



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

Volume 64 - Número 3 - Julho / Setembro de 2006



TRABALHOS DA SOCIEDADE PORTUGUESA DE DERMATOLOGIA E VENEREOLOGIA

EDITOR

Gabriela Marques Pinto

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

Américo Figueiredo
António Massa
António Picoto
António Pinto Soares
António Poiares Baptista
Armando Roseira
Artur Sousa Basto

Carlos Resende
Clárisse Rebelo
Fernando Guerra Rodrigo
Filomena Azevedo
Francisco Brandão
João Amaro
Jorge Cardoso

José Mesquita Guimarães
Helena Lacerda e Costa
Luis Camacho de Freitas
Manuela Capitão-Mor
Margarida Gonçalo
Oscar Tellechea
Oswaldo Correia

SECRETARIADO E CORRESPONDÊNCIA

Gabriela Marques Pinto
Serviço de Dermatologia
Hospital de Curry Cabral
Rua da Beneficência
1069-166 Lisboa

Telef: 21 792 42 74

FAX: 21 792 42 74

Propriedade

Sociedade Portuguesa de
Dermatologia e Venereologia

ISSN: 0304-4777/LOGO
Registo imprensa nº 111449
Depósito legal 24892/88



Editora

Sublinhado

PUBLICAÇÕES E PUBLICIDADE
Publicações e Publicidade Unipessoal
Rua Virgínia Vitorino nº9 B - 1600-782 LISBOA

Periodicidade

Trimestral

SOCIEDADE PORTUGUESA DE DERMATOLOGIA E VENEREOLOGIA

PRESIDENTES HONORÁRIOS

Aureliano da Fonseca

A. Poiares Baptista

CORPOS GERENTES - BIÉNIO 2005-2006

DIRECÇÃO

Presidente

Francisco M. C. de Menezes Brandão

Vice-Presidente

Clarisse M. Dias A. Rebelo

Secretária Geral

M.^a Gabriela V. Marques Pinto

Tesoureira

Cecília Moura Dionísio

Vogal

Cármen Maria Lisboa Silva

MESA DA ASSEMBLEIA GERAL

Presidente

Arnaldo M. de Matos Valente

Secretária

Martinha M.^a R. da Silva Henrique

Secretária

M.^a João Ferreira Filipe da Silva

CONSELHO FISCAL

Presidente

Vasco M. Pinto de Sousa Coutinho

Vogal

Teresa Martine Baudrier da Silva

Vogal

Isabel Maria Taveira de Amorim

Capa: "Flare-up no início do tratamento com isotretinoína oral em doente com acne vulgar"
Proveniência: Dr.^a Rosa Maria Rabello Fonseca, Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Rio de Janeiro, Brasil

A revista "Trabalhos da Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia " é o órgão oficial da Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia (SPDV) e aceita para publicação trabalhos elaborados no âmbito da Dermatologia e da Venereologia.

Publicará também notícias, informações, actas e/ ou relatórios, bem como os resumos dos trabalhos apresentados em reuniões, cursos ou congressos.

INFORMAÇÕES AOS AUTORES

1. Três conjuntos completos de cada manuscrito, incluindo gráficos e figuras, deverão ser manuscritos, para apreciação por um ou mais consultores ("referees"), para o editor:

Gabriela Marques Pinto
Serviço de Dermatologia
Hospital Curry Cabral
Rua da Beneficência
1069-166 Lisboa

2. Os autores, ao submeterem o material para publicação, aceitam que o artigo é original e não está proposto para publicação em qualquer outra revista ou livro, excepto sob a forma de resumo. O consentimento escrito de cada um dos autores é obrigatório.

3. Preparação do manuscrito:
Os trabalhos podem ser submetidos em Português ou Inglês. O manuscrito deverá ser dactilografado a 2 espaços, letra tipo arial ou outra sem "serif, tamanho 12, em folhas A4 de um só lado, com amplas margens. Todas as páginas, são numeradas. Cada secção (ver "organização do manuscrito") inicia-se em nova página.

4. Organização do Manuscrito

a - Na *primeira página* indicar:

Título em Português
Título completo em Inglês
Nome(s) do(s) autor(es)
Serviço, Departamento instituição de filiação de cada um dos autores
(indicar a filiação dos autores por símbolos (p.ex.*

ou **) colocados a pós os nomes e antes das instituições).

Nome, morada, telefone e fax do autor responsável pela publicação.

Referência a bolsas, suportes financeiros ou outros (quando aplicável).

b - *Resumo (2ª e 3ª páginas)*

É obrigatório o envio de resumos em Português e em Inglês, dactilografados em folhas separadas, com um máximo de 250 palavras.

Os resumos deverão ser concisos e indicar os objectivos / âmbito, resultados e conclusões, ou descrição sumária dos casos clínicos.

c - *Palavras Chave (4ª página)*

Cada artigo far-se-á acompanhar de 1 página 5 palavras chave ("Key-words") dactilografadas em português e em inglês.

d - *Texto*

O texto deverá ser estruturado da forma tradicional:
i) artigo original: introdução; doentes / material e métodos; resultados; comentários ou discussão.

ii) caso clínico: introdução; descrição do(s) caso(s); comentário ou discussão.

e - *Referências / Bibliografia*

Todas as referências as referências (e só estas) são numeradas e listadas por ordem de aparecimento no texto.

Identificar as referências no texto, quadros e gráficos por numeração árabe (entre parênteses).

Informações aos Autores

Modelos:

(1) Artigo:

23. Autor NN, Autor NN: Título do artigo. Nome da revista abreviada vol n°: página inicial - página final (ano).

23. Breathnach SM: The skin immune system and psoriasis. *Clin Exp Immunol* 91:343-345(1993).

(2) Capítulo do livro:

24. Autor NN, Autor NN: Título do Capítulo. In Editor NN, Editor NN (eds), n° edição, Cidade, Editora, ano, pág. inicial - página final.

24. Norris PG, Gange RW, Hawk LM: Acute effects of ultraviolet radiation on the skin. In Fitzpatrick TB, Elsen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF (eds), *Dermatology in General Medicine*, 4a ed, New York, McGraw-Hill, 1993, pp 1651-1658.

NOTA: Os títulos das revistas deverão ser abreviados de acordo com o estilo usado no *Index Medicus*. Dados não publicados e "comunicações pessoais" não podem ser citadas na bibliografia mas podem ser referidas no texto (entre parênteses).

f - Quadros

Apresentados individualmente em páginas separadas com numeração romana pela ordem de localização no texto.

Cada quadro deve ser acompanhado de pequeno título e pode conter notas de rodapé, desde que referidas a elementos apresentados nos quadros.

Não se aceitam legendas nos quadros.

g - Figuras e legendas

As figuras deverão ser enviadas sob a forma de:

(i) desenhos ou gráficos nítidos, com qualidade para publicação, sem legenda incorporada;

(ii) fotografias a preto e branco ou a cores, em papel brilhante. A fim de evitar reduções, as fotografias deverão ter de largura 6,5 cm (1 coluna) ou 14 cm (2 colunas);

(iii) diapositivos de 35mm. Recomenda-se o envio de 1 conjunto de diapositivos para melhor qualidade de reprodução na impressão;

(iv) cd-r com fotografias digitalizadas, correctamente e com a máxima definição possível; sem legenda incorporada e acompanhado por reprodução a cores, em papel, indicando n° das figuras.

Recomenda-se o envio de 1 conjunto de diapositivos para melhor qualidade de reprodução na impressão.

No dorso de cada fotografia, ou no caixilho de cada diapositivo, indicar (1) o número da figura conforme referenciado no texto, (2) o nome do 1° autor e (3) uma seta referindo o topo da fotografia.

As legendas deverão ser enviadas em toalha separada, dactilografada a 2 espaços, indicando sempre o n° da figura.

5. EDIÇÃO ELECTRÓNICA

A fim de facilitar e melhorar o trabalho de impressão, recomenda-se que, acompanhando os conjuntos impressos, seja enviada uma "diskette 3,5", formatada para MS-DOS, contendo o manuscrito em forma final de publicação e utilizando como processador de texto o Microsoft Word (IBM-compatível). Não incluir gráficos ou figuras.

O texto deverá ser dactilografado em contínuo, sem introdução de separadores de página e sem justificação à direita.

Aceitam-se também ficheiros ASCII.

A "diskette" deverá indicar no rótulo o título do trabalho e o nome de 1° autor.

EDITORIAL

Gabriela Marques Pinto 297

ERRATA

Volume 64, N°2, Abril/Junho 2006 299

HISTÓRIA DA DERMATOLOGIA

Notas Históricas sobre o *International Committee (ICD)* e a *International League of Dermatological Societies (ILDS)*

Karl Holubar, AnnaTuneu 301

EDUCAÇÃO MÉDICA CONTÍNUA

Isotretinoína Oral: Uso em Dermatologia

Rosa Maria Rabello Fonseca, Juliana Chieppe, Marcelo Avè, Tullia Cuzzi, David Rubem Azulay,

Mónica Manela Azulay 309

ARTIGO ORIGINAL

Hemangiomas da Infância: Revisão da História Natural e Ênfase no Tratamento

Carlos Garcia, Vasco Sousa Coutinho 327

ARTIGO DE REVISÃO

Revisão Histológica dos Nevos Melanocíticos Atípicos na População Pediátrica da Consulta de Dermatologia entre 2000 e 2005

António Luís Santos, Elisabete Moreira, Alberto V. Mota, Filomena Azevedo 341

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

Novas Infecções Sexualmente Transmissíveis em Doentes Seropositivos para o VIH

Bárbara Pereira, Cândida Fernandes, Ermelinda Nachiambo, Raquel Santos, Ana Rodrigues, Jorge Cardoso..... 347

Sífilis Recente: Padrão Epidemiológico da Consulta de Doenças Sexualmente Transmissíveis do Hospital de Curry Cabral (2003-2005)

Bárbara Pereira, Cândida Fernandes, Ermelinda Nachiambo, Raquel Santos, Ana Rodrigues, Jorge Cardoso..... 355

CASOS CLÍNICOS

Pitiríase Rubra Pilar em Doente de Raça Negra

Teresa M. Pereira, Maria Luz Duarte, A.P. Vieira, A. Sousa Basto, F. Pardal Oliveira 361

Síndrome de Hipersensibilidade à Carbamazepina e Fenitoína

Elisabete Moreira, Alberto Mota, Ana Margarida Barros, Cármen Lisboa, Filomena Azevedo369

Índice

Linfoma Cutâneo de Células NK/T Tipo Nasal <i>Esmeralda Vale, Bárbara Pereira, Raquel Silva, Olívia Bordalo</i>	377
Úlceras Necróticas associadas a Crioglobulinemia com Gamapatia Monoclonal <i>Márcia Ferreira, Glória Cunha Velho, Inês Lobo, Cristina Gonçalves, Ana Isabel Encinas, Madalena Sanches, Manuela Selores</i>	389
Moluscos Contagiosos Exuberantes em Síndrome de Reconstituição Imunológica <i>Bárbara Pereira, C. Fernandes, E. Nachiambo, M. C. Catarino, A. Rodrigues, J. Cardoso</i>	399
Escrofulogoma em Doente com Lúpus Eritematoso Sistémico <i>António Luís Santos, Marta A. Pereira, Sofia Magina, Teresa Falcão, Filomena Azevedo</i>	405
BOLSAS E PRÉMIOS	
Bolsas e Prémios atribuídos (2006)	411
REUNIÕES DE DERMATOLOGIA	
Reunião do <i>Portuguese Acne Advisory Board - Guidelines & Algoritmo para o Tratamento da Acne</i> Albi, 17 a 19 de Fevereiro de 2006	415

EDITORIAL

Gabriela Marques Pinto 297

ERRATA

Volume 64, N°2, April/June 2006 299

HISTORY OF DERMATOLOGY

Early History of the International Committee (ICD) and the International League of Dermatological Societies (ILDS)

Karl Holubar, AnnaTuneu 301

CONTINUOUS MEDICAL EDUCATION

Oral Isotretinoin: Use in Dermatology

Rosa Maria Rabello Fonseca, Juliana Chieppe, Marcelo Avè, Tullia Cuzz, David Rubem Azulay,

Mónica Manela Azulay..... 309

ORIGINAL ARTICLES

Haemangiomas of Infancy: Review of Natural History and Emphasis on their Treatment

Carlos García, Vasco Sousa Coutinho..... 327

REVIEW ARTICLE

Histologic Review of Atypical Melanocytic Nevi in the Paediatric Dermatology

Consultation between 2000 and 2005

António Luís Santos, Elisabete Moreira, Alberto V. Mota, Filomena Azevedo..... 341

GROUP FOR THE STUDY AND INVESTIGATION OF SEXUALLY TRANSMITTED DISEASES

New Sexually Transmitted Diseases in HIV-Positive Patients

Bárbara Pereira, Cândida Fernandes, Ermelinda Nachiambo, Raquel Santos, Ana Rodrigues, Jorge Cardoso..... 347

Early Syphilis: Epidemiologic Analysis of Hospital de Curry Cabral Sexually Transmitted Diseases Clinic (2003-2005)

Bárbara Pereira, Cândida Fernandes, Ermelinda Nachiambo, Raquel Santos, Ana Rodrigues, Jorge Cardoso..... 355

CASE REPORTS

Pityriasis Rubra Pilar in a Black Woman

Teresa M. Pereira, Maria Luz Duarte, A.P. Vieira, A. Sousa Basto, F. Pardal Oliveira..... 361

Hypersensitivity Syndrome to Carbamazepine and Phenytoin

Elisabete Moreira, Alberto Mota, Ana Margarida Barros, Cármen Lisboa, Filomena Azevedo 369

Contents

Nasal Type NK/T-Cell Lymphoma <i>Esmeralda Vale, Bárbara Pereira, Raquel Silva, Olívia Bordalo</i>	377
Necrotic Ulcers associated to Cryoglobulinemia with Oligoclonal Gammopathy <i>Márcia Ferreira, Glória Cunha Velho, Inês Lobo, Cristina Gonçalves, Ana Isabel Encinas, Madalena Sanches, Manuela Selores</i>	389
Exuberant Molluscum Contagiosum as a Manifestation of the Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome <i>Bárbara Pereira, C. Fernandes, E. Nachiambo, M. C. Catarino, A. Rodrigues, J. Cardoso</i>	399
Tuberculous Gumma in a Patient with Systemic Lupus Erythematosus <i>António Luís Santos, Marta A. Pereira, Sofia Magina, Teresa Falcão, Filomena Azevedo</i>	405
SCHOLARSHIPS AND PRIZES	
Scholarships and Prizes Granted (2006)	411
DERMATOLOGY MEETINGS	
Meeting of the <i>Portuguese Acne Advisory Board - Guidelines & Algorithm for Acne Treatment</i> Albi, February 17-19, 2006	415

Espero que tenham tido umas óptimas férias, repousantes e revigorantes, para que possam retomar as Vossas actividades pessoais e profissionais plenos de dinamismo.

É com agrado e esperança que Vos venho informar que o processo de indexação dos "*Trabalhos da SPDV*" na MEDLINE (*National Library of Medicine*) se encontra em fase final de aprovação e espero, a breve prazo, já vos poder dar uma resposta concreta e positiva a esse respeito.

Tenho constatado com satisfação que esta nossa revista está a suscitar o interesse de colegas estrangeiros, que me têm manifestado o interesse em participar activamente nos "*Trabalhos da SPDV*", através do envio de material para publicação. Deste modo, faz cada vez mais sentido que a Revista passe a estar indexada, como todos desejamos.

Neste sentido, incluímos neste número da revista um trabalho original em inglês, no âmbito da História da Dermatologia, sobre os primórdios da *International League of Dermatological Societies* (ILDS), enviado pelo Prof. Karl Holubar, personalidade impar no estudo da História da Dermatologia Europeia e que tivemos oportunidade de conhecer pessoalmente em reunião recente do Grupo Português da Psoríase, em que esteve presente como prelector convidado.

Do mesmo modo, o presente artigo de Educação Médica Contínua é da responsabilidade de um grupo de dermatologistas brasileiros, que desde há cerca de 1 ano me vinham a contactar com o objectivo de concretizar este tipo de colaboração. Decidi incluir o seu artigo sobre "Isotretinoína Oral: Uso em Dermatologia" neste número da Revista, visto ter incluído no mesmo número dos "*Trabalhos da SPDV*" o relatório e considerações do *Portuguese Acne Advisory Board* sobre os "Guidelines e Algoritmo para o Tratamento da Acne". Julguei interessante a possibilidade de compararmos diferentes perspectivas sobre a abordagem da mesma entidade clínica, embora reconheça que os artigos em questão não têm os mesmos objectivos e não se dirigem ao mesmo tipo de leitores, quer em termos formativos, quer em termos de estratégias terapêuticas a adoptar.

Infelizmente, no último número dos "*Trabalhos da SPDV*", fomos informados, já após a publicação e *mailing* da Revista, que o nome dos autores de um dos artigos editados estava incorrecto, pelo que se publica no presente número a respectiva Errata. Mais uma vez lamento o sucedido e desculpo-me perante os visados, embora totalmente alheia ao sucedido, visto que me limitei a editar o referido trabalho tal como me foi enviado para publicação pelo primeiro autor. Volto a apelar para o cuidado dos autores na revisão final dos artigos a enviar, de modo a evitar este tipo de incorrecções, que desagrada a todos e que, podem crer, me incomoda particularmente.

Quanto aos Boletins das Secções Especializadas da SPDV, após a experiência bem sucedida no ano transacto, vamos tentar dar continuidade à edição conjunta dos Boletins dos Grupos como Suplemento dos "*Trabalhos da SPDV*", com vista à sua distribuição efectiva e atempada a todos os membros, estando já no prelo os 3 próximos Boletins dos Grupos. Damos também continuidade neste número dos "*Trabalhos*" à colaboração do Grupo para o Estudo e Investigação das Doenças Sexualmente Transmissíveis (GEIDST), através de rubrica própria. Esperamos que os restantes Grupos de Trabalho da SPDV, que não editam Boletim próprio, venham a colaborar regularmente nos "*Trabalhos da SPDV*"; aqui fica o meu apelo e a manifestação da minha total disponibilidade para este tipo de divulgação dos trabalhos e actividades dos Grupos.

Venho mais uma vez lembrar-vos que, com a nova página da SPDV na *Internet* a funcionar em pleno, passaram a ter acesso imediato e completo aos últimos números dos "*Trabalhos da SPDV*", com todos os textos e ilustrações em formato PDF para *download* directo.

Mais uma vez relembro que a Revista é Vossa e o mérito da sua edição ininterrupta é também Vosso. Espero que o novo formato, o acesso *online* e a indexação à vista representem estímulos adicionais para o envio de cada vez maior número de trabalhos para publicação.

Cordiais saudações,
Gabriela Marques Pinto

ERRATA
Volume 64, Nº2, Abril/Junho 2006

*“Enxertos de Pele Total - Uso em Cirurgia Dermatológica”
Maria Goreti Catorze, Rui Themido, José Manuel Labareda, António Picoto*

Vimos por este meio rectificar os nomes dos autores do artigo original intitulado “*Enxertos de Pele Total - Uso em Cirurgia Dermatológica*” publicado no último número dos *Trabalhos da Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia*.

Por lapso da 1ª autora do trabalho, no material enviado à editora da revista para publicação não constavam os co-autores deste artigo: *Rui Themido, José Manuel Labareda e António Picoto*.

Aos visados a editora dos “Trabalhos da SPDV” apresenta as devidas desculpas e lamenta o sucedido, embora alheia ao referido lapso de que só foi informada após a publicação da revista em causa.

EARLY HISTORY OF THE INTERNATIONAL COMMITTEE (ICD) AND THE INTERNATIONAL LEAGUE OF DERMATOLOGICAL SOCIETIES (ILDS)

Karl Holubar¹, AnnaTuneu²

¹Honorary President of the European Society of History of Dermatology and Venereology; Honorary Member of the Austrian Academy of Sciences, of the College of Physicians of Philadelphia and of the Royal Society of Medicine; Correspondent Member of Accademia Galileiana, Padua.

²Specialist of Dermatology, San Sebastián, Spain

"The International Committee of Dermatology and our International Congresses are like desmosomes that bind the dermatologists of all nations and all specialized subdivisions of dermatology and syphilology into a functional, cohesive, yet ever-changing dynamic entity. Without them, our specialty would be substantially diminished (Marion Baldur Sulzberger)"

Recent information on the ICD and ILDS is available since the Tokyo World Congress¹⁻⁴. The early history has never been followed up. Based on documents available at various places notably in Barcelona from the files of Professor Jaume Peyrí, (Fig. 1) and from the individual congress reports, we undertook a review of the early decades. For the first congresses in Paris, Vienna, London, Berlin, officers and presidents were chosen on site and/or for the next meeting. 1904 Gaucher (Paris) said "...la dermatologie de nationale est devenue internationale" and Ullmann (Vienna) for the first time wanted an international commission to deal with certain topics. In Rome 1912 finally, Thibierge went ahead with a proposition to create an international association of the field, supported by Rosenthal, secretary in Berlin, and Ciarrocchi, secretary in Rome. The motion was accepted, 34 delegates chosen and Brussels envisioned as seat. Copenhagen in 1915 was to be the next congress site where this association should meet, and finally did (Fig. 2).

Correspondência:

Professor Karl Holubar, MD FRCP GSE

Institute for the History of Medicine (Centre of Public Health)

Medical University of Vienna

Waehringer Strasse 25

A-1090 Vienna, Austria

Tel.: +43 1 4277 63401

FAX: + 43 1 4277 9634

Email: karl.holubar@meduniwien.ac.at; anna.tuneu@terra.es

História da Dermatologia

ASOCIACIÓN INTERNACIONAL
DE
DERMATOLOGÍA Y SIFILIOGRAFÍA
COMITÉ ESPAÑOL
MADRID 7 de Junio 1914

Ex. Sr. Lombert.

Muy Sr. muestro y distinguido compañero: Presencia la constitución definitiva de la Asociación Internacional de Dermatología y Sifilografía, encargada oficialmente de la organización de los Congresos Internacionales de esa especialidad, y entendiéndose el Comité de cada Nación autorizada para elegir los miembros de su nacionalidad, rogamos a Ud. con todo interés que en plazo no mayor de una semana tenga la bondad de manifestarnos si desea figurar como miembro de la sección Española de la Asociación Internacional de Dermatología y Sifilografía.

Segun los estatutos de la Asociación (art. 5º) es indispensable pagar 50 pesetas al año de la celebración de cada Congreso para respecta del primero que tendrá lugar en Copenhague el año 1915 es preciso abonar la cuota de 50 pesetas al ser admitido como miembro por la sección Nacional. En atención a esto, rogamos a Ud. que en el caso de desear pertenecer a la Asociación,

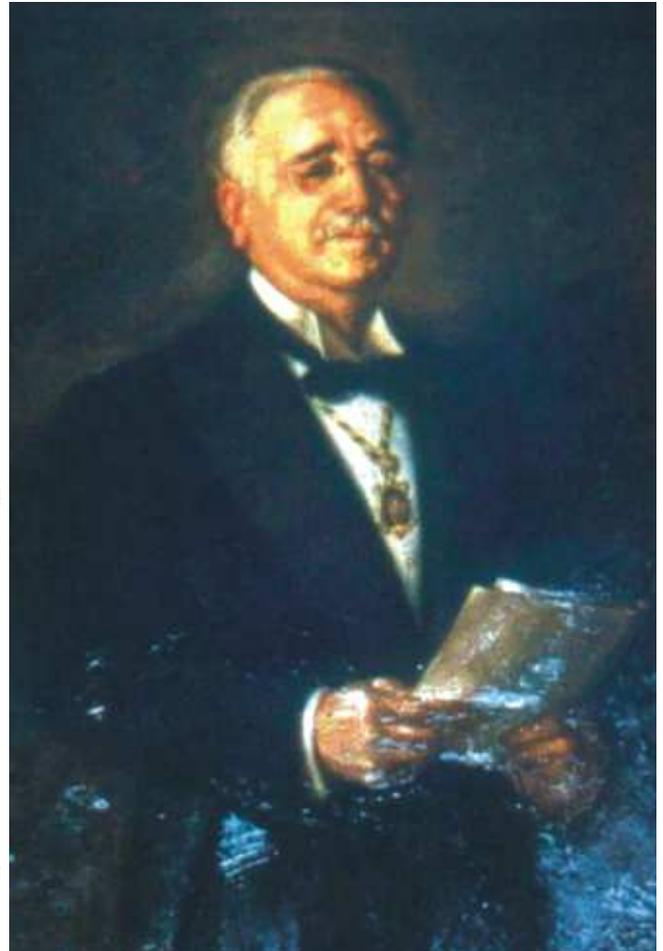


Fig. 1 - Prof. Jaume Peyrí, Barcelona.

World War I ensued, the next congress took place in 1930. On 4 April 1930, 93 national delegates met to discuss the foundation of such a body: Bloch, Darier, Gray Krzysztalowicz, Jadassohn, Lespinne, Nékám, Truffi and Wile were named for an ad hoc committee. (Figs. 3-6) Peyrí's and Lomholt's names were added. Their task was to choose the next venue, discuss topics, name a national preparatory committee, English, French and German being the languages for presentation. Truffi and Peyrí advocated for Italian and Spanish to be added. Another letter by Lomholt gives evidence of the existence of the Comité permanent everything was in French still (Fig. 4), also evident from yet another letter by Peyrí referring to the closing statements in Denmark. Further letters of the then secrétaire général Lomholt, dated 14 June 1935 to the committee members, reports of the exit of three, Krzysztalowicz and Bloch by death, Jadassohn

due to politics. The latter move was attempted to be reversed (Figs. 4-5). Darier wrote to the German government, to no avail. Of an interim meeting of the committee in Zurich on 18 October 1931 we not could find any report. In Budapest, finally, Darier was president and Achille Civatte secretary of the committee, Arzt of Vienna and Zieler from Germany took the places of Bloch and Jadassohn, Cole the place of Wile, Leszcinsky the place of Krzysztalowicz.

Madrid should have been the next venue, but, alas, the Spanish Civil War first, World War II thereafter, took place, and it took till 1952 when the committee convened again in London. There were only two of the Comité des Onzes as it was referred to early on, who were left: Sir Archibald Gray of London and Leopold Arzt from Vienna. A sign of the devastation which had occurred.

tenga la bondad de acompañar a un aceptación la nueva
 elevada cuota de 50 francos o su correspondiente valor en
 pesetas, de la que se será recibida por el número el correspondiente
 cliente recibo.

Como es una decisión irrevocable para ser socio de los
 futuros Congresos de la especialidad ser miembro de la
 Asociación Internacional, encarecemos a Ud la importancia
 de su decisión.

con todo afecto compañeros y t. d.

q. s. m. b.

El Presidente

El secretario

Juan de Lina

José L. Peyrí

La contestación que conmine sea certificada debe ser dirigida
 al Dr. Don José G. Coriza - Alfonso XII n.º 8-1º, haciendo constar la
 misma exactas y los cargos y títulos que posea.

Fig. 2 - Letter of Proff. Peyrí and Azúa to Dr. Umberto, using a Spanish stationery of an international society which did not yet exist legally.

História da Dermatologia



Reunion des Délégués
Palais de Christiansborg 1930:
Darier proposed:
To reject to create an International
Dermatological Association but
To name immediately a committee:
To study this association
To organize next congresses

Fig. 3 - JF Darier: wanted a comité formed before an international association.

Lapière, Miescher, Quiroga. The Swiss was president of the committee, date was Saturday 24 June 1952. Arzt, interestingly, proposed all proceedings to be made in English. A motion, which at the first moment, went under but was in fact adhered to ever since.

London was the water shed in the history of the ICD and ILDS - abbreviations employed since - because 1952 and after, international congresses were held every five years. Buenos Aires will be the next in 2007 and, henceforth, the intervals are to be only four years instead of five. As referred to in the beginning, present activities can be gleaned from recent brochures.

We know only parts of the historical process of the

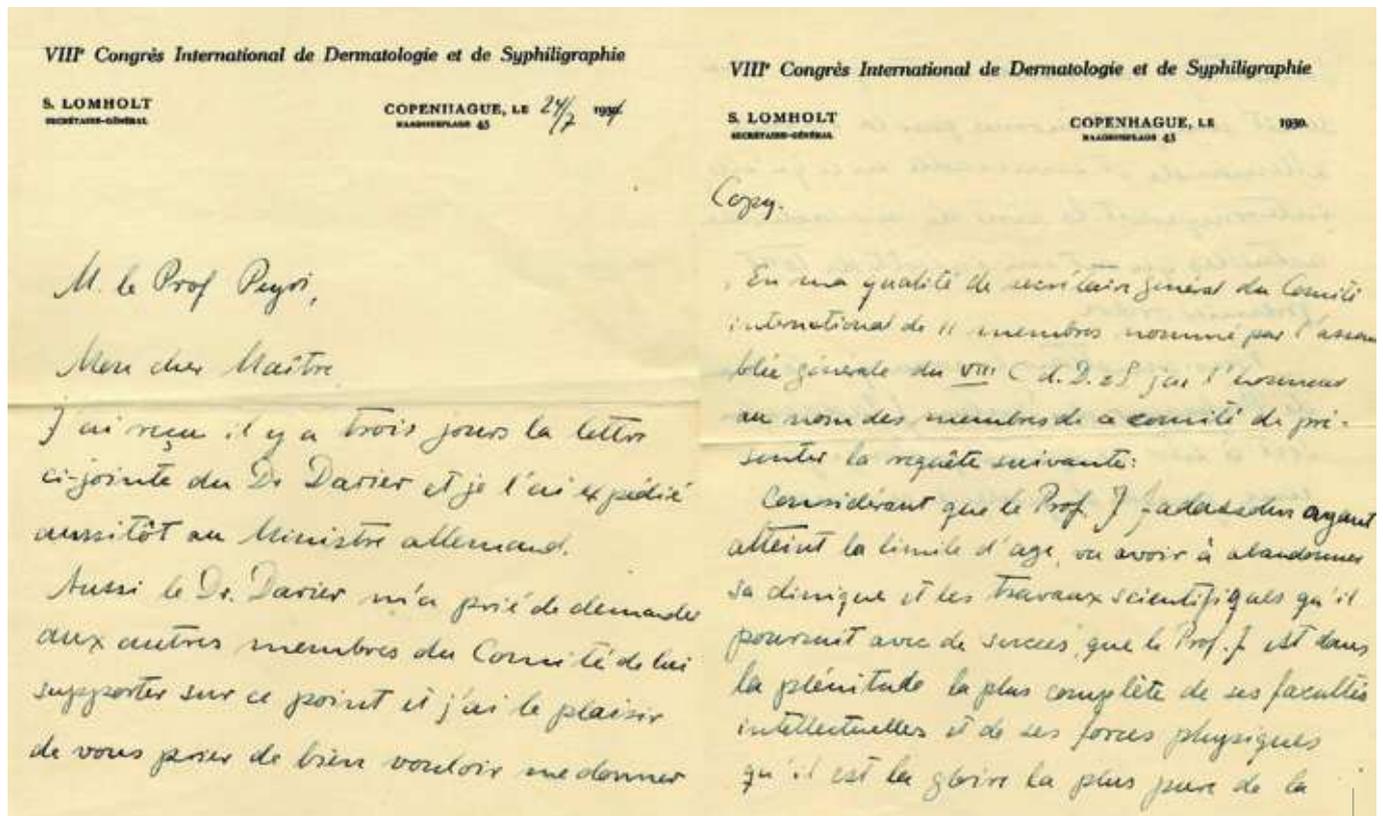


Fig. 4 - Letter of Lomholt to Peyri, 1931?, referring to Jadassohn's retirement.

Twelve members were chosen plus three ex officio members (congress president and past and present secretaries), to serve their term: Arzt, Brunsting, Degos, Dowling, Flarer, Gans, Gay Prieto, Hellerström, Kogoj,

foundation of the ICD and ILDS. What we can assume is that the decision of the Paris municipal council in 1881, to found a musée-bibliothèque, then to open it at an international meeting eight years later, created the spark

LIGUE INTERNATIONALE
DE DERMATOLOGIE
LE SECRÉTAIRE GÉNÉRAL
(DR. SVEND LOMHOLT)

COPENHAGUE LE 14/6-35.
BAPDHENR. 205 48

Monsieur le Docteur
membre du Comité dermatologique international permanent.

Mon cher Collègue,

Sur l'initiative de notre Président Warier, je vous présente le
suivant exposé et quelques propositions.

Notre Comité a été nommé par acclamations au Congrès de Copenhague
1930. A l'expérience il apparaît qu'un petit comité de 11 ou 12 membres
est la seule Organisation Dermatologique permanente qui soit unanime-
ment acceptée et viable.

Notre mandat expiré au Congrès de Budapest 1935; nous devons en
demander le renouvellement à l'assemblée des Délégués des Sociétés
Nationales qui, d'accord avec le Prof. Némansaura lieu le mardi 17 sep-
tembre, une heure avant le banquet par souscriptions et dans le même
hôtel.

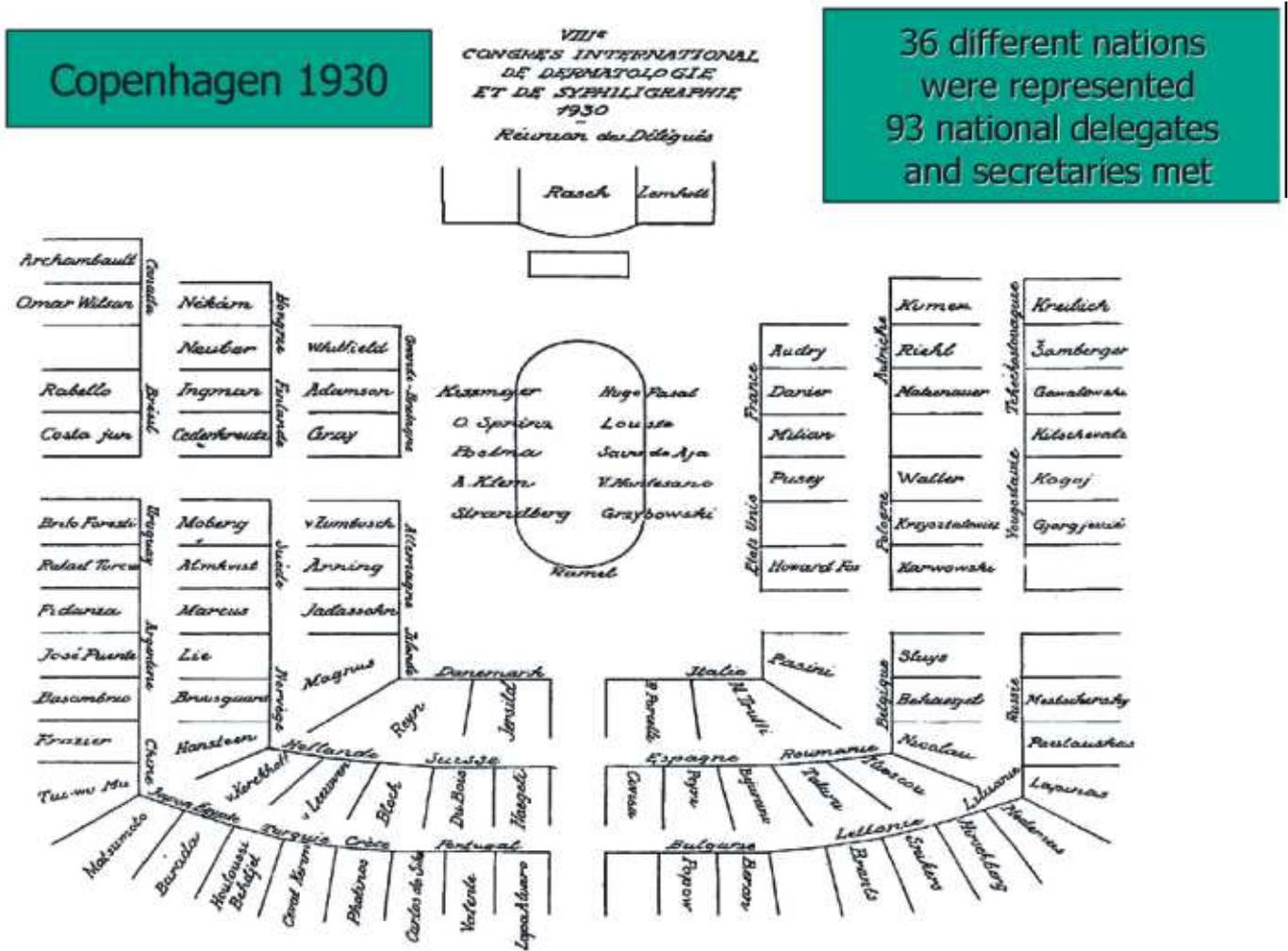
Trois lacunes se sont produites parmi nous, par le décès de nos
collègues Krystalowicz et Brño Bloch, et par la retraite volontaire et
très regrettable du Prof. Jadassohn.

Nous vous proposons donc:

1. de nous réunir le Samedi 14 Septembre à 16 heures à l'Académie
des Sciences de Budapest, ainsi qu'il est déjà inscrit au Programme
officiel (Comissio Centrale); nous vous prions instamment de vouloir
bien assister à cette réunion. Nous aurons à convenir entre nous des
propositions à faire aux Délégués, comme composition du Comité permanent

Fig. 5 - Letter of Lomholt to Peyri, regarding a committee meeting in Copenhagen 1931?

História da Dermatologia



Copenhagen 1930

36 different nations were represented
93 national delegates and secretaries met

Fig. 6 - National delegates session in 1935.

which finally initiated and formed the international brotherhood of medicine/dermatology. Malcolm Morris' words at the 1913 Congress of Medicine in London advocated that. a reason to shed tears of desperation about what happened twice in a century and a strong stimulus for all of us to engage as intensively as possible in having this brotherhood grow.

Note: The Comité des Onzes chosen in London 1952 was as follows, supplemented by one (Spartacus Lapière): Leopold Arzt, Austria, Louis A Brunsting, USA, Robert Degos, France, Geoffrey B Dowling, UK, Franco Flarer, Italy, Oscar Gans, Germany, José Gay Prieto,

Spain, Sven Hellerström, Sweden, Franjo Kogoj, Yugoslavia, Spartacus Lapière, Belgium, Guido Miescher, Switzerland, Marcial I Quiroga, Argentina. Present President of the ICD is Professor Robin Marks, Melbourne, Secretary is Professor Georg Stingl, Vienna.

Acknowledgments: Professor Jordi Peyrí, Barcelona, Spain; The Royal Society of Medicine, London UK; The libraries and archives of the universities in Barcelona, Vienna; The Department of Dermatology, University of Zurich and Dr. M. Geiges.



Budapest 1935

Fig. 7 - Comité desk in Budapest 1935, as named by Peyrí's hand on the back: ...??, Nékám, Darier, Peyrí and Lomholt, (from left to right).



Fig. 8 - London 1952, first post WW II Congress, Caricatures of prominent dermatologists.

REFERENCES

1. Sulzberger MB: Historical Notes on International Congresses (San Francisco California, June 1978, pp.5-10), *In* Manual of the International League of Dermatological Societies containing historical notes, the bylaws, list of past congresses and their officers, members of the International Committee of Dermatology, member societies and delegates, etc., distributed at the Tokyo World Congress in 1982 and to the national societies.
2. Shelley WB: Shelley DE: CMD Congressus Mundi Dermatologiae. A century of International Dermatological Congresses. An illustrated history 1889-1992, Parthenon, Park Ridge NJ, USA
3. Marks R: The International League of Dermatological Societies: From the World Congress of Dermatology to the International Foundation for Dermatology and beyond. *J Am Acad Dermatol* 48: 784-8 (2003).
4. Stingl G: Editorial. ILDS (International League of Dermatological Societies) Geschichte, Struktur, Aufgaben und Herausforderungen. *JDDG* 1: 89-92 (2003).
5. Holubar K Tuneu A, 2005; *Annales de Dermatologie et Vénérologie*, *in print*.
6. Congress Reports of the International Congresses from Paris 1889, to London 1952 the International Medical Congress in London 1913.

ISOTRETINOÍNA ORAL: USO EM DERMATOLOGIA

Rosa Maria Rabello-Fonseca^{1,2}, Juliana Chieppe³, Marcelo Avê², Tullia Cuzzi¹, David Rubem Azulay^{1,2},
Mônica Manela-Azulay¹

¹Serviço de Dermatologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho;

²Instituto de Dermatologia Professor R. D. Azulay da Santa Casa da Misericórdia;

³Serviço de Dermatologia da Policlínica Geral do Rio de Janeiro, Brasil

RESUMO – Em 1982, quando introduzida nos EUA, a isotretinoína oral revolucionou o tratamento da acne. Inicialmente foi utilizada apenas para o tratamento das formas graves da acne nodulocística. Com o passar dos anos começou a ser empregada em outras formas de acne não responsivas à terapêutica convencional, em especial aquelas com tendência a cicatrizes ou capaz de causar sequelas psicológicas significativas¹. Neste artigo serão abordados os mecanismos de acção, efeitos adversos, monitorização clínica e laboratorial durante o seu uso, além das indicações clínicas inclusive as *off-label*.

PALAVRAS-CHAVE – Isotretinoína; Acne; Retinóides; Tratamento.

ORAL ISOTRETINOIN: USE IN DERMATOLOGY

SUMMARY – Oral isotretinoin revolutionized acne treatment when it was introduced in 1982 in the USA. In the beginning its use was restricted to patients with severe nodulocystic acne. With the passing years its use has expanded to treat also patients with less severe forms of acne who are responding unsatisfactorily to conventional therapy, especially those which tendency to scar formation, physical disfigurement or psychological distress¹. The mechanisms of action, adverse effects, clinical and laboratory follow-up, as well as other clinical applications deemed “*off-label*” will be described in the present article.

KEY-WORDS – Isotretinoin; Acne; Retinoids; Treatment.

Correspondência:

Dr.^a Rosa Maria Rabello Fonseca

Rua Miguel de Frias, 77 sala:1515 Icaraí-Niterói

Rio de Janeiro, Brasil

CEP: 24220-000

E-mail: rosarabello@ajato.com.br

I. INTRODUÇÃO

A isotretinoína (ácido 13-cis-retinóico) é um retinóide de primeira geração e, assim como os demais, tem actividade semelhante à da vitamina A (Vit. A)². Por ter um índice terapêutico muito superior, ainda que não elevado, a esta e ao ácido retinóico (AR) da qual é isômero, sua utilização causou uma grande revolução no tratamento da acne e nas desordens de ceratinização. O seu emprego tem despertado muito interesse por parte dos dermatologistas e novas indicações têm despertado grande expectativa na prática médica, como veremos neste artigo.

II. MECANISMO DE AÇÃO

Os retinóides estão envolvidos na regulação de diversas funções biológicas. Eles afectam o crescimento, a diferenciação e a morfogênese celular, inibem a promoção de tumor e o crescimento de células neoplásicas, além de exercerem funções imunomodulatórias e alterarem a coesividade celular^{3,4}.

2.1. Metabolismo da vitamina A

A vitamina A pode ser obtida através do caroteno (vegetais) e de produtos animais como carne, leite e ovos que ainda no intestino são convertidos respectivamente em retinal e retinol, sendo, então, absorvidos e armazenados no fígado na forma de éster (retinol palmitato)².

O retinol é transportado para os tecidos alvos através da proteína carreadora de retinol (RBP) e transtirretina. A conversão do retinol para ácido retinóico all-trans (tretinoína), forma biologicamente activa, ocorre em duas fases. Primeiramente, num processo reversível, o retinol é oxidado a retinaldeído. Este por sua vez é irreversivelmente convertido em ácido retinóico. Dentro da célula o ácido retinóico é encontrado predominantemente como tretinoína, e uma pequena fracção como 9-cis tretinoína. O ácido retinóico é transportado até o núcleo por proteínas citosólicas denominadas de proteína citosólica carreadora de retinóides (*cytosolic retinoid bounded protein*, CRBP) e proteína citosólica carreadora de ácido retinóico (*cytosolic retinoid acid bounded protein*, CRABP). A CRBP-I seria responsável pela facilitação das reacções enzimáticas envolvidas na conversão do retinol em tretinoína e as CRABP-I e CRABP-II seriam responsáveis pelo transporte propriamente dito, bem como pela regulação do nível da tretinoína livre dentro da célula. A CRABP-II predomina na pele e é encontrada nos queratinócitos e

fibroblastos. A actividade dos retinóides endógenos é, portanto, regulada por essas proteínas carreadoras⁴.

2.2. Receptores dos retinóides

A descoberta dos receptores nucleares do ácido retinóico foi responsável por um grande avanço na compreensão do mecanismo de acção dos retinóides e permitirá a criação de novas moléculas com actividade mais seletiva^{2,4}.

Os retinóides exercem seus efeitos fisiológicos na transcrição do DNA através da ligação com os dois tipos existentes de receptores nucleares: receptor do ácido retinóico (RAR) e receptor X do ácido retinóico (RXR). Eles fazem parte de uma super família de receptores que actuam como factores de transcrição de DNA na qual estão também incluídos os receptores para cortisol, vitamina-D3 e hormônio da tireóide. Os RAR e RXR possuem três subtipos de receptores: α , β e γ ; que são codificados por diferentes genes. Os RARs e RXRs se ligam como heterodímeros, funcionando então, como factores de transcrição gênica e de regulação da transcrição do DNA, processo que ocorre através da ligação directa do complexo tretinoína-RAR com os *retinoic acid response elements* (RAREs). RAREs são elementos promotores de transcrição gênica, ou seja, regiões dos genes que são responsivas à actividade dos retinóides⁵.

Os retinóides podem induzir tanto efeitos directos quanto indirectos na transcrição gênica. Os efeitos directos são mediados pelos RAREs destacando-se o efeito na diferenciação celular, e os efeitos indirectos seriam derivados da *down regulation* dos genes que não contém RAREs; entre eles estariam as acções antiproliferativa e antiinflamatória dos retinóides⁴.

Após a ligação com os RAREs, ocorre a transcrição da mensagem para os ribossomos onde serão sintetizadas proteínas que poderão ser estruturais ou voltar ao núcleo, onde serão agonistas, neutras ou antagonistas em vários processos, tais como: produção de ceratina, factores de crescimento, oncogênese, apoptose, matriz do colágeno, produção de sebo, imunologia, nas proteínas cinases, dentre outros. A actividade dessas proteínas em outros genes determina a denominada amplificação da resposta ou expressão gênica².

A existência dos diversos tipos e a variedade de distribuição dos receptores dímeros, elementos de resposta hormonal e a existência de proteínas de regulação comprovam que a acção dos retinóides é mediada por uma via múltipla com complexos resultados na activação e/ou inibição de um largo espectro de genes. Entretanto, o mecanismo de acção

dos retinóides em diversas condições dermatológicas ainda é desconhecido e o conceito dos receptores nucleares não responde por completo aos diversos efeitos biológicos dos retinóides⁴.

2.3. Farmacocinética

A biodisponibilidade, o transporte plasmático e a distribuição tecidual dos vários retinóides são determinados por suas propriedades físico-químicas. A biodisponibilidade da isotretinoína oral é de aproximadamente 25%, aumentando de 1,5 a 2 vezes quando ingerida com os alimentos⁶, devido a sua propriedade lipofílica. Após trinta minutos, a droga é detectada no sangue, e sua concentração máxima é obtida entre 1-4 horas após a ingestão oral⁶. Através da oxidação ocorre a metabolização da isotretinoína e de seus isômeros em, respectivamente, 4-oxo-isotretinoína, 4-oxo-9-ácido *cis* retinóico e 4-oxo-ácido retinóico, que também se interconvertem².

O principal metabólito da isotretinoína é a 4-oxo-isotretinoína, que está presente no plasma em concentração 2-4 vezes maior que a isotretinoína aproximadamente 6 horas após uma única dose. A isotretinoína é submetida ao metabolismo de primeira passagem no fígado e subsequente circulação enteropática.

Preferencialmente, a isotretinoína liga-se a albumina sérica em 99% para posteriormente ser metabolizada no fígado, especificamente no citocromo P450. Não é armazenada no fígado ou no tecido adiposo diferindo-se da vitamina A. Sua excreção ocorre nas fezes após a conjugação ou na urina após o metabolismo, com meia-vida de 20 horas⁴. Entretanto, *Nulman et al.* reportaram a meia-vida da isotretinoína e de seu metabólito 4-oxo-isotretinoína em 29 ± 40 horas e 22 ± 10 horas, respectivamente⁷.

A isotretinoína atravessa a placenta, e sua alta teratogenicidade relaciona-se a esse fato. Após a descontinuidade da terapia, a isotretinoína desaparece do soro e da pele em aproximadamente 2-4 semanas⁶.

2.4. Interações medicamentosas

Algumas drogas têm a capacidade de aumentar o nível plasmático e conseqüentemente a toxicidade dos retinóides, como a vitamina A, tetraciclina, macrolídeos e azóis. Outras por sua vez, o diminuem via CYP3A4, como a rifampicina, rifabutina, fenitoína, fenobarbital e carbamazepina. Além disto os retinóides podem aumentar os níveis plasmáticos de ciclosporina, via

CYP3A4 e diminuir os níveis de contraceptivos à base de progesterona².

III. INDICAÇÕES

3.1. Acne

A isotretinoína oral é um medicamento altamente eficaz e já bem estabelecido para o tratamento da acne vulgar, sendo o seu uso aprovado pelo FDA em 1982 para as formas nódulo-cística e recalcitrante¹. Actualmente tem sido empregada em todas as formas de acne, principalmente nos pacientes com tendência a cicatrizes ou transtornos psicológicos causados ou agravados por esta afecção (Figs. 1 e 2).

É a única medicação que actua em todos os factores etiopatogénicos da acne. Age nos queratinócitos, normalizando sua maturação e diminuindo a coesão entre eles, o que resulta na redução da formação de



Fig. 1 - Paciente com acne antes do tratamento com isotretinoína oral.

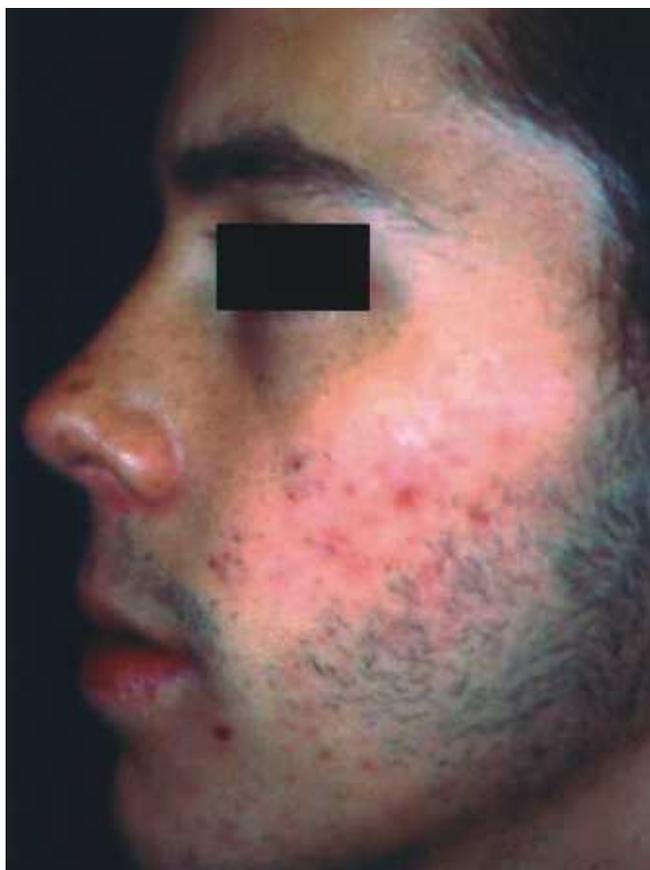


Fig. 2 - Paciente com acne após o tratamento com isotretinoína oral.

comedões. Promove uma atrofia da glândula sebácea o que leva a uma diminuição da produção e excreção do sebo. Além disto, reduz a população de *Propionibacterium acnes* e bacilos Gram negativo na pele, e inibe directamente a quimiotaxia de neutrófilos⁸.

A participação do *P. acnes* na activação dos receptores "toll-like" 2 com liberação de citocinas inflamatórias é aspecto preponderante na patogênese da acne. Recentemente, a acção antiinflamatória e imunomoduladora do ácido retinóico foi demonstrada, com a diminuição da expressão desses receptores nas membranas de monócitos humanos^{9,10}.

Mais de 25 anos de prática clínica confirmaram sua eficácia e capacidade de induzir remissão prolongada¹. Os conceitos de dose diária e dose cumulativa são de extrema importância no tratamento da acne. A dose diária recomendada é de 0,5 a 1,0 mg/kg/dia e a dose cumulativa a ser alcançada é a de 120 a 150 mg/kg. Nos pacientes com envolvimento do tronco, doses mais

elevadas são, muitas vezes, necessárias; a dose de 150 mg/kg é recomendável³. Doses diárias menores que 0,5 mg/kg/dia são utilizadas por alguns dermatologistas com o intuito de diminuir os efeitos colaterais que são essencialmente dose-dependentes, porém, as chances de recidiva se tornam maiores.

Nos pacientes com maior probabilidade de evoluir com agravamento das lesões no início do tratamento ("flare-up") ou seja pacientes do sexo masculino com idade inferior a 17 anos com acne grave, particularmente aqueles com lesões granuloma piogénico-símile e macrocomedões, a dose inicial deve ser menor que 0,5mg/kg/dia.^{3,11,12} Estes pacientes frequentemente precisam de pré-tratamento com corticóide sistêmicos (prednisona 0,5 a 1,0 mg/kg) 10 a 14 dias antes do início da isotretinoína oral e reduzido gradativamente³.

3.2. Outras condições dermatológicas

A isotretinoína sistêmica tem sido considerada como terapêutica alternativa para algumas doenças dermatológicas irresponsivas ao tratamento convencional, porém em algumas faltam estudos clínicos randomizados que comprovem a sua eficácia⁶. A seguir abordaremos algumas destas doenças.

3.2.1. Outras condições acneiformes

Várias formas de foliculite, como a foliculite por Gram-negativo e a foliculite recorrente infundibular, também são responsivas a isotretinoína oral.

A acne induzida por corticóide e a cloracne respondem menos a esta terapêutica².

3.2.2. Rosácea

A rosácea é uma doença inflamatória crônica relativamente comum, que acomete principalmente mulheres entre 30-40 anos de idade^{2,6}. Casos recalcitrantes de rosácea têm sido tratados satisfatoriamente com isotretinoína oral em baixas doses¹³. *Erdogan et al.* trataram 22 pacientes com a dose diária de 10 mg por 16 semanas e obtiveram excelentes resultados. As lesões pustulosas melhoraram rapidamente, enquanto o eritema e as lesões pápulo-pustulosas regrediram significativamente por volta da nona semana do tratamento^{6,13}. Em estudo anterior ao de *Erdogan et al*, *Nikolowski e Plewig* mostraram a eficácia da isotretinoína oral na dose de 0,5 a 1,0 mg/kg/dia por um período de 28 semanas em pacientes com rosácea resistente aos tratamentos propostos¹⁴.

A associação de isotretinoína oral com corticosos-

teróide sistêmico tem sido utilizada com sucesso em casos de rosácea *fulminans*^{15,16}.

3.2.3. Hidradenite Supurativa

A hidradenite supurativa é uma doença crônica caracterizada pela presença de abscessos recorrentes, *sinus tracts* e cicatrizes, causadas primariamente pela oclusão folicular e com um envolvimento secundário da glândula apócrina. Devido à eficácia da isotretinoína oral no tratamento da acne, esperava-se que a mesma promovesse uma boa resposta na hidradenite supurativa, porém excepto em raros casos, o resultado é insatisfatório^{2,6,17}.

3.2.4. Desordens da ceratinização

Por diminuir a coesividade entre os ceratinócitos e modular sua diferenciação, os retinóides actuam com sucesso nas doenças de ceratinização^{4,6}.

A isotretinoína sistêmica tem apresentado bons resultados no tratamento de casos previamente recalcitrantes destas desordens, em especial na Doença de Darier, bem como em outras como na pitiríase rubra pilar¹⁸ e nas ictioses^{19,20}. Pacientes com ictiose lamelar respondem bem aos retinóides com redução das escamas, aumento da tolerância ao calor, e melhora do ectrópio.

Devido ao fato de as doenças de ceratinização requererem tratamento longo e em altas doses com retinóides, e se manifestarem muitas vezes em crianças, o desenvolvimento de toxicidade crônica, principalmente óssea, é de grande preocupação. Em crianças, o fechamento prematuro das epífises e fracturas pode ocorrer, ainda que raramente. Alterações no esqueleto axial, como a hiperostose cortical (DISH; *diffuse idiopathic skeletal hyperostosis*), podem ocorrer tanto em crianças quanto em adultos^{3,17,21}. Assim sendo, apesar da excelente resposta em algumas destas doenças, na maioria das vezes opta-se pela acitretina pelo fato desta ser menos deletéria para os ossos, ficando a isotretinoína oral como boa opção para mulheres em idade fértil devido à inconveniência da anticoncepção prolongada necessária após o uso da acitretina.

3.2.5. Psoríase

Embora a isotretinoína tenha um efeito anti-psoriático menos marcante do que outros retinóides e por isto não ser de primeira escolha, foi demonstrado em alguns estudos^{22,23} ter efeito benéfico em pacientes com psoríase, podendo ser utilizada em combinação com psoraleno + UVA (PUVA), constituindo assim o REPUVA.

Esta combinação é especialmente interessante para mulheres em idade fértil com psoríase que necessitem do uso de retinóides, pois assim o longo período de anticoncepção pós acitretina pode ser evitado^{22,23}.

3.2.6. Câncer cutâneo

A importância dos retinóides na regulação da proliferação e na diferenciação celular é conhecida há mais de 70 anos. Uma das propriedades dos retinóides é a sua capacidade de inibir o crescimento celular. Além disso, induzem a diferenciação tanto em células normais quanto em neoplásicas⁶, inibem directamente a angiogênese^{25,26} e causam apoptose em algumas células²⁴.

Devido a estas características anti-neoplásicas, a isotretinoína oral começou a ser utilizada no tratamento e prevenção de cânceres cutâneos. Foi inicialmente utilizada no tratamento de pacientes com múltiplos epiteliomas basocelulares em um ensaio clínico composto de duas fases. Na primeira, foram administradas altas doses de isotretinoína (4,5mg/kg/dia) como quimioterapia. Apenas 10% dos tumores apresentaram remissão clínica e histológica. A segunda fase foi bastante satisfatória, quando foram utilizadas baixas doses (0,5 a 1,5mg/kg/dia) para quimioprofilaxia^{3,27}.

Desta forma, a isotretinoína sistêmica, bem como outros retinóides têm se demonstrado eficaz na prevenção de câncer cutâneo, no entanto os benefícios da quimioprofilaxia se fazem somente enquanto a terapia for mantida. Há diversos trabalhos que mostram ser particularmente interessante em pacientes com dermatoses pré-cancerosas genéticas como o xeroderma pigmentoso^{28,29} e a síndrome do nevo basocelular^{30,31}, além de outras doenças que cursam com o aparecimento de neoplasias como Muir Torres e epidermodisplasia verruciforme. Pacientes imunodeprimidos por quimioterapia que apresentam maior propensão a desencadear carcinoma basocelular ou espinocelular, assim como pacientes com grande número desses tumores, doença de Bowen, leucoplasias e queilites graves têm se beneficiado de um tratamento continuado².

Em 1982, *Kraemer et al*, em um estudo inédito, demonstraram a eficácia da isotretinoína oral na prevenção de carcinomas basocelulares em pacientes com xeroderma pigmentoso com doses que variaram de 0,5 a 2,0 mg/kg/dia^{3,28}.

Outros estudos foram realizados^{27,32,33} utilizando baixas doses de isotretinoína oral (10mg/dia) por um período de três anos, com o intuito de avaliar a sua

eficácia na prevenção de novos basocelulares em pacientes com história de pelo menos dois carcinomas basocelulares nos últimos cinco anos. Nenhum benefício significativo foi observado nestes estudos. Estes achados sugerem que o risco/benefício seja avaliado para cada caso e que provavelmente somente em algumas situações, como nas genodermatoses pré-cancerosas ou em pacientes com alto risco para o desenvolvimento de carcinomas basocelular ou espinocelular, os benefícios superem os riscos dos efeitos colaterais dos retinóides.

O melanoma metastático é uma neoplasia que raramente responde à quimioterapia citotóxica tradicional. Tem sido tratado com interferon alfa-2 associado à isotretinoína oral com resultados variados^{34,35}.

O linfoma cutâneo de células T (LCCT) é uma neoplasia de linfócitos *T-helper* que geralmente se inicia na pele, e posteriormente pode acometer a medula óssea, linfócitos periféricos, linfonodos e outros órgãos. Diferentes modalidades terapêuticas têm sido utilizadas para o tratamento do LCCT, entre eles associação de interferon com retinóides. Um índice de resposta de aproximadamente 58% com remissão completa em 19% dos casos, foi relatada com retinóides sistêmicos, incluindo a isotretinoína³⁶. *Duvic et al*, trataram pacientes com LCCT com 0,5mg/kg duas vezes ao dia de isotretinoína oral associado ao interferon-alfa na dose de 5×10^6 UI/m²/dia e obtiveram remissão completa ou parcial em 82% dos pacientes^{6,37}. Estes pesquisadores concluíram que esta combinação pode ser uma boa terapia alternativa para pacientes com doença inicial que apresentem recidiva após terapia com mostarda nitrogenada, ou radioterapia com *electron-beam*. É importante ressaltar que dos retinóides, o bexaroteno é o único que está aprovado pelo *Food and Drugs Administration* (FDA) para o tratamento do LCCT que já não tenha respondido a alguma terapêutica sistêmica prévia.

3.2.7. Fotoenvelhecimento

A eficácia dos retinóides tópicos no tratamento da pele fotoenvelhecida já é bem conhecida³⁸. *Kligman et al* em 1986 compararam a tretinoína a 0,05% com placebo em pacientes com fotoenvelhecimento moderado e concluíram que houve melhora da aparência clínica, além de reversão de danos estruturais, na epiderme e derme da pele dos pacientes que usaram a tretinoína tópica³⁸. Em 2000, *Hernandes-Perez et al* publicaram artigo no qual relatavam que, ao tratar acne vulgar com isotretinoína oral, observaram que seus

pacientes obtiveram melhora da pele como um todo, e não apenas da acne. A partir de 1992, passaram a empregar a isotretinoína oral para fins de rejuvenescimento e obtiveram bons resultados clínicos³⁹. Faltam, porém, estudos randomizados com avaliação histopatológica que comprovem a remodelação dérmica com o uso da isotretinoína oral, bem como possíveis mecanismos de ação e dose recomendada, para que se possa avaliar os riscos e benefícios de usá-la para este fim.

3.2.8. Miscelânea

A isotretinoína oral tem sido utilizada em várias outras doenças dermatológicas com resultados variáveis e muitas vezes discordantes na literatura. Estas indicações menos ortodoxas são: dermatite seborréica, granuloma anular, lúpus eritematoso, líquen plano, esteatocistoma múltiplo, papilomatose confluyente e reticulada de Gougerot e Carteaud, escleromixedema, doença de Behçet, líquen escleroso e atrófico, doença enxerto versus hospedeiro e mesmo infecções causadas por HPV⁶, conforme observado no Quadro I.

Quadro I

OUTRAS INDICAÇÕES DE ISOTRETINOÍNA ORAL

Dermatite Seborreica
Doença de Behçet
Doença Enxerto versus Hospedeiro
Escleromixedema
Esteatocistoma Múltiplo
Granuloma Anular
Líquén Escleroso e Atrófico
Líquén Plano
Lúpus Eritematoso
Papilomatose Confluyente e Reticulada de Gougerot e Carteaud
Infecções pelo Papilomavirus Humano

IV. EFEITOS COLATERAIS

Um esclarecimento a respeito da toxicidade associada ao uso dos retinóides sistêmicos é de extrema relevância para o seu uso apropriado. Apesar da eficácia desta classe de medicamentos em algumas doenças é necessário que haja uma avaliação criteriosa do risco-benefício, uma vez que os efeitos adversos que lhe são atribuídos podem ser, como detalharemos a seguir, mínimos e reversíveis ou bastante graves, podendo deixar seqüelas irreversíveis^{2,17}.

Por ser a isotretinoína um análogo da vitamina A, muitos dos efeitos adversos observados com o uso sistêmico desta droga são similares aos achados clínicos da Síndrome da Hipervitaminose A que se caracteriza por ressecamento da pele e mucosas, dermatite facial, queilite, alopecia, dor óssea e articular, cefaléia, hepatotoxicidade e pseudotumor cerebral. Esta síndrome foi inicialmente descrita em meados do século XIX em expedições polares, durante as quais os exploradores a apresentavam ao ingerir fígado de urso polar. Em 1943 a substância tóxica presente no fígado dos ursos foi identificada como sendo a vitamina A¹⁷.

4.1. Teratogenicidade

O efeito adverso mais grave associado ao uso da isotretinoína oral é a teratogênese. Os dados actuais indicam que a exposição a doses de 0,4 a 1.5 mg/kg/dia de isotretinoína durante as primeiras semanas de gestação causa aborto espontâneo em 22% dos casos e malformações congênicas em 18%. No entanto, a relação entre o tempo de exposição, a dose utilizada, o período gestacional e os defeitos observados, permanecem não esclarecidos⁸. Desta forma, conclui-se que não existe um nível seguro de exposição durante a embriogênese, e que, qualquer dose terapêutica é potente o bastante para poder desencadeá-la.

As malformações observadas com a isotretinoína são tão características que são conhecidas como embrio-

patia retinóide^{8,17}. O padrão destes defeitos inclui anomalias do sistema nervoso central, sistema cardiovascular, ouvido externo, olhos, timo, além de deformidades craniofaciais, como apresentadas no Quadro II.

Além das malformações anatômicas, problemas de desenvolvimento incluindo defeitos sensoriais, motores e cognitivos são relatados em 50% das crianças aparentemente normais cujas mães se expuseram a isotretinoína durante a gestação. Estes problemas incluem, surdez, amaurose e dificuldade de aprendizado^{8,40}.

O principal mecanismo implicado nas malformações embrionárias observadas durante a terapia com a isotretinoína está relacionado com a inibição da migração de células da crista neural, principalmente quando a exposição ocorre durante a quarta semana de gestação. Até o presente momento, nenhuma má formação fetal típica foi relatada em gestações nas quais o genitor estivesse em uso de isotretinoína oral no período da concepção. Apesar disto, é recomendável que homens que estejam activamente tentando ser pais, evitem a terapia com retinóides⁴.

4.2. Efeitos Mucocutâneos

As alterações mucocutâneas compreendem o efeito adverso mais comum observado durante a terapia com a isotretinoína oral, e refletem principalmente a

Quadro II

EFEITOS COLATERAIS DA ISOTRETINOÍNA		
Oftalmológicos	Gastrointestinais	Teratogenia
<ul style="list-style-type: none"> - Xeroftalmia - Blefaroconjuntivite - Conjuntivite estafilocócica - Ceratite - Ulceração da córnea - Perda da visão noturna 	<ul style="list-style-type: none"> - Náusea - Diarréia - Dor abdominal - Colite, Ileíte - Pancreatite - Hepatite - Apendicite - Esofagite - Exacerbação de doença inflamatória intestinal (?) 	<ul style="list-style-type: none"> - Embriopatia Retinóide: Malformações de: SNC Cardiovascular Ouvido externo Olhos Timo Craniofaciais - Surdez - Amaurose - Dificuldade de aprendizado
Neuromusculares	Ósteo-Articulares	Psiquiátricos
<ul style="list-style-type: none"> - Cefaléia - Astenia - Mialgia - Pseudotumor cerebral 	<ul style="list-style-type: none"> - Artralgia - Alterações hiperostóticas - Fechamento prematuro das epífises ósseas 	<ul style="list-style-type: none"> - Depressão (?) - Suicídio (?)

diminuição da produção de sebo e a diminuição da espessura do estrato córneo. Embora desagradáveis estas alterações são dose dependentes e totalmente reversíveis com a suspensão da droga. Dentre elas, a mais comum, ocorrendo em aproximadamente 100% dos pacientes é a queilite, que funciona como um marcador de adesão ao tratamento.

Formas graves de queilite exfoliativa e erosiva, causando grande desconforto e problemas estéticos, têm sido relatadas. Para atenuar esta intercorrência, podem ser utilizados bastões labiais contendo emolientes. Além da queilite, pode ocorrer ressecamento da mucosa nasal e epistaxe, esta geralmente moderada e autolimitada. Soluções lubrificantes aplicadas nas narinas são úteis no alívio destes sintomas⁴¹.

Xerose clinicamente significativa ocorre em menos de 50% dos pacientes e geralmente está associada com prurido importante. Isto ocorre mais frequentemente em pacientes atópicos, e em meses de Inverno. Fotossensibilidade também pode ocorrer no curso do tratamento^{8,17,42}. Ocasionalmente ocorre descamação palmar e plantar. No entanto esta intercorrência é mais comum com o uso da acitretina do que com a isotretinoína¹⁷. Exacerbação da asma brônquica por provável ressecamento da mucosa pulmonar também foi relatada em alguns pacientes⁴³.

Fragilidade cutânea e alterações no processo da cicatrização ocorrem durante o tratamento com a isotretinoína sendo por isto recomendável evitar procedimentos ablativos, como a dermoabrasão, por pelo menos seis meses após o término do tratamento¹⁷. A isotretinoína, por estimular o surgimento de tecido de granulação, pode desencadear lesões granuloma piogênico *like* nas lesões pré-existentes de acne. Em locais de mínimos traumas como a região periungueal, sítio comum em pacientes com psoríase em uso de acitretina, raramente estas lesões podem ser observadas⁴⁴ (Figs. 3 e 4).

Exacerbação das lesões pré-existentes de acne ou *flare up* é um efeito colateral bem conhecido, que ocorre em aproximadamente 7,5% dos pacientes geralmente nas primeiras semanas de tratamento com a isotretinoína oral. Provavelmente é causado pela repentina mudança do microambiente no ducto da glândula sebácea, o que tornaria o local inóspito para o *P. acnes*. A bactéria conseqüentemente morreria e substâncias inflamatórias que mediariam este processo seriam liberadas^{45,46}. Quadros mais graves, conhecidos como *acne fulminans like* com lesões destrutivas ulceradas, leucocitose, poliartralgia e febre, raramente podem ser



Fig. 3 - Granuloma piogénico periungueal devido ao uso de isotretinoína oral.

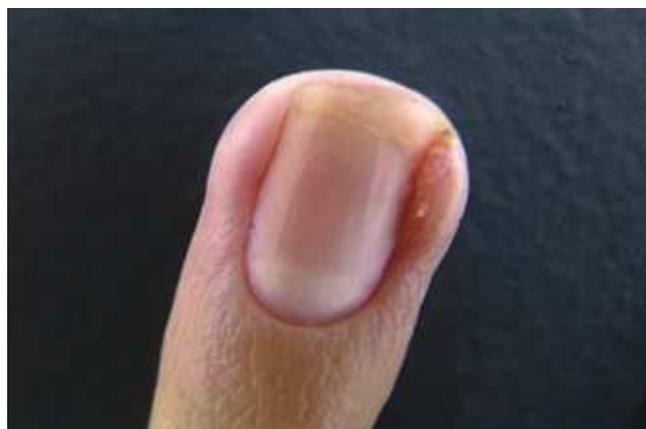


Fig. 4 - Granuloma piogénico periungueal por isotretinoína oral, após o tratamento com aplicação tópica de solução de ácido tricloroacético a 90%.

precipitados pela isotretinoína oral. Nestes casos deve-se reduzir a dose diária de isotretinoína bem como associar ao tratamento corticóides e /ou antibióticos orais (Fig. 5).

Como podemos observar esta exacerbação da acne é um fenômeno espectral, que vai desde casos com discreta piora das lesões, que geralmente é contornada com a associação de terapêutica local, até quadros bastante graves com comprometimento sistêmico e evolução com cicatrizes inestéticas, necessitando muitas vezes da interrupção do tratamento com a isotretinoína^{12,45,47}. Os factores de risco para o *flare up* são, sexo masculino, idade inferior a 17 anos e presença de macrocomedões. É importante salientar que, com o conhecimento actual acerca deste fenômeno pode-se muitas vezes evitá-lo, instituindo-se terapêutica



Fig. 5 - "Flare-up" no início do tratamento com isotretinoína oral em paciente com acne vulgar.

profilática com corticóides sistêmicos, bem como iniciar o tratamento com doses reduzidas de isotretinoína^{12,45}.

Durante o tratamento com a isotretinoína oral as unhas podem ficar frágeis, e sem brilho. Onicorrexe, onicosquiza e onicolise podem ocorrer. Outras alterações relatadas são, paroníquia e excesso de tecido de granulação periungueal^{8,49,50}. Além disto pode ocorrer eflúvio telógeno agudo, embora seja mais comum nos pacientes em tratamento com acitretina. Este processo começa entre a terceira e oitava semanas de tratamento e cessa entre sexta e oitava semanas após a suspensão da droga⁸. Raros casos de alopecia persistente foram relatados¹⁷.

A vitamina E (a-tocoferol) 800 UI/dia tem sido utilizada para minimizar alguns dos efeitos adversos da isotretinoína em pacientes com câncer, porém os mesmos resultados não foram observados nos pacientes com acne tratando com isotretinoína. É possível que isto ocorra por causa das doses muito mais altas de isotretinoína empregadas na quimioterapia para o câncer⁵¹.

4. 3. Efeitos neuromusculares

Cefaleia, astenia e letargia podem ocasionalmente ocorrer durante a terapia sistêmica com a isotretinoína. Se a cefaleia se tornar intensa, persistente e principalmente se for acompanhada de náuseas, vômitos e turvação visual, deve-se levantar a possibilidade de pseudotumor cerebral e a isotretinoína suspensa imediatamente. O uso concomitante da isotretinoína oral com outras drogas também relacionadas à hipertensão intracraniana benigna ou pseudotumor cerebral (como as tetraciclina) deve ser evitado pela

possibilidade de potencialização deste efeito adverso^{3,17,52}.

Mialgia ocorre em aproximadamente 15% dos pacientes tratados com isotretinoína. Pode estar associada a uma elevação dos níveis de creatinofosfoquinase (CPK), e é descrita principalmente após exercícios físicos vigorosos. Na anamnese deve-se perguntar sobre a prática de exercício físicos intensos, e ponderar sobre a necessidade de reduzir a actividade física durante o tratamento^{8,53}.

4. 4. Alterações psiquiátricas

Existe uma grande preocupação a respeito de uma possível associação entre o uso da isotretinoína e alterações psiquiátricas. Os dados encontrados na literatura científica são conflitantes. Depressão e suicídio durante e após o tratamento com a isotretinoína oral têm sido relatados desde 1983. Em 1996 dois casos de suicídio foram relatados em pacientes tratando com isotretinoína. Em 1998, esta complicação foi adicionada à bula da medicação. Alguns casos relatados, realmente parecem estabelecer uma relação de causa e efeito, pois a depressão surge com o início da medicação, melhora com a suspensão da droga, e retorna com a reintrodução do medicamento⁵⁶. No entanto, *Jick et al* não conseguiram mostrar uma associação entre suicídio e outras alterações psiquiátricas e a isotretinoína oral em uma grande coorte de pacientes com acne⁵⁴. Por outro lado, existem evidências de que pacientes com acne tratados com isotretinoína apresentam melhora da ansiedade e depressão conforme ocorre a melhora clínica do quadro. Assim sendo, conclui-se que os poucos estudos disponíveis sobre o assunto contêm falhas metodológicas o que dificulta o estabelecimento de causalidade⁵⁵. Apesar disto deve-se estar atento para qualquer alteração de comportamento e humor destes pacientes durante o tratamento, e em alguns casos uma avaliação psiquiátrica é necessária.

4. 5. Alterações oftalmológicas

Assim como as outras mucosas, a conjuntiva ocular também pode evoluir com ressecamento significativo em aproximadamente um terço dos pacientes tratados com isotretinoína. As glândulas de "Meibomian" como ocorre com as demais glândulas sebáceas também diminuem sua secreção, levando à xerofthalmia, o que predispõe o aparecimento de blefarconjuntivite, conjuntivite estafilocócica, ceratite, e em casos extremos ulceração da córnea. Os pacientes que usam lentes de contato

devem ser monitorados com mais critério. O uso de soluções lubrificantes oftalmológicas pode minimizar estes sintomas¹⁷. Perda da visão noturna (niclópsia) pode ocorrer, embora seja mais comum com o uso sistêmico da fenretidina².

4.6. Alterações gastrintestinais

Sintomas gastrintestinais inespecíficos, como náusea, diarreia e dor abdominal são relatados com a terapia sistêmica com a isotretinoína. Existem dados discordantes na literatura a respeito da possibilidade da isotretinoína desencadear ou exacerbar os sintomas de doença inflamatória intestinal. Outros efeitos adversos gastrintestinais relatados são, pancreatite, devido a hipertrigliceridemia, hepatite, apendicite, esofagite, ileite e colite. Geralmente estes efeitos são reversíveis com a suspensão da droga⁸.

4.7. Alterações ósteo-articulares

Artralgia pode ocorrer durante o tratamento com a isotretinoína oral, principalmente em pacientes que praticam exercícios físicos intensos. Este efeito costuma melhorar com o uso de antiinflamatórios não hormonais⁵⁷. Poucos casos de artrite aguda foram relatados no curso da terapia com a isotretinoína e a maioria deles reversíveis com a interrupção da droga^{8,58}. Por isto é que se recomenda evitar actividade física intensa.

As alterações ósseas causadas pela isotretinoína oral, podem ocorrer tanto em cursos pequenos quanto em longos e estes efeitos geralmente persistem após a descontinuação da terapia o que é um motivo de grande preocupação por parte dos médicos que a prescrevem. Alterações hiperostóticas, com a formação de osteófitos e calcificações de tendões e ligamentos, correspondem às alterações ósseas mais frequentemente associadas à terapia com retinóides sistêmicos. Estas alterações se assemelham àquelas observadas na hiperostose difusa idiopática do esqueleto (DISH). DISH é uma doença que corre predominantemente na coluna espinhal, e na radiografia observa-se calcificações ao longo do ligamento espinhal anterior. No entanto, tendões e ligamentos situados fora da coluna também podem ser acometidos. No diagnóstico diferencial destas alterações ósseas deve-se considerar a osteoartrite. Entretanto, na osteoartrite estas alterações são vistas em associação com diminuição dos espaços intervertebrais, o que não ocorre na DISH⁵⁷.

A hiperostose decorrente do uso de retinóides está relacionada com a dose e a duração do tratamento. Aproximadamente 10 % dos pacientes que são tratados

para acne com isotretinoína oral no esquema convencional irão apresentar tais alterações. Com altas doses as alterações são mais proeminentes e mais precoces. Mesmo quando utilizada em baixas doses, se for por um período longo a hiperostose pode ocorrer. Depois de 5 anos de tratamento quase todos os pacientes apresentaram algum grau de toxicidade óssea.

A monitoração destes efeitos sobre os ossos deve ser feita com radiografias do esqueleto periódicas em indivíduos com maior probabilidade de desenvolvê-las.

Uma outra alteração óssea relacionada a isotretinoína é o fechamento prematuro das epífises ósseas. Sua ocorrência está relacionada com a dose e a duração do tratamento, geralmente ocorrendo com altas doses ou em cursos longos de terapia com a isotretinoína. É uma afecção rara, que acomete somente crianças e pode ser reversível ou não. Receptores retinóides específicos podem estar envolvidos com o fechamento prematuro das epífises^{57,59}.

Embora incomuns, osteoporose e remodelação dos ossos longos têm sido relatadas em tratamentos longos ou com altas doses de isotretinoína oral⁵⁷.

Os efeitos ósseos merecem atenção, pois podem persistir e até progredir com a idade, independente de interrupção do tratamento. Um acompanhamento com radiografias do esqueleto prévia e periódica durante a terapia são de grande relevância principalmente em tratamentos longos ou com altas doses diárias.

4.8. Alterações laboratoriais

O impacto da isotretinoína na função hepática e no metabolismo dos lipídios merece uma atenção especial por parte dos médicos que a prescrevem.

Aproximadamente 15% dos pacientes tratados com isotretinoína sistêmica apresentam elevação transitória das aminotransferases, fosfatase alcalina, desidrogenase láctica e bilirrubinas. No entanto, hepatotoxicidade grave e persistente ocorre em menos de 1% dos pacientes. A elevação das transaminases a um valor até três vezes maior que o normal, requer diminuição da dose, enquanto que num aumento maior que três vezes o normal a suspensão da droga é recomendada, até que haja normalização dos testes de função hepática⁴.

As principais alterações laboratoriais observadas com a isotretinoína oral se referem ao metabolismo dos lipídios. Hipertrigliceridemia reversível, de discreta a moderada é relatada em 25% dos pacientes durante o primeiro mês de tratamento. O aumento concomitante do colesterol LDL e diminuição do colesterol HDL também são frequentemente observados nestes pacien-

tes. Enquanto a elevação dos níveis de triglicerídeos é imprevisível, o aumento do colesterol é observado principalmente em pacientes com hiperlipidemia e obesidade pré-existentes. O mecanismo destas alterações não está bem estabelecido, no entanto a hipertrigliceridemia parece estar relacionada, pelo menos em parte, a um aumento da expressão da molécula apo C-III que age como antagonista do catabolismo dos triglicerídeos séricos, e que é mediada pelo receptor X de retinóides⁸.

Embora tenha sido aventada a possibilidade de aumento do risco de doença cardiovascular, isto não foi observado em pacientes jovens e saudáveis durante a terapia com a isotretinoína. Além disto, pancreatite aguda pode ocorrer, embora seja pouco frequente, em pacientes com hipertrigliceridemia grave⁶⁰.

Após a suspensão da droga, geralmente os níveis de lipídeos retornam ao normal em poucos meses. Valores de triglicerídeos acima de 500mg/dl requerem redução da dose ou introdução de agentes hipolipemiantes. Não havendo resposta a estas medidas deve-se suspender a medicação⁶¹.

Outras alterações laboratoriais reversíveis e dose-dependentes são, a leucopenia com neutrofilia, trombocitopenia, agranulocitose, elevação da velocidade de hemossedimentação, aumento da homocisteína, e do ácido úrico⁸.

V. MONITORIZAÇÃO LABORATORIAL

Uma preocupação dos médicos que prescrevem a isotretinoína oral é de como acompanhar seus pacientes durante o tratamento, de modo a proporcionar uma terapêutica segura. Alguns estudos, conferências e até *guidelines* foram desenvolvidos com o objectivo de

padronizar quais e quando os exames laboratoriais devem ser solicitados, com intuito de monitorar os pacientes e, assim, determinar a diminuição ou interrupção da droga^{48,55,62}, o que pode-se observar no Quadro III.

O efeito adverso mais grave e temido é, sem dúvida, a teratogênese. Por isto é de extrema importância que antes de se prescrever a isotretinoína para mulheres em idade fértil, estas sejam esclarecidas sobre os possíveis danos provocados ao feto em caso de gravidez durante o tratamento, bem como instituir método anticoncepcional eficaz para todas elas, inclusive aquelas que não tinham actividade sexual no início do tratamento, pois podem vir a ter durante a terapia. É importante salientar que as pacientes devem utilizar dois métodos contraceptivos e que eles devem ser iniciados um mês antes do início do tratamento⁵⁵.

Antes de iniciar a terapia com isotretinoína sistêmica é recomendável a realização de dois testes de gravidez, de preferência o b-HCG, sendo que o segundo deve ser feito nos primeiros dias do ciclo menstrual. Após o segundo resultado negativo o tratamento pode ser instituído, e novas dosagens de b-HCG devem ser solicitadas a cada mês⁵⁵.

As anormalidades laboratoriais mais comuns em pacientes utilizando isotretinoína oral são elevações dos níveis de triglicerídeos e, em menor grau, nos níveis de colesterol. Portanto, recomenda-se a avaliação periódica do perfil lipídico destes pacientes⁵⁵.

Embora comumente as elevações das enzimas hepáticas sejam leves, reversíveis e apenas em raros casos clinicamente significativas, recomenda-se a monitoração das aminotransferases (AST e ALT). Não há consenso acerca da monitoração de outros parâmetros laboratoriais, incluindo hemograma, enzimas musculares e pancreáticas, ou níveis séricos de cálcio. Apesar disto é

Quadro III

AVALIAÇÃO E ACOMPANHAMENTO AMBULATORIAL	
Exames Iniciais (primeira consulta)	Acompanhamento
<ul style="list-style-type: none"> ■ β-HCG ■ Hemograma Completo, VHS ■ TGO (AST), TGP (ALT), Fosfatase Alcalina, Gama-GT, Bilirrubinas ■ Colesterol total, VLDL, HDL, Triglicerídeos ■ Creatinofosfoquinase ■ Ureia, Creatinina 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Repetir no 2º dia do próximo ciclo menstrual, e a cada 4 semanas ■ Repetir em 4-6 semanas, depois a cada 3 meses ou a critério médico ■ Repetir em 4-6 semanas, depois a cada 3 meses ou a critério médico ■ Repetir em 2-3 semanas, e depois a cada 4 semanas ou a critério médico ■ Repetir mensalmente em pacientes jovens que pratiquem esportes ■ Repetir a critério médico

Educação Médica Contínua

recomendável solicitar inicialmente hemograma, hepatograma, perfil lipídico, glicemia, ureia, creatinina e creatinofosfoquinase. A repetição destes exames deverá ser feita com 3 a 4 semanas após o início do tratamento, e com aproximadamente 2 a 3 meses.

Em geral, não há indicação para monitoração dos efeitos tóxicos esqueléticos durante um curso isolado de isotretinoína, porém em cursos repetidos ou uso prolongado há de se considerar este cuidado. Actualmente, o estudo radiológico do esqueleto realizado periodicamente, é a melhor forma de monitorar estes pacientes, uma vez que a cintilografia óssea mostrou-se pouco sensível para as alterações de hiperostose, que é a principal anormalidade óssea associada à terapia com retinóides⁵⁷.

VI. CONTRA-INDICAÇÕES

As contra-indicações relativas e absolutas, encontram-se detalhadas no Quadro IV.

receptores retinóides possam surgir, diminuindo assim o risco de tais efeitos colaterais.

Uma avaliação conscienciosa dos riscos e benefícios, bem como uma monitoração clínica e laboratorial cuidadosa podem assegurar um tratamento efectivo e bastante seguro.

O que podemos observar na nossa prática clínica é que a isotretinoína oral está sendo prescrita, em muitos casos de maneira empírica, o que é preocupante, pois faltam estudos científicos randomizados que comprovem o seu efeito nestas doenças para que se possa avaliar, de forma consciente, a relação risco/benefício destas novas indicações.

O que podemos observar na nossa prática clínica é que a isotretinoína oral está sendo prescrita em muitos casos de maneira empírica o que é preocupante.

Faltam estudos científicos randomizados que comprovem o seu efeito nestas doenças para que se possa avaliar o risco e benefício destas novas indicações.

Quadro IV

CONTRA-INDICAÇÕES AO USO DA ISOTRETINOÍNA ORAL	
Absolutas	Relativas
■ Gravidez ou mulher com potencial de gravidez	■ Leucopenia
■ Má aderência aos métodos contraceptivos	■ Elevação moderada a grave do colesterol e dos triglicérides
■ Mães em aleitamento	■ Disfunção hepática
■ Hipersensibilidade ao parabeno (contido nas cápsulas de Accutane)	■ Disfunção renal

Adaptado de Nguyen, EQH; Wolverton SE: Systemic Retinoids. In: Wolverton SE, Comprehensive Dermatologic Drug Therapy; WB Saunders Company 2001, pág. 281.

VII. CONCLUSÃO

A isotretinoína oral é uma droga excepcional, que revolucionou o tratamento da acne e que a cada dia é mais utilizada na prática dermatológica. Suas indicações vêm aumentando com o passar dos anos, no entanto devem-se considerar os seus efeitos colaterais, muitos dos quais potencialmente graves e irreversíveis, dando-se destaque à teratogenicidade e às alterações ósseas.

É possível que no futuro novos compostos derivados da vitamina A, com actuação mais específica sobre os

BIBLIOGRAFIA

1. Cooper AJ: Treatment of acne with isotretinoin: recommendation based on Australian experience. *Australian Journal of Dermatology* 44: 97-105 (2005).
2. Azulay DR, Nakamura RC: Retinóides. In Azulay RD, Azulay DR (eds.), *Dermatologia* 3ª ed, Rio de Janeiro, Guanabara Koogan S.A, 2004, pp 596-606.
3. Peck GL, DiGiovanna JJ: The retinoids. In Fitzpatrick TB, Elsen AZ, Wolff K, Feedberg IM, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI (eds.), *Dermatology in General Medicine*, 5ª ed, New York, McGraw-Hill, 1999, pp 2810-2820.

4. Kuenzli S, Saurat JH: Retinoids. In Bologna J, Jorizzo J, Rapini R, *Dermatology*, 1ª ed., Mosby, 2003 pp 1991-2006.
5. Nguyen EQH, Wolverton SE: Systemic Retinoids. In Wolverton SE (ed.), *Comprehensive Dermatologic Drug Therapy*, 1ª ed., Philadelphia, WB Saunders Company, 2001, pp 269-310.
6. Akyol M, Özçelik S: Non-acne dermatologic indications for systemic isotretinoin. *An J Clin Dermatol* 6: 175-84 (2005).
7. Nulman I, Berkovitch M, Klein J et al: Steady-state pharmacokinetics of isotretinoin and its 4-oxometabolite: implication for fetal safety. *J Clin Pharmacol* 38: 926-30 (1998).
8. Charakida A, Mouser PE, Chu AC: Safety and side effects of the acne drug, oral isotretinoin. *Expert Opin Drug Saf* 3 (2): 119-28 (2004).
9. Liu PT, Krutzik SR, Kim J, Modlin RL: Cutting edge: all-trans retinoic acid down-regulates TLR2 expression and function. *J Immunol* 174 (5): 2467-70 (2005).
10. Abulafia LA, Azulay RD, Azulay DR: Acne e doenças afins. In Azulay RD, Azulay DR (eds.), 3ª ed., Rio de Janeiro, Guanabara Koogan SA, 2004, pp 325-331.
11. Exner JH et al: Pyogenic granuloma-like acne lesions during isotretinoin therapy. *Arch Dermatol* 119: 808-11 (1983).
12. Thompson KF, Cunliffe WJ: Acne fulminans "sine fulminans". *Clin Exp Dermatol* 25: 299-301 (2000).
13. Erdogan FG et al: Efficacy of low-dose isotretinoin in patients with treatment-resistant rosacea. *Arch Dermatol* 134: 884-5 (1998).
14. Nikolowski J, Plewig G: Oral treatment of rosacea with 13-cis retinoic acid. *Hautarzt* 32: 575-84 (1981).
15. Firooz A, Firoozabadi MR, Doelati Y: Rosacea fulminans (pyoderma faciale): successful treatment of a 3-year old girl with oral isotretinoin. *Int J Dermatol* 40(3): 203-5 (2001).
16. Jansen T, Romiti R, Kreuter A, et al: Rosacea fulminans triggered by high-dose vitamins B6 and B12. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 15: 484-5 (2001).
17. Ellis CN, Krach KJ: Uses and complications of isotretinoin therapy. *J Am Acad Dermatol* 45: S150-7 (2001).
18. Clayton BD et al.: Adult pityriasis rubra pilar: a 10-years case series. *J Am Acad Dermatol* 36: 959-64 (1997).
19. Rubeiz N, Kibbi AG: Management of ichthyosis in infants and children. *Clin Dermatol* 21: 325-8 (2003).
20. Baden HP, Buxman NM, Weinstein GD: Treatment of ichthyosis with isotretinoin. *J Am Acad Dermatol* 6(4 Pt 2 Suppl.): 716-20 (1982).
21. Pittsley RA, Yoder FW: Retinoid hyperostoses: skeletal toxicity associated with long-term administration of 13-cis-retinoic acid for refractory ichthyosis. *N Engl J Med* 308: 1012 (1983).
22. Honigsman H, Wolff K: Isotretinoin-PUVA for psoriasis. *Lancet* I: 236 (1983).
23. Anstey A, Hawk JLM: Isotretinoin-PUVA in women with psoriasis. *Br J Dermatol* 136: 798-9 (1997).
24. Niles RM: Recent advances in the use of vitamin A (retinoids) in the prevention and treatment of cancer. *Nutrition* 16: 1084-90 (2000).
25. Lingen MW, Poverini PJ, Bouk NP: Inhibition of squamous cell carcinoma angiogenesis by direct interaction of retinoic acid with endothelial cells. *Lab Invest* 74: 476-83 (1996).
26. Karukonda SRK: The effects of drug on wound healing. Part II. Specific classes of drugs and their effects on healing wounds. *Int J Dermatol* 39: 321-33 (2000).
27. Peck GL et al.: Chemoprevention of basal cell carcinoma with isotretinoin. *J Am Acad Dermatol* 6: 815 (1982).
28. Kraemer KH, DiGiovanna JJ, et al.: Prevention of skin cancer in xeroderma pigmentosum with the use of oral isotretinoin. *N Engl J Med* 318: 1633-7 (1989).
29. Kraemer KH, DiGiovanna JJ, Peck GL: Chemoprevention of skin cancer in xeroderma pigmentosum. *J Dermatol* 19: 715-8 (1992).
30. DiGiovanna JJ: Retinoid chemoprevention in the high-risk patient. *J Am Acad Dermatol* 39: S82-5 (1998).
31. Goldberg LH, Hsu SH, Alcalay J: Effectiveness of isotretinoin in preventing the appearance of basal cell carcinomas in basal cell nevus syndrome. *J Am Acad Dermatol* 21: 144-5 (1989).
32. Tangrea JA et al.: Isotretinoin-basal cell carcinoma prevention trial design, recruitment results and baseline characteristics of the trial participants. *Contr Clin Trials* 11: 433 (1990).
33. Tangrea JA et al.: Long-term therapy with low-dose isotretinoin for prevention of basal cell carcinoma: A multicenter clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 84: 328 (1992).
34. Triozzi PL et al.: Isotretinoin and recombinant interferon alfa-2a therapy of metastatic malignant melanoma. *Cancer Invest* 14: 293-8 (1996).
35. Rosenthal MA, Oratz R: Phase II clinical trial of recombinant alfa 2b interferon and 13 cis retinoic

- acid in patients with metastatic melanoma. *Am J Clin Oncol* 21: 352-4 (1998).
36. Bunn PA, Hofman SJ, Norris D et al.: Systemic therapy of cutaneous T-cell lymphomas (mycosis fungoides and the Sezary Syndrome). *Ann Intern Med* 121: 592-602 (1994).
 37. Duvic M, Lemark NA, Redman JR, et al.: Combined modality therapy for cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 34: 1022-9 (1996).
 38. Kligman AG, Grove GL, et al. Topical tretinoin for photodamaged skin. *J Am Acad Dermatol* 15: 836-40 (1986).
 39. Hernandez-Perez E, Khawaja HA, et al.: Oral Isotretinoin as part of treatment of cutaneous aging. *Dermatol Surg* 26: 649-52 (2000).
 40. Hanson N, Leachman S: Safety issues in isotretinoin therapy. *Semin Cutan Med Surg* 20(3): 166-83 (2001).
 41. Lowenstein EJ: Isotretinoin made S.M.A.R.T. and simple. *Cutis* 70 (2): 115-20 (2002).
 42. Leyden JJ: The hole of isotretinoin in the treatment of acne: personal observation. *J Am Acad Dermatol* 39 (2 Pt 3): S45-9 (1998).
 43. Kapur N, Hughes JR, Rustin MH: Exacerbation of asthma by isotretinoin. *Br J Dermatol* 142(2): 388-9 (2000).
 44. Campbell JP, Grekin RC, Ellis CN, Matsuda John SS, Swanson NA, Voorhees JJ: Retinoid therapy is associated with excess granulation tissue responses. *J Am Acad Dermatol* 9: 708-13 (1983).
 45. Seukeran DC, Cunliffe WJ: The treatment of acne fulminans : A review of 25 cases. *Br J Dermatol* 141(2): 307-9 (1999).
 46. Choi EH, Bang D: Acne fulminans and 13-cis-retinoic acid. *J Dermatol* 19(6): 378-83 (1992).
 47. Tan BB, Lear JT, Smith AG: Acne fulminans and erythema nodosum during isotretinoin therapy responding to dapsone. *Clinical and Experimental Dermatology* 22: 26-7 (1997).
 48. Altman RS, Altman LJ, Altman JS: A proposed set of new guidelines for routine blood tests during isotretinoin therapy for acne vulgaris. *Dermatology* 204: 232-5 (2002).
 49. Onder M, Oztas MO, Oztas P: Isotretinoin-induced nail fragility and onycholysis. *J Dermatolog Treat* 12(2): 115-6 (2001).
 50. De Raeve L, Willemsen M, De Coninck A, Rosseuw D: Paronychia and the formation of granulation tissue during isotretinoin therapy. *Dermatologica* 172(5): 278-80 (1986).
 51. Strauss JS, Gottlieb AB, Jones T et al.: Concomitant administration of vitamin E does not change the side effects of isotretinoin as used in acne vulgaris: randomized trial. *J Am Acad Dermatol* 43 (5Pt 1): 777-84 (2000).
 52. Ellis CN, Voorhees JJ: Etretnate therapy. *J Am Acad Dermatol* 16: 267-91 (1987).
 53. Fiallo P, Tagliapietra AG: Severe acute miopathy induced by isotretinoin. *Arch. Dermatol* 132 (12): 1521-2 (1996).
 54. 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).
 55. Goldsmith LA et al.: American Academy of Dermatology Cosensus Conference on the safe and optimal use of isotretinoin: summary and recomendations. *J Am Acad Dermatol* 50: 900-6 (2004).
 56. Hull PR, D'Arcy C: Isotretinoin use and subsequent depression and suicide: presenting evidence. *Am J Clin Dermatol* 4 (7): 493-505 (2003).
 57. Di Giovanna JJ: Isotretinoin effects on bone. *J Am Acad Dermatol* 45: S176-82 (2001).
 58. Camisa C: Acute arthritis during isotretinoin therapy for acne. *J Am Acad Dermatol* 15 (5Pt 1): 1061-2 (1986).
 59. Di Giovanna JJ: Systemic Retinoid Therapy. *Dermatologic Clinics* 19: 161-7 (2001).
 60. Flynn WJ, Freeman PG, Wickboldt LG: Pancreatites associated with isotretinoin-induced hypertriglyceridemia. *Ann Intern Med* 107 (1): 63 (1987).
 61. Mantel-Teeuwisse AK et al.: Drug-induced lipid changes: A review of the unintended effects of some commonly used drugs on serum lipid levels. *Drug Saf* 24 (6): 443-56 (2001).

VERIFIQUE O QUE APRENDEU

- A descoberta dos receptores nucleares do ácido retinóico foi responsável por um grande avanço na compreensão do mecanismo de ação dos retinóides. Cite os tipos e subtipos de receptores retinóides conhecidos.
- Qual o mecanismo de acção da isotretinoína oral na acne vulgar?
- Cite cinco condições dermatológicas, além da acne, nas quais a isotretinoína oral pode ser uma boa opção terapêutica.
- Qual o efeito colateral mais temido com o uso da isotretinoína oral em mulheres? Que medidas você como médico deve tomar para evitá-lo?
- Existe uma grande preocupação com relação à toxicidade óssea da isotretinoína oral. Quais são as alterações ósseas mais frequentes, e de que modo elas podem ser monitoradas?
- O que é *flare-up*? Você seria capaz de identificar que grupo de pacientes estaria mais propenso a desenvolver este fenômeno? Diante de um caso de *flare up*, como você o conduziria?
- Embora não haja consenso sobre este assunto, com base na leitura deste artigo, que exames você solicitaria para seus pacientes antes de iniciar o tratamento com a isotretinoína oral? De que modo estes pacientes devem ser monitorados em termos de efeitos tóxicos durante o tratamento?
- Quais são as contra-indicações absolutas e relativas ao uso da isotretinoína oral?

LEITURAS RECOMENDADAS

1. Akyol M, Özçelik S: Non-acne dermatologic indications for systemic isotretinoin. *An J Clin Dermatol* 6: 175-184 (2005).
2. Charakida A, Mouser PE, Chu AC: Safety and side effects of the acne drug, oral isotretinoin. *Expert Opin Drug Saf* 3(2): 119-28 (2004).
3. Ellis CN, Krach KJ: Uses and complications of isotretinoin therapy. *J Am Acad Dermatol* 45: S150-7 (2001).
4. Altman RS, Altman LJ, Altman JS: A proposed set of new guidelines for routine blood tests during isotretinoin therapy for acne vulgaris. *Dermatology* 204: 232-5 (2002).
5. Di Giovanna JJ: Isotretinoin effects on bone. *J Am Acad Dermatol* 45: S176-82 (2001).
6. Kuenzli S, Saurat JH: Retinoids. *In* Bologna J, Jorizzo J, Rapini R, *Dermatology*, 1ª ed., Mosby, 2003 pp 1991-2006.
7. Nguyen EQH, Wolverton SE: Systemic Retinoids. *In* Wolverton SE (ed.), *Comprehensive Dermatologic Drug Therapy*, 1ª ed., Philadelphia, WB Saunders Company, 2001, pp 269-310.
8. Azulay DR, Nakamura RC: Retinóides. *In* Azulay RD, Azulay DR (eds.), *Dermatologia* 3ª ed., Rio de Janeiro, Guanabara Koogan S.A, 2004, pp 596-606.
9. Peck GL, DiGiovanna JJ: The retinoids. *In* Fitzpatrick TB, Elsen AZ, Wolff K, Feedberg IM, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI (eds.), *Dermatology in General Medicine*, 5ª ed, New York, McGraw-Hill, 1999, pp 2810-20.

HEMANGIOMAS DA INFÂNCIA: REVISÃO DA HISTÓRIA NATURAL E ÊNFASE NO TRATAMENTO

Carlos García, Vasco Sousa Coutinho

Clinica Universitária de Dermatologia, Hospital de Santa Maria, Lisboa

RESUMO – Âmbito: O hemangioma é o tumor mais frequente da infância. Embora se trate de um tumor benigno que habitualmente tem regressão espontânea, é clinicamente heterogêneo e o tratamento, quando necessário, deve ser individualizado numa base casuística. Tendo em conta a diversidade clínica e evolutiva destes tumores vasculares, as modalidades terapêuticas são amplas. Objectivos: Efectuar uma revisão da história natural e das diferentes opções terapêuticas dos hemangiomas e sua utilidade segundo a perspectiva estética, funcional e curativa. Métodos: Pesquisou-se a literatura disponível relacionada com os hemangiomas. A revisão incluiu os artigos mais relevantes, focalizando-se a pesquisa na evolução e terapêutica dermatológica dos hemangiomas. Resultados: Apresentam-se os dados significativos da história natural, divisão dos diferentes tratamentos por indicações e menção dos principais efeitos secundários associados a cada terapêutica. Conclusões: Atitude conservadora na maioria dos casos. Nas complicações, existem diferentes possibilidades de tratamento baseadas em parâmetros individuais como diâmetro, localização e dinâmica de crescimento do tumor.

PALAVRAS-CHAVE - Hemangioma; Infância; Tumor vascular; Tratamento; Terapêutica.

HEMANGIOMAS OF INFANCY: REVIEW OF NATURAL HISTORY AND EMPHASIS ON THEIR TREATMENT

ABSTRACT – *Background: Infancy's most common tumour, hemangiomas, although benign and frequently presenting a spontaneous remission, are heterogeneous at clinical level. Therefore, treatment, when necessary, must be decided on a case by case approach. Since their clinical presentation and evolution are so diverse, these vascular tumours present a wide range of therapeutic solutions. Objectives: To revise hemangiomas' natural history and their different therapeutic options, as well as their utility on an esthetical, functional and healing perspective. Methods: We have searched the existing bibliography on hemangiomas, including the most relevant articles. Research was focused on those tumours development and dermatologic therapeutic for hemangiomas. Results: Relevant data are presented on hemangiomas natural history, distinction of different treatments available according to their purposes and main secondary effects attached to each therapeutic. Conclusions: Conservative approach on most cases. For difficult situations, there are several treatment possibilities, to be decided according to specific parameters such as tumour's diameter, localization and development.*

KEY-WORDS – *Hemangioma; Infancy; Vascular tumour; Treatment; Therapy.*

Correspondência:

Dr. Carlos Miguel Ruiz García

Rua Professor Simões Raposo 20, 7ºD

1600-662 Lisboa

Tel: 964157871

Fax: 217143016

I. HISTÓRIA NATURAL DOS HEMANGIOMAS

O hemangioma é o tumor mais frequente da infância. A sua prevalência em recém-nascidos estima-se em 1-3%^{1,2}. Aproximadamente 10% das crianças com 1 ano de idade têm ou tiveram algum hemangioma^{3,4}, verificando-se uma clara preponderância do sexo feminino sobre o masculino numa proporção de 3/1^{5,6}. Existe uma maior incidência nas crianças prematuras, com peso inferior a 1500 gr.^{5,7}. Nos asiáticos e raça negra, esta incidência decresce em comparação com a raça branca^{1,8}. Quanto à localização, 60% dos hemangiomas encontram-se na cabeça e pescoço, 25% no tronco e 15% nas extremidades⁶. Em média, 80% das crianças afectadas desenvolvem uma lesão única, podendo surgir hemangiomas múltiplos⁹ em 20% dos casos. A presença de múltiplos hemangiomas cutâneos aumenta a probabilidade de que a criança tenha hemangiomas viscerais. No passado designava-se como “hemangiomatose neonatal benigna” a situação das crianças com múltiplos hemangiomas cutâneos sem envolvimento visceral e como “hemangiomatose neonatal difusa” aquelas com hemangiomas viscerais¹⁰. É pouco comum o facto de uma criança com hemangiomas viscerais não ter hemangiomas cutâneos¹¹. Existem casos familiares de hemangiomas transmitidos de forma autossómica dominante com moderada a alta penetrância.

Actualmente e como forma mais prática de organizar as lesões vasculares da infância, ainda prevalece a classificação de *Mulliken e Glowacki*¹², estabelecida no ano de 1982 e designada como classificação “biológica”. Uma revisão posterior desta classificação passou a incluir outros tumores vasculares como o hemangiopericitoma, granuloma piogénico, angioma em tufo e hemangioendotelioma kaposiforme, que formam parte do diagnóstico diferencial dos hemangiomas mas não são objecto deste artigo.

Os hemangiomas, no que diz respeito à sua profundidade na pele, podem ser cutâneos (superficiais), subcutâneos ou compostos (quando existe componente cutâneo e subcutâneo na mesma lesão). Os superficiais representam 50-60% dos hemangiomas.

A sua patogénese não está totalmente esclarecida. No entanto, descreveu-se que o endotélio dos hemangiomas expressa de forma aumentada o transportador da glucose-1 (GLUT1), normalmente presente no endotélio com função barreira, como no cérebro e na placenta^{13,14}. Estes achados sugerem uma relação entre os hemangiomas e a placenta, abrindo novas hipóteses

quanto à origem destes tumores.

Manifestando-se por uma lesão precursora (Fig. 1; mácula eritematosa, área esbranquiçada ou telangiectasias localizadas) em metade dos casos no nascimento⁸ e nas primeiras semanas de vida nos restantes, os hemangiomas iniciam posteriormente uma fase proliferativa rápida dos 3 aos 6 meses de vida (Fig. 2), seguindo-se uma fase proliferativa lenta dos 9 aos 12



Fig. 1 - Lesão precursora.



Fig. 2 - Fase proliferativa.

meses. Habitualmente, a fase regressiva inicia-se entre os 12 e os 18 meses, na qual, a lesão passa gradualmente da cor vermelha brilhante a púrpura ou branco-cinzento¹⁵. Normalmente, 30% dos hemangiomas estarão resolvidos aos 3 anos, 50% aos 5 e 70-90% aos 7 anos de idade^{5,15}. Aos 12 anos, a grande maioria dos hemangiomas terão regredido (Fig. 3), mas isto não acontece com todos^{5,16}. Os hemangiomas da ponta do



Fig. 3 - Área de involução de hemangioma.

nariz, lábio e área parotídea parecem regredir mais lentamente¹⁷. Os congénitos apresentam uma evolução diferente do resto dos hemangiomas, diferenciando-se rapidamente como involutivos e não involutivos. Os primeiros terão regredido totalmente pouco depois do ano de vida, enquanto que os segundos simplesmente não regredem, crescendo em simultâneo com a criança. A excisão cirúrgica é o tratamento de escolha¹⁸ para estes últimos. Apesar da involução dos hemangiomas, 40-50% dos doentes terão, de forma residual, áreas de tecido lipo-fibroso, telangiectasias ou cicatrizes na área anatómica onde se encontrava o hemangioma, observando-se também palidez, atrofia ou rugas⁹.

Em muitos casos os hemangiomas são diagnosticados com base no exame físico e na história¹⁹. Distinguem-se das manchas em vinho do Porto (MVP) através da observação ao longo de várias semanas, dado que o hemangioma proliferará e a MVP não. Hemangiomas subcutâneos e linfangiomas diferenciam-se bem mediante ecografia, tomografia axial computadorizada (TAC) e ressonância magnética nuclear (RMN)²⁰. Crianças com hemangiomas em fase proliferativa têm níveis urinários elevados do factor de crescimento básico dos fibroblastos (bFGF)²¹. Em

crianças saudáveis com malformações vasculares, o valor urinário de bFGF é baixo ou indetectável, sendo um dado útil para distinguir esta patologia dos hemangiomas²². Hemangiomas periorbitários, na via aérea ou no pavilhão auricular requerem um seguimento pelo especialista correspondente. Hemangiomas da linha média lombo-sagrada devem ser avaliados por RMN²³.

No caso de múltiplos hemangiomas cutâneos (Fig. 4), deve efectuar-se ecografia abdominal para excluir hemangiomas hepáticos (localização visceral mais frequente e com relação directa com o prognóstico). Se existir evidência de hemangiomas viscerais (fígado, cérebro, tracto digestivo, rim...), TAC ou RMN estão indicadas para a localização destas lesões. A histopatologia é requerida apenas quando o diagnóstico é incerto.



Fig. 4 - Hemangiomas cutâneos múltiplos.

A ulceração (Fig. 5) é a complicação mais frequente dos hemangiomas, aumentando o risco de infecção, hemorragia e cicatrização inestética. Lesões do nariz, pavilhão auricular, e periorificiais apresentam o maior risco de ulceração. A hemorragia espontânea é uma complicação rara. Os hemangiomas periorbitários (ver Fig. 2) devem ser avaliados sempre por um oftalmologista, sendo o astigmatismo a complicação



Fig. 5 - Ulceração de hemangioma.

mais frequente da função visual. Pode ainda produzir-se ambliopia, estrabismo, proptose e atrofia óptica. Hemangiomas do pavilhão auricular podem causar otite externa ou mesmo diminuição da condução auditiva com problemas fonéticos associados. Podem observar-se também problemas mecânicos a nível periorifical em hemangiomas nasais, da língua ou perirectais. Crianças com hemangiomas laríngeos podem apresentar estridor às 6-12 semanas de vida, requerendo portanto tratamento urgente. Em 60% das crianças com hemangiomas faciais extensos da área da "barba" (Fig. 6) existirão hemangiomas laríngeos²⁴, devendo prestar-se



Fig. 6 - Hemangioma da área da "barba".

constante atenção à sintomatologia respiratória. Determinados doentes com hemangiomas faciais extensos foram designados com o acrónimo PHACE (Fig. 7) (*posterior fossa malformations, hemangiomas, arterial anomalies, coarctation of the aorta and cardiac defects and eye abnormalities*)²⁵. Os hemangiomas cutâneos da região lombo-sagrada (Fig. 8) podem estar associados a anomalias medulares e genitourinárias^{23,26,27} como é o caso do síndrome da medula ancorada, o disrafismo medular e o lipomeningocele.

O fenómeno de Kasabach-Merrit (FKM) constitui uma complicação de tumores vasculares de crescimento rápido, caracterizando-se por anemia hemolítica, trombocitopénia e coagulopatia²⁸. Aceita-se actualmente que o FKM não é causado pelos hemangiomas da infância^{29,30}, mas sim por tumores vasculares mais agressivos (como o hemangioendotelioma kaposiforme e o hemangiopericitoma), tendo mortalidade elevada. Os hemangiomas viscerais podem induzir anemia por hemorragias e insuficiência cardíaca de alto débito, produzindo aumento da morbilidade e mortalidade.



Fig. 7 - Síndrome PHACE.



Fig. 8 - Hemangioma da região lombo-sagrada.

II. OPÇÕES DE TRATAMENTO

Dada a tendência dos hemangiomas para a involução, recomenda-se tradicionalmente como único "tratamento" a vigilância periódica das lesões. Esta estratégia pode ter mais ou menos adeptos, segundo as características intervencionistas ou não do médico e a experiência deste em diferentes terapêuticas. Existem diversas medidas adjuvantes, independentemente do tratamento escolhido, como a aplicação de pensos compressivos^{31,32}, principalmente em áreas ulceradas. Também é frequente a utilização de antibióticos tópicos e orais como medida profiláctica em hemangiomas ulcerados. Medicação antiálgica, cremes barreira e emolientes são medidas a considerar em determinados casos.

Calcula-se que aproximadamente 10% dos hemangiomas causam complicações que requerem um tratamento "activo"¹⁰. De uma forma geral, pode afirmar-se que existem três indicações fundamentais para tratamento³³:

1. Atingimento de estrutura vital (nariz, lábio, olho, traqueia, pavilhão auricular, etc...) com risco de compromisso funcional;
2. Grandes hemangiomas faciais com componente dérmico considerável;

3. Risco de ulceração provável (periorificiais) ou ulceração (com o sem sobreinfecção).

Actualmente as opções de tratamento dos hemangiomas da infância são as seguintes:

2.1. Corticóides

2.1.1. Corticóides Oraís

São o tratamento de primeira linha dos hemangiomas^{34,35}. O seu efeito é mais significativo durante a fase proliferativa, provavelmente devido a mecanismo antiangiogénico³⁶. Habitualmente, as doses utilizadas oscilam entre 1-5 mg/kg/dia de prednisona ou prednisolona. Quando se verifica que o hemangioma deixa de proliferar, pode iniciar-se desmame lento para evitar assim o efeito *rebound*. A duração do tratamento varia desde semanas a meses, dependendo da idade da criança, indicação de tratamento e características de crescimento do hemangioma. Os corticóides orais podem alcançar uma percentagem entre 80 a 90% de resultados positivos quando utilizados no momento apropriado e na dose correcta. Surgem como possíveis efeitos adversos os seguintes: irritabilidade, refluxo gastrointestinal, características cushingoides, supressão adrenal, hipertensão, hiperglicémia, alterações do comportamento, imunossupressão e atraso temporário do crescimento^{37,38}. Embora existam potenciais riscos, postula-se que um seguimento pormenorizado evita a maioria dos efeitos mencionados^{34,36}. Se a proliferação do hemangioma continuar 10 dias após o início do tratamento, deve procurar-se outra alternativa terapêutica.

2.1.2. Corticóides Intralesionais

Podem ser apropriados para hemangiomas pequenos e bem localizados^{39,40}, embora a maioria dos casos tratados⁴¹ se concentrem na área periorbitária e recaiam na alçada dos oftalmologistas. Nos países onde é comercializada, a triamcinolona a 3-5 mg/kg é o corticosteróide utilizado. A betametasona a 0,5-1 mg/kg também pode ser aplicada. Embora existam crianças que respondem a um só tratamento, por vezes é necessário repetir o tratamento uma ou duas vezes com um intervalo de 4 a 8 semanas⁴². Os efeitos adversos notificados são necrose e atrofia cutânea e oclusão da artéria central retiniana⁴³ nos casos de hemangiomas periorbitários.

2.1.3. Corticóides Tópicos

De uma forma geral são pouco utilizados, não existindo estudos consideráveis sobre os mesmos. O

propionato de clobetasol levou a uma diminuição do tamanho de hemangiomas, mas a resposta foi lenta quando comparada com os corticóides intralesionais.

2.2. Lasers

O tratamento com laser surge como um dos sistemas mais utilizados para os hemangiomas proliferativos na infância⁴⁴, principalmente na última década.

2.2.1. Laser pulsado de contraste (PDL)

O PDL com comprimento de onda de 585nm é útil em hemangiomas proliferativos na sua fase inicial, mais concretamente, no tratamento de hemangiomas superficiais e moderadamente profundos na fase proliferativa e também na fase involutiva^{45,46}. Os hemangiomas ulcerados têm boa resposta ao tratamento com PDL se o componente ulcerativo for limitado e a proliferação da lesão não for muito rápida^{47,48}. Os hemangiomas superficiais ulcerados normalmente respondem depois de um ou dois tratamentos^{49,50}, obtendo-se resultados menos favoráveis em lesões mais profundas. Geralmente, efectuam-se cerca de 4-6 tratamentos em média, com intervalo de 3-6 semanas, até que a lesão seja eliminada⁴⁹. Os PDL com comprimento de onda de 590-600nm produzem fotocoagulação mais profunda com melhores resultados. No entanto, os hemangiomas com marcado componente subcutâneo respondem pior, já que a penetração deste laser é limitada⁵¹.

2.2.2. Laser *neodymium: yttrium-aluminum-garnet* (Nd:YAG)

O laser referido é particularmente útil para hemangiomas mais profundos. De uma forma geral, o PDL é mais eficaz no tratamento de hemangiomas superficiais do que o Nd:YAG. Seja como for, este último parece superior para tratamentos continuados, na fase involutiva e para otimizar o resultado estético⁵². O Nd:YAG intersticial trata com êxito hemangiomas subcutâneos volumosos⁵³.

2.2.3. Laser CO₂

O resurfacing com laser CO₂ obtém bons resultados na atrofia cutânea observada após involução de hemangiomas superficiais da face.

2.2.4. Luz intensa pulsada (IPL)

Com comprimento de onda compreendido entre 515-1200nm, também pode ser efectiva no tratamento dos hemangiomas.

2.2.5. Outros lasers

Laser de argon e *potassium titanyl phosphate* (KTP) também têm sido utilizados⁵⁴, mas com um risco maior de cicatriz inestética.

Salienta-se que as crianças tratadas com laser têm mais probabilidade de sofrer atrofia e hipopigmentação, pelo que em casos de hemangiomas não complicados deve prevalecer a política de "esperar e observar"²².

2.3. Interferon

O interferon alfa-2a, um potente inibidor da angiogénese, tem sido utilizado em crianças com hemangiomas agressivos que são refractários à corticoterapia sistémica^{55,56}. A dose recomendada é de 3x10⁶ unidades/m² de superfície corporal, administradas diariamente por via subcutânea⁵⁷. A utilização de interferon alfa-2b na mesma dosagem e pela mesma via também foi relatada, mas menos frequentemente. A resposta positiva a esta terapêutica pode demorar semanas ou meses. Caso o hemangioma não responda após um mês de tratamento, deve suspender-se o interferon. O objectivo consiste em deter o crescimento dos hemangiomas no seu período mais activo, preservando estruturas e funções ameaçadas pelo tumor⁵⁸. Os efeitos adversos reversíveis são os seguintes: sintomas gripais, febre, irritabilidade, neutropénia, anémia, aumento das transaminases hepáticas, alteração da função renal e alteração da função medular. No entanto, os efeitos neurológicos podem atingir entre 10 a 25% das crianças tratadas, existindo a possibilidade de produzir diplegia espástica como efeito irreversível⁵⁹. Este último problema está relacionado com as doses altas administradas, parecendo dever-se ao facto do interferon afectar a mielinização. De facto, esta complicação é mais frequente em crianças que começam o tratamento numa fase precoce do seu desenvolvimento⁶⁰. Recomenda-se que a dose cumulativa não exceda os 200 milhões de unidades por administração subcutânea. Em concomitância, as doses individuais diárias não devem ultrapassar os valores anteriormente referidos⁵⁸. Devido a esta possível complicação, é necessária uma avaliação mensal a efectuar pelo neurologista, bem como a realização de análises de sangue com função hepática, tiroideia e medição do bFGF urinário³¹.

2.4. Vincristina

Trata-se de um alcalóide da vinca com efeito inibidor

da mitose celular, que se tem utilizado, como segunda linha, após insucesso terapêutico com corticoterapia oral e/ou interferon⁶¹. Em casos isolados, no entanto, foi primeira opção de tratamento. Para o tema que nos ocupa, refira-se que foi utilizada em hemangiomas periorbitários, além de laringeos, traqueais e em hemangiomatoses disseminadas. Fora do âmbito deste artigo, a vincristina foi aplicada em situações de FKM presentes em hemangioendoteliomas e, em geral, em casos em que a vida se via ameaçada^{62,63}. A sua administração faz-se por injeções endovenosas semanais numa dose de 1-1,5mg/m², com aumento do intervalo entre injeções dependendo da resposta clínica⁶¹. No estudo de *Enjolras* e cols.⁶¹ administrou-se uma média de 16 injeções num prazo médio de 5,5 meses. Não se registaram efeitos adversos graves com as dosagens mencionadas.

2.5. Bleomicina

O tratamento intralesional com bleomicina tem sido aplicado em casos de hemangiomas de aparência inestética, dolorosos, com hemorragia e com ulceração⁶⁴. A injeção intralesional de bleomicina atinge as células endoteliais do hemangioma produzindo a regressão do tumor. Administra-se habitualmente uma dose de 1-2 mg/cm² da lesão (aproximadamente 0,2-0,4 mg/Kg do peso corporal, sem ultrapassar os 10 mg). O esquema de tratamento é variável, podendo, por exemplo, efectuar-se a cada 2 semanas até alcançar as 4-6 sessões, dependendo da resposta clínica. A remissão completa ou significativa da lesão varia segundo os estudos, mas oscila entre os 55-80% dos casos tratados, ocorrendo o período de máxima regressão durante os primeiros três meses de tratamento. Os efeitos adversos reportados são bastante banais (ulceração superficial, sintomas gripais, queda de cabelo transitória), não incluindo toxicidade hematológica nem pulmonar⁶⁵. Com base no seu baixo custo, poucos efeitos adversos, a vantagem de não se tratar de um tratamento sistémico e na possibilidade de facilitar outros tratamentos adjuvantes no caso de regressão não completa do hemangioma, outros estudos além dos referenciados salientam os benefícios deste tratamento^{66,67}.

2.6. Cirurgia convencional

Efectua-se principalmente para a exérese de tecido cicatricial residual após a regressão do hemangioma. No entanto, a exérese cirúrgica de hemangiomas é uma

opção nos casos de hemangiomas pedunculados e em hemangiomas que produzem alteração funcional e nos quais a terapêutica farmacológica ou outra terapêutica não é efectiva ou não é tolerada. Nos casos onde não existem estas complicações, o princípio orientador deve ser aquele já referido, ou seja, a cirurgia não deve produzir um resultado estético pior do que a própria involução do hemangioma. Na remoção do tecido cicatricial fibroso após a involução do hemangioma, o cirurgião deve ter em conta que a vascularização do referido tecido pode ser superior ao que se esperava⁶⁸. É aconselhável reavaliar a criança aos 4 anos de idade para valorizar a involução do hemangioma e verificar se a cirurgia apresenta vantagens num hemangioma que produz uma cicatriz inestética ou que está a involuir lentamente⁶⁹.

2.7. Crioterapia

Este tratamento foi criticado devido à alta incidência de hipopigmentação e formação de cicatriz, pelo que o seu uso era mais popular no passado. No entanto, a crioterapia realizada por dermatologistas experientes neste tratamento pode ser eficiente em recém-nascidos^{70,71}, sendo efectuada com intervalos de 2-3 semanas. A crioterapia com aplicador a temperatura de -32°C produz bons resultados sem originar hipopigmentação ou cicatriz⁷². Aparentemente, apresenta melhores resultados em hemangiomas elevados, bem como naqueles com componente subcutâneo⁷².

2.8. Escleroterapia com polidocanol

O anestésico local polidocanol tem sido utilizado como tratamento local pelo facto de produzir trombose e obliteração vascular, o que detém a fase de crescimento do hemangioma e acelera a regressão natural⁷³. Tem como vantagens a sua baixa toxicidade e o seu efeito anestésico. Começa-se normalmente com 1ml de polidocanol a 2% na primeira injeção. Dependendo do efeito esclerosante, tamanho do hemangioma e reacção local, o volume e concentração pode ser incrementado nos seguintes tratamentos até 2 ml de polidocanol a 3%. Na maioria dos casos é suficiente com 1-3 injeções intervaladas, a cada 1-4 semanas. O procedimento é tecnicamente simples e barato, podendo ser de grande ajuda como passo prévio de cirurgia programada, já que limita e simplifica o procedimento cirúrgico⁷³. Apresenta como desvantagens a dor da injeção e o perigo de necrose se o tratamento for realizado incorrectamente. Nesse sentido, este tratamento não deve ser efectuado na região periorbitária.

2.9. Outros tratamentos

2.9.1. Imiquimod 5% em creme

Existe um caso descrito de resolução de hemangioma após 10 semanas de tratamento, com frequência de três aplicações por semana e com boa tolerância⁷⁴.

2.9.2. Terapêutica fotodinâmica (PDT)

A PDT a 630nm com ácido 5-aminolevulínico com fotosensibilizante consegue destruir células endoteliais na microvasculatura dérmica em humanos (*in vitro*) e em animais de laboratório (*in vivo*)⁷⁵. A PDT pode ser eficiente no tratamento de hemangiomas complicados, já que existem resultados prometedores no tratamento de malformações capilares⁷⁶.

2.9.3. Embolização

Raramente se utiliza nos hemangiomas em que se verifica insucesso da terapêutica médica. Existem referências antigas que referem a sua conjugação com terapêutica farmacológica ou cirúrgica⁷⁷. Esta opção parece estar reservada aos hemangiomas hepáticos e casos que ameaçam a vida, estando portanto longe do âmbito da dermatologia.

2.9.4. Radiação ionizante

O seu uso era prática comum há mais de 50 anos, antes de ser conhecida a história natural dos hemangiomas. Devido aos seus efeitos secundários, não deve ser utilizada como tratamento dos hemangiomas⁷⁸.

III. COMENTÁRIO

Os efeitos nos familiares da criança da presença de um hemangioma, particularmente na face, não devem ser desvalorizados⁷⁹. De facto, os familiares podem confrontar-se com diferentes comentários, inclusive acusações de maus tratos. Surpreende ainda que mais de metade dos familiares manifestem insatisfação com os cuidados médicos instituídos. Tendo em conta a pesada carga emocional referida, o dermatologista deve tomar parte activa num tratamento que em bastantes ocasiões é passivo. Mostrar à família da criança fotografias de hemangiomas que involuíram espontaneamente pode ser bastante útil. Da mesma forma, a comparação das fotografias do hemangioma nas diferentes visitas ao médico, ajuda a demonstrar de forma objectiva a involução natural da lesão.

Caso seja necessário iniciar terapêutica, deve adoptar-se uma abordagem lógica do problema,

considerando todas as possíveis opções e seleccionando uma terapêutica que esteja de acordo com o estágio em que a criança se encontra quando é observada pela primeira vez e a localização do hemangioma. Concluindo, a terapêutica não deve nunca produzir resultados piores do que a própria involução espontânea do hemangioma³¹.

REFERÊNCIAS

1. Pratt AG: Birthmarks in infants. Arch Derm Syphilol 67(3): 302-5 (1953).
2. Jacobs AH, Walton RG: The incidence of birthmarks in the neonate. Pediatrics 58(2): 218-22 (1976).
3. Holmdahl K: Cutaneous hemangiomas in premature and mature infants. Acta Paediatr 44(4): 370-9 (1955).
4. Jacobs AH: Strawberry hemangiomas; the natural history of the untreated lesion. Calif Med 86(1): 8-10 (1957).
5. Bowers RE, Graham EA, Tomlinson KM: The natural history of strawberry nevus. Arch Dermatol 82: 667 (1960).
6. Finn MC, Glowacki J, Mulliken JB: Congenital vascular lesions: clinical application of a new classification. J Pediatr Surg 18(6): 894-900 (1983).
7. Drolet BA, Esterly NB, Frieden IJ: Hemangiomas in children: N Engl J Med 341(3): 173-81 (1999).
8. Hidano A, Nakajima S: Earliest features of the strawberry mark in the newborn. Br J Dermatol 87(2): 138-44 (1972).
9. Fishman SJ, Mulliken JB: Hemangiomas and vascular malformations of infancy and childhood. Pediatr Clin North Am 40(6): 1177-200 (1993).
10. Dinehart SM, Kincannon J, Geronemus R: Hemangiomas: Evaluation and treatment. Dermatol Surg 27(5): 475-85 (2001).
11. Esterly NB, Margileth AM, Kahn G, et al.: Special symposia: the management of disseminated eruptive hemangiomas in infants. Pediatr Dermatol 1: 31217 (1984).
12. Mulliken JB, Glowacki J: Hemangiomas and vascular malformations in infants and children: a classification based on endothelial characteristics. Plast Reconstr Surg 69(3): 412-22 (1982).
13. North PE, Waner M, Mizeracki A, et al.: A unique microvascular phenotype shared by juvenile hemangiomas and human placenta. Arch Dermatol 137(5): 559-70 (2001).
14. North PE, Waner M, Mizeracki A, et al.: GLUT1: a

- newly discovered immunohistochemical marker for juvenile hemangiomas. *Hum Pathol* 31(1): 11-22 (2000).
15. Lister WA. The natural history of strawberry naevi. *Lancet* 1: 1429-34 (1938).
 16. Simpson JR. Natural history of cavernous haemangiomas. *Lancet* 2: 1057-9 (1959).
 17. Amir J, Metzker A, Krikler R, et al.: Strawberry hemangioma in preterm infants. *Pediatr Dermatol* 3(4): 331-2 (1986).
 18. Enjolras O, Mulliken JB, Boon LM, et al.: Noninvoluting congenital hemangioma: a rare cutaneous vascular anomaly. *Plast Reconstr Surg* 107(7): 1647-54 (2001).
 19. Rogers M, Lam A, Fischer G: Sonographic findings in a series of rapidly involuting congenital hemangiomas (RICH). *Pediatr Dermatol* 19(1): 5-11 (2002).
 20. Burrows PE, Laor T, Paltiel H, et al.: Diagnostic imaging in the evaluation of vascular birthmarks. *Dermatol Clin* 16(3): 455-88 (1998).
 21. Dosquet C, Coudert MC, Wassel M, et al.: Interet du dosage du bFGF (basic fibroblast growth factor) pour le diagnostic et le traitement des hemangiomes. *Ann Dermatol Venereol* 125: 313-6 (1998).
 22. Werner JA, Dünne AA, Lippert BM, et al.: Optimal treatment of vascular birthmarks. *Am J Clin Dermatol* 4(11): 745-56 (2003).
 23. Humphreys RP. Clinical evaluation of cutaneous lesions of the back: spinal signatures that do not go away. *Clin Neurosurg* 43: 175-87 (1996).
 24. Orlow SJ, Isakoff MS, Blei F: Increased risk of symptomatic hemangiomas of the airway in association with cutaneous hemangiomas in a "beard" distribution. *J Pediatr* 131(4): 514-5 (1997).
 25. Frieden IJ, Reese V, Cohen D: PHACE syndrome. The association of posterior fossa brain malformations, hemangiomas, arterial anomalies, coarctation of the aorta and cardiac defects, and eye abnormalities. *Arch Dermatol* 132(3): 307-11 (1996).
 26. Albright AL, Gartner JC, Wiener ES: Lumbar cutaneous hemangiomas as indicators of tethered spinal cords. *Pediatrics* 83(6): 977-80 (1989).
 27. Goldberg NS, Hebert AA, Esterly NB: Sacral hemangiomas and multiple congenital anomalies. *Arch Dermatol* 122(6): 684-7 (1986).
 28. Esterly NB: Kasabach-Merrit syndrome in infants. *J Am Acad Dermatol* 8(4): 504-13 (1983).
 29. Enjolras O, Wassef M, Mazoyer E, et al.: Infants with Kasabach-Merrit syndrome do not have "true" hemangiomas. *J Pediatr* 130(4): 631-40 (1997).
 30. Sarkar M, Mulliken JB, Kozakewich HP, et al.: Trombocytopenic coagulopathy (Kasabach-Merrit phenomenon) is associated with Kaposiform hemangioendothelioma and not with common infantile hemangioma. *Plast Reconstr Surg* 100(6): 1377-86 (1977).
 31. Miller S, Smith R, Shochat S: Compression treatment of hemangiomas. *Plast Reconstr Surg* 58: 573-9 (1976).
 32. Kaplan M, Paller AS: Clinical pearl: use of self-adhesive, compressive wraps in the treatment of limb hemangiomas. *J Am Acad Dermatol* 32(1): 117-8 (1995).
 33. Troilius A: Treatment of hemangiomas and port-wine stains with emphasis on lasers. *Dermatologic Therapy* 13: 17-23 (2000).
 34. Edgerton M: The treatment of hemangioma: with special reference to the role of steroid therapy. *Ann Surg* 183: 517-32 (1976).
 35. Enjolras O, Riche MC, Merland JJ, et al.: Management of alarming hemangiomas in infancy: a review of 25 cases. *Pediatrics* 85(4): 491-8 (1990).
 36. Sadan N, Wolach B: Treatment of hemangiomas of infants with high doses of prednisone. *J Pediatr* 128(1): 141-6 (1996).
 37. Boon LM, MacDonald DM, Mulliken JB: Complications of systemic corticosteroid therapy for problematic hemangioma. *Plast Reconstr Surg* 104(6): 1616-23 (1999).
 38. George ME, Sharma V, Jacobson J, et al.: Adverse effects of systemic glucocorticosteroid therapy in infants with hemangiomas. *Arch Dermatol* 140(8): 963-9 (2004).
 39. Sloan GM, Reinisch JF, Nichter LS, et al.: Intralesional corticosteroid therapy for infantile hemangiomas. *Plast Reconstr Surg* 83(3): 459-67 (1989).
 40. Chowdri NA, Darzi MA, Fazili Z, et al.: Intralesional corticosteroid therapy for childhood cutaneous hemangiomas. *Ann Plast Surg* 33(1): 46-51 (1994).
 41. Ranchod TM, Frieden IJ, Fredrick DR: Corticosteroid treatment of periorbital hemangioma of infancy: a review of the evidence. *Br J Ophthalmol* 89(9): 1134-8 (2005).
 42. Bruckner AL, Frieden IJ: Hemangiomas of infancy. *J Am Acad Dermatol* 48(4): 477-93 (2003).
 43. Shorr N, Seiff SR: Central retinal artery occlusion associated with periocular corticosteroid injection for juvenile hemangioma. *Ophthalmic Surg* 17(4): 229-31 (1986).
 44. Gupta G, Bilslund D: A prospective study of the impact of laser treatment on vascular lesions. *Br J Dermatol* 143(2): 356-9 (2000).

45. Barlow RJ, Walker NP, Markey AC: Treatment of proliferative haemangiomas with the 585nm pulsed dye laser. *Br J Dermatol* 134(4): 700-4 (1996).
46. Ashinoff R, Geronemus RG: Capillary hemangiomas and treatment with the flash lamp-pumped pulsed dye laser. *Arch Dermatol* 127(2): 202-5 (1991).
47. Morelli JG, Tan OT, Weston WL: Treatment of ulcerated hemangiomas with the pulsed tunable dye laser. *Am J Dis Child* 145(9): 1062-4 (1991).
48. Morelli JG, Tan OT, Yohn JJ, et al.: Treatment of ulcerated hemangiomas in infancy. *Arch Pediatr Adolesc Med* 148(10): 1104-5 (1994).
49. Garden JM, Bakus AD, Paller AS: Treatment of cutaneous hemangiomas by the flashlamp-pumped pulsed dye laser: prospective analysis. *J Pediatr* 120(4 Pt 1): 550-60 (1992).
50. Scheepers JH, Quaba AA: Does the pulsed tunable dye laser have a role in the management of infantile hemangiomas? Observations based on three years' experience. *Plast Reconstr Surg* 95(2): 305-12 (1995).
51. Ashinoff R, Geronemus RG: Failure of the flashlamp-pumped pulsed dye laser to prevent progression of deep hemangiomas. *Pediatr Dermatol* 10(1): 77-80 (1993).
52. Raulin C, Greve B: Retrospective clinical comparison of hemangioma treatment by flashlamp-pumped (585nm) and frequency-doubled Nd:YAG (532nm) lasers. *Lasers Surg Med* 28(1): 40-3 (2001).
53. Werner JA, Lippert BM, Hoffmann P, et al.: Nd:YAG laser therapy of voluminous hemangiomas and vascular malformations. *Adv Otorhinolaryngol* 49: 75-80 (1995).
54. Achauer BM, Vander Kam VM: Ulcerated anogenital hemangioma of infancy. *Plast Reconstr Surg* 87(5): 861-6 (1991).
55. Blei F, Orlow SJ, Geronemus RG: Interferon alfa-2a therapy for extensive perianal and lower extremity hemangioma. *J Am Acad Dermatol* 29(1): 98-9 (1993).
56. Stratte EG, Tope WD, Johnson CL, et al.: Multimodal management of diffuse neonatal hamangiomatosis. *J Am Acad Dermatol* 34 (2 Pt 2): 337-42 (1996).
57. Ezekowitz RA, Mulliken JB, Folkman: Interferon alfa-2a therapy for life-threatening hemangioma of infancy. *N Engl J Med* 326(22): 1456-63 (1992).
58. Fledelius HC, Illum N, Jensen H, et al.: Interferon-alfa treatment of facial infantile haemangiomas: with emphasis on the sight-threatening varieties. A clinical series. *Acta Ophthalmol Scand* 79(4): 370-3 (2001).
59. Mulliken JB, Boon L, Takahashi K, et al.: Pharmacologic therapy for endangering hemangiomas. *Curr Opin Dermatol* 2: 109-13 (1995).
60. Michaud AP, Bauman NM, Burke DK, et al.: Spastic diplegia and other motor disturbances in infants receiving interferon-alpha. *Laryngoscope* 114(7): 1231-6 (2004).
61. Enjolras O, Brevière GM, Roger G, et al.: Vincristine treatment for function-and life-threatening infantile hemangioma. *Arch Pediatr* 11(2): 99-107 (2004).
62. Perez J, Pardo J, Gomez C: Vincristine - an effective treatment of corticoid-resistant life-threatening infantile hemangiomas. *Acta Oncol* 41(2): 197-9 (2002).
63. Perez Payarols J, Pardo Masferrer J, Gomez Bellvert G: Treatment of life-threatening infantile hemangiomas with vincristine. *N Engl J Med* 333(1): 69 (1995).
64. Omidvari S, Nezakatgoo N, Ahmadloo N, et al.: Role of intralesional bleomycin in the treatment of complicated hemangiomas: prospective clinical study. *Dermatol Surg* 31(5): 499-501 (2005).
65. Muir T, Kirsten M, Fourie P, et al.: Intralesional bleomycin injection (IBI) treatment for haemangiomas and congenital vascular malformations. *Pediatr Surg Int* 19(12): 766-73 (2004).
66. Kullendorff CM: Efficacy of bleomycin treatment for symptomatic hemangiomas in children. *Pediatr Surg Int* 12(7): 526-8 (1997).
67. Sarihan H, Mocan H, Yildiz K, et al.: A new treatment with bleomycin for complicated cutaneous hemangioma in children. *Eur J Pediatr Surg* 7(3): 158-62 (1997).
68. Werner JA, Dünne AA, Folz BJ, et al.: Current concepts in the classification, diagnosis and treatment of hemangiomas and vascular malformations of the head and neck. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 258(3): 141-9 (2001).
69. Barrio VR, Drolet BA: Treatment of hemangiomas of infancy. *Dermatol Ther* 18(2): 151-9 (2005).
70. Bassukas ID, Abuzahra F, Hundeiker M: Regression phase as therapeutic goal of cryosurgical treatment of growing capillary infantile hemangiomas: treatment decision, treatment strategy and results of an open clinical study. *Hautarzt* 51(4): 231-8 (2000).
71. Reischle S, Schuller-Petrovic S: Treatment of capillary hemangiomas of early childhood with a new method of cryosurgery. *Am Acad Dermatol* 42(5 Pt 1): 809-13 (2000).
72. Michel S, Wlotzke U, Hohenleutner U, et al.: Laser and cryotherapy of hemangioma in infants in a direct

- comparision. *Hautarzt* 49(3): 192-6 (1998).
73. Winter H, Dräger E, Sterry W: Sclerotherapy for treatment of hemangiomas. *Dermatol Surg* 26(2): 105-8 (2000).
74. Hazen PG, Carney JF, Engstrom CW, et al.: Proliferating hemangioma of infancy: Successful treatment with topical 5% imiquimod cream. *Pediatr Dermatol* 22(3): 254-6 (2005).
75. Chang CJ, Sun CH, Liaw LH, et al.: In vitro and in vivo photosensitizing capabilities of 5-ALA versus photofrin in vascular endothelial cells. *Lasers Surg Med* 24(3): 178-86 (1999).
76. Lin XX, Wang W, Wu SF, et al.: Treatment of capillary vascular malformations (port-wine stains) with phototherapy. *Plast Reconstr Surg* 99(7): 1826-30 (1997).
77. Argenta LC, Bishop E, Cho KJ, et al.: Complete resolution of life-threatening hemangioma by embolization and corticosteroids. *Plast Reconstr Surg* 70(6): 739-44 (1982).
78. Li FP, Cassady JR, Barnett E: Cancer mortality following irradiation in infancy for hemangioma. *Radiology* 113(1): 177-8 (1974).
79. Williams EF 3rd, Hochman M, Rodgers BJ, et al.: A psychological profile of children with hemangiomas and their families. *Arch Facial Plast Surg* 5(3): 229-34 (2003).

REVISÃO HISTOLÓGICA DOS NEVOS MELANOCÍTICOS ATÍPICOS NA POPULAÇÃO PEDIÁTRICA DA CONSULTA DE DERMATOLOGIA ENTRE 2000 E 2005

António Luís Santos^{1,2}, Elisabete Moreira¹, Alberto V. Mota^{1,2}, Filomena Azevedo¹

¹Serviço de Dermatologia e Venereologia, Hospital São João e ²Faculdade de Medicina, Porto

RESUMO – Introdução: Os estudos, relativamente escassos, sobre os nevos melanocíticos atípicos (NMA), do ponto de vista histológico, na população pediátrica apontam para uma prevalência reduzida.

Objectivos e Métodos: Para melhor caracterizar, histologicamente, as lesões melanocíticas excisadas nesta faixa etária, na consulta de Dermatologia do H. S. João, efectuou-se uma revisão dos resultados histológicos nos últimos 6 anos, em doentes com idade inferior a 18 anos. **Resultados:** Entre 2000 e 2005 a exérese por cirurgia clássica de lesão pigmentada foi opção em 471 doentes com idade inferior a 18 anos, tendo 40% idade igual ou inferior a 12 anos. Foi realizada a exérese de 510 lesões. Em cerca de dois terços dos casos o resultado histológico foi o de nevo melanocítico composto e em 20% foi o de nevo melanocítico intradérmico. A proporção de nevos de Spitz e Reed foi, respectivamente, inferior a 2% e 1%. Não foi diagnosticado qualquer melanoma. Cerca de 10,6% das lesões excisadas foram consideradas, do ponto de vista histológico, como nevos atípicos. Quando revistos, posteriormente, segundo a classificação de NMA do Programa Melanoma da O.M.S. esse valor desceu para 9%. A média etária destes doentes situou-se nos 13,5 anos, com uma distribuição equitativa por ambos os sexos. Mais de dois terços destes nevos localizavam-se no dorso e um quinto foram registados como congénitos. **Discussão:** Comparativamente a outras revisões, a percentagem de NMA foi elevada, na dependência provável duma dupla selecção dos doentes pelo clínico geral e pelo dermatologista na referenciação à consulta e cirurgia. A utilização dos critérios da O.M.S. não fez variar significativamente essa percentagem.

PALAVRAS-CHAVE - Nevos melanocíticos atípicos; Revisão histológica; População pediátrica.

HISTOLOGIC REVIEW OF ATYPICAL MELANOCYTIC NEVI IN THE PAEDIATRIC DERMATOLOGY CONSULTATION BETWEEN 2000 AND 2005

ABSTRACT – *Introduction:* The few available studies about atypical melanocytic nevi (AMN), from a histologic point of view, suggest a low prevalence in the paediatric population. *Objectives and Methods:* With the aim of a better knowledge of the melanocytic lesions surgically removed in the pediatric population of our consultation, a review of the histologic exams in the patients under the age of 18 in the last 6 years was made. *Results:* Between 2000 and 2005 the surgical excision of a pigmented lesion was an option in 471 patients younger than 18, with 40% having 12 years or less. Five hundred and ten lesions were excised. In about two thirds the histologic diagnosis was compound melanocytic nevus and in 20% intradermal melanocytic nevus. The proportion of Spitz and Reed nevi was inferior to 2% and 1%, respectively. No malignant melanoma was detected. At the time of histologic examination about 11% of the lesions were considered atypical nevi. However, when reviewed according to the definition of AMN of the Melanoma Program (WHO) this value

Artigo de Revisão

dropped to 9%. The mean age of patients was 13.5 years, with an equal sex distribution. More than two thirds of these nevi were located in the upper back and 20% were registered as congenital. Discussion: In comparison to other published revisions, the percentage of AMN was high, probably due to a double patient selection, first by the general practitioner referral and then by the dermatologist. The application of the WHO Melanoma Program criteria seemed not to change the percentage of AMN in a significant manner.

KEY-WORDS – Atypical melanocytic nevi; Histological evaluation; Paediatric population.

Correspondência:

Dr. António Luís Ferreira dos Santos
Serviço de Dermatologia e Venereologia
Hospital São João
Alameda Prof. Hernâni Monteiro
4200-319 Porto
Tel.: 225512100

INTRODUÇÃO

O melanoma maligno é raro na infância e na adolescência com uma prevalência estimada em 1,3 % de todos os casos de cancro registados abaixo dos 20 anos. Contudo, entre os 15 e os 19 anos o melanoma contribui para 7% de todas as neoplasias malignas e a sua incidência nesta faixa etária tem aumentado de forma dramática - 2,6% ao ano, segundo um estudo¹.

Os nevos melanocíticos atípicos (NMA) ou displásicos têm sido referidos como potenciais precursores do melanoma e, portanto, como marcadores de risco desta neoplasia. A prevalência clínica de nevos atípicos na população caucasiana foi estimada entre 2 e 20%. Quando se utilizaram critérios histológicos este valor aumentou até 53%. Estas percentagens foram obtidas, na sua maioria, em estudos na população adulta. Menos é sabido sobre a frequência de nevos atípicos e a sua relação com o melanoma na infância e na adolescência²⁻⁵.

Os critérios histológicos de NMA são múltiplos, sendo habitualmente agrupados da forma que se segue:

- a. arquiteturais: simetria global; proliferação melanocítica lentiginosa basal para além do componente dérmico; ninhos/tecas névicas irregulares e fusão de tecas;
- b. citológicos: pleomorfismo nuclear, aumento / hiperchromia nuclear, células névicas epitelióides, nucléolos proeminentes;
- c. resposta do "hospedeiro": fibroplasia lamelar, fibrose eosinofílica concêntrica, infiltrado linfocítico, aumento da vascularização^{6,7}.

Em 1991 o Programa Melanoma da Organização Mundial de Saúde (OMS) publicou critérios histopatológicos que foram os aplicados nesta revisão. Neste protocolo, a definição histológica de NMA engloba 2 critérios *major* (proliferação névica basal superior ou igual a 3 cristas epidérmicas além do componente dérmico e padrão de proliferação lentiginoso); e 4 critérios *minor* (fibrose na derme papilar, resposta inflamatória do hospedeiro, neovascularização e fusão das cristas epidérmicas). Assim, para um nevo ser considerado histologicamente atípico devem ser cumpridos os 2 critérios *major* e pelo menos 2 dos *minor*⁸.

MATERIAL E MÉTODOS

Este trabalho teve como objectivos o conhecimento das frequências relativas das diferentes lesões pigmentadas submetidas a exérese cirúrgica na população com idade inferior a 18 anos, numa consulta de Dermatologia, a análise de variáveis clínicas e histológicas associadas ao diagnóstico histológico de NMA e a determinação da frequência de NMA recorrendo aos critérios de atipia do Programa Melanoma da OMS.

Procedeu-se à avaliação retrospectiva dos resultados histológicos obtidos nas lesões pigmentadas excisadas entre 2000 e 2005 em doentes com idade inferior a 18 anos, assim como a revisão das lâminas cujo diagnóstico histológico inicial foi o de nevo melanocítico atípico, utilizando os critérios de NMA do Programa Melanoma da OMS.

RESULTADOS

Durante este período de 6 anos, 510 lesões pigmentadas foram removidas por cirurgia clássica em 471 doentes. A média etária situou-se nos 13 anos com uma distribuição por sexos praticamente equitativa, isto é 52.4% e 47.6%, respectivamente para o masculino e o feminino. Cerca de 62% dos doentes tinham idade igual ou superior a 13 anos (Fig. 1).

Em 60% dos casos o resultado histológico foi o de nevo melanocítico composto, seguindo-se o de nevo melanocítico intradérmico em cerca de 18% dos casos e o de nevo melanocítico atípico em 10,6% (Quadro I).

Quando revistos os nevos classificados inicialmente como atípicos (n=54), os critérios *major* da OMS não

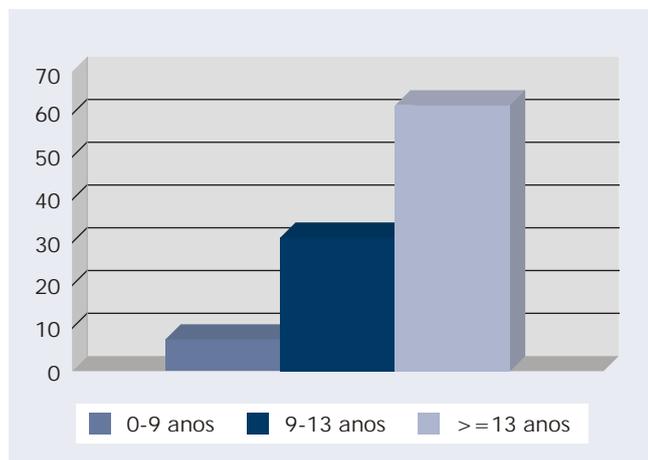


Fig. 1 - Distribuição etária do total de doentes.

estavam presentes em todos os casos, com consequente exclusão da definição de atipia segundo esta classificação. Assim, revisão das lâminas dos nevos considerados inicialmente atípicos, utilizando os critérios da OMS, reduziu o número de NMA para 9%, ou seja, de 54 NMA para 43 (Quadro II).

Não se observou qualquer associação estatisticamente significativa entre o diagnóstico histológico de NMA e o sexo, o ano e a idade. Proporcionalmente, o número de nevos atípicos foi superior na faixa dos doentes com idade inferior a 9 anos (Fig. 2).

O dorso foi a localização mais frequentemente registada (67.4%, n=29), logo seguido pelos membros inferiores (14%, n=6) (Fig. 3).

Quadro I

FREQUÊNCIA DOS DIAGNÓSTICOS HISTOLÓGICOS DAS LESÕES PIGMENTADAS EXCISADAS	
Diagnóstico Histológico	Frequência
Nevo melanocítico composto	311 (61%)
Nevo melanocítico intradérmico	90 (17,6%)
Nevo melanocítico atípico	54 (10,6%)
Nevo melanocítico juncional	21 (4,3%)
Nevo azul	14 (2,7%)
Nevo Spitz	8 (1,6%)
Nevo de Reed	4 (0,8%)
Queratose seborreica	2 (0,4%)
Nevo Sutton	2 (0,4%)
Lêntigo	1 (0,2%)
Nevo epidérmico	1 (0,2%)
Nevo pilus	1 (0,2%)

Quadro II

FREQUÊNCIA DOS CRITÉRIOS HISTOLÓGICOS, SEGUNDO O PROGRAMA MELANOMA DA OMS		
Critério	Frequência observada (NMA diagnóstico inicial, n=54) (NMA segundo OMS: 2 <i>major</i> e pelo menos 2 <i>minor</i>)	
Major	a) padrão lentiginoso de proliferação névica basal	96,3%
	b) proliferação juncional de tecas por mais de 3 cristas epidérmicas para além do componente dérmico	85,2%
Minor	Fibrose da derme papilar	88,9%
	Fusão das cristas epidérmicas	87%
	Resposta inflamatória	35,2%
	Neovascularização	29,6%

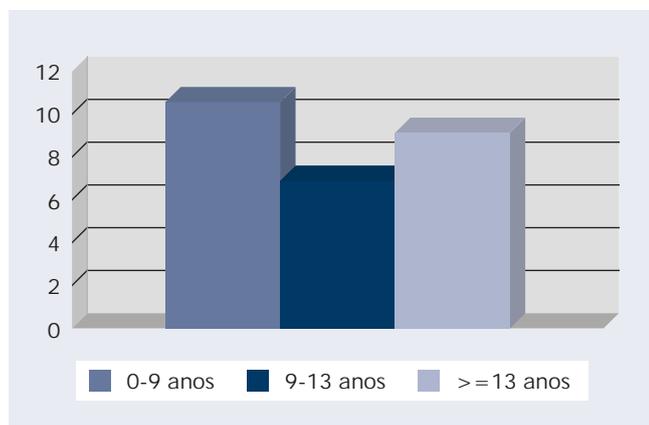


Fig. 2 - Frequência relativa dos NMA por faixas etárias.

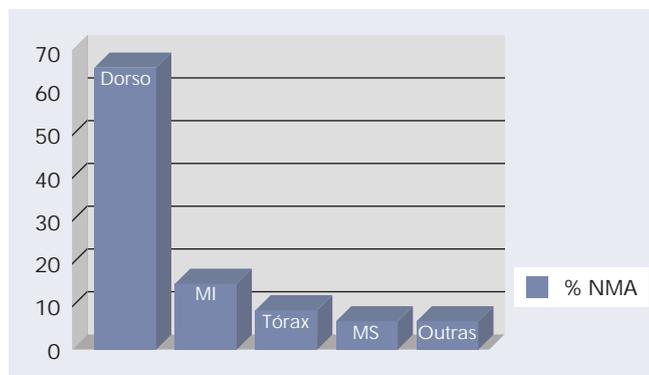


Fig. 3 - Localização registrada dos NMA.

DISCUSSÃO

Num período de 6 anos foram removidas 510 lesões pigmentadas em 471 doentes com idade inferior a 18 anos, não sendo diagnosticado qualquer melanoma. Este dado está de acordo com a baixa incidência de melanoma na população pediátrica e suporta uma atitude menos interventiva do ponto de vista cirúrgico nas camadas mais jovens^{1,3}.

A aplicação dos critérios do Programa Melanoma da OMS reduziu o número de diagnósticos histológicos de NMA, muito provavelmente pela exclusão dos critérios citológicos na definição de atipia e pela extrema valorização da relação entre o componente juncional e o dérmico, a qual exclui os nevos juncionais atípicos. Entre os critérios utilizados destacam-se, pela sua elevada frequência, a proliferação névica lentiginosa basal e a fibrose da derme papilar e, pela sua raridade, a neovascularização.

A percentagem de NMA diagnosticada (10,6%)

aproxima-se mais das séries publicadas em populações adultas do que das pediátricas⁴. Este facto resulta, certamente, da dupla referenciação para exérese cirúrgica, realizada numa primeira instância pelo médico de família e numa segunda consulta pelo dermatologista. Este viés de selecção não está presente noutros trabalhos publicados nos quais a exérese não foi orientada especificamente por dermatologistas.

A proporção ligeiramente superior de NMA diagnosticados antes dos 9 anos poderá indiciar um maior rigor na selecção das lesões para exérese cirúrgica nesta faixa etária.

A predilecção dos nevos atípicos pelo dorso e membros inferiores coaduna-se com as localizações mais frequentes de melanoma maligno, o que pode fazer supor uma relação estreita em termos de patogénese destes dois tipos de lesões.

BIBLIOGRAFIA

1. Pappo AS: Melanoma in children and adolescents. *Eur J Cancer* 39: 2651-61 (2003).
2. Halpern AC, Guerry D, 4th, Elder DE, Trock B, Synnestvedt M, Humphreys T. Natural history of dysplastic nevi. *J Am Acad Dermatol* 29: 51-7 (1993).
3. Bauer J, Garbe C: Acquired melanocytic nevi as risk factor for melanoma development. A comprehensive review of epidemiological data. *Pigment Cell Res* 16: 297-306 (2003).
4. Haley JC, Hood AF, Chuang TY, Rasmussen J: The frequency of histologically dysplastic nevi in 199 pediatric patients. *Pediatr Dermatol* 17: 266-9 (2000).
5. Fernandez M, Raimer SS, Sanchez RL: Dysplastic nevi of the scalp and forehead in children. *Pediatr Dermatol* 18: 5-8 (2001).
6. Shea CR, Vollmer RT, Prieto VG: Correlating architectural disorder and cytologic atypia in Clark (dysplastic) melanocytic nevi. *Hum Pathol* 30: 500-5 (1999).
7. Maiweg C, Gartmann H, Lippold A, Balkau D, Wischer W, Suter L: The usefulness of single and combined clinical characteristics for the diagnosis of dysplastic naevi. *Melanoma Res* 1: 377-83 (1992).
8. Clemente C, Cochran AJ, Elder DE, et al.: Histopathologic diagnosis of dysplastic nevi: concordance among pathologists convened by the World Health Organization Melanoma Program. *Hum Pathol* 22: 313-9 (1991).

NOVAS INFECÇÕES SEXUALMENTE TRANSMISSÍVEIS EM DOENTES SEROPOSITIVOS PARA O VIH

Bárbara Pereira¹, Cândida Fernandes², Ermelinda Nachiambo², Raquel Santos², Ana Rodrigues², Jorge Cardoso²

¹Serviço de Dermatologia, Hospital Central do Funchal (Director: A. Faria); ²Serviço de Dermatologia, Hospital de Curry Cabral (Director: J. Cardoso)

RESUMO – A sinergia entre as Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST) e a infecção VIH tem sido alvo de investigações recentes. Se por um lado, as IST podem aumentar o risco de aquisição e transmissão de VIH, por outro lado, o aparecimento de novas IST em doentes com seropositividade para o VIH é um marcador clínico da manutenção de comportamentos de risco associados à transmissão de VIH. **Objectivo e Métodos:** O objectivo do presente estudo foi avaliar a incidência de novas IST em doentes com seropositividade para o VIH conhecida anteriormente e caracterizar clínica e epidemiologicamente essa população, numa análise retrospectiva de 3 anos (2003-05) da Consulta de Doenças de Transmissão Sexual do Hospital Curry Cabral. **Resultados:** Em 469 episódios de IST, havia seropositividade para o VIH em 108 casos (23,0%), sendo 79 doentes do sexo masculino (73,1%) e 29 do sexo feminino (26,9%). As IST mais frequentemente diagnosticadas foram: Condilomas Acuminados (40,7%), Sífilis Recente (29,6%), Herpes genital (15,7%) e Uretrite masculina (4,6%). Relativamente aos doentes seronegativos, estes diagnósticos tiveram prevalência semelhante excepto a Sífilis Recente que constituiu 12,2% dos diagnósticos nos doentes seronegativos e 29,6% nos seropositivos. Nos doentes seropositivos, 27,8% eram homo/bissexuais e 39,8% heterossexuais enquanto que nos doentes seronegativos 11,9% eram homo/bissexuais e 75,6% heterossexuais. **Conclusões:** Encontrámos uma elevada percentagem de doentes seropositivos para o VIH com diagnóstico de novas IST, sobretudo ulcerativas. Estes valores são sinalizadores da ineficácia de campanhas apenas centradas na prevenção da aquisição da infecção VIH. As orientações recentes do CDC alertam, inclusivamente, para a necessidade de alterar o alvo das campanhas de prevenção da infecção VIH da população geral para aqueles que já estão infectados.

PALAVRAS-CHAVE - Infecções Sexualmente Transmissíveis; VIH; Comportamento de risco; Sífilis recente; Estratégias de prevenção.

NEW SEXUALLY TRANSMITTED DISEASES IN HIV-POSITIVE PATIENTS

ABSTRACT – The relationship between Sexually Transmitted Diseases (STD) and HIV infection has been studied extensively. STD can increase the probability of HIV transmission and also, when diagnosed in a previously known HIV patient, constitutes clinical markers of ongoing risk behaviour associated with HIV transmission. **Objective and Methods:** Our study intended to evaluate the incidence of new STD in HIV-positive patients followed in our clinic and characterize that population. A three year retrospective analysis was undertaken (2003-05). **Results:** In 469 STD episodes, there was known HIV seropositivity in 108 cases (23,0%); 79 patients were male (73,1%) and 29 female (26,9%). The STDs most frequently diagnosed were: HPV infection (40,7%), Early Syphilis (29,6%), Genital Herpes (15,7%) and Non-gonococcal Urethritis (4,6%). Comparing seronegative and seropositive patients, all STDs had similar incidence except for Early Syphilis that constituted 12,2% of the seronegative group diagnosis but 29,6% in the seropositive group. In the seropositive group, 27,8% were homo/bisexual and 39,8% heterosexual while in the seronegative group 11,9% were homo/bisexual e 75,6% heterosexual. **Conclusion:** We found a very high incidence of new STD in known HIV-positive

patients. These values signal the failure of HIV prevention campaigns centered exclusively in HIV acquisition prevention. CDC (Centers for Disease Control) has recently developed specific prevention strategies for infected individuals.

KEY-WORDS – Sexually transmitted diseases; HIV; Risk behaviour; Early syphilis; Prevention; Strategies.

Correspondência:

Dr.^a Bárbara Pereira

Hospital de Curry Cabral

Rua da Beneficência, n^o 8

1050-166 Lisboa Tel.: 217 924 274

Fax: 217 924 274

Email: barbararosa@hotmail.com

INTRODUÇÃO

Desde os primeiros estudos que demonstraram ser a infecção VIH sexualmente transmissível, que a sua relação com outras Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST) tem sido estudada do ponto de vista epidemiológico, biológico e clínico¹.

A sinergia epidemiológica entre as IST e o VIH, que alguns autores denominaram de letal², engloba diferentes aspectos. Se por um lado, há evidência de que as IST aumentam o risco de transmissão de VIH, por outro lado, o aparecimento de novas IST em doentes com seropositividade para o VIH conhecida anteriormente constitui um marcador de comportamentos de risco associados à transmissão do VIH³.

OBJECTIVO E MÉTODOS

O objectivo do nosso estudo foi avaliar a incidência de novas IST em doentes com seropositividade para o VIH conhecida anteriormente seguidos na Consulta de Doenças de Transmissão Sexual do Hospital de Curry Cabral. Pretendeu-se ainda avaliar as características clínicas e epidemiológicas dessa população e compará-la com a população seronegativa.

Procedeu-se a uma análise retrospectiva de três anos (2003-05) através da consulta da base de dados do Grupo de Estudos das Infecções Sexualmente Transmissíveis (GEIDST) referente ao Hospital de Curry Cabral.

RESULTADOS

Incidência: Num total de cerca de 2200 consultas de

Doenças de Transmissão Sexual efectuadas no período referido, no Hospital de Curry Cabral, foram registados 469 episódios de IST. Nesta população com IST, 108 doentes tinham seropositividade para o VIH conhecida anteriormente perfazendo 23% da população. Os restantes 361 doentes eram seronegativos para o VIH (testados anteriormente) ou desconheciam o seu estado serológico (não testados anteriormente).

Distribuição por sexos (Quadro I): Dos 108 doentes seropositivos, 79 (73,1%) eram do sexo masculino e 29 (26,9%) do sexo feminino. Também nos doentes seronegativos/desconhecido, havia predominio do sexo masculino com 77,6% dos doentes.

Quadro I

DISTRIBUIÇÃO POR SEXO DOS DOENTES SEROPOSITIVOS E SERONEGATIVOS		
	Seronegativos n=361	Seropositivos n=108
Masculino	280 (77,6%)	79 (73,1%)
Feminino	81 (22,4%)	29 (26,9%)

Comportamento Sexual (Figs. 1 e 2): Nos doentes seropositivos, 43 (39,8%) eram heterossexuais, 30 (27,8%) homo/bissexuais sendo o comportamento sexual desconhecido em 35 casos (32,4%). Nos doentes seronegativos/desconhecido, 273 (75,6%) eram heterossexuais, 43 (11,9%) homo/bissexuais e em 45 casos (12,5%) o comportamento sexual era desconhecido.

IST diagnosticadas (Quadro II, Figs. 3 e 4): A infecção por HPV foi o diagnóstico mais frequente quer no

Comportamento sexual dos doentes seropositivos (n=108)

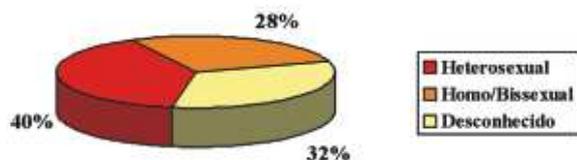


Fig. 1 - Comportamento sexual dos doentes seropositivos.

IST diagnosticadas nos doentes seropositivos

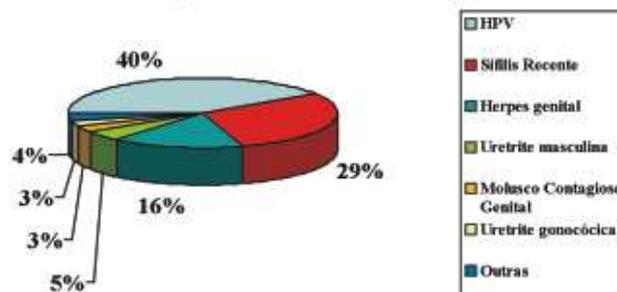


Fig. 3 - IST diagnosticadas nos doentes seropositivos.

Comportamento sexual dos doentes seronegativos/desconhecido (n=361)

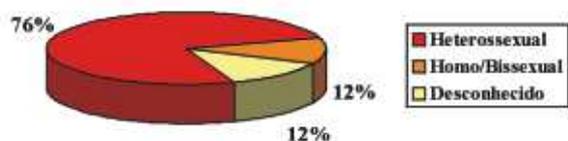


Fig. 2 - Comportamento sexual dos doentes seronegativos.

IST diagnosticadas nos doentes seronegativos/desconhecido

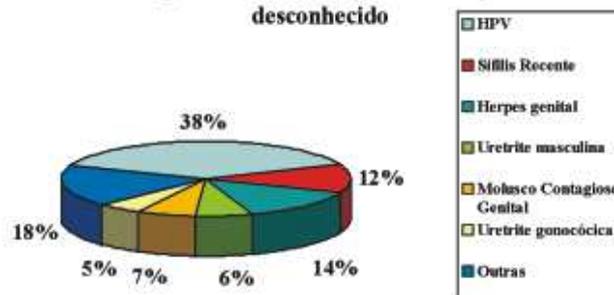


Fig. 4 - IST diagnosticadas nos doentes seronegativos.

Quadro II

IST DIAGNOSTICADAS MAIS FREQUENTEMENTE EM FUNÇÃO DA SEROPOSITIVIDADE

	Seropositivos n=108	Seronegativos n=361	Total n=469
HPV	44 (40,7%)	138 (38,1%)	182 (38,8%)
Sífilis Recente	32 (29,6%)	44 (12,2%)	76 (16,2%)
Herpes Genital	17 (15,7%)	50 (13,8%)	67 (14,3%)
Uretrite Masculina	5 (4,6%)	23 (6,4%)	28 (6,0%)
Molusco Contagioso Genital	3 (2,8%)	24 (6,6%)	27 (5,7%)
Uretrite Gonocócica	3 (2,8%)	18 (5,0%)	21 (4,5%)
Outras	4 (3,7%)	64 (17,7%)	68 (14,5%)

grupo dos seropositivos quer no dos seronegativos constituindo 40,7% e 38,1% dos diagnósticos, respectivamente. O segundo diagnóstico mais frequente foi a Sífilis Recente que teve uma prevalência significativamente diferente nos dois grupos: 12,2% dos diagnósticos nos seronegativos contra 29,6% no grupo dos seropositivos. As restantes IST mais prevalentes foram por ordem decrescente: Herpes Genital, Uretrite masculina, Molusco Contagioso Genital e Uretrite Gonocócica, com distribuição semelhante nos dois grupos.

Relativamente à Sífilis Recente, este diagnóstico foi efectuado em 32 (108) doentes seropositivos e 44 (361) doentes seronegativos, verificando-se que a população seropositiva constituiu 42% dos doentes com Sífilis Recente (Fig. 5). Em ambos os grupos, houve um predomínio do sexo masculino mais acentuado no grupo dos seropositivos com 29 doentes (90,6%) contra 35 (79,5%) no grupo dos seronegativos. No que concerne ao comportamento sexual dos doentes com Sífilis Recente, no grupo dos seropositivos 47% eram homo/bissexuais, 31% heterossexuais e em 22% dos casos esse parâmetro era desconhecido. No grupo dos doentes seronegativos, 66% eram heterossexuais e 25% homo/bissexuais.

Seropositividade para o VIH dos doentes com Sífilis Recente (n=76)

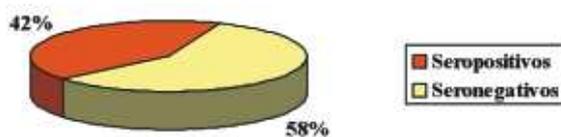


Fig. 5 - Seropositividade para o VIH nos doentes com Sífilis Recente.

DISCUSSÃO

O nosso estudo revelou uma incidência significativa de novas IST em doentes com seropositividade para VIH conhecida anteriormente, que constituíram 23% da nossa população com IST. Estes dados são preocupantes na medida em que revelam que os mesmos comportamentos de risco que provavelmente levaram à aquisição da infecção VIH são mantidos pela população seropositiva, com as evidentes implicações epidemiológicas de aumento de transmissão de VIH.

Relativamente aos diagnósticos efectuados na nossa Consulta, salienta-se que cerca de 45% das IST diagnosticadas nos doentes seropositivos eram IST ulcerativas, nomeadamente Sífilis Recente e Herpes Genital, representando um risco acrescido de transmissão de VIH como referido adiante. Salientamos ainda que os doentes seropositivos representaram 42% dos doentes com Sífilis Recente e eram maioritariamente homossexuais. Estes dados são coincidentes com alguns estudos que têm reportado um aumento de Sífilis Recente em doentes homossexuais e seropositivos para o VIH^{4,6}.

Do ponto de vista biológico, a interacção entre as IST e o VIH é complexa com a possibilidade de influência recíproca na susceptibilidade, infecciosidade e história natural de ambas as infecções⁷.

Relativamente à influência das IST na susceptibilidade ao VIH (aquisição), estudos em África demonstraram que homens com IST ulcerativas, nomeadamente sífilis, herpes simplex e úlcera mole venérea tinham risco substancialmente aumentado de aquisição de VIH dum parceira infectada^{1, 8}. No seu conjunto, as IST ulcerativas aumentam a susceptibilidade ao VIH quer no homem quer na mulher mas o efeito é cerca de 1,6 vezes superior no sexo masculino⁷. Numa meta-análise efectuada por *Fleming*⁹, a presença de úlceras genitais aumentou a probabilidade de aquisição de VIH em duas a onze vezes. O mecanismo subjacente a esta associação epidemiológica será provavelmente a quebra de barreiras físicas nomeadamente da integridade das mucosas e o aumento, no tracto genital, do número de células susceptíveis ao HIV^{2, 9}.

As IST não ulcerativas também aumentam a susceptibilidade ao VIH mas com um efeito de cerca de 60% relativamente ao observado nas IST ulcerativas⁷.

Relativamente ao Herpes Genital, foi também demonstrado que pessoas com infecção a HSV-2, determinada pela presença de anticorpos específicos, tinham um risco aumentado de aquisição de VIH, independentemente da presença de sintomas¹. Inclusivamente, o risco de aquisição de VIH era superior em indivíduos HSV-2 positivos com parceiro VIH-positivo com baixa carga viral do que em indivíduos HSV-2 negativos com parceiro VIH-positivo com elevada carga viral^{2,10}. Esta constatação levou ao desenvolvimento de estudos de prevenção de VIH, actualmente em curso, com o objectivo de se perceber se a supressão crónica da infecção HSV, através da toma de aciclovir, poderá reduzir a aquisição de VIH^{1,2}.

No que concerne ao efeito das IST na infecciosidade do VIH (transmissão), um estudo desenvolvido

por *Deschamps*¹¹ demonstrou que doentes seropositivos para o VIH (dador) tinham uma probabilidade aumentada de transmitir o vírus em cerca de 2,9 vezes se tivessem úlceras genitais, 0,9 vezes na presença de corrimento e de 2,3 vezes se tivessem serologia para a Sífilis positiva. Este aumento era, no entanto, inferior ao encontrado quando a IST afecta o receptor (de VIH) sugerindo que as IST terão um maior impacto na susceptibilidade que na infecciosidade⁷.

A infecciosidade também tem sido estudada indirectamente através da investigação do impacto das IST em marcadores biológicos relacionados com aumento de transmissão⁷. Um estudo demonstrou que a carga seminal de VIH era cerca de oito vezes superior em doentes com uretrite, sobretudo gonocócica e que a terapêutica antibiótica reduzia essa carga quer na uretrite gonocócica quer na não gonocócica^{7,12}. No sexo feminino, também foi demonstrado por lavagem cervicovaginal um aumento da carga de VIH em mulheres seropositivas com ulcerações genitais comparativamente a mulheres seropositivas sem lesões. Tal como no sexo masculino, a terapêutica das IST foi eficaz na redução da carga de VIH^{9,13}.

O efeito de IST não ulcerativas, como a infecção por Clamídia ou Gonorreia, no aumento da eliminação de VIH no tracto genital dever-se-á provavelmente ao recrutamento de células inflamatórias infectadas com VIH como parte da resposta imunológica normal⁹.

A importância relativa das IST ulcerativas e não ulcerativas na transmissão do VIH é provavelmente complexa. Se, por um lado, o impacto das IST não ulcerativas será potencialmente maior uma vez que são muito mais frequentes, por outro lado, as IST ulcerativas aumentam o risco bidireccionalmente quer para o parceiro receptivo quer para o insertivo enquanto que as IST não ulcerativas aumentarão o risco sobretudo para o parceiro receptivo⁹.

Como referido, as IST parecem ter um maior efeito na susceptibilidade que na infecciosidade. No entanto, o aumento da infecciosidade irá aumentar a probabilidade de transmissão de VIH a todos os parceiros sexuais do doente seropositivo, enquanto que o aumento da susceptibilidade terá apenas impacto quando uma pessoa susceptível (receptor) tiver contacto sexual com um doente seropositivo para o VIH. Desta forma, o impacto das IST no aumento da infecciosidade poderá ser mais importante para a epidemiologia do VIH mesmo que o seu efeito seja mais fraco sugerindo que o tratamento das IST em doentes seropositivos deverá ser uma alvo preferencial na estratégia de combate ao VIH⁷.

Relativamente ao segundo aspecto referido na sinergia entre as IST e o VIH, vários autores têm sugerido que, em doentes com seropositividade para o VIH conhecida anteriormente, o aparecimento de novas IST constitui um marcador clínico sentinela de comportamentos sexuais de risco que podem resultar na transmissão de VIH a outros^{3,14}. Desta forma, identificar as características da população seropositiva que adquire novas IST pode ajudar a definir estratégias para a prevenção da transmissão de VIH.

Por outro lado, o aparecimento de uma nova IST é um marcador objectivo mais fiável do que o comportamento autoreportado como foi demonstrado por *Brewer* que encontrou uma menor incidência de comportamentos de risco autoreportados coincidente com um aumento da incidência de IST. Na realidade, os doentes seropositivos tinham maior probabilidade do que o grupo controlo de reportar menos comportamentos de risco mas tinham maior probabilidade de ter sífilis recente ou gonorreia e de ter parceiros com gonorreia, clamídia ou sífilis documentadas¹⁵. O rastreio periódico de IST pode identificar IST em doentes que não reportam comportamentos de risco quando interrogados. O confronto com um diagnóstico de IST positivo pode ajudar o doente a admitir o comportamento de risco e a aceitar orientações efectivas para a mudança desse comportamento¹⁵.

Como demonstrado por *Fisher*¹⁶, intervenções específicas e continuadas no sentido da diminuição dos comportamentos de risco pelo doente seropositivo, quando integradas nos cuidados médicos de rotina, foram muito eficazes na diminuição do sexo não protegido. As consultas de rotina do doente seropositivo constituem, portanto, momentos chave para a prevenção da transmissão do VIH.

A implementação de intervenções de prevenção de transmissão de VIH específicas para doentes seropositivos é particularmente relevante no contexto actual em que a terapêutica antiretroviral, cada vez mais potente, transformou a infecção VIH numa doença crónica com um período prolongado de sobrevivência e, portanto, de possibilidade de transmissão do vírus a outros¹⁶.

A importância de estratégias de prevenção específicas para os doentes seropositivos tem sido salientada por diversos autores; *Brewer* sugeriu, inclusivamente, a modificação do alvo das campanhas de prevenção da população em geral para aqueles que já estão infectados¹⁵.

A este propósito, o CDC (*Centers for Disease Control*) desenvolveu um programa específico denominado "The

Serostatus Approach to Fighting the HIV Epidemic" (Programa SAFE) em que são referidas várias estratégias de prevenção para os indivíduos já infectados¹⁷. Os componentes essenciais deste programa incluem: aumentar o número de pessoas que conhecem a sua seropositividade; aumentar a utilização dos serviços de saúde pelos doentes; fornecer cuidados de saúde de alta qualidade; aumentar a aderência à terapêutica e, finalmente, aumentar o número de doentes seropositivos que adoptam e mantêm comportamentos seguros diminuindo eficazmente a transmissão de VIH a outros.

BIBLIOGRAFIA

1. Klausner J, Kent C: HIV and Sexually Transmitted Diseases. *Post Grad Med* 115(4): 79-84 (2004).
2. Cohen: Perspective - HIV and Sexually Transmitted Disease. *Top HIV Med* 12(4): 104-7 (2004).
3. Erbelding E, Chung S, Kamb M, Irwin K, Rompalo A: New sexually transmitted diseases in HIV-infected patients: markers for ongoing HIV transmission behavior. *JAIDS* 33: 247-52 (2003).
4. Bellis M, Cook P, Clark P, Syed Q, Hoskins H: Re-emerging syphilis in gay men: a case-control study of behavioural risk factors and HIV status. *J Epidemiol Community Health* 56: 235-6 (2002).
5. Hopkins S, Lyons F, Coleman C, Courtney G, Bergin C, Mulcahy F: Resurgence in Infectious Syphilis in Ireland. *Sex Transm Dis* 31: 317-21 (2004).
6. Blocker M, Levine W, ST. Louis, M: HIV prevalence in patients with syphilis, United States. *Sex Transm Dis* 27: 53-9 (2000).
7. Rottingen J, Cameron W, Geoffrey S: A systematic review of the epidemiologic interactions between classic Sexually Transmitted Diseases and HIV. *Sex Transm Dis* 28: 579-97 (2001).
8. Cameron D, Simonsen J, D'Costa L, Ronald A, Maitha G, Gakinya M et al: Female to male transmission of human immunodeficiency virus type 1: risk factors for seroconversion in men. *Lancet* 2(8660): 403-7 (1989).
9. Fleming D, Wasserheit J: From epidemiological synergy to public health policy and practice: the contribution of other sexually transmitted diseases to sexual transmission of HIV. *Sex Transm Inf* 75: 3-17 (1999).
10. Gray R, Wawer M, Brookmeyer, Sewankambo N, Serwadda D, Wabwire-Mangen F et al: Probability of HIV-1 transmission per coital act in monogamous, heterosexual, HIV-1-discordant couples in Rakai, Uganda. *Lancet* 357(9263): 1149-53 (2001).
11. Deschamps M, Pape J, Hafner, Johnson W: Heterosexual transmission of HIV in Haiti. *Ann Intern Med* 125(4): 324-30 (1996).
12. Cohen M, Hoffman I, Royce, Kazembe P, Dyer J, Daly C et al: Reduction of HIV-1 in semen after treatment of urethritis: implications for prevention of sexual transmission of HIV-1. *Lancet* 349(9069): 1868-73 (1997).
13. Ghys P, Fransen K, Diallo M, Ettiegne-Traore V, Coulibaly I, Yeboue K: The associations between cervicovaginal HIV shedding, sexually transmitted diseases and immunosuppression in female sex workers in Abidjan, Cote d'Ivoire. *AIDS* 11(12): F85-93 (1997).
14. Belongia E, Danilla R, Angamuthu V, Hickman C, DeBoer J, MacDonald K, Osterholm M: A population-based study of sexually transmitted disease incidence and risk factors in human immunodeficiency virus infected people. *Sex Transm Dis* 24(5): 251-6 (1997).
15. Brewer T, Metsch L, Zenilman L: Use of a public Sexually Transmitted Disease Clinic by known HIV-positive adults: decreased self-reported risk behavior and increased disease incidence. *JAIDS* 29: 289-94 (2002).
16. Fisher J, Fisher W, Cornman D, Amico R, Bryan A, Friedland G: Clinician-delivered intervention during routine clinical care reduces unprotected sexual behaviour among HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 41(1): 44-52 (2006).
17. Janssen R, Holtgrave D, Valdiserri R, Sheperd M, Gayle H, Cock K: The Serostatus Approach to fighting the HIV epidemic: prevention strategies for infected individuals. *Am J Public Health* 91(7): 1019-24 (2001).

SÍFILIS RECENTE: PADRÃO EPIDEMIOLÓGICO DA CONSULTA DE DOENÇAS SEXUALMENTE TRANSMISSÍVEIS DO HOSPITAL DE CURRY CABRAL (2003-2005)

Bárbara Pereira¹, Cândida Fernandes², Ermelinda Nachiambo², Raquel Santos², Ana Rodrigues², Jorge Cardoso²

¹Serviço de Dermatologia, Hospital Central do Funchal (Director: A. Faria); ²Serviço de Dermatologia, Hospital de Curry Cabral (Director: J. Cardoso)

RESUMO – Introdução: A Sífilis Recente corresponde à Sífilis com menos de um ano de evolução. Nos últimos anos, tem-se assistido, nos Estados Unidos e Europa Ocidental, a uma modificação epidemiológica com aumento do número de casos em doentes homossexuais, seropositivos para o VIH e consumidores de drogas. Objectivo e Métodos: Para avaliar o padrão epidemiológico da Consulta de Doenças de Transmissão Sexual do Hospital de Curry Cabral, efectuou-se uma análise retrospectiva de todos os casos de Sífilis Recente ocorridos entre 2003 e 2005. Resultados: Encontraram-se 76 casos de Sífilis Recente, 64 em doentes do sexo masculino (84,2%) e 12 no sexo feminino (15,8%). No sexo masculino, 40,6% dos doentes eram homo/bissexuais e 37,5% heterossexuais enquanto que, no sexo feminino, todas as doentes eram heterossexuais. No sexo masculino, 29 doentes tinham seropositividade para o VIH conhecida anteriormente enquanto que apenas 3 mulheres eram seropositivas. Em 7 casos, foi feito o diagnóstico simultâneo de Sífilis Recente e Infecção VIH. No total, a co-infecção VIH verificou-se em 51,3% dos doentes com Sífilis Recente. Conclusões: A Sífilis Recente continua a ter uma prevalência muito importante na nossa população e o padrão epidemiológico encontrado foi sobreponível ao reportado nos países ocidentais, ou seja, com maior incidência em doentes seropositivos e/ou homossexuais. A forte associação entre Sífilis Recente e seropositividade para o VIH é preocupante na medida em que a Sífilis, enquanto IST ulcerativa, aumenta fortemente a probabilidade de transmissão e aquisição da Infecção VIH. Salientamos a necessidade do desenvolvimento de estratégias de prevenção adaptadas a esta nova realidade epidemiológica.

PALAVRAS-CHAVE - Sífilis recente; HIV; Estratégias de prevenção.

EARLY SYPHILIS: EPIDEMIOLOGIC ANALYSIS OF HOSPITAL DE CURRY CABRAL SEXUALLY TRANSMITTED DISEASES CLINIC (2003-2005)

ABSTRACT – Background: Early Syphilis corresponds to Syphilis with less than one year of evolution. The epidemiology of Syphilis has been changing lately in the United States and Europe with an increase in reported cases in HIV-positive patients, homosexuals and drug users. Objective and Methods: The purpose of our study was to evaluate the epidemiological pattern of our Sexually Transmitted Disease Clinic in Hospital de Curry Cabral. A retrospective analysis was made of all cases reported between 2003 and 2005. Results: 76 cases of Early Syphilis were found: 64 in males (84,2%) and 12 in females (15,8%). Male patients had homo/bisexual behaviour in 40,6% of cases and heterosexual in 37,5% while all females were heterosexual. There was known HIV-seropositivity in 29 male and 3 female patients. In 7 cases, a simultaneous diagnosis of Syphilis and HIV was made. On the whole, there was HIV co-infection in 51,3% of our patients with Early Syphilis. Conclusions: Early Syphilis still has a very high prevalence in our population and our

epidemiology was similar to that reported recently in western countries that is, there was a higher incidence in HIV-positive patients and/or homosexuals. The strong association between Syphilis and HIV is of concern as Syphilis is known to significantly increase the probability of acquiring and transmitting HIV. We stress the need for new prevention strategies adapted to this new epidemiology.

KEY-WORDS – Early syphilis; HIV; Prevention strategies.

Correspondência:

Dr.^a Bárbara Pereira
Hospital de Curry Cabral
Rua da Beneficência, n.º 8
1050-166 Lisboa Tel.: 217 924 274
Fax: 217 924 274
Email: barbararosa@hotmail.com

Trabalho premiado como Melhor Poster apresentado no 9º Congresso Nacional de Dermatologia e Venereologia

INTRODUÇÃO

De acordo com a definição do *Centers for Disease Control* (CDC), a Sífilis Recente corresponde à Sífilis com menos um ano de evolução englobando o acidente primário, o secundarismo luético e a Sífilis latente com menos de um ano de evolução¹. A sua importância epidemiológica deve-se ao facto de corresponder ao período em que a probabilidade de contágio é mais elevada e, portanto, é a fase que é notificada.

A Sífilis continua a ser um problema de Saúde Pública mundial. A OMS estima em cerca de 12 milhões o número de novos casos por ano ocorrendo mais de 90% em países subdesenvolvidos².

Nos países ocidentais, pelo contrário, assistiu-se no século XX, a uma diminuição marcada da sua incidência. O factor que mais impacto teve na epidemiologia da Sífilis, foi sem dúvida, o aparecimento da penicilina nos anos 40 com diminuição significativa na década seguinte do número de casos diagnosticados³. Na década de 60, em virtude do aparecimento de movimentos sociais defensores da liberalização sexual, verificou-se novo aumento da incidência. Posteriormente, no final dos anos 90, na sequência das campanhas para a prevenção do VIH, o número de casos voltou a diminuir. Foram também importantes campanhas específicas para a eliminação da Sífilis, como o "National Plan to Eliminate Syphilis in the United States", desenvolvido pelo CDC em 1999, ano em que se verificou, a mais baixa taxa de incidência

alguma vez reportada⁴.

Nos últimos anos, contudo, tem-se assistido quer nos Estados Unidos quer na Europa Ocidental, a uma mudança epidemiológica da Sífilis Recente, com aumento do número de casos em doentes homossexuais, seropositivos para o VIH e consumidores de drogas² com surtos descritos recentemente nomeadamente na Irlanda⁵, Reino Unido⁶, Finlândia⁷ e Nova Iorque⁸.

OBJECTIVO E MÉTODOS

O objectivo do presente estudo foi avaliar o padrão epidemiológico actual da Sífilis Recente da Consulta de Doenças de Transmissão Sexual do Hospital de Curry Cabral.

Para tal, procedeu-se a uma análise retrospectiva de todos os casos de Sífilis Recente diagnosticados entre 2003 e 2005; os dados foram obtidos através da consulta da base de dados do Grupo de Estudos das Infecções Sexualmente Transmissíveis (GEIDST) referente ao Hospital de Curry Cabral.

RESULTADOS

Incidência: Num total de cerca de 2200 consultas de Doenças de Transmissão Sexual efectuadas no período referido, no Hospital de Curry Cabral, foram registados 469 episódios de IST. Em 76 casos (16,1%) foi

efectuado o diagnóstico de Sífilis recente, sendo este o segundo diagnóstico mais frequente na nossa consulta.

Distribuição por sexos (Fig. 1): Dos 76 doentes, 64 eram do sexo masculino (84,2%) e 12 do sexo feminino (15,8%).

Distribuição por sexos dos doentes com Sífilis Recente (n=76)

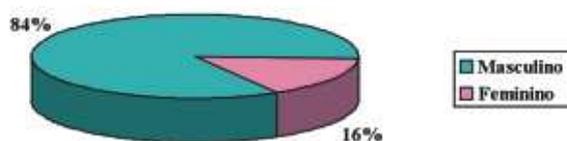


Fig. 1 - Distribuição por sexos dos doentes com Sífilis Recente.

Seropositividade para o VIH: Na globalidade, 32 doentes (42%) tinham seropositividade para o VIH conhecida anteriormente sendo 29 do sexo masculino (45,3% dos doentes do sexo masculino) e 3 do sexo feminino (25,0% dos doentes do sexo feminino) (Fig. 2). Em 7 casos (9,2%), foi feito o diagnóstico simultâneo de Sífilis e Infecção VIH. Portanto, nestes 3 anos, nos doentes com Sífilis Recente da nossa consulta, 51,3% tinham simultaneamente infecção pelo VIH (Fig. 3).

Comportamento Sexual: Nos doentes do sexo masculino com Sífilis Recente, 26 (40,6%) eram homo/bissexuais, 24 (37,5%) eram heterossexuais e em 14 casos esse parâmetro não foi referido. Todas as mulheres com Sífilis Recente eram heterossexuais. Quando correlacionado o comportamento sexual com a seropositividade para o VIH, verificou-se que, nos

Serologia anterior para o VIH

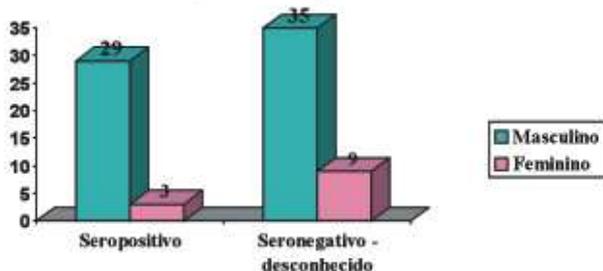


Fig. 2 - Serologia anterior para o VIH em função do sexo.

Serologia actual para o VIH nos doentes com Sífilis Recente (n=76)

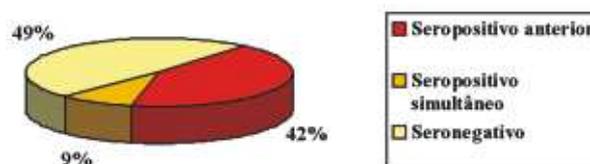


Fig. 3 - Serologia para o VIH dos doentes com Sífilis Recente.

doentes do sexo masculino com seropositividade para o VIH conhecida anteriormente (n=29), 52% eram homo/bissexuais, 14% heterossexuais e em 34% dos casos esse parâmetro era desconhecido (Fig. 4). Nos doentes do sexo masculino seronegativos para o VIH ou não testados anteriormente (n=35), 58% eram heterossexuais, 31% homo/bissexuais, e desconhecido em 11% dos casos (Fig. 5).

Comportamento sexual dos doentes do sexo masculino seropositivos para o VIH (n=29)

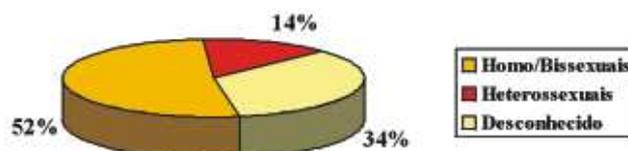


Fig. 4 - Comportamento sexual dos doentes do sexo masculino com seropositividade para o VIH conhecida anteriormente.

Comportamento sexual dos doentes do sexo masculino seronegativos para o VIH (n=35)

Fig. 5 - Comportamento sexual dos doentes do sexo masculino seronegativos para o VIH ou não testados anteriormente.

Uso de drogas endovenosas: 5 doentes referiram consumo de drogas endovenosas, 47 negaram e em 24 casos esse parâmetro era desconhecido.

DISCUSSÃO

Como evidenciam os resultados do nosso estudo, a Sífilis recente continua a ter uma prevalência muito importante na nossa população, representando o segundo diagnóstico mais frequente na nossa consulta. Tal como nos estudos referidos anteriormente^{2,5-8}, também na nossa população, uma percentagem significativa dos casos ocorreram em doentes do sexo masculino seropositivos para o VIH e/ou com comportamento homossexual.

Esta associação epidemiológica entre a Sífilis e a Infecção pelo VIH é muito preocupante. Por um lado, tem sido demonstrado que a Sífilis, enquanto IST ulcerativa, compromete a integridade das superfícies mucosas e aumenta a presença e activação de células inflamatórias susceptíveis ao VIH contribuindo, desta forma, para uma maior probabilidade de aquisição de VIH. Por outro lado, nos doentes já infectados pelo VIH, a presença de uma ulceração genital contribui para uma amplificação da eliminação genital do vírus e, portanto, da probabilidade de transmissão a outros⁵.

A ideia de que a Sífilis facilita a aquisição de VIH tem sido suportada por estudos epidemiológicos. Num estudo retrospectivo, efectuado em Miami, foi demonstrado que em mulheres seronegativas durante a gravidez, em média três anos antes, a probabilidade de seroconversão para o VIH era oito vezes maior se tivesse havido evidência serológica de Sífilis desde a altura da gravidez⁹. Noutro estudo, também em Miami, verificou-se que doentes com o diagnóstico de Sífilis entre dois testes para o VIH tinham três vezes maior probabilidade de se tornarem seropositivos para o VIH⁹.

No que respeita à incidência de Sífilis nos doentes com seropositividade para o VIH já conhecida, alguns estudos demonstraram que esses doentes tinham maior probabilidade de terem Sífilis, quando comparados com grupos controlo¹⁰. Por outro lado, como referido, vários surtos têm sido descritos nesta população⁵⁻⁸. O diagnóstico de Sífilis, num doente com seropositividade para o VIH conhecida anteriormente, evidencia a manutenção de comportamentos sexuais de risco que podem resultar na transmissão do VIH a outros¹¹.

A elevada taxa de seropositividade para o VIH nos doentes com Sífilis, terá portanto, implicações em termos de Saúde Pública que ultrapassam a epidemiologia da

Sífilis *per se*¹². Na realidade, intervenções apropriadas e atempadas nesta população co-infectada permitirão eliminar um importante cofactor facilitador da transmissão de VIH. De facto, tem sido sugerido que a Sífilis será a IST com maior impacto na facilitação da transmissão de HIV, embora todas as IST contribuam para o aumento da mesma¹⁰.

O número crescente de casos em doentes homossexuais e seropositivos para o VIH estará provavelmente relacionado com um aumento dos comportamentos de risco nesta população salientando-se: relações anais e orais não protegidas, elevado número de parceiros sexuais, procura de parceiros sexuais anónimos em bares, saunas, Internet; utilização de álcool ou drogas recreacionais em associação com a actividade sexual^{6,8}.

Vários factores podem estar na origem destes comportamentos de risco, salientando-se como mais importante, o aparecimento da Terapêutica Antiretroviral de Alta Potência (TARV). A TARV teve um impacto significativo na redução da mortalidade e co-morbilidades associadas ao HIV, com melhoria da qualidade de vida dos doentes e, consequentemente, permitiu a manutenção de uma actividade sexual regular e por mais tempo⁸. Por outro lado, o aumento da sobrevivência dos doentes seropositivos, resultou também em "fadiga dos sexo seguro" tendo-se verificado que os comportamentos sexuais de risco aumentavam ao longo do tempo após o conhecimento da seropositividade representando uma dificuldade na manutenção de comportamento sexuais seguros a longo prazo¹³. De salientar ainda, a modificação da percepção de infecção VIH que deixou de ser encarada como doença mortal para ser encarada como doença crónica.

Em conclusão, alertamos para a modificação recente das características epidemiológicas da Sífilis que tem sido reportada a nível mundial e também confirmada na nossa população. Salientamos a necessidade do desenvolvimento de estratégias de prevenção adaptadas a esta nova realidade epidemiológica em particular no que respeita à forte associação encontrada com a infecção por VIH e consequentes implicações em termos de Saúde Pública que a mesma representa.

BIBLIOGRAFIA

1. Sary A: Sexually Transmitted Diseases. *In* Dermatology, Bologna J, Jorizzo J, Rapini R (eds.), Edinburgh, Mosby, 2003, pp 1271-1294.
2. Hook III EW, Peeling RW: Syphilis Control - A continuing challenge. *N Engl J Med* 351(2): 122-5 (2004).

3. Sanchez M: Syphilis. *In Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*, Freedberg I, Eisen A, Wolff K, Austen K, Goldsmith L, Katz S (eds.), 6^a ed., New York, McGraw-Hill, 2003, pp 2163-2188.
4. Primary and secondary syphilis - United States, 1999. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2001, 50(07): 113-7.
5. Hopkins S, Lyons F et al: Resurgence in Infectious Syphilis in Ireland. *Sex Transm Dis* 31(5): 317-21 (2004).
6. Bellis MA, Cook P et al.: Re-emerging syphilis in gay men: a case-control study of behavioural risk factors and HIV status. *J Epidemiol Com Healt* 56: 235-6 (2002).
7. Hiltunen-Back E, Haikala O et al: Epidemics due to imported Syphilis in Finland. *Sex Transm Dis* 29(12): 746-51 (2002).
8. Centers for Disease Control and Prevention: Primary and Secondary Syphilis among men who have sex with men, New York City, 2001. *Morb Mortal Wkly Rep* 51(38): 853-6 (2002).
9. Fleming D, Wasserheit J: From epidemiological synergy to public health policy and practice: the contribution of other sexually transmitted diseases to sexual transmission of HIV. *Sex Transm Inf* 75: 3-17 (1999).
10. Brewer T, Metsch L, Zenilman L: Use of a public Sexually Transmitted Disease Clinic by known HIV-positive adults: decreased self-reported risk behaviour and increased disease incidence. *JAIDS* 29: 289-94 (2002).
11. Erbeding E, Chung S, Kamb M, Irwin K, Rompalo A: New sexually transmitted diseases in HIV-infected patients: markers for ongoing HIV transmission behaviour. *JAIDS* 33: 247-52 (2003).
12. Blocker M, Levine W, ST. Louis, M: HIV prevalence in patients with syphilis, United States. *Sex Transm Dis* 27: 53-9 (2000).
13. Fisher J, Fisher W, Cornman D, Amico R, Bryan A, Friedland G: Clinician-delivered intervention during routine clinical care reduces unprotected sexual behaviour among HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Sindr* 41(1): 44-52 (2006).

PITIRÍASE RUBRA PILAR EM DOENTE DE RAÇA NEGRA

Teresa M. Pereira¹, Maria Luz Duarte¹, A.P. Vieira¹, A. Sousa Basto¹, F. Pardal Oliveira²

Serviços de ¹Dermatologia e Venereologia e ²Anatomia Patológica, Hospital de São Marcos, Braga

RESUMO – A pitiríase rubra pilar é uma dermatose papulodescamativa rara, crónica e de etiologia desconhecida. Descreve-se uma doente de raça negra, de 65 anos de idade, com uma forma atípica da doença. Faz-se uma revisão sumária das formas clínicas, classificação, características histopatológicas e opções terapêuticas da doença.

PALAVRAS-CHAVE - Pitiríase rubra pilar; Raça negra; Acitretina oral; Retinóides tópicos.

PITYRIASIS RUBRA PILAR IN A BLACK WOMAN

ABSTRACT – *Pityriasis rubra pilaris is a rare, chronic and papulosquamous dermatosis of unclear origin. The case of a 65-year-old black woman with the atypical form of the disease is presented. The clinical forms, classification, histopathologic features and treatment options of pityriasis rubra pilaris are reviewed.*

KEY-WORDS – *Pityriasis rubra pilaris; Black patient; Systemic retinoid therapy; Topical retinoid therapy.*

Correspondência:

Dr.^a Teresa Marques Pereira

Serviço de Dermatologia e Venereologia

Hospital de São Marcos

Apartado 2242

4701-965 Braga

E-mail: dermato@hsmbraga.min-saude.pt

E-mail: teresa-per@netcabo.pt

Caso Clínico

INTRODUÇÃO

A pitiríase rubra pilar (PRP) é uma dermatose papulodescamativa rara, crónica e de etiologia desconhecida. Tem sido colocada a hipótese da etiopatogenia da PRP se relacionar com uma resposta imunológica anormal a um estímulo antigénico¹. Foi classificada por *Griffiths*² em cinco formas, de acordo a idade de início, a evolução clínica e o tipo de envolvimento cutâneo. Recentemente, foi acrescentado o tipo VI, associado com a infecção pelo Vírus de Imunodeficiência Humana (VIH)³. Em grandes séries foi encontrada uma distribuição bimodal da doença, com picos na primeira e quinta ou sexta décadas⁴. Alguns trabalhos têm apontado alguma variação étnica ou racial na sua incidência, uma vez que a maior parte dos casos publicados dizem respeito a doentes de raça caucasiana, com excepção de alguns casos reportados em doentes asiáticos de Singapura⁵ ou Tailândia⁶. A primeira série de doentes de raça negra com PRP foi publicada em 1999⁷. A descrição clínica e histológica não diferiu das descrições de PRP em doentes caucasianos, excepto maior tendência para formação de lesões foliculares⁷. Descrevemos um caso clínico de PRP em doente de raça negra.

CASO CLÍNICO

Observamos uma doente do sexo feminino, de 65 anos de idade e de raça negra, natural da Guiné-Bissau e residente em Braga desde há cerca de 10 anos. Foi enviada à consulta por apresentar lesões constituídas por pápulas e placas hiperpigmentadas, levemente infiltradas, de superfície finamente descamativa e verrucosa, localizadas na face (Fig. 1). As lesões eram bem delimitadas e tinham disposição arciforme e linear (Fig. 2). Observavam-se ainda pápulas hiperqueratóticas perifoliculares na região mentoniana. A doente referia apenas ardor com a exposição solar, sem outras queixas. Quando questionada, referiu que as lesões tinham evolução de 30 anos e que, aquando do seu aparecimento, tinham também surgido lesões generalizadas no tronco que entretanto tinham resolvido sem qualquer tipo de tratamento. Não se observavam outras lesões cutâneas, nomeadamente queratodermia palmoplantar, alterações ungueais, descamação psoriasiforme difusa dos membros ou alopecia. Tratava-se de uma doente com antecedentes de hipertensão arterial, dislipidemia e perturbação depressiva, medicada habitualmente com pravastatina, cilazapril,



Fig. 1 - Pápulas e placas de superfície verrucosa na região frontal.



Fig. 2 - Disposição linear das lesões na face.

paroxetina e lorazepam. Foi efectuada biopsia de uma das lesões da face que revelou em maior ampliação epiderme com acantose irregular, hiperqueratose

acentuada com áreas de ortoqueratose alternando com outras de paraqueratose, de forma mais significativa na região adjacente aos óstios foliculares. Na derme superficial, observava-se discreto infiltrado inflamatório linfocitário (Fig. 3). Em maior ampliação, observavam-se os óstios foliculares dilatados com paraqueratose do estrato córneo envolvente, formando o "efeito de ombro" (Fig. 4) e um pormenor da paraqueratose alternando horizontal e verticalmente, formando o padrão "tabuleiro de xadrez" (Fig. 4). Estes achados são característicos de pitiríase rubra pilar. O estudo analítico efectuado, nomeadamente hemograma com contagem de plaquetas, testes da função renal e hepática, glicemia em jejum tinha os valores dentro dos parâmetros habituais. O estudo dos lípidos revelou elevação do

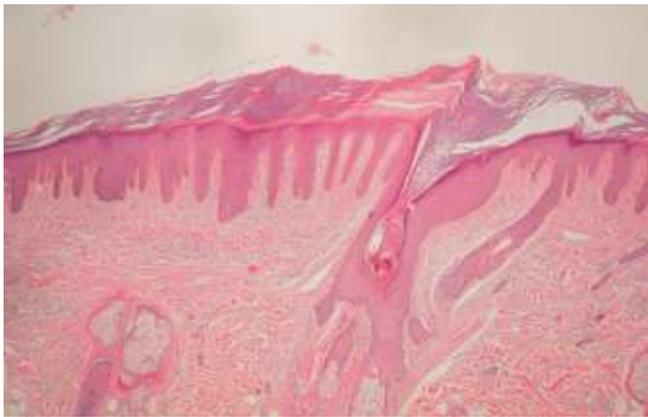


Fig. 3 - Epiderme com hiperqueratose acentuada, ortoqueratose alternando com paraqueratose (H&E, 40x).

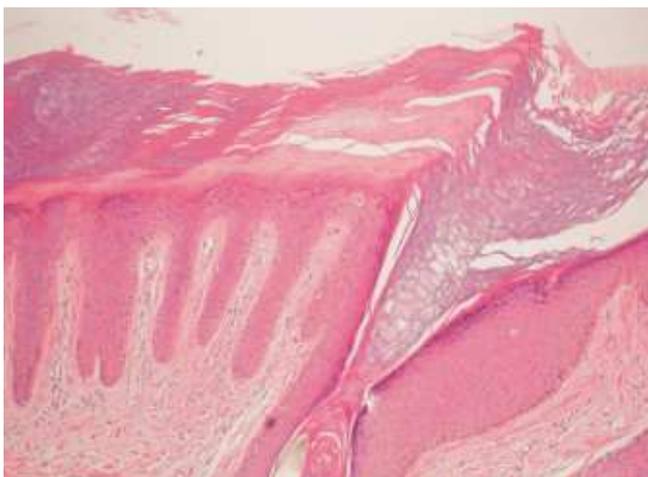


Fig. 4 - Óstios foliculares dilatados com paraqueratose do estrato córneo envolvente (H&E, 100x).

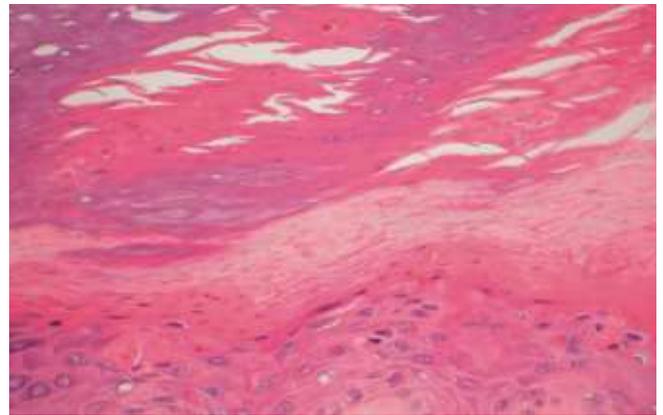


Fig. 5 - Paraqueratose alternando vertical e horizontalmente (H&E, 400x).

colesterol total (224 mg/dl, normal <200) e dos triglicéridos (224 mg/dl, normal 35-135). A serologia do VIH I e II, da *Borrelia*, o VDRL e os anticorpos antinucleares foram negativos. Considerando os antecedentes de dislipidemia da doente, foi medicada com acitretina em doses baixas (10 mg/dia), aplicação diária de tretinoína 0,05 e recomendada protecção solar. Aos 6 meses de seguimento, observou-se uma ligeira melhoria das lesões.

COMENTÁRIOS

Deve-se a *Claudius Tarral*, em 1835, a primeira descrição de um caso de PRP⁸. *C. Tarral* não reconheceu a doença como uma entidade distinta, tendo incluído o caso clínico sob o título de "psoríase geral"⁸. Posteriormente, em 1957, a doença foi denominada Pitiríase Pilar por *Devergie*, que a reconheceu como entidade clínica distinta e considerou corresponder ao primeiro caso descrito por *Tarral*. Em 1889, *Besnier* baptizou definitivamente a doença com o nome de Pitiríase Rubra Pilar⁸.

A etiologia da PRP permanece desconhecida. A maior parte dos casos surge sem qualquer acontecimento prévio ou doença associada. Foi especulado por alguns autores que a PRP resultaria de uma deficiência em vitamina A, uma vez que a doença cursa com hiperproliferação epidérmica e inflamação dérmica. No entanto, estes doentes têm geralmente níveis séricos normais de vitamina A e não se encontrou qualquer relação entre a PRP e a deficiência de vitamina A⁹. Raramente, foram já reportados casos de PRP como manifestação inicial de uma neoplasia maligna interna,

Caso Clínico

nomeadamente renal¹⁰, pulmonar¹¹ e hepática¹². Foi também já relatado o seu aparecimento simultâneo com outras doenças auto-imunes como miastenia gravis¹³, hipotireoidismo¹⁴ e doença celíaca¹⁵. *Griffiths* compilou uma lista de potenciais factores precipitantes que incluía vários traumatismos e infecções¹⁶. No entanto, a maioria dos casos surge sem qualquer factor desencadeante aparente.

A documentação de casos de PRP em doentes com doenças auto-imunes ou infecções renovou o interesse de um possível mecanismo imunológico subjacente. Assim, foi sugerido um papel importante da desregulação imunológica na etiopatogenia da PRP. O mecanismo permanece por esclarecer, mas alguns trabalhos têm referido que a PRP pode estar relacionada com uma resposta imunológica anormal a estímulos antigénicos¹. A PRP tem sido reportada em doentes com hipogamaglobulinemia e furunculose¹⁷, anomalias dos linfócitos T¹⁸, hipersensibilidade linfocítica a superantígenos¹⁹ e VIH^{20,21}. Um mecanismo imunológico subjacente permanece interessante, mas actualmente é apenas uma possibilidade, uma hipótese especulativa.

*Griffiths*² referiu que a PRP afecta 1 em cada 5000 doentes observados com patologia cutânea na Grã-Bretanha. No entanto, parece haver alguma variação racial ou étnica, uma vez que a sua incidência na Índia foi reportada em apenas 1 por cada 50.000 doentes²². Em doentes de raça negra, encontramos apenas publicado um estudo retrospectivo de 18 doentes com PRP, 9 crianças e 9 adultos⁷. A maior parte dos doentes (75%) tinha a forma clássica da doença, nomeadamente tipo I e III. O autor descreveu um predomínio de alterações foliculares, fundamentalmente nas crianças com PRP, que apresentavam frequentemente numerosas pápulas foliculares difusamente distribuídas, explicado pela tendência característica da pele negra em produzir este tipo de lesões foliculares⁷.

Em grandes séries foi encontrada uma distribuição bimodal da doença, com picos na primeira e quinta ou sexta décadas^{2,4}. Tem sido sugerido que este tipo de distribuição modal pode reflectir um factor protector, possivelmente hormonal, estabelecido durante a puberdade²³. A maior parte dos casos são adquiridos. Existe uma história familiar positiva da doença em 0-6,5% dos casos^{4,23}. Foi já descrita uma hereditariedade do tipo autossómico dominante, com expressão variável ou autossómico recessivo²⁴.

Em 1980, *Griffiths*² elaborou um esquema de classificação para a PRP, tendo em consideração a idade de início, a duração da doença e o tipo de envolvimento cutâneo:

- Tipo I: PRP clássica do adulto (corresponde a cerca de 50% dos casos e tem melhor prognóstico, com remissão aos 3 anos em 80% dos casos);
- Tipo II: PRP atípica do adulto (difere do tipo I pela maior duração do quadro e presença de características morfológicas atípicas como escama ictiosiforme, descamação lamelar das palmas e plantas e ocasionalmente alopecia parcial);
- Tipo III: PRP clássica juvenil, semelhante ao tipo I do adulto;
- Tipo IV: PRP circunscrita juvenil, com envolvimento característico dos cotovelos e joelhos;
- Tipo V: PRP atípica juvenil (tal como o tipo II é crónica, tem características ictiosiformes e alterações esclerodermatóides dos dedos).

Mais recentemente, foi proposto o tipo VI associado com a infecção pelo VIH³. Nestes casos, parece ter uma associação com acne conglobata, hidradenite supurativa e líquen espinhoso²¹. Caracteriza-se por ter pior prognóstico, com maior resistência ao tratamento.

Foram propostos outros sistemas de classificação, nomeadamente de *Gelmetti*²³, que categorizou a doença em 3 tipos de acordo com a duração da doença, e de *Piamphongsant* e *Akaraphant*²⁵, em 4 tipos, de acordo com os achados clínicos.

Clinicamente, a forma clássica de PRP caracteriza-se por pápulas foliculares hiperqueratósicas, placas com descamação fina de tonalidade alaranjada (cor salmão) e queratodermia palmoplantar. As lesões são habitualmente simétricas e difusas separadas por áreas de pele normal⁸. Observa-se ainda descamação furfurácea difusa do couro cabeludo, com evolução frequente para quadros de eritoderma exfoliativa^{8,26}. No adulto, a PRP tem início tipicamente na face e couro cabeludo com extensão caudal, ao contrário da forma juvenil da doença que geralmente tem início na metade inferior do corpo²⁷. As palmas e as plantas estão quase sempre envolvidas, frequentemente com uma descamação de tonalidade laranja distinta²⁸. Em 20% dos casos, está descrita uma sensação de prurido ou ardor²⁹.

São frequentemente descritas alterações ungueais na PRP. Num estudo comparativo sobre as alterações ungueais nos doentes com PRP e com psoríase, as alterações mais frequentemente observadas nos doentes com PRP foram descoloração castanho-amarelado distal, espessamento do prato ungueal, hiperqueratose subungueal e hemorragias "splinter"³⁰. Pelo contrário, as alterações mais frequentes nos doentes com psoríase foram os "pits" ungueais,

onicólise particularmente marginal, indentações grandes e irregulares e a presença de mancha salmão³⁰.

Histologicamente, a PRP caracteriza-se por epiderme com acantose irregular, áreas de ortoqueratose que alternam com outras de paraqueratose, hipergranulose, cristas epidérmicas curtas e espessas e infiltrado perivascular linfocítico moderado na derme^{31,32}. Estão habitualmente ausentes achados característicos de psoríase, nomeadamente microabscessos de Munro no estracto córneo, diminuição da camada granular e cristas epidérmicas alongadas e finas^{31,32}. Recentemente, foi descrita a presença de acantólise e disqueratose focal acantolítica³³. A disqueratose acantolítica foi encontrada em 23 de 32 biopsias de PRP e em nenhuma de 23 biopsias de psoríase, sendo por isso, uma característica distintiva entre as duas doenças¹.

A relativa raridade da PRP associada ao facto de frequentemente resolver espontaneamente tem dificultado a realização e interpretação de estudos terapêuticos. Os retinóides orais permanecem como a forma de tratamento mais eficaz, em diferentes trabalhos que incluíram adultos com PRP^{34,35}. Num estudo retrospectivo comparativo entre doentes tratados com isotretinoína e acitretina, foi encontrada melhor resposta clínica, em termos de eficácia, nos doentes tratados com acitretina³⁶.

Nos casos refractários aos retinóides, alguns autores têm descrito eficácia com o metotrexato, quer isoladamente³⁴, quer em terapêutica combinada com os retinóides³⁷. Outros tratamentos alternativos, nomeadamente os corticóides orais, altas doses de vitamina A, azatioprina e fototerapia não têm demonstrado eficácia consistente em diferentes estudos^{2,34,38,39}. Existe uma grande controvérsia quanto ao papel da ciclosporina (CyA) no tratamento da PRP. Alguns estudos mostraram a ausência de qualquer eficácia na PRP^{34,40,41}. No entanto, foram já publicados casos clínicos isolados com boa resposta à CyA nas doses habituais (5 mg/kg)^{42,43}.

Outros tratamentos adicionais referidos na literatura são os esteróides anabolizantes como estanozolol e o danazol⁴⁴, a fotoquimioterapia extracorporeal na PRP eritrodérmica⁴⁵, o infliximab em 2 casos de PRP do adulto⁴⁶ e a terapia tripla antiretroviral (zidovudina, lamivudina e saquinavir) na PRP associada à infecção pelo VIH⁴⁷. Tem sido reportado uma melhoria substancial com o calcipotriol tópico⁴⁸.

Na criança, o tratamento conservador é a opção de escolha, considerando o bom prognóstico global da doença e o envolvimento frequentemente limitado. Consegue-se uma melhoria razoável com o tratamento

tópico, nomeadamente corticóides ou agentes queratolíticos como o calcipotriol⁴⁹.

Clayton e col.³⁷ enfatizaram a importância da correlação clínica e histológica no estabelecimento do diagnóstico de PRP. No nosso caso clínico, as características histopatológicas clássicas correlacionaram-se com achados clínicos menos típicos. De facto, a idade de início, a duração crónica da doença (30 anos) e o envolvimento limitado da doença à face, leva-nos a enquadrá-la na forma atípica do adulto, menos frequente. No entanto, não observamos outras características habitualmente acompanhantes como queratoderma palmoplantar, descamação ictiosiforme dos membros ou alopecia.

BIBLIOGRAFIA

1. Magro CM, Crowson AN: The clinical and histomorphological features of pityriasis rubra pilaris. A comparative analysis with psoriasis. *J Cutan Pathol* 24: 416-24 (1997).
2. Griffiths WAD: Pityriasis rubra pilaris. *Clin Exp Dermatol* 5: 105-12 (1980).
3. Miralles ES, Nunez M, De Las Hersa ME, et al.: Pityriasis rubra pilaris and human immunodeficiency virus. *Br J Dermatol* 133: 990-3 (1995).
4. Davidson CL, Winkelmann RK, Kierland RR: Pityriasis rubra pilaris: a follow-up study of 57 patients. *Arch Dermatol* 100: 175-8 (1969).
5. Teng-Ee Lim J, Siew Nee Tham: Pityriasis rubra pilaris in Singapore. *Clin Exp Dermatol* 16: 181-4 (1991).
6. Piamphongsant T, Akaraphant R: Pityriasis rubra pilaris: a new proposed classification. *Clin Exp Dermatol* 19: 134-8 (1994).
7. Jacyk WK: Pityriasis rubra pilaris in black South Africans. *Clin Dermatol* 24: 160-3 (1999).
8. Albert MR, Mackool BT: Pityriasis rubra pilaris. *Int J Dermatol* 38: 1-11 (1999).
9. Mier PD, van Den Hurk J, van Rossum E: Plasma vitamin A levels in dyskeratoses. *Br J Dermatol* 92: 73-5 (1975).
10. Batchelor RJ, Yung A, Merchant W, Goodfield MJD: Pityriasis rubra pilaris as the initial presentation of renal cell carcinoma 30: 442-3 (2005).
11. Kurzydlo AM, Gillespie R: Paraneoplastic pityriasis rubra pilaris in association with bronchogenic carcinoma. *Australas J Dermatol* 45: 130-2 (2004).
12. Sharma S, Weiss GR, Paulger B: Pityriasis rubra pilaris as an initial presentation of hepatocellular carcinoma. *Dermatology* 194(2): 166-7 (1997).

Caso Clínico

13. Waldorf DS, Hambrick GW: Vitamin A responsive pityriasis rubra pilaris with myasthenia gravis. *Arch Dermatol* 92: 424-7 (1965).
14. Tunnessen WW, Neiburg PI, Voorhess ML: Hypothyroidism and pityriasis rubra pilaris: response to thyroid hormone. *J Pediatr* 88: 456-8 (1976).
15. Randle HW, Winkelmann RK: Pityriasis rubra pilaris and celiac sprue with malabsorption. *Cutis* 25: 626-7 (1980).
16. Griffiths WAD: Pityriasis rubra pilaris - a historical approach. Clinical features. *Clin Exp Dermatol* 1: 37-50 (1976).
17. Castanet J, Lacour JP, Perrin C, Brun P, Ortonne JP: Juvenile pityriasis rubra pilaris associated with hypogammaglobulinemia and furunculosis. *Br J Dermatol* 131: 717-9 (1994).
18. Shvili D, David M, Mimouni M: Childhood-onset pityriasis rubra pilaris with immunologic abnormalities. *Pediatr Dermatol* 4: 21-3 (1987).
19. Yamamoto T, Yokoyama A: Lymphocyte response to superantigen in a patient with childhood-onset pityriasis rubra pilaris. *J Dermatol* 38: 638-40 (1999).
20. Blauvelt A, Nahass GT, Pardo RRJ, Kerdel FA: Pityriasis rubra pilaris and HIV infection. *J Am Acad Dermatol* 24: 703-5 (1991).
21. Martin AG, Weaver CC, Cockerell CJ, Berger TG: Pityriasis rubra pilaris in the setting of HIV infection: clinical behaviour and association with explosive cystic acne. *Br J Dermatol* 126: 617-20 (1992).
22. Sehgal VN, Jain MK, Mathur RP: Pityriasis rubra pilaris in Indians (letter). *Br J Dermatol* 121: 821-2 (1980).
23. Gelmetti C, Schiuma AA, Cerri D, Gianotti F: Pityriasis rubra pilaris in childhood: a long-term study of 29 cases. *Pediatr Dermatol* 3: 446-51 (1986).
24. Vanderhoof SL, Francis JS, Holbrook KA, et al.: Familial pityriasis rubra pilaris. *Arch Dermatol* 131: 448-53 (1995).
25. Piamphongsant T, Akaraphant R: Pityriasis rubra pilaris: a new proposed classification. *Clin Exp Dermatol* 19: 134-8 (1994).
26. Cohen PR, Prystowsky JH: Pityriasis rubra pilaris: a review of diagnosis and treatment. *J Am Acad Dermatol* 20: 801-7 (1989).
27. Griffiths A: Pityriasis rubra pilaris: etiologic considerations. *J Am Acad Dermatol* 10: 1086-8 (1984).
28. Dicken CH: Isotretinoin treatment of pityriasis rubra pilaris. *J Am Acad Dermatol* 16: 297-301 (1987).
29. Gross DA, Landau JW, Newcomer VD: Pityriasis rubra pilaris: report of a case and analysis of the literature. *Arch Dermatol* 99: 710-6 (1969).
30. Sonnex TS, Dawber RPR, Zachary CB, Millarf PR, Griffiths AD. *J Am Acad Dermatol* 15: 956-60 (1986).
31. Soeprono FF: Histologic criteria for the diagnosis of pityriasis rubra pilaris. *Am J Dermatopathol* 8: 277-83 (1986).
32. Barr RJ, Young EM: Psoriasiform and other related papulosquamous disorders. *J Cutan Pathol* 12: 412-25 (1985).
33. Hashimoto K, Fedoronko L: Pityriasis rubra pilaris with acantholysis and lichenoid histology. *Am J Dermatopathol* 21: 491-3 (1999).
34. Dicken CH: Treatment of classical pityriasis rubra pilaris. *J Am Acad Dermatol* 31: 997-9 (1994).
35. Goldsmith LA, Weinrich AE, Shupack J: Pityriasis rubra pilaris response to 13-cis-retinoic acid (isotretinoin). *J Am Acad Dermatol* 6: 710-5 (1982).
36. Borok M, Lowe NJ: Pityriasis rubra pilaris. Further observations of systemic retinoid therapy. *J Am Acad Dermatol* 22 (5 pt 1): 792-5 (1990).
37. Clayton BD, Jorizzo JL, Hitchcock MG et al.: Adult pityriasis rubra pilaris: a 10-year case series. *J Am Acad Dermatol* 36: 959-64 (1997).
38. Hunter GA, Forbes IJ: Treatment of pityriasis rubra pilaris with azathioprine. *Br J Dermatol* 87: 42-5 (1972).
39. Yaniv R, Barzilai A, Trau H: Pityriasis rubra pilaris exacerbated by ultraviolet B phototherapy (letter). *Dermatology* 189: 313 (1994).
40. Mayer P, Van Voorst Vader PC: Lack of effect of cyclosporine A in pityriasis rubra pilaris. *Acta Derm Venereol* 69: 272 (1989).
41. Gupta AK, Ellis CN, Nickoloff BJ, et al.: Oral cyclosporine A in the treatment of inflammatory and noninflammatory dermatosis: a clinical and immunopathological analyses. *Arch Dermatol* 126: 339-50 (1990).
42. Ghazi A, Laso-Dosai F: Cyclosporine A and pityriasis rubra pilaris. *Acta Derma Venereol* 70: 181-3 (1990).
43. Usuki K, Sekliama M, Shimada T et al.: Three cases of pityriasis rubra pilaris successfully treated with cyclosporine A. *Dermatology* 200: 324-7 (2000).
44. Pavlidakey GP, Hashimoto K, Savoy LB: Stanazolol in the treatment of pityriasis rubra pilaris. *Arch Dermatol* 121: 546-8 (1985).
45. Hofer A, Mullegger R, Kerl H et al.: Extracorporeal phototherapy for the treatment of erythrodermic pityriasis rubra pilaris. *Arch Dermatol* 135: 475-6 (1999).
46. Liao WC, Mutasim DF: Infliximab for the treatment of adult-onset pityriasis rubra pilaris. *Arch Dermatol*

- 141: 423-5 (2005).
47. Gonzalez-Lopez A: HIV-associated pityriasis rubra pilaris responsive to triple antiretroviral therapy. *Br J Dermatol* 140: 931 (1999).
48. Van de Kerkhof PCM, Steijlein PM: Topical treatment of pityriasis rubra pilaris with calcipotriol. *Br J Dermatol* 130: 675-8 (1994).
49. Allison DS, el-Azhary A, Calobrisi SD, Dicken CH: Pityriasis rubra pilaris in children. *J Am Acad Dermatol* 47: 386-9 (2002).

SÍNDROME DE HIPERSENSIBILIDADE À CARBAMAZEPINA E FENITOÍNA

Elisabete Moreira¹, Alberto Mota^{1,2}, Ana Margarida Barros^{1,2}, Carmen Lisboa^{1,2}, Filomena Azevedo¹

¹Serviço de Dermatologia e Venereologia, ²Faculdade de Medicina do Porto,

Hospital de S. João e Faculdade de Medicina, Porto

RESUMO – A síndrome de hipersensibilidade aos anticonvulsivantes é incomum e caracteriza-se por uma reacção idiosincrásica severa com atingimento sistémico.

Descreve-se o caso clínico de um doente de 48 anos que desenvolveu exantema maculo-papular a nível do tronco e membros superiores, cinco semanas após o início de terapêutica com carbamazepina e valproato de sódio, instituída por crises convulsivas secundárias a glioblastoma multiforme.

Após a substituição da carbamazepina pela fenitoína verificou-se uma exacerbação clínica, manifestada por edema facial, eritrodermia e febre.

Analiticamente destacava-se a presença de leucocitose com eosinofilia e disfunção hepática. A pesquisa por PCR do DNA do vírus herpes humano tipo 6 (HHV-6) no plasma foi positiva e a biópsia cutânea mostrou um infiltrado linfóide com exocitose e a presença de eosinófilos.

Com a suspensão da fenitoína observou-se uma franca recuperação clínica. No entanto, ao 23º dia de internamento, o doente teve uma recidiva, por auto-administração de carbamazepina.

Este caso clínico demonstra que a reacção cruzada entre anticonvulsivantes aromáticos pode não só induzir como também agravar a síndrome de hipersensibilidade e apoia a possível contribuição do HHV-6 no desenvolvimento da mesma.

A necessidade do reforço da educação do doente para a prevenção das recorrências afigura-se primordial.

PALAVRAS-CHAVE - Síndrome de hipersensibilidade; DRESS; Carbamazepina; Fenitoína; HHV-6.

HYPERSENSITIVITY SYNDROME TO CARBAMAZEPINE AND PHENYTOIN

ABSTRACT – The anticonvulsant hypersensitivity syndrome is an uncommon and severe idiosyncratic reaction with systemic involvement.

We report a 48 year-old-man who developed a maculopapular skin rash localized to the trunk and upper extremities five weeks after he started carbamazepine and sodium valproate for seizures due to glioblastoma multiforme. Carbamazepine was then switched to phenytoin but a clinical worsening was observed, manifested as facial edema, erythroderma and fever.

Laboratory investigations revealed leucocytosis, eosinophilia and liver dysfunction. Human herpesvirus 6 (HHV-6) DNA was detected in serum by polymerase chain reaction and a skin biopsy specimen showed a dense lymphocytic infiltrate with exocytosis and the presence of eosinophils.

Phenytoin therapy was discontinued with a significant clinical improvement. Nevertheless, on the 23rd day of admission,

Caso Clínico

the patient had a relapse following self-administration of carbamazepine.

This report demonstrates that cross-reactivity between carbamazepine and phenytoin may not only induce but also worsen the hypersensitivity syndrome and supports the possible role of HHV-6 in the development of this drug-induced hypersensitivity syndrome.

The need to reinforce patient education in order to prevent recurrences is highlighted.

KEY-WORDS– Hypersensitivity syndrome; DRESS; Carbamazepine; Phenytoin; HHV-6.

Correspondência:

Dr.^a Elisabete dos Santos Moreira

Serviço de Dermatologia e Venereologia

Hospital de S. João, E.P.E.

Alameda Professor Hernâni Monteiro

4200-319 Porto

Tel.: 225512193

Fax: 225512193

INTRODUÇÃO

A síndrome de hipersensibilidade induzida por fármacos traduz uma reacção idiossincrásica severa e potencialmente fatal. As suas manifestações clínicas incluem exantema maculo-papular, dermatite exfoliativa, edema facial, linfadenopatia, febre e envolvimento de órgãos internos¹.

Inúmeros fármacos têm sido associados a erupções cutâneas isoladas, mas só a um número limitado tem sido imputada a indução da síndrome de hipersensibilidade. Os mais frequentes incluem os anticonvulsivantes aromáticos² (carbamazepina, fenitoína, fenobarbital), as sulfonamidas³, o alopurinol⁴ e a minociclina⁵.

A sua patogénese não está completamente esclarecida, sendo provavelmente multifactorial. Estudos recentes têm implicado o vírus herpes humano tipo 6 (HHV-6) no desencadear desta síndrome^{3,6,7}.

Apresenta-se um caso de síndrome de hipersensibilidade aos anticonvulsivantes aromáticos associado a infecção activa pelo HHV-6.

CASO CLÍNICO

Descreve-se o caso de um doente de 48 anos com o diagnóstico de glioblastoma multiforme parieto-occipital direito, submetido a exérese cirúrgica em Março de 2005 e medicado desde então com prednisolona, 40 mg/dia, devido ao edema cerebral.

Um mês depois, por recidiva do tumor cerebral, foi

submetido a quimioterapia combinada com radioterapia.

Em Maio de 2005 iniciou crises convulsivas secundárias à recidiva do glioblastoma multiforme, tendo sido medicado com carbamazepina, 400 mg de 8/8 horas, e valproato de sódio, 500 mg de 12/12 horas.

Cinco semanas após o início da terapêutica anti-epiléptica surgiram a nível do tronco e membros superiores lesões maculo-papulares eritematosas e pruriginosas. O doente foi examinado por Neurocirurgia, que procedeu à substituição da carbamazepina pela fenitoína. Contudo, observou-se exacerbação clínica, e o doente foi internado no serviço de Dermatologia. Ao exame objectivo evidenciava-se edema facial, eritrodermia, queilite, febre e adenomegalias axilares (Figs. 1 e 2).

A biópsia cutânea mostrou acantose irregular com hiperqueratose e paraqueratose, infiltrado predominantemente linfóide com exocitose, espongirose, presença de eosinófilos e edema da derme papilar (Figs. 3 e 4).

O estudo analítico revelou leucocitose ($17,1 \times 10^9/L$) com eosinofilia ($6,7 \times 10^9/L$), alterações da função hepática (AST-86 U/L, ALT-105 U/L, GGT-397 U/L) e aumento da proteína C reactiva (75,1 mg/L; $N < 3,0$). O doseamento das imunoglobulinas séricas encontrava-se dentro da normalidade e a pesquisa por PCR do HHV-6 no plasma foi positiva.

Perante o quadro clínico sugestivo de síndrome de hipersensibilidade aos anticonvulsivantes aromáticos, suspendeu-se a fenitoína e manteve-se o valproato de sódio e a prednisolona, respectivamente para controlo das crises convulsivas e do edema cerebral.



Fig. 1 - Edema facial e eritrodermia.



Fig. 3 - Acanthose irregular com hiperqueratose e paraqueratose.



Fig. 2 - Dermatite exfoliativa das mãos.

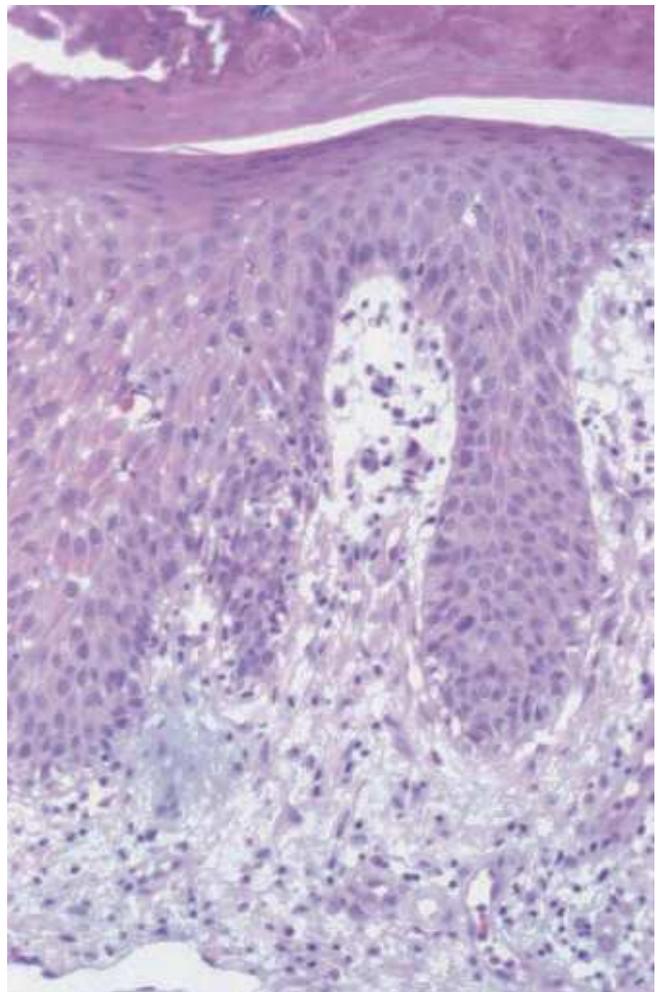


Fig. 4 - Infiltrado de predomínio linfóide com exocitose.

Observou-se recuperação clínica e analítica progressiva, contudo, ao 23º dia de internamento houve um agravamento clínico, com reaparecimento da

Caso Clínico

eritrodermia e da febre. Foi efectuado estudo analítico, o qual incluiu o doseamento plasmático dos anticonvulsivantes, e constatou-se a presença de níveis terapêuticos de carbamazepina (7,73 µg/ml) possivelmente por auto-administração do doente.

De facto, este reconheceu a gravidade do acto e a evolução da dermatose foi favorável logo após a suspensão da auto-administração de carbamazepina (Figs. 5 e 6).



Fig. 5 - Resolução clínica após 1 mês, aspecto da face.



Fig. 6 - Resolução clínica após 1 mês, regressão das lesões palmares.

DISCUSSÃO

Em 1996 Bocquet e col. propuseram o acrónimo DRESS (*Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) como designação mais específica que a de “hipersensibilidade” para caracterizar um tipo de reacção adversa a fármacos⁸.

A síndrome DRESS traduz uma reacção medicamentosa adversa que ocorre geralmente 2 a 8 semanas após o início da terapêutica responsável⁹ e acompanha-se de uma taxa de mortalidade de 10%, devida, na maioria dos casos, a falência hepática^{8,9}.

A sua incidência varia entre 1/1.000 e 1/10.000 exposições² e os factores de risco incluem uma história pessoal ou familiar de DRESS¹⁰ e uma origem afro-americana¹¹.

O espectro de manifestações clínicas é amplo e o atingimento é multiorgânico, tal como se infere do termo que designa a síndrome. A pele, o fígado e o sistema hematológico são os mais frequentemente envolvidos, sendo as alterações cutâneas as mais evidentes¹².

A patogénese da síndrome DRESS permanece por esclarecer, sendo provavelmente multifactorial. Naturalmente, a exposição a um determinado fármaco é necessária para que ocorra a síndrome de hipersensibilidade, mas essa exposição, por si só, não é suficiente. Alguns estudos recentes sugerem que infecções víricas, incluindo por vírus herpes humano dos tipos 6^{3,6,7} e 7¹³, Epstein Barr¹⁴ ou citomegalovírus¹⁵ possam estar implicadas. Destas, a infecção pelo HHV-6 é a que mais tem sido associada à síndrome de hipersensibilidade, apesar do mecanismo patofisiológico não ser conhecido.

O nosso caso poderá apoiar esta hipótese uma vez que a pesquisa por PCR de DNA do HHV-6 no plasma foi positiva, indicativa de infecção activa por aquele agente. De salientar que o doente desenvolveu a síndrome DRESS sob corticoterapia oral a qual mantinha desde há cerca de quatro meses, factor que poderá ter contribuído para a activação do HHV-6.

A reacção cruzada entre a carbamazepina e outros anticonvulsivantes aromáticos, como a fenitoina é elevada (70-80%) e pode conduzir a um agravamento da síndrome de hipersensibilidade, tal como observado neste caso. A base desta reacção cruzada é explicada pela sua farmacocinética. Os anticonvulsivantes aromáticos são convertidos no fígado em metabolitos que incluem os óxidos de areno, electrofílicos e altamente reactivos. Estes compostos são posteriormente metabolizados pelas hidrólases do epóxido. Um defeito genético ou adquirido na actividade desta enzima

conduz à acumulação de óxidos de areno, os quais se ligam covalentemente a macromoléculas celulares resultando em dano celular ou actuando como haptenos, desencadeando uma resposta imunológica¹⁶.

Baseados nos critérios de imputabilidade de reacções medicamentosas adversas da Organização Mundial de Saúde, a relação causal entre anticonvulsivantes aromáticos e a síndrome de hipersensibilidade é, neste caso, definitiva, e apoiada pelo agravamento clínico consequente à re-exposição à carbamazepina¹⁷.

Perante a síndrome DRESS, a atitude terapêutica mandatária consiste na suspensão do fármaco causal. Contudo, a mera suspensão pode não ser suficiente para se obter uma recuperação rápida e completa, razão pela qual alguns autores advogam o recurso à corticoterapia sistémica, particularmente quando há envolvimento multivisceral severo¹⁸. No entanto, faltam estudos clínicos randomizados a avaliar o benefício dos corticosteróides, e o seu uso na síndrome DRESS permanece controverso.

REFERÊNCIAS

1. Vittorio CC, Muglia JJ: Anticonvulsant hypersensitivity syndrome. *Arch Intern Med* 155: 2285-90 (1995).
2. Tennis P, Stern RS: Risk of serious cutaneous disorders after initiation of use of phenytoin, carbamazepine or sodium valproate: a record linkage study. *Neurology* 49: 542-6 (1997).
3. Tohyama M, Yahata Y, Yasukawa M, Inagi R, Urano Y, Yamanishi K, Hashimoto K: Severe hypersensitivity syndrome due to sulfasalazine associated with reactivation of human herpesvirus 6. *Arch Dermatol* 134: 1113-7 (1998).
4. Arellano F, Sacristan J: Allopurinol hypersensitivity syndrome: a review. *Ann Pharmacother* 27: 337-43 (1993).
5. Antunes A, Davril A, Trechot P, Grandidier M, Truchetet F, Cuny JF: Syndrome d'hipersensibilité à la minocycline. *Ann Dermatol Venereol* 126: 518-21 (1999).
6. Descamps V, Valance A, Edlinger C, Fillet AM, Grossin M, Lebrun-Vignes B, Belaich S, Crickx B: Association of human herpesvirus 6 infection with drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms. *Arch Dermatol* 137: 301-4 (2001).
7. Kano Y, Inaoka M, Shiohara T: Association between anticonvulsant hypersensitivity syndrome and human herpesvirus 6 reactivation and hypogammaglobulinemia. *Arch Dermatol* 140: 183-8 (2004).
8. Bocquet H, Bagot M, Roujeau JC: Drug induced pseudolymphoma and drug hypersensitivity syndrome (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms: DRESS). *Semin Cutan Med Surg* 15: 250-7 (1996).
9. Tas S, Simonart T: Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS syndrome). *Acta Clin Belg* 54: 197-200 (1999).
10. Gennis MA, Vemuri R, Burns EA, Hill JV, Miller MA, Spielberg SP: Familial occurrence of hypersensitivity to phenytoin. *Am J Med* 91: 631-4 (1991).
11. Warmock JK, Morris DW: Adverse cutaneous reactions to antidepressants. *Am J Clin Dermatol* 3: 329-39 (2002).
12. Shear NH, Spielberg SP: Anticonvulsant hypersensitivity syndrome: in vitro assessment of risk. *J Clin Invest* 82: 1826-32 (1998).
13. Hara H, Kobayashi M, Yokoyama A, Tochigi M, Matsunaga A, Shimizu, Goshima J, Suzuki H: Drug-induced hypersensitivity syndrome due to carbamazepine associated with reactivation of human herpesvirus 7. *Dermatology* 211: 159-61 (2005).
14. Descamps V, Mahe E, Houhou N, Abramowitz L, Rosenberg F, Ranger-Rogez S, Crickx B: Drug-induced hypersensitivity syndrome associated with Epstein-Barr virus infection. *Br J Dermatol* 148: 1032-4 (2003).
15. Aihara M, Sugita Y, Takahashi S, Nagatani T, Arata S, Takeuchi K, Ikezawa Z: Anticonvulsant hypersensitivity syndrome associated with reactivation of cytomegalovirus. *Br J Dermatol* 144: 1231-4 (2001).
16. Knowles SR, Uetrecht J, Shear NH: Idiosyncratic drug reactions: the reactive metabolite syndromes. *Lancet* 356: 1587-91 (2000).
17. Halloway K, Green T: Safety of medicines. *In Drug and therapeutics committees: A practical guide*. World Health Organization, Geneva, 2003, pp 58-70.
18. Tas S, Simonart T: Management of drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS syndrome): An update. *Dermatology* 206: 353-6 (2003).

LINFOMA CUTÂNEO DE CELULAS NK/T TIPO NASAL

Esmeralda Vale¹, Bárbara Pereira², Raquel Silva³, Olívia Bordalo¹

¹Centro de Dermatologia Médico-Cirúrgica de Lisboa; ²Serviço de Dermatologia do Hospital Central do Funchal;

³Clínica Universitária de Dermatologia, Hospital de Santa Maria, Lisboa

RESUMO – Apresenta-se o caso de um doente do sexo masculino de 84 anos, com múltiplos nódulos e tumores violáceos nos membros superiores e inferiores com um mês de evolução. Tinha bom estado geral, negava queixas de obstrução nasal ou epistáxis e não se observavam lesões das mucosas ou adenomegalias. A biopsia cutânea revelou infiltrado denso na derme constituído por linfócitos pleomórficos de média e grande dimensão, com numerosas mitoses e atipias. A marcação imunohistoquímica das células tumorais foi positiva para o CD3 ϵ e TIA-1 sendo negativa para CD3, CD56, CD2, CD4, CD5, CD8, CD20, CD30, CD68, β F1, TdT e MPX. A hibridização *in situ* para o EBER-1 foi positiva e o estudo por PCR revelou Receptor de Células T (TCR) de configuração “germline”. O estadiamento foi negativo. Efectuou-se o diagnóstico de Linfoma Cutâneo NK/T Tipo Nasal. O doente foi tratado com Radioterapia Superficial e Quimioterapia Sistémica (4 ciclos de CHOP) tendo falecido cerca de um ano após o diagnóstico não obstante boa resposta inicial das lesões cutâneas.

O Linfoma Cutâneo NK/T Tipo Nasal é uma forma rara de linfoma. A localização mais frequente é a cavidade nasal na forma de tumor destrutivo da linha média sendo a segunda localização a pele. É um linfoma muito agressivo e com mau prognóstico. Caracteriza-se pela imunomarcação com CD56, proteínas citotóxicas (TIA-1, perforina e “granzyme B”) e CD3 ϵ . É caracteristicamente negativo para a maioria dos marcadores T, tem uma configuração “germline” dos TCR e forte associação com EBV. Actualmente, figura na classificação conjunta WHO-EORTC dos Linfomas Cutâneos como entidade distinta e perfeitamente individualizada.

PALAVRAS-CHAVE - Linfoma cutâneo; Tipo Nasal; Linfoma NK/T; Células NK; Citotóxico; Vírus Epstein-Barr (EBV); Configuração “germline”.

NASAL TYPE NK/T-CELL LYMPHOMA

ABSTRACT – The authors present the case of an 84-year-old male patient with multiple violaceous nodules and tumours on his upper and lower limbs that appeared a month before. He was in general good health; had no complaints of nasal obstruction or epistaxis and no mucous surface lesions or enlarged nodes were found. Skin biopsy revealed a dense dermal infiltrate of pleomorphic medium and large lymphocytes with numerous mitosis and atypias. Lymphoma cells were positive for CD3 ϵ and TIA-1 and negative for CD3, CD56, CD2, CD4, CD5, CD8, CD20, CD30, CD68, β F1, TdT and MPX. *In situ* hybridization for EBER-1 was positive and TCR had a germline configuration. Staging was negative. The final diagnosis was Nasal Type NK/T-cell lymphoma. Patient was treated with superficial radiotherapy and 4 cycles of CHOP chemotherapy and, despite initial good cutaneous response, he succumbed a year later.

Nasal Type NK/T-cell lymphoma is a rare type of lymphoma. The most frequent location is the nasal cavity in the form of a midline destructive tumour and the second location is the skin. This is an aggressive tumour with a poor prognosis. Typically, it expresses CD56, cytotoxic proteins (TIA-1, perforine, granzyme B) and CD3 ϵ and is usually negative for the

Caso Clínico

majority of T-cell markers. TCR has a germline configuration and it is strongly associated with EBV.

In the new WHO-EORTC classification of Cutaneous Lymphomas this is now a fully characterized and separate entity.

KEY-WORDS – Cutaneous lymphoma; Nasal type; NK/T lymphoma; NK cells; Cytotoxic; Epstein-Barr vírus (EBV); Germline configuration.

Correspondência:

Dr.^a Esmeralda Vale

Centro de Dermatologia Médico-Cirúrgica de Lisboa

Rua José Estevão, 135

1150-201 Lisboa

Tel: 213563221

Fax: 213534888

Foi concedida Bolsa Sá Penella para apresentação deste caso clínico no XVI Congresso Ibero-Latino-Americano, CILAD, que decorreu em Cartagena das Índias, Colômbia, de 16 a 20 de Novembro de 2005.

INTRODUÇÃO

A denominação “Linfomas Cutâneos Primários” designa um conjunto de linfomas malignos que se manifestam com lesões cutâneas e sem evidência de envolvimento extracutâneo na altura do diagnóstico¹. Embora o aspecto histológico destes linfomas possa ser semelhante ao dos linfomas sistémicos com envolvimento primariamente ganglionar, os Linfomas Cutâneos Primários têm um comportamento clínico e prognóstico muito diferentes pelo que têm sido considerados como grupo distinto nas classificações dos Tumores Hematopoiéticos e Linfóides.

Várias classificações têm sido desenvolvidas nos últimos anos; a classificação da *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) e a da Organização Mundial de Saúde (*World Health Organization - WHO*) constituem as duas classificações com maior peso a nível mundial. Até há pouco tempo, estas classificações tinham pontos divergentes e controversos que foram, no entanto, ultrapassados após a realização de várias reuniões de consenso. Surgiu, então, pela primeira vez, uma classificação conjunta, a Classificação WHO-EORTC dos Linfomas Cutâneos, publicada em Maio de 2005¹.

Um dos grupos de linfomas cuja definição era mais controversa, e que eram classificados de forma divergente nas anteriores classificações EORTC e WHO, era o grupo dos Linfomas Cutâneos de Células T (LCCT) excluindo Mucose Fungóide, Síndrome de Sézary e Linfomas Cutâneos Primários CD 30+ . Este grupo,

designado de linfomas citotóxicos, que representa menos de 10% dos LCCT e tem habitualmente um comportamento agressivo, era na realidade um grupo muito heterogéneo e no qual se tinham vindo progressivamente a individualizar novas categorias diagnósticas. Na nova classificação WHO-EORTC, dentro deste grupo, definiram-se como entidades com características clínico-patológicas perfeitamente distintas, o Linfoma de Células T Subcutâneo Tipo Paniculite (LCTS) e o Linfoma Cutâneo de Células NK/T Tipo Nasal, este último anteriormente reconhecido apenas na classificação WHO². Como entidades provisórias foram definidos o LCCT CD8+ Epidermotrópico e Agressivo, o LCCT e o LCCT CD4+ Pleomórfico de Pequenas e Médias Células.

Os autores reportam um caso clínico de Linfoma Cutâneo de Células NK/T Tipo Nasal por se tratar de forma rara de linfoma cutâneo actualmente reconhecida como entidade distinta e com características clínicas, fenotípicas e de genética molecular perfeitamente individualizadas.

CASO CLÍNICO

Apresenta-se o caso de um doente do sexo masculino de 84 anos, observado na Consulta de Dermatologia do Centro de Dermatologia Médico-Cirúrgica por múltiplos nódulos e tumores violáceos com dimensões entre 0,5 e 4cm dispersos pelos membros superiores e inferiores (Figs. 1 e 2). Estas lesões tinham tido aparecimento



Fig. 1 - Tumor violáceo do antebraço esquerdo.



Fig. 2 - Lesões nodulares violáceas nas coxas.

súbito cerca de um mês antes. O doente tinha um bom estado geral e negava queixas de obstrução nasal ou epistaxis. Não se observavam lesões das mucosas ou adenomegalias. Nos antecedentes pessoais, apenas a referir história de anemia megaloblástica em estudo.

Efectuou-se biópsia cutânea que revelou infiltrado denso, nodular e difuso, desde a derme papilar à derme reticular profunda, sem evidência de epidermotropismo e constituído por linfocitos pleomórficos com predomínio de células de média e grande dimensão, com numerosas mitoses e atipias (Figs. 3, 4 e 5). A marcação imunohistoquímica das células tumorais foi positiva para o CD3 (CD3 citoplasmático) (Fig. 6) e TIA-1 (Fig. 7) sendo negativa para CD3 (de superfície), CD56, CD2, CD4, CD5, CD8, CD20, CD30, CD68, bF1, TdT e MPX. A hibridização *in situ* para o EBER-1 foi positiva (Fig. 8) e

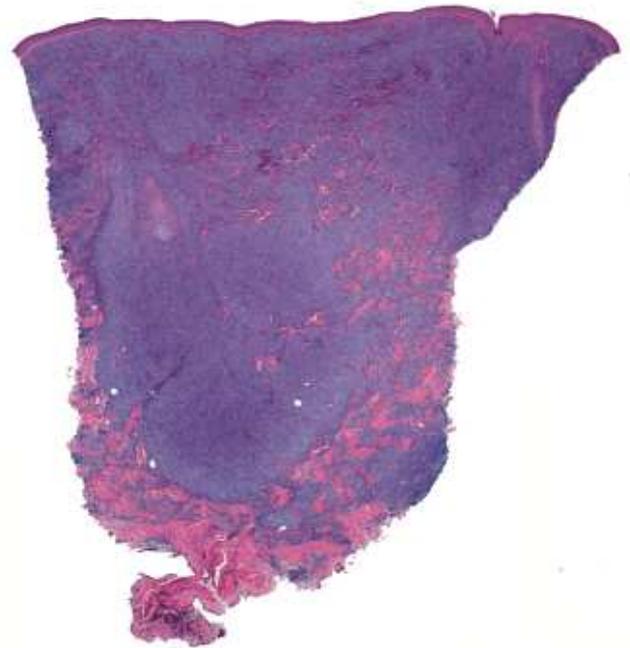


Fig. 3 - Infiltrado denso, nodular e difuso, desde a derme papilar à derme reticular profunda.

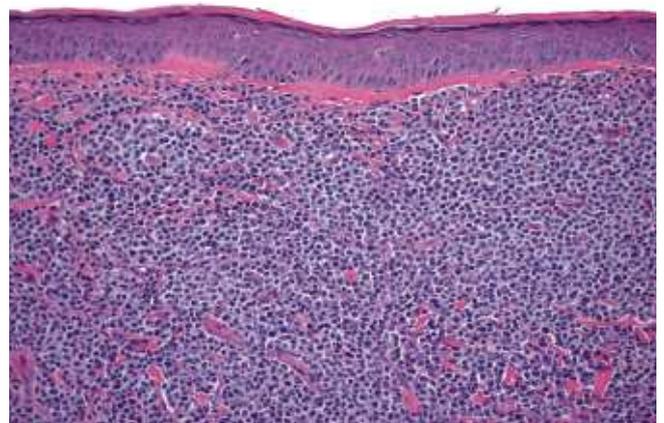


Fig. 4 - Infiltrado denso de linfocitos de média e grande dimensão, sem epidermotropismo.

o estudo por PCR revelou TCR de configuração germline (Fig. 9). Efectuou-se o diagnóstico de Linfoma Cutâneo NK/T Tipo Nasal.

O estadiamento e terapêutica foram efectuados no Hospital de Santa Maria. O medulograma e biopsia óssea foram negativos para infiltração por linfoma e a TAC torácica e abdominal não revelou envolvimento extra-cutâneo. O doente foi tratado com Radioterapia Superficial e Quimioterapia Sistémica (4 ciclos de

Caso Clínico

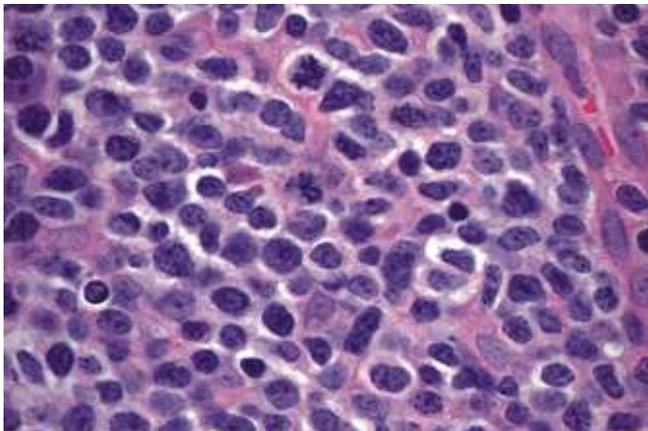


Fig. 5 - Linfócitos pleomórficos, com atipia celular e figura mitóticas.



Fig. 8 - Hibridização *in situ* positiva para EBER-1 (EBV- encoded early small RNA).

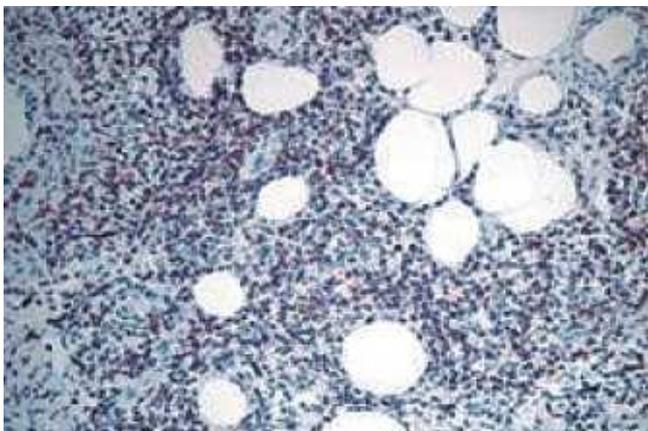


Fig. 6 - Imunomarcção positiva para CD3ε (CD3 citoplasmático).



Fig. 9 - Estudo por PCR, demonstrando TCR (T-cell receptor) de configuração germline.

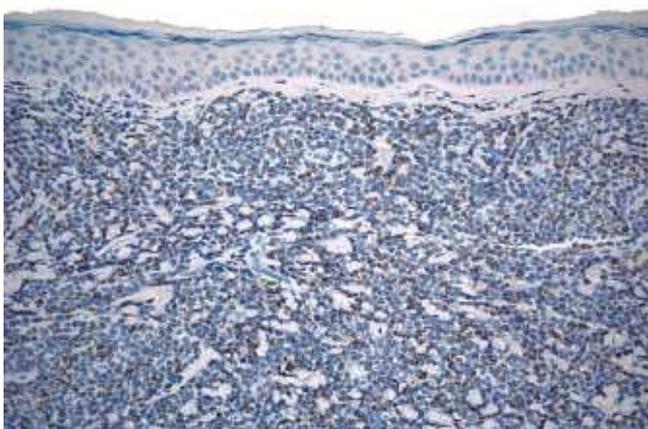


Fig. 7 - Imunomarcção positiva para TIA-1 (proteína citotóxica).

CHOP). Não obstante uma boa resposta inicial das lesões cutâneas, veio a falecer por causa presumivelmente relacionada com o seu linfoma, cerca de um ano após o diagnóstico.

DISCUSSÃO

As células Natural Killer (NK) são células citolíticas cuja função principal é induzir a lise de bactérias, células tumorais ou células infectadas por vírus³. Induzem uma citotoxicidade não mediada pelo MHC (Complexo Major de Histocompatibilidade) e sem necessidade de sensibilização prévia pelo que são capazes de lisar uma grande variedade de células⁴. Morfologicamente são células linfóides com citoplasma claro e grânulos azurofílicos⁵. Estas células expressam vários antígenos de superfície "NK associados" incluindo CD16, CD56 e CD57. O

antigénio CD56 é aquele que é expresso de forma mais consistente sendo, portanto, considerado um marcador desta linhagem se bem que possa também ser expresso por células T *NK-like*, células neuronais e neuroendócrinas e ocasionalmente células musculares³.

As células NK expressam também de forma variável marcadores da linhagem T como o CD2 ou CD7 mas, ao contrário dos linfócitos T, são negativas para CD3 de superfície mas positivas para CD3 citoplasmático (CD3ε). Por outro lado, a nível molecular têm genes do Receptor de Células T (*T-cell receptor* - TCR) de tipo "germline" que é diferente dos genes do TCR dos linfócitos T que sofreram rearranjo^{3,4}.

De uma forma geral, são consideradas como uma terceira linhagem linfocitária além dos linfócitos B e linfócitos T⁴ e, segundo alguns autores^{3,5}, poderão originar-se a partir de uma célula precursora comum com a linhagem T (célula progenitora T/NK) o que explicaria a expressão de certos marcadores T.

É esta linhagem que origina a maioria dos Linfomas NK/T Tipo Nasal. No passado, este tipo de linfoma foi designado de formas muito diversa tais como Granuloma Letal da Linha Média, Reticulose Maligna da Linha Média, Linfoma de Linfócitos Grandes Granulosos, Linfoma de Células T CD56+ ou Linfoma Angiocêntrico CD56+⁴. Esta grande diversidade de denominações devia-se à incerteza relativamente à célula de origem destas neoplasias. A utilização de anticorpos monoclonais veio possibilitar uma caracterização fenotípica mais pormenorizada optando-se pela designação de Linfomas NK/T (Tipo nasal) uma vez que estas neoplasias têm habitualmente um fenótipo NK ou mais raramente um fenótipo T citotóxico^{1,2}.

Este tipo de Linfoma é mais comum em certas áreas geográficas como a Ásia, México, América Central e do Sul^{1,6} sendo raro na Europa⁷. A maioria dos doentes são adultos com um predomínio do sexo masculino^{1,6}. A média de idade de aparecimento é na quinta década de vida³ e raramente afecta crianças⁶.

O Linfoma NK/T Tipo Nasal localiza-se mais frequentemente no tracto respiratório superior, sobretudo na cavidade nasal (Linfoma NK/T Nasal), mas outros órgãos podem ser envolvidos sendo a pele a segunda localização mais frequente⁶ (Linfoma NK/T extranasal). O envolvimento cutâneo pode ser uma manifestação primária ou secundária da doença^{1,6}. Outras localizações incluem o tracto digestivo, testículos, tecidos moles e baço^{3,8}. Estas são também as localizações mais frequentes de metastização quer da forma nasal quer da extranasal. Pensa-se que estas

localizações são ricas em CD56 (N-CAM: Molécula de Adesão Celular Neuronal) favorecendo o "homing" de Linfomas CD56+ uma vez que a N-CAM tem propriedades de ligação homofílicas⁸.

O Linfoma NK/T Nasal manifesta-se usualmente sob a forma de um tumor com início na cavidade nasal e extensão progressiva à pele suprajacente com destruição óssea e dos tecidos moles, sendo esta a forma anteriormente denominada de Granuloma Letal da Linha Média^{1,6}. Em fases iniciais, pode haver apenas queixas de edema facial, obstrução nasal, epistaxis, proptose e compromisso dos movimentos oculares³.

O envolvimento cutâneo extranasal habitualmente ocorre sob a forma de múltiplas placas ou tumores frequentemente ulcerados¹ mais frequentes no tronco e extremidades^{1,7} e habitualmente com pouco tempo de evolução⁹. Foram também referidas lesões purpúricas, bolhosas, rash eritematoso maculo-papular e lesões tipo paniculite⁷. Nalguns casos, a apresentação clínica pode ser semelhante à da Micose Fungóide pelo que apenas a análise molecular e fenotípica permite uma classificação correcta^{6,9}. Podem estar presentes sintomas sistémicos como febre, mal-estar geral e perda de peso e nalguns casos pode haver síndrome hematofagocítico^{1,6}. A avaliação da cavidade oral e do tracto respiratório superior deve ser efectuada quer inicialmente quer no *follow-up*, sobretudo se surgir obstrução nasal ou epistaxis, uma vez que o envolvimento dessas zonas é comum podendo surgir após o aparecimento das lesões cutâneas^{6,9}. Por outro lado, o diagnóstico de Linfoma NK/T extranasal implica a exclusão de envolvimento nasal na avaliação inicial³.

Os achados histológicos que são semelhantes independentemente da localização nasal ou extranasal⁷ caracterizam-se por um infiltrado denso de linfócitos envolvendo a derme e frequentemente o pâncreo. O espectro citológico varia desde pequenos a grandes linfócitos sendo a maioria dos casos constituída por linfócitos médios^{1,7}. As células podem ter núcleo oval ou irregular, cromatina moderadamente densa e citoplasma claro^{1,7} observando-se frequentemente grânulos azurofílicos na coloração de Giemsa⁶. Nalguns casos, pode haver infiltrado inflamatório denso de pequenos linfócitos, histiocitos, plasmócitos e eosinófilos^{1,6,7} e pode haver reacção granulomatosa, bem como hiperplasia da epiderme⁶.

Angiocentricidade e angiodestruição proeminentes estão habitualmente associadas a necrose extensa^{1,6}, a alterações fibrinóides e a numerosos corpos apoptóticos⁷. Pode haver epidermotropismo ocasionando dificuldade no diagnóstico diferencial com Micose

Caso Clínico

Fungóide e também um envolvimento proeminente do pânículo semelhante ao do Linfoma T Subcutâneo⁶.

Relativamente ao imunofenótipo, as células neoplásicas são habitualmente CD2+, CD56+ e CD3 + mas negativas para CD3 de superfície^{1,3,10,11}. Outros marcadores NK e T (CD4, CD5, CD8, CD16 e CD57) são habitualmente negativos enquanto que os novos marcadores NK específicos (CD94, PEN-5 ou CD161, NKp46) são habitualmente positivos mas apenas em cortes a fresco⁷. Na maioria dos casos, são caracteristicamente expressas proteínas citotóxicas como TIA-1, perforina e "granzyme B"^{3,7,9}. O TCR é habitualmente de tipo "germline"^{6,7} mas pode ter sido sofrido rearranjo em casos raros de Linfomas com fenótipo T citotóxico^{1,6}. No Quadro I, apresenta-se em resumo as características deste linfoma.

Em quase todos os casos há expressão de EBV (*Epstein-Barr virus*)⁹ detectada por hibridização *in situ* da proteína EBER (*EBV - encoded early small RNA*) sugerindo um papel patogénico^{1,7}. Em casos raros de negatividade para CD56⁹, a detecção de EBV e a expressão de proteínas citotóxicas é necessária para o diagnóstico¹⁻³, como foi o caso do nosso doente.

Alguns autores³ têm sugerido que a quantificação do DNA plasmático do EBV é um dos melhores parâmetros para monitorização clínica da doença. Na avaliação inicial, o número de cópias de EBV, correlaciona-se com o estadiamento clínico e com os níveis de LDH (Desidrogenase Láctea) e a presença de células EBER-1 positivas no fígado e medula constitui forte indício de envolvimento sistémico. Durante o tratamento, uma diminuição dos níveis de DNA correlaciona-se com bom controlo clínico sendo que a indução de remissão está habitualmente associada a níveis indetectáveis. Da mesma forma, em qualquer fase da doença a subida dos níveis de DNA plasmático do EBV está associada a progressão da doença e a pior prognóstico.

A quimioterapia sistémica é a abordagem terapêutica mais habitual embora com resultados pouco favoráveis¹. Para os estadios I/II dos Linfomas nasais, a utilização concomitante de radioterapia tem demonstrado resultados superiores relativamente à quimioterapia isolada. Os Linfomas nasais em estadios precoces que não respondem à quimioterapia podem ainda ter boa resposta à radioterapia; pelo contrário, se não houver resposta à radioterapia, a quimioterapia raramente terá sucesso. Os Linfomas extranasais têm habitualmente estadio avançado na apresentação e disseminação rápida pelo que a radioterapia nestes casos é habitualmente terapêutica coadjuvante ou paliativa sendo a quimioterapia a terapêutica de escolha³.

Os esquemas de quimioterapia mais usados incluem CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisona), CEOP (ciclofosfamida, epirubicina, vincristina e prednisona), VEPA (vincristina, ciclofosfamida, adriamicina e prednisona) e BACOP (bleomicina, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina e prednisona). O uso de ProMACE-CitaBOM (prednisona, metotrexato, doxorubicina, ciclofosfamida, etoposido, citarabina, bleomicina, vincristina, metotrexato) foi reportado como alternativa aos regimes tradicionais com boa sobrevida¹².

Relativamente ao prognóstico, este tipo de linfoma é muito agressivo com uma sobrevida média inferior a 12 meses¹ e uma taxa de sobrevida aos 5 anos de 0%^{6,9}. O principal factor de mau prognóstico é a presença de envolvimento extracutâneo¹. Alguns autores³ consideram que os níveis plasmáticos de DNA do EBV também têm significado prognóstico. O prognóstico é relativamente sobreponível na forma nasal com envolvimento cutâneo e no Tipo Nasal com envolvimento extracutâneo (sobrevida média de 5 meses); no Linfoma Tipo Nasal com envolvimento cutâneo exclusivo, o prognóstico será um pouco melhor^{2,13} (sobrevida média de 27 meses). A maioria das recidivas ocorre nos dois primeiros anos após a indução de remissão³ com desfecho habitualmente fatal.

Agradecimentos: Os autores agradecem à Dr.ª M^a Belém Gomez, do Serviço de Hematologia do Hospital de Santa Maria, a orientação terapêutica deste caso e ao Prof. Lorenzo Cerroni, da Universidade de Graz, Áustria, a realização do estudo imunohistoquímico e de genética molecular.

BIBLIOGRAFIA

1. Willenze R, Jaffe E, Burg G, Cerroni L, Berti E et al: WHO-EORTC classification of cutaneous lymphomas. *Blood* 105(10): 3768-85 (2005).
2. Willenze R, Meijer C: Classification of cutaneous T-cell lymphoma: from Alibert to WHO-EORTC. *J Cut Pathol* 33 (Suppl 1): 18-26 (2006).
3. Kwong I: Natural Killer-cell malignancies: diagnosis and treatment. *Leukemia* 19: 2186-94 (2005).
4. Radonich M, Lazova R, Bolognia J: Cutaneous natural killer/T-cell Lymphoma. *J Am Acad* 46: 451-6 (2002).
5. Kato N, Yasukawa K, Onozuka T, Kikuta H: Nasal and Nasal-Type T/NK-cell lymphoma with cutaneous involvement. *J Am Acad Dermatol* 40: 850-6 (1999).
6. Cerroni L, Gatter K, Kerl H: Other cutaneous cytotoxic

- lymphomas In "An illustrated guide to skin lymphoma", 2nd Ed., Blakwell Publishing, pp 66-79.
7. Paulli M, Bert E: Cutaneous T-cell lymphomas (including rare subtypes). Current concepts. II. Haematologica 89(11): 1372-88 (2004).
 8. Chan J, Sin V, Wong K, Tsang W, Chan C et al: Nonnasal Lymphoma expressing the Natural Killer Cell marker CD56: A clinicopathologic study of 49 cases of an uncommon aggressive neoplasm. Blood 89(12): 4501-13 (1997).
 9. Massone C, Chott A, Metze D, Kerl K, Citarella L, Vale E et al: Subcutaneous, Blastic Natural Killer (NK), NK/T-cell and other cytotoxic lymphomas of the skin. Am J Surg Pathol 28: 719-35 (2004).
 10. Santucci M, Pimpinelli N, Massi D, Kadin M, Meijer C, Muller-Hermelink H et al: Cytotoxic/Natural Killer Cell Cutaneous Lymphomas. Cancer 97: 610-27 (2003).
 11. Villaverde R, Melguizo B, Martel J, Solano J, Sintest R: Cutaneous extranasal lymphoma. JEADV 17: 434-6 (2003).
 12. Isogai R, Kawada A, Hashimoto K, Aragane Y, Tezuka T et al: Nasal-type NK/T-cell Lymphoma successfully treated with ProMACE-CytaBOM Therapy. Dermatology 209: 243-5 (2004).
 13. Bekkenk M, Jansen P, Meijer C, Willenze R: CD56+ haematological neoplasms presenting in the skin: a retrospective analysis of 23 new cases and 130 cases from the literature. Annals of Oncology 15: 1097-108 (2004).

ÚLCERAS NECRÓTICAS ASSOCIADAS A CRIOGLOBULINEMIA COM GAMAPATIA OLIGOCLONAL

Márcia Ferreira¹, Glória Cunha Velho¹, Inês Lobo¹, Cristina Gonçalves², Ana Isabel Encinas³,
Madalena Sanches¹, Manuela Selores¹

Serviços de ¹Dermatologia, ²Hematologia e ³Anatomia Patológica, Hospital Geral de Santo António, Porto

RESUMO – Os autores descrevem o caso clínico de um doente do sexo masculino, de 69 anos de idade, com história de livedo reticular, púrpura e úlceras necróticas dolorosas dos membros inferiores, recidivantes e sazonais, agravadas pelo frio, com evolução de 15 anos. A investigação conduzida revelou a presença de uma crioglobulinemia associada a uma gamapatia oligoclonal.

Faz-se uma sucinta revisão sobre a crioglobulinemia incluindo a sua classificação, manifestações clínicas e a sua associação a doenças infecciosas, auto-imunes e neoplásicas.

PALAVRAS-CHAVE - Úlceras necróticas; Crioglobulinemia; Gamapatia oligoclonal; Vasculite sistémica; Vitiligo.

NECROTIC ULCERS ASSOCIATED TO CRYOGLOBULINEMIA WITH OLIGOCLONAL GAMMOPATHY

ABSTRACT – The authors describe the clinical case of a 69 year-old man, with a history of recurrent and seasonal episodes of livedo reticularis, purpura and painful necrotic ulcers of the limbs, evolving since 15 years ago. The clinical investigation revealed a cryoglobulinemia associated with an oligoclonal gammopathy.

A brief revision concerning the classification, clinical manifestations and the association of cryoglobulinemia to infectious, immune-mediated and neoplastic disorders is made.

KEY-WORDS– Necrotic ulcers; Cryoglobulinemia; Oligoclonal gammopathy; Systemic vasculitis; Vitiligo.

Correspondência:

Dr.^a Márcia Ferreira

Hospital Geral de Santo António
Consulta Externa de Dermatologia

Rua D. Manuel II

4099-001 Porto

Tel./Fax: 226097429

e-mail: marcia_ferreira@hotmail.com

Caso Clínico

INTRODUÇÃO

O termo crioglobulinemia refere-se à presença sérica de uma ou mais imunoglobulinas, respectivamente crioglobulinemia monoclonal ou mista, que precipitam reversivelmente a temperaturas inferiores a 37°C. O mecanismo patofisiológico da doença ainda não está totalmente esclarecido. As crioglobulinas séricas podem associar-se a um amplo espectro de patologias, como doenças infecciosas, autoimunes e linfoproliferativas. A manifestação mais comum é a púrpura que em 10% dos casos pode ser complicada por ulceração.

O polimorfismo etiológico e clínico da crioglobulinemia faz com que esta patologia represente um estado intermediário entre as patologias auto-imunes e as linfoproliferativas, com possível evolução num desses sentidos.

CASO CLÍNICO

Descrevemos o caso clínico de um doente do sexo masculino, de 69 anos de idade que foi referenciado à consulta de Dermatologia por livedo reticular purpúrico e úlceras necróticas dolorosas dos membros inferiores, com uma evolução de 15 anos. O doente referia que as lesões eram recidivantes, sazonais, agravadas pela exposição ao frio, e que durante o último ano havia ocorrido extensão das lesões e agravamento das queixas algícas. Negava outra sintomatologia, nomeadamente fadiga, sintomas gastrointestinais, hemorragias ou artralgias. Quanto aos antecedentes pessoais havia história de vitiligo e de bloqueio aurículo-ventricular completo. O doente era portador de *pacemaker* e estava medicado desde há longa data com ácido acetilsalicílico. Negava qualquer outro medicamento.

No exame objectivo observavam-se, localizadas às pernas, manchas reticuladas eritemato-violáceas com padrão marmoreado, sugestivas de livedo reticular. No seio destas manchas visualizavam-se lesões purpúricas punctiformes palpáveis e múltiplas úlceras de dimensão variada, bordos rectos com presença de necrose na maioria e sem exsudados (Figs. 1 e 2). No restante exame objectivo não se detectaram alterações, nomeadamente adenomegalias ou hepatoesplenomegalia.

O estudo analítico revelou elevada quantidade de crioglobulinas (6410 µg/mL), associada a elevação da proteína C reactiva (1,40 mg/dL) e da velocidade de sedimentação (26 mm/1ª hora). Os autoanticorpos (antinucleares, anticardiolipina, anti-citoplasma dos neutrófilos e anti-beta2 glicoproteína I) foram negativos e os níveis de complemento e de factor reumatóide eram



Fig. 1 - Múltiplas úlceras necróticas, de configuração bizarra, assentes em pele eritemato-violácea.



Fig. 2 - Lesões purpúricas e úlceras no 1/3 inferior da perna direita.

normais. O hemograma, função hepática e renal, sedimento urinário e estudo da coagulação não mostraram alterações. Na electroforese das proteínas observou-se um pico alfa2 e um pico gama e a imuno-electroforese detectou uma fracção monoclonal de imunoglobulina de cadeia pesada gama e cadeia leve kappa (IgG/k), associada a uma fracção mínima de

imunoglobulinas policlonais. Foi ainda realizada uma biópsia cutânea no centro das malhas de livedo, interceptando uma lesão ulcerada, que mostrou necrose epidérmica, derme edemaciada e acentuado infiltrado celular perivascular constituído predominantemente por polimorfonucleares, edema endotelial, e infiltração hemorrágica de derme com eritrócitos dissociando o tecido conjuntivo (Figs. 3 a 5). A imunofluorescência directa detectou IgG fracamente positiva na parede dos vasos dérmicos. O exame microbiológico do tecido cutâneo foi estéril.

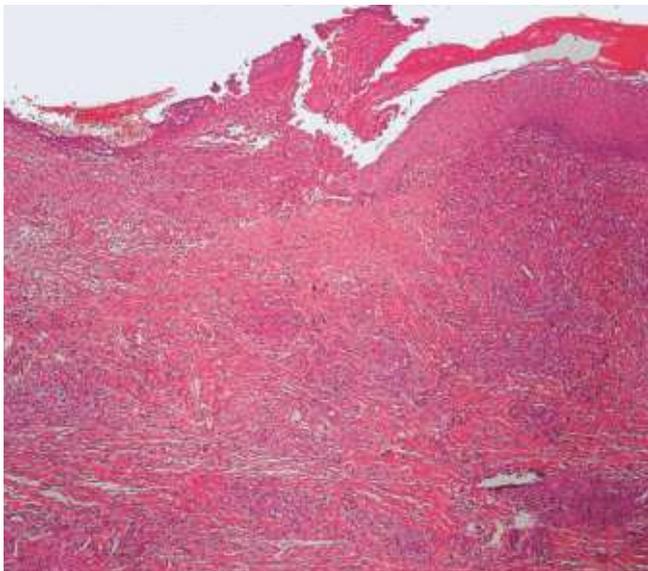


Fig. 3 - Necrose da epiderme, derme edemaciada e com marcada infiltração celular (H&E, 4x).

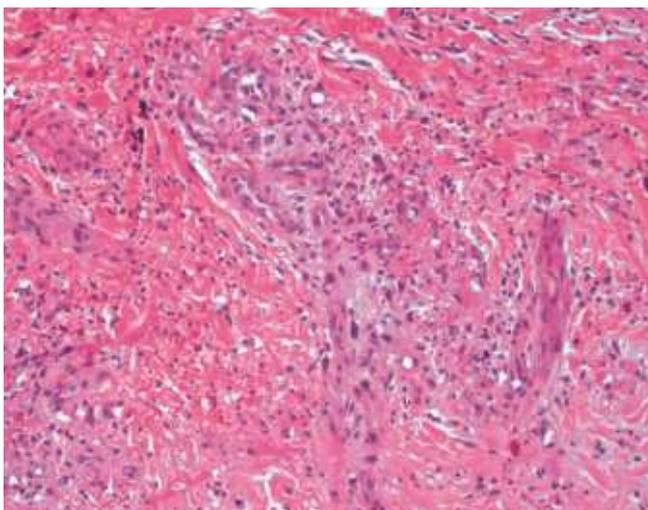


Fig. 4 - Infiltrado celular perivascular, edema endotelial e infiltração hemorrágica da derme (H&E, 10x).

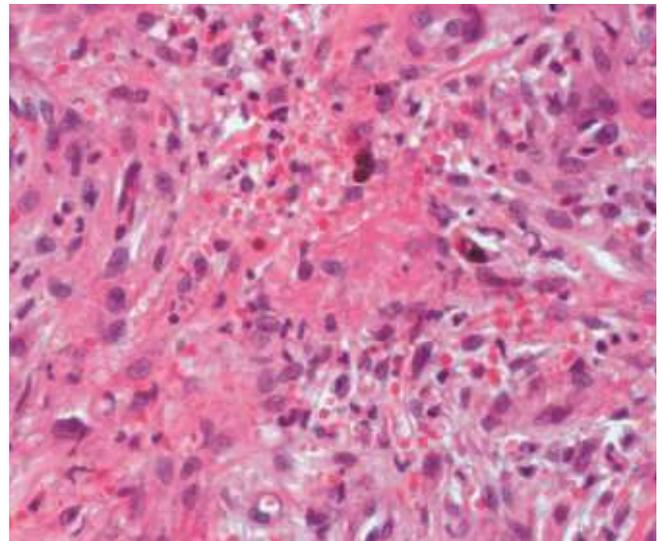


Fig. 5 - Pormenor da infiltração hemorrágica da derme (H&E, 20x).

A clínica, associada aos dados analíticos, permitiu concluir a presença de uma crioglobulinemia tipo II com gamapatia oligoclonal.

A avaliação subsequente demonstrou negatividade para doenças infecciosas (nomeadamente por vírus da hepatite B ou C, vírus da imunodeficiência humana, vírus herpes, citomegalovírus, micoplasma, leptospira, *treponema pallidum*, *borrelia*). O cálcio sérico e o marcador tumoral beta2-microglobulina estavam dentro dos parâmetros normais. A tomografia axial computadorizada tóraco-abdomino-pélvica não revelou adenomegalias ou atingimento visceral. Foi ainda efectuado o estudo da medula óssea (MO). No medulograma observou-se ligeira hipocelularidade, sem displasia das séries mielóide ou eritróide e com plasmócitos representando 2,7% das células. A imunofenotipagem do aspirado da MO mostrou um aumento de linfócitos T gama/delta (32% dos linfócitos T), uma inversão da razão CD4/CD8 (0,35) e uma razão Kappa/Lambda diminuída (1,1), mas sem individualização de linfócitos monoclonais e plasmócitos com fenótipo normal. O tratamento consistiu em repouso e evicção da exposição ao frio, associado ao tratamento tópico das úlceras com pensos de hidrogel (Aquacell®) e manutenção do ácido acetilsalicílico. Com estas medidas, observou-se uma melhoria clínica significativa traduzida pela cicatrização da maioria das úlceras cutâneas e diminuição das queixas álgicas (Fig. 6). O doente mantém-se em vigilância.

Caso Clínico



Fig. 6 - Aspecto das lesões 8 meses após o diagnóstico.

DISCUSSÃO

A ulceração crónica dos membros inferiores é uma patologia frequente, com uma prevalência de 3 a 5% na população com idade superior a 65 anos¹. Na abordagem destes pacientes é importante o conhecimento detalhado do quadro clínico, tendo em conta as múltiplas possibilidades diagnósticas. No Quadro I, enumeram-se de forma resumida algumas das causas de ulceração dos membros inferiores. Múltiplas úlceras de bordos irregulares, necróticas, associadas a púrpura palpável e livedo reticular sugerem a presença de vasculite e a variação sazonal, como observado no caso descrito, deve levantar a suspeita de crioglobulinemia.

A crioglobulinemia é uma doença rara, cuja heterogeneidade geográfica se relaciona com as etiologias subjacentes, observando-se uma maior prevalência no sul da Europa^{2,3}.

O início ou agravamento dos sintomas após exposição

ao frio é uma característica da doença. Os surtos têm carácter sazonal, sendo mais frequentes na Primavera e no Outono devido às oscilações rápidas da temperatura.

A precipitação de proteínas séricas induzida pelo frio foi descrita pela primeira vez em 1933 por *Wintrobe* e *Buell*⁴, mas foi em 1974 que *Brouet et al*⁵ estabeleceram a classificação da crioglobulinemia em três tipos, conforme o tipo de imunoglobulinas presentes: tipo I (crioglobulinemia monoclonal), composta por uma imunoglobulina monoclonal; tipos II e III (crioglobulinemias mistas) compostas por IgG policlonal e IgM mono ou policlonal, respectivamente, em que a IgM é um auto-anticorpo com actividade de factor reumatóide. Alguns autores descreveram a existência de crioglobulinas que não correspondem a nenhuma destas categorias e propuseram a existência de um novo tipo: a variante tipo II-III, constituída por IgG policlonal e por IgM oligoclonal e que poderá representar um estado de transição do tipo III para o tipo II^{4,6}. Por vezes, as crioglobulinas podem ser encontradas em pequenas quantidades em indivíduos saudáveis, representando uma resposta fisiológica do sistema imune⁷. O mecanismo de formação do crioprecipitado ainda não está totalmente esclarecido.

A crioglobulinemia tipo I, correspondendo a cerca de 15% dos casos, está frequentemente associada a doenças linfoproliferativas, principalmente a mieloma múltiplo ou a macroglobulinemia de Waldenstrom, e frequentemente é assintomática⁸. O fenómeno isquémico resultante da obstrução dos vasos por depósitos amorfos de proteínas e trombos hialinos é o responsável pela sintomatologia, caracterizada por acrocianose, fenómeno de Raynaud, gangrena e ulceração. As suas principais repercussões sistémicas são a lesão da retina e a trombose arterial⁹.

Nos tipos II (50 a 60% dos casos) e III (30 a 40% dos casos) ocorre uma vasculite sistémica por inflamação das paredes dos vasos sanguíneos que resulta da deposição de complexos imunes IgM-IgG e consequente activação do complemento. Histologicamente é comum a ocorrência de alterações correspondentes a vasculite leucocitoclásica¹⁰. Estes tipos associam-se a doenças infecciosas (principalmente por vírus da hepatite C), doenças imunológicas e neoplásicas¹⁰. A sua manifestação clínica é polimórfica o que pode retardar o diagnóstico. O Grupo Italiano de Estudo da Crioglobulinemia propôs critérios para o diagnóstico da crioglobulinemia mista (Quadro II)^{9,11}, numa tentativa de uniformizar e facilitar o diagnóstico. Clinicamente as principais características constituem uma tríade (púrpura, fadiga e artralguas), e o envolvimento de um ou mais órgãos manifestado por hepatite crónica, glomerulonefrite membranoproliferativa, neuropatia periférica, ulceração cutânea e vasculite difusa.

Quadro I

CAUSAS DE ULCERAÇÃO DOS MEMBROS INFERIORES

Diagnóstico Histológico

- Insuficiência venosa
- Doença arterial periférica
- Doenças neuropáticas
- Lesão física ou química
- Distúrbios microcirculatórios
- Infecção
- Vasculite
- Doenças hematológicas
- Doenças metabólicas
- Tumores ulcerativos
- Reacções a fármacos

Quadro II

CRITÉRIOS PROPOSTOS PARA A CLASSIFICAÇÃO DOS DOENTES COM CRIOGLOBULINEMIA MISTA ^{9,11}		
CRITÉRIOS	MAJOR	MINOR
<i>Clínicos</i>	Púrpura	Hepatite crónica Glomerulonefrite membranoproliferativa Neuropatia periférica Úlceras cutâneas
<i>Serológicos</i>	Crioglobulinas mistas C4 baixo	Factor reumatóide positivo VHC + VHB +
<i>Patológicos</i>	Vasculite leucocitoclásica	Infiltrados clonais de células B (fígado e/ou medula óssea)

VHC + ou VHB + : presença de marcadores de infecção pelo vírus da hepatite C ou da hepatite B (anti-VHC ± RNA VHC; DNA VHB ou antigénio de superfície VHB)

Síndrome de crioglobulinemia mista "definitivo"

- Crioglobulinas mistas séricas (± C4 baixo) + púrpura + vasculite leucocitoclásica
- Crioglobulinas mistas séricas (± C4 baixo) + 2 critérios clínicos *minor* + 2 critérios serológicos / patológicos *minor*

Síndrome de crioglobulinemia mista "incompleto"

- Crioglobulinas mistas ou C4 baixo + 1 critério clínico *minor* + 1 critério serológico ± patológico *minor*
- Púrpura e/ou vasculite leucocitoclásica + 1 critério clínico *minor* + 1 critério serológico ± patológico *minor*
- 2 critérios clínicos *minor* + 2 critérios serológico ± patológicos *minor*

Crioglobulinemia mista "essencial" ou "secundária"

Ausência ou presença de doenças subjacentes (infecciosas, imunológicas ou neoplásicas) na altura do diagnóstico

A púrpura ortostática palpável é a principal manifestação clínica (90% dos casos) e em 10% dos casos resulta em ulceração cutânea⁹.

As características clínicas e histológicas da crioglobulinemia mista permitem classificá-la como uma vasculite sistémica, incluída no subgrupo da vasculite dos pequenos vasos, o qual abrange outras doenças como a vasculite leucocitoclásica e a púrpura de Henoch-Schonlein^{12,13}. Está descrito que factores como a idade avançada, sexo masculino e a presença de envolvimento renal (proteinúria, creatinina sérica aumentada, insuficiência renal progressiva e glomerulonefrite membranoproliferativa) são responsáveis pela diminuição da sobrevida¹¹. Por outro lado, o valor sérico das crioglobulinas não se correlaciona com a gravidade ou com o prognóstico da doença¹⁴. Foi, no entanto, observado que a diminuição súbita das crioglobulinas, por vezes associada a valores de complemento C4 anormalmente altos, poderá ser a primeira manifestação de uma neoplasia de células B, uma complicação que pode ocorrer até anos após o diagnóstico^{15,16}. O

prognóstico é dependente da presença de doenças subjacentes, as quais são obrigatoriamente investigadas no decorrer da avaliação de uma crioglobulinemia.

A ocorrência simultânea da crioglobulinemia com outras doenças permitiu ainda sugerir que o mesmo antigénio, por estimulação crónica do sistema imune, poderá desencadear diferentes patologias, e que haverá um *continuum* entre as doenças auto-imunes, a crioglobulinemia mista e as neoplasias de células B^{5,17}.

O tratamento da crioglobulinemia tem como objectivo limitar a crioprecipitação e os resultantes efeitos inflamatórios, sendo essencial o tratamento da doença subjacente e evitar a exposição ao frio. O tratamento deve ser adaptado ao doente de acordo com a intensidade da sintomatologia. Perante uma crioglobulinemia assintomática não será necessário instituir terapêutica. Os anti-inflamatórios não esteróides podem ser úteis para o tratamento dos sintomas articulares e cutâneos, mas devem ser usados com precaução devido à possibilidade de toxicidade renal. Os corticosteróides em dose baixa, pelas suas propriedades anti-inflamatórias e

Caso Clínico

imunossupressoras são utilizados para o tratamento na presença de púrpura, artralguas ou neuropatia periférica. Manifestações mais graves, como nefropatia, neuropatia sensorio-motora, ulcerações cutâneas graves ou vasculite difusa requerem tratamento com doses altas de corticosteróides associado a outro imunossupressor como a ciclofosfamida¹⁸, podendo ainda ser necessária a realização de plasmaférese^{14,19}. Mais recentemente, tem vindo a ser descrito o uso de rituximab, um anticorpo monoclonal anti-CD20, com bons resultados no tratamento da crioglobulinemia, principalmente quando esta se associa a doenças linfoproliferativas^{20,21}.

No caso descrito, detectou-se a presença sérica de crioglobulinas de tipo misto, associadas a uma gamapatia oligoclonal de significado indeterminado. A investigação conduzida não identificou a etiologia da crioglobulinemia mista, pelo que esta pode ser designada de essencial. De realçar que se trata de um doente com história de vitiligo, e dada a frequente associação da crioglobulinemia com doenças auto-imunes, não é incongruente considerar a possível existência de mecanismos desencadeantes de ambas as doenças. No caso descrito, dada a boa resposta às medidas gerais, nomeadamente à evicção dos factores desencadeantes dos surtos, não foi instituída terapêutica adicional. O comportamento da crioglobulinemia como uma doença lentamente progressiva, bem como a presença de uma gamapatia oligoclonal, obrigam à vigilância do doente.

BIBLIOGRAFIA

1. Mekkes JR, Loots MAM, Van Der Wal AC, Bos JD: Causes, investigation and treatment of leg ulceration. *Br J Dermatol* 148: 388-401 (2003).
2. Trejo O, Ramos-Casals M, Garcia-Carrasco M et al.: Cryoglobulinemia: study of etiologic factors and clinical and immunological features in 443 patients from a single center. *Medicine* 80: 252-62 (2001).
3. Abel G, Zhang QX, Agnello V: Hepatitis C virus infection in type II mixed cryoglobulinemia. *Arthritis Rheum* 36: 1341-9 (1993).
4. Ramos-Casals M, Trejo O, Garcia-Carrasco M, Cervera R e Font J: Mixed cryoglobulinemia: new concepts. *Lupus* 9: 83-91 (2000).
5. Ferri C, La Civita L, Longombardo G, Zignego AL, Pasero G: Mixed cryoglobulinemia: a cross-road between autoimmune and lymphoproliferative disorders. *Lupus* 7: 275-9 (1998).
6. Tissot JD, Schifferli JA, Hochstrasser DF, et al.: Two-dimensional polyacrylamide gel electrophoresis analysis of cryoglobulins and identification of an IgM-associated peptide. *J Immunol Methods* 173: 63-75 (1994).
7. Grey HM, Kohler PF: Cryoimmunoglobulins. *Sem Hematol* 10: 87-112 (1973).
8. Daoud MS, Lust JA, Kyle RA, Pittelkow MR: Monoclonal gammopathies and associated skin disorders. *J Am Acad Dermatol* 40(4): 507-35 (1999).
9. Morra E: Cryoglobulinemia. *Hematology* 368-72 (2005).
10. Gorevic PD, Kassab HJ, Levo Y, et al.: Mixed cryoglobulinemia: clinical aspects and long-term follow-up of 40 patients. *Am J Med* 69: 287-308 (1980).
11. Ferri C, Sebastiani M, Guggioli D, et al.: Mixed cryoglobulinemia: demographic, clinical, and serologic features and survival in 231 patients. *Semin Arthritis Rheum* 33: 355-74 (2004).
12. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, et al.: Nomenclature of systemic vasculitides: proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 37: 187-92 (1994).
13. Lotti T, Ghersetich I, Comacchi C, Jorizzo JL: Cutaneous small-vessel vasculitis. *J Am Acad Dermatol* 39(5): 667-87 (1998).
14. Ferri C, Zignego AL, Pileri SA: Cryoglobulins. *J Clin Pathol* 55: 4-13 (2002).
15. Vitali C, Ferri C, Nasti P, et al.: Hypercomplementaemia as a marker of the evolution from benign to malignant B-cell proliferation in patients with type II mixed cryoglobulinemia. *Br J Rheumatol* 33: 791-2 (1994).
16. Ferri C, Monti M, La Civita L, et al.: Hepatitis C virus infection in non-Hodgkin's B-cell lymphoma complicating mixed cryoglobulinemia. *Eur J Clin Invest* 24: 781-4 (1994).
17. Ferri C, Zignego AL: Relation between infection and autoimmunity in mixed cryoglobulinemia. *Curr Opin Rheumatol* 12: 53-60 (2000).
18. Lamprecht P, Gause A, Gross WL: Cryoglobulinemic vasculitis. *Arthritis Rheum* 42: 2507-16 (1999).
19. Gertz MA: Cold agglutinin disease and cryoglobulinemia. *Clinical Lymphoma* 5: 290-3 (2005).
20. Zaja F, De Vita S, Mazzaro C, et al.: Efficacy and safety of rituximab in type II mixed cryoglobulinemia. *Blood* 101(10): 3827-34 (2003).
21. Sansonno D, Valli De Re, Lauletta G et al.: Monoclonal antibody treatment of mixed cryoglobulinemia resistant to interferon alpha with an anti-CD20. *Blood* 101(10): 3818-26 (2003).

MOLUSCOS CONTAGIOSOS EXUBERANTES EM SÍNDROME DE RECONSTITUIÇÃO IMUNOLÓGICA

Bárbara Pereira¹, Cândida Fernandes², Ermelinda Nachiambo², M^a Carmo Catarino³, Ana Rodrigues², Jorge Cardoso²

¹Serviço de Dermatologia, Hospital Central do Funchal (Directora: A. Faria); ²Serviço de Dermatologia, Hospital de Curry Cabral (Director: J. Cardoso); Serviço de Doenças Infecto-Contagiosas, Hospital de Curry Cabral (Director: F. Maltez)

RESUMO – O Síndrome de Reconstituição Imunológica (SRI) é uma entidade descrita recentemente na qual doentes seropositivos para o VIH com imunodepressão grave e após iniciarem Terapêutica Antiretroviral (TAR), desenvolvem reacções inflamatórias associadas a diferentes agentes patogénicos.

Foram já reportados casos de SRI associados a vários agentes infecciosos como *M. Avium Complex*, *Mycobacterium Tuberculosis* e *Pneumocystis jirovecci*. As manifestações cutâneas no SRI são comuns tendo já sido descritos casos de Herpes Zoster, Doença de Hansen, Sarcoma de Kaposi, Sarcoidose e Granulomas de corpo estranho.

Descreve-se o caso de um doente com numerosos e exuberantes Moluscos Contagiosos na face, pescoço e área genital que surgiram pouco tempo após o início da TAR coincidindo com o aumento na contagem de CD4 e diminuição da carga viral. Com a progressão da reconstituição imunológica as lesões resolveram espontaneamente.

Presume-se que os Moluscos Contagiosos sejam lesões comuns no contexto do SRI mas pouco reportadas. Apresentamos este caso pela sua exuberância clínica e relação bem documentada com a reconstituição imunológica chamando, portanto, a atenção para esta manifestação do SRI.

PALAVRAS-CHAVE - Síndrome de reconstituição imunológica; Molusco contagioso; HIV.

EXUBERANT MOLLUSCUM CONTAGIOSUM AS A MANIFESTATION OF THE IMMUNE RECONSTITUTION INFLAMMATORY SYNDROME

ABSTRACT – Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome (IRIS) is a recently described entity in which severely immunodepressed HIV patients, after being started on Highly Active antiretroviral Therapy (HAART), develop inflammatory reactions to several pathogens.

Many infectious agents have been reported in association with IRIS including *M. Avium Complex*, *Mycobacterium Tuberculosis* and *Pneumocystis jirovecci*. Skin manifestations are also very common and cases of Herpes Zoster, Hansen disease, Kaposi's Sarcoma, Sarcoidosis and Foreign body granulomas have been described.

We present a patient who developed extensive and countless *Mollusum Contagiosum* lesions on his neck, face and genitals, shortly after being started on HAART which induced an increase in his CD4 cell count and decrease in viral load. With the progression of immunoreconstitution, the lesions healed spontaneously.

Mollusum Contagiosum lesions are presumably commonly associated with IRIS but underreported. We point out this case for its exuberant clinical picture and well-documented relation to immunoreconstitution thus drawing attention to this IRIS manifestation.

KEY-WORDS – Immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS); *Mollusum contagiosum*; HIV.

Correspondência:

Dr.^a Bárbara Pereira

Hospital de Curry Cabral

Rua da Beneficência, n^o 8

1050-166 Lisboa

Tel.: 217 924 274

Fax: 217 924 274

Email: barbararosa@hotmail.com

Caso Clínico

INTRODUÇÃO

A introdução e uso generalizado da Terapêutica Antiretroviral de Alta Intensidade (TAR) nos doentes seropositivos para o VIH conduziu a modificações significativas no espectro das manifestações cutâneas observadas nestes doentes. Houve, sem dúvida, uma diminuição da maioria das infecções oportunistas e neoplasias anteriormente muito comuns nestes doentes como candidíase oral, micoses e micobacterioses oportunistas, Sarcoma de Kaposi e Linfomas¹. Por outro lado, novas entidades surgiram como o Síndrome de Reconstituição Imunológica (SRI).

Este Síndrome manifesta-se após o início da TAR durante a fase inicial de Reconstituição Imunológica na qual a contagem de linfócitos CD4+ aumenta e diminui a carga viral. Esta estimulação do sistema imunológico pode levar ao aparecimento de reacções inflamatórias associadas sobretudo a infecções pré-existentes quer tenham sido previamente diagnosticadas e tratadas quer tenham sido subclínicas. Em termos clínicos, verifica-se um agravamento paradoxal apesar de haver melhoria dos marcadores de infecção.

O Síndrome de Reconstituição Imunológica foi reportado pela primeira vez como uma “vitrite de recuperação imunológica” em doentes com retinite a CMV prévia². Desde essa altura, vários outros agentes infecciosos foram reportados em associação com o SRI como *M. Avium Intracelular*, *Mycobacterium Tuberculosis*, *Criptococcus sps* e *Pneumocystis jirovecii*³. Doenças não infecciosas foram também reportadas neste contexto como sarcoidose e outras doenças granulomatosas.

CASO CLÍNICO

Observámos, em Janeiro de 2004, um doente do sexo masculino, de 65 anos de idade que recorreu à consulta por múltiplos Moluscos Contagiosos (MC) na região genital. Na altura, o doente recusou efectuar qualquer avaliação analítica. O doente foi submetido a duas sessões de crioterapia após as quais abandonou a consulta.

Em Dezembro de 2004, o doente foi internado no Serviço de Doenças Infecciosas do nosso Hospital por um quadro de Tuberculose Miliar tendo iniciado terapêutica antibacilar. Foi, concomitantemente, efectuado o diagnóstico de Infecção pelo VIH 1. A contagem de CD4 era, então, de 51 células/mm³.

Em Janeiro de 2005, o doente foi reinternado no

Serviço de Doenças Infecciosas por um quadro de agitação, desorientação, disartria e ataxia. A avaliação diagnóstica revelou uma Toxoplasmose Cerebral tendo o doente iniciado terapêutica específica. Simultaneamente, iniciou TAR com lamivudina, zidovudina e nevirapina. A contagem de CD4 tinha baixado para 34 células/mm³ e a carga viral era de 53385 cópias/ml (bDNA). Na altura, o doente não tinha quaisquer lesões cutâneas.

Em Abril de 2005, o doente voltou à consulta de Dermatologia por múltiplas lesões cutâneas que tinham surgido de forma súbita cerca de duas semanas antes (dois meses após início de TAR). Observámos, então, numerosos Moluscos Contagiosos na região cervical (Fig. 1), pálpebra direita (Fig. 2), região púbica, pênis e escroto (Fig. 3).



Fig. 1 - Moluscos Contagiosos exuberantes e numerosos na região cervical.



Fig. 2 - Molusco Contagioso na pálpebra direita e base do nariz.



Fig. 3 - Vários Moluscos Contagiosos no pênis e escroto.

O doente tinha um bom estado geral e tinha tido boa evolução clínica das duas infecções oportunistas prévias. Os marcadores de infecção VIH tinham sofrido melhoria com aumento dos CD4 para 188 células/mm³ e descida da carga viral para 78 cópias/ml. Efectuou-se crioterapia com azoto líquido apenas nas lesões de maiores dimensões (Fig. 4).

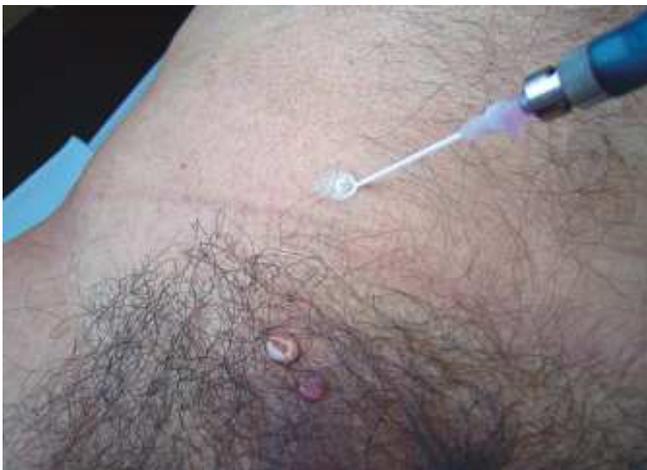


Fig. 4 - Foi efectuada crioterapia com azoto líquido nas lesões de maiores dimensões.

No *follow-up* do doente, foi possível observar, em Julho de 2005 uma melhoria significativa com resolução espontânea da maioria das lesões (Fig. 5). Os marcadores de infecção continuavam a melhorar com subida dos CD4 para 225 células/mm³ e carga viral suprimida.



Fig. 5 - Resolução espontânea da maioria das lesões três meses depois.

O Gráfico 1 sumariza a evolução dos marcadores de evolução ao longo do tempo correlacionado-a com as manifestações clínicas observadas.

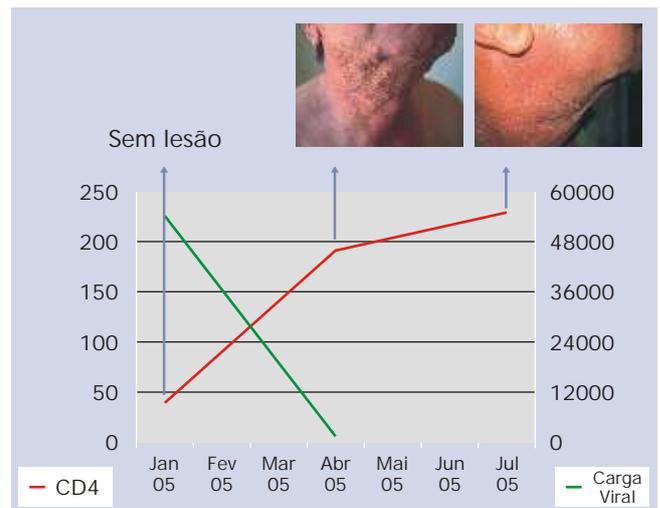


Gráfico 1 - Evolução dos marcadores de infecção e correlação com a clínica.

DISCUSSÃO

O Síndrome de Reconstituição Imunológica (SRI) afecta sobretudo doentes com níveis reduzidos de CD4 na altura do início da TAR, na maioria das vezes inferiores a 50 células/mm³, e que sofrem aumentos significativos da contagem de CD4 em paralelo com redução marcada da carga viral⁴ como foi o caso do nosso doente.

Caso Clínico

O SRI ocorre quando, após o início da TAR, o Sistema Imunitário recupera a actividade antimicrobiana específica e adopta um estado pró-inflamatório. A TAR leva, em fases precoces, ao aumento de células T-CD4 de memória (CD45+), seguido 4 a 6 semanas mais tarde, por um aumento de células T "naive" (CD45RA+, CD62L+) com evidência de melhoria da resposta antimicrobiana. Por outro lado, a TAR altera o equilíbrio entre as respostas TH1 e TH2, levando ao aumento de citocinas pró-inflamatórias potentes (IL2, IFN- γ)⁵.

O intervalo entre o início da TAR e o desenvolvimento do SRI é altamente variável, desde uma semana até mais de um ano mas, na maioria dos casos, ocorre nos primeiros dois meses⁴. Outros factores de risco associados ao desenvolvimento de SRI incluem: sexo masculino, curto intervalo de tempo entre uma infecção oportunista e o início de TAR e não ter feito TAR previamente⁴.

A maioria dos casos de SRI são autolimitados e necessitam apenas de terapêutica sintomática embora em casos graves possam ser utilizados AINEs e corticosteróides. Apenas nos casos em que o SRI pode levar a sequelas irreversíveis, como são o envolvimento neurológico ou insuficiência hepática, se deve considerar a interrupção da TAR⁶.

Várias manifestações cutâneas foram reportadas em associação com SRI como casos graves de Herpes Zoster e Herpes Simplex, Infecção a *M. Avium Intracelular*, Doença de Hansen, Sarcoma de Kaposi, Síndrome de Reiter, Sarcoidose^{3, 7}, Granulomas de corpo estranho, Acne vulgar e Desidrose, entre outros.

Os Moluscos Contagiosos (MC) são muito comuns em doentes seropositivos para o VIH⁶. Existem inclusivamente casos reportados de MC previamente recalcitrantes que tiveram resolução após o início de TAR^{8,9}.

Contudo, a referência na literatura a MC no contexto de SRI é escassa. A maioria dos casos referidos estão integrados em séries clínicas de doentes com SRI⁷ e encontramos também um caso de MC referido como achado clínico adicional em doente reportado por reacção granulomatosa a medicamento tribal¹⁰. Os autores são de opinião que os MC no contexto de SRI serão muito mais comuns mas pouco reportados.

Apresentamos este caso clínico pelo seu quadro exuberante e relação muito bem documentada entre o aparecimento das lesões cutâneas e a reconstituição imunológica. Outro aspecto importante a salientar, é o desaparecimento espontâneo da maioria das lesões com a continuação da reconstituição imunológica como acontece na maioria dos casos das manifestações de SRI.

O conhecimento das manifestações cutâneas asso-

ciadas ao SRI apresenta-se como um novo desafio aos Dermatologistas sobretudo para aqueles que tratam frequentemente doentes seropositivos; o reconhecimento desta nova entidade será importante para um diagnóstico correcto e assim evitar intervenções desnecessárias.

BIBLIOGRAFIA

1. Chen T, Cockerel C: Cutaneous manifestations of HIV infection and HIV-related disorders. In Bologna J, Jorizzo J, Rapinni R, editors. *Dermatology*, Mosby, 2003, pp.1199-1215.
2. Karavellas M, Lowder C, Macdonald C, Avila C, Freeman W: Immune recovery vitritis with inactive cytomegalovirus retinitis: a new syndrome. *Arch Ophthalmol* (2): 169-75 (1998).
3. Hirsch H, Kaufmann G, Sendi P, Battegay M: Immune reconstitution in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis* 38: 1159-66 (2004).
4. Shelburne S, Visnergwala F, Darcourt J, Graviss E, Giordano T, White Jr A, Hamill R: Incidence and risk factors for immune reconstitution inflammatory syndrome during highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 19: 399-406 (2005).
5. Shelburne III S, Hamill R: The Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome. *AIDS Rev* 5: 67-9 (2003).
6. Goebel F: Immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) - Another new disease entity following treatment initiation of HIV infection. *Infection* 33:43-5 (2005).
7. French MA, Lenzo N, John M, Mallal S, McKinnon E, James I, Price P et al.: Immune restoration disease after treatment of immunodeficient HIV-infected patients with highly active antiretroviral therapy. *HIV Medicine* 1: 107-15 (2000).
8. Schulz D, Sarra G, Koerner U, Garweg J: Evolution of HIV 1-related conjunctival molluscum contagiosum under HAART: report of a bilaterally manifesting case and literature review. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 242 (11): 951-5 (2004).
9. Calista D, Boschini A, Landi G: Resolution of disseminated molluscum contagiosum with Highly Active Anti-retroviral therapy (HAART) in patients with AIDS. *Eur J Dermatol* 9(3): 211-3 (1999).
10. Farrant P, Higgins E: A granulomatous response to tribal medicine as a feature of the immune reconstitution syndrome. *Clin Exp Dermatol* 29: 366-8 (2004).

ESCROFULOGOMA EM DOENTE COM LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

António Luís Santos^{1,2}, Marta A. Pereira¹, Sofia Magina^{1,2}, Teresa Falcão³, Filomena Azevedo¹

¹Serviço de Dermatologia e Venereologia, ²Faculdade de Medicina,

³Serviço de Microbiologia do Departamento de Patologia Clínica, Hospital São João do Porto

RESUMO – A tuberculose cutânea é rara nos países desenvolvidos. Contudo, nos doentes imunossuprimidos constitui um diagnóstico diferencial importante e pode complicar o prognóstico da patologia de base. Observámos uma doente de 48 anos com síndrome febril prolongado e duas lesões ulceradas, dolorosas, uma na região inguinal esquerda com 3 meses de evolução, 7cm de diâmetro, bordo violáceo e exposição do plano muscular e outra com duração de 2 meses, no polegar direito. Registava-se um diagnóstico de lúpus eritematoso sistémico com 14 anos de evolução em tratamento com prednisolona, hidroxicloroquina e azatioprina. Foram colhidas amostras do exsudado e de tecido para microbiologia, biologia molecular e para histologia que mostrou, essencialmente na derme e hipoderme, denso processo inflamatório com áreas de necrose. Entretanto, a doente iniciou insuficiência respiratória aguda e foi admitida na Unidade de Cuidados Intensivos. Na telerradiografia e T.A.C. torácicos verificou-se de um infiltrado intersticial difuso e áreas nodulares de consolidação predominantemente localizadas nos lobos superiores. Nessa altura, no exame micobacteriológico directo das amostras referidas, observaram-se numerosos bacilos álcool-ácido resistentes, verificando-se uma pesquisa de ADN de *Mycobacterium tuberculosis* por PCR também positiva. Este resultado repetiu-se nas baciloscopias e hemoculturas, então realizadas, sendo posteriormente confirmado por cultura. Foi instituído tratamento específico sem resposta clínica e com evolução para coagulação intravascular disseminada e subsequente falecimento. A escrofulogoma é uma forma multibacilar rara de tuberculose cutânea, originada por disseminação hematogénica, surgindo habitualmente no doente imunocomprometido.

PALAVRAS-CHAVE - Escrofulogoma; Lúpus eritematoso sistémico.

TUBERCULOUS GUMMA IN A PATIENT WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

ABSTRACT – Cutaneous tuberculosis is rare in developed countries. However, it is an important differential diagnosis in immunocompromised patients and it can complicate the underlying disease prognosis. A 48-years-old female patient had a febrile syndrome and two painful ulcerated lesions, one on the left inguinal region with 3 months duration, 7 cm of diameter, with a violaceous border and muscle involvement and the other on the right thumb with 2 months evolution. She was diagnosed with systemic lupus erythematosus 14 years before and was treated with prednisolone, hydroxychloroquine and azathioprine. Tissue and exudate samples were collected for microbiology, molecular analysis and histology. The later, of the border of the inguinal ulcer, showed a dense inflammatory infiltrate in the dermis with focal areas of necrosis. Meanwhile, the patient developed acute respiratory failure and she was admitted to the intensive care unit. The chest x-ray and CT scan showed diffuse bilateral interstitial infiltrate with consolidation areas on the superior pulmonary lobes. By then, in the Ziehl-Neelson stain of the collected samples, multiple bacilli were observed and a positive PCR for *Mycobacterium tuberculosis* was obtained. This result was also found in blood and bronchial secretions and

Caso Clínico

confirmed by culture. Specific treatment was initiated but no clinical response was achieved and the patient died with disseminated intravascular coagulation. Tuberculous gumma is a rare multibacillar form of cutaneous tuberculosis and occurs by hematogenic spread in immunocompromised hosts.

KEY-WORDS– Tuberculous gumma; Systemic lupus erythematosus.

Correspondência:

Dr. António Luís Ferreira dos Santos
Serviço de Dermatologia e Venereologia
Hospital São João
Alameda Prof. Hernâni Monteiro
4202-451 Porto
Tel: 225512193
FAX: 225512193

INTRODUÇÃO

A tuberculose pode afectar potencialmente todos os órgãos. No plano dermatológico as formas clínicas são numerosas, com apresentação heterogénea e menos bem conhecidas que outrora devido à sua raridade. De facto em 1995 um estudo espanhol estimou a frequência da tuberculose cutânea em 2,1% de todos os casos de tuberculose¹. Contudo, com o aumento do número de doentes com imunossupressão adquirida e/ou iatrogénica espera-se um recrudescimento desta afecção^{2,3}.

CASO CLÍNICO

Observámos uma doente de 48 anos com síndrome febril prolongado e duas lesões ulceradas, intensamente dolorosas, uma na região inguinal esquerda com 3 meses de evolução (Fig. 1), 7cm de diâmetro, bordo violáceo e exposição do plano muscular, sem adenomegalias associadas, e outra com duração de 2 meses, no polegar direito, ocupando os dois terços distais do mesmo (Fig. 2). Nos antecedentes pessoais registava-se um diagnóstico de lúpus eritematoso sistémico com 14 anos de evolução controlado com prednisolona (30mg/dia), hidroxicloroquina (400mg/dia) e azatioprina (50mg/dia). O hemograma evidenciou anemia hipocrómica normocítica com necessidade de suporte transfusional e velocidade de sedimentação aumentada. No perfil bioquímico observaram-se hiponatremia e hipoalbuminemia, assim como elevação das transaminases hepáticas, DHL e proteína C-reativa. As reacções serológicas da sífilis e os marcadores víricos foram negativos. No



Fig. 1 - Lesão ulcerada na região inguinal esquerda, de bordo violáceo, com fundo escavado e exposição do plano muscular.



Fig. 2 - Ulceração do polegar direito com exposição tendinosa.

estudo imunológico verificou-se hipocomplementemia e um título de ANA de 1/320 com padrão homogêneo e perinuclear. Aquando da observação inicial a doente encontrava-se medicada com vancomicina e piperacilina associada ao tazobactam, sem remissão da febre. Foi realizada biópsia do bordo da lesão na coxa e colheita do exsudado da ulceração do polegar para microbiologia, biologia molecular, e ainda para histologia no primeiro caso. Esta mostrou, essencialmente na derme e hipoderme, denso processo

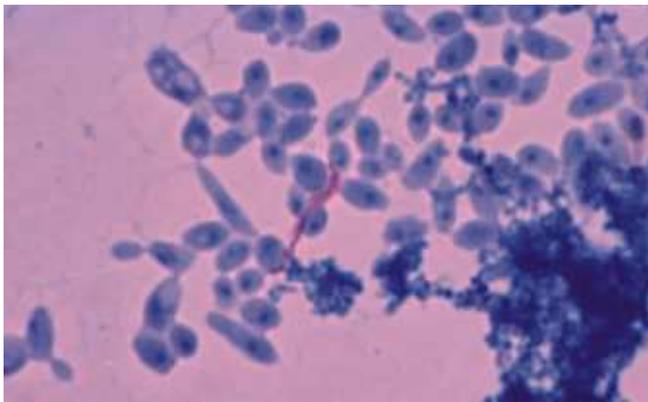


Fig. 3 - Aglomerados de bacilos presentes no exsudado da úlcera digital corados pelo Ziehl-Neelson.

inflamatório com áreas de necrose (Fig. 3). Em seguida a doente iniciou insuficiência respiratória aguda com necessidade de suporte ventilatório e admissão na Unidade de Cuidados Intensivos. Na telerradiografia e T.A.C. torácicos verificou-se um infiltrado intersticial difuso e áreas nodulares de consolidação predominantes nos lobos superiores. Entretanto, o exame micobacteriológico directo no material de biópsia e no exsudado da úlcera mostrou numerosos bacilos álcool-ácido resistentes (Fig. 4), sendo a pesquisa de ADN do *Mycobacterium tuberculosis* por PCR positiva. Este resultado repetiu-se nas baciloscopias, então realizadas, sendo posteriormente confirmado por cultura. Foi instituído tratamento com isoniazida, rifampicina, pirazinamida e etambutol sem resposta clínica e com agravamento multiorgânico progressivo. Apesar da introdução posterior de linesolide, estreptomina e ciprofloxacina, a deterioração manteve-se e a doente entrou em coagulação intravascular disseminada e subsequente falecimento. Posteriormente, verificou-se crescimento de *M. tuberculosis* nas culturas realizadas, sendo este sensível aos vários tuberculostáticos utilizados.

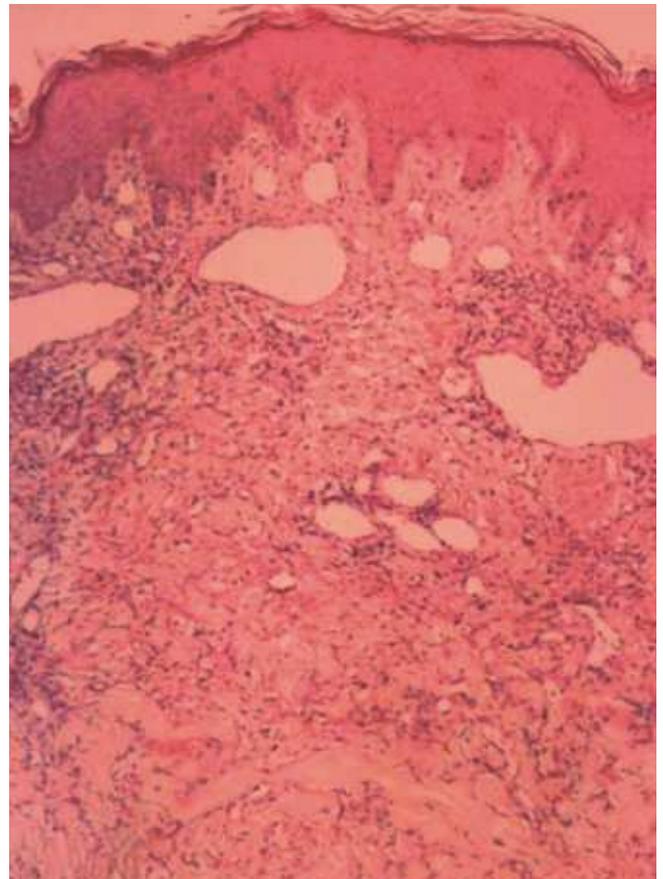


Fig. 4 - Observa-se, na biópsia do bordo da úlcera inguinal, infiltrado inflamatório com focos de necrose atingindo a derme reticular e a hipoderme.

DISCUSSÃO

A classificação das infecções cutâneas pelo *M. tuberculosis* subdivide-se em três categorias principais e em cada uma das quais a evolução clínica depende primariamente da via de infecção e do estado imunitário do hospedeiro. Assim, ocorrem formas por inoculação directa (tuberculose verrucosa cutis), por contiguidade das estruturas adjacentes (escrofuloderma, tuberculose orificial) ou por disseminação hematogénica (tuberculose miliar cutânea, lupus vulgar, escrofulogoma). Algumas destas formas são multibacilares (tuberculose miliar) e outras paucibacilares (escrofuloderma, lupus vulgar, tuberculose verrucosa cutis). A tuberculose orificial e a miliar ocorrem mais frequentemente no contexto de imunossupressão⁴.

Neste caso clínico a doente, imunossuprimida iatro-

Caso Clínico

genicamente, apresentou inicialmente uma escrofulogoma, ou seja, um abscesso cutâneo tuberculoso metastático, tipicamente multibacilar e de rápida evolução, com atingimento dos planos profundos, que ocorre habitualmente por disseminação hematogénica. Contudo, no que diz respeito à ulceração digital, o foco consistiu seguramente no contacto directo com a lesão inguinal. A expressão multiorgânica que se seguiu resultou fundamentalmente da demora no diagnóstico que permitiu a dispersão e fácil multiplicação bacilar.

A ocorrência de tuberculose cutânea a complicar um lúpus sistémico eritematoso tem sido esporadicamente reportada na literatura^{5,6}. No contexto das doenças reumáticas a incidência da tuberculose é superior e a proporção de formas extrapulmonares é maior. O mau prognóstico nos doentes com lúpus eritematoso sistémico e tuberculose deve-se fundamentalmente ao atraso diagnóstico e à exacerbação concomitante da doença autoimune e da infecção^{7,8}.

Face ao crescente número de imunossuprimidos, quer pela infecção VIH quer pelo uso diversificado de fármacos imunossupressores, deve-se repensar a tuberculose cutânea, não como uma patologia exclusiva dos países subdesenvolvidos, mas como um diagnóstico diferencial a ter sempre em conta nestes contextos^{6,8}.

BIBLIOGRAFIA

1. Farina MC, Cegundez MI et al.: Cutaneous tuberculosis: a clinical histopathologic and bacteriologic study. *J Am Acad Dermatol* 33: 433-40 (1995).
2. Fenniche S et al.: Tuberculose cutanée: aspects anatomo-cliniques et évolutifs (26 cas). *Ann Dermatol Venereol* 130: 1021-4 (2003).
3. Lipsker D, Grosshans E: What is lupus vulgaris in 2005? *Dermatology* 211: 189-90 (2005).
4. Tigoulet F, Fournier V, Caumes E: Formes cliniques de la tuberculose cutanée. *Bull Soc Pathol Exot* 96(5): 362-7 (2003).
5. Rovensky J et al.: Contribution to the problem of occurrence of tuberculosis in patients with systemic lupus erythematosus. *Z Rheumatol* 55: 180-7 (1996).
6. Ye S, Yang C: Lupus erythematosus and lupus vulgaris: a case report and historical remarks. *Clin Rheumatol* 11: 245-6 (2005).
7. Hernandez-Cruz B et al.: Mycobacterium tuberculosis infections in patients with systemic rheumatic diseases. A case series. *Clin Exp Rheumatol* 17: 289-96 (1999).
8. Onur ND, Duzgun N, Olmez U, Ates A: Miliary tuberculosis in a patient with systemic lupus erythematosus with abscess formation in the upper extremities. *Journal of Ankara Medical School* 25: 35-40 (2001).

Bolsas e Prémios Atribuídos

BOLSA CABRAL DE ASCENSÃO (2006)

Suporte para estágios formativos no estrangeiro membros da SPDV
(Patrocínio: SPDV)

Paulo Manuel Leal Filipe
Laboratoire de Photobiologie, INSERM
Paris, 1 a 30 de Junho de 2006

BOLSA SPDV-EADV (2006)

Suporte para apresentação de trabalhos no Congresso da EADV internos hospitalares
(Patrocínio: Saninter)

"A clinical case of lupus erythematosus" (Poster)

João Borges da Costa

15th EADV Congress

Rhodes, Grécia, 4 a 8 de Outubro de 2006

"Systemic mastocytosis presenting as hypotension and flushing in a child" (Comunicação Oral)

"Atypical presentation of scabies in lactent, report of 3 cases" (Poster)

"Primary cutaneous peripheral T-cell lymphoma, unspecified" (Poster)

"Cerebriform sebaceous nevus" (Poster)

Marta Mota Teixeira

15th EADV Congress

Rhodes, Grécia, 4 a 8 de Outubro de 2006

"Oral bexarotene in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma" (Poster)

"Porphyria cutanea tarda: A review of ten years (1996 - 2005)" (Poster)

Cristina Amaro Sordo

15th EADV Congress

Rhodes, Grécia, 4 a 8 de Outubro de 2006

"Erosive pustular dermatosis of scalp" (Poster)

"Calcinosis cutis: A rare feature of adult dermatomyositis" (Poster)

"Guttate morphea" (Poster)

"Ulerythema ophryogenes: Report of two cases" (Poster)

Inês Moreira Lobo

15th EADV Congress

Rhodes, Grécia, 4 a 8 de Outubro de 2006

Bolsas e Prémios

"Basal cell carcinoma in children and young adults" (Comunicação Oral)

"Heterotopic cutaneous ossification in a child" (Poster)

Bárbara Pereira Rosa

15th EADV Congress

Rhodes, Grécia, 4 a 8 de Outubro de 2006

"Lipomembranous panniculitis: Clinicopathologic correlation of 8 cases" (Comunicação Oral)

Carolina Gouveia

15th EADV Congress

Rhodes, Grécia, 4 a 8 de Outubro de 2006

"Eruptive xantomas. Case report" (Poster)

Carla Rodrigues Sereno

15th EADV Congress

Rhodes, Grécia, 4 a 8 de Outubro de 2006

"Granuloma faciale with unusual expression" (Poster)

Pedro Serrano

15th EADV Congress

Rhodes, Grécia, 4 a 8 de Outubro de 2006

BOLSA SÁ PENELLA (2006)

Deslocação para apresentação de trabalhos em reuniões científicas no estrangeiro membros da SPDV
(Patrocínio: SPDV / Laboratórios Pierre Fabre)

"Baker's eczema and occupational asthma" (Poster)

Sandra Paula Dutra Medeiros

8th Congress of the European Society of Contact Dermatitis

Berlim, Alemanha, 13 a 16 de Setembro de 2006

"Occupational epoxy resin allergic contact dermatitis" (Poster)

Carla Sofia dos Santos Rodrigues Antonione Sereno

8th Congress of the European Society of Contact Dermatitis

Berlim, Alemanha, 13 a 16 de Setembro de 2006

"Eyelid dermatitis: Experience in 6 years" (Poster)

Ofélia Morais Pereira

8th Congress of the European Society of Contact Dermatitis

Berlim, Alemanha, 13 a 16 de Setembro de 2006

"Contact dermatitis in children: A 10 year review" (Comunicação oral)

"Primary syphilis: A case report in a HIV man" (Comunicação oral)

Marta Filipa Lopes Pereira

15th EADV Congress

Rhodes, Grécia, 4 a 8 de Outubro de 2006

"Leukemia cutis - Case report" (Poster)

José Carlos Cardoso

15th EADV Congress

Rhodes, Grécia, 4 a 8 de Outubro de 2006

"Fixed drug eruption to cetirizine with positive lesional patch tests to the 3 piperazine derivatives" (Poster)

Mariana Cravo

15th EADV Congress

Rhodes, Grécia, 4 a 8 de Outubro de 2006

"Cutaneous granulomas after BCG vaccination as a clue to severe combined immunodeficiency" (Poster)

Sónia Coelho

15th EADV Congress

Rhodes, Grécia, 4 a 8 de Outubro de 2006

"Superficial fungal infection in chronic granulomatous disease of childhood" (Poster)

"Erythema dyschromicum perstans (ashy dermatosis)" (Poster)

Andrea Martins

15th EADV Congress

Rhodes, Grécia, 4 a 8 de Outubro de 2006

"Alternatives to auricle reconstruction, besides grafting" (Poster)

Carlos Ruiz Garcia

15th EADV Congress

Rhodes, Grécia, 4 a 8 de Outubro de 2006

"Isolated limb perfusion under hyperthermia for malignant skin and soft tissue tumours: Experience of the surgery department of IPOLFG EPE" (Comunicação oral)

"Adverse reactions to imiquimod 5% cream: Two case reports" (Poster)

"Treatment of psoriasis with etanercept: Review of 39 patients" (Poster)

"Merkel cell carcinoma: An unusual indication for isolated limb perfusion with melphalan and alfa TNF under hyperthermia" (Poster)

Pedro Ponte

15th EADV Congress

Rhodes, Grécia, 4 a 8 de Outubro de 2006

GUIDELINES & ALGORITMO PARA O TRATAMENTO DA ACNE *Portuguese Acne Advisory Board*

Com o apoio do *Laboratório Galderma*, realizou-se em Albi, França, em 18 e 19 de Fevereiro do corrente ano, uma reunião de dermatologistas para *Revisão do Consenso Internacional para o Tratamento da Acne* e para definição dos *Guidelines e Algoritmo* adoptados e propostos pelo *Portuguese Acne Advisory Board*.

Apresenta-se, em seguida, o relatório de consenso final definido por este grupo de trabalho.

I. INTRODUÇÃO

A acne é um dos motivos mais frequentes de consulta em Dermatologia, afectando cerca de 80% dos jovens. Destes, 10 a 15% tem formas consideradas graves da doença, pelas suas importantes repercussões físicas e psicológicas ou mesmo psiquiátricas. Acresce que nesta doença crónica, não há correlação entre a gravidade da doença avaliada pelo médico e a sentida efectivamente pelo doente. Mesmo nos envolvidos pelas formas mais leves da doença, as imperfeições que a mesma vai determinando são com frequência mal vividas, numa idade em que a imagem assume particular importância na afirmação e construção do indivíduo.

Sendo um dos motivos mais frequentes de consulta em Dermatologia, é todavia uma das afecções onde as prescrições terapêuticas mais variam. Tal facto prende-se com a diversidade dos tratamentos tópicos e sistémicos, a maioria deles com uma acção “apenas” suspensiva, com o carácter auto-limitado e multi-factorial da afecção e com a inerente dificuldade em fazer estudos retrospectivos ou estabelecer protocolos de estudos prospectivos. As modalidades do tratamento dependem de múltiplos factores, tais como a forma clínica, a severidade, a etiologia e a resposta a terapêuticas prévias e são moduladas também por condicionantes médicas ou socio-económicas. Existem actualmente numerosos medicamentos, tópicos e sistémicos utilizados no tratamento da acne. Sobre estes, existe um corpo crescente de informação bibliográfica,

cujo domínio se torna mais difícil de abarcar, donde a necessidade crescente de recomendações de consenso, baseadas numa discussão entre especialistas com interesse particular na área, a partir de uma análise crítica da literatura.

Com o objectivo de desenvolver recomendações de consenso para o tratamento da acne, sempre que possível baseadas em evidências, e reunindo contribuições de vários países, constitui-se um grupo, que se reuniu em Paris em Junho de 2002 num simpósio internacional sobre acne. O resultado do trabalho desenvolvido pelo grupo “*A Global Alliance to Improve Outcomes in Acne*” foi publicado em 2003 no *Journal of the American Academy of Dermatology* (vol. 49 (Suppl 1): S137). Estabeleceu-se uma classificação da gravidade da acne em quatro graus, e para cada grau foi obtido um consenso de tratamento, apresentado como um algoritmo.

Reconhecendo a necessidade de rever as conclusões do grupo internacional, adaptando-as à realidade portuguesa, um grupo de especialistas portugueses¹ reuniu-se em Maio de 2004 para chegar a um consenso sobre o tratamento da doença em Portugal. Este responde à necessidade sentida pelos médicos portugueses de definir *guidelines* de tratamento da acne. A elaboração destas linhas de orientação está de acordo com o que tem sido efectuado mundialmente, é algo com indiscutível utilidade para as autoridades de saúde e permitirá homogeneizar as estratégias terapêuticas efectuadas pelo especialista e pelo clínico geral.

¹Portuguese Acne Advisory Board: Américo Figueiredo, António Massa, António Picoto, António Pinto Soares, Armando Baptista, Artur Sousa Basto, Augusto Mayer da Silva, Clarisse Rebelo, Fernando Guerra, Francisco Menezes Brandão, Gabriela Marques Pinto, Hugo Schönenberger de Oliveira, Jorge Rozeira, Jorge Santos Cardoso, José Baptista Rodrigues, José Manuel Campos Lopes, Manuela Selores, Margarida Gonçalves, Osvaldo Correia, Rui Tavares Bello.

II. ETIOPATOGENIA

Uma noção fundamental subjacente à elaboração das *guidelines* foi a de que o conhecimento da etiopatogenia da acne deve guiar o tratamento. A acne é uma doença crónica do folículo pilo-sebáceo, sob dependência de influências hormonais e genéticas, cujos factores fisiopatológicos primários são sequencialmente a hiperplasia sebácea com hiperseborreia que se iniciam na puberdade; aparecimento dos comedões, como consequência de anomalias na diferenciação e adesão queratinocitárias a nível do infundíbulo do folículo piloso; a colonização do folículo piloso por *Propionibacterium acnes* e a inflamação/resposta imunitária. Os primeiros dois passos são obrigatórios, levando ao desenvolvimento de lesões retencionais que constituem a lesão elementar da acne, os comedões abertos (pontos negros) e fechados (pontos brancos). Estes últimos são considerados a “bomba” ao retardador da acne, pois é neles que se produzem as alterações conducentes ao desenvolvimento das lesões inflamatórias. A inflamação, todavia, não é obrigatória, o que explica os diferentes aspectos clínicos da acne, desde formas puramente retencionais, a formas inflamatórias, em que com os comedões coexistem pápulas, pústulas e nódulos. O tratamento adequado da acne deve envolver a instituição precoce de terapêuticas “dirigidas” a cada um daqueles factores e combinadas de forma a cobrir o maior número possível de factores. Os retinóides tópicos normalizam a descamação folicular e alguns podem reduzir a resposta inflamatória. Os antibióticos reduzem a colonização por microorganismos e a resposta inflamatória. O peróxido de benzoilo reduz os microorganismos e pode ter acção comedolítica. A isotretinoína oral reduz a produção sebácea, normaliza a descamação folicular, reduz indirectamente o *P. acnes* e reduz a resposta inflamatória. A terapêutica hormonal reduz a produção sebácea e normaliza a descamação folicular. Para além desta abordagem etiopatogénica, deve também ter-se em conta a existência de potenciais factores precipitantes ou agravantes da acne, como o stress ou factores iatrogénicos, cuja correcção fará parte do tratamento individualizado da acne.

III. TRATAMENTOS TÓPICOS

Os tratamentos tópicos estão indicados nas formas leves a moderadas de acne, ou como adjuvantes de terapêuticas sistémicas nas formas mais graves. Dos

diferentes anti-acneicos existentes no mercado, nenhum cobre eficazmente todos os aspectos da fisiopatologia da acne, pelo que são frequentemente usados em combinação. Os mais frequentemente prescritos incluem os retinóides tópicos, os antibióticos tópicos e o peróxido de benzoilo. Outros produtos usados são o ácido azelaico e alfa ou beta hidroxí-ácidos, como respectivamente o ácido glicólico e o ácido salicílico.

3.1. Retinóides Tópicos

O primeiro retinóide tópico foi a tretinoína, ou ácido all-trans retinóico, introduzida em 1969. Foi obtida por oxidação da vitamina A (all-trans retinol) em all-trans retinaldeído, que por subsequente oxidação origina um ácido carboxílico, o ácido all-trans retinóico. Desde então tem sido descobertas várias moléculas, por vezes estruturalmente não relacionadas mas que integram o grupo dos retinóides por partilharem a característica fundamental de se ligarem a receptores nucleares do ácido retinóico (RAR), descobertos em 1987. Estes integram a super-família dos receptores nucleares de hormonas esteróides e tiroideias, tendo vários subtipos a, b e g. Os diferentes efeitos dos vários retinóides explicam-se por diferentes perfis de afinidade face àqueles receptores.

O principal mecanismo de acção reconhecido aos retinóides consiste na normalização da descamação alterada do epitélio infundibular com consequente inibição da comedogénese. Ao inibirem a formação de novos microcomedões vão reduzir o número de comedões maduros e consequentemente, também de lesões inflamatórias. Alguns podem ainda ter propriedades anti-inflamatórias directas. Outras acções incluem a probabilidade de aumentar a penetração de outros medicamentos e de forma particularmente importante a possibilidade de o seu uso continuado manter a remissão da acne pela inibição de novas lesões retencionais.

Os produtos disponíveis em Portugal são a tretinoína em creme com diferentes concentrações (0.025%, 0.05%, e 0.1%) e em solução a 0,1%, a isotretinoína (ácido 13-cis retinóico) em gel a 0.05% e o adapaleno em creme e em gel a 0.1%. Reconhecem-se também, ainda que débeis, actividades anti-acneicas a diferentes produtos de dermocosmética que incluem na sua formulação o retinol ou o retinaldeído.

A isotretinoína e a tretinoína têm uma actividade comedolítica similar, embora com um potencial importante de efeitos adversos como irritação, intolerância solar e *secura cutânea*. Com a introdução dos retinóides ditos de “3ª geração” visou-se melhorar o perfil de

tolerância destes produtos. São eles o adapaleno, bem como novas formulações de tretinoína e metabólitos do ácido retinóico como o retinyl b-glucuronídeo e o retinoil b-glucuronídeo, estes não disponíveis em Portugal. O adapaleno é um derivado naftóico que, ainda que potencialmente irritante, particularmente no início do tratamento, apresenta um melhor perfil de tolerância. Tem uma acção comedolítica similar à da isotretinoína e à da tretinoína a 0.025 e a 0.05%. Ainda que possa ter um início de acção mais lento, às 12 semanas a redução do número de comedões num estudo, foi igual à obtida com a tretinoína a 0,1% em gel de micro-esferas (nova formulação).

Descritas de início essencialmente com o adapaleno, sabe-se hoje que os vários retinóides tópicos têm em comum propriedades anti-inflamatórias. Vários estudos *in vitro* e experiências animais *in vivo* demonstram-no, através da inibição de vários mediadores da resposta imunitária, tais como a actividade dos leucócitos, a libertação de citocinas pró-inflamatórias e de outros mediadores, e a expressão de factores de transcrição e de "toll receptors" envolvidos na modulação imunitária. Na prática clínica a eventual acção anti-inflamatória dos retinóides de primeira geração poderá no entanto não ser aparente, pelo menos em início de terapêutica e em peles mais sensíveis, pelo seu maior potencial irritativo intrínseco.

Estes mecanismos múltiplos de acção fazem com que os retinóides tópicos sejam hoje considerados produtos de primeira linha em todas as formas de acne leve a moderado, incluindo nas formas inflamatórias. Devem ser instituídos precocemente, sempre que indicado combinados com outros produtos para maximizar eficácia clínica. São ainda uma arma essencial no tratamento de manutenção/prevenção das recaídas.

Para minimizar a eventual irritação, devem ser aplicados de preferência à noite e cerca de meia hora depois de lavar a face com agente lavante suave. Doentes muito sensíveis devem ser advertidos acerca da potencial irritação e instruídos a iniciar o tratamento com aplicações em dias alternados, com passagem a diárias se boa tolerância. Devem também ser informados da possibilidade de agravamento transitório da acne, nas duas primeiras semanas de tratamento. Se ocorrer irritação, manifesta como eritema, descamação ou ardor, o tratamento deve ser interrompido até melhoria, e depois reiniciado. Devem ainda aplicar diariamente creme hidratante apropriado e tomar medidas de evicção solar. Apesar de vários estudos indicarem uma baixa ou negligenciável taxa de absorção transcutânea destes produtos, a teratogenicidade dos retinóides, como grupo, interdita o seu uso na grávida ou em lactantes.

3.2. Antimicrobianos

Uma das categorias de fármacos tradicionalmente mais usadas na acne tem sido a dos antibióticos tópicos e orais. Mais recentemente outros tópicos, como o peróxido de benzoilo e em menor grau o ácido azelaico tem vindo a assumir um papel de maior relevo, em detrimento dos antibióticos tópicos.

Os antibióticos actuam nos dois últimos passos da fisiopatologia da acne, ou seja na colonização por *Propionibacterium Acnes* e na inflamação/resposta imunitária. Cada vez mais se reconhece que para além do efeito antimicrobiano directo, diminuindo o *P. acnes*, que se julga importante na etiopatogenia da afecção, estes produtos actuam também através de propriedades anti-inflamatórias diversas. Estas incluem a diminuição da quimiotaxia dos neutrófilos, a diminuição da produção de citocinas, a redução de ácidos gordos livres no infundíbulo piloso (resultantes da acção de lipases microbianas no sebo, que poderão ter influência indirecta na comedogénese pelas suas propriedades irritantes sobre o epitélio infundibular), o aumento da produção de prostaglandinas e de superóxido dismutase e a inibição da sintetase do óxido nítrico. Com efeito, coloca-se actualmente a questão sobre qual o mecanismo predominante dos antibióticos na acne: antimicrobiano ou anti-inflamatório. A eficácia de antibióticos usados em doses abaixo da concentração inibitória mínima e em doentes colonizados por estirpes resistentes de *P. acnes* sugere que a acção anti-inflamatória é importante. Todavia, sabe-se também que a acne causada por estirpes resistentes às tetraciclina ou à eritromicina nem sempre responde tão bem àqueles antibióticos. Apesar de não haver correlação entre a densidade da colonização e a intensidade da acne, essa correlação existe com a intensidade da resposta imunitária celular e humoral ao *P. acnes*. Um tratamento antibiótico eficaz da acne resulta numa diminuição da colonização pela bactéria, pelo que se julga que esta desempenha um importante papel na doença, dependente não da sua concentração mas da inflamação que desencadeia no hospedeiro (mediada pela secreção de enzimas extra-celulares, secreção de citocinas como a IL-1, etc.).

3.2.1. Antibióticos Tópicos

Os antibióticos tradicionalmente mais prescritos são a eritromicina, que existe entre nós em creme a 2% e em solução a 4 %, e a clindamicina, disponível em solução a 1%. A sua principal indicação é a acne inflamatória ligeira, apresentando estes produtos como vantagem o

facto de, apesar de um lento início de acção, serem de um modo geral bem tolerados. Devem ser interrompidos assim que houver melhoria clínica evidente e devem ser suspensos ou substituídos se ineficazes em 6 a 8 semanas.

3.2.2. Outros Antimicrobianos Tópicos

Um antimicrobiano que tem vindo a ser usado com crescente frequência na acne, em detrimento dos antibióticos tópicos é o peróxido de benzoílo. Existe entre nós em várias formulações (líquido de limpeza, gel, creme), com concentrações de 5 e 10%. Está indicado na acne inflamatória ligeira a moderada, apresentando uma acção anti-microbiana com eficácia equivalente à dos antibióticos tópicos, possivelmente bactericida. Tem ainda uma acção comedolítica ligeira. Contrariamente aos antibióticos não está associado ao desenvolvimento de resistências bacterianas pelo que tem uma eficácia mantida. Pode haver interesse na sua associação com antibióticos tópicos, quer pela sinergia na redução de *P. acnes* (de incerta relevância clínica), quer por a associação poder ter melhor tolerância. O interesse maior reside na associação com retinóides tópicos, em acnes ligeiras a moderadas, permitindo deste modo a cobertura de todos os aspectos da etiopatogenia. Tal como estes, apresenta problemas de tolerância, podendo causar dermatites de contacto irritativas. Pode ainda causar descoloração de roupa e cabelos se não houver o cuidado de instruir os pacientes quanto à sua aplicação.

IV. TRATAMENTOS SISTÉMICOS

4.1. Antibióticos Oraís

Os antibióticos orais estão indicados nas formas moderadas a graves de acne inflamatória. Comparativamente com os tópicos são caracterizados por um início de acção mais rápido, e tal como eles são habitualmente bem tolerados, o que justifica a sua longa história de utilização na acne.

Vários antibióticos têm sido usados na acne, desde as tetraciclina e os macrólidos, mais frequentemente prescritos, a produtos de outras famílias, como a clindamicina, as quinolonas, o cotrimoxazol, o trimetoprim, ou mesmo beta-lactâmicos, estes com eficácia muito limitada. As tetraciclina são os antibióticos de primeira linha, dadas as suas vantagens combinadas em termos de eficácia, segurança e resistências microbianas. Os macrólidos, além de problemas de tolerância têm uma

eficácia cada vez mais limitada dada a frequência crescente de estirpes resistentes de *P. acnes*, pelo que o seu uso se reserva actualmente para os casos de intolerância às tetraciclina ou em que estas são contra-indicadas. Os mais utilizados são a azitromicina e eventualmente a claritromicina. Os restantes antibióticos devem sempre ser considerados produtos de terceira linha, sem indicação oficial de uso nesta patologia e com perfil desfavorável de efeitos adversos, particularmente em tratamentos prolongados e na faixa etária atingida pela acne (nomeadamente os efeitos osteoarticulares das quinolonas nos adolescentes). Coloca-se ainda de forma cada vez mais premente, o problema da emergência de resistências bacterianas, particularmente o da sua transferência à flora comensal.

As tetraciclina de primeira geração, a oxitetraciclina e o cloridrato de tetraciclina, e as de segunda geração, doxiciclina e minociclina (e a limeciclina, ainda indisponível em Portugal), apresentam perfis farmacocinéticos distintos, requerendo as primeiras administrações bdiárias, sendo a sua absorção prejudicada pelas refeições. Os inerentes problemas de adesão terapêutica podem comprometer a eficácia e facilitar a emergência de resistências bacterianas, pelo que se usam em primeira-mão as tetraciclina de segunda geração. Como grupo, as tetraciclina são contra-indicadas em menores de 8-10 anos de idade (interferência com o desenvolvimento esquelético, hipoplasia do esmalte e descoloração dentária), em grávidas e lactantes. Podem originar problemas de intolerância digestiva, sintomas de *pseudo-tumor cerebri* (mais a minociclina) e raras reacções alérgicas. Ocorrem ainda problemas específicos de medicamento, como a fotossensibilidade à doxiciclina, que limita o seu uso, particularmente em época estival. A minociclina está na origem de raros, porém potencialmente graves efeitos adversos, idiossincrásicos, em relação com reacções de hipersensibilidade (síndromas de hipersensibilidade medicamentosa, pneumonia eosinofílica, doença do soro...) ou de indução de auto-imunidade (síndromas lúpicos, hepatites, tiroidites auto-imunes...). Raramente, no decurso de tratamentos prolongados, origina problemas de hiperpigmentação cutânea, sobretudo em áreas foto-expostas, ou mesmo em outros locais (mucosa ocular, gengival, dentária,...). Apesar da sua popularidade entre nós, talvez explicada pelos receios da fotossensibilidade à doxiciclina (e pela indisponibilidade da limeciclina), a falta de provas de superior eficácia e este perfil de segurança mais precário, levam a que alguns autores considerem que a minociclina deve ser preterida em relação às outras tetraciclina de

segunda geração, considerando-a de segunda linha na acne.

As posologias usuais dos antibióticos mais usados na acne são:

- Tetraciclina: Cloridrato de Tetraciclina (500mg/ 2id), Minociclina (100 mg/ id), Doxiciclina (100 mg/ id), Limeciclina (300 mg/id);
- Macrólidos: Eritromicina (500mg/ 2id).

4.2. Resistência Antibiótica

A antibioterapia na acne tem suscitado questões importantes de saúde pública, que se prendem essencialmente com a emergência de resistências bacterianas associadas à prescrição de antibióticos numa doença tão prevalente. Acrescem as modalidades de prescrição, habitualmente em tratamentos prolongados, quer tópicos, quer sistémicos, frequentemente em baixa posologia, abaixo das concentrações inibitórias mínimas. Apesar de estes fármacos actuarem na acne também por intrínseca actividade inflamatória, como referido, a emergência de estirpes resistentes de *P. acnes* associa-se frequentemente a uma menor eficácia terapêutica, ou insucesso. Mais preocupante é o fenómeno de transferência das resistências à flora comensal ou mesmo a espécies bacterianas patogénicas.

Inicialmente descrita para a eritromicina e clindamicina em 1979 nos E.U.A., sucessivos trabalhos publicados tem demonstrado taxas crescentes de resistência de *P. acnes* quer àqueles (frequentemente combinada), quer aos restantes antibióticos prescritos, nomeadamente às tetraciclina. Um estudo publicado em 2003, realizado em seis países europeus, revelou que em geral 50% das estirpes de *P. acnes* isoladas de pacientes era resistente à eritromicina e clindamicina e 20% às tetraciclina. As taxas de resistência a estas últimas, de prescrição oral eram mais altas no Reino Unido (26,4%), ao passo que em Espanha, 91% das estirpes isoladas apresentava resistência combinada à eritromicina e à clindamicina, de uso tópico. Mais, a prevalência de *propionibacteria* resistentes nos contactantes (não tratados) dos pacientes em Espanha era de 86%, e 25 dos 39 dermatologistas participantes no estudo albergava estirpes resistentes, contrastando com 0 de 27 médicos não dermatologistas testados.

Tendo em conta estes factos, a recomendação actual é a de minimizar a prescrição de antibioterapia, seleccionando rigorosamente as indicações. Os antibióticos não devem nunca ser indicados em monoterapia, a prescrição oral deveria ser limitada no

tempo, não mais de seis meses, preferencialmente até 3 meses em terapêutica contínua. Períodos de seis a oito semanas é o tempo recomendado para a antibioterapia tópica, que deve ser a qualquer momento interrompida caso não haja progressão na melhoria clínica. Nas recidivas, deve retomar-se o mesmo antibiótico em tratamentos subsequentes, enquanto houver resposta terapêutica, e nunca se deve associar o mesmo produto por via tópica e oral. A terapêutica combinada, seja com retinóides tópicos, isotretinoína oral ou peróxido de benzoilo, em função das indicações, deve ser a regra, pois demonstrou-se que previne ou minimiza a emergência de resistências.

4.3. Tratamento Hormonal

O tratamento hormonal tem por objectivo reduzir a actividade androgénica a nível da glândula sebácea e do queratinócito do infundíbulo folicular, responsável pelo aumento das dimensões e actividade dos sebócitos e directamente, ou através da modificação dos lipídeos do sebo, também pelas alterações da queratinização e descamação a nível do epitélio infundibular.

A acne pode ser induzida/agravada por um hiperandrogenismo suprarrenal (hiperprodução de sulfato de dehidroepiandrosterone - SDHEA) ou ovárico (aumento da produção de testosterona) ou o resultado de uma resposta excessiva do órgão alvo-pele aos androgénios, com formação excessiva de dihidrotestosterona (DHT) pela 5-alfa-reductase tipo I cutânea, como parece acontecer na grande maioria dos casos em que os valores séricos dos androgénios (Testosterona total e livre, SDHEA, Androstenediona) e das outras hormonas que indirectamente traduzem hiperactividade androgénica (prolactina, 17-OH progesterona e relação LH/FSH) são normais.

O efeito antiandrogénico na acne pode obter-se de várias formas:

1. Aumento das proteínas transportadoras de hormonas sexuais - SHBG (*Sex Hormone Binding Globulin*) com conseqüente redução da fracção livre dos androgénios por contraceptivos orais (CO) que combinam estrogénio e progestativo. Ao inibirem a produção de gonadotrofinas e a ovulação estes CO inibem também a produção ovárica de androgénios. Este efeito poderá ser potenciado utilizando CO que combinam o estrogénio, habitualmente o etinilestradiol (EE), com um progestativo de 2ª ou 3ª geração, cujo potencial de conversão periférica em androgénios é mínimo, ou que inclusivamente

possuem alguma actividade antiandrogénica.

São exemplos de progestativos de 2ª geração levonorgestrel (Nuvelle, Microginon, Miranova, Neomonovar, Tetragynon, Trinordiol, Triquilar), noretindrona e o diacetato de dethinotiol e de 3ª geração o desogestrel, norgestimate e gestodene (Harmonet, Gynera, Microgeste, Minesse, Minulet, Tri-gynera, Tri-minulet), Nestorone, acetato de nomegestrol, trimegestone e dienogest (Valette).

2. Os fármacos antiandrogénicos bloqueiam os receptores dos androgénios ou inibem a sua conversão em DHT. São o acetato de ciproterona (ACP), o acetato de cloromadinona, o dienogest, um derivado da nortestosterona com actividade anti-androgénica, o trimegestone, a espironolactona e a drospirenona, um análogo da espironolactona com propriedades antimineralocorticoides e anti-androgénicas, e a flutamida. Os primeiros utilizam-se habitualmente combinados com estrogénios como um contraceptivo oral, para evitar os efeitos secundários dos anti-androgénicos isolados, nomeadamente as alterações do ciclo menstrual, tensão mamária, náuseas e vómitos, etc. São exemplos de CO com progestagénicos anti-androgénios actualmente comercializados entre nós:

- EE 35 microgramas + acetato de ciproterona 2mg (Diane 35®)
- EE 30 microgramas + dienogest 2.0 mg (Valette®)
- EE 30 microgramas + drospirenona 3.0 mg (Yasmin®)
- EE 30 microgramas + cloromadinona 2mg (Belara®)

O anti-androgénico ACP (Androcur®) pode ainda ser utilizado, habitualmente em associação com o CO, em doses variáveis de 5 a 50 mg/dia, durante 15 dias do ciclo menstrual, quando há evidência de hiperandrogenismo. Pode ainda haver recurso a outros fármacos com actividade anti-androgénica como a espironolactona 50-200 mg/dia (Aldactone®) ou a flutamida 125 a 250 mg/dia.

3. Em casos particulares, muito especialmente em doentes com défice da 21-hidroxilase e hiperactividade supra-renal, doses baixas de corticosteróide podem ter benefício na acne.

As principais indicações para um tratamento

hormonal na acne são:

- Mulheres com agravamento pré-menstrual;
- Mulheres com acne na idade adulta, frequentemente envolvendo preferencialmente a metade inferior da face e pescoço;
- Mulheres em qualquer idade com acne associada a seborreia, hirsutismo e irregularidades do ciclo menstrual, com ou sem hiperandrogenismo;
- Jovens sexualmente activas com acne inflamatória.

4.4. Retinóides Oraís

A isotretinoína é o fármaco que interfere de forma mais completa nos mecanismos fisiopatológicos da acne: reduz a diferenciação sebácea, diminuindo o tamanho da glândula sebácea e a sua capacidade de produzir sebo, normaliza a queratinização folicular reduzindo a formação de novos comedões, diminui a colonização pelo *P. acnes*, de forma indirecta, ao modificar o habitat do folículo piloso e tem ainda actividade anti-inflamatória.

A sua principal indicação é a acne nódulo-quística ou a acne moderada a grave que não responde ou recidiva logo após tratamento tópico e/ou com antibióticos sistémicos. Está também particularmente indicada na acne com tendência a evolução cicatricial e na acne em que é grande o rebato psicológico. Não está particularmente indicada na acne puramente retencional.

É utilizada na dose aproximada de 0.5 mg/kg/dia, em tomas repartidas após as principais refeições, durante 6-8 meses, de forma a obter a dose total de 100-120 mg/kg. A terapêutica com isotretinoína é altamente eficaz, embora possa haver uma fase inicial de agravamento das lesões. O benefício clínico pode ocorrer apenas após 2 ou 3 meses de terapêutica, em particular na presença de nódulos e de lesões do dorso, mas a melhoria pode continuar após a conclusão do tratamento. Podem-se equacionar doses diárias mais baixas, assumindo doses cumulativas correctas, pelo melhor perfil de tolerância e eficácia similar, embora esta opção tenha o inconveniente, em particular no sexo feminino, de prolongar o tempo de exposição ao fármaco. A necessidade de um segundo, ou eventualmente, terceiro tratamento com isotretinoína é inferior a 20%, mas pode ocorrer, em particular quando a isotretinoína é utilizada em idades muito jovens, em mulheres após os 25 anos ou em doses mais baixas.

Os efeitos secundários são frequentes mas de fácil controlo, desde que tomadas as devidas precauções: é comum a queilite, a secura ocular com intolerância a

lentes de contacto, xerose cutânea que pode evoluir para eczema *craquelée* se não forem cuidadas as medidas de higiene e de hidratação da pele, fragilidade das mucosas, nomeadamente da mucosa nasal que pode sofrer epistaxis, e redução da defesa contra a radiação solar que pode aumentar a sensibilidade aos RUV. O principal efeito adverso é o seu elevado potencial teratogénico durante o tratamento e nas 6 semanas após a sua conclusão, pelo que na mulher este tratamento deve ser associado a uma contracepção eficaz, devendo ser dada informação por escrito à paciente e/ou seu representante legal. Poderá ocorrer hiperlipidémia pelo que é aconselhável a determinação dos triglicéridos, colesterol total e das HDL séricos em jejum, bem como se devem realizar os estudos da função hepática e hemograma com plaquetas, antes do início e às 4-6 semanas de terapêutica. São discutíveis os seus efeitos sobre alterações psíquicas, com tendência para depressão e ideias suicidas, sendo adequado alertar os familiares e nos casos mais problemáticos recorrer a apoio de médico psiquiatra. Qualquer doente com alterações psiquiátricas, redução da visão nocturna e cefaleias importantes deve suspender o tratamento.

Nos casos de acne altamente inflamatória (acne *conglobata*, acne *fulminans*) a terapêutica deve começar por doses baixas e crescentes, eventualmente associadas a anti-inflamatórios, esteróides ou não, durante as semanas iniciais.

Podem conjugar-se outros tratamentos tópicos com a isotretinoína, mas são de evitar fármacos irritantes (peróxido de benzoílo ou retinóides tópicos) cujo efeito adverso pode ser significativamente potenciado. Não se devem associar antibióticos do grupo das tetracilinas pela possível potenciação do efeito hipertensor intracraniano, mas antibióticos de outros grupos podem ser usados com benefício. A associação a CO é aconselhada, não só pelo efeito contraceptivo mas também por um possível efeito anti-androgénico associado.

V. TRATAMENTO CIRÚRGICO

A extracção de comedões pode melhorar a aparência e facilitar a eficácia da terapêutica tópica comedolítica. Nos comedões abertos, a simples pressão com uma pinça de comedões é suficiente. Nos comedões fechados pode ser efectuada um pequeno orifício com uma agulha 18 ou com um Laser de CO₂ pulsado de 0,1mm. A limpeza de comedões fechados profundos é particularmente útil na evolução do

tratamento e minimiza a possibilidade de evoluírem para lesões inflamatórias (em particular com a utilização de isotretinoína). Após a limpeza, a aplicação de “peeling” de ácido salicílico, ou eventualmente outros, origina uma lise dos locais espremidos e evita a recidiva. Não deve ser efectuada esta manobra em lesões inflamatórias, por risco de cicatriz.

Para o tratamento de lesões profundas quísticas e inflamatórias, deve ser efectuada uma infiltração intralesional com corticosteróide depot, de preferência diluído em lidocaína, e de modo a que não seja injectada em cada lesão uma quantidade de produto activo superior a 0,1ml.

Outros tratamentos podem ser efectuados embora a sua eficácia e a relação risco/benefício ainda não esteja completamente estabelecida, entre eles várias modalidades de fototerapia ou terapêutica fotodinâmica. A luz azul (417nm) em 3 sessões semanais pode, em acnes inflamatórios moderados ter uma resposta às 12 semanas idêntica à ingestão oral de tetracilinas, mas o consumo de tempo que implica e os seus custos, condicionam a sua utilização em casos muito seleccionados. Particularmente interessante é a possibilidade da terapêutica fotodinâmica em centros diferenciados. A aplicação de ALA ou metilamino-levulinato e posterior irradiação com lâmpada vermelha (Waldmann 580-740nm, Omnilux 633nm), azul 417nm ou ainda, e em especial, luz intensa pulsada com filtro “cut off” de 560, 570 ou 615nm, obtiveram uma cura prolongada com uma a três sessões, em acnes resistentes a outras terapêuticas.

Uma das piores consequências da acne são as cicatrizes. O tratamento cirúrgico pode estar indicado nestas circunstâncias, nomeadamente a Dermabrasão, Laser-brasão ou “peelings” médios ou profundos. A excisão de cicatrizes e posterior aplanamento com estas técnicas é por vezes a única solução. Em alguns casos pode ser efectuada uma sub-cisão com agulha lanceolada para libertar a fibrose, bem como o preenchimento de depressões com “fillers” sintéticos ou gordura autóloga.

VI. COSMÉTICOS E ACNE

Os cosméticos podem ter indicação, como coadjuvantes no tratamento da acne. Salientam-se:

- Produtos de lavagem, compensadores do potencial efeito irritativo da terapêutica tópica ou sistémica, sendo neste caso particularmente indicados os cremes ou emulsões sem óleo (em que a fase oleosa é substituída por silicone volátil);

Reuniões de Dermatologia

- Hidratantes labiais, para compensar eventual queilite de retinóides;
- Emulsões ou cremes com moderado efeito queratolítico, para alternar com produtos mais activos, ou após o fim do tratamento médico;
- Camuflagem;
- Protectores solares.

Os cosméticos não devem possuir potencial comedogénico e embora não devam constituir por si a terapêutica principal, em qualquer caso, além dos seus efeitos benéficos, podem ajudar a ritualizar a terapêutica.

VII. COMENTÁRIO SOBRE O ALGORITMO

O algoritmo apresentado resultou da análise crítica do proposto pela *Global Alliance to Improve Outcomes in Acne*, publicado em 2003. Seguindo o exemplo do que tem sido efectuado pela comunidade científica internacional, o resultado da discussão deste grupo de especialistas tomou a forma de um prático algoritmo de tratamento da acne, que não se pretende constituir em regra ou obrigação, mas sim como instrumento de ajuda ao clínico para tratar as várias apresentações do doente acneico. Os medicamentos referidos incluem apenas os mais comumente usados nesta patologia. Muitos outros existem, também de eficácia atestada pela prática. São abordadas as duas questões fulcrais em qualquer doença: como a classificar e como a tratar? No que diz respeito à classificação da acne, definiu-se um tipo de classificação baseado na manifestação clínica predominante e sua gravidade. Estabeleceram-se três tipos de acne: comedónica: ligeira/moderada ou extensa-macrocomedónica; papulo-pustulosa: ligeira ou moderada/grave; e nodulo-quística: ligeira/moderada ou grave. Para cada apresentação clínica foi então obtido um consenso sobre o tipo de tratamento.

O tratamento tópico é a primeira escolha para as formas não inflamatórias de acne e para a acne inflamatória ligeira. Pela sua acção multi-factorial na acne, mais notoriamente na prevenção/tratamento de comedões, os retinóides tópicos estão indicados em todas as apresentações clínicas, com a excepção das formas que justifiquem a prescrição de isotretinoína oral. São também a base do tratamento de manutenção. Deliberadamente, é atribuído ao peróxido de benzoilo papel predominante na terapêutica antimicrobiana. Sem excluir do algoritmo os antibióticos tópicos, pretende-se dar o sinal de que o seu uso deve ser minimizado, seleccionando as indicações. Ainda que de

eficácia anti-inflamatória modesta, pela a sua potencial acção preventiva de hiperpigmentação pós-inflamatória, o ácido azelaico pode ser útil em fototipos mais elevados com acne inflamatória.

Em qualquer forma clínica, no sexo feminino, a terapêutica hormonal pode ter indicação e um papel importante.

A isotretinoína, inicialmente reservada às formas mais graves de acnes inflamatórias, tem visto a sua indicação ser alargada a acnes comedónicas extensas ou macrocomedónicas, cujo tratamento tópico/cirúrgico é por vezes difícil. O algoritmo reflecte este desenvolvimento.

Finalmente, não se tratam doenças mas doentes, pelo que a abordagem terapêutica dos nossos pacientes não se esgota na acne activa. Há que poder compreender o significado da doença para o doente e oferecer ou orientar a correcção das sequelas da acne.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Leyden JJ: New understandings of the pathogenesis of acne. *J Am Acad Dermatol* 32: S15-25 (1995).
2. Webster GF: Inflammation in acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 33: 247-53 (1995).
3. Plewig G, Kligman AM: *Acne and Rosacea*. 3rd ed. New York: Springer-Verlag, 2000.
4. Cunliffe WJ, Holland DB, Clark SM, Stables GI: Comedogenesis: some new aetiological, clinical and therapeutic strategies. *Br J Dermatol* 142: 1084-91 (2000).
5. Toyoda M, Morohashi M: Pathogenesis of acne. *Med Electron Microsc* 34: 29-40 (2001).
6. Pawin H, Beylot C, Chivot M, Faure M, Poli F, Revuz J, Dreno B: Physiopathology of acne vulgaris: recent data, new understanding of the treatments. *Eur J Dermatol* 14: 4-12 (2004).
7. Lehmann HP, Robinson KA, Andrews JS, Holloway V, Goodman SN: Acne therapy: a methodologic review. *J Am Acad Dermatol* 47: 231-40 (2002).
8. Leyden JJ: A review of the use of combination therapies for the treatment of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 49: S200-10 (2003).
9. Gollnick H, Cunliffe W, Berson D, Dreno B, Finlay A, Leyden JJ et al.: Management of Acne: A Report From a Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. *J Am Acad Dermatol* 49: S1-2 (2003).
10. Ramos-e-Silva M, Nogueira A, Reis C, Sodré C, Hexsel D, Alves G et al.: Brazilian Acne Consensus. *Expert Review of Dermatology* 1: 151-86 (2006).

11. Kligman AM: The treatment of acne with topical retinoids: One man's opinions. *J Am Acad Dermatol* 36: S92-95 (1997).
12. Shalita A: The integral role of topical and oral retinoids in the early treatment of acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 15: S43-49 (2001).
13. Millikan LE. The rationale for using a topical retinoid for inflammatory acne. *Am J Clin Dermatol* 4: 75-80 (2003).
14. Shalita A, Weiss JS, Chalker DK, Ellis CN, Greenspan A, Katz HI et al.: A comparison of the efficacy and safety of adapalene gel 0.1% and tretinoin gel 0.025% in the treatment of acne vulgaris: a multicenter trial. *J Am Acad Dermatol* 34: 482-5 (1996).
15. Nyirady J, Grossman RM, Nighland M, Berger RS, Jorizzo JL, Kim YH et al.: A comparative trial of two retinoids commonly used in the treatment of acne vulgaris. *J Dermatol Treat* 12: 149-57 (2001).
16. Dreno B: Topical antibacterial therapy for acne vulgaris. *Drugs* 64: 2389-97 (2004).
17. Leyden JJ, McGinley KJ, Cavalieri S, Webster GF, Mills OH, Kligman AM: Propionibacterium acnes resistance to antibiotics in acne patients. *J Am Acad Dermatol* 8: 41-5 (1983).
18. Ross JI, Snelling AM, Carnegie E, Coates P, Cunliffe WJ, Bettoli V, et al.: Antibiotic-resistant acne: lessons from Europe. *Br J Dermatol* 148: 467-78 (2003).
19. Bojar RA, Cunliffe WJ, Holland KT: The short-term treatment of acne vulgaris with benzoyl peroxide: Effects on the surface and follicular cutaneous microflora. *Br J Dermatol* 132: 204-8 (1995).
20. Taylor GA, Shalita AR: Benzoyl peroxide-based combination therapies for acne vulgaris: a comparative review. *Am J Clin Dermatol* 5: 261-5 (2004).
21. Wolf JE Jr, Kaplan D, Kraus SJ, Loven KH, Rist T, Swinyer LJ et al.: Efficacy and tolerability of combined topical treatment of acne vulgaris with adapalene and clindamycin: a multicenter, randomized, investigator-blinded study. *J Am Acad Dermatol* 49: S211-7 (2003).
22. Meynadier J, Alirezai M: Systemic antibiotics for acne. *Dermatology* 196: 135-9 (1998).
23. Tan HH. Antibacterial therapy for acne: a guide to selection and use of systemic agents. *Am J Clin Dermatol* 4: 307-14 (2003).
24. Cunliffe WJ, Meynadier J, Alirezai M, George SA, Coutts I, Roseeuw DI et al.: Is combined oral and topical therapy better than oral therapy alone in patients with moderate to moderately severe acne vulgaris? A comparison of the efficacy and safety of lymecycline plus adapalene gel 0.1%, versus lymecycline plus gel vehicle. *J Am Acad Dermatol* 49: S218-26 (2003).
25. Raudrant D, Rabe T: Progestogens with antiandrogenic properties. *Drugs* 63: 463-92 (2003).
26. Thiboutot D, Chen W: Update and future of hormonal therapy in acne. *Dermatology* 206: 57-67 (2003).
27. Haroun M: Hormonal therapy of acne. *J Cutan Med Surg* 8, Suppl 4: 6-10 (2004).
28. Poulin Y: Practical approach to the hormonal treatment of acne. *J Cutan Med Surg* 8, Suppl 4: 16-21 (2004).
29. Thiboutot D: Acne: hormonal concepts and therapy. *Clin Dermatol* 22: 419-28 (2004).
30. van Vloten WA, Sigurdsson V: Selecting an oral contraceptive agent for the treatment of acne in women. *Am J Clin Dermatol* 5: 435-41 (2004).
31. Layton AM, Cunliffe WJ: Guidelines for optimal use of isotretinoin in acne. *J Am Acad Dermatol* 27: S2-7 (1992).
32. Hermes B, Praetel C, Henz BM: Medium dose isotretinoin for the treatment of acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 11: 117-21 (1998).
33. Amichai B, Shemer A, Grunwald MH: Low-dose isotretinoin in the treatment of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 54: 644-6 (2006).
34. McLane J: Analysis of common side effects of isotretinoin. *J Am Acad Dermatol* 45: S188-94 (2001).
35. Hull PR, D'Arcy C: Acne, depression, and suicide. *Dermatol Clin* 23: 665-74 (2005).
36. Katsambas A, Papakonstantinou A: Acne: systemic treatment. *Clin Dermatol* 22: 412-8 (2004).
37. Goldsmith LA, Bologna JL, Callen JP, Chen SC, Feldman SR, Lim HW, et al.: American Academy of Dermatology Consensus Conference on the safe and optimal use of isotretinoin: summary and recommendations. *J Am Acad Dermatol* 50: 900-6 (2004).

Algoritmo de Tratamento



1
Acne comedônica ligeira



2
Acne comedônica moderada



3
Acne pápulo-pustulosa

Comedônica

Ligeira / Moderada

Retinóides tópicos

Peróxido de benzoílo

Extensa ou
Macrocomedônica

Retinóides tópicos

Procedimentos
cirúrgicos

Isotretinoína oral

Pápulo-pustulosa

Ligeira

Retinóides tópicos*

e/ou

Peróxido de benzoílo*

Terapêutica de manutenção: Retinóides tópicos

* e antibiótico tópico quando indicado

• • • •
Não significa SEQUÊNCIA DE TRATAMENTO
e sim OPÇÕES DE TRATAMENTO

Terapêutica hormonal quando indicada

da Acne Vulgar



4
Acne pápulo-pustulosa



5
Acne nodular

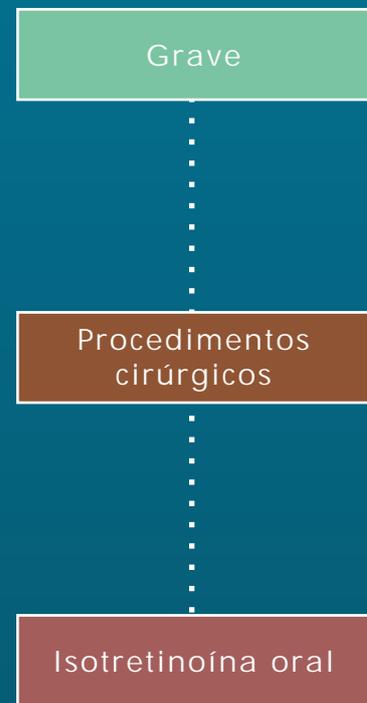
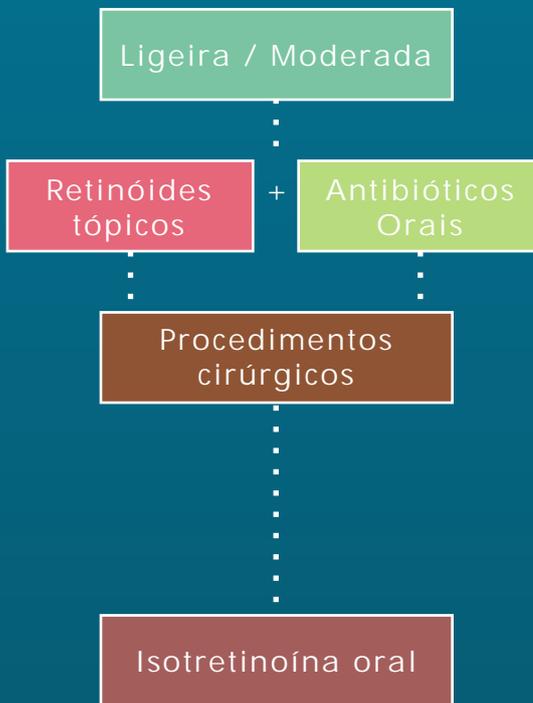


6
Acne nódulo-quística

Pápulo-pustulosa



Nódulo-quística



* e antibiótico tópico quando indicado

Terapêutica hormonal quando indicada

Terapêutica de manutenção: Retinóides tópicos

... Não significa SEQUÊNCIA DE TRATAMENTO e sim OPÇÕES DE TRATAMENTO



Sociedade Portuguesa de
Dermatologia e Venereologia