao aparecimento das lesões. Ao exame objectivo, observavam-se máculas ovais cinzentas brilhantes de limites mal definidos, algumas com bordo eritematoso activo, com 3-10cm de maior eixo, distribuídas de forma dimétrica no tronco (Figs.1 e 2). Não havia adenopatias palpáveis ou outras alterações ao exame objectivo. Foi efectuada biopsia cutânea e o exame histológico mostrou um infiltrado inflamatório perivascular na derme, de predomínio linfocítico, com muitos melanófagos na derme papilar com incontinência de pigmento e degenerescência vacuolar das células basais (Fig. 3). Foram realizados hemograma, bioquímica, sedimento urinário e serologias (incluindo sífilis, hepatite C, hepatite B e HIV), todos sem alterações. Os testes epicutâneos com a série *standard* do Grupo Português para o Estudo das Dermites de Contacto foram negativos. A combinação dos achados clínicos, histológicos e laboratoriais permitiu efectuar o diagnóstico de *Ashy dermatosis*. O doente iniciou tratamento com clofazimina PO 100mg qd, mantido durante 3 meses, com posterior redução para 100mg em dias alternados durante mais 3 meses. Verificou-se clareamento progressivo das lesões até resolução completa do quadro clínico e o doente permanece sem lesões cutâneas ao fim de 6 meses de vigilância (Fig. 4).

DISCUSSÃO

A *Ashy dermatosis* foi descrita em 1957, sendo na altura denominada de *dermatosis cenicienta*¹. A sua etiologia permanece desconhecida, havendo, no entanto, relatos de casos isolados associados a



Fig. 1 - Características clínicas das lesões cutâneas no dorso, constituídas por máculas cinzentas brilhantes de limites mal definidos.

Caso Clínico



Fig 2 - Lesões cutâneas na face lateral do tronco, evidenciando a sua distribuição simétrica.

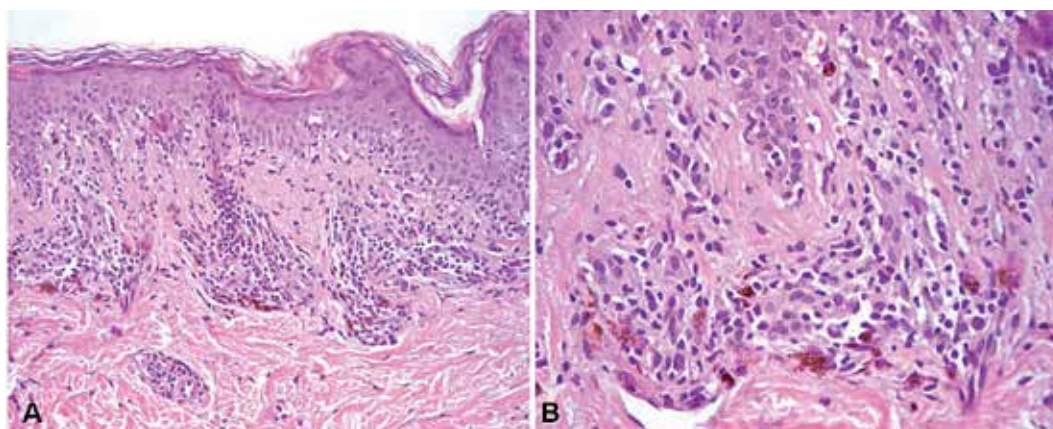


Fig 3 - Exame histopatológico de uma lesão cutânea. A. Infiltrado inflamatório perivascular na derme, com muitos melanóforos na derme papilar com incontinência de pigmento e degenerescência vacuolar das células basais (H&E, ampliação 20x). B. Em maior ampliação, vê-se em pormenor o infiltrado inflamatório de predomínio linfocítico, os melanóforos e o pigmento (H&E, ampliação 40x).

infecções (HIV, *Trichuris trichiura*), fármacos (etambutol, penicilina, benzodiazepinas), ingestão de toxinas (nitrito de amónio, meios de contraste imagiológicos, cobalto, pesticidas, fungicidas) e endocrinopatias (patologia tiroideia)²⁻⁴. Clinicamente, caracteriza-se pelo desenvolvimento progressivo e simétrico de máculas cinzentas assintomáticas localizadas preferencialmente no tronco e nos membros²⁻⁴. Numa fase inicial, as lesões podem ter um bordo eritematoso activo que, em fases mais tardias se torna mal definido²⁻⁴. Os fotótipos mais altos são mais frequentemente atingidos²⁻⁵. O exame

histológico não é patognomónico, caracterizando-se pela presença de um infiltrado inflamatório linfocítico perivascular na derme, muitos melanóforos na derme papilar com incontinência de pigmento e degenerescência vacuolar das células basais^{6,7}. O diagnóstico diferencial faz-se principalmente com o líquen plano pigmentoso, reacções liquenóides a fármacos, eritema pigmentado fixo, pigmentação macular eruptiva idiópática, urticária pigmentosa e hiperpigmentação pós-inflamatória. Uma história clínica detalhada, aliada aos exames laboratoriais e histológico, permitem a

Caso Clínico



Fig. 4 - Resolução completa das lesões cutâneas após tratamento com clofazimina.

exclusão destas entidades. No que refere ao tratamento, não existe nenhum fármaco eficaz de forma consistente nem estudos controlados prospectivos randomizados para orientação terapêutica, apenas séries de casos ou relatos isolados. Vários fármacos têm sido utilizados, nomeadamente dapsona, corticoides tópicos e orais, isoniazida, griseofulvina, anti-histamínicos, cloroquina e queratolíticos, todos com taxas de eficácia e recidiva variáveis²⁻⁷. A fototerapia com UVB de banda estreita tem sido também descrita, com resultados variáveis². A clofazimina tem sido utilizada com taxas de sucesso de 66-87%². A sua eficácia poderá ser explicada pelo seu efeito cosmético, produzindo uma coloração

homogênea da pele que mascara as lesões^{2-4,8}. Além disso, o seu efeito benéfico poderá ser devido a uma ação anti-inflamatória e imunomoduladora, uma vez que estudos recentes defendem que uma alteração na imunidade mediada por células poderá ter um papel na etiologia desta entidade^{3,4,8}. Este caso atesta a eficácia terapêutica da clofazimina no tratamento da Ashy dermatosis.

REFERÊNCIAS

1. Ramirez CO. Los cenicientos: problema clinica. In: Memoria del Primer Congreso Centroamericano de Dermatologica, December 5-8, San Salvador, El Salvador, 1957:122-30.
2. Tlougan BE, Gonzalez ME, Mandal RV, Kundu RV, Skopicki DL. Erythema dyschromicum perstans. Dermatol Online J. 2010;16(11):17.
3. Schwartz RA. Erythema dyschromicum perstans: the continuing enigma of Cinderella or ashy dermatosis. Int J Dermatol. 2004;43:230-2.
4. Bahadır S, Çobanoğlu U, Çimsit G, Yaylı S, Alpay K. Erythema dyschromicum perstans: response to dapsona therapy. Int J Dermatol. 2004;43:220-2.
5. Fernandez-Flores A, Montero MG. Ashy dermatosis or "Tyndall-effect" dermatosis. Dermatol Online J. 2006;12(4):14.
6. Vásquez-Ochoa LA, Isaza-Guzmán DM, Orozco-Mora B, Restrepo-Molina R, Trujillo-Perez J, Tapia FJ. Immunopathologic study of erythema dyschromicum perstans (ashy dermatosis). Int J Dermatol. 2006;45:937-41.
7. Zaynoun S, Rubeiz N, Kibbi AG. Ashy dermatosis – a critical review of the literature and a proposed simplified clinical classification. Int J Dermatol. 2008;47:542-4.
8. Piquero-Martín J, Pérez-Alfonso R, Abrusci V, Bri-ceño L, Gross A, Mosca W, et al. Clinical trial with clofazimine for treating erythema dyschromicum perstans. Evaluation of cell-mediated Immunity. Int J Dermatol. 1989;28(3):198-200.

DERMOSCOPIA DO LINFANGIOMA CIRCUNSCRITO NEVIFORME

Victoria Guiote Domínguez
Serviço Dermatologia do Hospital Santo André, Leiria-Pombal, Portugal

RESUMO – O linfangioma circunscrito neviforme (LCN) é uma malformação linfática clinicamente caracterizada pela presença de múltiplas vesículas de conteúdo claro e/ou serohemático, agrupadas num “padrão herpetiforme” típico. Ocasionalmente, o LCN pode afetar a hipoderme, o músculo e/ou outros órgãos, o que dificulta enormemente a sua abordagem terapêutica. Apresentamos o caso clínico de um doente de 17 anos com LCN, encaminhado para à consulta de Dermatologia a fim de avaliar a adequação a terapêutica apropriada. Descreve-se o padrão dermatoscópico do LCN e os seus principais diagnósticos diferenciais.

PALAVRAS-CHAVE – Linfangioma; Dermoscopia; Neoplasias da pele; Nevus.

DERMOSCOPY OF LYMPHANGIOMA CIRCUMSCRIPTUM NEVIFORME - A CASE REPORT

ABSTRACT – The Circumscriptum Neviform-like Lymphangioma(CNL) is a lymphatic malformation clinically characterized by the presence of multiple vesicles of a clear or a serum/hematic content, grouped in a typical “herpetiform-like pattern”. Occasionally, the CNL may affect the hypoderm, muscle and/or other organs, which may turn particularly difficult its therapeutics. We present a clinical case of a 17 year old patient with CNL referred to the Dermatology Department in order to be done a clinical evaluation, namely if the medication was the appropriate one. In this article we describe the dermatoscopic pattern of the CNL as well as the main differential diagnosis.

KEY-WORDS – Skin neoplasms; Lymphangioma, dermatoscopy; Nevus.

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 – Maio/May 2012; Aceite/Accepted – Junho/June 2012

Correspondência:

Dr.^a Victoria Guiote
Serviço de Dermatologia
Hospital Santo André
Rua das Olhalvas- Pousos
2410-197, Leiria
Tel: + 351 244817000
E-mail: viviguiote@gmail.com

Caso Clínico

INTRODUÇÃO

O linfangioma circunscrito neviforme (LCN) é uma malformação linfática, pouco frequente, que corresponde a um hamartoma e que ocorre nos primeiros anos da infância.

Caracteriza-se tipicamente por múltiplas vesículas de conteúdo claro e/ou serohemático, agrupadas num "padrão herpetiforme"¹. Pode afetar a hipoderme, o músculo e/ou outros órgãos.

A sua etiologia parece estar relacionada com um aumento da pressão a nível dos vasos linfáticos da pele conectados a cisternas localizadas na hipoderme (hipótese de *Whimster*)². Tais características fazem do LCN uma malformação com uma abordagem terapêutica difícil.

CASO CLÍNICO

Doente de 17 anos do sexo masculino referenciado à consulta de dermatologia para avaliação de uma lesão cutânea presente desde o nascimento, localizada na região lombar direita, de grandes dimensões e que desejava excisar.

Cerca de três anos antes, a lesão havia sido excisada parcialmente, tendo ocorrido recidiva local do total das áreas excisadas nos meses seguintes.

O exame objectivo revelou a presença de múltiplas vesículas, milimétricas, de conteúdo serohemático agrupadas segundo uma distribuição herpetiforme, sobre uma base eritematosa (Fig. 1).



Fig. 1 - Múltiplas vesículas, de conteúdo serohemático agrupadas com distribuição herpetiforme, em base eritematosa.

A dermatoscopia mostrou múltiplas lacunas, algumas translúcidas e outras de conteúdo serohemático, de diferentes tonalidades, separadas por septos esbranquiçados (Figs. 2,3 e 4). Os referidos achados eram compatíveis com o diagnóstico de LCN, que se confirmou igualmente por uma biopsia incisional da lesão.

Com o objetivo de avaliar com mais pormenor a possível extensão em profundidade da lesão, solicitou-se uma RMN da região lombar direita e da pélvis que mostrou uma massa retroperitoneal, de contornos mal definidos e irregulares com envolvimento do músculo ilíaco direito e com desvio anterior do músculo psoas

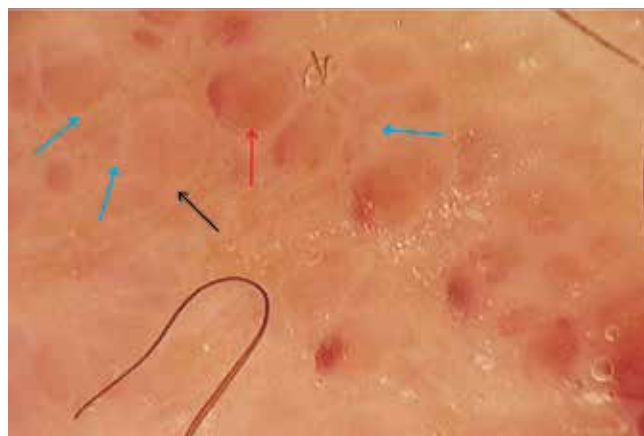


Fig. 2 - Dermoscopia: múltiplas lacunas, algumas translúcidas (seta preta) e outras de conteúdo serohemático (seta vermelha), separadas por septos esbranquiçados (setas azuis).



Fig. 3 - Dermoscopia: os mesmos aspectos de Fig.2.

Caso Clínico



Fig 4 - Dermatoscopia: lacunas de conteúdo hemático escuro (setas).

homolateral, compatível com a existência de componente profundo pelo que não foi realizada qualquer intervenção cirúrgica.

Perante este caso clínico foi adotada uma atitude expectante, sendo o doente mantido em seguimento, clínico e dermatoscópico, semestralmente.

DISCUSSÃO

O LCN é uma malformação linfática de incidência desconhecida. Embora possa já ser diagnosticada *in utero*, na maioria dos casos, o diagnóstico é efectuado entre os 2-3 anos de idade³. Deve-se a um erro durante a morfogénese dos vasos linfáticos.

A sua etiologia está associada a um aumento da pressão ao nível dos vasos linfáticos da pele, os quais se encontrariam conectados a cisternas localizadas na hipoderme (hipótese de *Whimster*)². Tal hipótese justificaria, a drenagem ocasional de um líquido seroso, que corresponde a linfa.

O LCN pode apresentar um componente profundo considerável, pelo que o seu tratamento pode tornar-se complicado, dada a elevada probabilidade de existir uma recidiva posterior, como no caso do nosso doente.

O diagnóstico de suspeita é clínico e deve ser confirmado pelo "gold standard" que continua a ser, sem dúvida, o exame histopatológico.

Contudo, a dermatoscopia representa uma ferramenta muito útil no diagnóstico desta patologia⁴, e caracteriza-se pela presença de múltiplas vesículas agrupadas, algumas translúcidas e outras com conteúdo serohemático, de diferentes tonalidades de vermelho, separadas por septos esbranquiçados.

Entre os diagnósticos dermatoscópicos diferenciais possíveis destacamos dois:

1. **Angioma** (Fig. 5): caracterizado pela presença de um padrão lacunar vermelho, de diferentes tons, que ocasionalmente pode apresentar uma área central de despigmentação branca cicatricial, histologicamente correspondente a fibrose. Tal característica é típica, por exemplo, dos hemangiomas senis fibrosados.



Fig 5 - Dermatoscopia de Angioma: padrão lacunar vermelho (seta vermelha), de diferentes tons, com área central de despigmentação branca cicatricial (setas azuis).

2. **Angioqueratoma** (Fig. 6): Apresenta lacunas mais escuras que o angioma e um véu esbranquiçado⁶⁻⁸.

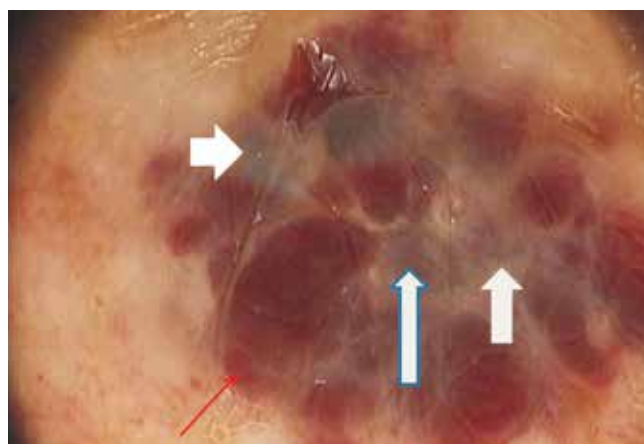


Fig 6 - Dermatoscopia de Angioqueratoma: lacunas mais escuras (seta fina vermelha) que o angioma e véu esbranquiçado (setas largas brancas).

Caso Clínico

No que diz respeito ao tratamento, várias opções têm sido propostas com resultados variáveis⁹⁻¹¹. A maioria dos autores é consensual quanto à necessidade de avaliar a extensão em profundidade do LCN antes de avançar para qualquer tratamento, considerando-se a RMN¹² a técnica imagiológica ideal.

No caso do nosso doente, a recidiva após uma intervenção prévia e a existência de uma massa retroperitoneal mal definida associada, condicionaram a adoção de uma atitude expectante, com controlo semestral e vigilância das possíveis complicações (linforragia, ulceração e infeção secundária)³.

Partilhamos este caso clínico de LCN, essencialmente, pelos aspetos interessantes dermatoscópicos que apresenta, e pela sua difícil abordagem terapêutica.

BIBLIOGRAFIA

1. Guiote MV, Moreno A, Vieira R, Tellechea O, Naranjo R, Figueiredo A. Linfangioma circunscrito neviforme. *Actas Dermosifiliogr.* 2006;97(7):477-8.
2. Martínez Menchón T, Mahiques Santos L, Febrer-Bosch I, Valcuende Caveró F, Fortea Baixauli JM. Lymphangioma circumscripsum: na example of Whimster`s hypotesis. *Pediatr Dermatol.* 2004;21:652-4.
3. Boon L, Vikkula M. Vascular Malformations. In: Wolff K, Johnson RA, editors. *Fitzpatrick`s Color Atlas And Synopsis Of Clinical Dermatology.* Berkshire: McGraw Hill; 2008.p. 1651-66.
4. Arpia N, Cassano N, Vena GA. Dermoscopic features of cutaneous lymphangioma circumscripsum. *Dermatol Surg.* 2006; 32(6): 852-4.
5. Wolf IH . Dermoscopic diagnostic of vascular lesions. *Clin Dermatol.* 2002;20:273-5.
6. Schiller PI, Itin PH. Angiokeratomas: an up date. *Dermatology.* 1996; 193:275-82.
7. Goldman L, Gibson SH, Richfield DF. Thrombotic angiokeratoma circumscripsum simulating melanoma. *Arch Dermatol.* 1981 ; 117:138-9.
8. Zaballos P, Daufí C, Puig S, Argenziano G, Moreno-Ramírez D, Cabo H, et al. Dermoscopy of solitary angiokeratoma: a morphological study . *Arch Dermatol.* 2007; 143:318-2.
9. Bikowski JB, Dumont AM. Lymphangioma circumscripsum: treatment with hypertonic saline sclerotherapy. *J Am Acad Dermatol.* 2005;53:442-4.
10. Huilgol SC, Neill S, Barlow RJ. CO2 laser therapy of vulval lymphangiectasia and lymphangioma circumscripsum. *Dermatol Surg.* 2002;28:575-7.
11. Browse NL, Whimster I, Stewart G, Helm CW, Wood JJ. Surgical management of lymphangioma circumscripsum. *Br J Surg.* 1996;73:585-8.
12. McAlvany JP, Jorizzo JL, Zanolli D, Auringer S, Pritchard E, Krowchuk DP, et al. Magnetic resonance imaging of lymphangioma circumscripsum. *Arch Dermatol.* 1993;129:194-7.

Tratamento tópico da Rosácea papulopustular e Acne ligeira a moderada na face



LPTIN.01.2012.0058



Finacea[®]
Ácido azelaico 15% gel

Nome do medicamento: Finacea, 150 mg/g, gel. Composição: 1 g de Finacea contém 150 mg (15%) de ácido azelaico. Forma farmacéutica: Gel. Indicações terapêuticas: Para o alívio da acne papulopustular (ligeira a moderada) da área facial. Para o tratamento tópico da rosácea papulopustular. Posologia e modo de administração: Aplicar nos áreas afetadas da pele, 2 x ao dia (de manhã e à noite), e esfregar suavemente. Aproximadamente 0,5 g (~2,5 cm) de gel e é suficiente para toda a área facial. Antes da aplicação, a pele deverá ser limpa cuidadosamente com água natural e seca. Não devem ser utilizados produtos ou cosméticos irritantes, e as mãos devem ser lavadas depois de aplicar o gel. Em caso de irritação da pele, a quantidade de gel por aplicação deverá ser diminuída ou a frequência de utilização de Finacea reduzida para 1 x dia, até a irritação cessar. Se necessário, o tratamento deverá ser interrompido temporariamente durante alguns dias. É importante utilizar Finacea continuamente ao longo de todo o período de tratamento. Como em geral, uma melhora evidente torna-se visível após 4 semanas. Para se obterem resultados ótimos, Finacea pode ser utilizada durante várias meses de acordo com a resposta clínica. No caso de não haver melhora após 7 dias de utilização ou no caso de agravamento da acne, Finacea deverá ser descontinuada e deverão ser consideradas outras opções terapêuticas. Posologia (em geral): uma melhora evidente torna-se visível após 4 semanas. Para se obterem resultados ótimos, Finacea pode ser utilizada durante vários meses de acordo com a resposta clínica. No caso de não haver melhora após 7 meses de utilização ou no caso de agravamento da rosácea, Finacea deverá ser descontinuada e deverão ser consideradas outras opções terapêuticas. População pediátrica: acne vulgaris (o tratamento do desajuste do eixo hipotálamo-hipofisário-administração de Finacea a adolescentes com idade de 12-18 anos). A segurança e eficácia de Finacea em crianças com menos de 12 anos de idade não foram estabelecidas. Rosácea papulopustular (a segurança e eficácia de Finacea para o tratamento da rosácea papulopustular em crianças com menos de 18 anos de idade não foram estabelecidas). Contraindicações: Hipersensibilidade. Adversões: Acne para uso interno. Contém ácido bórico (geralmente irritante para a pele, olhos e membranas mucosas) e propilenolol (pode causar irritação cutânea). Cuidado para evitar o contato com os olhos, boca e outras membranas mucosas, e as doentes devem ser instruídos desta forma. Se existir contacto acidental, lavar com elevadas quantidades de água. De a limitação dos olhos pensar, o doente deverá consultar um médico. As mãos devem ser lavadas depois de cada aplicação de Finacea. É aconselhável evitar desencadentes alérgicos, irritantes e esfoliantes quando se utiliza Finacea para o tratamento da rosácea papulopustular. Efeitos indesejáveis: Acneis secundários adversos relacionados com o tratamento cutâneo foram relatados em estudos clínicos. Na maioria dos casos, os sintomas foram ligeiros ou moderados, e a frequência de sintomas irritativa diminuiu gradualmente com o decorrer do tratamento. Em estudos clínicos, os efeitos secundários observados mais frequentemente incluíam prurido/ardor no local de aplicação. No caso: Ardores/Picorão no local de aplicação. Permeabilidade: Estudos clínicos no local de aplicação. Efeitos indesejáveis: Estudos clínicos em adolescentes de 12-18 anos de idade (em 4 estudos clínicos de fase II e III), envolvendo adolescentes de 12-17 anos de idade, a incidência global de acontecimentos adversos para Finacea foi similar para o grupo com idade de 12-17 anos, com idade > 18 anos e para toda a população do doente. Esta similitude também ocorreu no grupo com idade de 12-30 anos). Data de revisão do texto: 10/2010. Medicamento Sujeito a Receita Médica. Não compartilhado. Para mais informações deverá contactar o titular do autorização de produção no mercado.



Tratamento tópico da Rosácea papulopustular e Acne ligeira a moderada na face



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

LPTN.01.2012.0058

Nome do medicamento: Finacea, 150 mg/g, gel. Composição: 1 g de Finacea contém 150 mg (15%) de ácido azelaico. Forma farmacéutica: Gel. Indicações terapêuticas: Para o tratamento tópico da rosácea papulopustular (rosácea) e modo de administração: Apenas para uso cutâneo. Aplicar nas áreas afetadas da pele, 2 x ao dia (de manhã e à noite), e esfregar suavemente. Aproximadamente 0,5 g - 2,5 cm de gel é suficiente para toda a área facial. Após a aplicação, a pele deverá ser limpa cuidadosamente com água fresca e seca. Não devem ser utilizadas roupas ou coberturas ocultas, e as mãos devem ser lavadas depois de aplicar o gel. Em caso de irritação da pele, a quantidade de gel por aplicação deverá ser diminuída ou a frequência de utilização de Finacea reduzida para 1 x dia, até a irritação cessar. Se necessário, o tratamento deverá ser interrompido temporariamente durante alguns dias. É importante utilizar Finacea continuamente ao longo de todo o período de tratamento. Ação em geral: uma melhora evidente torna-se visível após 4 semanas. Para se obterem resultados ótimos, Finacea pode ser utilizada durante vários meses de acordo com a resposta clínica. No caso de não haver melhora após 1 mês de utilização ou no caso de agravamento de acne, Finacea deverá ser descontinuado e deverão ser consideradas outras opções terapêuticas. Rosácea (em geral, uma melhora evidente torna-se visível após 4 semanas). Para se obterem resultados ótimos, Finacea pode ser utilizado durante vários meses de acordo com a resposta clínica. No caso de não haver melhora após 2 meses de utilização ou no caso de agravamento da rosácea, Finacea deverá ser descontinuado e deverão ser consideradas outras opções terapêuticas. População pediátrica: não se recomenda o uso de Finacea em crianças com idade de 12-18 anos. A segurança e eficácia de Finacea em crianças com menos de 12 anos de idade não foram estabelecidas. Rosácea papulopustular (a segurança e eficácia de Finacea para o tratamento da rosácea papulopustular em crianças com menos de 18 anos de idade não foram estabelecidas). Contra-indicações: Hipersensibilidade. Adversidades: Apenas para uso externo. Contém ácido benzóico (geralmente irritante para a pele, olhos e membranas mucosas) e propilenolol (pode causar irritação cutânea). Cuidado para evitar o contato com os olhos, boca e outras membranas mucosas, e os dentes devem ser protegidos desta forma. Se existe contato acidental, lavar com elevadas quantidades de água. Se a irritação dos olhos persistir, o doente deverá consultar um médico. As mãos devem ser lavadas depois de cada aplicação de Finacea. É aconselhável evitar cremes hidratantes, álcool, brônquias e adstringentes, óleos e agentes esfoliantes quando se utiliza Finacea para o tratamento da rosácea papulopustular. Efeitos indesejáveis: Acneis acutiformes adversos relacionados com o tratamento cutâneo fazem referência em estudos clínicos. Na grande maioria dos casos, os acneis foram ligeiros ou moderados, e a frequência de sintomas diminuiu gradualmente com o decorrer do tratamento. Em estudos clínicos, os efeitos adversos observados mais frequentemente incluíram prurido/ardor no local de aplicação. No acne: Ardores/Prurido no local de aplicação. Prurido/Ardores/Erupção cutânea no local de aplicação. Na rosácea: Ardores/Prurido no local de aplicação; Edema/Parestesia/Erupção cutânea no local de aplicação. População pediátrica: tratamento de rosácea vulgar em adolescentes de 12-18 anos de idade com 4 efeitos clínicos de fase II e III, envolvendo adolescentes de 12-17 anos de idade, a incidência global de acontecimentos adversos para Finacea foi similar para os grupos com idade de 12-17 anos, com idade de 2-11 anos e para toda a população de doentes. Esta similaridade também aplicou-se ao grupo com idade de 12-20 anos. Data de revisão do texto: 12/2016. Medicamento Sujeito à Receita Médica. Não compartilhado. Para mais informações deverá contactar o titular da autorização de introdução no mercado.



DOENÇA DE BOWEN PIGMENTADA - UMA APRESENTAÇÃO INCOMUM

Maria Victória Pinto Quaresma Santos¹, Fred Bernardes Filho², Felipe Nazareth³, Fabrício Lamy⁴, Felipe Ladeira de Oliveira⁵, Thais Schiavo de Moraes⁶, Fernanda Helena Craide⁷, Letycia Lopes Chagas Nogueira⁸, Carlos Gustavo Carneiro de Castro⁹

¹Médica Pós-Graduada/Consultant Dermatology, do Serviço de Dermatologia da Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro, Brasil

²Médico Pós-Graduando/Consultant Dermatology, do Serviço de Dermatologia da Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro, Brasil

³Médico Pós-Graduando/Consultant Dermatology, do Serviço de Dermatologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro, Brasil

⁴Professor Auxiliar de Dermatologia/Associated Professor of Dermatology, do Instituto de Pós-Graduação Médica Carlos Chagas, Coordenador Médico dos Ambulatórios do Serviço de Dermatologia da Policlínica Geral do Rio de Janeiro, Brasil

^{5,6,7,8}Estagiário/Resident Dermatology, do Instituto de Dermatologia Professor Rubem David Azulay – Rio de Janeiro, Brasil

⁹Especialista em Dermatologia/Consultant Dermatology, pela Sociedade Brasileira de Dermatologia e pela AMB

RESUMO – A doença de Bowen consiste em um carcinoma de células escamosas *in situ* sendo a forma pigmentada da doença uma apresentação incomum. Os autores descrevem um caso de doença de Bowen Pigmentada em um paciente do sexo masculino, 56 anos, com lesão em placa hipercrômica e assintomática na superfície anterior da coxa direita há 10 anos. O exame histopatológico evidenciou queratinócitos atípicos em toda extensão da epiderme com perda de polaridade, pigmentação melânica na camada basal e infiltrado linfocitário liquenóide. Foi realizada excisão completa da lesão com margem ampla não havendo recidiva. Apesar de relativamente rara, a doença de Bowen variante pigmentada deve ser sempre lembrada e incluída no diagnóstico diferencial do melanoma, assim como outras lesões pigmentadas.

PALAVRAS-CHAVE – Doença de Bowen; Pigmentação; Exposição solar.

PIGMENTED BOWEN'S DISEASE - AN UNUSUAL PRESENTATION

ABSTRACT – Bowen's disease consists of a squamous cell carcinoma *in situ* and the pigmented form of the disease is an unusual presentation. The authors describe a case of pigmented Bowen's disease in a male patient, 56 years, with an asymptomatic hyperpigmented plaque on the anterior surface of the right thigh for 10 years. Histopathological examination showed atypical keratinocytes on the entire epidermis with loss of polarity, melanin pigmentation in the basal layer and lichenoid lymphocytic infiltrate. A complete excision of the lesion with wide margins was made with no recurrence. Although relatively rare, pigmented Bowen's disease should always be remembered and included in the differential diagnosis of melanoma and other pigmented lesions.

KEY-WORDS – Bowen's Disease; Skin pigmentation; Sunlight.

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 – Junho/June 2012; Aceite/Accepted – Julho/July 2012

Caso Clínico

Correspondência:

Dr.^a Maria Victória Pinto Quaresma Santos
Rua Francisco Otaviano, 240/204
CEP:22080-045
IPANEMA- Rio de Janeiro-RJ(Brasil)
E-mail: mavi@mavictoria.com.br

INTRODUÇÃO

Inicialmente descrita em 1912¹, a doença de Bowen (DB), é definida como carcinoma intra-epidérmico de células escamosas, ou seja, representa um carcinoma *in situ*. Alguns estudos citam risco de progressão para carcinoma invasivo²⁻⁴ em cerca de 3-5 % dos casos de DB⁵, demonstrando a prioridade do diagnóstico precoce. Acerca da gênese da DB observa-se que o fototipo exerce influência no processo, já que a doença afeta com maior frequência, pacientes caucasianos⁶.

São descritas algumas variantes da DB, dentre elas sua forma pigmentar, a qual constitui uma apresentação incomum^{3,7}; ocorrendo em 1.7% dos casos de DB³ e tendo como áreas especialmente susceptíveis as regiões intertriginosas, flexurais e perianal⁸. Clinicamente, a DB pigmentada caracteriza-se por placa eritematosa de limites bem definidos e superfície escamosa ou crostosa, possuindo crescimento lento⁴. Deve-se ressaltar ainda a relevância dos inúmeros fatores etiológicos relacionados ao desenvolvimento da doença (inclusive da forma pigmentar) dentre os quais se destacam principalmente: exposição crônica à radiação ultravioleta e exposição crônica ao arsênico^{3,9}. A correlação entre os caracteres clínicos e história relatada pelo paciente geralmente constituem a base para a conduta diagnóstica, sendo a confirmação histopatológica necessária nos casos de dúvida quanto ao diagnóstico ou diante de suspeita de malignidade invasiva⁸. Quanto à escolha terapêutica, recomenda-se avaliar idade do paciente, número e tamanho de lesões e local afetado, devido à grande variedade de opções.

Desta forma, o objetivo do presente relato baseia-se na apresentação pigmentada da DB, sendo esta forma pouco usual e de discreta raridade; assim como na exclusão precisa e rápida de um diagnóstico diferencial em potencial diante de lesões hiperpigmentadas solitárias, principalmente em países tropicais, o melanoma superficial.

CASO CLÍNICO

Paciente do sexo masculino, 56 anos, caucasiano, professor, residente no Rio de Janeiro – Brasil, procurou atendimento ambulatorial por apresentar, há 10 anos, lesão em placa assintomática na superfície anterior da coxa direita (Fig. 1). Relata que a lesão atual iniciou como uma pápula de crescimento lento e progressivo. Nega antecedentes familiares indicativos de neoplasia em sítio cutâneo ou em qualquer outro órgão. Paciente ainda reportou exposição solar freqüente devido ao hábito de ir à praia desde a juventude. Nega também exposição crônica ao arsênico e uso de medicamentos imunossupressores. Não apresenta história prévia de neoplasias cutâneas malignas.



Fig. 1 - Lesão em placa hipercrômica na superfície anterior da coxa direita.

Ao exame dermatológico, evidenciou-se lesão em placa hipercrômica, descamativa, com bordas bem delimitadas e contornos irregulares (Fig. 2). Com o objetivo de esclarecer o diagnóstico realizou-se biópsia

Caso Clínico



Fig 2 - Lesão em placa hipercrômica, descamativa, com bordas bem delimitadas e contornos irregulares.

incisional e exame histopatológico mostrou queratinócitos atípicos em toda extensão da epiderme com perda de polaridade, pigmentação melânica na camada basal e infiltrado linfocitário liquenóide (Fig. 3). Realizada excisão completa da lesão com margem cirúrgica ampla, obtendo boa resposta e não apresentando recidiva até o momento.

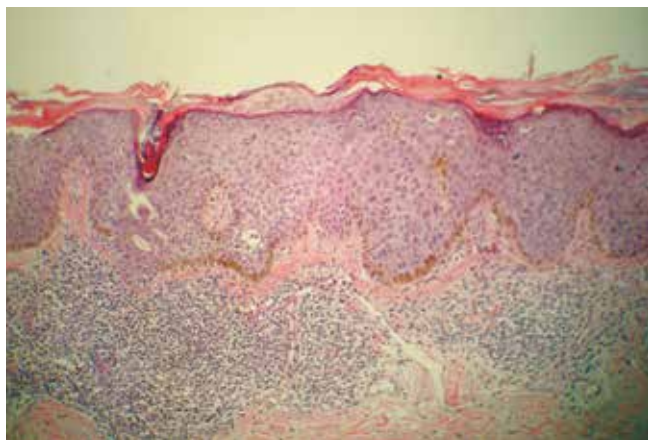


Fig 3 - Histopatologia com paraceratose compacta, hiperkeratose, displasia da camada de Malpighi com perda da polaridade e hiperpigmentação da camada basal. HE. (Aumento: 100 x).

DISCUSSÃO

Além do caráter pouco freqüente da forma pigmentada da DB já descrito anteriormente; em pacientes caucasianos a DB geralmente se desenvolve em áreas

expostas ao sol e raramente é pigmentada⁹. Enquanto que nos poucos casos de afro-descendentes com DB notou-se que áreas não fotoexpostas são afetadas com maior freqüência e que a variante pigmentada não é incomum⁶. Relevante citar que a DB pode ocorrer em qualquer faixa etária sendo que a maioria dos pacientes possui idade superior a 60 anos, apresentando raridade seu aparecimento antes dos 30 anos⁸.

Em nosso paciente o componente racial em conjunto com a faixa etária próxima aos 60 anos demonstra a relação altamente sugestiva com o dano solar ao longo dos anos pelo hábito rotineiro de freqüentar a praia o que justificaria de certa forma a localização da lesão. A investigação da história e hábitos do paciente é essencial, já que estudo mostrou que cerca de 50% dos cânceres associados aos arsênicos são DB¹⁰.

Acerca do mecanismo de pigmentação da DB, existem inúmeras teorias que justificam de certa forma tal apresentação da doença. Uma das hipóteses descritas propõe que a pigmentação ocorra devido à presença de um número aumentado de melanócitos alargados com processos dendríticos hipertróficos dispersos por toda a neoplasia¹¹. Existe ainda outro estudo que sugere a possibilidade de produção de fatores que induzem a proliferação de melanócitos e estimulam a produção de melanina pelas células neoplásicas³. Em adição a estas hipóteses, ainda existe aquela que menciona a origem da forma pigmentar da DB a partir de lentigos solares pré-existentes e ceratoses seborréicas, pois há relatos de casos desta variedade de DB adjacentes ou sobrepostos com estas entidades¹².

Deve-se ressaltar que determinados aspectos clínicos podem estar presentes em algumas lesões como descamação e erosão³, sendo a primeira observada em nosso paciente. Geralmente, a lesão é assintomática, no entanto há casos em que prurido e queimação são relatados⁹. Nosso paciente não relatou dor ou qualquer outra queixa relacionada à lesão.

Apesar dos parâmetros clínicos serem importantes na avaliação da lesão, utiliza-se uma técnica não invasiva que melhora a precisão diagnóstica no caso de lesões pigmentadas, a dermatoscopia. Ao avaliar uma lesão pigmentada utilizando o dermatoscópio, a primeira conduta é identificar características sugestivas de proliferação melanocítica, como por exemplo: rede pigmentar, glóbulos e/ou pseudópodos¹³. Dentre estas, a rede pigmentada é considerada como sendo um dos mais específicos achados de proliferação melanocítica, tendo correlação histológica com a presença de melanina no interior da camada basal da epiderme¹³.

Caso Clínico

Dos achados dermatoscópicos associados a doença de Bowen, o mais específico é a presença de estruturas vasculares atípicas (38,6% - 90%) e uma superfície escamosa ou verrucosa do tumor (64,2% - 90%)^{14,15}. O padrão vascular característico pode incluir vasos irregulares, tortuosos ou de aspecto pontilhado. Alguns autores consideram estas estruturas vasculares específicas da DB^{14,16,17}. Tais estruturas vasculares são semelhantes aos vasos que podem estar presentes em pacientes com melanoma amelanóticos, embora, no caso de doença de Bowen, estas estruturas são maiores e têm uma morfologia helicoidal^{14,16,17}. As formas da DB pigmentada, além dos critérios acima referidos, são caracterizadas pela presença de glóbulos (90%) e áreas homogêneas de pigmentação marrom-acinzentado (80%)¹⁴.

Sendo uma forma de carcinoma *in situ*, a DB demonstra histopatologicamente, por definição, um envolvimento da espessura total da epiderme, caracterizada por queratinócitos atípicos em todos os níveis da epiderme espessada, e também mitose nas camadas superiores da epiderme. O estrato córneo sobrejacente frequentemente mostra paraceratose ou hiperkeratose, enquanto que na derme papilar um aumento da vascularização e a presença de um infiltrado inflamatório, principalmente linfocítico, pode ser encontrado¹⁴. Além disso, quantidade significativa de melanina pode ser encontrada no interior das células epidérmicas da camada basal, dentro de melanófagos dérmicos ou dentro dos melanócitos no epitélio afetado^{3,9,18}.

O diagnóstico diferencial do tipo solitário da DB inclui ceratose seborreica, ceratose actínica, carcinoma basocelular pigmentado, nevo melanocítico, melanoma expansivo superficial, papulose bowenóide, epitelioma basocelular superficial (ausência de perolação nas bordas) e doença de Paget^{19,20}. Estas doenças podem ser diferenciadas em função de suas características clínicas e achados histopatológicos¹⁹.

Dado que a presença de pigmento adicional não altera o potencial metastático da DB, os princípios que regem o tratamento da forma não pigmentada também são aplicáveis à variedade pigmentada²¹. As modalidades de tratamento incluem a operação cirúrgica (excisão padrão e cirurgia micrográfica de Mohs), 5-fluorouracil tópico, imiquimode tópico, crioterapia, curetagem e eletrocautério, radioterapia, laser de ablação (dióxido de carbono, argônio e neodímio) e terapia fotodinâmica^{22,23}. Nenhum tratamento citado é considerado correto e absoluto para todas as formas de doença de Bowen pigmentada, mas as modalidades cirúrgicas parecem fornecer o melhor tratamento com a maior taxa de cura²³, sendo portanto, escolhido em nosso paciente.

Em conclusão, apesar da raridade da DB, esta deve ser sempre lembrada e incluída no diagnóstico diferencial de lesões pigmentadas da pele, sendo avaliada através da história do paciente, dermatoscopia e histopatologia (padrão ouro)²⁴.

REFERÊNCIAS

1. Bowen JT. Precancerous dermatoses: a study of two cases of chronic atypical epithelial proliferation. *J Cutan Dis.* 1912; 30:241-55.
2. Hernandez-Gil J, Fernandez-Pugnaire MA, Serrano-Falcon C, Serrano-Ortega S. Clinical and dermoscopic features of pigmented Bowen disease. *Actas Dermosifiliogr.* 2008;99:419-20.
3. Ragi G, Turner MS, Klein LE, Stoll HL Jr. Pigmented Bowen's disease and review of 420 Bowen's disease lesions. *J Dermatol Surg Oncol.* 1988;14:765-9.
4. Saxena A, Kasper DA, Campanelli CD, Lee JB, Humphreys TR, Webster GF. Pigmented Bowen's disease clinically mimicking melanoma of the nail. *Dermatol Surg.* 2006;32: 1522-5.
5. Kao GF. Carcinoma arising in Bowen's disease. *Arch Dermatol.* 1986; 122:1124-6.
6. Mora RG, Perniciaro C, Lee B. Cancer of the skin in blacks. III. A review of nineteen black patients with Bowen's disease. *J Am Acad Dermatol.* 1984;11:557-62.
7. Stante M, DeGiorgi V, Massi D, Chiarugi A, Carli P. Pigmented Bowen's disease mimicking cutaneous melanoma: clinical and dermoscopic aspects. *Dermatol Surg.* 2004;30:541-4.
8. Cox NH, Eedy DJ, Morton CA. Guidelines for management of Bowen's disease. *British Association of Dermatologists. Br J Dermatol.* 1999; 141(4):633-41.
9. Papageorgiou PP, Koumariou AA, Chu AC. Pigmented Bowen's disease. *Br J Dermatol.* 1998;138: 515-8.
10. Yeh S, How SW, Lin CS. Arsenical cancer of the skin. *Histologic study with special reference to Bowen's disease. Cancer.* 1968; 21:312-39.
11. Satter EK. Pigmented squamous cell carcinoma. *Am J Dermatopathol.* 2007;29:486-9.
12. Cameron A, Rosendahl C, Tschandl P, Riedl E, Kittler H. Dermatoscopy of pigmented Bowen's disease. *J Am Acad Dermatol.* 2010;62:597- 604.
13. Carli P, De Giorgi V, Soyer HP, Stante M, Mannone F, Giannotti B. Dermatoscopy in the diagnosis of pigmented skin lesions: a new semiology for the

Caso Clínico

- dermatologist. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2000;14:353-69.
14. Zalaudek I, Argenziano G, Leinweber B, Citarella L, Hofmann-Wellenhof R, Malvehy J, et al. Dermoscopy of Bowen's disease. *Br J Dermatol.* 2004;150:1112-6.
 15. Bugatti L, Filosa G, de Angelis R. Dermoscopic observation of Bowen's disease. *JEADV.* 2004;18: 572-4.
 16. Zalaudek I, di Stefani A, Argenziano G. The specific dermoscopic criteria of Bowen's disease. *JEADV.* 2006;20: 361-2.
 17. Zalaudek I, Argenziano G. Glomerular vessels in Bowen's disease. *Br J Dermatol.* 2004;151:720.
 18. Firooz A, Farsi N, Rashighi-Firoozabadi M, Gorouhi F. Pigmented Bowen's disease of the finger mimicking malignant melanoma. *Arch Iran Med.* 2007; 10:255-7.
 19. Wagner RF Jr, Grande DJ. Solitary pigmented Bowen's disease of the scrotum. *J Dermatol Surg Oncol.* 1986;12: 1114-5.
 20. Azulay RD, Azulay DR, Azulay-Abulafia L. *Dermatologia.* 5ªed., Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 2011. p594-5.
 21. Krishnan R, Lewis A, Orengo IF, Rosen T. Pigmented Bowen's disease (squamous cell carcinoma in situ): a mimic of malignant melanoma. *Dermatol Surg.* 2001;27:673-4.
 22. Leibovitch I, Huilgol SC, Selva D, Richards S, Paver R. Cutaneous squamous carcinoma in situ (Bowen's disease): treatment with Mohs micrographic surgery. *J Am Acad Dermatol.* 2005;52:997-1002.
 23. Moreno G, Chia AL, Lim A, Shumack S. Therapeutic options for Bowen's disease. *Australas J Dermatol.* 2007;48:1-10.
 24. Hu SC, Chiu HH, Chen GS, Ke CL, Cheng ST. Dermoscopy as a diagnostic and follow-up tool for pigmented Bowen's disease on acral region. *Dermatol Surg.* 2008;34(9):1248-53.

MESMO QUANDO A PELE NÃO APRESENTA SINTOMAS À SUPERFÍCIE

O ECZEMA ESTÁ SEMPRE À ESPERA PARA ATACAR^{1,2}

PARA O CONTROLO DO ECZEMA A LONGO PRAZO É NECESSÁRIO TRATAR ACTIVAMENTE A INFLAMAÇÃO SUBCLÍNICA.²

Os sintomas do eczema atópico podem ser tratados a curto prazo, mas a ameaça de outra recidiva está sempre iminente sob a superfície.

O regime terapêutico com Protopic 2x semana proporciona uma maneira eficaz de controlo do eczema a longo prazo através¹ do tratamento da inflamação subclínica entre as exacerbações. Previne as recidivas e prolonga os períodos entre as recidivas em adultos e crianças com eczema moderado e grave.³

NÃO ESPERE PELA RECIDIVA

PROTOPIC 2X SEMANA CONTROLA O ECZEMA A LONGO PRAZO*³



Protopic[®]
(tacrolimus 0,03%, 0,1% pomada)
Protopic 2x semana
para o controlo do eczema a longo prazo³

¹ Com aplicação intermitente e revisão do estado do doente aos 12 meses. ² Os doentes deverão ter tido uma resposta inicial a uma exacerbação ajuda com Protopic 2x dia (máx. 6 semanas de tratamento)

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS: 1. Wollenberg A et al. Allergy 2008;63: 742-750. 2. Leung DYM et al. J Clin Invest 2004; 113(5): 651-657. 3. RCM Protopic, Agosto 2012

Protopic 0,03% pomada

Protopic 0,1% pomada

Composição qualitativa e quantitativa: 1 g de Protopic 0,03% pomada contém 0,3 mg de tacrolimus sob a forma mono-hidratada (0,03%). 1 g de Protopic 0,1% pomada contém 1,0 mg de tacrolimus sob a forma mono-hidratada (0,1%). **Forma farmacêutica:** Pomada de cor branca a ligeiramente amarelada. **Indicações terapêuticas:** *Protopic 0,03% pomada:* está indicado em adultos, adolescentes e crianças a partir dos 2 anos de idade. *Tratamento da recidiva:* Tratamento de dermatite atópica moderada a grave, em adultos e crianças, que não têm uma resposta adequada, ou são intolerantes às terapêuticas convencionais, tais como corticosteroides tópicos. *Tratamento de manutenção:* Tratamento da dermatite atópica moderada a grave, para a prevenção de recidivas e prolongamento dos intervalos entre recidivas, em doentes que apresentam elevada frequência de exacerbações da doença (ou seja, ocorrem 4 ou mais vezes por ano) e que tenham tido uma resposta inicial até um máximo de 6 semanas de tratamento com tacrolimus pomada duas vezes por dia (lesões tratadas, praticamente tratadas ou ligeiramente afetadas). *Protopic 0,1% pomada:* está indicado em adultos e adolescentes (com idade igual ou superior a 16 anos de idade). *Tratamento da recidiva:* Tratamento de dermatite atópica moderada a grave, em adultos, que não têm uma resposta adequada, ou são intolerantes às terapêuticas convencionais, tais como corticosteroides tópicos. *Tratamento de manutenção:* Tratamento de dermatite atópica moderada a grave, para a prevenção de recidivas e prolongamento dos intervalos entre recidivas, em doentes que apresentam elevada frequência de exacerbações da doença (ou seja, ocorrem 4 ou mais vezes por ano) e que tenham tido uma resposta inicial até um máximo de 6 semanas de tratamento com tacrolimus pomada duas vezes por dia (lesões tratadas, praticamente tratadas ou ligeiramente afetadas). **Posologia e modo de administração:** *Tratamento da recidiva:* Protopic pode ser usado para tratamento de curto prazo e de longo prazo intermitente. O tratamento não deve ser contínuo a longo prazo. O tratamento com Protopic deve ser iniciado aos primeiros sinais e sintomas. Cada região cutânea afetada deve ser tratada com Protopic até as lesões terem desaparecido, quase desaparecido ou estarem ligeiramente afetadas. Daí para a frente, os doentes são considerados adequados para o tratamento de manutenção. O

tratamento deve ser reiniciado aos primeiros sinais de recorrência (recidiva) dos sintomas da doença. **Tratamento de manutenção:** Os doentes que responderam até 6 semanas de tratamento, usando tacrolimus pomada duas vezes por dia (lesões resolvidas, praticamente resolvidas ou ligeiramente afetadas), são elegíveis para o tratamento de manutenção. As crianças (com idade igual ou superior a 2 anos) devem utilizar a dosagem mais baixa. Protopic 0,03% pomada. **Contraindicações:** Hipersensibilidade à substância ativa, aos macrólidos em geral ou a qualquer um dos excipientes. **Efeitos indesejáveis:** Em ensaios clínicos, aproximadamente 50% dos doentes experimentaram uma irritação cutânea, sob qualquer forma, no local de aplicação. Efeitos como sensação de ardor e prurido foram muito frequentes, mas geralmente de intensidade ligeira a moderada, com tendência para desaparecerem ao fim de uma semana de tratamento. O eritema foi uma reação adversa frequente de irritação cutânea. Foi também observado com frequência sensação de calor, dor, parestesia e erupção cutânea no local da aplicação. A intolerância às bebidas alcoólicas (rubor facial ou irritação cutânea após a ingestão de uma bebida alcoólica) foi igualmente comum. Pode existir aumento do risco de foliculite, acne e infeções víricas do tipo herpético. **Infeções e infestações:** *Frequentes:* Infeção cutânea local independentemente da etiologia específica, incluindo mas não limitado a: eczema herpético, foliculite, herpes simplex, infeção vírica do tipo herpética, erupção variceliforme de Kaposi **Doenças do metabolismo e da nutrição:** *Frequentes:* Intolerância ao álcool (rubor facial ou irritação cutânea, após o consumo de uma bebida alcoólica) **Doenças do sistema nervoso:** *Frequentes:* Parestesias e disestesias (hiperestesia, sensação de ardor) **Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:** *Frequentes:* prurido **Perturbações gerais e alterações no local de administração:** *Muito frequentes:* Ardor no local da aplicação, prurido no local da aplicação *Frequentes:* Calor no local da aplicação, eritema no local da aplicação, dor no local da aplicação, irritação no local da aplicação, parestesia no local da aplicação, erupção cutânea no local da aplicação. **Data da revisão do texto:** 30/08/2012. **Medicamento sujeito a receita médica restrita - Alinea c) do Artigo 118º do D.L. 176/2006. Medicamento não compartilhado. Para mais informações deverá contactar o titular de autorização de introdução no mercado. Astellas Farma, Lda. Sede Social: Lagoas Park, Edifício 5; Torre C, Piso 6, 2740-245 Porto Salvo. Contribuinte nº502540249**

CARCINOMA MUCINOSO PRIMÁRIO

Hugo Barreiros¹, Diogo Matos¹, João Goulão², Henriqueta Cunha³, Elvira Bártolo⁴

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

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

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

⁴Chefe de Serviço de Dermatologia e Venereologia/Consultant Chief Dermatology and Venereology
Serviço de Dermatologia e Venereologia/ Dermatology and Venereology Department, Hospital Garcia de Orta, Almada, Portugal

RESUMO – O carcinoma mucinoso primário, também conhecido como carcinoma adenoquístico mucinoso ou carcinoma colóide, é uma neoplasia maligna rara, descrita em 1952 por Lennox e col. De origem nas glândulas sudoríparas ou nas respectivas estruturas germinativas, a sua natureza apócrina ou écrina é ainda controversa. Histologicamente pode ser confundido com metástase cutânea dos, muito mais frequentes, carcinomas mucinosos da mama, tracto gastrointestinal, pulmão, ovário ou próstata.

Descreve-se o caso de uma mulher de 60 anos referenciada ao nosso Serviço por história com 2 anos de evolução de um nódulo quístico eritemato-violáceo do couro cabeludo, com cerca de 2 cm, inicialmente interpretado como carcinoma basocelular sólido-quístico. Após biópsia cutânea foi estabelecido o diagnóstico de carcinoma mucinoso vs metástase, pelo que se procedeu a exérese de toda a lesão. O exame físico e exames complementares de diagnóstico foram negativos, excluindo a hipótese de lesão secundária.

PALAVRAS-CHAVE – Adenocarcinoma mucinoso.

PRIMARY MUCINOUS CARCINOMA

ABSTRACT – Mucinous carcinoma of the skin, also called mucinous adenocystic carcinoma or colloid carcinoma, is a rare malignancy. It was first described by Lennox et al. in 1952. It is derived from the sweat glands or their germinal structures but it's apocrine or eccrine origin is still controversial. Histologically it can be confused with a metastatic lesion from the more common colloid carcinoma of the breast and mucinous adenocarcinoma of the intestine, lung, ovary or prostate.

A 60-year-old woman presented to our department with a 2-year history of a erythematous-blue nodule of the scalp, measuring 2 cm in diameter, and initially interpreted as a nodular basal cell carcinoma. After skin biopsy it was established the diagnosis of primary mucinous carcinoma or mucinous metastatic lesion. The entire lesion was then excised. Physical examination and careful systemic workup were negative. The diagnosis of a (primary) skin mucinous carcinoma was confirmed.

KEY-WORDS – Adenocarcinoma, mucinous.

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 – Março/March 2012; Aceite/Accepted – Junho/June 2012

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

Caso Clínico

Correspondência:

Dr. Hugo Barreiros

Serviço de Dermatologia e Venereologia

Hospital Garcia de Orta

Av. Torrado Silva

2805-267 Almada, Portugal

Tel.: +351 212727100

Fax: + 351 212957004

E-mail: hbarreiros@gmail.com

INTRODUÇÃO

O carcinoma mucinoso primário (Sin.: carcinoma adenoquístico mucinoso, carcinoma colóide) é uma neoplasia maligna glandular rara¹ descrita originalmente em 1952 por Lennox e col², formalmente revista por Mendoza e Helwig em 1971¹. De origem nas glândulas sudoríparas ou nas respectivas estruturas germinativas, a natureza apócrina ou écrina é ainda controversa³. Calcula-se que a incidência seja de 1 para 150.000 amostras cutâneas analisadas⁴. Desde 1952 existem cerca de 200 casos adicionais documentados na literatura. A maioria tem curso muito indolente com cerca de 75% dos casos encontrados a nível da cabeça e região cervical⁵, sendo a localização mais frequente a pálpebra. Estas localizações não são exclusivas, existindo na literatura casos descritos em variadíssimas outras localizações: região malar⁶, nariz⁴, mento⁷, axila⁸, tórax¹, abdómen⁹, vulva¹⁰, virilha¹¹, pé¹², entre outras. Surge habitualmente em idade adulta, entre as quarta e sexta décadas (média de idades 63 anos), embora não exclusivo (existem casos publicados numa criança de 8 anos e num homem de 84 anos^{1,13}). A distribuição por géneros parece favorecer o homem, com mais do dobro de casos descritos no homem do que na mulher. Observa-se também um discreto aumento na raça negra em relação à raça caucasiana¹⁴.

Apesar do curso relativamente lento, trata-se de tumor localmente muito agressivo, com taxas de recorrência pós-cirúrgica entre os 26 e 33%^{13,15}, taxas estas ainda mais consideráveis quando o tumor está localizado nas pálpebras. Existem casos descritos de extensão tumoral directa ao músculo esquelético, perióstio e osso^{1,13,16-18}. A metastização regional e à distância são raras, rondando os 11% e 3%⁵, respectivamente. De facto o tumor é tipicamente avascular, factor que permite explicar a baixa taxa de metastização. Nos casos em que ocorreu metastização a morte ocorreu 4-24 meses após o diagnóstico^{15,19}.

CASO CLÍNICO

Descreve-se o caso de uma doente caucasóide do sexo feminino, de 60 anos, referenciada à consulta externa de Dermatologia por história, com 2 anos de evolução, de nódulo quístico eritemato-violáceo do couro cabeludo, firme, assintomático e com cerca de 2cm de diâmetro na primeira observação (Fig. 1). A doente referia que inicialmente se tratava de lesão muito pequena que teria crescido gradualmente ao longo do tempo. Negava qualquer história de traumatismo local prévio ou tratamento por radioterapia. Os restantes antecedentes pessoais e familiares não tinham qualquer relevância para o caso, negando inclusivamente, qualquer história de tumor cutâneo ou outros. Não realizava qualquer terapêutica de ambulatório. O restante exame físico foi negativo, destacando-se a ausência de adenopatias regionais.



Fig. 1 - Nódulo quístico eritemato-violáceo do couro cabeludo.

Caso Clínico

A lesão descrita foi inicialmente interpretada como carcinoma basocelular sólido-quístico, porém colocaram-se algumas reservas ao diagnóstico razão pela qual se procedeu a biópsia cutânea da lesão. A histologia mostrou tumor (de grandes dimensões) envolvendo toda a derme, com zona de Grenz poupada. Observava-se grande quantidade de material acizentado e amorfo a envolver pequenas ilhas epiteliais de cavidades ductais (Figs. 2 e 3). Este material foi evidenciado pelo Azul de Alcian o que nos permitiu concluir tratar-se de mucina (Fig. 4). Foram ainda realizadas marcações para EMA, CEA e citoqueratina policlonal AE1/AE3 que

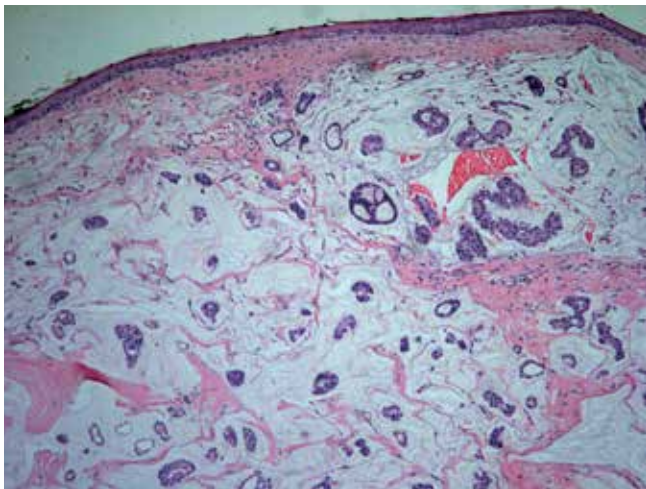


Fig 2 - Tumor de grandes dimensões envolvendo toda a derme (H&E, x100).

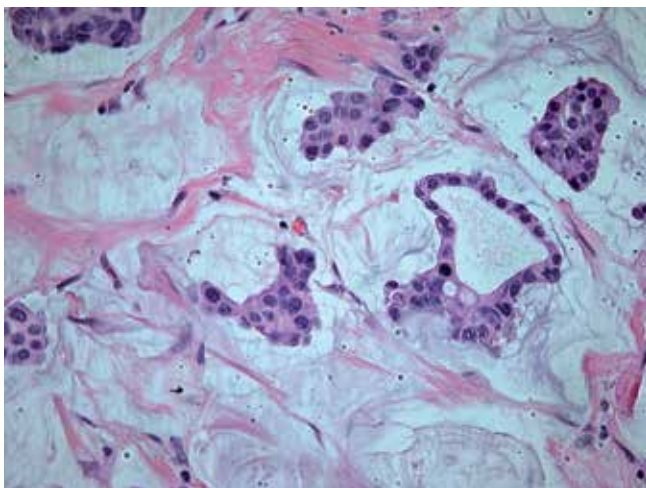


Fig 3 - Grande quantidade de material amorfo rodeando estruturas epiteliais (H&E, x400).

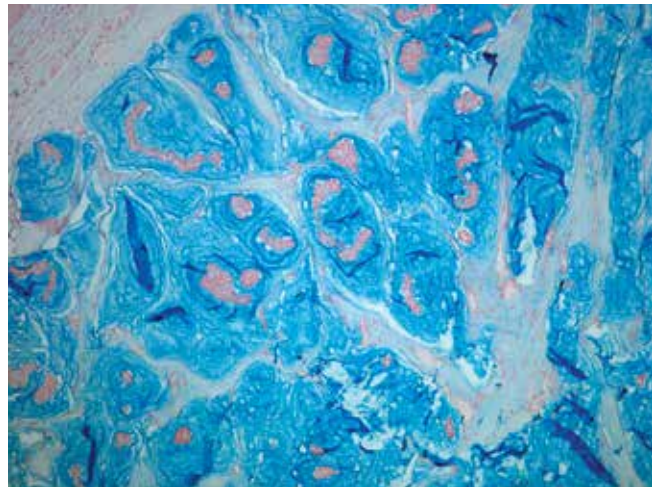


Fig 4 - Substância amorfa marca para a coloração, tratando-se de mucina (Azul de Alcian, x100).

evidenciaram as estruturas glandulares (Fig. 5). O restante estudo imunohistoquímico com a citoqueratina 7 (CIK 7) e a citoqueratina 20 (CIK 20) foi negativo.

A apreciação da histologia permitiu-nos concluir que estávamos perante um caso de carcinoma mucinoso, o qual poderia ser primário ou lesão secundária de tumor primário de outra localização. Importava agora excluir a segunda hipótese, razão pela qual se procedeu a um estudo físico e complementar exaustivo que se revelou novamente foi negativo. Fizeram-se mamografia e ecografia mamárias, ecografia pélvica, radiografia de tórax e colonoscopia sem qualquer alteração relevante.

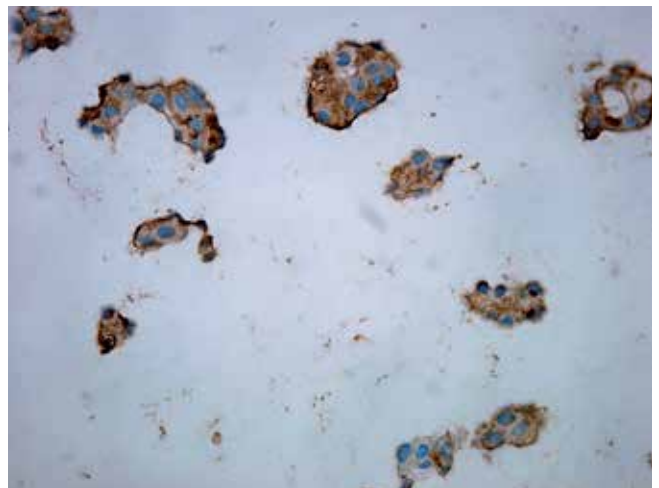


Fig 5 - Imunomarcagem das estruturas glandulares (CEA, x400:).

Caso Clínico

Procedeu-se a excisão alargada da lesão com amplas margens, sem qualquer intercorrência imediata. Aos 12 meses de *follow-up* não havia evidência de recidiva local ou metastização regional ou à distância.

DISCUSSÃO

O diagnóstico diferencial do carcinoma mucinoso primário é vasto, colocando-se tanto com tumores benignos (quisto epidérmico, lipoma, pilomatricoma, hemangioma, tumor do saco lacrimal, granuloma piogénico, entre muitos outros) como com tumores malignos (carcinoma sebáceo, carcinoma basocelular, carcinoma espinocelular, sarcoma de Kaposi, melanoma, etc.). Histologicamente, o grande diagnóstico diferencial é com metástase cutânea dos, muito mais frequentes, carcinomas mucinoso da mama (carcinoma colóide) e adenocarcinoma mucinoso do tracto gastrointestinal. Para além destas duas localizações, podem ainda ocorrer adenocarcinomas mucinosos das glândulas salivares, glândulas lacrimais, pulmão, ovário ou próstata²⁰. Tendo em conta a maior probabilidade de um carcinoma mucinoso cutâneo representar uma metástase, torna-se imperativo um exame físico e complementar cuidado e exaustivo que permita a exclusão de outra neoplasia primária. De referir que, nestes casos, a marcação por imunohistoquímica pode-se revelar fundamental na localização do tumor primário (exemplo: CK7 – aponta para tumor da mama; CK20 – para tumor do tracto gastrointestinal). Em termos estatísticos, importa referir que, um carcinoma mucinoso da cabeça ou pescoço (e em particular das pálpebras) é, com grande probabilidade, um tumor primário.

Do ponto de vista histológico é, em regra, um tumor localizado à derme, que pode envolver a hipoderme. É, em regra, compartimentado por delicados septos fibrosos que envolvem lagos de mucina, nos quais se encontram ilhas de células tumorais²¹. A diferenciação glandular é muitas vezes evidente com um padrão cribriforme por vezes identificável.

O tratamento recomendado na literatura varia desde a excisão simples à excisão com amplas margens e linfadenectomia regional. Na literatura, nos poucos casos que revelaram as margens cirúrgicas, estas variavam entre 0.2 e 2cm (sem recorrências em todos os casos). Existe um consenso geral, tendo em conta a alta taxa de recorrência local, de que as margens devem ser generosas. Há a considerar que estes tumores estão frequentemente localizados na face, onde margens amplas podem ser difíceis de obter. Por outro lado tanto

as lesões primárias como as metástases tendem a ser resistentes à quimioterapia e radioterapia. A cirurgia micrográfica de Mohs, como cirurgia com controlo histológico imediato e como cirurgia poupadora de tecido, tem assim, importante papel no tratamento deste tipo de lesões. Uma nota para a potencial utilidade da ressonância magnética pré-operatória para avaliação da extensão do tumor.

Tratando-se de patologia cujo risco de metastização regional é de 11%, importa referir a relevância do ensino ao doente do auto-exame mensal de palpação das cadeias linfáticas regionais. A realização em consulta é mandatória ao longo de todo o seguimento do doente.

O carcinoma mucinoso primário é uma neoplasia rara dos anexos com imagens histopatológicas características e curiosas. Este caso clínico ilustra a necessidade de um estudo complementar adequado aquando da presença de um tumor mucinoso na pele e esclarece quanto ao tratamento recomendado.

BIBLIOGRAFIA

1. Mendoza S, Helwig EB. Mucinous (adenocystic) carcinoma of the skin. *Arch Dermatol.* 1971; 103: 68-78.
2. Lennox B, Pearse AGE, Richards HGH. Mucin secreting tumors of the skin. *J Pathol Bacteriol.* 1952; 64: 865-80.
3. Martinez SR, Young SE. Primary mucinous carcinoma of the skin: a review. *Int J Oncol.* 2005; 2:2.
4. Mehregan AH, Hashimoto K, Rahbari H. Eccrine adenocarcinoma. A clinicopathologic study of 35 cases. *Arch Dermatol.* 1983; 119: 104-14.
5. Snow SN, Reizner GT. Mucinous eccrine carcinoma of the eyelid. *Cancer.* 1992; 70: 2099-104.
6. Feldman J. Mucinous carcinoma: pathology quiz. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1989; 115: 244-6.
7. Baandrup U, Sogaard H. Mucinous (adenocystic) carcinoma of the skin. *Dermatologica.* 1982; 164: 338-42.
8. Ajithkumar TV, Nileena N, Abraham EK. Bone marrow relapse in primary mucinous carcinoma of skin. *Am J Clin Oncol.* 1999; 22: 303-4.
9. Urso C, Bondi R, Paglierani M. Carcinomas of sweat glands: report of 60 cases. *Arch Pathol Lab Med.* 2001; 125: 498-505.
10. Ghamande SA, Kasznica H, Griffiths CT. Mucinous adenocarcinomas of the vulva. *Gynecol Oncol.*

Caso Clínico

- 1995; 57: 117-20.
11. Garcia-Doval I, De la Torre C, Losada A. Long-standing translucent tumor on the groin. *Dermatol Online J.* 1999; 5: 4-8.
 12. Geraci TL, Jenkinson S, Janis L, Stewart R. Mucinous (adenocystic) sweat gland carcinoma of the great toe. *J Foot Surg.* 1987; 26: 520-3.
 13. Santa Cruz DJ, Meyers JH, Gnepp DR, Perez BM. Primary mucinous carcinoma of the skin. *Br J Dermatol.* 1978; 98: 645-53.
 14. Friednash M, Golitz L, Bohlmeier T. Periorbital solitary nodule and multiple small papules in a 63-year-old woman. *Arch Dermatol.* 1997; 133: 1161-4.
 15. Rao KV, Tikku I, Kapur BM, Chopra P. Invasive primary mucinous carcinoma of the skin. *Int Surg.* 1978; 63: 168-70.
 16. Cohen KL, Peiffer RL, Lipper S. Mucinous sweat gland adenocarcinoma of the eyelid. *Am J Ophthalmol.* 1981; 92: 183-8.
 17. Wolfe KK, Sederberg LH. Metastatic sweat gland carcinoma of the scalp involving the transverse sinus: report of a case. *Am J Surg.* 1954; 88: 849-51.
 18. Tanaka A, Hatoko M, Kuwahara M. Recurrent mucinous carcinoma of the skin invading to the frontal skull base. *Br J Dermatol.* 2000; 143: 458-9.
 19. Yeung KY, Stinson JC. Mucinous (adenocystic) carcinoma of sweat glands with widespread metastasis. *Cancer.* 1977; 39: 2556-62.
 20. Weber PJ, Hevia O, Gretzula JC, Rabinovitz HC. Primary mucinous carcinoma. *J Dermatol Surg Oncol.* 1988; 14: 170-2.
 21. Calonje E, Breen T, Lazar A, McKee P. *McKee's Pathology of the Skin.* 4th Ed. Amsterdam: Elsevier; 2012.

Daylong actinica®

Prevenção clinicamente provada



Dispensador de Dosagem



Eficácia comprovada na prevenção do cancro cutâneo não-melanoma:

- Profilaxia do Carcinoma Espinocelular¹
- Profilaxia de Queratoses Actínicas¹
- Remissão de Queratoses Actínicas¹

1) Ulrich C, et al. Prevention of non-melanoma skin cancer in organ transplant patients by regular use of a sunscreen: a 24 months, prospective, case-control study. *BJD* 2009;161(Suppl. 3).

 **Biolotus**
Health Care

Biolotus Biotechnology, Lda.
R. Prof. Henrique de Barros, Edif. Sagres, 4º A - 2685-338 Prior Velho - Portugal
Tel: +351 219 412 370 - Fax: +351 219 418 313
E-mail: info@biolotus-healthcare.com
www.biolotus-healthcare.com

PLASMOCITOMA CUTÂNEO METASTÁTICO EM DOENTE COM MIELOMA MÚLTIPLO

Neide Pereira¹, Ana Brinca¹, Óscar Tellechea², Margarida Gonçalo³

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

²Chefe de Serviço e Professor de Dermatologia e Venereologia/Consultant Chief and Professor, Dermatology and Venereology

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

Serviço de Dermatologia e Venereologia, Hospitais da Universidade de Coimbra, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal

RESUMO – Introdução: No mieloma múltiplo as lesões cutâneas são raras e ocorrem em fases tardias da doença, como um reflexo da elevada carga tumoral. **Caso clínico:** Os autores relatam o caso de uma doente de 66 anos com mieloma múltiplo IgG lambda que, após 16 meses de evolução e aparentemente sob controlo hematológico, desenvolveu uma placa eritemato-violácea, dolorosa e de consistência dura, atingindo a face posterior da coxa direita. A biopsia cutânea confirmou o diagnóstico de plasmocitoma cutâneo. Radioterapia local induziu regressão completa da lesão cutânea, no entanto a doente faleceu 4 meses depois. **Discussão:** O plasmocitoma cutâneo secundário surge habitualmente por contiguidade a partir de lesões ósseas subjacentes, manifesta-se por placas ou nódulos eritemato-violáceos infiltrados, são extremamente raros e indicam um prognóstico desfavorável como no nosso caso. A apresentação da lesão como erisipela-like sem doença óssea subjacente é ainda mais raro.

PALAVRAS-CHAVE – Mieloma múltiplo; Plasmacitoma; Neoplasias da pele.

METASTATIC CUTANEOUS PLASMOCYTOMA IN A PATIENT WITH MULTIPLE MYELOMA

ABSTRACT – Introduction: In multiple myeloma, the cutaneous lesions are rare and usually occur in late stages of MM as a reflection of increased tumour cell burden. **Case report:** The authors present the case of a 66 year-old woman with IgG lambda multiple myeloma that, after 16 months and apparently under control haematological, developed a tender and firm erythemato-violaceous plaque, on the back of the right thigh. A diagnosis of cutaneous plasmocytoma was confirmed by skin biopsy. Local radiotherapy induced a complete regression of skin lesion, but the patient died 4 months later, duo to uncontrolled multiple myeloma. **Discussion:** Secondary cutaneous plasmocytoma usually arise from direct spread from underlying bone, manifest as erythematous to violaceous infiltrated nodules or plaques, are extremely rare and indicate a poor prognosis, as in our case. The presentation as an erysipela-like lesion with no underlying bone disease is even rarer.

KEY-WORDS – Multiple myeloma; Plasmacytoma; Skin neoplasms/secondary.

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 – Junho/June 2012; Aceite/Accepted – Julho/July 2012

Caso Clínico

Correspondência:

Dr.ª Neide Pereira

Serviço de Dermatologia e Venereologia
Hospitais da Universidade de Coimbra
Praceta Mota Pinto
3000-075 Coimbra
Tel.: +351 239 400 420
Fax: +351 239 400 490
E-mail: neidepereira@sapo.pt

INTRODUÇÃO

O mieloma múltiplo caracteriza-se pela proliferação neoplásica de um clone de plasmócitos, frequentemente produtores de imunoglobulina monoclonal. O seu diagnóstico pode ser estabelecido quando a medula óssea possui mais de 10% de plasmócitos ou na presença de um plasmocitoma e, pelo menos, um dos seguintes achados: proteína monoclonal no soro, proteína monoclonal na urina e/ou lesões ósseas líticas¹⁻⁴.

O comprometimento cutâneo associado ao mieloma múltiplo ocorre entre 5 a 10% dos casos, sendo as lesões classificadas em inespecíficas e específicas. As lesões cutâneas inespecíficas incluem amiloidose, vasculite leucocitoclásica, crioglobulinemia tipo I, síndrome de Sweet, pioderma gangrenoso, xantomas planos, dermatose pustulosa subcórnea, escleromixedema e xantogranuloma necrobiótico^{5,6}. As lesões cutâneas específicas são os plasmocitomas secundários, que podem ocorrer por extensão directa para a pele, a partir de lesões ósseas subjacentes, ou por disseminação hematogena. Estas ocorrem geralmente em fases tardias da doença, como um reflexo da elevada carga tumoral.

CASO CLÍNICO

Doente do sexo feminino de 66 anos de idade, raça caucasiana e com antecedentes pessoais de hipertensão arterial, insuficiência cardíaca congestiva e doença pulmonar obstrutiva crónica. Foi referenciada à consulta de dermatologia por apresentar uma placa inflamatória dolorosa na coxa direita com um mês de evolução. A doente já tinha sido medicada com vários antibióticos orais por suspeita de dermo-hipodermite bacteriana aguda, sem melhoria.

Havia um diagnóstico prévio de mieloma múltiplo IgG lambda no estadio IIIB com 16 meses de evolução.

Tendo realizado 6 ciclos de quimioterapia sistémica com melfalano e prednisolona com resposta completa, mantendo-se desde então com terapêutica de manutenção com dexametasona e talidomida, sem sinais de recorrência hematológica.

À nossa observação a doente apresentava uma placa eritemato-violácea, edematosa e de consistência dura, de limites mal definidos, dolorosa, localizada na face posterior da coxa direita (Fig. 1). Encontrava-se apirética, sem sinais ou sintomas sistémicos, nem adenopatias palpáveis. O restante exame físico era normal. Do estudo analítico destaca-se a presença de anemia normocítica normocrómica (Hb- 9,4 g/dl, normal 12-15g/dl), leucopenia ($2,8 \times 10^9/L$, normal $4-10 \times 10^9/L$) e aumento dos níveis de ureia (27,6 mg/dl, normal 7,9-20,9mg/dl). Os restantes parâmetros incluindo a velocidade de hemossedimentação, proteína C- reactiva e doseamento das imunoglobulinas encontravam-se dentro dos valores normais. A biópsia cutânea incisional mostrou um infiltrado, a nível da



Fig. 1 - Placa eritemato-violácea, edematosa, de limites mal definidos, dolorosa, de consistência dura, localizada na face posterior da coxa direita.

derme profunda e hipoderme, constituído por células plasmocitárias com atipia, pleomorfismo e discreta actividade mitótica (Fig. 2), que marcaram positivamente para o CD138 (Fig. 3), compatível com o diagnóstico de plasmocitoma cutâneo.

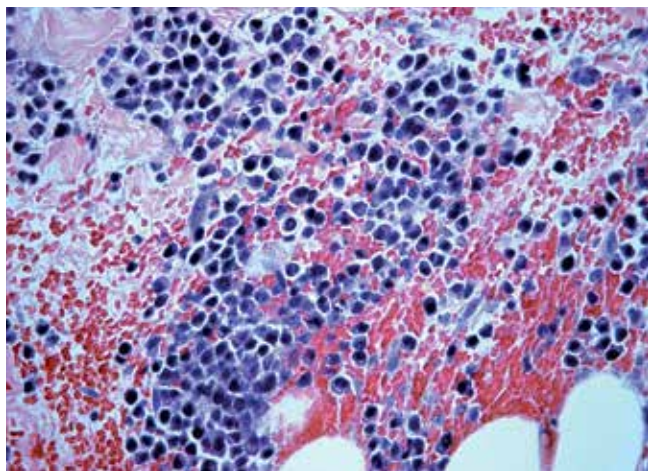


Fig 2 - Infiltrado de células plasmocitárias com atipia, pleomorfismo e discreta actividade mitótica, a nível da derme profunda e hipoderme.

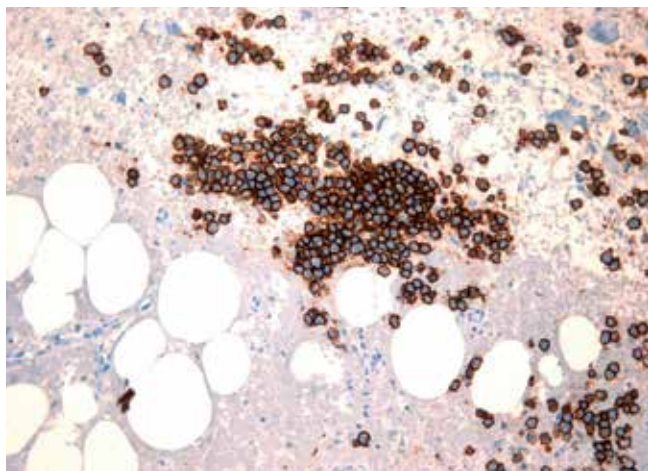


Fig 3 - Plasmócitos CD138 positivos.

Não eram evidentes lesões osteolíticas da vizinhança ao Rx dos ossos da coxa ou joelho

A doente foi submetida a radioterapia local paliativa na dose de 40 Gy, com desaparecimento total da lesão cutânea. Apesar da resposta completa ao tratamento, verificou-se agravamento progressivo da doença sistémica e a doente faleceu 4 meses depois.

DISCUSSÃO

Os plasmocitomas podem ocorrer na pele primariamente, sem comprometimento da medula óssea (plasmocitoma cutâneo primário), ou, mais frequentemente, como resultado da disseminação do mieloma múltiplo ou da leucemia de células plasmáticas (plasmocitoma cutâneo secundário).

Frequentemente, os plasmocitomas secundários desenvolvem-se por contiguidade a partir de lesões ósseas adjacentes; as lesões metastáticas a distância, como a actualmente descrita, são incomuns. A cavidade oral, as vias aéreas superiores, o trato gastrointestinal e os gânglios linfáticos são os locais mais frequentemente envolvidos, representando 80% dos casos⁷. A localização cutânea é muito rara e ocorre principalmente sob a forma de placas ou nódulos únicos ou múltiplos eritemato-violáceos, assintomáticos e infiltrados localizados mais frequentemente no tronco e abdómen seguido da face, couro cabeludo, pescoço e extremidades^{6,8}.

O tratamento geralmente inclui a combinação de quimioterapia, radioterapia local e/ou excisão cirúrgica⁷, no entanto a sua presença constitui sinal de mau prognóstico do mieloma múltiplo, com 50% dos pacientes evoluindo para o óbito em seis meses⁹.

Relatamos este caso clínico, pelo aspecto erisipelalike da infiltração plasmocitária cutânea no mieloma múltiplo, não descrito na literatura. A nossa doente faleceu 4 meses após o diagnóstico do plasmocitoma cutâneo corroborando o conceito de que a infiltração cutânea nos casos de mieloma múltiplo dita um mau prognóstico ao doente.

BIBLIOGRAFIA

1. Patterson JW, Parsons JM, White RM, Fitzpatrick JE, Kohout-Dutz, Rich Mond, et al. Cutaneous involvement of multiple myeloma and extramedullary plasmacytoma. *J Am Acad Dermatol.* 1988;19:879-90.
2. Daoud MS, Lust JA, Kyle RA, Pittelkow MR. Monoclonal gammopathies and associated skin disorders. *J Am Acad Dermatol.* 1999;40:507-35.
3. Jorizzo JL, Gammon WR, Briggaman RA. Cutaneous plasmacytomas. A review and presentation of an unusual case. *J Am Acad Dermatol.* 1979;1:59-66.
4. Requena L, Kutzner H, Palmedo G, Calonje E, Requena C, Pérez G, et al. Cutaneous involvement in multiple myeloma. *Arch Dermatol* 2003;139:475-86.

Caso Clínico

5. Yoon YH, Cho WI, Seo SJ. Case of multiple myeloma associated with extramedullary cutaneous plasmacytoma and pyoderma gangrenosum. *Int J Dermatol.* 2006; 45: 594-7.
6. Alvarez-Twose I, Vano-Galvan S, Calvo-Villas JM, Carreter E, Piqué E, Palacios S. Metastatic cutaneous plasmacytoma presenting as a perianal giant mass. *Dermatol Online J.* 2008;14:17.
7. Gaba RC, Kenny JP, Gundavaram P, Katz JR, Escudro LR, Gaitonde S. Subcutaneous plasmacytoma metastasis precipitated by tunneled central venous catheter insertion. *Case Rep Oncol.* 2011;4:315-22.
8. Pereira MA, Baudrier T, Costa A, Magalhães J, Azevedo F. Cutaneous metastatic plasmacytomas with tropism for a previously injured limb. *Dermatol Online J.* 2008;14:16
9. Souza DA, Freitas TH, Paes RA, Müller H, HungriaVT. Mieloma múltiplo com plasmocitomas cutâneos. *An Bras Dermatol.* 2004;7: 581-5.

SIMPÓSIO “Ectoína - Novo Conceito em Dermatologia”

19 de Outubro 2012 | 13h00 | Centro de Conferências Tróia Design Hotel

Novidade

Tratamento

Prevenção

Ectoína

Inovação

**A Natureza desenvolveu a ideia,
o Laboratório Edol apresenta o conceito!**

edol SAÚDE prescreve-se em PORTUGUÊS
saúde que se vê

Laboratório EDOL, Produtos Farmacêuticos, S. A. - Av. 25 de Abril, n.º 6
2795-195 LINDA-A-VELHA - PORTUGAL - Tel.: 214 158 130 - Fax: 214 158 131
Matric. na C.R.C. Cascais sob o n.º 17842 - Contrib. N.º 50702842 - Cap. Soc. € 500.000



ATL®

cuida da pele



edol SAÚDE prescreve-se em PORTUGUÊS
saúde que se vê

Laboratório EDOL, Produtos Farmacêuticos, S. A. - Av. 25 de Abril, n.º 6
2795-195 LINDA-A-VELHA - PORTUGAL - Tel.: 214 158 130 - Fax: 214 158 131
Matric. na C.R.C. Cascais sob o n.º 17542 - Contrib. N.º 507072642 - Cap. Soc. € 500.000

INFECÇÃO CUTÂNEA POR *MYCOBACTERIUM HAEMOPHILUM* EM DOENTE IMUNODEPRIMIDO

Olga Ferreira^{1,2}, Carmen Lisboa^{1,2}, Maria João Cruz^{1,2}, Joana Sobrinho Simões³, Herberto Bettencourt⁴, Filomena Azevedo¹

¹Serviço de Dermatologia e Venereologia, Centro Hospitalar de São João EPE, Porto, Portugal

²Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal

³Serviço de Microbiologia, Centro Hospitalar de São João EPE, Porto, Portugal

⁴Serviço de Anatomia Patológica, Centro Hospitalar de São João EPE, Porto, Portugal

RESUMO – A infecção cutânea por *Mycobacterium haemophilum* é uma patologia rara, de difícil diagnóstico e cujo tratamento constitui um desafio. Descreve-se o caso de um doente sob corticoterapia crónica no contexto de miosite com nódulos dos membros inferiores, nos quais foi detectada uma estirpe de *Mycobacterium haemophilum* pela técnica de PCR. Este caso enfatiza a necessidade de um alto nível de suspeição clínica para o diagnóstico. De facto, esta infecção pode actualmente estar sub-diagnosticada devido aos requisitos especiais de cultura. Deve ser considerada em doentes com processos granulomatosos crónicos em associação a exame cultural persistentemente negativo.

PALAVRAS-CHAVE – *Mycobacterium haemophilum*; Micobactéria atípica; Imunossupressão.

MYCOBACTERIUM HAEMOPHILUM SKIN INFECTION IN AN IMMUNOCOMPROMISED PATIENT

ABSTRACT – *Mycobacterium haemophilum* skin infection is a rare disease with a difficult diagnosis and a challenging treatment. We report the case of a patient on chronic corticotherapy for myositis with nodules on the lower limbs in which *Mycobacterium haemophilum* was identified by PCR technique. This case emphasizes the need for a high index of suspicion for the diagnosis. In fact, this infection can currently be underdiagnosed due to the special requirements for culture. It should be considered in patients with chronic granulomatous processes in combination with negative mycobacteriological examination.

KEY-WORDS – *Mycobacterium haemophilum*; Immunocompromised host; *Mycobacterium* infections; Skin diseases, bacterial.

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 – Junho/June 2012; Aceite/Accepted – Julho/July 2012

Correspondência:

Dr.^ª Olga Ferreira

Serviço de Dermatologia e Venereologia

Centro Hospitalar de São João, EPE

Alameda Hernâni Monteiro

4202-451 Porto

Te.l: +351 225512193

Fax: +351 225512193

E-mail: ocsferreira@gmail.com

Caso Clínico

INTRODUCTION

Mycobacterium is a genus that includes several species, namely *M. tuberculosis*, *M. leprae* and atypical mycobacteria. Pinner introduced the latter concept in the 30s and since then it has gained increasing importance due to human immunodeficiency virus (HIV) infection and the use of immunosuppressors¹.

Mycobacterium haemophilum was first described in 1978 in a patient with Hodgkin disease². It causes disease in two distinct groups, particularly in immunocompromised adults and immunocompetent children³.

CASE REPORT

A 67-year-old male was observed due to hyperpigmented macules and violaceous to brown papules and nodules (Fig. 1), some of them draining a yellowish exudate on the lower limbs, evolving for more than a year. The patient denied recent travel history however in the past he had traveled to several countries in Africa. He suffered from myositis and cardiovascular disease and was medicated for several years with deflazacort, acenocoumarol, aspirin, amiodarone, digoxin, diltiazem, furosemide, omeprazole and trazodone. Histological examination revealed granulomatous inflammation with central necrosis (Fig. 2). Bacteriological, mycological and mycobacteriological examination were negative.

As new lesions were appearing the patient was submitted again to skin biopsy. Histology was similar to the previous one but this time Ziehl-Neelsen stain revealed the presence of acid-fast bacilli exhibiting cord

formation. Tissue culture was negative for bacteria, fungi and mycobacteria. PCR technique was negative for *M. tuberculosis* but detected a strain of *M. haemophilum*. The microbiological examination of respiratory secretions was negative and chest X-ray, brain CT and brain and spine MRI revealed no significant changes.

The diagnosis of *M. haemophilum* skin infection was made and treatment with rifampicin (600mg/day), clarithromycin (500mg, 2id) and ciprofloxacin (500mg, 2id) was started. However clarithromycin was suspended two weeks later due to gastrointestinal intolerance.

At three months of treatment (rifampicin and ciprofloxacin) a decrease in the number and size of lesions was noted but ciprofloxacin was suspended due to progressive weight loss and persistent vomiting. Clarithromycin was reintroduced, however a week later the patient stopped it on his own initiative. The patient continued only with rifampicin but three months later new lesions developed. Swab microbiological culture yielded negative results and persistence of *M. haemophilum* was detected by PCR technique. The patient refused reintroduction of clarithromycin or ciprofloxacin.

At six months of treatment with rifampicin the patient was admitted to another hospital due to aspiration pneumonia with favorable response to antibiotic therapy. One month later he was readmitted and died from multiple organ failure.

DISCUSSION

M. haemophilum infection is a rare disease with less than 300 cases reported in the literature. Many aspects

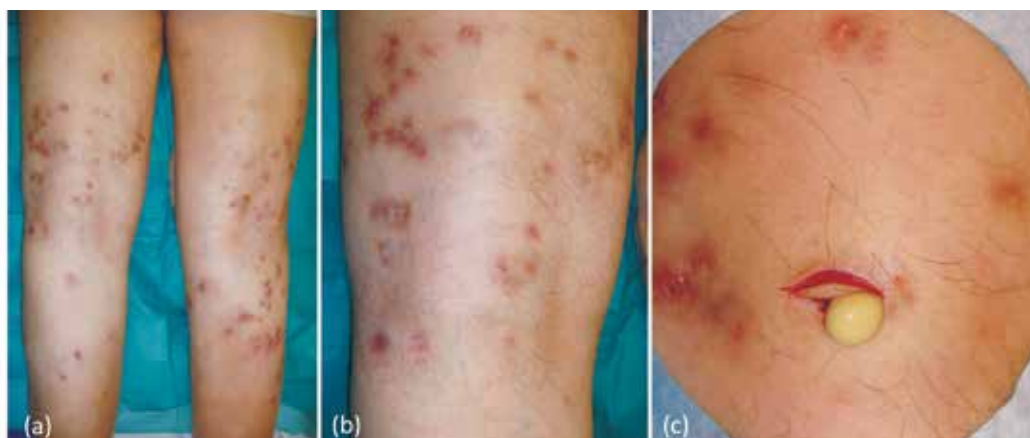


Fig. 1 - Violaceous to brown papules and nodules on the lower limbs (a,b); yellowish exudate during biopsy (c).

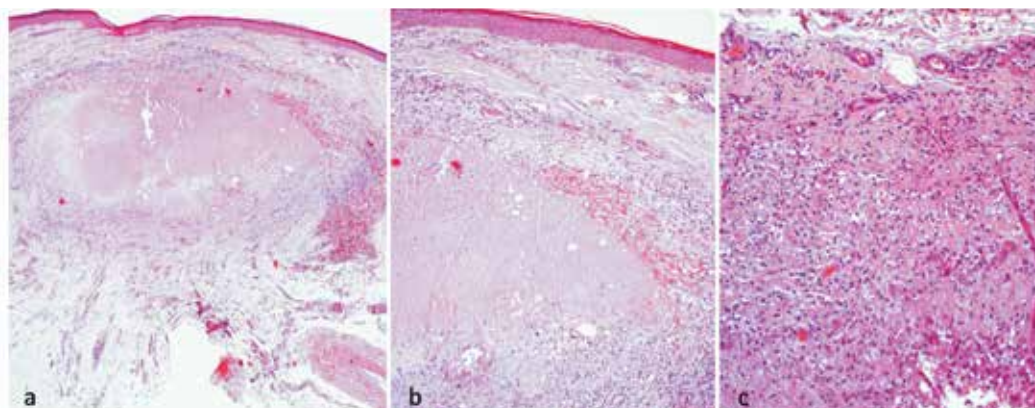


Fig 2 - Granulomatous inflammation with central necrosis (H&E).

of its epidemiology are still unknown, namely the reservoir and the mode of transmission^{3,4}. However an environmental source was suggested due to the absence of reported cases of person to person transmission and variable genetic pattern of isolates in different geographical areas⁵.

M. haemophilum is an acid-fast, aerobic, slow growing bacilli, with preferential temperatures between 30-32° C, which explains its predilection for the extremities⁵. As other atypical mycobacteria usually affects immunocompromised adults, although disease in immunocompetent children and rarely in immunocompetent adults have also been described^{3,4}.

This infection has been reported in patients with HIV infection, transplants, hematologic dyscrasias and diseases requiring chronic immunosuppressive therapies^{3,4,6}. Cutaneous lesions are the most frequent finding, although septic arthritis, osteomyelitis, pulmonary or disseminated disease may also occur³. Cutaneous involvement is characterized by papules, nodules and cysts, that often evolve with suppuration and ulceration, usually affecting the extremities, followed by the trunk and rarely the face^{3,5}. Albeit less frequent *M. haemophilum* infection has been described in immunocompetent adults, namely in association to permanent makeup of the eyebrows and cervical lymphadenitis similar to children^{7,8}.

On the other hand immunocompetent children present with cervical, submandibular or perihilar lymphadenopathy. This group has a favorable prognosis and the treatment consists in the surgical excision of the affected lymph node^{3,6}. Rare cases of *M. haemophilum* infection have been described in immunocompromised children with identical clinical manifestations to immunocompromised adults^{9,10}.

Deep fungal infections and other mycobacterial infections are the most important differential diagnosis. Panniculitis, lymphoma, vasculitis and sarcoidosis are other diseases that should be considered. The diagnosis is the result from the combination of histopathological and microbiological examination.

Histological findings include the presence of granulomatous inflammation with variable foci of necrosis, which can be accompanied by neutrophilic or mixed cellular infiltrates^{3,4,6}. Granulomas are not always evident in immunocompromised patients⁵. The Ziehl-Neelsen staining typically reveals numerous acid-resistant bacilli, singly or arranged in cord formation, however in our case this bacilli were observed only in one of the biopsies⁵.

Culturing *M. haemophilum* takes about 3-5 weeks and is particularly difficult, as noted in our patient in which several attempts were made. This difficulty is due to the exigent requirements for growth in culture, such as temperature between 30 to 32°C and the need for iron supplementation^{4,5}. In this setting PCR technique is particularly useful because it allows rapid results and earlier onset of treatment which is very important in immunosuppressed patients. However culture remains the gold standard for diagnosis as it allows the identification of the agent and the performance of drug susceptibility testing.

Clinical presentation and the degree of patient immunosuppression are the main determinants of treatment. Surgical excision of the affected lymph node is the treatment of choice in immunocompetent children. In immunocompromised patients the reversal of immunosuppression and antibiotics are the preferred approach¹¹. However in our case corticosteroids withdrawal was not possible and a multiple antibiotic regimen was performed.

Caso Clínico

Standard guidelines for the treatment of *M. haemophilum* infection are still missing. Some authors suggest combination of multiple antibiotics for long periods (12 to 24 months)³. In respect to *in vitro* susceptibility testing it was found that the isolates usually exhibit sensitivity to macrolides and rifamycins, while the fluoroquinolones, streptomycin, clofazimine and amikacin exhibit variable activity⁵. Furthermore antibiotics such as isoniazid, ethambutol, tetracyclines, cefoxitin, cotrimoxazole and pyrazinamide are usually inactive⁵.

The most commonly used antibiotics belong to the group of macrolides, fluoroquinolones and rifamycins. Clarithromycin appears to be the most effective drug against *M. haemophilum*⁵. Multiple drug regimen is used to prevent the development of resistances¹¹. In fact, cases of resistance to rifamycins are described after several months of treatment¹². According to Kelley *et al*⁵, the initial treatment should include clarithromycin and a rifamycin, and in cases of severe or disseminated disease a fluoroquinolone should be added. This triple combination was our initial choice, however the patient developed severe gastrointestinal intolerance and suspended clarithromycin.

In addition to the importance of multiple antibiotic association to prevent the emergence of resistance, is also very important the compliance to treatment¹¹. In fact suspicion of poor compliance was a serious problem in this patient.

Our patient died in another hospital due to multiple organ failure, however an autopsy was not performed. This procedure could have been useful to assess the eventual presence of disseminated disease.

CONCLUSION

Increased life expectancy of patients with HIV infection and the increasing use of immunosuppressive treatments may lead to a raise in *M. haemophilum* infection in the future. On the other hand, this infection can currently be underdiagnosed. *M. haemophilum* is a slow-growing nontuberculous mycobacteria with special requirements for growth. This infection should always be considered in patients with chronic granulomatous processes or with numerous acid-fast bacilli in association with persistently negative microbiological examination. In conclusion, this case emphasizes the need of a high index of suspicion of the diagnosis.

REFERENCES

1. Pinner M. Atypical acid-fast microorganisms. *Am Rev Tuberc*. 1935;32:424-45.
2. Naveh D, Yankilewitz T, Lagziel A, Sompolinsky D. Skin granulomata caused by a new microorganism (*Mycobacterium haemophilum* sp. nov.). *Harefuah*. 1978; 95(1):5-8.
3. Rajpara A, Sri J, Driscoll M. *Mycobacterium haemophilum*: Cutaneous nodules in a renal transplant patient. *Dermatol Online J*. 2010;16(7):3.
4. Lott JP, Werth VP, Kovarik CL. Cutaneous *Mycobacterium haemophilum* infection in iatrogenically immunocompromised patients without transplantation. *J Am Acad Dermatol*. 2008;59(1):139-42.
5. Kelley CF, Armstrong WS, Eaton ME. Disseminated *Mycobacterium haemophilum* infection. *Lancet Infect Dis*. 2011;11(7):571-8.
6. Shah MK, Sebti A, Kiehn TE, Massarella SA, Sepkowitz KA. *Mycobacterium haemophilum* in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis*. 2001;33(3):330-7.
7. Giulieri S, Morisod B, Edney T, Odman M, Genné D, Malinverni R, et al. Outbreak of *Mycobacterium haemophilum* infections after permanent makeup of the eyebrows. *Clin Infect Dis*. 2011;52(4):488-91.
8. Minani TJC, Saubolle MA, Yu E, Sussland Z. *Mycobacterium haemophilum* as a novel etiology of cervical lymphadenitis in an otherwise healthy adult patient. *J Clin Microbiol* 2010; 48: 2636-9.
9. Campbell LB, Maroon M, Pride H, Adams DC, Tyler WB. *Mycobacterium haemophilum* in an immunosuppressed child. *Pediatr Dermatol* 2006; 23: 481-3.
10. Bosma F, Deckers-Kocken JM, de Graaf SS, Schulin T, Melchers WJ, Hoogkamp-Korstanje JA. *Mycobacterium* reverse hybridization line-probe assay used to diagnose disseminated *Mycobacterium haemophilum* infection in a child with acute lymphoblastic leukemia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004; 23: 345-7.
11. Klein NC. *Mycobacterium haemophilum*. *Medscape*. [Accessed in 15/1/2012]. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/223133>.
12. Bernard EM, Edwards FF, Kiehn TE, Brown ST, Armstrong D. Activities of antimicrobial agents against clinical isolates of *Mycobacterium haemophilum*. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37: 2323-6.

Caro Editor,

Li com muito interesse o artigo "Perturbação Dismórfica Corporal (PDC) - Um Desafio em Dermatologia". Não posso deixar de saudar os autores e o Editor pela relevância do tema, de indiscutível interesse prático.

Enquanto Dermatologista com interesse especial nas áreas de Dermatologia Cosmética e Psicodermatologia, não posso deixar de fazer alguns comentários ao conteúdo do texto.

1. A preocupação com a beleza não é atributo exclusivo das sociedades modernas ocidentalizadas; com efeito, estudos da psicologia evolucionária apontam para a beleza e attractiveness (self attention holding power) como um atributo/estratégia de poder e liderança, alternativa menos disruptiva do grupo social quando comparada com as estratégias de intimidação/agressão.

2. Estudos da área da Psicologia Social evidenciam um quase universal descontentamento das pessoas face ao seu corpo (normative discontent), facto que deve ser tomado em consideração no diagnóstico de PDC.

3. O diagnóstico diferencial com a Perturbação Obsessiva Compulsiva (POC): A PDC compartilha com a POC a epidemiologia, muita da sintomatologia, da genética, das co-morbilidades e das abordagens terapêuticas; na realidade, tem sido defendido o conceito das "Obsessive Compulsive Related Disorders"¹, um espectro que incluiria as duas entidades.

4. As incorrectamente designadas "Excoriações Neuróticas" não são expressão exclusiva ou dominante da PDC, associando-se a outras variadas perturbações psiquiátricas. De facto, ocorrem em 52% dos doentes com POC², mais do que os reportados 27 a 33% em doentes com PDC³ e em outras, como as Patomímias e mesmo a D. de Ekbohm... Daqui decorre naturalmente que, mais que um padrão clínico dermatológico ("as excoriações neuróticas"), o que nos deve orientar a nós Dermatologistas para estabelecer um diagnóstico de PDC é a avaliação da motivação que subjaz ao comportamento! Embora auto-agressivo, não tem o fito de provocar ou simular lesões ou doenças (Dermatite Artefacta, Patomímia); não tem o objectivo de eliminar organismos que parasitam a pele (D. de Ekbohm); não ocorre num contexto de transe (Pert Dissociativa); não serve para aliviar de penosas sensações parestésicas (algias ou prurido psicogénicos...); não visa purificar a pele ou expurgá-la

de impurezas (POC); na realidade, tem como fim único e exclusivo o melhorar a sua própria aparência, afinal ironicamente, são o resultado infeliz de tentativas de melhorar o aspecto cosmético da pele...

5. O impacto da PDC é significativo: atestam-no as importantes co-morbilidades, as repercussões sociais e profissionais e as elevadas taxas de ideação, tentativas e mesmo de suicídios consumados. Adicionalmente, não surpreende que também a qualidade de vida seja afectada nestes doentes: quando avaliados pelo instrumento generalista SF-36, o score da componente mental revelou ser pior que o de uma população controlo bem como de doentes com depressão, diabetes e enfarto de miocárdio recente⁴.

6. "A prática de qualquer intervenção correctiva será desaconselhada, devendo ser realizada apenas na convicção de que o doente compreende os benefícios reais... aceite os resultados e as limitações previsíveis. De forma obrigatória... registos fotográficos... e aprovados por meio de assinatura de consentimento informado". Tenho algumas objecções a este propósito:

1. Uma de fundo: como corrigir cirúrgica ou procedi mentalmente uma falha da auto-estima?
2. É sabido por outro lado que até 50% destes doentes se tornam delirantes⁴ – ora, não há correcção estética para uma crença delirante
3. Os doentes com PDC que nos procuram são particularmente exigentes: reclamam procedimentos imediatos, resultados instantâneos, intervenções agressivas (desmerecendo habitualmente intervenções ditas soft) e, em regra, não querem ouvir falar de efeitos adversos ou complicações...

Como então conjugar isto com os princípios do consentimento informado e esclarecido em que se pretende - de acordo com o consagrado princípio da autonomia - tornar o doente em parte activa e responsável do processo decisional terapêutico? Como fazer então para que não se entenda em muitos destes casos a assinatura do termo de consentimento informado como um mero expediente de desresponsabilização médica, ao arrepio dos interesses do doente e de uma sã relação profissional médico-doente?

7. Venho recorrendo na minha prática a um questionário que, de forma simplificada, permite despistar a PDC⁵. Saliento que se trata de um mero questionário, não garantindo conseqüentemente o diagnóstico de PDC...

Carta ao Editor

8. Pelo aduzido, a consideração do diagnóstico de PDC impõe-se em Dermatologia, em particular na área cosmética. Um psychiatric awareness deve ser desenvolvido entre os Dermatologistas, bem como a operacionalização de um canal de referência efectivo para Profissionais de Saúde Mental (Psiquiatria de ligação, consultas conjuntas...)

Em conclusão, mais do que a mera apresentação clínica dermatológica (perspectiva skin centered), é a valorização de elementos anamnésticos num contacto relacional médico-doente adequado (perspectiva patient centered) que permitirá detectar doentes com PDC. Exige-se para o efeito atenção, sensibilidade diagnóstica e TEMPO, sem os quais um mero procedimento cosmético se pode converter num pesadelo para o Dermatologista ... e, pior, para o doente!

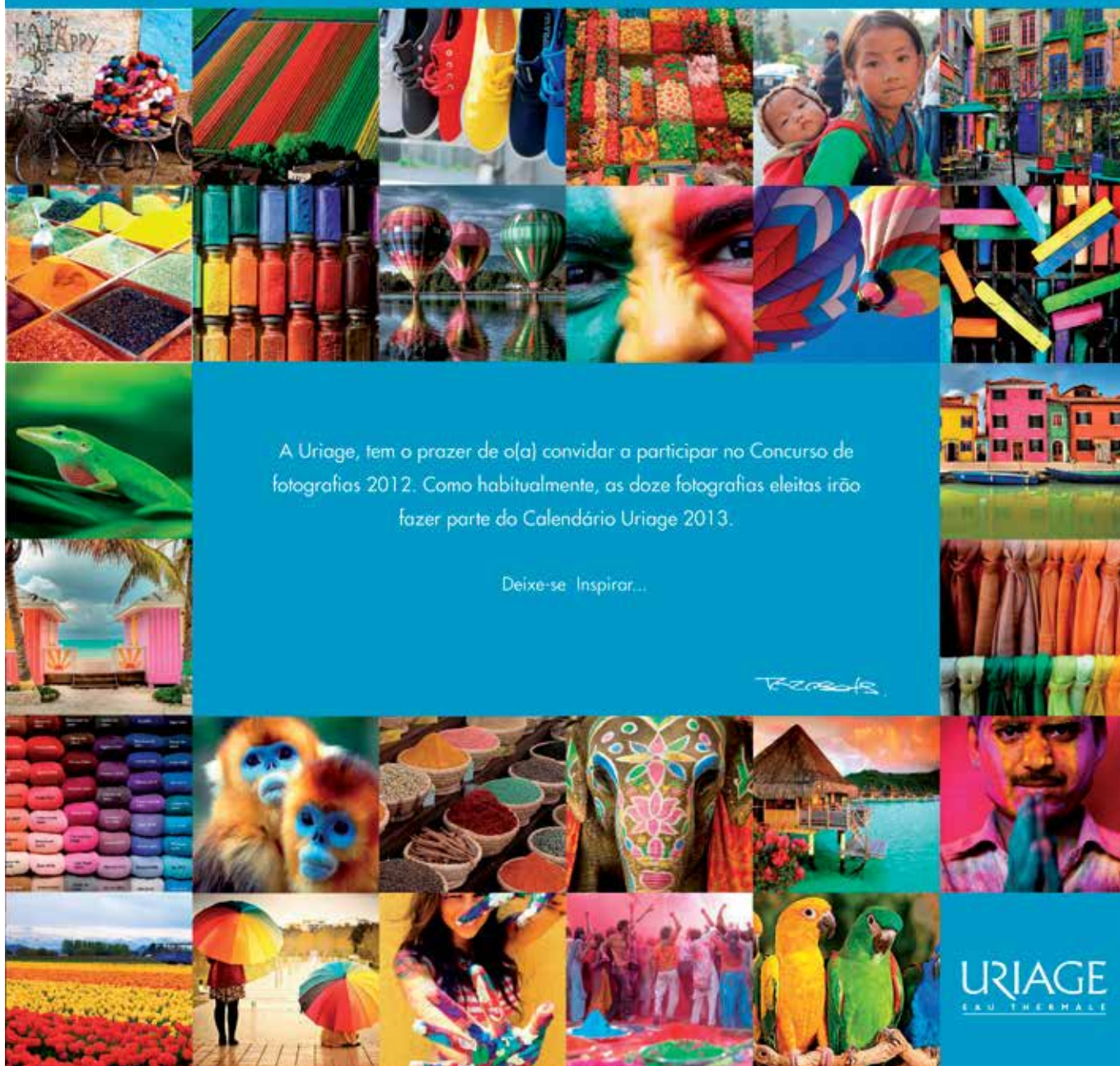
Louvo consequentemente o artigo e seus autores pela oportunidade do tema... Exorto os Dermatologistas a investir mais consequentemente nesta área.

Rui Tavares Bello

REFERÊNCIAS

1. Pallanti S, Hollander E. Obsessive Compulsive Disorder Spectrum as a Scientific "Metaphor". *CNS Spect.* 2008;13:9(Suppl 14):6-15.
2. Wilhelm S, Keuthen NJ, Deckersbach T, et al. Self-injurious skin picking: clinical characteristics and comorbidity. *J. Clin Psychiatry*, 1999; 60:454- 9.
3. Phillips KA, Taub SL. Skin picking as a symptom of body dysmorphic disorder. *Psychopharmacol Bull*, 1995; 31:279-88.
4. Phillips KA. Quality of life for patients with body dysmorphic disorder. *J Nerv Ment Dis*, 2000; 188:170-5.
5. Dufresne RG, Phillips KA, Vittorio CC, et al. A screening questionnaire for body dysmorphic disorder in a cosmetic dermatologic surgery practice. *Dermatol Surg*, 2001; 27:457-62.

CONCURSO DE FOTOGRAFIAS **URIAGE** 2012 **AS CORES DO MUNDO**



A Uriage, tem o prazer de o(a) convidar a participar no Concurso de fotografias 2012. Como habitualmente, as doze fotografias eleitas irão fazer parte do Calendário Uriage 2013.

Deixe-se Inspirar...

Uriage

URIAGE
EAU THERMALE

URIAGE
EAU THERMALE



AS CORES DO MUNDO

Regulamento

- A fotografia deve estar subordinada ao tema: "As cores do mundo "
- Cada participante poderá colocar a concurso um máximo de 3 fotografias, fornecidas em suporte informático (CD ou e-mail)
- O prazo de entrega termina a 8 de Outubro de 2012, devendo as fotografias ser entregues a um dos nossos colaboradores ou enviadas diretamente para maria.barata@saninter.pt
- O Júri que avaliará as fotografias a concurso será constituído por 2 médicos, 1 criativo, 1 fotógrafo, a equipa de Marketing Uriage e por todos os médicos que quiserem participar na eleição das 12 melhores fotografias.
- No dia 18 de Outubro de 2012, as fotografias serão expostas no Instituto de Formação Dermocosmética Uriage, em Lisboa. Durante este dia poderá votar nas suas preferidas.
- O prémio para a melhor fotografia é um fantástico fim-de-semana em Uriage-Les-Bains para 2 pessoas, a realizar durante o ano de 2013.



URIAGE
EAU THERMALE

h exaphane fortificante

CUIDADOS CAPILARES FORTIFICANTES

Champô fortificante

Hidrolisado de proteico

Vitamina B6

Gluconato de zinco

Suplemento alimentar

Fórmula completa
para fortalecimento da fibra capilar
(cistina, metionina, vitamina B6)

Elevada concentração em magnésio

Toma
única diária



+ FORÇA
+ VOLUME

OFICIAL, a eficácia da produção nacional
www.sanintergrupo.pt/oficial



URIAGE

EAU THERMALE

NOVO

HYSÉAC K¹⁸

ACNE RETENCIONAL



EFICÁCIA QUERATOLÍTICA

Complexo de AHA reforçado: 18%



ACÇÃO SEBORREGULADORA REFORÇADA

Extracto de Licorice

EMULSÃO FLUIDA

EXCELENTE TOLERÂNCIA

TEXTURA AGRADÁVEL, NÃO OLEOSA

SEM PARABENOS