



Associação de Médicos, Cirurgiões e Farmacêuticos de Portugal

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

Volume 64 - Número 4 - Outubro / Dezembro 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

Cármem 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: "Pioderma gangrenoso tratado com talidomida"

Proveniência: Dr. Nuno Menezes, Serviço de Dermatologia do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia

Informações aos Autores

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 defenição 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 numero 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.

ERRATA

Volume 64, Nº3, Julho/Setembro 2006	437
--	-----

EDUCAÇÃO MÉDICA CONTÍNUA

Antihistamínicos em Dermatologia

<i>Daniela Cunha</i>	439
----------------------------	-----

ARTIGOS ORIGINAIS

Prevalência da Onicomicose em Doentes com Psoríase

<i>Márcia Ferreira, Glória Velho, Marta Teixeira, Natividade Rocha, Virgínia Lopes, José Manuel Amorim, Eduarda Santos Matos, Manuela Selores</i>	461
---	-----

Retalho de Avanço Nasal “Em Pinça”

<i>Carlos Marques</i>	467
-----------------------------	-----

ARTIGOS DE REVISÃO

Porfíria Cutânea Tarda - Revisão de 10 Anos (1996-2005)

<i>Cristina Amaro, Paulo Lamarão, Jorge Cardoso</i>	477
---	-----

Dermite de Contacto na Criança - Revisão de 10 Anos

<i>Marta Lopes Pereira, Anabela Faria</i>	487
---	-----

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

Co-infecção Genital por *Neisseria gonorrhoeae* e *Chlamydia trachomatis* em Utentes de uma Consulta de Doenças Sexualmente Transmissíveis

<i>Jacinta Azevedo, Irene Santo, J.P. Gomes, S. Viegas, C. Florindo, B. Nunes, M.J. Borrego</i>	495
---	-----

CASOS CLÍNICOS

Pioderma Gangrenoso Tratado com Talidomida

<i>Nuno Menezes, Paulo Varela, Antónia Furtado, Gioconda Mota, Armando Baptista</i>	503
---	-----

Ossificação Auricular Bilateral Secundária a Síndrome de Sheehan

<i>Teresa M. Pereira, C. Vilarinho, A. Sousa Basto, A. Machado, C. Ferreira, M. Pereira</i>	511
---	-----

Ossificação Cutânea Heterotópica em Criança

<i>Bárbara Pereira, Isabel Freitas, Ana Afonso, Jorge Cardoso</i>	517
---	-----

Xantomas Eruptivos

<i>Carla dos Santos Rodrigues, L.M. Soares de Almeida, M.A. Marques Gomes</i>	527
---	-----

Micose Fungóide Hipopigmentada em Mulher Caucasiana

<i>Marta Teixeira, Rosário Alves, Margarida Lima, Áurea Canelhas, Olga Pereira, Manuela Selores</i>	535
---	-----

Índice

Linfoma Cutâneo de Células T - da Papulose Linfomatóide à Mucose Fungóide <i>Juliana Baptista, Ana Barata Feio, Teresa Fiadeiro</i>	541
Úlcera de Perna como Apresentação de Leucemia Cutis <i>António Luís Santos, Teresa Baudrier, Nisa Freitas, Fátima Ferreira, Elsa Fonseca, Filomena Azevedo</i>	547
Doença de Paget Extramamária <i>Inês Lobo, Márcia Ferreira, Madalena Sanches, Manuela Selores</i>	553
Acroqueratose Paraneoplásica (Síndrome de Bazex) <i>Carlos Ruiz Garcia, M. Duarte Reis, P. Filipe, V. Sousa Coutinho, M. Mendes de Almeida, L. M. Soares de Almeida, M. A. Marques Gomes</i>	561
BOLSAS E PRÉMIOS Bolsas e Prémios atribuídos (2006)	569
ARQUIVO DA SPDV Actas das Assembleias Gerais (Actas n.º 266, n.º267 e n.º268)	571
LISTA DE NOMES E MORADAS DOS MEMBROS DA SPDV	575
ÍNDICE - VOLUME 64 (2006)	
Índice de Assuntos	585
Índice de Autores	589
Índice Geral	592

ERRATA

Volume 64, N°3, July/September 2006	437
--	-----

CONTINUOUS MEDICAL EDUCATION

Antihistamines in Dermatology

<i>Daniela Cunha</i>	439
----------------------------	-----

ORIGINAL ARTICLES

The Prevalence of Onychomycosis in Patients with Psoriasis

<i>Márcia Ferreira, Glória Velho, Marta Teixeira, Natividade Rocha, Virgínia Lopes, José Manuel Amorim, Eduarda Santos Matos, Manuela Selores</i>	461
---	-----

"Pinch" Advancement Nasal Flap

<i>Carlos Marques</i>	467
-----------------------------	-----

REVIEW ARTICLES

Porphyria Cutanea Tarda - Review of 10 Years (1996-2005)

<i>Cristina Amaro, Paulo Lamarão, Jorge Cardoso</i>	477
---	-----

Contact Dermatitis in Childhood - A 10 Year Review

<i>Marta Lopes Pereira, Anabela Faria</i>	487
---	-----

GROUP FOR THE STUDY AND INVESTIGATION OF SEXUALLY TRANSMITTED DISEASES

Chlamydial and Gonococcal Co-infection among Male and Female Attenders at a STD Clinic

<i>Jacinta Azevedo, Irene Santo, J.P. Gomes, S. Viegas, C. Florindo, B. Nunes, M.J. Borrego</i>	495
---	-----

CASE REPORTS

Pyoderma Gangrenosum Treated with Thalidomide

<i>Nuno Menezes, Paulo Varela, Antónia Furtado, Gioconda Mota, Armando Baptista</i>	503
---	-----

Bilateral Auricular Ossificans Secondary to Sheehan's Syndrome

<i>Teresa M. Pereira, C. Vilarinho, A. Sousa Basto, A. Machado, C. Ferreira, M. Pereira</i>	511
---	-----

Heterotopic Cutaneous Ossification in a Child

<i>Bárbara Pereira, Isabel Freitas, Ana Afonso, Jorge Cardoso</i>	517
---	-----

Eruptive Xanthomas

<i>Carla dos Santos Rodrigues, L.M. Soares de Almeida, M.A. Marques Gomes</i>	527
---	-----

Hypopigmented Mycosis Fungoides in a Caucasian Woman

<i>Marta Teixeira, Rosário Alves, Margarida Lima, Áurea Canelhas, Olga Pereira, Manuela Selores</i>	535
---	-----

Contents

Cutaneous T Cell Lymphoma - From Lymphomatoid Papulosis to Mycosis Fungoides <i>Juliana Baptista, Ana Barata Feio, Teresa Fiadeiro</i>	541
Leg Ulcer as a Presentation of Leucemia Cutis <i>António Luís Santos, Teresa Baudrier, Nisa Freitas, Fátima Ferreira, Elsa Fonseca, Filomena Azevedo</i>	547
Extramammary Paget Disease <i>Inês Lobo, Márcia Ferreira, Madalena Sanches, Manuela Selores</i>	553
Acrokeratosis Paraneoplastica (Bazex's Syndrome) <i>Carlos Ruiz Garcia, M. Duarte Reis, P. Filipe, V. Sousa Coutinho, M. Mendes de Almeida, L. M. Soares de Almeida, M. A. Marques Gomes</i>	561
SCHOLARSHIPS AND PRIZES Scholarships and Prizes Granted (2006)	569
ARCHIVE OF SPDV SPDV General Meeting Reports	571
SPDV MEMBERS: NAMES AND ADDRESSES	575
LIST OF CONTENTS - VOLUME 64 (2006) <i>Subject Index</i>	585
<i>Author Index</i>	589
<i>General Index</i>	592

ERRATA**Volume 64, N°3, Julho/Setembro 2006, pp: 389-396****“Úlceras Necróticas Associadas a Crioglobulinemia com Gamapatia Oligoclonal”**

*Márcia Ferreira, Glória Cunha Velho, Inês Lobo, Cristina Gonçalves,
Ana Isabel Encinas, Madalena Sanches, Manuela Selores*

Venho por este meio rectificar o título do caso clínico “Úlceras Necróticas Associadas a Crioglobulinemia com Gamapatia Oligoclonal” publicado no último número dos *Trabalhos da Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia*.

Por lapso, no índice em português da Revista a referida “Gamapatia” foi classificada erroneamente como “Monoclonal” e não como “Oligoclonal”, embora no índice em inglês e no trabalho publicado os títulos fossem publicados correctamente. Julgo que este lapso resultou do artigo em causa ter sido submetido pelos autores em 2 versões, com alteração do título na versão final, enviada posteriormente à formatação dos índices.

Além disso, no Quadro I do mesmo trabalho foi incluído um subtítulo inadequado “Diagnóstico Histológico” que deverá ser desconsiderado e para o qual não encontro qualquer explicação plausível, mas que poderá ter resultado da utilização tipográfica de quadro ilustrativo de outro artigo, para uniformização de formatação, e que me “escapou” nas múltiplas revisões de provas que efectuo.

Apesar de, na minha opinião, serem “gralhas” *minor* que em nada prejudicam a indiscutível qualidade do trabalho publicado, rectifico aqui as incorrecções em causa e, na qualidade de editora dos “Trabalhos da SPDV”, lamento o sucedido e apresento aos visados as devidas desculpas.

ANTI-HISTAMÍNICOS EM DERMATOLOGIA

Daniela Cunha

Serviço de Dermatologia, Hospital de Curry Cabral, Lisboa

RESUMO - Os antihistamínicos constituem um grupo farmacológico extensamente utilizado, habitualmente incluído no capítulo da terapêutica antialérgica. O papel da histamina na fisiopatologia das reacções alérgicas e a eficácia dos antihistamínicos na terapêutica das mesmas dão suporte a essa classificação. Em Dermatologia a principal indicação terapêutica é a urticária crónica idiopática, sendo também frequentemente utilizados em outras patologias que cursam com prurido, embora com resultados muito variáveis.

O desenvolvimento de fármacos com melhor perfil de segurança levou à distinção de duas classes de antihistamínicos, sendo a 2ª geração caracterizada pelo seu menor potencial tóxico. Os fármacos englobados em cada uma destas classes são vários e os estudos de eficácia multiplicam-se.

Neste trabalho procurar-se-á sistematizar algumas das características farmacológicas fundamentais de fármacos frequentemente utilizados, suas aplicações terapêuticas e o que há de novo na terapêutica antihistamínica.

PALAVRAS-CHAVE - Antihistamínicos; Histamina; Prurido; Urticaria crónica idiopática; Eczema atópico.

ANTI-HISTAMINES IN DERMATOLOGY

ABSTRACT - Antihistamines comprise a broad class of pharmacologic agents, classified in the anti-allergic therapies chapter. The role played by histamine in the physiopathology of allergic reactions and the antihistamines efficacy in their treatment give support to that classification.

The main clinical indication for antihistamines in Dermatology is Chronic Idiopathic Urticaria, although they are frequently used in other pruriginous diseases with variable clinical effects.

The development of new safer drugs strongly contributed for the distinction of two classes of antihistamines. Second-generation drugs are distinguished for their lower toxic effects. There are plenty of drugs within these two classes and efficacy studies are multiplying.

It is the purpose of this article to review the main pharmacological features of the most widely used antihistamines, their clinical indications and what's new in antihistamines therapy.

KEY-WORDS - Antihistamines; Histamine; Pruritus; Chronic idiopathic urticaria; Atopic dermatitis.

Correspondência:

Dr.ª Daniela Cunha

Serviço de Dermatologia

Hospital de Curry Cabral

Rua da Beneficência

1069-166 Lisboa

Tel./FAX: 217924274

I. INTRODUÇÃO

Os antihistamínicos constituem um dos grupos farmacológicos mais utilizados em Dermatologia. Esta extensa utilização parece relacionar-se com a aceção de que estes fármacos são dotados de um efeito anti-pruriginoso inespecífico. Sendo o prurido um dos sintomas mais frequentemente evocado na prática clínica, é de admitir que, em boa parte, a prescrição de antihistamínicos se relacione predominantemente com a procura desse efeito anti-pruriginoso¹. A eficácia no alívio sintomático na Urticária Crónica dá substrato a essa aceção^{1,7}, no entanto, a prática clínica revela que em várias patologias que cursam com prurido, a resposta à terapêutica anti-histamínica é variável, podendo ser decepcionante⁸⁻¹⁰.

Estes fármacos foram introduzidos na prática clínica em 1942, contando-se actualmente cerca de 64 anos de experiência no seu manuseio. A primeira indicação clínica no foro dermatológico parece ter surgido na sequência dos trabalhos de O'Leary e Farber, em 1947, que apontaram a difenidramina como uma substância eficaz na terapêutica da urticária crónica e no alívio do prurido em alguns doentes com eczema atópico^{1,11}. De então e até hoje, o estudo e investigação nesta área têm sido intensos, conduzindo ao desenvolvimento constante de novas substâncias terapêuticas eficazes e mais seguras.

O conhecimento das diferentes potencialidades e limitações, bem como a actualização sobre os avanços neste domínio da terapêutica, são elementos fundamentais para o correcto manuseio destes fármacos e para uma prática médica sensata e racional. É, por isso, objectivo deste trabalho a revisão de conceitos fundamentais na farmacologia dos anti-histamínicos, bem como a abordagem de novos fármacos e de estratégias terapêuticas alternativas.

II. A HISTAMINA

O isolamento e caracterização da histamina resultaram dos trabalhos conduzidos por Barger e Dale em 1910¹¹. Em 1927 Best e colegas identificaram elevadas concentrações de histamina em tecido pulmonar e, em 1929, Dale descreveu a existência de uma relação entre esta substância e as reacções anafiláticas¹¹. Desde então, o estudo em torno da histamina, dos seus efeitos biológicos e do seu antagonismo, têm-se multiplicado, conduzindo a incontáveis resultados, muitos dos quais com aplicação clínica.

A histamina é uma amina sintetizada a partir da

L-histidina pela enzima L-histidina descarboxilase. No Homem as fontes de histamina são conhecidas e englobam os mastócitos e basófilos, neurónios histamínérgicos do sistema nervoso central (SNC) e as células enterocromafim-like¹¹. Mediante ligação a receptores específicos das membranas celulares, esta amina tem capacidade de exercer efeitos reguladores sobre os sistemas imunitário, nervoso e gastrointestinal, constituindo-se assim como um importante mediador químico e neurotransmissor¹².

Na mucosa gástrica, a histamina libertada pelas células enterocromafim-like estimula activamente a secreção ácida pelas células parietais. No SNC é sintetizada por uma população de neurónios localizados exclusivamente no hipotálamo posterior, com projecções ao córtex frontal e parietal, estando envolvida na regulação do ciclo sono-vigília, processos cognitivos como a aprendizagem e memória, termorregulação e ingestão alimentar¹³.

Em função do tecido envolvido e do tipo de receptor por meio do qual actua, a histamina é responsável por diferentes efeitos biológicos sobre outros aparelhos como sejam o cardiovascular ou o respiratório (Quadro I).

É, no entanto, a sua participação na resposta alérgica e imunológica que desencadeia o amplo interesse científico no estudo dos seus muitos efeitos biológicos e, consequentemente das potencialidades terapêuticas dos fármacos com acção antihistamínica.

2.1. A histamina enquanto importante mediador da resposta alérgica e imunológica

Após a sua síntese, a histamina é armazenada nos grânulos citoplasmáticos dos mastócitos e basófilos. Aí permanece até que ocorra estimulação antigénica dos receptores FcεRI dessas células. A desgranulação dos basófilos e mastócitos que se sucede conduz não apenas à libertação de histamina mas também de outros mediadores preformados como a triptase, leucotrienos e prostaglandinas, embora a primeira em concentrações bastante superiores às dos demais¹³.

A resposta tripla de Lewis constitui a demonstração clássica do papel deste mediador na fisiopatologia de algumas reacções cutâneas, como as observadas na urticária ou na picada de insecto. Este fenómeno, observado após a administração intradérmica de histamina (Quadro II), é composto por três fases: a primeira, caracterizada por eritema inicial, resulta da vasodilatação dos vasos pós-capilares directamente estimulados pela histamina; a segunda, constituída pelo eritema reflexo ou secundário, é resultado da vasodilatação dos vasos

Quadro I

EFEITOS BIOLÓGICOS DA HISTAMINA EM FUNÇÃO DO TIPO DE RECEPTOR ENVOLVIDO*				
Características dos receptores	Receptor H1	Receptor H2	Receptor H3	Receptor H4
Data de identificação do receptor	1966	1972	1983	1994
Locais de expressão do receptor	Generalizada (incluindo neurónios e músculo liso)	Generalizada (incluindo células da mucosa gástrica, músculos e coração)	Neurónios histaminérgicos	Medula óssea, células hematopoiéticas
Efeitos da histamina				
Geral	<ul style="list-style-type: none"> prurido/dor vasodilatação e permeabilidade vascular hipotensão flushing cefaleia taquicardia estimula aferências vagais das vias aéreas e receptores da tosse ↓ velocidade de condução AV 	<ul style="list-style-type: none"> ↑ secreção ácida gástrica ↑ permeabilidade vascular hipotensão flushing cefaleia taquicardia ↑ actividade cronotrópica e inotrópica broncodilatação ↑ produção de muco vias aéreas 	<ul style="list-style-type: none"> previne broncoconstrição excessiva mediador do prurido 	<ul style="list-style-type: none"> diferenciação de mieloblastos e promielocitos
Inflamação alérgica e imunomodulação	<ul style="list-style-type: none"> ↑ libertação de histamina e outros mediadores ↑ expressão de molécula de adesão e quimiotaxia de eosinófilos e neutrófilos ↑ capacidade de apresentação de Ag bloqueia imunidade humoral e produção de IgE induz imunidade celular (Th1) ↑ autoimunidade IFN(<ul style="list-style-type: none"> ↓ quimiotaxia de eosinófilos e neutrófilos induz imunidade humoral e suprime a imunidade celular suprime células e citocinas Th2 	<ul style="list-style-type: none"> provavelmente envolvida no controlo neurogénico da inflamação actividade pró-inflamatória aumenta capacidade de células apresentadoras de antígenos 	<ul style="list-style-type: none"> ↑ cálcio citosólico nos eosinófilos ↑ quimiotaxia dos eosinófilos ↑ produção de IL6 (receptor H2 também envolvido)
SNC	<ul style="list-style-type: none"> ciclo sono/vigília ingesta regulação térmica emoções e comportamento agressivo memória e aprendizagem 	<ul style="list-style-type: none"> papel neuroendócrino 	<ul style="list-style-type: none"> heteroreceptor pré-sináptico diminui a libertação de histamina, noradrenalina e acetilcolina 	<ul style="list-style-type: none"> ainda não definido

*AV=auriculo-ventricular, Ag=antígeno, IgE=imunoglobulina E, Th1=célula T helper tipo 1, IFN γ =interferão gamma, Th2= célula T helper tipo 2, IL6=interleucina 6. Adaptado de Simons FER: Antihistamines. In Adkinson NF Jr, Yungginger JW, Busse WW, Bochner BS, Holgate ST, Simons FER (eds), Middleton's Allergy: Principles & Practice, 6th ed, Philadelphia, Mosby, 2003, pp 834-69 e Simons FER: Advances in H1-Antihistamines. N Eng J Med 351: 2203-17 (2004).

Quadro II

RESPOSTA TRIPLA DE LEWIS		
Local de acção	Latência (seg)	Manifestação clínica
Vénulas pós-capilares	10	Eritema inicial
Terminação axonal	25-40	Halo eritematoso (eritema reflexo)
Vénulas pós-capilares	60-100	Pápula eritematosa

circunvizinhos em consequência do reflexo axonal produzido por condução antidrómica nas fibras C¹⁴. A terceira fase resulta do aumento da permeabilidade capilar e é caracterizada pela formação de uma pápula eritematosa na mesma localização do eritema inicial^{15,16}. A lesão cutânea que desta forma se produz é clinicamente idêntica às lesões tipicamente observadas nas entidades clínicas referidas.

O fenómeno de Lewis constitui uma evidência da intervenção da histamina na resposta alérgica cutânea. Trabalhos realizados por Kaplan e col. nos anos 70, conduziram também a essa evidência ao identificarem elevadas concentrações deste mediador em áreas de pele afectada de doentes com patologia alérgica¹⁷.

O prurido, que igualmente caracteriza a resposta alérgica cutânea, parece resultar da acção da histamina sobre terminações nervosas específicas, designadas por fibras C. Estas fibras, não mielizadas e distintas das envolvidas na transmissão da dor, caracterizam-se por uma resposta prolongada à estimulação histaminérgica, baixa velocidade de condução e extensa ramificação das suas terminações nervosas^{8,18}.

Além do papel incontornável nas manifestações alérgicas, a histamina parece desempenhar também efeitos imunomoduladores importantes, como sejam a intervenção no processo de maturação das células dendríticas, no equilíbrio entre as subpopulações de linfócitos Th1 e Th2, na libertação de citocinas proinflamatórias e sobre a actividade de outras células da inflamação¹³. Estes efeitos são actualmente alvo de intensa investigação científica, na medida em que constituem potenciais alvos terapêuticos no futuro.

2.2. Receptores histaminérgicos e efeitos biológicos

Até ao ano de 2000 foram identificados e clonados 4 tipos de receptores histaminérgicos, designados por H1, H2, H3 e H4, de acordo com a cronologia do seu isolamento^{1,11-13}.

Os receptores H1 e H2 encontram-se amplamente distribuídos, sendo que são expressos na generalidade dos tecidos, enquanto que os receptores H3 se encon-

tram quase exclusivamente nos neurónios histaminérgicos do SNC e SNP (embora também possam ser encontrados em células das vias aéreas e aparelho digestivo). Os recentemente isolados H4 parecem ser predominantemente expressos nas células hematopoiéticas periféricas e da medula óssea, no baço e, de forma menos significativa, no SNC, pulmão e fígado¹².

Estes quatro tipos de receptores partilham em comum a característica de pertencerem à família de receptores transmembrana que acopla a fixação de um ligando a uma sequência de reacções intracelulares por interacção com proteínas G. Diferem, no entanto, quanto aos segundos mensageiros utilizados: cálcio no caso dos H1 e H4, AMPc nos H2 e cálcio e AMPc no caso dos H3¹¹.

Desta forma, compreende-se que os múltiplos efeitos da histamina sejam resultado da sua acção sobre receptores com características e funções distintas, localizados em diferentes tecidos, compondo assim um amplo espectro de efeitos biológicos (Quadro I).

No contexto da doença alérgica, os efeitos histaminérgicos com significado clínico são fundamentalmente resultantes da acção sobre os receptores H1. No entanto, alguns dos efeitos mediados pelos receptores H2 e, em menor escala, pelos H3, podem também desempenhar algum papel nas manifestações clínicas da alergia (Quadro I).

Embora tanto os receptores H1 como os H2 sejam expressos na pele, a afinidade da histamina é dez vezes superior para os primeiros⁸. Mediante ligação a receptores H1 das vénulas pós-capilares, a histamina induz vasodilatação local e aumento da permeabilidade vascular, conduzindo respectivamente ao eritema inicial e à pápula eritematosa, característicos do fenómeno de Lewis¹². O prurido cutâneo, mediado pelas fibras nervosas tipo C, resulta igualmente da estimulação de receptores H1 localizados nessas terminações nervosas^{8,17}.

Considerando a sua maior relevância clínica e terapêutica, neste trabalho debruçar-nos-emos apenas sobre os receptores H1 e sobre os antihistamínicos que actuam mediante ligação a esses mesmos receptores.

III. ANTIHISTAMÍNICOS H1

3.1. Classificação

Reconhecem-se seis classes distintas de antihistamínicos com base nas diferentes propriedades químicas destes fármacos: alquilaminas, piperazinas, piperidinas, etanolaminas, etilenodiaminas e fenotiazinas (Quadro III).

No entanto, a sua classificação do ponto de vista funcional não é igualmente consensual, existindo alguma variabilidade na literatura sobre o assunto.

Os primeiros antihistamínicos isolados e comercializados reúnem um conjunto de características idênticas e distintas dos fármacos mais recentemente produzidos, pelo que é consensual a sua classificação como antihistamínicos H1 de 1ª geração. Estes fármacos distinguem-se pela facilidade com que atravessam a barreira hematoencefálica, produzindo efeitos clinicamente evidentes sobre o SNC e pela afinidade por receptores muscarínicos, ádrenérgicos e serotoninérgicos.

Nos últimos vinte anos foram introduzidos vários novos antihistamínicos com um perfil farmacológico distinto. Contrariamente aos designados de “1ª geração”, estes fármacos distinguem-se pela menor penetração no SNC e conseqüente menor efeito de sonolência, bem como pela menor afinidade para os receptores muscarínicos, produzindo assim um espectro bastante mais estreito de efeitos adversos.

Apesar de muitos autores se referirem a este grupo de fármacos como de 2ª e 3ª geração, os critérios de classificação não são explícitos nem uniformes. A maioria destas “novas” moléculas resulta de uma extensa investigação em torno dos compostos pré-existentes e é

quimicamente relacionada com estes (por exemplo a cetirizina é um metabolito da hidroxizina, a levocetirizina é um enantiómero da cetirizina e a fexofenadina é um metabolito da terfenadina). É com base neste argumento que alguns autores advogam a classificação apenas em primeira e segunda gerações, reservando a designação de terceira geração para novas moléculas que venham a ser produzidas por técnicas de biologia molecular^{13,19}.

Neste trabalho optamos por esta última orientação, considerando apenas duas classes de antihistamínicos, designadamente primeira e segunda.

3.2. Mecanismo de acção

Tradicionalmente estes fármacos eram considerados antagonistas competitivos. Actualmente sabe-se que o seu mecanismo de acção resulta de um agonismo inverso, ou seja actuam como agonistas que se ligam mais facilmente aos receptores que se encontram na sua forma inactiva. Em repouso existe constitucionalmente um equilíbrio entre o número de receptores activos e o número de receptores inactivos. A acção dos antihistamínicos consiste na estabilização dos receptores inactivos, desviando o equilíbrio nesse sentido (Fig. 1)^{13,20}. Contrariamente, os agonistas como a histamina, estabilizam os receptores na forma activa, alterando o equilíbrio no sentido oposto.

A maioria dos antihistamínicos disponíveis dispõe não só de uma actividade antialérgica amplamente conhecida, como também de um efeito anti-inflamatório, tanto *in vitro* como *in vivo*¹².

Estes efeitos são adicionalmente classificados como dependentes ou independentes dos receptores H1.

Entre os efeitos dependentes dos receptores H1 conta-se a *down-regulation* de moléculas de adesão

Quadro III

CLASSIFICAÇÃO DOS ANTIHISTAMÍNICOS H1		
Classe	1ª Geração	2ª Geração
Alquilaminas	Clorfeniramina, tripolideno, dimetindeno	Acrivastina
Piperazinas	Hidroxizina, oxatomida	Cetirizina, L-cetirizina
Piperidinas	Ciproheptadina, cetotifeno	Astemizole, loratadina, desloratadina, terfenadina, fexofenadina, mizolastina, ebastina
Etanolaminas	Difenidramina, clemastina	
Etilenodiaminas	Tripelenamina	
Fenotiazinas	Prometazina	
Tricíclicos	Doxepina	

Adaptado de Simons FER: Antihistamines. In Adkinson NF Jr, Yungginger JW, Busse WW, Bochner BS, Holgate ST, Simons FER (eds), Middleton's Allergy: Principles & Practice, 6th ed, Philadelphia, Mosby, 2003, pp 834-69.

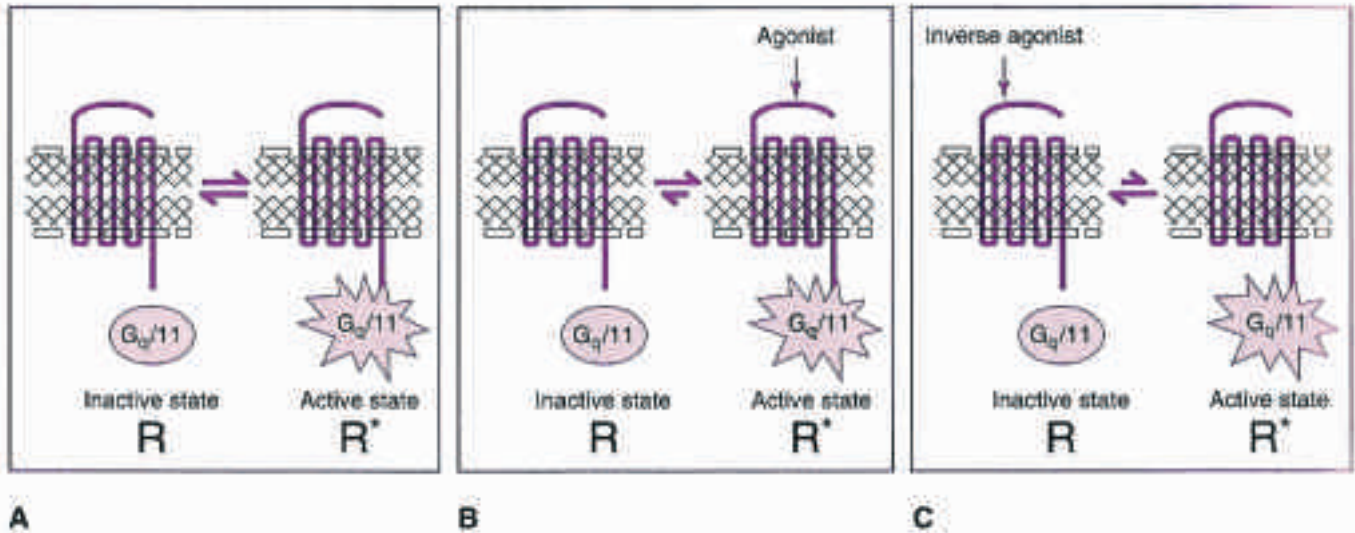


Fig. 1 - Modelo de acção dos receptores H1 simplificado. **A** - Os receptores H1 em estado inactivo encontram-se em equilíbrio com os receptores em estado activo. Os agonistas ligam-se preferencialmente aos receptores em estado activo (**B**), estabilizando-os e deslocando o equilíbrio para o estado activo. Contrariamente, os agonistas inversos (**C**) ligam-se preferencialmente aos receptores em estado inactivo, estabilizando-os e movendo o equilíbrio para o estado inactivo.

(ICAM-1 e VCAM-1), inibição da produção de citocinas (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α e GM-CSF), inibição da activação de células pró-inflamatórias, inibição dos efeitos da bradicinina, *down-regulation* de migração, acumulação e activação de células inflamatórias¹².

Os principais efeitos independentes dos receptores H1 actualmente reconhecidos incluem a inibição de mediadores pré-formados (histamina, cininas, triptase, entre outros) por estimulação imunológica ou não-imunológica de mastócitos e basófilos e a inibição da síntese e libertação de metabolitos do ácido araquidó-

nico, radicais superóxido e produtos dos grânulos dos neutrófilos (Quadro IV)¹².

Apesar da reconhecida acção anti-inflamatória destes fármacos²¹, a sua relevância clínica permanece discutível, principalmente no que se refere aos efeitos independentes dos receptores H1, os quais foram observados apenas em elevadas concentrações *in vitro* ou *in vivo* em contexto de laboratório e após estimulação antigénica em altas doses^{12,20}.

O contributo da acção anti-inflamatória na eficácia clínica dos antihistamínicos permanece assim incerto¹.

Quadro IV

EFEITOS ANTI-INFLAMATÓRIOS DOS ANTIHISTAMÍNICOS H1*

Dependentes dos Receptores H1

- ↓ Citocinas pró-inflamatórias
- ↓ Activação de células inflamatórias
- ↓ Migração, acumulação e activação de eosinófilos, neutrófilos, basófilos
- *Down-regulation* de moléculas de adesão
- ↓ Efeitos da bradicinina

Independentes dos Receptores H1

- Inibição da libertação de mediadores pré-formados
- Inibição da síntese e libertação de metabolitos ácido araquidónico, radicais superóxido

*Adaptado de Simons FER: Antihistamines. In Adkinson NF Jr, Yungginger JW, Busse WW, Bochner BS, Holgate ST, Simons FER (eds), Middleton's Allergy: Principles & Practice, 6th ed, Philadelphia, Mosby, 2003, pp 834-69.

3.3. Farmacologia

3.3.1. Farmacocinética

A avaliação farmacocinética consiste no estudo dos efeitos produzidos pelo organismo sobre um fármaco em estudo. Consideram-se assim a absorção, distribuição, metabolismo, concentração plasmática ao longo do tempo e excreção do fármaco em estudo.

Os estudos tradicionalmente realizados fornecem informações acerca da biodisponibilidade, volume de distribuição, ligação às proteínas plasmáticas, semi-vida de eliminação e clearance²².

A maioria dos antihistamínicos de 1ª geração foi significativamente menos estudada do ponto de vista farmacocinético que os de 2ª geração, sendo que alguns dos parâmetros dos primeiros não se encontram totalmente definidos (Quadro III).

A **biodisponibilidade** é determinada pela fracção de fármaco não transformado que atinge a circulação sistémica após a sua administração²³. Os antihistamínicos são globalmente bem absorvidos, com picos plasmáticos 1 a 3 horas após a sua administração oral (Quadro V)¹².

O **volume de distribuição (Vd)** de um fármaco resulta da relação entre a quantidade total do mesmo no organismo e a sua concentração sanguínea ou plasmática²³. Quanto maior a sua distribuição e fixação nos tecidos, menor será a concentração plasmática e

maior o Vd. Embora alguns autores procurem estabelecer um paralelismo entre os valores de Vd e o perfil de eficácia e segurança destes fármacos^{24,25}, os diferentes valores registados entre os antihistamínicos frequentemente utilizados (com variações entre 0,33L/Kg no caso da levocetirizina e 119L/Kg no caso da loratadina) não parecem consubstanciar essa relação, uma vez que a discrepância dos valores do Vd não é acompanhada de efeitos tóxicos significativamente diferentes (Quadro V).

A **ligação às proteínas plasmáticas** resulta da afinidade de um fármaco para fixação as essas proteínas e expressa-se em valor percentual. Quanto maior a afinidade menor será a concentração plasmática de fármaco livre e a quantidade disponível para exercer o seu efeito terapêutico. Nos antihistamínicos estes valores são díspares, oscilando entre 50% (acrivastina) e 98% (loratadina) Quadro V.

A **semi-vida** ($t_{1/2}$) de um fármaco traduz o tempo necessário à diminuição em 50% relativamente à sua concentração inicial sendo dependente dos valores de clearance e do volume de distribuição do mesmo²². Este parâmetro é clinicamente relevante na medida em que indica o tempo necessário para se atingir 50% do estado de equilíbrio ou para a diminuição em 50% das condições no estado de equilíbrio após alterações (paragem ou início) de um regime terapêutico²³. Os

Quadro V

PARÂMETROS FARMACOCINÉTICOS DOS ANTIHISTAMÍNICOS ORAIS EM ADULTOS JOVENS*					
Antihistamínico H1	Tmax após toma única (H)	Volume de distribuição - VD (L/KG)	Ligação às proteínas plasmáticas (%)	Semi-vida (H)	Excreção inalterada urina/fezes
1ª Geração					
Difenidramina	1,7±1,0	ND ¹	ND ¹	9,2±2,5	ND ¹
Hidroxizina	2,1±0,4	ND ¹	ND ¹	20,0±4,1	ND ¹
2ª Geração					
Acrivastina	1,4±0,4	0,64	50	1,4-3,1	59/0
Cetirizina	1,0±0,5	0,56	93	6,5-10	60/10
Desloratadina	1-3	ND ¹	ND ¹	27	0
Ebastina (Carebanista)	(2,6-5,7)	(90-123)	>95	(10,3-19,3)	(75-95/0)
Fexofenadina	2,6	5,8±0,7	60-70	14,4	12/80
Levocetirizina	0,8±0,5	0,33	96	7±1,5	86/13
Loratadina	1,2±0,3	119	98	7,8±4,2	Vestígios
Mizolastina	1,5	1,4	98	12,9	0,5/0

*Adaptado de Simons FER: *Advances in H1-Antihistamines*. N Eng J Med 351: 2203-17 (2004) e Simons FER: *Comparative Pharmacology of H1 Antihistamines: Clinical Relevance*. Am J Med 113 Suppl 9A: 38S-46S (2002).

¹ND - informação não disponível

Os dados entre parêntesis referem-se aos metabolitos activos.

antihistamínicos frequentemente utilizados apresentam valores que oscilam entre 2 horas no caso da acrivastina e 27 horas na desloratadina^{12,22}.

A **clearance** quantifica a relação entre a depuração de um fármaco e a sua concentração num fluido biológico (como o plasma)²³. No caso dos antihistamínicos esse valor depende da depuração renal e hepática²². Todos os antihistamínicos de 1ª geração e alguns dos de 2ª geração (como a loratadina e a desloratadina) sofrem efeito de primeira passagem, sendo metabolizados pelo Cit P450 isoenzima 3A4, com eliminação do fármaco activo ou dos seus metabolitos por via urinária ou fecal. A cetirizina é o metabolito da hidroxizina e a fexofenadina o metabolito da terfenadina; estes compostos não sofrem efeito de primeira passagem extenso, sendo por isso excretados em grande parte sob a forma inalterada na urina ou nas fezes^{8,13,14}. Esta característica poderá ser vantajosa na medida em que diminui o potencial de interacção farmacológica comparativamente com outros fármacos que carecem de metabolismo hepático extenso⁸.

3.3.2. Farmacodinâmica

A farmacodinâmica engloba um conjunto de variáveis que traduzem a relação entre a concentração sérica e os efeitos produzidos (eficácia e toxicidade)²³. No que se refere aos antihistamínicos, os estudos farmacodinâmicos habitualmente aplicados baseiam-se em dois modelos de resposta clínica: a rinoconjuntivite alérgica e a reacção alérgica cutânea (na designação anglo-

saxónica, *the wheal and flare model*)²². Este último será, porventura, o que melhor traduzirá o efeito terapêutico dos antihistamínicos na patologia dermatológica, na medida em que permite avaliar o efeito de supressão da resposta alérgica cutânea à estimulação induzida pela histamina ou por um alergeno.

3.3.3. Início e duração de acção

A farmacologia dos antihistamínicos é dose-dependente, pelo que o início e o pico de acção se relacionam com a sua concentração sérica máxima.

O início de acção é variável entre 30m (acrivastina) e 3-4h (loratadina), enquanto que a duração de acção é de aproximadamente 24h para a generalidade dos antihistamínicos, exceptuando-se apenas a acrivastina com uma duração de acção de apenas 8h (Quadro VI). A maioria dos antihistamínicos mantém acção residual, isto é, persistência do efeito terapêutico após a sua suspensão. Este efeito mantém-se durante 5 a 6 dias, período durante o qual não se deverão realizar provas de estimulação alérgica²².

Apesar de alguns estudos iniciais terem sugerido a diminuição da resposta terapêutica após utilização continuada destes fármacos (taquifilaxia), evidências mais recentes a partir de estudos rigorosamente controlados contrariam essa observação^{1,22,26,27}. Na realidade, a toma regular e não apenas nos episódios agudos, parece diminuir a resposta inflamatória alérgica, desempenhando um papel importante na prevenção dos sintomas^{1,12-14,28}.

Quadro VI

PARÂMETROS FARMACODINÂMICOS DOS ANTIHISTAMÍNICOS ORAIS EM ADULTOS JOVENS*		
Antihistamínico H1	Início de Acção (H)	Duração de Acção (H)
1ª Geração		
Difenidramina	ND ¹	ND ¹
Hidroxizina	ND ¹	ND ¹
2ª Geração		
Acrivastina	0,5	8
Cetirizina	0,7	≥ 24
Desloratadina	3	≥ 24
Ebastina	1-3	≥ 24
Fexofenadina	1-2	24
Levocetirizina	0,5	> 24
Loratadina	3-4	24
Mizolastina	1	24

*Adaptado de Simons FER: Comparative Pharmacology of H1 Antihistamines: Clinical Relevance. Am J Med 113 Suppl 9A:38S-46S (2002).

¹ND informação não disponível

IV. APLICAÇÕES TERAPÊUTICAS

4.1. Urticária

A urticária aguda e crónica constituem as principais indicações terapêuticas dos antihistamínicos em Dermatologia. Estes fármacos actuam diminuindo o número, dimensão e duração das pápulas eritematosas bem como aliviando o prurido associado¹³.

Muito embora sejam amplamente empregues na prática clínica diária, a evidência da eficácia desta terapêutica nos episódios de urticária aguda é suportada por escassos estudos controlados e randomizados^{1,13,29,30}.

A sua utilização, ainda que relativamente empírica, parece consensual entre a generalidade dos clínicos, com resultados aparentemente satisfatórios.

Na urticária crónica bem como na rinite alérgica, a utilização de antihistamínicos é consensual, sendo estas patologias consideradas indicações clínicas *major*.

Essa evidência é suportada por múltiplos estudos fiáveis^{3-7,31-35} realizados no decurso das duas últimas décadas. Algumas destas séries (Quadro VII) evidenciam a eficácia de um fármaco isolado na terapêutica da urticária idiopática crónica^{6,7,31,32,33}, enquanto que outras reportam-se a estudos comparativos entre dois ou mais fármacos de 2ª geração ou entre os de 1ª e 2ª geração^{3-5,33}. Da análise comparativa destes dados depreende-se que existe alguma sobreposição em termos de eficácia entre os fármacos 1ª geração e os de 2ª geração. Igualmente idênticos parecem ser os resultados da comparação entre os antihistamínicos de 2ª geração, muito embora se encontrem referências esporádicas à superioridade relativa de um desses fármacos³⁵. A maioria das séries aponta, no entanto,

para uma eficácia globalmente uniforme entre os antihistamínicos de 2ª geração^{3-5,13,34,36}, desvalorizando-se assim esses resultados isolados.

No controlo da urticária crónica idiopática, a toma regular de antihistamínicos parece ser significativamente mais eficaz do que apenas nas exacerbações, pelo que é recomendada a toma continuada em detrimento da toma "on demand"^{1,12-14}.

A maioria dos antihistamínicos tem uma duração de acção de cerca de 24 horas, sendo habitualmente recomendada a toma única diária. No entanto, na prática clínica é frequente assistir-se a um aumento da dose em doentes com urticária recalcitrante à terapêutica, por vezes acima do dobro do recomendado. Embora esse procedimento seja defendido por alguns autores¹ não existem actualmente estudos fiáveis que suportem essa atitude. Importa considerar a potencial toxicidade do incremento da dose em relação ao efeito terapêutico obtido. Enquanto que a relação entre a dose e a resposta clínica é representada por um curva ascendente até um *plateau*, a relação com os efeitos adversos (em particular nos fármacos de 1ª geração) oscila directamente com as variações na dose¹². Assim, o aumento significativo da quantidade de fármaco administrada poderá implicar um aumento excessivo do potencial tóxico, sem benefício proporcional no efeito terapêutico. Por outro lado, deve-se considerar que na fisiopatologia da urticária existem outros mediadores envolvidos (como os leucotrienos) e respostas mediadas por receptores H2, sobre os quais os antihistamínicos H1 não actuam^{1,12-14}, mecanismos que podem justificar a persistência de alguns sintomas em doentes adequadamente medicados.

Quadro VII

SINOPSE COMPARATIVA DE ALGUNS ESTUDOS DA APLICAÇÃO DE UM OU MAIS ANTIHISTAMÍNICOS NA TERAPÊUTICA DA URTICÁRIA*

Estudo	Duração	Objectivo	Resultado
Kalivas et al. (1990) ³	4 semanas	Cetirizina vs hidroxizina vs placebo	(cetirizina \cong hidroxizina) > placebo
Breman et al. (1996) ⁴	4 semanas	Cetirizina vs hidroxizina vs placebo	(cetirizina \cong hidroxizina) > placebo
Monroe et al. (1992) ⁵	4 semanas	Loratadina vs hidroxizina vs placebo	(loratadina \cong hidroxizina) > placebo
Finn et al. (1999) ⁶	4 semanas	Fexofenadina vs placebo	Fexofenadina > placebo
Ring et al (2001) ³¹	6 semanas	Desloratadina vs placebo	Desloratadina > placebo
Monroe et al. (2003) ³²	6 semanas	Desloratadina vs placebo	Desloratadina vs placebo
Kaplan et al. (2005) ⁷	4 semanas	Fexofenadina vs placebo	Fexofenadina > placebo
Brostoff J et al (1996) ³³	4 semanas	Mizolastina vs placebo	Mizolastina > placebo
Dubertret L et al (1999) ³⁴	4 semanas	Mizolastina vs loratadina vs placebo	(mizolastina \cong loratadina) > placebo

*Adaptado de Slater JW, Zechin AD, Haxby DG: Second-Generation Antihistamines - A comparative review. *Drugs* 57 (1): 31-47 (1999).

Na generalidade a terapêutica antihistamínica produz um alívio mais pronunciado das queixas de prurido do que na diminuição da pápula eritematosa¹.

Contrariamente à urticária crónica idiopática, a evidência da eficácia destes fármacos na terapêutica do dermatografismo, das urticárias colinérgicas, ao frio e de pressão é escassa. Existe, no entanto um estudo cujos resultados revelam alívio sintomático na urticária colinérgica e de pressão tardia em doentes medicados com cetirizina em doses elevadas^{12,37}. Na vasculite urticariforme os antihistamínicos parecem ser ineficazes^{12,14}.

4.2. Eczema atópico

Os antihistamínicos são tradicionalmente considerados parte integrante da terapêutica do eczema atópico. A evidência que sustenta essa utilização é, no entanto, francamente menos consistente do que na urticária crónica idiopática, encontrando-se resultados contraditórios em diferentes estudos realizados^{38,39}.

Klein e Clark publicaram em 1999 uma metanálise de 16 estudos acerca da terapêutica antihistamínica no eczema atópico⁴⁰, tendo concluído que a maioria das séries analisadas tinha falhas em termos de dimensão da amostra ou do desenho do estudo, não permitindo a extrapolação de resultados.

Estes autores verificaram também maior eficácia terapêutica nos fármacos com efeito sedativo/indutor do sono, principalmente quanto administrados ao deitar. Apesar de se encontrarem em alguns doentes valores elevados de histamina na pele e no plasma⁴¹, o papel concreto deste mediador não está totalmente esclarecido. Assim, a par de *Klein e Clark* muitos autores admitem que o principal efeito dos antihistamínicos sobre o eczema atópico se relaciona predominantemente

com as suas propriedades sedativas, o que também poderá justificar a aparente maior eficácia dos fármacos de 1ª geração^{1,8,12-14}.

4.3. Outras utilizações frequentes

Os antihistamínicos são frequentemente utilizados, de forma intuitiva, na de terapêutica de outras patologias dermatológicas além das já referidas⁸ (Quadro VIII). Se bem que em algumas destas entidades se conheça o papel desempenhado pela histamina na fisiopatologia da doença (como é exemplo a mastocitose), noutras (como a psoríase) esse papel não é óbvio e a utilização destes fármacos permanece essencialmente empírica.

Os antihistamínicos são ainda frequentemente utilizados em várias outras situações clínicas que cursam com prurido como a insuficiência renal crónica, a colestase ou as doenças hematológicas (Quadro VIII). Apesar de existir alguma evidência acerca da sua eficácia na mastocitose^{12,42} e na policitemia vera^{12,43}, na maioria das restantes entidades os estudos fiáveis são escassos ou inexistentes, sendo esta terapêutica uma vez mais empírica e os resultados francamente variáveis⁸.

Não raramente assiste-se também à utilização “off-label” destes fármacos, explorando o seu efeito depressor do SNC. Estas propriedades são reservadas quase exclusivamente aos fármacos de 1ª geração. Refere-se assim a hidroxizina como indutor de sono na medicação pré-anestésica cirúrgica^{12,13}, a difenidramina como adjuvante na terapêutica analgésica em doentes neoplásicos^{12,13,44} e nas perturbações involuntárias do movimento como as distonias^{12,13} e a difenidramina e a prometazina em perturbações vestibulares como a vertigens e o enjoo de movimento^{12,13}.

Quadro VIII

OUTRAS APLICAÇÕES ANTIHISTAMÍNICOS*

Outras patologias que cursam com prurido

Patologia renal	Insuficiência Renal Crónica
Patologia Hepática	(Cirrose Biliar Primária, colestase)
Doenças Hematológicas	(Policitemia Vera, Linfoma Hodgkin e Não-Hodgkin, Mieloma Múltiplo)
Doenças Endócrinas	(Diabetes mellitus, Hipertiroidismo e Hipotiroidismo, Tumores Carcinóides)
Utilizações off-label (difenidramina e prometazina)	Indutor de sono Anti-emético Perturbações vestibulares Patologias do movimento

*Aplicações off-label, com resposta terapêutica variável.

V. EFEITOS ADVERSOS

5.1. Antihistamínicos de 1ª geração

Até cerca de 25% dos doentes sob terapêutica antihistamínica sofre um efeito adverso³⁶.

A toxicidade atribuída de forma genérica aos antihistamínicos refere-se quase exclusivamente aos fármacos de 1ª geração, em virtude das diferentes propriedades farmacocinéticas destas substâncias.

Os fármacos de 2ª geração exibem forte ligação às proteínas plasmáticas, têm peso molecular relativamente elevado, são lipofóbicos e são reconhecidos pelas bombas de efluxo do endotélio da vasculatura cerebral (glicoproteínas P). Estas propriedades físico-químicas tornam-nos menos permeáveis à passagem da barreira hematoencefálica, diminuindo a sua penetração no SNC^{12,14,45,46}. Desta forma, enquanto que os antihistamínicos de 1ª geração, mesmo em baixas doses, detêm uma percentagem de ocupação dos receptores H1 de cerca de 80%, os de 2ª geração ocupam apenas

20%⁴⁷. Assim, no que se refere ao SNC, o principal efeito adverso a considerar é a sonolência, podendo também ocorrer perturbações de funções cognitivas e da coordenação motora, nervosismo e irritabilidade entre outros^{12,48,49} (Quadro IX).

Os efeitos sobre o sistema cardiovascular são clinicamente relevantes e potencialmente graves²⁰. A toxicidade cardíaca resulta de múltiplos factores, salientando-se a interferência nas correntes iónicas, a acção anti-muscarínica e o bloqueio α -adrenérgico. Estes efeitos podem resultar em arritmias supraventriculares, prolongamento do QT, *Torsade de pointes* e fibrilhação ventricular^{2,12,13,50}.

A actividade destes fármacos sobre os receptores muscarínicos e α -adrenérgicos, produz efeitos anticolinérgicos, como xerostomia, xeroftalmia, retenção urinária, taquicardia sinusal e efeitos anti-adrenérgicos como a hipotensão postural e o aumento do apetite¹².

Os antihistamínicos podem também ser responsáveis por queixas gastrointestinais como anorexia, náuseas,

Quadro IX

EFEITOS ADVERSOS DOS ANTIHISTAMÍNICOS*	
Sistema Nervoso Central	<ul style="list-style-type: none"> ■ Sedação ■ Vertigem ■ Descoordenação motora ■ Incapacidade de concentração ■ Visão turva e diplopia ■ Nervosismo, irritabilidade, insónia e tremor (alquilaminas)
Aparelho Cardiovascular	<ul style="list-style-type: none"> ■ Arritmia ■ Prolongamento do QT
Efeitos Anticolinérgicos	<ul style="list-style-type: none"> ■ Xerostomia e xeroftalmia ■ Taquicardia sinusal ■ Obstipação e retenção urinária ■ Perturbação da memória
Efeitos Antiadrenérgicos	<ul style="list-style-type: none"> ■ Hipotensão postural ■ Aumento do apetite
Pele	<ul style="list-style-type: none"> ■ Eczema de contacto ■ Urticária ■ Fotossensibilidade ■ Eritema fixo
Aparelho Digestivo	<ul style="list-style-type: none"> ■ Anorexia ■ Náuseas, vómitos ■ Diarreia ou Obstipação

*Adaptado de Simons FER: Antihistamines. In Adkinson NF Jr, Yungginger JW, Busse WW, Bochner BS, Holgate ST, Simons FER (eds), Middleton's Allergy: Principles & Practice, 6ª ed, Philadelphia, Mosby, 2003, pp 834-69.

Soter NA: Antihistamines. In Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz S, Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, 6ª ed, New York, McGraw-Hill, 2003, pp 2420-2426

vómitos, diarreia e obstipação³⁶.

Ainda que raramente, estão descritas manifestações cutâneas, tais como o eczema de contacto, a urticária, o eritema fixo e a fotossensibilidade³⁶.

Existe, porém um conjunto de factores que pode condicionar um aumento da toxicidade destes fármacos. A baixa massa corporal, bem como a insuficiência hepática ou renal condicionam um aumento do risco de toxicidade cardíaca como sobre o SNC^{12,13}. A idade avançada^{12,13,51} e a ingestão de depressores do SNC, tais como fármacos e álcool^{12,13,52} são também factores que podem potenciar a toxicidade neurológica. No que concerne à toxicidade cardíaca, o sexo feminino, a hipocaliemia, a hipocalcemia, a doença cardíaca prévia e a co-administração de fármacos inibidores do CYP450 ou de fármacos que prolongam o QT pode igualmente aumentar o potencial adverso destes fármacos^{12,13,53,54}.

5.2. Antihistamínicos de 2ª geração

Os fármacos de 2ª geração distinguem-se pelo seu perfil de segurança. O espectro de efeitos adversos, comparativamente com os antihistamínicos de 1ª geração é francamente limitado em virtude da menor permeabilidade da barreira hematoencefálica e da menor afinidade para os receptores muscarínicos e adrenérgicos. Na sua generalidade, são desprovidos de efeitos depressores do SNC^{12,13,52,55,56}, exceptuando-se apenas a cetirizina cujo efeito sedativo, apesar de inferior ao da hidroxizina, permanece superior ao placebo^{2,57}.

No que respeita à toxicidade cardíaca, apenas dois antihistamínicos de 2ª geração (astemizole e terfenadina) estão associados a aumento do risco de prolongamento de QT e consequentemente de arritmias cardíacas potencialmente fatais, como resultado de sobredosagem ou de interacção farmacológica⁵⁸⁻⁶⁰. Estes efeitos parecem ser resultado da interferência no movimento iónico através dos canais de potássio dos miócitos conduzindo a perturbações da repolarização cardíaca^{58,61}. Na década de 80, relatos de arritmias ventriculares com padrão de *torsades de pointes* em doentes sob terapêutica com terfenadina ou astemizole, conduziram à suspensão da sua comercialização em muitos países. A generalidade desses casos ocorreu em doentes com elevadas concentrações séricas de fármaco, por sobredosagem ou por interacção com outros fármacos metabolizados pelo CYP450^{2,36}.

Vários estudos têm sido conduzidos com antihistamínicos de segunda geração, designadamente loratadina, fexofenadina e cetirizina, não se tendo associado qualquer destes a interferências nos canais de potássio

nem ao prolongamento do QT^{2,36,62,63}. Nos ensaios clínicos até agora realizados a desloratadina, levocetirizina, mizolastina e ebastina parecem ser igualmente desprovidas de cardiotoxicidade¹². Existem algumas referências a alterações do intervalo QT na associação da ebastina ao cetoconazol ou à eritromicina, mas não na terapêutica isolada e na dose recomendada deste antihistamínico^{36,65}.

VI. INTERACÇÕES MEDICAMENTOSAS

A terfenadina e o astemizole são alvo de múltiplas interacções medicamentosas, em particular com fármacos metabolizados pelo sistema CYP4503A ou com potencial pró-arritmogénico intrínseco. No presente trabalho não se detalham essas interacções, uma vez que estes antihistamínicos não se encontram disponíveis em Portugal.

Do ponto de vista farmacocinético, é de admitir que os fármacos sujeitos a extenso metabolismo hepático tenham maior potencial de interacção medicamentosa, nomeadamente com substâncias metabolizadas pelo mesmo sistema enzimático.

Os antihistamínicos de 1ª geração estão relativamente mal estudados do ponto de vista farmacocinético¹². É sabido que sofrem metabolismo hepático extenso dependente do CYP450 pelo que, a associação com inibidores deste sistema enzimático (como os antifúngicos imidazólicos ou os macrólidos) pode conduzir a um aumento dos níveis séricos e a potenciais efeitos tóxicos¹².

Por outro lado, a associação com depressores do SNC, como o álcool e as benzodiazepinas, pode potenciar os efeitos adversos sobre o SNC produzidos por este grupo de antihistamínicos³⁶.

À semelhança da 1ª geração, alguns dos fármacos de 2ª geração, como a ebastina, a loratadina, a desloratadina e a mizolastina, sofrem extenso efeito de primeira passagem (*vide Farmacocinética*), pelo que as suas concentrações séricas podem aumentar quando em associação com inibidores do CYP450. Os efeitos produzidos em consequência de elevadas concentrações séricas parecem ser, no entanto, desprovidos de significado clínico, diminuindo-se assim o potencial tóxico destas interacções^{12,13,36,64-66}. Não obstante, é recomendada precaução na associação da ebastina com antifúngicos imidazólicos ou com macrólidos⁶⁷. A cetirizina^{12,13,36} e a fexofenadina^{12,13,68}, não sofrem metabolismo hepático extenso e parecem igualmente desprovidos de interacções farmacológicas clinicamente relevantes.

VII. SOBREDOSAGEM

Os relatos de sobredosagem com antihistamínicos referem-se com maior frequência aos de 1ª geração^{12,69}. As manifestações clínicas predominantes resultam dos efeitos depressores do SNC e anticolinérgicos, podendo-se observar sonolência extrema, letargia, coma, mi-dríase, febre, “flushing”, obstipação, retenção urinária e taquicardia¹². A toxicidade cardíaca é habitualmente dose-dependente e requer monitorização atenta dos parâmetros vitais e electrocardiográfica¹². Neste caso, a utilização de anti-arrítmicos das classes 1A, 1C e 3 é contra-indicada, na medida em que estes fármacos podem potenciar os efeitos tóxicos por prolongamento adicional do intervalo QT¹².

Contrariamente ao observado em adultos, a intoxicação por antihistamínicos de 1ª geração em crianças resulta frequentemente em manifestações de hiperactividade do SNC, como irritabilidade, excitação, hiperactividade, insónia, alucinações visuais e convulsões¹².

As referências na literatura a intoxicações com antihistamínicos de 2ª geração são francamente escassas, não se encontrando registos de complicações graves^{70,71}.

VIII. UTILIZAÇÕES ESPECIAIS

8.1. Gravidez e lactação

O perfil de segurança de um fármaco na gravidez é classificado pela FDA* em 5 classes (A, B, C, D e X), com base em estudos em humanos e em animais. Na classe A estão englobados fármacos cujos estudos (fiáveis) falharam na demonstração de risco fetal no primeiro

trimestre, enquanto que a classe X se refere um nível de evidência em que risco fetal que ultrapassa o benefício potencial na sua utilização terapêutica.

Apesar de enquanto classe não estarem associados a aumento significativo de risco na gravidez¹, actualmente nenhum antihistamínico comercializado pertence à classe A da FDA. Apenas a cetirizina, a loratadina e a difenidramina estão classificadas na classe B^{1,12,72}. A hidroxizina, a fexofenadina e a azelastina pertencem à classe C^{1,12}.

Assim, a utilização deste grupo farmacológico na gravidez, é globalmente desaconselhado.

Os antihistamínicos são eliminados no leite materno, ainda que em quantidades inferiores a 0,1% da dose materna¹². Existem poucos estudos acerca da terapêutica antihistamínica durante o período de amamentação, no entanto, os dados actualmente disponíveis não sugerem risco para o lactente^{1,73,74}. Estão descritos casos de irritabilidade, sonolência e dificuldade respiratória em lactentes cujas mães se encontravam medicadas com antihistamínicos de 1ª geração, mas não com os de 2ª geração^{12,75}.

8.2. Insuficientes renais e hepáticos

Em virtude do seu metabolismo hepático e da via predominante de eliminação (fecal/urinária), alguns antihistamínicos carecem de ajuste na dose terapêutica em doentes insuficientes renais e/ou hepáticos.

As doses de cetirizina⁷⁷ e levocetirizina⁷⁸ (Quadro X) devem ser reduzidas de acordo com o valor de clearance estimado; a desloratadina⁸⁰ deve ser ajustada na insuficiência renal grave, a hidroxizina⁷⁶ requer ajuste da dose, embora não sejam especificadas as condições da

Quadro X

UTILIZAÇÃO DOS ANTIHISTAMÍNICOS EM GRUPOS ESPECÍFICOS DE DOENTES*						
	Hidroxizina	Cetirizina	Levocetirizina	Loratadina	Desloratadina	Ebastina
Insuficiência renal crónica	Ajuste de dose	Ajuste de dose pela clearance Cr	Ajuste de dose pela clearance Cr	Não referido	Ajuste de dose na IR grave	Mantém dosagem
Insuficiência hepática	↓ Em 33% da dose diária	Mantém dosagem só ajuste se também IRC	Mantém dosagem só ajuste se também IRC	Início com metade da dose	Não referido	Max. 10mg/dia
Idosos	Início com metade da dose recomendada	Ajuste de dose pela clearance Cr	Ajuste de dose pela clearance Cr	Não referido	Não referido	Sem alterações
Crianças	Acima dos 12 meses	Acima dos 2 anos	Acima dos 12 meses	Acima dos 12 meses	Acima dos 2 anos	Acima dos 2 anos

IRC= insuficiência renal crónica, Cr=creatinina
*Adaptado dos RCM dos fármacos referidos^{76,82}

* Food and Drug Administration

correção. Não é necessário o ajuste da dose da ebastina nos insuficientes renais crónicos⁸¹.

No que se refere aos doentes com insuficiência hepática, não existem indicações quanto à necessidade de ajuste da dose terapêutica da cetirizina⁷⁷ nem da levocetirizina⁷⁸. Na loratadina⁷⁹ é aconselhado o início da terapêutica com apenas metade da dose habitual, e na ebastina⁸¹ recomenda-se uma dose máxima de 10mg/dia. A hidroxizina deve ser reduzida em 33% da dose diária habitual⁷⁶. Não é mencionada a necessidade de ajuste da desloratadina em doentes insuficientes hepáticos.

8.3. Idosos e crianças

A capacidade de metabolização e excreção de xenobióticos na população idosa é, em regra, menor que a de adultos mais jovens, em virtude da senescência intrínseca dos órgãos e sistemas. Este grupo de doentes merece por isso alguma atenção no que respeita à dose terapêutica.

Da análise comparativa dos RCMs de alguns antihistamínicos frequentemente utilizados em Dermatologia⁷⁶⁻⁸¹, constata-se a necessidade de ajuste terapêutico da hidroxizina (que deverá ser iniciada com metade da dose habitual)⁷⁶ e da cetirizina⁷⁷ e levocetirizina⁷⁸ que, à semelhança da insuficiência renal, deverão ser ajustadas ao valor de clearance estimado. No caso da ebastina⁸¹ não se preconiza necessidade de alteração da dose neste grupo etário e na loratadina⁷⁹ e desloratadina⁸⁰ essa informação não é especificada.

No outro extremo etário, encontra-se o grupo de doentes em idade pediátrica. Neste caso é a imaturidade dos sistemas de metabolização e excreção que obriga habitualmente a ajustes na dose dos fármacos administrados.

A análise comparativa dos RCM dos mesmos fármacos⁷⁶⁻⁸¹, revela alguma uniformidade no que respeita à idade de início da terapêutica. Apenas o maleato de dimetideno⁸² é recomendado em idades inferiores a 1 ano mas acima de 1 mês. A terapêutica com hidroxizina, loratadina e desloratidina só é aconselhada acima dos 12 meses, enquanto que os restantes antihistamínicos analisados são recomendados apenas acima dos 2 anos de idade. Em todos os casos o ajuste da dose terapêutica é realizado em função do peso ou idade da criança.

IX. ALTERNATIVAS TERAPÊUTICAS

Apesar da maioria dos antihistamínicos ter uma duração de acção superior ou igual a 24 horas, em muitos casos a resposta terapêutica à toma única diária é insuficiente e os doentes mantêm-se sintomáticos. Nessas

situações, é relativamente comum na prática clínica aumentar-se a dose diária do fármaco. Este procedimento, ainda que defendido por alguns autores^{1,83,84}, não é sustentado por ensaios clínicos fiáveis, permanecendo por isso como uma prática empírica.

Uma alternativa terapêutica também frequentemente utilizada nesses doentes é a associação com outras substâncias dentro da mesma geração ou de outra geração. Assim, não raramente se assiste a doentes medicadas com um fármaco não sedativo de manhã e hidroxizina ao deitar. Esta prática, apesar de defendida por algumas autoridades na matéria⁸⁵, carece de evidência adicional baseada em estudos clínicos fidedignos.

A associação de antihistamínicos anti-H1 a substâncias com acção anti-H2 como a cimetidina, pode conduzir a um incremento na resposta terapêutica em doentes refractários^{1,12,86,87}. Esta combinação, praticada com maior frequência antes do desenvolvimento dos antihistamínicos de 2ª geração¹, associa os efeitos anti-H2 exercidos sobre a vasculatura cutânea (diminuição da vasodilatação capilar e da permeabilidade vascular)^{88,89} ao efeito de inibição do Cit P450 (com conseqüente aumento dos níveis séricos dos anti-H1 metabolizados por esse sistema enzimático)⁹⁰. Apesar de alguns resultados bastante satisfatórios, esta sinergia não foi confirmada em todos os estudos^{85,91}, pelo que esta associação não deverá ser empregue por rotina^{1,12}. Alguns autores defendem, por isso, a suspensão do antihistamínico H2 na ausência de resposta clínica significativa ao fim de 3 a 4 semanas de terapêutica combinada^{12,85}.

Alguns antidepressivos tricíclicos como a doxepina têm acção anti-H1 e anti-H2 intrínseca, combinando num só fármaco o antagonismo de dois de receptores histamínicos. A doxepina tem um efeito sedativo importante, recomendando-se a sua administração ao deitar¹². Embora seja considerada por muitos autores como uma alternativa terapêutica na urticária crónica refractária^{92,93}, não está actualmente disponível em Portugal.

Mais recentemente, têm sido conduzidos estudos com o objectivo de avaliar a eficácia da associação de antihistamínicos de 2ª geração (desloratadina) e antagonistas dos receptores dos leucotrienos (montelucaste), na terapêutica da urticária crónica idiopática^{94,95}. Os leucotrienos desempenham um papel na fisiopatologia da urticária crónica idiopática que não é antagonizado pelos antihistamínicos, pelo que teoricamente esta associação seria vantajosa. No entanto, os resultados até agora obtidos em dois ensaios clínicos publicados em 2004 foram contraditórios^{94,95}, mantendo-se em aberto o potencial dessa alternativa terapêutica.

X. SÍNTESE FINAL

Os antihistamínicos desempenham um papel incontornável na terapêutica de várias patologias dermatológicas, pelo que o seu uso é extenso e generalizado.

Embora sejam frequentemente utilizados de modo inespecífico no alívio do prurido, outros mecanismos fisiopatológicos e outros mediadores poderão estar envolvidos na origem deste sintoma, pelo que a resposta terapêutica é inconstante. O papel da histamina na fisiopatologia da urticária e outras entidades dermatológicas é conhecido e estas respondem favoravelmente aos antihistamínicos. No eczema atópico a eficácia parece resultar maioritariamente do efeito sedativo destes fármacos, designadamente dos de 1ª geração.

Das duas classes de fármacos consideradas, os de 2ª geração parecem produzir uma resposta clínica sobreponível à dos de 1ª geração, embora com um perfil de segurança francamente mais favorável. Nenhum antihistamínico se destaca no que se refere à eficácia terapêutica. Os efeitos tóxicos observados, quase exclusivamente em fármacos de 1ª geração, consistem predominantemente em depressão do SNC, acção antimuscarínica e cardiotoxicidade, sendo este último alvo de maior preocupação.

A maioria dos antihistamínicos tem uma duração de acção superior ou igual a 24 horas, pelo que se recomenda a toma única diária. O aumento significativo da dose pode-se acompanhar de um incremento no potencial tóxico que não é acompanhado pelo benefício terapêutico. Na terapêutica da urticária crónica idiopática a toma regular de antihistamínicos parece conduzir a maior eficácia terapêutica que a toma "on demand", sendo por isso aconselhável.

Algumas estratégias adoptadas em doentes com fraca resposta à toma única diária, tais como o incremento na dose e a associação de dois antihistamínicos da mesma classe ou de classes diferentes, apesar de amplamente utilizadas e defendidas por alguns autores, não foram ainda alvo de ensaios clínicos adequadamente realizados. A associação com anti-H2, defendida por alguns clínicos, constitui também uma estratégia alternativa, muito embora exista divergências nos dados disponíveis até à data. A doxepina afigura-se como uma alternativa válida, no entanto, não se encontra disponível no nosso país.

Apesar da comprovada eficácia destes fármacos, existe ainda uma larga margem de doentes cujos sintomas são difíceis de debelar mesmo combinando diferentes estratégias terapêuticas.

A investigação de âmbito molecular e genético em

torno dos receptores H1 e H2 é contínua e muito provavelmente conduzirá à produção de fármacos com mecanismos de acção verdadeiramente inovadores, esses serão certamente os antihistamínicos "do futuro".

BIBLIOGRAFIA

1. Greaves MW: Antihistamines in Dermatology. *Skin Pharmacol Physiol* 18: 220-9 (2005).
2. O'Leary PA, Farber EM: Benadryl in the treatment of urticaria. *Proc Staff Meet Mayo Clinic* 20: 429-32 (1946).
3. Kalivas J, Breneman DTM, Bruce S, Bigby M: Urticaria: clinical efficacy of cetirizine in comparison with hydroxyzine and placebo. *J Allergy Clin Immunol* 86: 1014-8 (1990).
4. Breneman DL: Cetirizine versus hydroxyzine and placebo in chronic idiopathic urticaria. *Ann Pharmacother* 30: 1075-9 (1996).
5. Monroe EW, Berstein DI, Fox RW, et al: Relative efficacy and safety of loratadine, hydroxyzine and placebo in chronic idiopathic urticaria. *Arneim Forsch* 42: 1119-21 (1992).
6. Finn AF Jr, Kaplan AP, Fretwell R, et al: A double-blind, placebo-controlled trial of fexofenadine HCl in the treatment of chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 104: 1071-8 (1999).
7. Kaplan AP, Spector SL, Meeves S, Liao Y, Varhese ST, Georges G: Once-daily fexofenadine treatment for chronic idiopathic urticaria: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 94: 662-9 (2005).
8. O'Donoghue M, Tharp MD: Antihistamines and their role as antipruritics. *Dermatol Ther* 18: 333-40 (2005).
9. Williams HC: Atopic dermatitis. *New Engl J Med* 352: 2314-24 (2005).
10. Crownover BK: First or second generation antihistamines: which are more effective at controlling pruritus? *J Family Prac* 53: 742-4 (2004).
11. MacGlashan D Jr: Histamine: A mediator of inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 112: S53-9 (2003).
12. Simons FER: Antihistamines. In Adkinson NF Jr, Yungginger JW, Busse WW, Bochner BS, Holgate ST, Simons FER (eds), *Middleton's Allergy: Principles & Practice*, 6th ed, Philadelphia, Mosby, 2003, pp 834-869.
13. Simons FER: Advances in H1-Antihistamines. *N Eng J Med* 351: 2203-17 (2004).
14. Simmons FER: H1-Antihistamines: more relevant

- than ever in the treatment of allergic disorders. *J Allergy Clin Immunol* 112 (4 Suppl): S42-52 (2003).
15. Lewis T: Blood vessels of the human skin and their responses. Shaw, London, 1927, pp 47.
 16. Greaves MW, Shuster S: Responses of skin blood vessels to bradykinin and 5-hydroxytryptamine. *J Physiol* 193: 255-67 (1967).
 17. Kaplan AP, Horakova Z, Katz SI: Assessment of tissue fluid histamine levels in patients with urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 61: 350-4 (1978).
 18. Yosipovitch G, Greaves MW, Schmelz M: Itch. *Lancet* 361: 690-4 (2003).
 19. Holgate ST, Canonica GW, Simons FER et al: Consensus Group on New-Generation Antihistamines (CONGA): present status and recommendations. *Clin Exp Allergy* 33: 1305-24 (2003).
 20. Leurs R, Church MK, Taglialatela M: H1-antihistamines: inverse agonism, anti-inflammatory actions and cardiac effects. *Clin Exp Allergy* 32: 489-98 (2002).
 21. Walsh GM: The clinical relevance of the anti-inflammatory properties of antihistamines. *Allergy* 55 Suppl 60: 53-61 (2000).
 22. Simons FER: Comparative Pharmacology of H1 Antihistamines: Clinical Relevance. *Am J Med* 113 Suppl 9A: 38S-46S (2002).
 23. Holford NHG, Benet LZ: Pharmacokinetics & Pharmacodynamics: Dose Selection & the Time Course of Drug Action. In Katzung BG, Basic and Clinical Pharmacology, 7^a ed, Stamford, Appleton & Lange, 1998, pp 34-49.
 24. Tillement JP, Albengres E, Barré J, Riboux JP: The apparent volumes of distribution of H1 receptor antagonists. *Dermatol Ther* 13: 337-43 (2000).
 25. Tillement JP: A low distribution volume as a determinant of efficacy and safety for histamine (H1) antagonists. *Allergy* 50: 12-6 (1995).
 26. Bousquet J, Chanal, Murrieta M, Stalla-Bour-dillon A: Lack of subsensitivity to mizolastine over an 8 week treatment. *Allergy* 51: 251-6 (1996).
 27. Bousquet J, Chanal, Skassa-Brocieek W, Lemonier C, Michel FB: Lack of subsensitivity to loratadine during long-term dosing during 12 weeks. *J Allergy Clin Immunol* 86: 248-53 (1990).
 28. Ciprandi G, Passalacqua G, Canonica GW: Effects of H1 antihistamines on adhesion molecules: a possible rationale for long-term treatment. *Clin Exp Allergy* 29 (Suppl 3): 49-53 (1999).
 29. Wanderer AA, Bernstein IL, Goodman DL, et al.: The diagnosis and management of urticaria: a practice parameter: 1. Acute urticaria/angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol* 85: 525-31 (2000).
 30. Simons FE: Prevention of acute urticaria in young children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 107(4): 703-6 (2001).
 31. Ring J, Hein R, Gauger A, et al: Once-daily desloratadine improves the signs and symptoms of chronic idiopathic urticaria: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Int J Dermatol* 40: 72-6 (2001).
 32. Monroe E, Finn A, Patel P, et al: Efficacy and safety of desloratadine 5mg once daily in the treatment of chronic idiopathic urticaria: a double blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 48: 535-41 (2003).
 33. Brostoff J, Fitzharris P, Dunmore C, Theron M, Blondin P: Efficacy of mizolastine, a new antihistamine, compared with placebo in the treatment of chronic idiopathic urticaria. *Allergy* 51(5): 320-5 (1996).
 34. Dubertret L, Murrieta Aguttes M, Tonet J: Efficacy and safety of mizolastine 10mg in a placebo-controlled comparison with loratadine in chronic idiopathic urticaria: results of the MILOR Study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 12(1): 16-24 (1999).
 35. Clough GF, Boutsiouki P, Church MK: Comparison of the effects of levocetirizine and loratadine on histamine-induced wheal, flare, and itch in human skin. *Allergy* 56(10): 985-8 (2001).
 36. Soter NA: Antihistamines. In Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz S, Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, 6th ed, New York, McGraw-Hill, 2003, pp 2420-2426.
 37. Zuberbier T, Munzberger C, Hausteiner U, Trippas E, Burtin B, Mariz SD, Henz BM: Double-blind crossover study of high-dose cetirizine in cholinergic urticaria. *Dermatology* 193(4): 324-7 (1996).
 38. Berth-Jones J, Graham-Brown RA: Failure of terfenadine in relieving the pruritus of atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 121: 635-7 (1989).
 39. Doherty V, Sylvester DG, Kennedy CT, Harvey SG, Calthrop JG, Gibson JR: Treatment of itching in atopic eczema with antihistamines with a low sedative profile. *Br Med J* 298: 96 (1989).
 40. Klein PA, Clark RAF: An evidence-based review of the efficacy of antihistamines in relieving pruritus in atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 135: 1522-5 (1999).
 41. Leung DY: Atopic dermatitis: new insights and opportunities for therapeutic intervention. *J Allergy Clin Immunol* 105: 860-76 (2000).
 42. Friedman BS, Santiago ML, Berkebile C, et al: Comparison of azelastine and chlorpheniramine in the treatment of mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol*

- 92: 520-6 (1993).
43. Diehn F, Tefferi A: Pruritus in polycythaemia vera: prevalence, laboratory correlates and management. *Br J Haematol* 115: 619-21 (2001).
 44. Santiago-Palma J, Fischberg D, Kornick C, Khjainova N, Gonzales G: Diphenhydramine as an analgesic adjuvant in refractory cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 22: 699-703 (2001).
 45. Timmerman H: Factors involved in the absence of sedative effects by the second-generation antihistamines. *Allergy* 55 (Suppl 60): 5-10 (2000).
 46. Welch MJ, Meltzer EO, Simons FE: H1-antihistamines and the central nervous system. *Clin Allergy Immunol* 17: 337-88 (2002).
 47. Timmerman H: Why are non-sedating antihistamines non-sedating? *Clin Exp Allergy* 29 (Suppl 3): 13-8 (1999).
 48. Shamsi Z, Hindmarch I: Sedation and antihistamines: a review of inter-drug differences using proportional impairment ratios. *Hum Psychopharmacol* 15(S1): S3-S30 (2000).
 49. Simons FE: H1-receptor antagonists. Comparative tolerability and safety. *Drug Saf* 10(5): 350-80 (1994).
 50. Woosley RL: Cardiac actions of antihistamines. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 36: 233-52 (1996).
 51. Simons FE, Fraser TG, Maher J, Pillay N, Simons KJ: Central nervous system effects of H1-receptor antagonists in the elderly. *Ann Allergy Asthma Immunol* 82(2): 157-60 (1999).
 52. Shamsi Z, Hindmarch I: Sedation and antihistamines: a review of inter-drug differences using proportional impairment ratios. *Hum Psychopharmacol* 15(S1): S3-S30 (2000).
 53. Woosley RL: Cardiac actions of antihistamines. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 36: 233-52 (1996).
 54. Tagliatela M, Timmerman H, Annunziato L: Cardiotoxic potential and CNS effects of first-generation antihistamines. *Trends Pharmacol Sci* 21(2): 52-6 (2000).
 55. Hindmarch I, Johnson S, Meadows R, Kirkpatrick T, Shamsi Z: The acute and sub-chronic effects of levocetirizine, cetirizine, loratadine, promethazine and placebo on cognitive function, psychomotor performance, and weal and flare. *Curr Med Res Opin* 17(4): 241-55 (2001).
 56. Simons FE, Fraser TG, Reggin JD, Simons KJ: Comparison of the central nervous system effects produced by six H1-receptor antagonists. *Clin Exp Allergy* 26(9): 1092-7 (1996).
 57. Falliers CJ, Brandon ML, Buchman E, Connell JT, Dockhorn R, Leese PT, Miller J, Wasserman SI, Zeterberg JM, Altman R, et al: Double-blind comparison of cetirizine and placebo in the treatment of seasonal rhinitis. *Ann Allergy* 66(3): 257-62 (1991).
 58. Woosley RL: Cardiac actions of antihistamines. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 36: 233-52 (1996).
 59. Craft TM: Torsade de pointes after astemizole overdose. *Br Med J* 292 (6521): 660 (1986).
 60. Davies AJ, Harindra V, McEwan A, Ghose RR: Cardiotoxic effect with convulsions in terfenadine overdose. *Br Med J* 298 (6669): 325 (1989).
 61. Slater JW, Zechnich AD, Haxby DG: Second-Generation Antihistamines: A comparative review. *Drugs* 57 (1): 31-47 (1999).
 62. Pratt C, Brown AM, Rampe D, Mason J, Russell T, Reynolds R, Ahlbrandt R: Cardiovascular safety of fexofenadine HCl. *Clin Exp Allergy* 29 (Suppl 3): 212-6 (1999).
 63. Sale ME, Barbey JT, Woosley RL, Edwards D, Yeh J, Thakker K, Chung M: The electrocardiographic effects of cetirizine in normal subjects. *Clin Pharmacol Ther* 56 (3): 295-301 (1994).
 64. Geha RS, Meltzer EO: Desloratadine: A new, nonsedating, oral antihistamine. *J Allergy Clin Immunol* 107 (4): 751-62 (2001).
 65. Moss AJ, Morganroth J: Cardiac effects of ebastine and other antihistamines in humans. *Drug Saf* 21 Suppl 1: 69-80 (1999).
 66. Brannan MD, Reidenberg P, Radwanski E, Shneyer L, Lin CC, Cayen MN, Affrime MB: Loratadine administered concomitantly with erythromycin: pharmacokinetic and electrocardiographic evaluations. *Clin Pharmacol Ther* 58 (3): 269-78 (1995).
 67. RCM Ebastina, Março 2005, informação Laboratórios Almirall.
 68. Mason J, Reynolds R, Rao N: The systemic safety of fexofenadine HCl. *Clin Exp Allergy* 29 (Suppl 3): 163-70 (1999).
 69. Wyngaarden JB, Seevers MH: The toxic effects of antihistaminic drugs. *J Am Med Assoc* 145: 277-82 (1951).
 70. Cobb DB, Watson WA, Fernandez MC: High-dose loratadine exposure in a six-year-old child. *Vet Hum Toxicol* 43: 163-4 (2001).
 71. Spiller HA, Villalobos D, Benson BE, Krenzlok EP, Anderson AD: Retrospective evaluation of cetirizine (zyrtec) ingestion. *J Toxicol Clin Toxicol* 40 (4): 525-6 (2002).
 72. Moretti ME, Caprara D, Coutinho CJ, Bar-Oz B, Berkovitch M, Addis A, Jovanovski E, Schuler-Faccini L, Koren G: Fetal safety of loratadine use in the first

- trimester of pregnancy: a multicenter study. *J Allergy Clin Immunol* 111: 479-83 (2003).
73. Schatz M, Zeiger RS, Harden K, Hoffman CC, Chilingar L, Petitti D: The safety of asthma and allergy medications during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol* 100: 301-6 (1997).
74. American Academy of Pediatrics Committee on Drugs: The transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics* 93: 137-50 (1994).
75. Ito S: Drug therapy for breast-feeding women. *N Engl J Med* 343: 118-26 (2000).
76. Resumo das Características do Medicamento de Atarax®, 14/07/2005, informação Infarmed.
77. Resumo das Características do Medicamento de Zyrtec®, 13/02/2006, informação Infarmed.
78. Resumo das Características do Medicamento de Xyzal®, 21/11/2005, informação Infarmed.
79. Resumo das Características do Medicamento de Claritine®, Maio 2001, informação Schering-Plough Farma Lda.
80. Resumo das Características do Medicamento de Aerius®, 15/01/06, informação Schering-Plough Farma Lda.
81. Resumo das Características do Medicamento de Kestine®, Março 2005, informação Laboratórios Almirall.
82. Prontuário Terapêutico - 6, Infarmed, 2003.
83. Nordness M, Zacharisen MC: High dose cetirizine: a case report. *Cutis* 71(5): 396 (2003).
84. Zuberbier T, Munzberger C, Haustein U, Trippas E, Burtin B, Mariz SD, Henz BM: Double-blind crossover study of high-dose cetirizine in cholinergic urticaria. *Dermatology* 193: 324-7 (1996).
85. Kaplan AP: Clinical Practice: Chronic Urticaria and Angioedema. *N Engl J Med* 346: 175-9 (2002).
86. Bleehen SS, Thomas SE, Greaves MW, Newton J, Kennedy CT, Hindley F, Marks R, Hazell M, Rowell NR, Fairiss GM, et al: Cimetidine and chlorpheniramine in the treatment of chronic idiopathic urticaria: a multi-centre randomized double-blind study. *Br J Dermatol* 117: 81-8 (1987).
87. Simons FE, Sussman GL, Simons KJ: Effect of the H2-antagonist cimetidine on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of the H1-antagonists hydroxyzine and cetirizine in patients with chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 95: 685-93 (1995).
88. Dachman WD, Bedarida G, Blaschke TF, Hoffman BB: Histamine-induced venodilation in human beings involves both H1 and H2 receptor subtypes. *J Allergy Clin Immunol* 93: 606-14 (1994).
89. Watson NT, Weiss EL, Harter PM: Famotidine in the treatment of acute urticaria. *Clin Exp Dermatol* 25: 186-9 (2000).
90. Simons FE, Sussman GL, Simons KJ: Effect of the H2-antagonist cimetidine on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of the H1-antagonists hydroxyzine and cetirizine in patients with chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 95: 685-93 (1995).
91. Greaves MW: Chronic urticaria. *N Engl J Med* 332: 1767-72 (1995).
92. Negro-Alvarez JM, Miralles-Lopez JC: Chronic idiopathic urticaria treatment. *Allergol Immunopathol* 29: 129-32 (2001).
93. Delorme N, Drouet M, Thibaudeau A, Verret JL: Cold-induced urticaria. *Allerg Immunol* 34: 255-8 (2002).
94. Di Lorenzo G et al: Randomized placebo-controlled trial comparing desloratadine and montelukast in monotherapy and desloratadine plus montelukast in combined therapy for chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 114: 619-25 (2004).
95. Nettis E et al: Desloratadine in combination with montelukast in the treatment of chronic urticaria: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Exp Allergy* 34: 1401-7 (2004).

VERIFIQUE O QUE APRENDEU

- Qual o papel da histamina na fisiopatologia da resposta alérgica?
- Como actuam os antihistamínicos na supressão das reacções alérgicas?
- O que distingue os fármacos de segunda geração dos de primeira de geração?
- Quais as principais indicações terapêuticas dos antihistamínicos?
- Que efeitos adversos são clinicamente relevantes?

LEITURAS RECOMENDADAS

1. Greaves MW: Antihistamines in Dermatology. *Skin Pharmacol Physiol* 18: 220-9 (2005).
2. MacGlashan D Jr: Histamine: A mediator of inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 112: S53-9 (2003).
3. Simons FER: Antihistamines. *In* Adkinson NF Jr, Yungginger JW, Busse WW, Bochner BS, Holgate ST, Simons FER (eds), *Middleton's allergy: principles & practice*, 6th ed, Philadelphia, Mosby, 2003, pp 834-69.
4. Simons FER: Advances in H1-Antihistamines. *N Eng J Med* 351: 2203-17 (2004).
5. O'Donoghue M, Tharp MD: Antihistamines and their role as antipruritics. *Dermatol Ther* 18: 333-40 (2005).

PREVALÊNCIA DA ONICOMICOSE EM DOENTES COM PSORÍASE

Márcia Ferreira¹, Glória Velho¹, Marta Teixeira¹, Natividade Rocha², Virgínia Lopes³, José Manuel Amorim³,
Eduarda Santos Matos⁴, Manuela Selores¹

¹Serviços de Dermatologia e ³Microbiologia, Hospital Geral de Santo António, E.P.E., Porto;

²Serviço de Dermatologia, Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia;

⁴Departamento de Saúde Comunitária, Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Porto

RESUMO - São múltiplas as controvérsias relativas à prevalência da onicomicose e dos seus agentes etiológicos nos doentes com psoríase. Com o objectivo de avaliar estes parâmetros, foi realizado um estudo prospectivo no qual se incluíram doentes com psoríase e doentes com outras patologias cutâneas, no total de 66 indivíduos. A prevalência de onicomicose foi superior no grupo de doentes sem psoríase (12/30=40% versus 9/36=25%) ($p=0,19$). Os dermatófitos foram responsáveis por 55,6% das infecções nos doentes com psoríase e por 91,7% no outro grupo de doentes ($p=0,055$). A duração da psoríase não afectou de forma significativa o desenvolvimento de onicomicose. Concluiu-se que a prevalência da onicomicose nos doentes com psoríase não difere daquela de doentes com outras patologias cutâneas.

PALAVRAS-CHAVE - Onicomicose; Psoríase; Dermatófitos.

THE PREVALENCE OF ONYCHOMYCOSIS IN PATIENTS WITH PSORIASIS

ABSTRACT - There are controversies considering the prevalence and the etiologic agent of onychomycosis among patients with psoriasis. The aim of this prospective study was to investigate the prevalence of onychomycosis and the respective etiologic agent in patients with psoriasis versus patients with other skin diseases. The study included 66 patients. The prevalence of onychomycosis in patients with psoriasis was 9/36=25% compared to 12/30=40% for patients with other skin diseases ($p=0,19$). Concerning the etiologic agent, dermatophytes were responsible for 55,6% of cases in psoriatic patients compared to 91,7% in the group of patients with other skin diseases ($p=0,055$). The duration of psoriasis did not significantly affect the odds of developing onychomycosis. It is concluded that the prevalence of onychomycosis in patients with psoriasis does not differ from that in patients with other skin diseases.

KEY-WORDS - Onychomycosis; Psoriasis; Dermatophytes.

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

INTRODUÇÃO

A prevalência da onicomicose na população mundial é desconhecida, mas estima-se que varie entre 2 a 14%^{1,2}, representando cerca de metade das afecções ungueais³. As unhas dos pés são mais atingidas do que as unhas das mãos, a incidência aumenta com a idade e é maior no sexo masculino⁴. Para além destes, têm sido descritos outros factores de risco incluindo doenças subjacentes como diabetes, doença vascular periférica e imunodeficiência, factores genéticos, factores ambientais e comportamentais como o uso de calçado oclusivo ou a prática de desporto, e a presença de outras infecções fúngicas⁵⁻¹¹. A relação da onicomicose com a psoríase tem sido alvo de estudo, mas os resultados são controversos. Os doentes com psoríase têm envolvimento ungueal em cerca de 50% dos casos que se pode manifestar como picotado, onicólise, hiperqueratose subungueal, manchas de óleo e descoloração¹². Habitualmente acompanham a psoríase cutânea, mas podem ocorrer de forma isolada. Algumas dessas alterações, particularmente a onicólise, hiperqueratose subungueal e descoloração, são comuns à onicomicose, o que dificulta a distinção clínica entre as duas patologias. Simultaneamente sabe-se que estas alterações, associadas a certas características das unhas psoriásicas como o rápido crescimento ungueal, aumento do fluxo sanguíneo e alterações na composição química podem alterar a susceptibilidade à infecção fúngica^{13,14}. Por outro lado, a presença de infecção fúngica poderá induzir um fenómeno de Köebner local. É, por isso, importante clarificar a frequência da onicomicose nos doentes com psoríase, sendo mandatória a colheita de material para confirmação laboratorial da infecção fúngica e a identificação do agente patogénico para que se opte pela terapêutica correcta¹⁵.

Vários estudos efectuados para avaliar a prevalência de onicomicose em doentes com psoríase comparativamente à população geral, evidenciaram resultados divergentes desde uma menor, igual ou maior prevalência de onicomicose nos doentes psoriáticos^{5,16-19}.

O objectivo deste estudo prospectivo consistiu em examinar a prevalência e o tipo de infecção fúngica das unhas de indivíduos com psoríase e comparar estes resultados com os de indivíduos sem psoríase.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram incluídos no estudo doentes com psoríase e doentes com outras patologias cutâneas, observados na

consulta externa de Dermatologia do Hospital Geral de Santo António, com distrofia ungueal das mãos e/ou pés no exame físico. Os doentes referenciados à consulta com o diagnóstico de onicomicose, com história anterior de infecção fúngica e/ou de realização de tratamento com antifúngico tópico ou sistémico foram excluídos do estudo. Os doentes com psoríase ungueal isolada também não foram incluídos no estudo.

Em cada doente foram avaliados vários parâmetros: idade, sexo, hábitos de calçado, prática de desporto, duração e tipo de alteração ungueal (com registo para cada unha da presença de hiperqueratose subungueal, onicólise, descoloração, picotado ou manchas de óleo e extensão da unha envolvida), número de unhas afectadas, caracterização e duração da psoríase, história familiar de onicomicose e presença de doenças concomitantes (diabetes, doença vascular periférica, artrite, obesidade).

Foi realizada colheita para exame micológico no máximo para três unhas atingidas das mãos e/ou pés. A identificação de dermatófitos apenas pela microscopia óptica, como hifas septadas, foi considerada indicadora de infecção, mesmo quando a cultura correspondente não evidenciava crescimento de microorganismo. Por outro lado, no caso de se observar em cultura o crescimento de uma levedura ou de um não-dermatófito, apenas a positividade seriada do exame por microscopia óptica e da cultura concomitante permitiu incluir esse resultado.

Todas as análises foram efectuadas com o programa SPSS (versão 14.0) e testes bilaterais. Foi considerado um nível de significância de 5%. A prevalência das respostas foi comparada com o teste de Qui-quadrado de *Pearson* ou o teste exacto de *Fisher*. A comparação das idades e duração média da doença foi efectuada através do teste *Mann-Whitney*.

RESULTADOS

Foram incluídos no estudo 66 doentes (36 com psoríase e 30 sem psoríase), com predomínio, estatisticamente não significativo, do sexo masculino (57,6%), igualmente distribuído pelos dois grupos estudados ($p=0,22$). A média etária foi de 49,8 anos (desvio padrão = 19,1 anos), observando-se doentes desde os 4 aos 84 anos de idade, sendo a distribuição etária semelhante para os dois grupos de doentes. As unhas dos pés estavam mais afectadas do que as das mãos ($p<0,001$) e, nos doentes com psoríase observou-se maior frequência de unhas alteradas (49,7%) do que

no grupo de doentes sem psoríase (22,5%) ($p < 0,001$) sendo a hiperqueratose subungueal a alteração mais frequentemente encontrada (Quadro I).

A prevalência de onicomicose foi de $9/36 = 25\%$ nos doentes com psoríase, e de $12/30 = 40\%$ nos doentes sem psoríase ($p = 0,19$) (Fig. 1). Para ambos os grupos, a idade média dos doentes com onicomicose não diferiu da idade média dos doentes sem onicomicose ($p = 0,65$) (Fig. 2). Não houve diferença na prevalência da onicomicose entre o sexo masculino e feminino ($p = 0,56$).

A duração média da psoríase foi de 12,6 anos (DP=10,9), sendo em média de 15,4 anos (1-41 anos; DP=13,0) nos doentes com onicomicose e de 11,7 anos (1-39 anos; DP=10,3) naqueles sem onicomicose ($p = 0,45$). De notar que dos nove doentes psoriáticos com infecção ungueal, sete (77,8%) estavam sob medicação imunossupressora oral ou tópica (cortico-terapia tópica em 5 doentes e ciclosporina oral em 2).

O exame microscópico directo foi positivo em 27,3% dos casos ($n = 18$), valor ligeiramente mais alto do que aquele que se verificou no exame cultural (22,7%, $n = 15$). Houve concordância entre o exame microscópico directo e o cultural em 77,3% dos casos.

Em 55,6% (5/9) dos doentes psoriáticos com onicomicose, os dermatófitos foram identificados como os agentes causais, enquanto que para os doentes não psoriáticos aqueles foram a causa de 91,7% (11/12) das onicomicoses ($p = 0,055$) (Quadro II).

Na totalidade dos doentes com onicomicose a infecção das unhas das mãos foi identificada em apenas 2 casos (9,52%): um doente com psoríase infectado por *Trichophyton rubrum* e um doente sem psoríase infectado por *Candida parapsilosis*.

Considerando todos os doentes, 5/66 tinham antecedentes familiares de onicomicose e desses em 3 (60%) foi diagnosticada uma onicomicose. Da totalidade, seis doentes eram diabéticos e foi diagnosticada onicomicose por *Candida parapsilosis* em 50% destes ($p = 0,37$). Em 4 de 11 doentes (36,4%) com doença arterial periférica foi diagnosticada onicomicose (um destes doentes era também diabético) ($p = 0,73$).

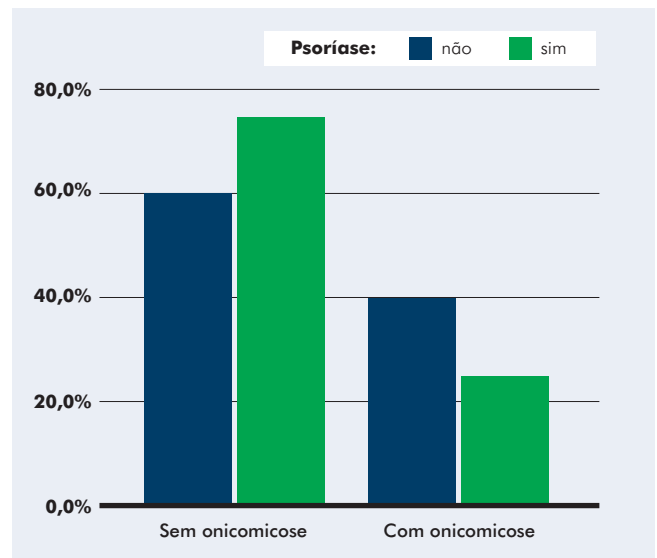


Fig. 1 - Representação da percentagem de doentes com e sem onicomicose em cada um dos grupos estudados.

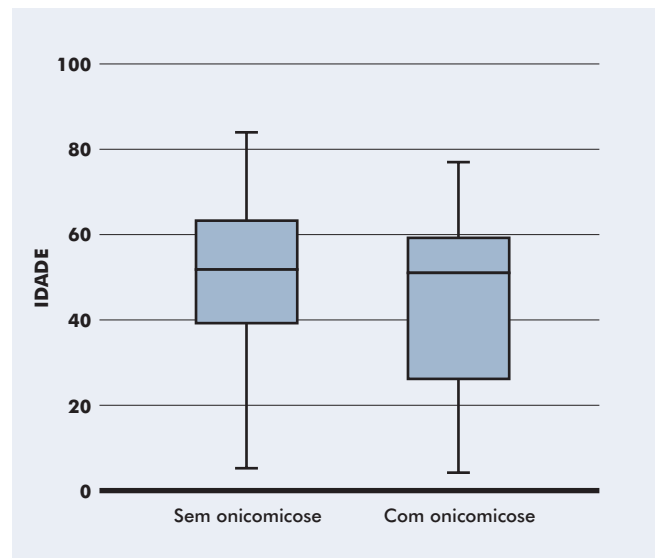


Fig. 2 - Distribuição etária dos doentes com e sem onicomicose

Quadro I

NÚMERO DE UNHAS ALTERADAS NOS GRUPOS DE DOENTES ESTUDADOS		
	Doentes com psoríase n (%)	Doentes sem psoríase n (%)
Unhas alteradas (mãos e pés)	358 (49,7%)	135 (22,5%)
Unhas das mãos alteradas	110 (15,3%)	20 (33,3%)
Unhas dos pés alteradas	248 (34,4%)	115 (19,2%)

Quadro II

ESPÉCIES IDENTIFICADAS E RESPECTIVA DISTRIBUIÇÃO PELOS 2 GRUPOS DE DOENTES CONSIDERADOS

	Doentes com psoríase n (%)	Doentes sem psoríase n (%)
Dermatófitos	5 (55,6%)	11 (91,7%)
<i>Trichophyton (T.) rubrum</i>	2	5
<i>T. mentagrophytes</i>	1	2
Microscopia directa positiva	2	4
Leveduras	3 (33,3%)	1 (8,3%)
<i>Candida parapsilosis</i>	2	1
<i>Trichosporon beigelii</i>	1	0
Bolores	1 (11,1%)	0

DISCUSSÃO

No estudo prospectivo realizado verificou-se uma maior percentagem de onicomicose nos doentes não psoriáticos (40% versus 25%). Esse valor indicativo de um risco de onicomicose duas vezes superior nos doentes sem psoríase não foi, contudo, estatisticamente significativo ($p=0,19$) mesmo quando corrigido para o sexo e idade, factores que se sabe influenciarem a prevalência da onicomicose^{5,6}. Estes resultados foram consistentes com aqueles obtidos por *Larsen et al.*¹⁸, que não encontraram diferença significativa na prevalência de onicomicose entre doentes com e sem psoríase. *Staberg et al.*¹⁶ consideraram ainda um terceiro grupo doentes com psoríase sem alterações ungueais e concluíram por uma distribuição equitativa na frequência de onicomicose. No nosso estudo optou-se por incluir apenas as unhas clinicamente alteradas, dada a baixa prevalência de onicomicose nas unhas normais, já anteriormente demonstrado na investigação de *Gupta et al.*¹⁷. Estes autores, por sua vez, documentaram uma maior prevalência de onicomicose nos doentes com psoríase.

Avaliamos o número total de unhas alteradas, que foi significativamente superior nos doentes com psoríase (49,7% versus 22,5%). A duração da psoríase não influenciou a ocorrência de onicomicose ($p=0,45$). Realçamos no entanto que, tal como descrito na literatura, a infecção prevaleceu em doentes imunodeprimidos pela terapêutica. Observou-se ainda que a onicomicose é mais comum nas unhas dos pés do que nas unhas das mãos, não havendo diferença entre os dois grupos.

Segundo a literatura, na população geral os dermatófitos são responsáveis por cerca de 90% das onicomicoses das unhas dos pés e por 50% das onicomicoses das unhas das mãos²⁰, sendo o *Trichophyton rubrum* o agente mais frequentemente implicado²¹. Tendo em conta estes dados, realça-se a frequência alta de infecção por leveduras e bolores nos doentes com psoríase (44,4%), comparativamente com o grupo sem psoríase (8,3%), no entanto a diferença não é estatisticamente significativa ($p=0,055$), o que está em consonância com outros estudos publicados^{16,18}. Na psoríase a alteração do tecido subungueal e a onicolise facilitam a invasão por leveduras; por outro lado, o rápido crescimento ungueal e a presença de grandes quantidades de material glicoproteico “serum-like” na psoríase parecem dificultar a infecção por dermatófitos, hipóteses que explicariam as diferenças encontradas na etiologia das onicomicoses¹⁸. Um estudo recente contrariou estes dados ao demonstrar predomínio de infecção por dermatófitos nos doentes com psoríase²².

O registo das patologias concomitantes permitiu-nos verificar que 3 dos doentes infectados por leveduras (80%) eram diabéticos, o que pode ter contribuído para esse tipo de infecção.

Apesar de não ser possível concluir pela diferença da prevalência e agente patogénico das onicomicoses nos doentes psoriáticos, realça-se a importância da necessidade da sua exclusão e de tratamento eficaz, dado que a infecção fúngica ungueal pode induzir fenómeno de Köebner provocando atraso ou insucesso das terapêuticas anti-psoriáticas e estas, por sua vez, podem agravar a onicomicose.

BIBLIOGRAFIA

1. Ghannoum MA, Hajjeh RA, Scher R, et al.: A large-scale North American study of fungal isolates from nails: the frequency of onychomycosis, fungal distribution, and antifungal susceptibility patterns. *J Am Acad Dermatol* 43: 481-90 (2000).
2. Gill D, Marks R: A review of the epidemiology of *tinea unguium* in the community. *Austral J Dermatol* 40: 6-13 (1999).
3. Faergemann J, Baran R: Epidemiology, clinical presentation and diagnosis of onychomycosis. *Br J Dermatol* 149: 1-4 (2003).
4. Gupta AK, Jain HC, Lynde CW, MacDonald P, Cooper EA, Summerbell RC: Prevalence and epidemiology of onychomycosis in patients visiting physicians' offices: a multicenter Canadian survey of 15000 patients. *J Am Acad Dermatol* 43: 244-8 (2000).
5. Sigurgeirsson B, Steingrímsson Ó: Risk factors associated with onychomycosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 18: 48-51 (2004).
6. Tosti A, Hay R, Arenas-Guzman R: Patients at risk of onychomycosis risk factor identification and active prevention. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 19 (Suppl 1): 13-6 (2005).
7. Gupta AK, Humke S: The prevalence and management of onychomycosis in diabetic patients. *Eur J Dermatol* 10: 379-84 (2000).
8. Cribier B, Mena ML, Rey D, et al: Nail changes in patients infected with human immunodeficiency virus. A prospective controlled study. *Arch Dermatol* 134: 1216-20 (1998).
9. Gupta AK, Gupta MA, Summerbell RC, et al.: The epidemiology of onychomycosis: possible role of smoking and peripheral arterial disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 14: 466-9 (2000).
10. Zaistz C, Campbell I, Moraes JR, et al.: HLA-associated susceptibility to chronic onychomycosis in Brazilian Ashkenazic Jews. *Int J Dermatol* 35: 681-2 (1996).
11. Faergemann J, Correia O, Nowicki R, Ro BI: Genetic predisposition understanding underlying mechanisms of onychomycosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 19 (Suppl 1): 17-9 (2005).
12. Duhard-Brohan E: Psoriasis ungueal. *Ann Dermatol Venereol* 126: 445-9 (1999).
13. Dawber R: Fingernail growth in normal and psoriatic subjects. *Br J Dermatol* 82: 454-7 (1970).
14. Zaias, N: Psoriasis of the nail. A clinic-pathologic study. *Arch Dermatol* 99: 567-79 (1969).
15. Cabrita J, Sequeira H: O laboratório de Micologia na prática clínica dermatológica. *Trab Soc Port Dermatol Venereol* 32 (3 e 4): 191-8 (1974).
16. Staberg B, Gammeltoft M, Onsberg P: Onychomycosis in patients with psoriasis. *Acta Derm Venereol* 63: 436-8 (1983).
17. Gupta AK, Lynde CW, Jain HC, Sibbald RG, et al.: A higher prevalence of onychomycosis in psoriatics compared with non-psoriatics: a multicentre study. *Br J Dermatol* 136: 786-9 (1997).
18. Larsen GK, Haedersdal M, Svejgaard EL: The prevalence of onychomycosis in patients with psoriasis and other skin diseases. *Acta Derm Venereol* 83: 206-9 (2003).
19. Hamnerius N, Berglund J, Faergemann J: Pedal dermatophyte infection in psoriasis. *Br J Dermatol* 150: 1125-8 (2004).
20. Ellis DH, Watson AB, Marley JE, Williams TG: Non-dermatophytes in onychomycosis of the toenails. *Br J Dermatol* 136: 490-3 (1997).
21. Santos AL, Barros AM, Pereira M, Santos P: Tinha das unhas dos pés Revisão de 10 anos. *Trab Soc Port Dermatol Venereol* 63 (3): 349-54 (2005).
22. Kaçar N, Ergin S, Ergin Ç, Erdogan BS, Kaleli I: The prevalence, aetiological agents and therapy of onychomycosis in patients with psoriasis: a prospective controlled trial. *Clin Exp Dermatol* Jul (4): 1-5 (2006).

RETALHO DE AVANÇO NASAL "EM PINÇA"

Carlos Marques

Serviço de Dermatologia, Centro Hospitalar de Vila Real, Peso da Régua

RESUMO - Um dos retalhos mais conhecido para a reparação de defeitos cirúrgicos da ponta do nariz é o retalho de avanço vertical de *Rintala*. Devido ao seu grande comprimento, é frequente surgir isquémia e necrose da sua extremidade distal, pelo que actualmente é pouco utilizado. Descreve-se a modificação "em pinça" deste retalho, que combina dois retalhos de rotação bilaterais com o clássico retalho de avanço de *Rintala*. Esta modificação, permite encurtar em cerca de metade o comprimento do retalho necessário para encerrar o defeito cirúrgico e assim aumentar a sua viabilidade. Consumindo um só tempo operatório, é de fácil e rápida execução e respeita as sub-unidades cosméticas do nariz.

O retalho de avanço dorso-nasal "em pinça" foi utilizada em dez doentes com tumores da ponta do nariz, operados no nosso Serviço de Dermatologia e o resultado estético e funcional foi excelente em todos os casos.

PALAVRAS-CHAVE - Retalho de *Rintala*; Retalho de avanço; Retalho de rotação; Retalho em "pinça"; Reconstrução do nariz.

"PINCH" ADVANCEMENT NASAL FLAP

ABSTRACT - It is very well known the linear advancement flap of *Rintala* to repair surgical defects on the dorsum and nasal tip. Owing to his great length, It is common some ischemia and necroses of the distal end of the flap. Because of that, it is not particularly useful. I describe the "pinch" modification of the *Rintala* flap, which is a combination of two bilateral rotation flaps with the traditional linear advancement flap. This modification shortens, by half, the length of flap needed to close the surgical defect, and improve his survival. As a single-stage flap, it is easy and quick to perform and respect the cosmetic subunits of the nose. The "pinch" advancement nasal flap was used in ten patients with tumours of the nasal tip operated in our Service of Dermatology with excellent aesthetic and functional results in all cases.

KEY-WORDS - *Rintala* flap; Advance flap; Rotation flap; "Pinch" flap; Nose reconstruction.

Correspondência:

Dr. Carlos José da Silva Marques

R. Comendador António Feliciano Leão, lote 23

Quinta da Carreira longa, Vilalva

5000-714 Vila Real

Tel.: 259327475

Fax: 259327475

Email: cjsmarques@hotmail.com

INTRODUÇÃO

A reduzida elasticidade e mobilidade da pele da ponta do nariz tem, ao longo dos tempos, estimulado a imaginação de muitos cirurgiões para a criação de variados retalhos locais que permitam a reparação de defeitos cirúrgicos desta região. De entre as soluções mais clássicas, destaca-se o retalho de *Rintala*¹ já descrito há mais de 3 décadas. Trata-se de um retalho naso-glabeolar de avanço vertical em U, que se destina à reparação de defeitos cirúrgicos da linha média, desde a raiz até à ponta do nariz (Fig. 1A). Como regra geral, o comprimento deste retalho deverá ser três a quatro vezes maior que o diâmetro do defeito a reparar, ou seja, para um defeito com 1,0 cm, o retalho deverá ter de 3 a 4 cm de comprimento. A sua grande vantagem, é disponibilizar uma pele muito similar à da ponta do nariz que vai reconstruir, e respeitar a sub-unidade estética do dorso do nariz. No entanto, se o retalho ficar sob tensão, pode provocar o levantamento da ponta do nariz e o apagamento do ângulo naso-glabeolar, que habitualmente melhoram com o tempo. Como a viabilidade do retalho é inversamente proporcional ao seu comprimento, com alguma frequência ocorre isquémia e necrose da sua extremidade distal, originando uma cicatriz inestética, pelo que não é muito utilizado^{2,3}. Pelo contrário, qualquer solução que torne o retalho mais curto ou mais largo, melhora a sua vascularização e o conseqüente resultado estético final.

Nos casos que a seguir se apresentam, foi utilizada a modificação "em pinça"⁴ do retalho de avanço dorso-nasal, que permite encurtar em cerca de metade o comprimento necessário para o encerramento de defeitos da ponta do nariz.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram revistos os primeiros dez casos em que o retalho de avanço nasal "em pinça" foi realizado, no serviço de Dermatologia do Centro Hospitalar de Vila Real-Peso da Régua, em 3 homens e 7 mulheres, cujas idades variavam entre 55 e 93 anos (média de 76 anos), com tumores cutâneos da ponta do nariz (8 carcinomas basocelulares, 1 melanoma maligno e 1 queratoacantoma) (Quadro I). Esta plastia, foi executada sob anestesia local com lidocaína a 2%, após a excisão radical das referidas neoplasias, de que resultaram defeitos cirúrgicos cutâneos com diâmetros variando entre 9 e 22 mm (média de 14 mm).

Esta modificação "em pinça" do retalho de avanço de *Rintala*, é a combinação de um retalho de avanço com dois retalhos de rotação, e é executado de acordo com os seguintes parâmetros:

1. Após a excisão tumoral, é desenhado e removido, acima do defeito cirúrgico, um triângulo com 30° de vértice e cuja base corresponde ao próprio defeito (Figs. 1B e 2);
2. Nas faces laterais do nariz, em ambos os lados do defeito, são criados dois pequenos retalhos de rotação (Figs. 1B e 2);
3. Após a incisão e adequado descolamento de todo o retalho, os retalhos de rotação são mobilizados "em pinça", em direcção um do outro, de modo a se juntarem e serem suturados na linha média da ponta do nariz, o que permite encerrar cerca de 50% do defeito cirúrgico (Figs. 1C e 3);
4. O retalho dorso-nasal é então facilmente mobilizado por avanço vertical, no sentido distal, para cobrir o restante defeito cirúrgico da ponta do nariz (Figs. 1D e 4);

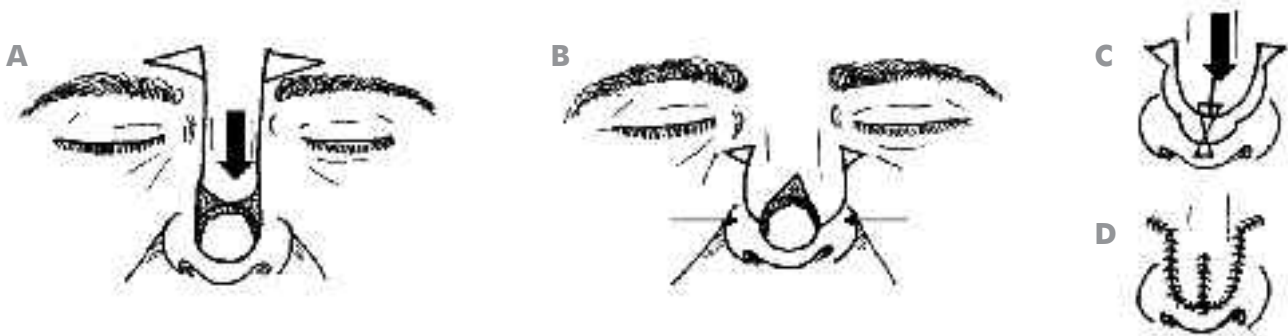


Fig. 1 - A) Esquema do retalho dorso-nasal de Rintala; B) Modificação "em pinça" do retalho dorso-nasal; C) Ponto de sutura em "8"; D) Aspecto final após a sutura

Quadro I

Caso N° Nome	Sexo	Idade	Diagnóstico	Defeito cirúrgico (mm)
1. L.M.	M	81	C. basocelular	16
2. M.G.G.	F	83	Queratoacantoma	13
3. A.P.	F	84	C. basocelular	11
4. A.J.M.	M	93	C. basocelular	12
5. M.C.B.	F	63	C. basocelular	20
6. A.C.X.C.	F	72	C. basocelular	10
7. E.R.V.	F	82	Melanoma	22
8. C.V.	F	74	C. basocelular	12
9. E.S.C.	F	76	C. basocelular	9
10. M.A.F.C.	M	55	C. basocelular	14

5. De modo a "ancorar" centralmente a extremidade do retalho ao bordo do defeito e, simultaneamente, unir os dois retalhos de rotação, é de grande utilidade a realização de um ponto em "8" (Figs. 1C, 5 e 6);

6. As restantes linhas incisoriais laterais são de seguida facilmente suturadas (Figs. 1D, 4 e 7);
7. Geralmente, é necessária a remoção de dois pequenos triângulos de descarga de cada lado da base do retalho (Fig. 1B).



Fig. 2 - Plano operatório do retalho de avanço nasal "pinça" para reparação de defeito ponto-columelar (caso n°1)



Fig. 3 - Mobilização em "pinça" dos retalhos de rotação, permitindo o encerramento de 50% do defeito (caso n°1)



Fig. 4 - Pós-operatório imediato (caso nº1)

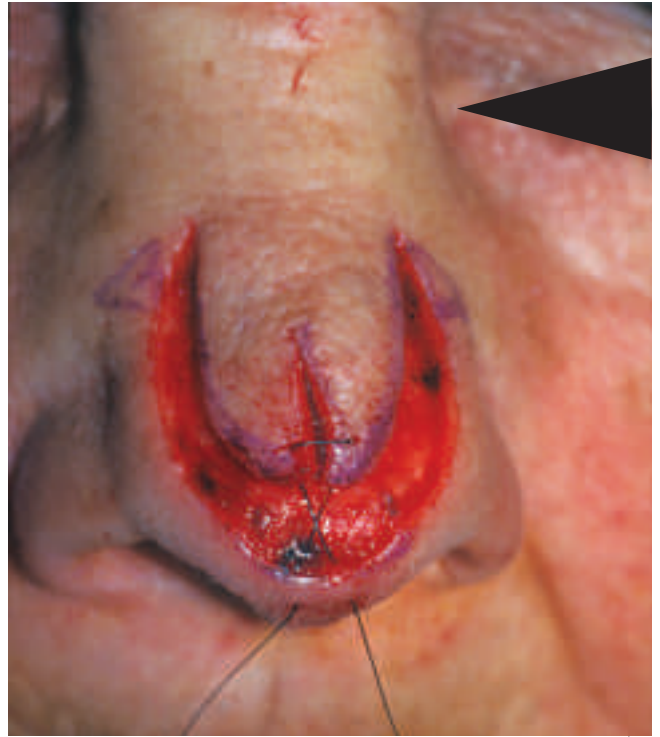


Fig. 5 - Início do ponto em "8" (caso nº3)



Fig. 6 - Ponto em "8" (caso nº3)



Fig. 7 - Aspecto final da cirurgia (caso nº3)

RESULTADOS

Todas as dez reparações cirúrgicas da ponta do nariz, utilizando o retalho de avanço nasal "em pinça", foram fácil e rapidamente realizadas, sem complicações intra-operatórias, nem sinais de isquémia que pudessem comprometer a viabilidade do retalho. Este retalho foi utilizado sobretudo em defeitos da linha média (8 casos) (Figs. 2, 5 e 9), mas também para-medianos (2 casos) (Figs. 12 e 14) da ponta do nariz. O defeito cirúrgico atingia a transição ponto-columelar em um caso (Fig. 2) e a região ponto-dorsal noutro caso (Fig. 14). Neste doente (caso n° 7), devido às dimensões e localização para-mediana do defeito, e de modo a reduzir a tensão da sutura para melhorar a vascularização, foi realizado um pequeno retalho de avanço lateral, ao longo do sulco alo-nasal esquerdo que, por se localizar ao longo dos limites das sub-unidades estéticas, permitiu um bom resultado cosmético (Figs. 14 a 17). Em todos os casos, a cicatrização pós-operatória decorreu por primeira intenção sem dificuldades, não foram registadas áreas

de necrose cutânea nem outras complicações a curto ou a longo prazo, como hematoma, infecção, cicatrização hipertrófica ou alterações da simetria nasal. Quase não são notadas cicatrizes ao longo dos limites das sub-unidades estéticas dorso-laterais e ponto-columelares. Mesmo ao nível da linha mediana da ponta do nariz, as cicatrizes se tornaram praticamente imperceptíveis, pelo que os resultados estéticos foram, em todos os casos, excelentes, sem necessidade de posterior revisão cicatricial (Figs. 8, 11, 13 e 17).

Não foram registadas recidivas durante o período de "follow-up" que foi em média de 36 meses.

COMENTÁRIOS

A reparação de defeitos cirúrgicos do nariz constitui, geralmente, um grande desafio cirúrgico, devido à particular textura do seu revestimento cutâneo, à sua arredondada configuração tridimensional, e à sua bem visível localização central na face. Qualquer



Fig. 8 - Resultado cosmético 6 meses após a cirurgia (caso n° 3)

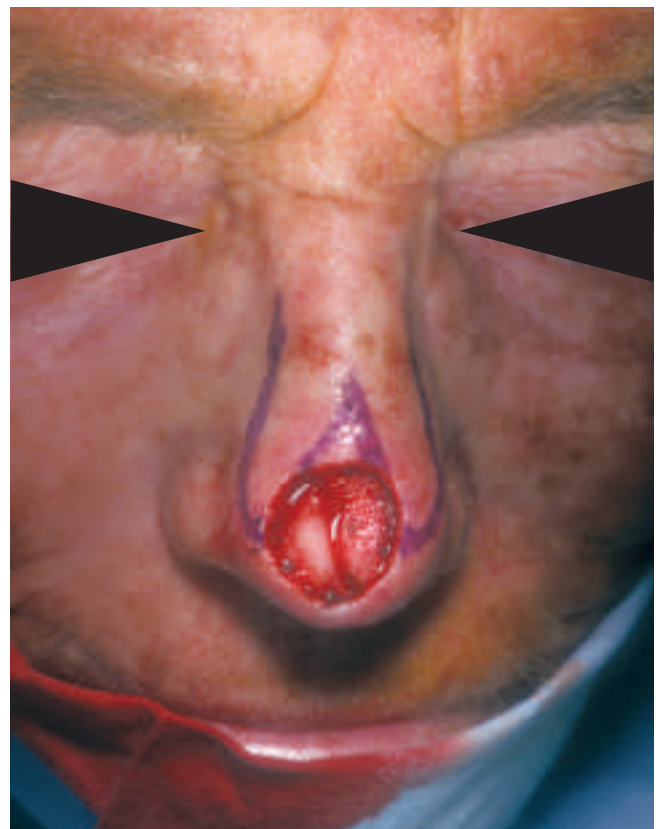


Fig. 9 - Plano operatório para encerramento de defeito mediano da ponta do nariz (caso n° 2)



Fig. 10 - Pós-operatório imediato (caso nº2)

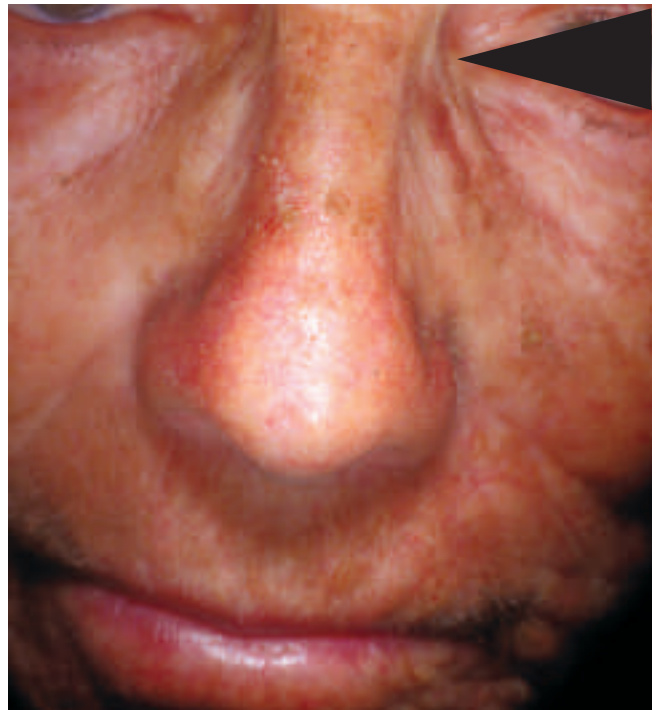


Fig. 11 - Resultado cosmético 6 meses após a cirurgia (caso nº2)



Fig. 12 - Defeito para-mediano (caso nº 5)



Fig. 13 - Resultado aos 6 meses de pós-operatório (caso nº 5)



Fig. 14 - Plano operatório para encerramento de defeito para-mediano da região ponto-dorsal (caso nº 7)



Fig. 15 - Desenho de retalho de avanço alo-nasal (caso nº 7)



Fig. 16 - Fim da cirurgia (caso nº 7)

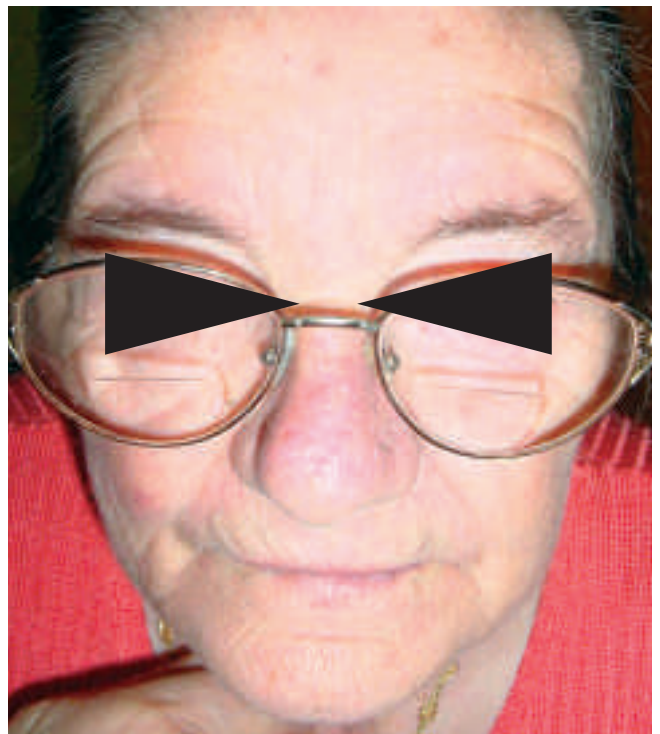


Fig. 17 - Aspecto 10 meses após a cirurgia (caso nº 7)

deformação cicatricial do nariz é, normalmente, mal aceite pelos doentes, resultando frequentemente numa diminuição da sua auto-estima, com consequências, por vezes dramáticas, no seu relacionamento familiar e social.

De um modo geral, os retalhos cutâneos são o melhor método de reparar as perdas de substância do revestimento nasal, uma vez que proporcionam um tecido de cor, textura e espessura comparáveis às das áreas a reparar. Para além disso, habitualmente estas técnicas são simples, realizáveis em cirurgia de ambulatório e, na maioria dos casos, num só tempo operatório, o que é uma vantagem no doente idoso, para quem predominantemente se destinam.

A modificação “em pinça” do retalho de avanço dorsal do nariz, é uma combinação do clássico retalho de avanço vertical de *Rintala* com dois retalhos de rotação bilaterais. A grande vantagem desta modificação é aumentar a viabilidade do retalho, uma vez que promove o alargamento da sua base e permite encurtar em cerca de metade o comprimento necessário para encerrar o defeito. Por este motivo, e apesar da sutura na linha média, a sua execução requer o mesmo ou menos tempo que o clássico retalho de avanço vertical.

Em todos os casos, o resultado estético foi excelente. Como seria de esperar, quase não são notadas cicatrizes, uma vez que respeitam os limites das sub-unidades estéticas dorso-laterais e ponto-columelares.

Embora existam outras plastias que permitem transferir tecido do dorso ou faces laterais do nariz para a ponta nasal^{2,3,5,6}, quer por transposição, avanço ou rotação⁷, através de retalhos simples, bilobados⁸ ou de pedículo subcutâneo, a modificação “em pinça” do retalho de avanço dorso-nasal é um excelente método de reparação de pequenos e médios defeitos da ponta do nariz, sobretudo ao nível da linha média, quando

não possam ser encerrados por sutura directa. Consome um só tempo operatório, é de simples e rápida execução e permite obter um bom resultado cosmético, uma vez que respeita as sub-unidades estéticas do nariz.

BIBLIOGRAFIA

1. Rintala AE, Asko-Seljavaara S: Reconstruction of the midline skin defects of the nose. *Scand J Plast Reconstr Surg* 3: 105-8 (1969).
2. Jackson IT: Nose reconstruction. In Jackson IT (ed), *Local flaps in Head and Neck Reconstruction*, St Louis, Mosby, 1985, pp 87-188.
3. Tromovitch TA, Stegman SJ, Glogau RG: Nasal defects. In *Flaps and Grafts in Dermatologic Surgery*. Tromovitch TA, Stegman SJ, Glogau RG (eds), 1ª ed, Chicago, Year Book Medical Publishers, inc., 1989; pp 121-168.
4. Peng VT, Sturm RL, Marsh TW: “Pinch modification” of the linear advancement flap. *J Dermatol Surg Oncol* 13: 251-3 (1987).
5. Jourdain A, Guichard S, Zanaret M: Réparations nasales. In *Chirurgie cutanée réparatrice de la face et du cou*. Bessède J-P (ed), 1ª ed, Paris, Masson, 2003, pp 65-96.
6. Guinard D, Bardot J: Méthodes de réparation. In Revol M, Guinard D, Bardot J, Texier M (eds), *La réparation des pertes de substance du nez chez l'adulte*, 1ª ed., Paris, Masson, 1994, pp 33-99.
7. Marques C: The horizontal “J” rotation flap to repair surgical defects of the nasal tip. *Skin Cancer* 18: 169-76 (2003). Marques C, Fernandes JC, Sousa I, Neto E: Retalho bilobado na reconstrução do terço inferior do nariz. A propósito de 3 casos clínicos. *Trab Soc Port Dermatol Venereol* 58: 347-55 (2000).

PORFÍRIA CUTÂNEA TARDA - REVISÃO DE 10 ANOS (1996-2005)

*Cristina Amaro, Paulo Lamarão, Jorge Cardoso
Serviço de Dermatologia, Hospital de Curry Cabral, Lisboa*

RESUMO - Neste estudo retrospectivo, analisaram-se os aspectos demográficos, clínicos, etiológicos, laboratoriais e terapêuticos de 18 doentes com o diagnóstico de porfíria cutânea tarda (PCT), observados no Serviço de Dermatologia do Hospital de Curry Cabral entre 1996 e 2005. Foi efectuada uma avaliação comparativa entre os indivíduos com hepatite C e os doentes sem este factor etiológico. Verificou-se um predomínio da doença no sexo masculino, com hábitos etanólicos, assim como uma prevalência elevada de hepatite C, inferior, contudo, à descrita em alguns países do sul da Europa. No grupo dos doentes com hepatite C, os valores de aspartato aminotransferase (AST) e de gamaglutamiltranspeptidase (γ -GT) foram significativamente mais elevados, em provável relação com uma maior agressão hepática. O seguimento clínico e terapêutico foi em média de 31 meses. Em todos foram instituídas medidas gerais e de evicção de factores precipitantes. A flebotomia foi o tratamento de eleição na maioria dos doentes e dois fizeram terapêutica com antimaláricos.

PALAVRAS-CHAVE - Porfíria cutanea tarda; Uroporfirinas; Coproporfirinas; Flebotomia.

PORPHYRIA CUTANEA TARDA - REVIEW OF TEN YEARS (1996-2005)

ABSTRACT - In this retrospective study, the authors reviewed the demographic, clinical, etiologic, laboratorial and therapeutic features of 18 patients with the diagnosis of porphyria cutanea tarda (PCT), seen at the Department of Dermatology of Curry Cabral Hospital between 1996 and 2005. A comparison was made between patients with hepatitis C virus and those without this etiologic factor. It was found a male preponderance, with consumption of alcohol and we have assessed a high prevalence of hepatitis C, somehow inferior to that determined in recent south European countries studies. The group of patients with hepatitis C had higher significantly mean values of aspartate transaminase (AST) and of gammaglutamyltranspeptidase (γ -GT), suggesting more serious hepatic damage. Clinical and therapeutic follow-up was in average 31 months. All patients were treated with general measures and elimination of precipitating factors. The treatment of choice was phlebotomy and two patients were treated with antimalarial therapy.

KEY-WORDS - Porphyria cutanea tarda; Uroporphyrins; Coproporphyrins; Phlebotomy.

Correspondência:

Dr.ª Cristina Amaro
Serviço de Dermatologia
Hospital de Curry Cabral
Rua da Beneficência, n.º8
1069-166 Lisboa
Tel./FAX: 217924274

Artigo de Revisão

INTRODUÇÃO

Em 1937, *Waldenstrom* descreve pela primeira vez a PCT como uma doença resultante da alteração do metabolismo das porfirinas^{1,3}. Apesar de rara, é a mais frequente das porfírias. Resulta da actividade diminuída da uroporfirinogénio descarboxilase (UD), a quinta enzima da síntese do heme. As manifestações clínicas não sendo específicas são, habitualmente, de fácil diagnóstico. As lesões cutâneas surgem em áreas fotoexpostas, consequência da acumulação das porfirinas na pele^{3,4}. Classifica-se em tipo I (esporádica) e tipo II (familiar). O tipo II (10 a 20%) é transmitido de forma autossómica dominante, com penetrância incompleta e actividade enzimática reduzida a 50% do normal em todos os tecidos. No tipo I (80 a 90 %) a actividade enzimática está reduzida a nível hepático. Está descrita ainda, uma forma familiar (tipo III), na qual existe um defeito enzimático apenas hepático^{4,7}. Actualmente, sabe-se que a PCT resulta de uma complexa interacção entre factores hereditários e adquiridos, tais como o álcool, os estrogéneos, os vírus hepatotrópicos, os hidrocarbonetos aromáticos e a sobrecarga de ferro, sublinhando-se cada vez mais o papel da hemocromatose na fisiopatologia da doença^{4,6,7}.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram analisados os processos clínicos de 18 doentes, observados no Serviço de Dermatologia do Hospital de Curry Cabral entre 1996 e 2005, nos quais o diagnóstico clínico de PCT foi confirmado laboratorialmente pela determinação dos níveis de porfirinas urinárias e fecais.

A avaliação efectuada incluiu um questionário acerca de: idade de início da doença, clínica, fotoexposição, hábitos etanólicos, consumo de estrogéneos, ferro, outros medicamentos ou drogas, história de hepatites, transfusões ou exposição a químicos ambientais. Foram investigados antecedentes familiares de patologia semelhante. Foi elaborado um estudo laboratorial para

cada doente, incluindo hemograma, glicémia, siderémia, ferritina, transferrina, AST, ALT, γ -GT, fosfatase alcalina, bilirrubina total, doseamento de uroporfirinas e coproporfirinas na urina e nas fezes, serologia para hepatite B, C e VIH 1 e 2. Foram efectuadas 6 biópsias cutâneas e 2 biópsias hepáticas. Foi feito o *follow-up* clínico e terapêutico de todos os doentes em estudo.

A análise estatística foi efectuada utilizando o software *Microsoft Office Excel*® 2003 e *SPSS*® 13.0. Foram utilizadas técnicas de análise comparativa não paramétrica tendo em consideração a pequena dimensão da amostra e a não normalidade da distribuição. Para comparação de frequências foi utilizado o teste exacto de *Fisher*; para comparação das variáveis contínuas utilizou-se o teste de *Mann-Whitney*. Todos os cálculos e testes de associação entre variáveis ou grupos de indivíduos foram executados para um limiar de significância de 0.05.

RESULTADOS

Características demográficas

Os dados demográficos de idade e sexo dos doentes em estudo estão descritos no Quadro I. Onze (61%) eram do sexo masculino e 7 (39%) do sexo feminino. No sexo masculino, a idade de início da doença variou entre os 34 e os 66 anos ($49.64 \pm 9,79$), sendo que, no sexo feminino a doença teve início em idade inferior ($40.14 \pm 8,88$), variando entre os 30 e os 56 anos. Contudo, a diferença não foi estatisticamente significativa.

Nove doentes tinham fototipo IV, oito fototipo III e um doente fototipo VI.

A doença tinha em média $10,22 \pm 12,53$ meses de evolução, quando se dirigiram pela primeira vez à consulta externa de Dermatologia.

Factores etiológicos

Onze (61,1%) doentes tinham hábitos etanólicos, com consumo superior a 100 gr/dia em 7 (64%), sendo que a maioria (91%) era do sexo masculino (10 homens

Quadro I

SEXO, IDADE E IDADE DE INÍCIO DA DOENÇA			
Características	Número	%	Idade de Início (Anos) [§]
Masculino	11	61	$49.64 \pm 9,79^{**}$
Feminino	7	39	$40.14 \pm 8,88^{**}$

[§] Valor expresso pela média \pm desvio padrão

* Teste de Mann-Whitney - NS (0.051)

vs. 1 mulher, Pearson $Qui^2 = 10.568$ $p = 0.002$). Em associação ao consumo de álcool, 4 tinham hepatite C crónica, um estava medicado com hidantina e uma doente tinha hepatite B crónica. A prevalência de hepatite C encontrada foi de 44,4%, correspondendo a um total de 8 doentes. Três desses doentes tinham co-infecção VIH. O consumo de estrogéneos foi o terceiro factor mais frequentemente encontrado (16,7%), verificado apenas no sexo feminino, sob a forma de anticoncepcionais orais. Numa destas doentes, foi feito posteriormente o diagnóstico de \exists -talassémia *minor*. No Quadro II, podem observar-se os factores etiológicos e suas associações, assim como a respectiva distribuição por ambos os sexos.

Três doentes (16,7%) tinham diabetes *mellitus* tipo 2, não insulino-dependente.

Três doentes referiam fotoexposição intensa, relacionada com a actividade profissional.

Nenhum doente revelou ter história familiar de PCT.

Características clínicas

As lesões cutâneas envolviam predominantemente as áreas fotoexpostas, sobretudo a face, dorso das mãos e antebraços. A fragilidade cutânea foi referida pela totalidade dos doentes, com aparecimento de lesões com trauma *minor*. Registou-se um predomínio de bolhas e vesículas (83,3%), seguido de hipertricose (61,1%) e erosões (55,6%). As áreas erodidas evoluíam, na maioria, para cicatrizes hipo ou hiperpigmentadas (83,3%). Observaram-se quistos de milia em 27,8%, na generalidade localizados ao dorso das mãos, em áreas de traumatismo repetido. As manifestações clínicas estão descritas no Quadro III.

Características laboratoriais, histológicas e imagiológicas

Da análise laboratorial efectuada, destaca-se: elevação da siderémia em 4 casos (22,2%), da ferritina em 7 (39%), da AST em 8 (44,4%), da ALT em 11 (61,1%)

Quadro II

FACTORES ETIOLÓGICOS, ASSOCIAÇÕES E DISTRIBUIÇÃO POR SEXO			
Factores Precipitantes	Nº Doentes	Sexo Masculino	Sexo Feminino
Álcool	6	5	0
Álcool + hidantina	1	1	0
Álcool + hepatite C	4	4	0
Álcool + hepatite B	1	0	1
Hepatite C	1	0	1
Hepatite C + HIV	3	1	2
Estrogéneos	3	0	3

Quadro III

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS		
Manifestações Clínicas	Nº Doentes	%
Bolhas	15	83,3
Vesículas	15	83,3
Cicatrizes	15	83,3
Hipertricose	11	61,1
Erosões	10	55,6
Crostas	8	44,4
Quistos de milia	5	27,8
Hiperpigmentação	5	27,8
Eritema face	4	22,2
Hepatomegália	4	22,2
Urina escura	3	16,7

e da γ -GT em 12 (66,7%). A fosfatase alcalina estava elevada em apenas 2 doentes (11,1%).

Apesar de todos os doentes terem aumento das uroporfirinas e/ou coproporfirinas na urina ou fezes, só em 15 (8 do sexo masculino e 7 do sexo feminino) se obteve o resultado das porfirinas totais na urina antes do início da terapêutica e, o mesmo, em 12 (7 do sexo masculino e 5 do sexo feminino) para uroporfirinas e coproporfirinas na urina, sendo esses os valores apresentados neste estudo (Fig. 1). Assim, em 15 doentes a média das porfirinas totais na urina foi de $2224,3 \pm 2061 \mu\text{g}/24$ horas ($1667 \pm 1177,3 \mu\text{g}/24$ horas no sexo masculino e $2861,1 \pm 2721,5 \mu\text{g}/24$ horas no sexo feminino). A média das uroporfirinas foi de $1486,9 \pm 1769,3 \mu\text{g}/24$ horas ($861,56 \pm 765,1 \mu\text{g}/24$ horas no sexo masculino e $2362,4 \pm 2467,4 \mu\text{g}/24$ horas no sexo feminino) e a das coproporfirinas foi de $687,9 \pm 526,4 \mu\text{g}/24$ horas ($570 \pm$

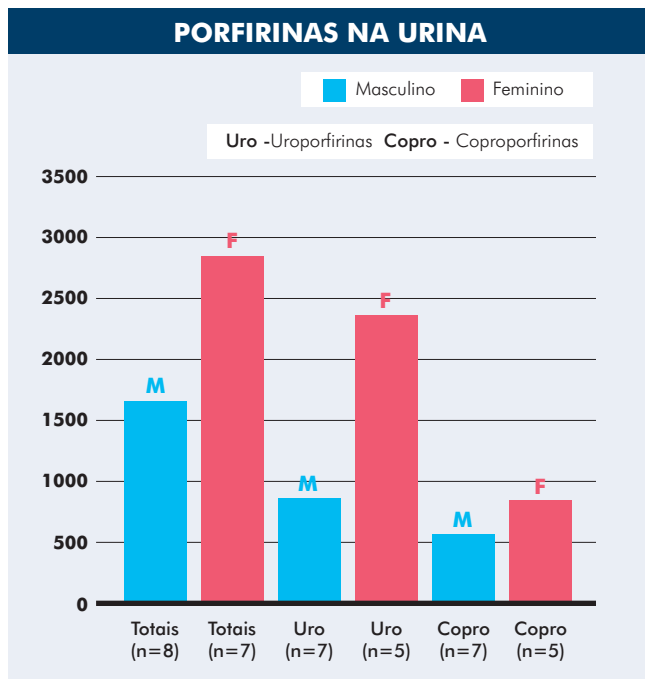


Fig. 1 - Média das porfirinas totais, uroporfirinas e coproporfirinas na urina em ambos os sexos. Os resultados estão expressos pela média em :g/24 horas.

375,9 µg/24 horas no sexo masculino e 853±701,3 µg/24 horas no sexo feminino). A relação uro:coproporfirinas na urina foi de 2,16.

Em 6 doentes foi efectuada biópsia cutânea para exame histológico, tendo revelado em todos um descolamento subepidérmico com espessamento da parede dos vasos do plexo superficial, PAS positivo. Dois doentes com hepatite C efectuaram biópsia hepática que evidenciou hepatite C crónica, com actividade e fibrose ligeiras em ambos os casos. Dez realizaram ecografia abdominal, com esteatose em 5 casos, hepatomegália em 2, esplenomegália em 2, sendo que 3 não tinham alterações significativas.

Estudo comparativo nos doentes com e sem hepatite C

A análise comparativa está expressa no Quadro IV (Comparação das características dos doentes por positividade de HCV), sendo de salientar que não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre os doentes com HCV positivo e HCV negativo relativamente às suas características demográficas e clínicas. Relativamente aos valores laboratoriais, verificaram-se diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos na AST e na γ-GT: os doentes com

HCV negativo tinham valores significativamente mais baixos nestes dois parâmetros, comparativamente aos doentes com HCV positivo (45±19 vs. 100±47, Z=-2.800 p=0.005 e 104±86 vs. 212±107, Z=-2.310 p=0.021, respectivamente).

Seguimento clínico e terapêutico (Quadro V)

Após a abordagem inicial, os doentes foram acompanhados durante uma média de 31±27 meses (um mínimo de 3 meses e um máximo de 8 anos).

Em todos foram recomendadas medidas gerais de protecção solar e evicção de factores precipitantes. Em 2 doentes esta foi a única abordagem, sendo que num doente com hábitos etanólicos, a instituição destas medidas foi suficiente para atingir uma remissão clínica total (sem bolhas de novo e melhoria evidente da fragilidade cutânea), decorrido um ano após o diagnóstico. Catorze (77,7%) foram submetidos a pelo menos um curso de flebotomias, com uma duração média de 7,4 ± 5,8 meses do primeiro ciclo terapêutico (um mínimo de 3 e um máximo de 20 meses), sendo retirado entre 250 a 450 ml de sangue por sessão. Apenas onze completaram a terapêutica proposta, atingindo a remissão clínica total em 7,9 ± 5,5 meses, com uma média de 9,6 flebotomias por doente. Um doente realizou 4 sessões de flebotomias, com necessidade de associação de antimalárico (hidroxicloroquina) em dose baixa devido à má resposta ao tratamento inicial. Atingiu a remissão clínica total no final de 8 meses. Por fim na doente com talassémia *minor*, por estar contra-indicado o tratamento com flebotomias, foi instituída terapêutica com hidroxicloroquina 100 mg 2 vezes por semana, com remissão clínica ao 5º mês de tratamento.

Dos 14 doentes que atingiram uma remissão clínica, 7 recidivaram. Todos (com excepção da doente com β-talassémia que repetiu terapêutica com antimaláricos), realizaram novo ciclo de flebotomias. Apenas em 2 foi conseguida nova remissão completa.

Três abandonaram a terapêutica proposta inicial e 3 abandonaram a consulta externa, após a remissão clínica.

DISCUSSÃO

As porfirinas são moléculas com estrutura em anel, com capacidade para absorver luz visível (Banda Soret 400nm), gerando estados excitados. Originadas no fígado, podem acumular-se na pele e, ao serem activadas pela radiação solar, dão origem a radicais livres de oxigénio, com consequente peroxidação dos

Quadro IV

COMPARAÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS DOS DOENTES POR POSITIVIDADE DE HCV			
Características	HCV Negativo (n=10)	HCV Positivo (n=8)	p
Idade (anos)	50.00 ± 10.98	40.88 ± 7.18	NS (0.055)*
Sexo (M/F)	6M/4F	5M/3F	NS (1.000) [§]
Álcool	7	4	NS (0.630) [§]
Estrogéneo	3	0	NS (0.216) [§]
Ferro (49-181)	136.80 ± 42.97	177.13 ± 108.40	NS (0.450)*
Ferritina (17-464)	714.89 ± 688.86	470.88 ± 402.97	NS (0.328)*
AST (17-59)	45.10 ± 19.24	100.13 ± 46.54	0.005*
ALT (21-72)	77.10 ± 28.42	136.88 ± 85.15	NS (0.056)*
(-GT (15-73)	104.40 ± 86.37	211.75 ± 106.71	0.021*
F. alcalina (38-126)	103.70 ± 43.74	92.63 ± 37.53	NS (0.563)*
Infecção VIH	0	3	NS (0.069)*
Uroporfirinas urina	6 em 10 1098.48 ± 1023.45	6 em 8 1875.33 ± 1137.00	NS (0.522)*
Coproporfirinas urina	6 em 10 585.33 ± 358.51	6 em 8 790.00 ± 675.40	NS (0.631)*
Porfirinas totais urina	9 em 10 1930.21 ± 1390.89	6 em 8 2665.33 ± 2899.72	NS (0.409)*

* Teste de Mann-Whitney

§ Teste exacto de Fisher

Quadro V

SEGUIMENTO CLÍNICO E TERAPÊUTICO					
Medidas Iniciais	Número doentes (n=18)	Remissão clínica inicial	Evolução	Medidas subsequentes	Remissão clínica subsequente
Medidas gerais + Evicção factor precipitante	1	Total (12 meses)	Recidiva	Flebotomias	Parcial
	1	Parcial			
Flebotomias	14	Total (7,9 ± 5,5 meses) [11 doentes] (3 abandono)	Remissão total (4) Recidiva (4) abandono (3)	Flebotomias	Total (1) Parcial (3)
Antimalárico	1	Total (5 meses)	Recidiva	Antimalárico	Parcial
Flebotomias ↓ Antimalárico + Flebotomias	1	Total (8 meses)	Recidiva	Flebotomias	Total

Artigo de Revisão

lípidos das membranas celulares, levando à perda de função e à disrupção da membrana e dos organelos intracelulares^{7,8}.

A PCT é a mais comum de todas as porfirias, com prevalência variável nos diversos países, como 1:2000 em Espanha, 1:25000 nos EUA ou 1:36000 na Argentina^{4,5,7,9}.

No estudo efectuado, a doença foi mais prevalente no sexo masculino, estando de acordo com várias séries publicadas^{4,10}. Há, no entanto, trabalhos que sugerem uma alteração do perfil do doente com PCT, com incidências sobreponíveis em ambos os sexos, em provável relação com um aumento do consumo de estrogéneos e de álcool pelas mulheres^{3,4}.

O álcool foi, sem dúvida, o factor precipitante mais comum. Dez dos 11 doentes com hábitos etanólicos eram do sexo masculino. No sexo feminino, os factores preponderantes foram a infecção pelo vírus da hepatite C (3 casos) e a realização de terapêutica com estrógenos (3 casos), achados concordantes com outras populações estudadas^{3,4,10}, mas discordantes no sentido do aumento de hábitos etanólicos pela população feminina. É de salientar, o elevado número de doentes com hepatite C crónica (8 casos - 44,4%), superior ao encontrado na série de doentes estudada no mesmo hospital entre 1980 e 1995 (apenas 3 casos em 17 doentes)¹⁰, o que poderá reflectir, em parte, a pesquisa sistemática de vírus hepatotrópicos nos doentes com PCT, que tem vindo a ser efectuada desde há vários anos a esta parte. Os 3 doentes com infecção VIH, tinham anticorpos positivos para o vírus da hepatite C, reflectindo uma associação de factores precipitantes, o que de resto se vem observando em outras séries analisadas^{4,7}, sugerindo um papel indirecto da infecção VIH na fisiopatologia da doença.

Apesar do álcool ser um importante factor na patogénese da PCT, esta doença é uma complicação rara nos alcoólicos¹¹. Não existem estudos que demonstrem uma relação entre o consumo de álcool e o desenvolvimento de PCT. O etanol ou seus metabolitos promovem a inactivação enzimática da UD, activam enzimas citocromo P450 e promovem a geração de radicais livres de oxigénio, contribuindo para o stress oxidativo. Induzem de forma positiva a ácido aminolevulínico (ALA) sintetase, aumentando o substrato da UD e estimulam a absorção de ferro, contribuindo para uma sobrecarga hepática do mesmo, o que por sua vez inibirá a UD^{4,11,12}.

As reservas totais e hepáticas de ferro podem estar aumentadas em 60 a 65% dos casos, um resultado superior ao encontrado na série do presente estudo

(siderémia aumentada em 22,2% e ferritina em 39%). A associação entre a PCT e a hemocromatose hereditária (HH) é cada vez mais evidente, como é demonstrado por *Bonkovsky e col.*¹³. Os autores testaram geneticamente 26 doentes com PCT e encontraram 42% (11/26) portadores da mutação C282Y (19% homocigóticos - 5/26) e 31% (8/26) portadores da mutação H63D (8% homocigóticos - 8/26). Estes resultados enfatizam a importância do diagnóstico de HH nestes doentes (quer na forma esporádica, quer na hereditária), sugerindo a realização sistemática do teste, se disponível.

A contracepção oral, a terapêutica hormonal de substituição e da neoplasia da próstata estão claramente, associadas ao desenvolvimento de PCT^{7,14}. O seu mecanismo de acção na inactivação da UD não é ainda totalmente conhecido. Poderá ser de forma directa diminuindo a afinidade da enzima para o substrato e/ou indirectamente por lise dos hepatócitos⁷. Os estrogéneos foram o factor desencadeante isolado em 3 mulheres desta série, sob a forma de contracepção oral, com intervalo de tempo entre o início da sua administração e o desenvolvimento das manifestações clínicas variando entre 18 meses e 20 anos. Em nenhuma doente a suspensão foi suficiente para a regressão da PCT, o que geralmente só acontece com menos de 12 meses de terapêutica hormonal¹².

Os anticonvulsivantes são fármacos implicados na génese da PCT⁷. No doente deste estudo sob terapêutica com hidantina, esta não seria um factor precipitante isolado, uma vez que também existiam hábitos etanólicos marcados.

Ao longo das últimas décadas, vários trabalhos evidenciaram a importância do vírus da hepatite C na patogenia da PCT. A diminuição da actividade da UD, por lesão celular, um aumento da resposta autoimune hepática, a descompartimentalização do ferro do hepatócito, dando origem a "ferro livre", com geração de radicais livres de oxigénio, são possíveis hipóteses para a acção do HCV^{11,15}. A prevalência encontrada no nosso estudo (44,4%) é inferior à descrita em alguns trabalhos do sul da Europa, como Espanha (62%¹⁶, 79%¹⁷ a 91%¹⁸), França (58%¹⁹ a 76%²⁰) e Itália (76%²¹). No norte da Europa registam-se valores mais baixos (Alemanha 8%²², Irlanda 10%²³ e Suécia 36,4%²⁴), reflectindo uma grande variedade geográfica.

A percentagem de diabetes *mellitus* que encontramos (16,7%) é sobreponível à descrita por Grossman e col (15%)¹.

A doente com β -talassémia *minor* poderá ser inserida no grupo de doentes com PCT associada a alterações hematológicas, como é afirmado por *Murphy e al.*⁵

(embora se tenha constatado, igualmente, consumo de estrogéneos). As causas para a sobrecarga de ferro nesta situação poderão ser hemólise, eritropoiese ineficaz ou o aumento da absorção do ferro alimentar²⁵. Neste caso, os constantes baixos valores de hemoglobina, impediram a realização de flebotomias, tendo sido feita terapêutica com antimaláricos, com remissão clínica transitória.

À semelhança de outras séries^{1,3,10}, as bolhas e vesículas foram o tipo de lesões mais observado, seguidas de hipertricose e erosões, mencionadas igualmente por esses estudos como predominantes. No nosso trabalho, ao contrário dos outros, a hiperpigmentação cutânea não foi tão frequente (27,8%).

Na PCT, tal como o verificado em todas as biópsias efectuadas, o componente histológico *major* é o espessamento dos vasos da derme superficial, sugerindo que este seja o local primariamente afectado pela reacção fotodinâmica. A activação do complemento e de outros mediadores inflamatórios, poderá levar à destruição de membranas, com formação de vesículas e bolhas⁸, o que foi, também, persistentemente constatado.

No estudo comparativo entre os doentes com e sem hepatite C (respectivamente 8 e 10), verificou-se apenas uma diferença estatisticamente significativa nas provas de função hepática, com valores superiores no primeiro grupo, embora também elevados no segundo, sugerindo maior lesão hepática. O mesmo foi observado por R. Cerqueira e col.²⁶, mas não por Stolzel e col.²², que somente encontraram uma associação significativa com a co-infecção para o vírus da hepatite B. É de ter em conta que, no nosso estudo, 4 dos doentes com hepatite C eram também consumidores de álcool, o que poderá ter contribuído para esse facto.

A terapêutica da PCT com flebotomias ou antimaláricos continua a ser de eleição. No primeiro ciclo de flebotomias, onze doentes atingiram a remissão clínica em 7,9 meses, média discretamente superior à referida por Grossman¹, que descreve um tempo médio de 6,2 meses para a remissão clínica e de 13,5 meses para a bioquímica. Se facilmente se percebe a acção da flebotomia, no contexto de sobrecarga de ferro, já o mesmo não se poderá afirmar da terapêutica com antimaláricos, cuja acção não é ainda totalmente conhecida. É, por isso, crucial, tentar identificar quais os doentes que responderão melhor às diferentes terapêuticas. Aparentemente outros factores estarão implicados, nomeadamente, como sugere Stolzel²⁷, como o tipo de mutação de hemocromatose hereditária. É, também, conhecido que a realização de flebotomias

prévias, aumenta a percentagem de resposta ao interferon nos doentes com hepatite C, sendo os resultados menos satisfatórios se se tratar do genótipo 1b².

A percentagem de recidivas neste trabalho foi muito elevada, o que, provavelmente se deveu à manutenção de exposição aos agentes porfirinogénicos e à dificuldade de cumprimento das terapêuticas propostas.

BIBLIOGRAFIA

1. Grossman ME, Bickers DR, Poh-Fitzpatrick MB, Deleo VA, Harber LC: Porphyria cutanea tarda. Clinical features and laboratory findings in 40 patients. *Am J Med* 67(2): 277-86 (1979).
2. Mascaro JM, Herrero C: New reasons for an archaic treatment: phlebotomy in sporadic porphyria cutanea tarda. *Arch Dermatol* 139(3): 379-80 (2003).
3. Bygum A, Christiansen L, Petersen NE, Horder M, Thomsen K, Brandrup F: Familial and sporadic porphyria cutanea tarda: clinical, biochemical and genetic features with emphasis on iron status. *Acta Derm Venereol* 83(2): 115-20 (2003).
4. Mendez M, Rossetti MV, Del C Batlle AM, Parera VE: The role of inherited and acquired factors in the development of porphyria cutanea tarda in the Argentinean population. *J Am Acad Dermatol* 52(3 Pt 1): 417-24 (2005).
5. Murphy GM: The British Photodermatology Group: The cutaneous porphyrias: a review. *Br J Dermatol* 140(4): 573-81 (1999).
6. Thadani H, Deacon A, Peters T: Diagnosis and management of porphyria. *BMJ* 17, 320(7250): 1647-51 (2000).
7. Bessis D, Hellier I, Dereure O, Guilhou J: Porphyria cutanea tarda. *Ann Dermatol Venereol* 128(10 Pt 1): 1068-74 (2001).
8. Kauppinen R: Porphyrias. *Lancet* 365(9455): 241-52 (2005).
9. Sams H, Kiripolsky MG, Bhat L, Stricklin GP: Porphyria cutanea tarda, hepatitis C, alcoholism, and hemochromatosis: a case report and review of the literature. *Cutis* 73(3): 188-90 (2004).
10. Henriqueta M, Cunha, Gabriela Marques Pinto, F. Pratas Nunes: Porfiria Cutânea Tarda. Revisão de 17 anos. *Trab Soc Port Derm Ven LIV* (4): 257-66 (1996).
11. Elder GH: Alcohol intake and porphyria cutanea tarda. *Clin Dermatol* 17(4): 431-6 (1999).
12. Muhlbauer JE, Pathak MA: Porphyria cutanea tarda. *Int J Dermatol* 18(10): 767-80 (1979).

Artigo de Revisão

13. Bonkovsky HL, Poh-Fitzpatrick M, Pimstone N et al: Porphyria cutanea tarda, hepatitis C, and HFE gene mutations in North America. *Hepatology* 27: 1661-9 (1998).
14. Becker FT: Porphyria cutanea tarda induced by estrogens. *Arch Dermatol* 92(3): 252-5 (1965).
15. Tsu-Yi Chuang, Ryan Brashear, Charles Lewis: Porphyria cutanea tarda and hepatitis C virus: A case-control study and meta-analysis of the literature. *J Am Acad Dermatol* 41(1): 31-6 (1999).
16. DeCastro M, Sanchez J, Herrera JF, Chaves A, Duran R, Garcia-Buey L, Garcia-Monzon C, Sequi J, Moreno-Otero R: Hepatitis C virus antibodies and liver disease in patients with porphyria cutanea tarda. *Hepatology* 17(4): 551-7 (1993).
17. Herrero C, Vicente A, Bruguera M, Ercilla MG, Barrera JM, Vidal J, Teres J, Mascaro JM, Rodes J: Is hepatitis C virus infection a trigger of porphyria cutanea tarda? *Lancet* 27, 341(8848): 788-9 (1993).
18. Navas S, Bosch O, Castillo I, Marriott E, Carreno V: Porphyria cutanea tarda and hepatitis C and B viruses infection: a retrospective study. *Hepatology* 21(2): 279-84 (1995).
19. Cribier B, Petiau P, Keller F, Schmitt C, Vetter D, Heid E, Grosshans E: Porphyria cutanea tarda and hepatitis C viral infection. A clinical and virologic study. *Arch Dermatol* 131(7): 801-4. (1995).
20. Lacour JP, Bodokh I, Castanet J, Bekri S, Ortonne JP: Porphyria cutanea tarda and antibodies to hepatitis C virus. *Br J Dermatol* 128(2): 121-3 (1993).
21. Fargion S, Piperno A, Cappellini MD et al: Hepatitis C virus and porphyria cutanea tarda: evidence of a strong association. *Hepatology* 16: 1322-6 (1992).
22. Stolzel U, Kostler E, Koszka C, Stoffler-Meilicke M, Schuppan D, Somasundaram R, Doss MO, Habermehl KO, Riecken EO: Low prevalence of hepatitis C virus infection in porphyria cutanea tarda in Germany. *Hepatology* 21(6): 1500-3 (1995).
23. Murphy A, Dooley S, Hillary IB, Murphy GM: HCV infection in porphyria cutanea tarda. *Lancet* 12, 341(8859): 1534-5 (1993).
24. Linde Y, Harper P, Floderus Y, Ros AM: The prevalence of hepatitis C in patients with porphyria cutanea tarda in Stockholm, Sweden. *Acta Derm Venereol* 85(2): 164-6 (2005).
25. McKenna KE, Dawson JF: Beta-thalassaemia minor and porphyria cutanea tarda. *Br J Dermatol* 127(4): 401-2 (1992).
26. R. Cerqueira, P Varela, J. Areias, M. Sanches, A. Massa, C. Pinho: Prevalência do vírus de hepatite C na porfiria cutânea tarda. *Jornal Português de Gastreenterologia* 5: 238-42 (1998).
27. Stolzel U, Kostler E, Schuppan D, Richter M, Wollina U, Doss MO, Wittekind C, Tannapfel A: Hemochromatosis (HFE) gene mutations and response to chloroquine in porphyria cutanea tarda. *Arch Dermatol* 139(3): 309-13 (2003).

DERMITE DE CONTACTO NA CRIANÇA - REVISÃO DE 10 ANOS

Marta Lopes Pereira, Anabela Faria
Serviço de Dermatologia e Venereologia, Central do Funchal

RESUMO - A Dermite de Contacto Alérgica (DCA) é rara antes do ano de idade, mas casos esporádicos têm sido descritos. De 1995 a 2004 (10 anos) foram estudadas 95 crianças com idades inferiores ou iguais a 15 anos, com o diagnóstico de dermite de contacto, e submetidas a testes epicutâneos na consulta de dermatites de contacto do Hospital Central do Funchal. A idade média destas crianças foi de $10,63 \pm 3,9$ anos (mínimo 2 anos; máximo 15 anos) com predomínio do sexo feminino (75,7%). O alérgeno mais frequente foi o Sulfato de Níquel (32,6%) com predomínio do sexo feminino, seguido do Crómio (12,6%) e do Cobalto (11,5%). O Timerosal foi responsável por 8,4% das sensibilizações.

A polissensibilização aumentou com a idade.

A causa profissional observou-se em três doentes, todos entre os 14 e os 15 anos, de ambos os sexos.

PALAVRAS-CHAVE - Dermite de Contacto; Criança; Níquel; Polissensibilização.

CONTACT DERMATITIS IN CHILDHOOD - A 10 YEAR REVIEW

ABSTRACT - Allergic Contact Dermatitis is rare before one year of age, but sporadic cases have been reported. From 1995 to 2004 (10 years) 95 children aged between 2 and 15 years old (mean age $10,63 \pm 3,9$) and submitted to patch tests in contact dermatitis consultation of our center were studied.

Female sex was predominant (75,7%). Nickel was the most frequent allergen (32,6%) with predominance in female, followed by chromium (12,6%) and cobalt (11,5%). Thimerosal was responsible for 8,4% of contact hypersensitivity.

Polissensitization has increased with age. The occupational causes were observed in 3 patients, all between 14 and 15 years old, in both sexes.

KEY-WORDS - Contact Dermatitis; Child; Nickel; Polissensitization.

Correspondência:

Dr.ª Marta Lopes Pereira
Serviço de Dermatologia e Venereologia
Hospital Central do Funchal
Estrada dos Marmeleiros
9050 Funchal
Tel.: 291705730

Artigo de Revisão

INTRODUÇÃO

A DCA na criança é rara antes do ano de idade¹. Casos esporádicos têm sido descritos^{2,3}. Várias hipóteses têm sido dadas para este facto, de que é exemplo um artigo publicado em 2002 pela revista *Allergologie* por Spiewak *et al*⁴, num estudo multicêntrico que envolvia 23 estudos epidemiológicos demonstrando que a sensibilização era menor antes dos três anos de idade. O que acontece é uma menor exposição aos alergenais mais sensibilizantes até essa idade. É só a partir da 1ª década de vida que a polissensibilização acontece com mais frequência.

Vários agentes têm sido implicados: plantas⁵, medicamentos tópicos⁶, objectos de adorno, cosméticos, calçado, entre outros^{3,5,6}. No sentido de conhecer a realidade da Consulta de Dermite de Contacto do nosso Hospital, efectuámos um estudo retrospectivo na nossa população infantil e comparámo-la com outras séries publicadas nacional e internacionalmente.

MATERIAL E MÉTODOS

Efectuámos um estudo retrospectivo de todas as crianças com o diagnóstico de dermite de contacto, submetidas a testes epicutâneos, com idade igual ou inferior a 15 anos, na consulta de Dermite de Contacto do nosso hospital. O estudo reporta-se ao período compreendido entre Janeiro de 1995 e Dezembro de 2004. Foram analisados os processos clínicos destas crianças e retirados os dados relevantes. Foi utilizada a série standard do GPEDC (Quadro I) e algumas séries complementares de acordo com a história clínica. Foram analisadas as seguintes variáveis:

- Distribuição etária e por sexos (Quadro II);
- Localização e origem da sensibilização (Quadros III e IV);
- Alergenais mais reactivos e seu estudo detalhado (Quadro V e Figs. 1, 2 e 3);
- Mono ou Polissensibilização (Fig. 4);
- Procedeu-se à comparação dos nossos resultados com os de outras séries (Quadro VI).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram efectuados testes a 95 crianças, com testes positivos em 67. O Quadro II ilustra a distribuição etária e por sexos. As extremidades, mãos e pés, foram as

Quadro I

ALERGENAIS DA SÉRIE STANDARD DO GPEDC		
1.	Dicromato de Potássio	0,5% vas
2.	Parafenilenodiamina base	1% vas
3.	Mistura de Tiurans	1% vas
4.	Sulfato de Neomicina	20% vas
5.	Cloreto de Cobalto	1% vas
6.	Mistura de Caínas III	10% vas
7.	Sulfato de Níquel	5% vas
8.	Clioquinol	5% vas
9.	Colofónia	20% vas
10.	Mistura de Parabenos	16% vas
11.	IPPD	0,1% vas
12.	Alcoóis da Lanolina	30% vas
13.	Pivalato de Tixocortol	1% vas
14.	Resina Epóxida	1% vas
15.	Bálsamo do Peru	25% vas
16.	Resina Paraterciária Butilfenolformaldeídica	1% vas
17.	Mercaptobenzotiazol	2% vas
18.	Formaldeído	1% aq
19.	Mistura de Perfumes	8% vas
20.	Mistura de lactonas	0,1% vas
21.	Cloreto de Mercúrio amoniacoal	1% vas
22.	Euxyl K400/ Dibromodicianobutano	0,3% vas
23.	Azul disp 106	1% vas
24.	Kathon CG	0,01% aq
25.	Timerosal	0,1% vas
26.	17-but-hidro cortisona	0,1% vas
27.	Quaternium 15	1% vas
28.	Mistura Mercapto	2,5% vas
29.	Budesonido	0,1% vas
30.	Laranja disp 3	1% vas

Quadro II

DISTRIBUIÇÃO ETÁRIA E POR SEXOS				
Grupo Etário	Masculino	Feminino	Total	%
0-5	3	9	12	12,6
6-10	9	20	29	30,5
11-15	11	43	54	56,9
Total	23	72	95	100

Quadro III

LOCALIZAÇÃO DAS LESÕES			
Localização	Masculino	Feminino	Total
Mãos	7	10	17
Pés	8	22	30
Pavilhão auricular	0	5	5
Face / R. Cervical	1	12	13
Peri-umbilical	1	12	13
Punhos	0	4	4
Peri-oral	1	2	3
Pálpebras	4	8	12
Outros	5	6	11

Quadro IV

CAUSAS DESENCADEANTES			
Causas	Masculino	Feminino	Total
Adornos	1	21	22
Medicamentos	10	9	19
Calçado	1	14	15
Cosméticos	2	5	7
Plantas	0	1	1
Tintas Capilares	0	1	1
Cimento	1	1	2
	15	52	67

localizações electivas em mais de metade dos casos como podemos ver no Quadro III.

O atingimento das regiões cervical e peri-umbilical podem ser atribuídas ao uso de bijutarias e remates metálicos do vestuário.

O Quadro IV mostra os adornos como principal causa de sensibilização, maioritariamente no sexo

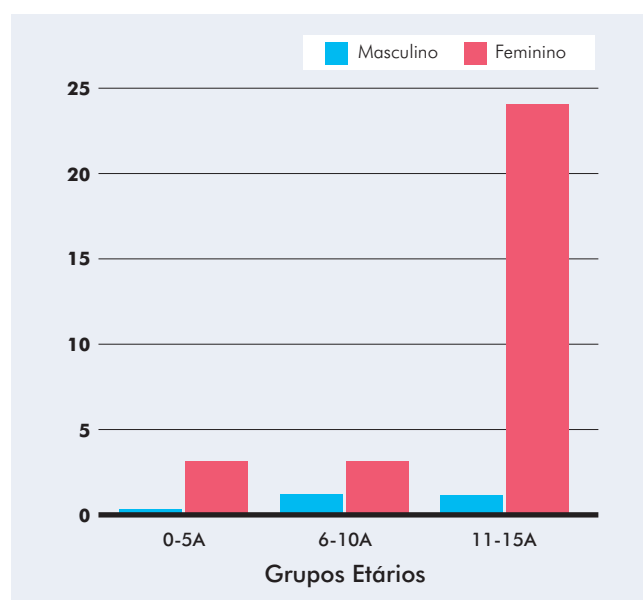


Fig. 1 - Níquel

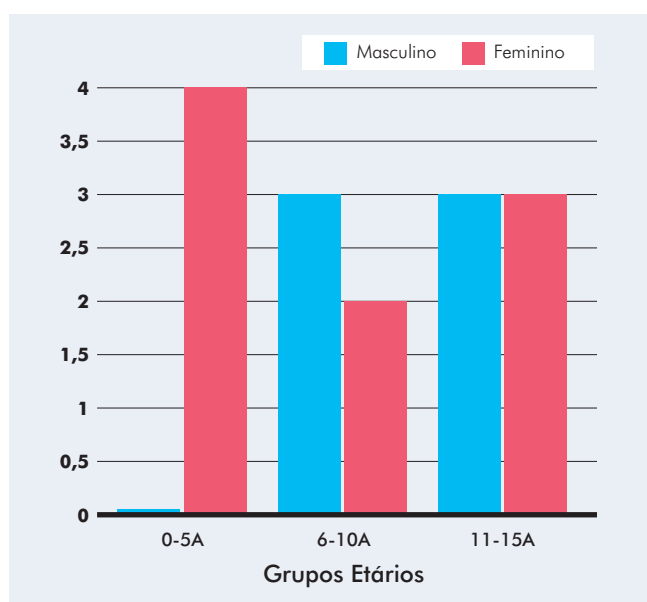


Fig. 2 - Timerosal

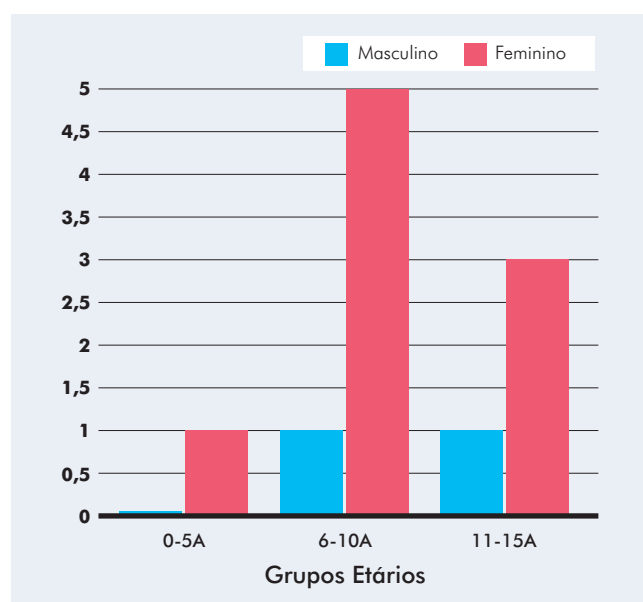


Fig. 3 - Cobalto

Artigo de Revisão

feminino, seguido dos medicamentos, calçado, cosméticos e três casos de origem profissional/ocupacional: 1 do sexo masculino, ajudante de pedreiro com 14 anos; 2 do sexo feminino ambas com 15 anos e ajudantes de cabeleireiro.

O grupo etário mais atingido foi o dos 11 aos 15 anos e no sexo feminino, o que está de acordo com outros resultados^{1,2,4-6}. A sensibilização ao Níquel foi predominantemente no sexo feminino, como é habitual (Quadro V).

Quadro V

ALERGENOS MAIS REACTIVOS			
Alérgenos	Masculino	Feminino	Total
Níquel	1	30	31
Timerosal	6	9	15
Cobalto	2	9	11
Crómio	2	10	12
Mist. Perfumes	0	1	1
PPDA	0	1	1
Cainas	1	0	1
Mist. Mercapto	0	1	1
Sulf. Neomicina	0	1	1
Dermatofagoides	2	3	5
	14	65	79

Em alguns estudos, nomeadamente no estudo de Veien em 1982⁷ e no estudo do GPEDC em 1985/90⁸, o predomínio da sensibilização ao Níquel foi maior no sexo masculino. O factor exposição não parece por si só explicar este predomínio a partir dos 11 anos de idade, uma vez que até aos 5 anos é igual ou predominante no sexo masculino.

Várias justificações têm sido avançadas para explicar o predomínio feminino na sensibilização ao níquel:

- Diferenças estruturais e bioquímicas da pele nos dois sexos^{8,9};
- Inibição competitiva entre o níquel e o ferro^{8,9};
- A diminuição do ferro durante a menarca poderia facilitar a penetração do níquel nas células de Langerhans ou queratinocitos nas mulheres expostas⁹;
- Walton *et al*⁹ encontraram um aumento da frequência dos antígenos HLA-B35 Bw em mulheres sensíveis ao níquel.

Silvennoinen *et al*¹⁰ verificou uma diminuição da actividade supressora nos testes de transformação linfoblás-

tica em indivíduos sensíveis ao níquel quando se lhes administrava estrogéneos o que explica o aumento da sensibilidade ao níquel com o aumento dos níveis de estrogéneo na menarca. Não será uma, mas talvez a associação de todas estas causas que estão na origem da sensibilização ao níquel^{10,11}.

O Timerosal foi o segundo alérgeno mais frequente, sem predomínio de sexo. O Timerosal é um composto constituído por um grupo mercurial orgânico e por um grupo tiosalicilato, ambos sensibilizantes^{6,7,12}. Já foi mais utilizado como anti-séptico sendo progressivamente substituído por outras substâncias menos sensibilizantes. É também utilizado como conservante em vacinas (tosse convulsa, difteria, tétano, febre tifóide, influenza...) embora tenda a ser substituído por outros conservantes não só pela sua capacidade sensibilizante mas também pela sua toxicidade. É usado em produtos oftalmológicos como: colírios, lágrimas artificiais, líquidos de lentes de contacto, podendo ocasionar conjuntivites e dermatites das pálpebras¹³.

A sensibilização ao cobalto acompanha frequentemente a sensibilização ao crómio e ao níquel dada a associação do primeiro a estas duas últimas substâncias⁴.

A sensibilização ao crómio é quase sempre de causa profissional^{4,6}. No nosso estudo tal sensibilização foi atribuída ao uso de calçado, visto esta substância estar presente no curtimento do couro.

A monossensibilização foi mais frequente em todos os grupos etários, como nos mostra a Fig. 4, embora a

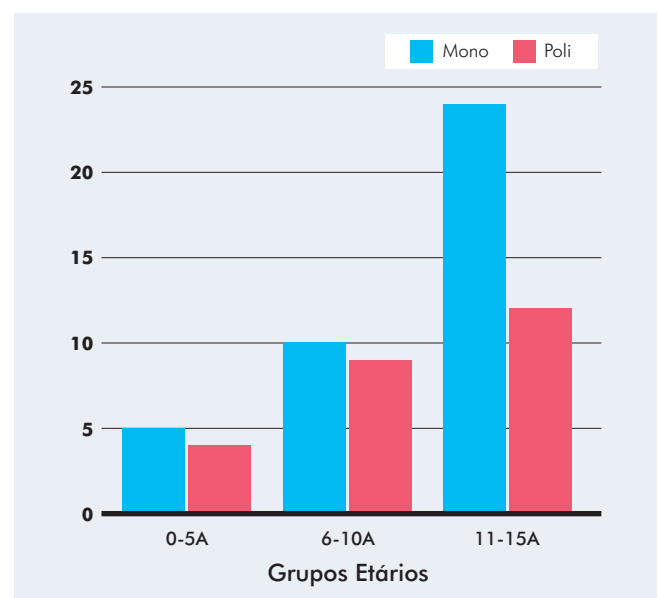


Fig. 4 - Mono / Polissensibilização

polissensibilização vá aumentando com a idade.

O nosso estudo é praticamente sobreponível em todos os resultados com outros de elevada relevância a nível nacional e internacional (Quadro VI).

A grande diferença vai para a PPDA que, no estudo publicado por Menezes Brandão e Gonçalo⁵, apresenta valores superiores ao nosso, provavelmente por esta substância ter vindo progressivamente a ser substituída por outras menos sensibilizantes.

A nossa série apresenta um caso curioso de alergia a uma planta a mangueira. Tratava-se de uma criança com 11 anos de idade, do sexo feminino, que recorreu à consulta com lesões exuberantes na face, poupando a área peribucal. A criança revelava não gostar, nem ter ingerido manga. Foram efectuados testes epicutâneos dos quais mostramos fotografias (Figs. 5 e 6). Estes foram positivos ao fruto, caule e folha.

CONCLUSÕES

Embora menos frequente, a DCA não é rara na criança.

O número de reacções positivas aumenta com a idade. A polissensibilização foi observada sobretudo no grupo etário dos 11 aos 15 anos de idade. O Sulfato de Níquel é sem dúvida o alergeno mais sensibilizante, sobretudo na faixa etária dos 11-15 anos e no sexo feminino. Devem ser tomadas medidas profilácticas em relação ao uso de bijutarias, o que aliás já está a ser feito nalguns países do norte da Europa, em que se incentivam os pais a efectuar o orifício no lóbulo da orelha só a partir dos 10 anos de idade⁴. Os medicamentos mercuriais deverão também ser evitados.



Fig. 5 - Testes epicutâneos na criança com alergia à mangueira



Fig. 6 - Resultados dos testes epicutâneos na mesma criança da Fig.5

Quadro VI

RESULTADOS COMPARATIVOS						
Alergenos	Brandão 1983	Gonçalo 1984	Romaguera 1985	GPEDC 1985/90	Rademner 1989	Spiewak 2002
Níquel	49,4	23	25	41,7	30	19,2
Timerosal	8,6	6	6	21,7	3,3	14
Cobalto	23,6	22	16	14,1	11,6	13,5
Crómio	16,1	15	7	5	10	12,4
Mist. Perfumes	2,1	8	3	8,2	8,3	11,8
PPDA	20,4	15	3	3,5	—	1,5
Mist. Mercapto	7,7	6	6	1,1	6	1,5

Artigo de Revisão

BIBLIOGRAFIA

1. Rademner M, Forsyth A: Contact Dermatitis in Children. *Contact Dermatitis* 20: 104-7 (1989).
2. Gonçalo S, Sousa I: Eczema de Contacto na Criança. *Acta Medica Portuguesa* 5: 87-90 (1984).
3. Rudzki E, Grzywa Z: Patch Testing in Children. *Contact Dermatitis* 17: 117-8 (1987).
4. Spiewak R: Allergic Contact Dermatitis in Childhood - A review and meta-analysis. *Allergologie* 25: 374-81 (2002).
5. Brandão FM: Eczema de Contacto na Infância. *Rev Port Pediatria* 14: 77-80 (1983).
6. Romaguera C, Alomar A: Contact Dermatitis in Children. *Contact Dermatitis* 12: 283-4 (1985).
7. Veien NK, Hattel T: Contact Dermatitis in Children. *Contact Dermatitis* 8: 373-5 (1982).
8. S Gonçalo et al (GPEDC): Dermatite de Contacto Alérgica na Criança. *Trab Soc Port Derm Ven XLIX* (4): 215-22 (1990).
9. Walton S: Age and sex incidence of Allergic Contact dermatitis. *Contact Dermatitis* 15: 136-9 (1986).
10. Silvennoinen-Kassinen S: Estradiol Enhances Nickel-induced blast transformation. *Contact Dermatitis* 11: 260-1 (1984).
11. Veien NK, Hattel T: Why do young girls become Nickel sensitive? *Contact Dermatitis* 15: 306-7 (1986).
12. Leyden SS, Kligman AM: Allergic Contact Dermatitis: Sex difference. *Contact Dermatitis* 3: 333-6 (1977).
13. Kutting B, Brehler R: Allergic Contact Dermatitis in Children - Strategies of preventing and risk management. *Eur J Dermatol* 14: 80-5 (2004).

CO-INFECÇÃO GENITAL POR *NEISSERIA GONORRHOEAE* E *CHLAMYDIA TRACHOMATIS* EM UTENTES DE UMA CONSULTA DE DOENÇAS SEXUALMENTE TRANSMISSÍVEIS

Jacinta Azevedo J¹, Irene Santo¹, J. P. Gomes², S. Viegas², C. Florindo², B. Nunes³, M. J. Borrego²

¹Consulta de Doenças Sexualmente Transmissíveis do Centro de Saúde da Lapa

²Unidade de Chlamydia-Neisseria, Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge

³Observatório Nacional de Saúde, Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge, Lisboa

RESUMO - Foi efectuado um estudo retrospectivo dos casos de infecção por *Neisseria gonorrhoeae* (Ng) diagnosticados na Consulta de DST do Centro de Saúde da Lapa, em Lisboa, para determinar a frequência da co-infecção com *Chlamydia trachomatis* (Ct). Foram analisados e comparados os dados demográficos, comportamentais e clínicos, incluindo a presença de outras infecções sexualmente transmissíveis (IST), dos doentes infectados por Ng e dos co-infectados por Ct.

No período de 2000 a 2005 foram identificados 165 casos de gonorreia (136 homens e 29 mulheres), dos quais 29 (18%) tinham co-infecção por Ct.

50,7% (69/136) dos homens e 17,2% (5/29) das mulheres tinham sintomas ou sinais sugestivos de gonorreia, enquanto 29% e 52%, respectivamente, eram assintomáticos. Vinte e dois (13,3%) doentes sabiam ser seropositivos para o VIH.

A co-infecção com Ct foi mais frequente no sexo feminino e nos indivíduos mais jovens.

Os resultados deste estudo justificam a recomendação de tratar os casos de gonorreia com um regime terapêutico eficaz contra as duas infecções.

PALAVRAS-CHAVE - *Neisseria gonorrhoeae*; *Chlamydia trachomatis*; Co-infecção; Gonorreia; Clamídia.

CHLAMYDIAL AND GONOCOCCAL CO-INFECTION AMONG MALE AND FEMALE ATTENDERS AT A STD CLINIC

ABSTRACT - A retrospective study on gonorrhoea cases was conducted in the STD Clinic of Centro de Saúde da Lapa, Lisboa, to determine the prevalence of the co-infection with *Chlamydia trachomatis* (Ct). Demographic, behavioural and clinical data, including the presence of other sexually transmitted infections (STIs) were analysed. Data from patients with genital infection with *Neisseria gonorrhoeae* (Ng) and those co-infected with Ct were compared.

One hundred and sixty five episodes of gonorrhoea (136 men and 29 women) were identified in the six-year period of 2000-2005, of whom 29 (18%) were co-infected with the two pathogens.

Sixty nine of 136 (50.7%) male and 5 of 29 (17.2%) female cases presented signs suggestive of gonorrhoea; 29% of men and 52% of women were asymptomatic. Twenty two (13.3%) patients were previously known as HIV positive.

Co-infection with CT was more likely to be diagnosed among females and in younger individuals.

The results of the study justify the recommendation that patients infected with gonorrhoea should also be treated routinely with an anti-chlamydial therapeutic regimen.

KEY-WORDS - *Neisseria gonorrhoeae*; *Chlamydia trachomatis*; Co-infection.

Correspondência:

Dr.ª Jacinta Azevedo

Consulta de DST

Centro de Saúde da Lapa

Rua de S. Ciro, 36,

200-831 Lisboa

Tel. 21 3931259

Fax 21 3930153

E-mail: jacinta.azevedo@sapo.pt

Trabalho apresentado no "5th Meeting of the European Society for Chlamydia Research", Budapeste, Setembro 2004, com o patrocínio da Bolsa Sá Penella.

INTRODUÇÃO

Nos finais da década de 70 verificou-se, na maioria dos países da Europa Ocidental, um declínio nas taxas de incidência da gonorreia, que se acentuou até meados dos anos 90¹. Desde então tem sido observado um aumento do número de casos de gonorreia, com uma maior incidência nos jovens, nos indivíduos com grande actividade sexual e nas comunidades sócio-economicamente desfavorecidas².

Em Portugal, segundo os dados das Doenças de Declaração Obrigatória (Quadro I), a taxa de incidência das infecções gonocócicas passou de 0,27 /10⁵ em 2000 para 0,49 /10⁵ em 2005³.

A infecção genital por *Chlamydia trachomatis* (Ct) não é de declaração obrigatória na maioria dos países da União Europeia (UE), incluindo Portugal, pelo que o conhecimento da epidemiologia desta infecção é escasso⁴. Nos países em que é notificada, a clamídia está entre as infecções bacterianas mais frequentemente

diagnosticadas, sobretudo em mulheres jovens. Estudos epidemiológicos recentes referem prevalências de Ct entre 1,7 e 17% em mulheres assintomáticas².

A infecção genital por *Neisseria gonorrhoeae* (Ng) acompanha-se muitas vezes de co-infecção por Ct, variando a prevalência com a área geográfica e os subgrupos populacionais estudados⁵⁻⁹. É recomendado que os doentes com infecção gonocócica efectuem simultaneamente um regime terapêutico eficaz contra a infecção por clamídia¹⁰⁻¹². Por outro lado, os parceiros sexuais de doentes com infecção por Ng e/ou Ct devem ser observados e tratados¹¹.

OBJECTIVO

Determinar a frequência da co-infecção genital por Ct em doentes da Consulta de Doenças Sexualmente Transmissíveis (DST) do Centro de Saúde da Lapa com infecção gonocócica.

Quadro I

Infecções gonocócicas - N° de notificações
ESTATÍSTICAS - Doenças de Declaração Obrigatória (2000-2005)
 Direcção Geral da Saúde, Portugal - www.dgsaude.pt

Grupos Etários	2000		2001		2002		2003		2004		2005	
	H	M	H	M	H	M	H	M	H	M	H	M
<14	2	-	2	-	-	1	2	-	-	-	-	-
15-24	15	3	2	3	13	2	5	2	3	2	12	2
25-34	9	3	17	1	16	7	23	2	8	5	24	1
35-44	6	1	6	4	7	1	9	3	5	1	6	-
45-54	4	1	2	1	2	2	2	1	2	1	3	-
55-64	1	-	-	-	2	-	3	1	1	-	2	-
>65	1	-	1	-	2	-	-	-	-	-	1	1
TOTAL	38	8	30	9	42	13	44	9	19	9	48	4
		46		39		55		53		28		52

MÉTODOS

A Consulta de DST do Centro de Saúde da Lapa é aberta, sem área geográfica definida e com atendimento no próprio dia, sem necessidade de referência. A pesquisa de Ng é efectuada sistematicamente nos doentes com sintomas, nos contactantes de doentes infectados por Ng e/ou Ct e, por rotina, nas mulheres que vêm pela primeira vez à consulta.

Foi realizado um estudo retrospectivo dos casos de infecção por Ng diagnosticados no período de 2000 a 2005. A todos os doentes com gonocultura positiva e aos contactantes referenciados foi solicitada em simultâneo a pesquisa de Ct na urina. O diagnóstico laboratorial foi efectuado na Unidade de *Chlamydia-Neisseria* do Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge, em Lisboa, com recurso à cultura em meio selectivo (VCAT3, Biomérieux) e posterior identificação por API-NH (Biomérieux), no caso da Ng, e ao PCR-Amplicor

(Roche™), de acordo com as regras do fabricante, no caso da pesquisa de Ct. Os doentes com infecção gonocócica, bem como os parceiros sexuais por eles referenciados foram tratados com Ceftriaxone 250 mg IM e Azitromicina 1g p.os em dose única.

Os dados demográficos, comportamentais e clínicos dos doentes infectados por Ng, foram avaliados e comparados com os dos co-infectados por Ct. Foi utilizado o teste exacto de Fisher para comparar percentagens entre homens e mulheres e grupos etários. Foram consideradas diferenças estatisticamente significativas todas as comparações com valor p inferior ao nível de significância de 5%. Os resultados dos testes estatísticos foram obtidos pelo package estatístico SPSS 14.0.

RESULTADOS (Quadros II, III, IV, V e VI)

Em 3512 utentes foram identificados 165 (4,7%)

Quadro II

PREVALÊNCIA DE GONORREIA NA CONSULTA DE DST DO CS LAPA									
Ano	Homens			Mulheres			Total		
	Pesquisas	Positivos	%	Pesquisas	Positivos	%	Pesquisas	Positivos	%
2000	62	17	27,4	438	6	1,4	500	23	4,6
2001	60	12	20	490	5	1,02	550	17	3,1
2002	128	27	21	435	5	1,15	563	32	5,7
2003	158	27	17,1	455	5	1,09	613	32	5,2
2004	106	15	14,2	508	7	1,37	614	22	3,6
2005	129	38	29,5	543	1	0,2	672	39	5,8
TOTAL	643	136	21,2	2869	29	1,1	3512	165	4,7

Quadro III

Nº DE EPISÓDIOS DE GONORREIA NA CONSULTA DE DST DO CS LAPA POR GRUPOS ETÁRIOS E ANO DE DIAGNÓSTICO												
Idade	2000		2001		2002		2003		2004		2005	
	H	M	H	M	H	M	H	M	H	M	H	M
<19	2	0	0	0	3	0	2	0	0	-	1	1
20-24	7	1	0	2	6	1	2	2	3	1	8	0
25-29	1	3	2	2	6	2	10	1	2	3	13	0
30-34	2	1	7	0	6	2	9	1	6	2	12	0
35-39	2	1	1	0	4	0	3	1	2	0	0	0
40-44	1	0	0	1	1	0	1	0	1	0	1	0
>45	2	0	2	0	1	0	0	0	1	1	3	0
TOTAL	17	6	12	5	27	5	27	5	15	7	38	1

Quadro IV

Nº DE EPISÓDIOS DE GONORREIA NA CONSULTA DE DST DO CS LAPA POR ORIENTAÇÃO SEXUAL E ANO DE DIAGNÓSTICO														
Idade	2000		2001		2002		2003		2004		2005		TOTAL	
	H	M	H	M	H	M	H	M	H	M	H	M	H	M
Homossexuais	3	0	3	0	5	0	8	0	5	0	9	0	33	0
Bissexuais	2	0	2	0	3	0	6	0	3	0	11	0	27	0
Heterossexuais	12	6	7	5	19	5	13	5	7	7	18	1	76	29
	17	6	12	5	27	5	27	5	15	7	38	1	136	29
TOTAL	23		17		32		32		22		39		165	

Quadro V

CARACTERIZAÇÃO DOS DOENTES COM INFECÇÃO GONOCÓCICA			
	Homens N=136/643 (82,4%)	Mulheres N= 29/2869 (17,6%)	Valor p<0,001
Idade Mediana (Range)	30 (16-73)	28 (17-53)	
PAÍS DE ORIGEM			
Portugal	91	14	
PALOP	22	11	
Outro	23	4	
Nº PARCEIROS SEXUAIS (<6 meses)	N (%)	N (%)	
1	28 (21)	12 (41)	
2-4	69 (51)	6 (21)	
>5	39 (28)	11 (38)	
Prostituição	3	12	
Drogas Endovenosas	1	7	
Gonorreia no passado	32 (23)	2 (7)	0,046
VIH+ Anterior	15	7	
SINTOMAS/SINAIS			
Exsudado uretral/cervicite	69 (51)	5 (17)	0,001
Assintomáticos	40 (29)	15 (52)	0,029
Co-infecção com CT	21(15)	8 (28)	
Outras IST presentes, não CT	9	7	

episódios de gonorreia [136/643 (21,2%) homens e 29/2869 (1%) mulheres], ($p<0,001$). A idade média foi de 30 anos (16-73) e a mediana 29 anos. A maioria dos doentes era portuguesa, 20% eram oriundos de Palop (países africanos de língua oficial portuguesa) e 16% de outros países. A totalidade das mulheres era heterossexual e 44% dos homens eram homo ou bissexuais. 24% dos doentes referiram um único parceiro sexual e 30% mais de 5 parceiros nos 6 meses anteriores ao

diagnóstico. Três homens e 12 mulheres praticavam prostituição, sete destas eram utilizadoras de drogas endovenosas. Apenas um homem referiu ser toxicod dependente.

Durante o período do estudo, dois doentes do sexo masculino tiveram respectivamente 2 e 3 episódios de gonorreia. Antes deste período, 32/136 (23%) homens e 2/29 (7%) mulheres ($p=0,046$) referiram pelo menos um episódio de gonorreia. Vinte e dois doentes (15

Quadro VI
**DOENTES INFECTADOS COM NEISSERIA GONORRHOEAE
E CON-INFECÇÃO COM CHLAMYDIA TRACHOMATIS**

	Total com NG N (%)		Co-infectados com CT N (%)	
SEXO				
Masculino	136 (82.4%)		21 (15.4%)	
Feminino	29 (17.6%)		8 (27.6%)	
ORIENTAÇÃO SEXUAL	M	F	M	F
Homossexual	33	-	5	-
Bissexual	27	-	3	-
Heterossexual	76	29	13	8
IDADE				
<19	8	1	2	-
20-24	26	7	4	4
25-29	34	11	9	2
30-34	42	6	5	1
35-39	12	2	1	1
40-44	5	1	-	-
>45	9	1	-	-
PARCEIROS SEXUAIS (<6 meses)				
1	28	12	2	4
2-4	69	6	13	1
5-9	21	-	3	-
>10	18	11	3	3
Contactantes referenciados	17	25	7	7
NG positivos	3	9	0	1

homens e 7 mulheres - 13,3%) sabiam ser seropositivos para o VIH.

Na nossa amostra, 69/136 (51%) homens e 5/29 (17%) mulheres ($p=0,001$) tinham sintomas ou sinais de uretrite ou cervicite, enquanto 29% e 52%, respectivamente ($p=0,029$), eram assintomáticos.

A proporção de contactantes observados e tratados foi de 25,5% (42/165): 36 homens referenciaram 25 contactantes do sexo feminino e 12 do sexo masculino; 5 mulheres referenciaram 6 parceiros. Em 9 mulheres e 3 homens contactantes de homens com gonorreia (28,6%) as gonoculturas foram positivas; todos os contactantes das mulheres com gonorreia foram Ng-negativos.

A co-infecção com Ct ocorreu em 29 (17,6%) doentes: 8/29 (27,6%) mulheres e 21/136 (15,4%) homens ($p=0,175$). Foi mais frequente nos indivíduos jovens: 23% dos doentes tinham idade igual ou inferior a 24 anos,

enquanto 16% tinham mais de 24 anos ($p=0,254$).

Em 16 doentes foram diagnosticadas outras IST associadas: tricomoníase - 4 casos, sífilis recente - 2, infecção HPV - 6 e infecção VIH - 4 novos diagnósticos.

DISCUSSÃO

Os nossos dados indicam proporções significativamente elevadas, quer de gonorreia (165/3512, 4,7%), quer de co-infecção Ng/Ct (29/165, 18%).

O número de infecções gonocócicas diagnosticadas na consulta de DST do CS Lapa subiu ao longo do período de estudo, passando de 23 em 2000 para 39 em 2005 (+70%), enquanto que os dados a nível nacional registaram uma subida de 13% no mesmo período³. Fazendo a comparação por sexo e grupos

etários, o número de casos nos homens dos 25-44 anos duplica a nível nacional (de 15 para 30), enquanto na consulta de DST do CS Lapa se verifica um aumento de 5 vezes (de 6 em 2000 para 29 em 2005). Estes aumentos são semelhantes aos referidos noutros países europeus a partir dos finais da década de 90^{1,2}. Semelhante é também a elevada proporção (44%) de diagnósticos de gonorreia nos homens homo e bissexuais, bem como a tendência crescente nesta população: de 5/17 (29%) em 2000 para 20/38 (53%) em 2005.

A diferença na percentagem de gonorreia nos dois sexos, embora estatisticamente significativa ($p < 0,001$), resulta, provavelmente, dum viés relacionado com a prática habitual da nossa consulta, em que a pesquisa de Ng é efectuada em todas as mulheres que vêm pela primeira vez à consulta, enquanto nos homens apenas é realizada quando existem sinais ou sintomas e nos contactantes de doentes infectados com Ng e/ou Ct.

O grande número de infecções gonocócicas assintomáticas, significativamente mais elevado nas mulheres, está de acordo com o referido na literatura^{7,11} e sublinha a necessidade de realizar uma procura de casos (*case finding*), nomeadamente em consultas de doenças sexualmente transmissíveis.

A co-infecção com Ct, à semelhança do que é referido noutros estudos^{5,6}, foi mais frequente no sexo feminino e nos indivíduos com idade igual ou inferior a 24 anos, embora as diferenças encontradas na nossa amostra não sejam estatisticamente significativas. A elevada proporção (18%) de doentes com gonorreia que estão simultaneamente infectados por clamídia justifica a aplicação da recomendação da OMS¹⁰ e do CDC¹², corroborada por outros autores^{9,11}, de tratar os casos de gonorreia com um regime terapêutico eficaz contra as duas infecções.

Salienta-se, ainda, a eficácia conseguida no rastreio e tratamento dos contactantes, com implicações reconhecidamente benéficas do ponto de vista epidemiológico^{11,12}.

A elevada percentagem (13,3%) de casos em indivíduos que sabiam ser portadores da infecção VIH indicia a continuação de práticas sexuais de risco¹ e suporta a importância do rastreio das IST bacterianas em Portugal, como forma de prevenção da infecção pelo VIH.

BIBLIOGRAFIA

1. Van der Heyden JH, Catchpole MA, Paget WJ, Stroobant A: Trends in gonorrhoea in nine western European countries, 1991-6. European Study Group. *Sex Transm Infect* 76:110-6 (2000).
2. Fenton KA, Lowndes CM: Recent trends in the epidemiology of sexually transmitted infections in the European Union. *Sex Transm Infect* 80:255-63 (2004).
3. www.dgsaude.pt. Estatísticas de Saúde. Doenças de Declaração Obrigatória, 2001-2005.
4. Lowndes CM, Fenton KA: Surveillance systems for STIs in the European Union: facing a changing epidemiology. *Sex Transm Infect* 80:264-71 (2004).
5. Dragovic B, Greaves K, Vashisht A, Straughair G, Sabin C, Smith NA: Chlamydial co-infection among patients with gonorrhoea. *Int J STD AIDS* 13:261-3 (2002).
6. Creighton S, Tenant-Flowers M, Taylor CB, Miller R, Low N: Co-infection with gonorrhoea and chlamydia: how much is there and what does it mean? *Int J STD AIDS* 14:109-13 (2003).
7. Das S, Sabin C, Wade A, Allan S: Sociodemography of genital co-infection with *Neisseria gonorrhoeae* and *Chlamydia trachomatis* in Coventry, UK. *Int J STD AIDS* 16:318-22 (2005).
8. Chen XS, Yin YP, Liang GJ, et al.: Co-infection with genital gonorrhoea and genital chlamydia in female sex workers in Yunnan, China. *Int J STD AIDS* 17:329-32 (2006).
9. Watson PG: Using a national guideline: an audit of the management of gonorrhoea in Newcastle upon Tyne. *Int J STD AIDS* 11:677-81 (2000).
10. www.euro.who.int. Guidelines for the management of sexually transmitted infections. WHO headquarters. 2003.
11. Harry C: The management of uncomplicated adult gonococcal infection: should test of cure still be routine in patients attending genitourinary medicine clinics? *Int J STD AIDS* 15:453-8 (2004).
12. Workowski KA, Berman SM: Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006. *MMWR Recomm Rep* 55:1-94 (2006).

PIODERMA GANGRENOSO TRATADO COM TALIDOMIDA

Nuno Menezes¹, Paulo Varela¹, Antónia Furtado², Gioconda Mota¹, Armando Baptista¹
Serviços de ¹Dermatologia e ²Anatomia Patológica do Centro Hospitalar V.N. de Gaia (CHVNG)

RESUMO - Apresenta-se o caso de um doente de 48 anos, internado por história de pequenas ulcerações na região dorsal e braço esquerdo desde há um 1 ano de com evolução para úlcera gigante com 22x10cm.

O exame histológico permitiu o diagnóstico clínico de pioderma gangrenoso. Iniciou tratamento com prednisolona oral 2mg/kg/dia, com resposta rápida mas recidivas repetidas na descida progressiva da dose, mesmo após a combinação com ciclosporina.

Introduziu-se talidomida, que permitiu a suspensão lenta do corticóide e imunossupressor, com melhoria quase completa do doente. Pequenas áreas de recidiva com resposta ao pimecrolimus tópico.

PALAVRAS-CHAVE - Pioderma gangrenoso; Talidomida; Pimecrolimus.

TREATMENT OF PYODERMA GANGRENOSUM WITH THALIDOMIDE

ABSTRACT - The authors present a 48 year old male with a history of small ulcerations in the back and left arm for almost a year. In the last month the ulcers grew rapidly which led to a huge ulcer on the back with 22x10cm.

The diagnosis of Pyoderma Gangrenosum was made, supported by histopathologic exam.

The patient started treatment with prednisolone 2mg/kg/day with a quick response but relapsing as the dose was lowered, even after combination with cyclosporine. It was decided to start thalidomide which allowed the progressive suspension of prednisolone and cyclosporine. Currently, after the discontinuation of thalidomide, the ulcers are all cicatrized and the small areas of relapse are being controlled with topical pimecrolimus.

KEY-WORDS - Recurrent pyoderma gangrenosum; Thalidomide; Pimecrolimus.

Correspondência:

Dr. Nuno Menezes

Serviço de Dermatologia e Venereologia
Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia
Rua Conceição Fernandes
4430 Vila Nova de Gaia

Caso Clínico

INTRODUÇÃO

Pioderma Gangrenoso designa uma afecção dermatológica de natureza inflamatória, que se apresenta normalmente como úlceras destrutivas e dolorosas. Foi originalmente descrita por Brocq em 1916 e em 1930 por Brunsting¹⁻³. A sua incidência é desconhecida, mas Callen refere que na sua prática clínica observa entre 5 e 10 casos por ano⁴.

Esta doença manifesta-se tipicamente por úlceras dolorosas, de progressão centrífuga com bordos eritemato-violáceos, descolados e elevados que cicatrizam deixando cicatrizes cribiformes^{5,6}. As lesões são frequentemente precedidas por pequenos traumatismos (patergia)^{3,4}. Atinge preferencialmente os membros inferiores, podendo no entanto atingir qualquer parte do corpo, sendo por vezes acompanhada por sintomas gerais (febre e mal-estar).

CASO CLÍNICO

Os autores apresentam o caso de um doente de 48 anos, internado por pequenas ulcerações na região dorsal e braço esquerdo com cerca de 1 ano de evolução. No último mês estas lesões apresentaram crescimento rápido evoluindo uma delas para úlcera do dorso com 22x10cm de maiores dimensões.

No exame histológico após biópsia incisional do bordo da úlcera de maiores dimensões, observava-se intenso infiltrado de linfócitos, plasmócitos, histiócitos e polimorfonucleares mais acentuado na derme profunda e tecido celular subcutâneo, com abcedação. O infiltrado está também patente na derme reticular, embora com menor intensidade e localização peri-vascular, dados que corroboram o diagnóstico de pioderma gangrenoso (Figs. 1 e 2).

O doente tinha antecedentes de uma apendicectomia há 11 anos, fistulectomia anal há 3 anos e gastrite crónica.

Ao exame objectivo observava-se úlcera do dorso com 22x10cm, com bordos inflamatórios, descolados e violáceos e exsudação e granulação central. Apresentava igualmente úlceras de menores dimensões localizadas ao restante dorso e membros superiores (Fig. 3).

Nos exames complementares efectuados, que incluíram hemoculturas e exame bacteriológico e micológico de zaragatoa do exsudado da lesão, apenas foram observados parâmetros inespecíficos de inflamação aumentados.

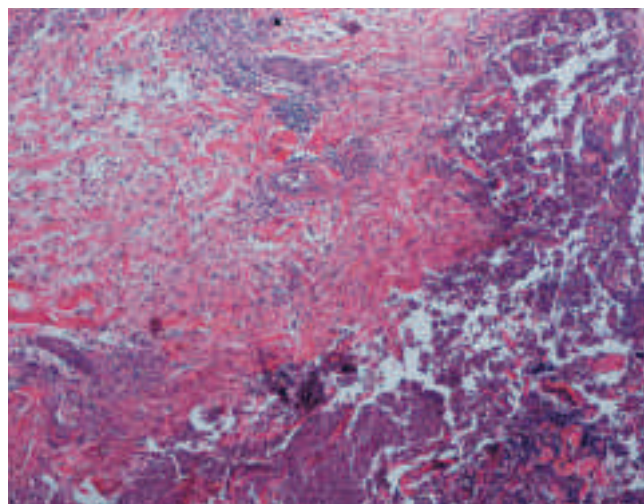


Fig. 1 - Intenso infiltrado inflamatório polimorfo com abcedação na derme profunda e tecido celular subcutâneo.

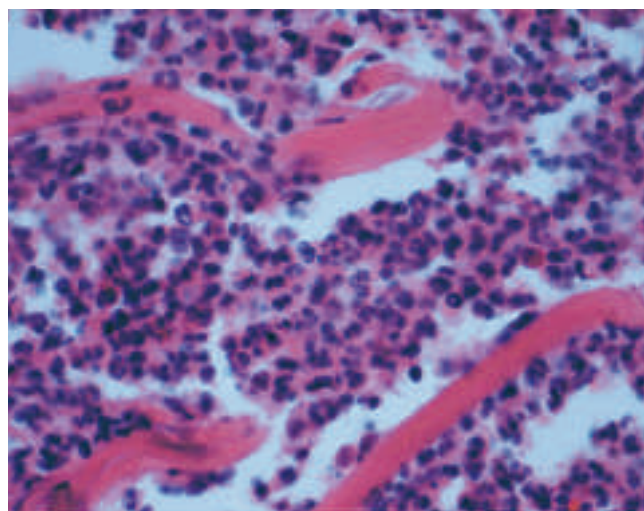


Fig. 2 - Intenso processo inflamatório polimorfo com abcedação (maior ampliação).

Para despiste de patologia sistémica associada realizaram-se imuno-electroforese para despiste de gamapatia monoclonal IgA, pesquisa do factor reumatóide, colonoscopia com biópsias do íleon, cólon direito e esquerdo e recto, enteroclise do delgado e endoscopia digestiva alta com biópsia do duodeno, não tendo sido possível estabelecer qualquer associação.

O doente iniciou tratamento com prednisolona oral 2mg/kg/dia, com resposta rápida mas recidivas repetidas na descida progressiva da dose, mesmo após a combinação com ciclosporina 5mg/kg/dia (Fig. 4).



Fig. 3 - Lesão ulcerada do dorso com 22x10cm, com bordos inflamatórios, descolados, violáceos e exsudação e granulação central e outras úlceras de menores dimensões.



Fig. 4 - Áreas de recidiva verificadas após início da descida de dose de prednisolona.

Optou-se então pela introdução de talidomida, após realização de electromiografia, onde se observava diminuição da amplitude dos potenciais sensitivos do mediano e cubital, provavelmente correspondendo a discretos fenómenos de "entrapment". Estas alterações, avaliadas por Neurologia, não constituíram contra-indicação para a introdução do fármaco, tendo sido possível a lenta suspensão do corticóide e ciclosporina (Fig. 5).



Fig. 5 - Cicatrização das lesões após introdução de talidomida.

Actualmente o doente mantém-se em remissão, mesmo após suspensão da talidomida por sintomas compatíveis com neuropatia periférica, controlando as áreas de recidiva, nomeadamente após cirurgia a hérnia inguinal, com pimecrolimus tópico (Fig. 6).

DISCUSSÃO

O pioderma gangrenoso está normalmente incluído nas dermatoses neutrofílicas, havendo por vezes uma sobreposição com variantes atípicas de Síndrome de Sweet⁶, apesar de ter uma etiologia desconhecida³. Powell em 1996 sugeriu a divisão do pioderma gangrenoso em 4 tipos: ulcerado, pustuloso, bolhoso e vegetativo, cada um com uma apresentação clínica e

Caso Clínico

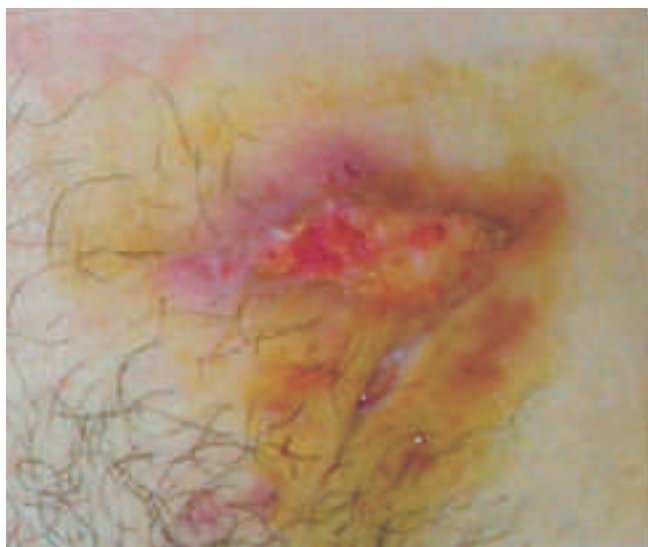


Fig. 6 - Áreas de recidiva, após cirurgia a hérnia inguinal, com resposta ao pimecrolimus tópico.

histológica própria e com diferentes doenças sistêmicas associadas sendo por vezes necessária abordagem terapêutica individualizada⁷. O nosso caso enquadra-se no subtipo ulcerado.

Esta patologia encontra-se frequentemente associada com doenças sistêmicas, nomeadamente: doença inflamatória intestinal, artrites, hepatites crónicas, doenças mieloproliferativas (ex: gamopatia monoclonal por IgA) ou infecção pelo VIH^{3,5}. Quando esta associação é com artrite reumatóide ou doença inflamatória intestinal, estas estão já perfeitamente estabelecidas, podendo ocorrer exacerbações aquando do aparecimento do pioderma gangrenoso. Pelo contrário no caso de uma gamopatia monoclonal por IgA o aparecimento de uma lesão de pioderma gangrenoso pode ser o primeiro sinal da doença⁸.

Em relação ao tratamento é importante ter-se uma aproximação lógica e individualizada, sendo por vezes necessário tratamento sistémico agressivo, como nos casos dos subtipos ulcerado e bolhoso⁶. O tipo de tratamento depende da extensão, severidade, cronicidade das lesões, tratamentos anteriores e doenças médicas coexistentes. Realça-se o facto da não existência de um regime terapêutico padronizado para esta patologia. O tratamento local é muitas vezes suficiente, sendo no entanto preferível na maioria das vezes o tratamento agressivo (sistémico) no intuito de se parar a progressão da doença, diminuir a dor e tentar evitar o aparecimento

de cicatrizes extensas^{3,9}. O tratamento local inclui tratamento da úlcera com cuidados de penso, aplicação de anti-sépticos, aplicação local ou intra-lesional de corticóides, pimecrolimus e tacrolimus^{3,4,10}.

O tratamento sistémico é o mais utilizado, nomeadamente através da corticoterapia oral em altas doses (1 a 2 mg/kg/dia)^{3,10,11}. Os doentes devem ser monitorizados para o aparecimento de alterações electrolíticas e aparecimento de arritmias cardíacas¹². Há autores que advogam o uso de corticoterapia em pulsos (1g/dia de metilprednisolona durante 5 dias, em 150 ml de dextrose a 5%, em 1h de infusão)^{13,14}. Fármacos como a dapsona podem ser utilizados como poupadores de corticosteróides³.

O uso de agentes immunosuppressores tem sido sugerido em doentes que não responderam aos corti-costeróides ou que desenvolveram efeitos secundários relacionados com o uso deste tipo de fármacos. Há na literatura casos de sucesso terapêutico com azatioprina⁷, ciclofosfamida¹⁵, clorambucil¹⁶, ciclosporina¹⁷, tacrolimus¹⁸, micofenolato mofetil¹⁹, metotrexato¹³, imunoglobulinas^{19,20}, salazopirina⁷, clofazimina⁷, há também referência na literatura a terapêuticas com combinação destes fármacos²² e talidomida²³⁻²⁵.

A talidomida é um fármaco conhecido desde 1950, sendo um derivado sintético do ácido glutâmico que foi inicialmente usado como hipnótico, anti-emético e sedativo, tendo sido descontinuado o seu uso dado o

efeito teratogénico²⁶. Tem acções sedativas, anti-inflamatórias, anti-angiogénicas e imunomoduladoras. O efeito anti-inflamatório deve-se à inibição do TNF- α , juntamente com a capacidade para reduzir a capacidade de fagocitose e quimiotaxia dos neutrófilos e monócitos²⁶. Dados os riscos inerentes à talidomida, a sua utilização implica um registo prévio do hospital, médico prescritor e doente.

O nosso caso reflecte um pioderma gangrenoso idiopático de difícil controlo com corticoterapia e ciclosporina em associação, em que só foi possível a remissão sustentada da patologia com a introdução da talidomida. De notar a capacidade do pimecrolimus tópico controlar as pequenas áreas de recidiva após cirurgia a hérnia inguinal.

BIBLIOGRAFIA

1. Brunsting LA, Goeckerman WH, O'Leary PA: Pyoderma (ectyma) gangrenosum: Clinical and experimental observations in five cases occurring in adults. *Arch Dermatol Syphilol* 22: 655-80 (1930).
2. Bennett ML, Jackson JM, Jorizzo JL, Fleischer AB Jr, White WL, Callen JP: Pyoderma gangrenosum. A comparison of typical and atypical forms with an emphasis on time to remission. Case review of 86 patients from 2 institutions. *Medicine* 79: 37-46 (2000).
3. Blitz NM, Rudikoff D: Pyoderma Gangrenosum. *The Mount Sinai Journal of Medicine* 68 (4,5): 287-97 (2001).
4. Callen JP: Pyoderma Gangrenosum. *Lancet* 351: 581-5 (1998).
5. Iijima S, Ogawa T, Nanno Y, Tsunoda T, Kudoh K: Pyoderma gangrenosum first presenting as a recalcitrant ulcer of the ear lobe. *Eur J Dermatol* 13: 606-9 (2003).
6. Powell FC, Collins S: Pyoderma Gangrenosum. *Clinics in Dermatology* 18: 283-93 (2000).
7. Powell FC, Su WP, Perry HO: Pyoderma Gangrenosum: Classification and management. *J Am Acad Dermatol* 34: 395-409 (1996).
8. Moschella SL: Neutrophilic Dermatoses. *In* Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP (eds), *Dermatology*, 1ª ed, Londres, Mosby, 2003, pp 411-424.
9. Campbell S, Cripps S, Jewell DP: Therapy Insight: pyoderma gangrenosum-old disease, new management. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2(12): 587-94 (2005).
10. Chow RK, Ho VC: Treatment of pyoderma gangrenosum. *J Am Acad Dermatol* 34: 1047-60 (1996).
11. Johnson RB, Lazarus GS: Pulse therapy. Therapeutic efficacy in the treatment of pyoderma gangrenosum. *Arch Dermatol* 118: 76-84 (1982).
12. White KP, Driscoll MS, Rothe MJ, Grant-Kels JM: Severe adverse cardiovascular effects of pulse steroid therapy: is continuous cardiac monitoring necessary? *J Am Acad Dermatol* 30: 768-73 (1994).
13. Barham KL, Jorizzo JL, Grattan B, Cox NH: Vasculitis and Neutrophilic vascular reactions. *In* Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C (eds), *Rook's Textbook of Dermatology*, 7th ed, Oxford, Blackwell Publishing, pp 49.6-49.9.
14. Prystowsky JH, Kahn SN, Lazarus GS: Present status of pyoderma gangrenosum. Review of 21 cases. *Arch Dermatol* 125: 57-64 (1989).
15. Newell LM, Malkinson FD: Pyoderma gangrenosum: response to cyclophosphamide therapy. *Arch Dermatol* 119: 477-86 (1983).
16. Burruss JB, Farmer E, Callen JP: Chlorambucil is an effective corticosteroid-sparing agent for recalcitrant pyoderma gangrenosum. *J Am Acad Dermatol* 35: 720-4 (1996).
17. Matis WL, Ellis CN, Griffiths CEM, Lazarus GS: Treatment of pyoderma gangrenosum with cyclosporine. *Arch Dermatol* 128: 1060-4 (1992).
18. Lyon CC, Kirby B, Griffiths CE: Recalcitrant pyoderma gangrenosum treated with systemic tacrolimus. *Br J Dermatol* 140: 562-4 (1999).
19. Hohenleutner U, Mohr VD, Mickel S, Landthaler M: Mycophenolate mofetil and cyclosporin treatment for recalcitrant pyoderma gangrenosum. *Lancet* 350: 1748 (1997).
20. Zonana-Nacach A, Jiménez-Balderas J, Martínez-Osuna P, Mintz G: Intravenous cyclophosphamide pulses in the treatment of pyoderma gangrenosum associated with rheumatoid arthritis: Report of 2 cases and review of the literature. *J Rheumatol* 21: 1352-6 (1994).
21. Gupta AK, Shear NH, Sauder DN: Efficacy of human intravenous immune globulin in pyoderma gangrenosum. *J Am Acad Dermatol* 32: 140-2 (1995).
22. Hohenleutner U, Mohr VD, Michel S, Landthaler M: Mycophenolate mofetil and cyclosporine treatment for recalcitrant pyoderma gangrenosum. *Lancet* 305:

Caso Clínico

- 1748 (1997).
23. Hecker MS, Lebwohl MG: Recalcitrant pyoderma gangrenosum: Treatment with thalidomide. *J Am Acad Dermatol* 38: 490-1 (1998).
24. Rustin MH, Gilkes JJ, Robinson TW: Pyoderma gangrenosum associated with Behçet's disease: treatment with thalidomide. *J Am Acad Dermatol* 23: 941-4 (1990).
25. Munro CS, Cox NH: Pyoderma gangrenosum associated with Behçet's syndrome - Response to thalidomide. *Clin Exp Dermatol* 133: 408-10 (1988).
26. Rocha N, Selores M, Sanches M: Talidomida em Dermatologia. *Trab Soc Port Dermatol Venereol* 61 (4): 387-97 (2003).

OSSIFICAÇÃO AURICULAR BILATERAL SECUNDÁRIA A SÍNDROME DE SHEEHAN

Teresa M. Pereira¹, C. Vilarinho¹, A. Sousa Basto¹, A. Machado², C. Ferreira², M. Pereira³
Serviços de ¹Dermatologia, ²Neurologia e ³Endocrinologia, Hospital de São Marcos, Braga

RESUMO - A ossificação auricular é uma causa extremamente rara, daquilo que se designa comumente como orelhas petrificadas, situação em que a aurícula, na totalidade ou em parte, adquire uma estrutura dura e se move como uma unidade rígida. Esta entidade tem sido associada com algumas doenças sistémicas, nomeadamente endocrinopatias e com diferentes estímulos exógenos. A etiopatogenia exacta permanece desconhecida. Descreve-se um caso clínico de ossificação auricular bilateral em doente de 56 anos, demonstrado radiologicamente e histologicamente, associado com a síndrome de Sheehan. Após uma pesquisa completa negativa no Medline, acredita-se que se trata do primeiro caso de ossificação auricular associada com a síndrome de Sheehan.

PALAVRAS-CHAVE - Ossificação auricular; Calcificação auricular; Orelhas petrificadas; Síndrome de Sheehan; Hipopituitarismo.

BILATERAL AURICULAR OSSIFICATION SECONDARY TO SHEEHAN'S SYNDROME

ABSTRACT - Auricular ossification is an unusual cause of the so-called petrified external ear, in which the auricle, in part or totally, becomes stone-hard and moves as a rigid unit. A variety of exogenous environmental exposures and systemic diseases such as endocrinopathies have been associated with this entity. The exact aetiology remains unknown. We describe the a case of bilateral auricular ossification in a 56 year-old female, detected on both radiological and histological examination, associated with Sheehan syndrome. However, after a full negative Medline screen, we believe that this is the first case of auricular ossification secondary to Sheehan's syndrome.

KEY-WORDS - Auricular ossification; Auricular calcification; Petrified ears; Sheehan's syndrome; Hypopituitarism.

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; teresa-per@netcabo.pt

Caso Clínico

INTRODUÇÃO

Petrificação da aurícula, resultando numa orelha rígida, é um acontecimento raro. A etiologia mais frequente é a calcificação ectópica¹. A ossificação auricular verdadeira, na qual as estruturas normais da orelha são substituídas por osso, é extremamente rara, com apenas 14 casos histologicamente confirmados na literatura²⁻¹³. Algumas das causas mais frequentes são os traumatismos locais⁵ e o congelamento ou geladura^{3,4,8,14}. Entre as doenças sistémicas, as mais frequentemente envolvidas são a gota e a insuficiência da supra-renal^{10,12,15,16}. Causas mais raras incluem algumas endocrinopatias^{5,16,17} como acromegalia, diabetes mellitus, hipertiroidismo, hipoparatiroidismo e outras doenças sistémicas como esclerodermia, poliarterite nodosa, sarcoidose e ocronose¹⁴. Em 30% dos casos não se encontra uma causa subjacente^{12,14,17}. A etiopatogenia permanece por esclarecer.

CASO CLÍNICO

Foi observada uma doente de sexo feminino, de 56 anos de idade, doméstica e residente em Barcelos, internada no Serviço de Neurologia por encefalopatia. Tratava-se de uma doente com antecedentes de osteoartrose da coluna, anemia crónica, dislipidemia e depressão. Tinha um quadro de febre, cefaleias e alterações do comportamento, instalado nos últimos 2 dias. Ao exame objectivo estava febril, sonolenta, confusa, com rigidez cervical (em todas as direcções). A punção lombar não foi possível, pelo que foi empiricamente medicada com antibiótico e antivírico em doses meníngeas, sem qualquer resultado. No decurso do estudo da situação clínica da doente, realizou Ressonância Magnética Nuclear (RMN) cerebral que foi normal e Tomografia Axial Computorizada (TAC) cervical, torácica e abdominal, que revelou múltiplas adenopatias nas diferentes cadeias ganglionares cervicais, axilares, hilares, mediastino e retroperitoneais, de dimensões inferiores a 2 cm. Foi efectuada exérese de um gânglio cervical para estudo anatomopatológico e para cultura, por suspeita de linfoma ou tuberculose ganglionar. Como se observava agravamento do estado clínico e enquanto aguardava os resultados dos exames pedidos, iniciou tuberculostáticos. Na sequência de reacção alérgica, este tratamento foi suspenso.

A avaliação analítica efectuada mostrava ligeira anemia, normocrómica e normocítica (hemograma - 9,1g/dl, normal 11,7-15,7), aumento dos marcadores da inflamação (VS - 124 mm/h; PCR - 161,5 mg/L,

normal <5) e testes de função hepática normais. Tinha ligeira insuficiência renal (ureia - 66 mg/dl, normal 17-46 e creatinina - 2,2 mg/dl, normal 0,5-0,9) e o sedimento urinário revelava leucocitúria (25 leucócitos por campo). Os marcadores tumorais (CEA, Alfa-fetoproteína, CA125, CA19,9, Ca15.3 e beta2microglobulina) foram negativos bem como a serologia da hepatite B, C, HIV 1 e 2. Os anticorpos nucleares eram reactivos 1/80, com padrão homogéneo difuso. Os valores séricos do cálcio e do fósforo estavam dentro da normalidade (cálcio total - 8,7 mg/dl, normal 8,4-9,7 e fósforo - 4,43 mg/dl, normal 2,7-4,5). Como tinha leucocitúria no sedimento urinário, achado inicialmente não valorizado, foi alterado o esquema antibiótico em curso de acordo com o antibiograma do cultural de urina, com boa resposta clínica, mas mantendo-se a apatia e a lentificação psicomotora.

Entretanto, foi notado que a doente tinha ambos os pavilhões auriculares rígidos. Os pavilhões auriculares tinham morfologia normal mas a sua consistência era dura, petrificada e a sua mobilização era apenas possível em bloco (Fig. 1). Tinha ainda hipotensão



Fig. 1 - Morfologia normal do pavilhão auricular. A palpação revelava, contudo, uma estrutura rígida e imóvel, excepto o lóbulo.

ortostática acentuada e observava-se a ausência de pêlo púbico e axilar. Quando questionada, referiu que o endurecimento auricular tinha evolução de cerca de 14 anos, tendo iniciado por altura do falecimento de um filho (por acidente), mostrando sempre contrariedade quando se abordava o assunto da rigidez auricular. Questionados os familiares, foi referido que após o falecimento de um dos filhos, 14 anos antes, a doente tinha iniciado um quadro de apatia progressiva, astenia, falta de forças, interpretado pelos familiares e pelo médico assistente como luto prolongado/depressão. Gradualmente, tornou-se mais sonolenta, sem qualquer capacidade de iniciativa, nomeadamente verbal ou motora, com lentidão da fala e dos gestos. Nos últimos meses passava o tempo deitada e finalmente, deixou de se alimentar. Progressivamente desenvolveu um quadro de anemia, de origem provavelmente carencial. Na sequência destes achados, foi efectuada telerradiografia dos pavilhões auriculares que revelou opacidades consistentes com estrutura óssea nas aurículas (Fig. 2). A biopsia confirmou a presença de focos de ossificação, com deposição de osso trabecular (Fig. 3). O estudo endocrinológico completo revelou valores compatíveis com pan-hipopituitarismo. Assim, verificaram-se valores dentro da normalidade da paratormona (PTH - 61,90 pg/ml, normal 8-74) e da tireoglobulina (7,62ng/ml, normal 0,73-84), valores baixos da calcitonina (<5,00 pg/ml) e níveis indetectáveis do cortisol sérico aos 0, 30 e 60 minutos (< 0,20 µg/dl, normal 4,3-22,4), elevação da TSH sérica (10,400 µUI/ml, normal 0,4-4,0), com



Fig. 2 - A telerradiografia com opacidades simétricas em ambos os pavilhões auriculares consistentes com ossificação.

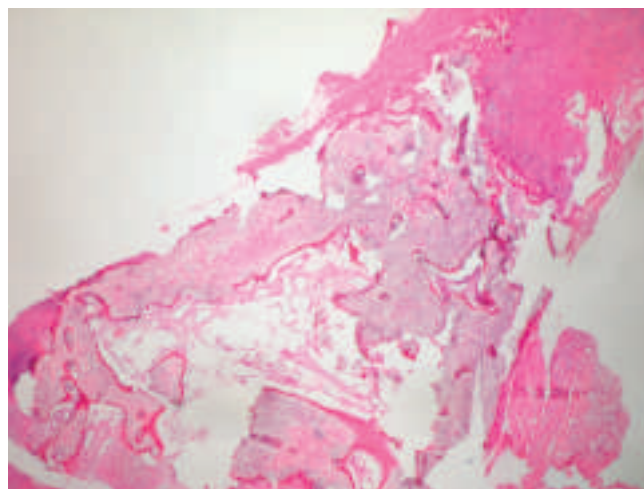


Fig. 3 - A biopsia da aurícula revela deposição de osso trabecular (H&E, 40x).

triiodotironina (T3) e T4 normais (T3- 0,88 ng/mL, normal 0,72-1,70 e T4 livre 0,78 ng/dL, normal 0,8-1,9). Os anticorpos antitiroideos, nomeadamente anti tireoglobulina (194,00 U/mL, normal <40) e anti-TPO (502,0 UI/mL, normal <35) estavam elevados. As hormonas sexuais apresentavam valores séricos diminuídos, nomeadamente a 4-androstenidiona <0,30 ng/mL (0,3-3,3), a FSH - 16,7 µUI/ml (normal na menopausa - 21,5-131), a LH - 7,79 µUI/ml (normal na menopausa - 13,1-86,5), a testosterona <20,0 (normal na menopausa 49-113) e o estradiol - 19,30 pmol/L (normal na menopausa 19,7-141). A prova de Snythen® revelou persistentemente valores baixos da ACTH (<5,0 pg/ml, normal >46). A RMN mostrou hipófise de reduzida espessura. A conjugação destes dados laboratoriais compatíveis com pan-hipopituitarismo, incluindo hipotireoidismo central, hipoadrenalismo e hipogonadismo secundário, com a história clínica nomeadamente, início do quadro 14 anos antes, data do último parto da doente (que ocorreu poucos meses antes do falecimento do seu filho mais velho), levou ao diagnóstico de ossificação auricular bilateral secundária a síndrome de Sheehan (insuficiência hipofisária como complicação pós-parto 14 anos antes).

A doente iniciou tratamento com hidrocortisona (20 + 10 mg/d) e levotiroxina (0,1 mg/d), com rápida recuperação do estado anímico. À data da alta, deambulava pela enfermaria, conversava com os outros doentes, tendo adquirido uma normal desenvoltura dos movimentos. Não se observou, contudo, qualquer melhoria da ossificação auricular.

Caso Clínico

COMENTÁRIOS

Desde a sua primeira descrição em 1886 por *Bordobek*, apenas cerca de 160 casos de petrificação das orelhas foram publicados na literatura¹⁸. A ossificação cutânea classifica-se como primária, quando surge de novo ou secundária, se ocorre em lesão pré-existente. São causas raras de ossificação ectópica primária a osteomatose congénita tipo placa, a osteodistrofia hereitária de Albright, a fibrodisplasia ossificante progressiva e a heteroplasia óssea¹³. A ossificação secundária, como aquela que segue acontecimentos traumáticos, inflamatórios ou neoplásicos, não é rara e pode encontrar-se em uma série de lesões incluindo cicatrizes de acne, pilomatrixoma, nevos melanocíticos benignos ou seringoma condróide. As doenças do colagénio vascular como morfeia, esclerodermia ou dermatomiosite na criança podem apresentar áreas cutâneas de calcificação ou mesmo ossificação ectópica.

A orelha petrificada, entidade clínica rara em que as orelhas se tornam rígidas, resulta geralmente de calcificação ectópica e raramente, de ossificação. Caracteriza-se pelo desenvolvimento de um endurecimento “tipo pedra” da cartilagem auricular de uma ou de ambas as orelhas¹⁹. A ossificação ectópica representa uma causa rara de orelha petrificada e ocorre por deposição de cálcio e fósforo numa matriz proteinácea de cristais hidroxiapatite e, por definição, isto ocorre em tecidos moles, que normalmente não ossificam⁶. Radiograficamente, observa-se a mesma opacidade do osso e histologicamente, encontra-se osso lamelar semelhante ao osso de outras partes do corpo¹⁷. A calcificação pode ser metabólica/metastática em doentes com cálcio e fósforo elevados, ou distrófica quando se segue a lesão ou inflamação da cartilagem¹⁹.

A apresentação clínica da orelha petrificada pode variar. Geralmente o doente recorda um endurecimento gradual, como observamos com esta doente³. Embora muitos doentes neguem qualquer tipo de sintomatologia, alguns podem referir desconforto com a pressão³. É mais frequente o envolvimento bilateral que unilateral³. Ao exame objectivo observa-se orelhas de morfologia normal, com inflexibilidade da porção cartilaginosa da orelha durante a manipulação, excepto o lóbulo^{3,19}. Pode associar-se a dor e raramente ulceração¹⁹.

A hipotermia grave tem sido referida como a causa mais frequente de calcificação e/ou ossificação auricular⁸. Outros casos, ainda, têm sido relacionados com a exposição repetida a temperaturas frias mas sem congelamento franco⁴. Tem sido proposto que o

arrefecimento rápido pode produzir trombose com oclusão vascular, resultando em isquemia e assim induzindo a proliferação de osso lamelar³. O traumatismo repetido ou manipulação tem sido suspeito de produzir igualmente ossificação auricular⁵. O suprimento sanguíneo da cartilagem das aurículas vem dos vasos dérmicos e provavelmente a lesão actínica, a exposição frio e o traumatismo mecânico induzem alterações tróficas secundárias com lesão da cartilagem, resultando em calcificação distrófica⁴. A doença de Addison foi associada com ossificação auricular em 2 dos 14 casos que se encontram na revisão da literatura^{5,7}. No entanto, mecanismo pelo qual o hipoadrenalismo primário ou secundário conduz a este fenómeno está ainda por esclarecer^{5,7}. Foi proposto que níveis baixos de cortisona, estabelecidos nas fases crónicas da doença, podem causar uma hipercalcemia mantida ou transitória, com depósito de cálcio em tecidos fisicamente e quimicamente predispostos, como por exemplo tecidos com vascularização periférica deficiente e conseqüente susceptibilidade acrescida a agressões externas tipo traumatismo ou frio²⁰. Pode ter sido este mecanismo subjacente na nossa doente. Outras causas sugeridas são o traumatismo mecânico^{10,11,21}, a radioterapia¹¹, as picadas de insecto^{11,21}, várias doenças inflamatórias incluindo a condrite^{11,21}, a pericondrite¹⁰⁻¹² e a sífilis^{10,11,21}. As endocrinopatias como o hipopituitarismo^{6,16}, diabetes *mellitus*^{16,21,22}, acromegalia^{12,21} e hipotiroidismo¹⁶. Foi descrito um caso de calcificação auricular que resultou de acupunctura prévia²³. Outros casos como hipertensão, alcaptonúria, condromalácia sistémica e hipersensibilidade familiar ao frio têm sido associados com calcificação auricular mas não com ossificação³. A calcificação ectópica e a ossificação são clinicamente idênticas, sendo necessário o exame histológico para diferenciação³.

No caso clínico apresentado, o início da sintomatologia no período pós-parto (quadro interpretado como depressivo pela coincidência próxima da data do último parto com a data do falecimento de um filho), o pan-hipopituitarismo e a dimensão reduzida da hipófise na RMN, a conjugação de todos estes dados é sugestiva da ocorrência de uma síndrome de Sheehan. A síndrome de Sheehan é uma complicação que ocorre no período pós-parto, mais frequentemente causada por um enfarte, mais raramente por hemorragia. Durante a gravidez, a glândula pituitária sofre um alargamento fisiológico, pelo que se torna mais vulnerável a isquemia. Neste contexto, a hipotensão sistémica, que pode sobrevir no período pós-parto, pode complicar com destruição da glândula pituitária.

O sinal clínico mais frequente é a dificuldade em amamentar, mas muitos outros sintomas de hipopituitarismo podem sobrevir após muitos meses ou anos. Frequentemente, o diagnóstico é efectuado apenas muitos anos após o acontecimento dramático primário, como verificamos neste caso, em que a sintomatologia se foi arrastando ao longo de muitos anos. Trata-se de uma causa de hipopituitarismo, cada vez mais rara nos dias de hoje com a melhoria dos cuidados de assistência aos partos. No nosso melhor conhecimento, o caso apresentado é o primeiro caso clínico secundário a síndrome de Sheehan, diagnosticado num contexto de encefalopatia, provavelmente precipitada por uma intercorrência infecciosa urinária.

BIBLIOGRAFIA

1. Stites PC, Boyd AS, Zic J: Auricular ossificans (ectopic ossification of the auricle). *J Am Acad Dermatol* 49: 142-4 (2003).
2. High WA, Larson MJ, Hoang MP: Idiopathic bilateral auricular ossificans: a case report and review of the literature. *Arch Pat Lab Med* 128: 1432-4 (2004).
3. Lauten Stites PC, Boyd AS, Zic J: Auricular ossificans (ectopic ossification of the auricle). *J Am Acad Dermatol* 49: 142-4 (2003).
4. Lautenschlager S, Itin PH, Ruffli T: The petrified ear. *Dermatology* 189: 435-6 (1994).
5. Cohen AM, Talmi YP, Floru S. et al.: X-ray microanalysis of ossified auricles in Addison's disease. *Calcif Tissue Int* 48: 88-92 (1991).
6. Lari AA, al-Rabah N, Dashti H: Acrobatic ears: a cause of petrified auricles. *Br J Plast Surg* 42: 719-21 (1989).
7. Cohen AM, Talmi YP, Floru S, Bar Ziv J, Zohar Y, Djaldetti M: Ossification of the auricle in Addison's disease. *J Laryngol Otol* 103: 885-6 (1989).
8. DiBartolomeo JR: The petrified auricle: comments on ossification, calcification and exostoses of the external ear. *Laryngoscope* 95: 566-76 (1985).
9. Lister G: Ossification in the elastic cartilage of the ear. *Br J Surg* 56: 399-400 (1969).
10. Gordon EJ: Diffuse inflammation of cartilage. *J Bone Joint Surg* 30: 944-56 (1964).
11. Scherrer F: Calcification and ossification of the external ears. *Ann Otol* 41: 867-85 (1932).
12. Knapp H: Ossification of the auricle in consequence of perichondritis seropurulenta. *Arch Otol* 19: 45-50 (1890).
13. Yeatman JM, Varigos GA: Auricular ossification. *Australas J Dermatol* 39: 268-70 (1998).
14. Gordon DL: Calcification of the auricular cartilage. *Arch Int Med* 113: 23-7 (1964).
15. Huelgas R, Fernandez GO, Calve CL, Garcia JMP: Calcification de los cartílagos auriculares en dos pacientes com enfermedad de Addison. *Rev Clin Esp* 182: 118 (1988).
16. Barkan A, Glantz I: Calcification of auricular cartilages in patients with hypopituitarism. *J Clin Endocrinol Metabol* 55: 354-7 (1982).
17. Kewlarmani L: Ectopic ossification. *Am J Phys Med* 56: 99-121 (1977).
18. Keane FM, Muller B, Murphy GM: Petrified ears. *Clin Exp Dermatol* 22: 242-3 (1997).
19. Clarke JT, Clarke LE, Meller JJ: Petrified ears: Calcification of the auricular cartilage. *J Am Acad Dermatol* 51(5): 799-800 (2004).
20. Catala CJ, Martinez HE, Cervellera GC, Diaz CB et al.: Calcification of auricular cartilage in a patient with adrenal insufficiency: presentation of a case and review of the literature. *Ann Med Intern* 11: 496-8 (1994).
21. Batson J: Calcification of the ear cartilage associated with the hypercalcemia of sarcoidosis. *N Engl J Med* 265: 876-7 (1961).
22. Randall RE Jr, Spong FW: Calcification of the auricular cartilage in a patient with hypopituitarism. *N Engl J Med* 269: 1135-7 (1963).
23. Polawska K, Shorek A, Stromkoski J: Calcification of the auricular cartilages - case report. *Otology Pol* 58: 619-21 (2004).

OSSIFICAÇÃO CUTÂNEA HETEROTOPICA EM CRIANÇA

Bárbara Pereira¹, Isabel Freitas², Ana Afonso³, Jorge Cardoso²

¹Serviço Dermatologia, Hospital Central do Funchal

Serviços de ²Dermatologia e ³Anatomia Patológica, Hospital de Curry Cabral, Lisboa

RESUMO - Reporta-se o caso de um doente do sexo masculino observado aos 12 meses de idade por lesões eritemato-azuladas deprimidas com 2 a 4 mm de diâmetro no tronco e membros com início aos 3 meses e carácter aditivo. Tinha também, na face posterior da perna direita, placa eritematosa de contornos irregulares, na qual se verificou posteriormente uma textura granulosa.

Tratava-se de criança prematura, com história de múltiplas complicações neonatais. A biópsia cutânea revelou ossificação da derme reticular e a Tomografia Computorizada da perna direita imagens lineares de densidade elevada compatíveis com ossificação cutânea.

A Ossificação Cutânea é um fenómeno raro sendo na maioria dos casos secundário. A Ossificação Primária é ainda mais rara e as entidades principais em que ela se observa são a Heteroplasia Óssea Progressiva (HOP), a Osteodistrofia Hereditária de Albright (OHA) e o Osteoma Cutis em placa (OCP). A HOP caracteriza-se por ossificação com início na derme e em idades precoces e com extensão progressiva para a profundidade ocasionando morbidade significativa. A OHA associa ossificação da derme e hipoderme não progressiva a alterações fenotípicas (baixa estatura, obesidade, braquidactilia) e hormonais (pseudohipoparatiroidismo). O OCP caracteriza-se pela presença de uma ou mais placas de ossificação da derme e hipoderme não progressivas e sem morbidade significativa.

O diagnóstico definitivo deste caso torna-se difícil, neste momento, uma vez que a HOP pode ter evolução lenta ao longo de anos mimetizando em fases iniciais um OCP; apenas o *follow-up* as poderá diferenciar em definitivo conforme se verifique progressão ou não da ossificação. A hipótese de HOP parece, contudo, mais provável e a confirmar-se, tanto quanto é do conhecimento dos autores, tratar-se-á do primeiro caso reportado em Portugal.

PALAVRAS-CHAVE - Ossificação cutânea; Heteroplasia óssea progressiva; Osteodistrofia hereditária de Albright; Osteoma cutis em placa.

HETEROTOPIC CUTANEOUS OSSIFICATION A CHILD

ABSTRACT - The authors report a case of a 12 month-old male infant that presented with numerous bluish/erythematous depressed lesions, measuring between 2 and 4 mm, scattered on the trunk and limbs that were first noted when he was 3-month-old and kept appearing over time. He also had a larger erythematous plaque on the posterior aspect of the right leg that later acquired a gritty texture.

This was a premature child with a history of numerous neonatal complications. Skin biopsy showed ossification of the reticular dermis and right leg CT scan showed high density linear images compatible with cutaneous ossification.

Cutaneous Ossification is most often a secondary phenomenon. Primary ossification of the skin is exceedingly rare and the main clinical entities where it occurs include Progressive Osseous Heteroplasia (POH), Albright Hereditary Osteodistrophy (AHO) and Plaquelike Osteoma Cutis (POC). POH usually manifests itself in the first months of life and presents with ossification starting in the dermis and extending progressively to involve deeper structures with significant morbidity. AHO presents with non-progressive cutaneous ossification, phenotypic features (short stature, obesity, brachydactily) and pseudohypoparathyroidism. In POC there are usually one or more plaques of cutaneous ossification with no significant morbidity.

At this moment, definitive diagnosis in this case is difficult as POH can have a slow progression mimicking POC initially; only follow-up will allow the differential diagnosis depending on whether there is progression of the cutaneous

Caso Clínico

ossification or not. POH seems, however, more likely and being confirmed, as far as the authors are aware, this will be the first reported case in Portugal.

KEY-WORDS - Cutaneous ossification; Progressive osseous heteroplasia; Albrigh hereditary osteodistrophy; Plaquelike osteoma cútis.

Correspondência:

Dr.ª Bárbara Pereira
Hospital dos Marmeleiros Serviço de Dermatologia
Estrada dos Marmeleiros
9054-535 Funchal
Tel.: 291705730
Email: barbararosa@hotmail.com

INTRODUÇÃO

A deposição de osso na pele é um fenómeno pouco usual e constitui um exemplo de Ossificação Heterotópica, ou seja, de formação de osso em tecido que habitualmente não ossifica.

Na maioria das vezes, a ossificação heterotópica cutânea ocorre na sequência de patologias inflamatórias ou neoplásicas prévias nomeadamente pilomatrixomas, carcinomas basocelulares, nevos melanocíticos ou lesões de acne¹. Pode também ocorrer em patologias que conduzam a calcificação dos tecidos. Este tipo de ossificação denomina-se de Secundária. Quando não existem lesões prévias identificáveis, a ossificação é denominada de Primária e constitui fenómeno muito raro.

CASO CLÍNICO

Apresenta-se o caso de uma criança do sexo masculino, inicialmente observada aos 12 meses de idade, na Consulta de Dermatologia Pediátrica do Hospital de Curry Cabral, por numerosas lesões ovais, eritemato-azuladas, deprimidas e atróficas, com cerca de 2 a 4 mm de diâmetro dispersas pelo tórax, abdómen, dorso, membros e pescoço (Figs. 1 e 2). Estas lesões tinham surgido cerca dos três meses de idade e tinham carácter aditivo.

Tinha também, na face posterior da perna direita, placas eritematosas de contornos irregulares, atróficas e confluentes (Fig. 3); numa destas lesões, em reobservação aos 21 meses de idade, notou-se área deprimida circular mais eritematosa, com pequenas pápulas



Fig. 1 - Lesões ovais, deprimidas e atróficas da face anterior do tronco.

esbranquiçadas de consistência dura com cerca de 1-2 mm de diâmetro (Fig. 4).

Tratava-se de uma criança nascida prematuramente (32 semanas) tendo o parto sido induzido por Púrpura



Fig. 2 - Lesões do dorso e região lombar.



Fig. 3 - Placas eritematosas de contornos irregulares, atróficas e confluentes na face posterior da perna direita, aos 12 meses de idade.



Fig. 4 - Área deprimida circular (seta), com pequenas pápulas esbranquiçadas de consistência dura, observada aos 21 meses sobre placa da face posterior da perna direita.

Trombocitopénica Idiopática materna e desaceleração do crescimento fetal. O peso ao nascer era de 1331gr e o comprimento de 38,5cm; Apgar 1' 6 e 5' 8. No período neonatal, surgiram numerosas complicações nomeadamente Hipertensão Pulmonar grave, Sepsis, Trombocitopénia, Anemia, Icterícia e Hemorragia do plexo coroideu tendo a criança permanecido hospitalizada nos primeiros 3 meses de vida e com necessidade de ventilação assistida. Actualmente (24 meses), regista-se um atraso global do desenvolvimento e um peso e altura inferiores ao percentil 5.

Efectuaram-se duas biópsias cutâneas em lesão do abdómen e da face posterior da perna direita cujos achados foram sobreponíveis tendo revelado a formação de osso na derme reticular média sem envolvimento do tecido subcutâneo (Fig. 5).

O estudo laboratorial revelou valores de fósforo, vitamina D, aldolase, creatinafosfoquinase, fosfatase alcalina e paratormona (PTH) sem alterações e calcémia ligeiramente aumentada.

O exame radiológico da perna direita revelou imagens cutâneas de densidade não muito elevada, algumas de morfologia areolar, com predomínio na

Caso Clínico

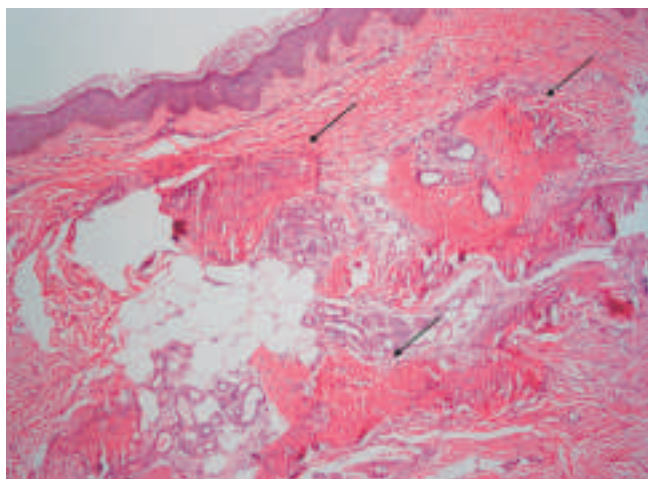


Fig. 5 - Focos de ossificação (setas) na derme reticular (H&E, 10x.).

face posterior (Fig. 6). Este estudo foi aprofundado por Tomografia Computarizada da mesma localização onde se observou, em topografia cutânea, imagens lineares de alta densidade compatíveis com ossificação cutânea sem alterações das estruturas ósseas ou tecidos moles (Fig. 7). Na radiografia do tronco não se observaram imagens anómalas e o exame radiológico das mãos excluiu a presença de braquidactília.



Fig. 6 - Exame radiológico da perna direita revelando imagens cutâneas de densidade não muito elevada, algumas de morfologia areolar, com predomínio na face posterior.

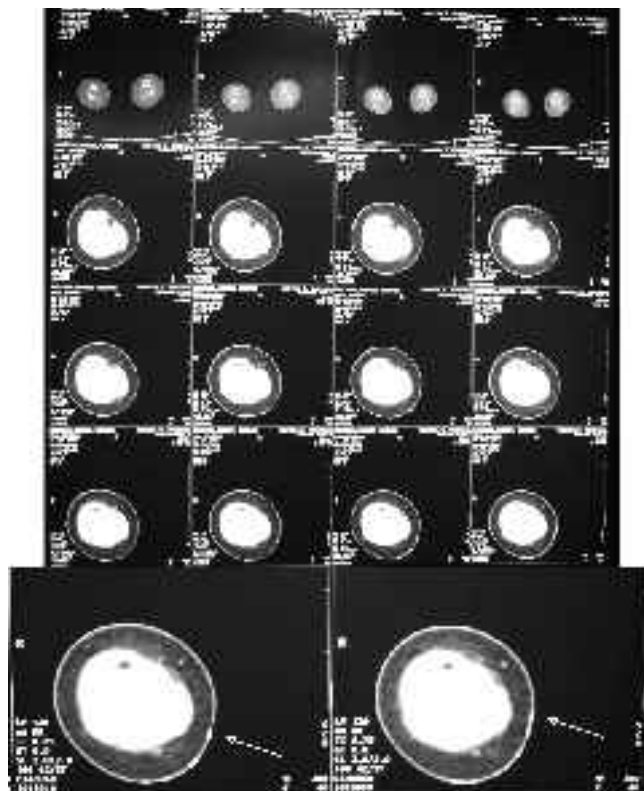


Fig. 7 - TC da perna direita (pormenor em baixo), observando-se em topografia cutânea, imagens lineares de alta densidade compatíveis com ossificação cutânea (setas).

Efectuou-se ainda estudo clínico-laboratorial dos familiares directos tendo-se observado os pais, os quatro avós, um tio e uma tia maternos (a criança tem ainda tio paterno não observado e não tem irmãos). Em nenhum destes familiares se observou lesões cutâneas sugestivas de ossificação, estigmas de Osteodistrofia Hereditária de Albright ou alterações laboratoriais compatíveis com Pseudohipoparatiroidismo (ver Discussão).

O diagnóstico provisório efectuado foi de Ossificação Cutânea Primária.

DISCUSSÃO

Como referido anteriormente, a Ossificação Cutânea Primária constitui fenómeno raro e as principais entidades nas quais ocorre são: a Osteodistrofia Hereditária de Albright (OHA), a Heteroplasia Óssea Progressiva (HOP) e o Osteoma Cutis em Placa (OCP). Além destas doenças serem raras, as lesões de Ossificação Cutânea são muitas vezes subtis pelo que

Quadro I

SEMELHANÇAS E DIFERENÇAS ENTRE AS TRÊS PRINCIPAIS PATOLOGIAS NAS QUAIS OCORRE OSSIFICAÇÃO CUTÂNEA		Heteroplasia óssea progressiva	Osteoma cutis em placa	Osteodistrofia de Albright
Envolvimento	Pele	+	+	+
	Tec SC	+	+	+
	Músculos	+	-	-
Progressão: Superficial→ Profundo		+	-	-
Limitação da mobilidade		+	-	-
Alterações endócrinas (pseudohipoparatiroidismo)		-	-	+
Alterações fenotípicas (ex: braquidactilia, obesidade, baixa estatura)		-	-	+

passam frequentemente despercebidas e serão provavelmente subdiagnosticadas.

A Osteodistrofia Hereditária de Albright é uma doença genética autossômica dominante caracterizada pela presença de alterações endocrinológicas, fenotípicas e cutâneas. Do ponto de vista endocrinológico, verifica-se a existência de Pseudohipoparatiroidismo (PHP) ocasionado pela resistência dos tecidos periféricos à paratormona (PTH). O PHP manifesta-se pela presença de hipocalcemia, hiperfosfatemia e aumento da PTH^{2,3}. Pode também ocorrer hipotireoidismo e hipogonadismo².

As alterações fenotípicas mais importantes incluem obesidade, baixa estatura, fâcies em lua cheia e braquidactilia mais evidente nos 4º e 5º metacárpicas ocasionando o sinal de Albright (depressão sobre as articulações metacarpofalângicas)^{2,3}. Outros achados incluem achatamento da pirâmide nasal, cataratas, proeminência frontal, microcefalia, escleróticas azuladas, encurtamento das unhas e anomalias dentárias⁴.

A nível cutâneo, observa-se a formação de osteomas ocorrendo a deposição heterotópica de osso de forma independente relativamente aos níveis séricos de cálcio e fósforo. As lesões surgem nos primeiros anos de vida e têm distribuição aleatória. A ossificação afecta apenas a derme e tecido subcutâneo sem progressão para os planos subjacentes e, portanto, sem morbidade significativa⁴ e é de tipo endomembranoso (ossificação directa a partir de tecido mesenquimatoso sem formação prévia de cartilagem).

A variante acima descrita corresponde ao PHP tipo 1a. Na variante tipo 1b, verifica-se a existência de PHP

mas sem as alterações fenotípicas referidas. Há também outra variante denominada de Pseudopseudohipoparatiroidismo (PPHP) na qual ocorrem as alterações fenotípicas características mas sem as alterações endocrinológicas, ou seja, sem PHP; esta forma ocorre muitas vezes em familiares de doentes com PHP³.

Do ponto de vista genético, a OHA é causada por uma mutação inactivadora (delecção de quatro pares de bases no exão 7) do gene GNAS1 do cromossoma 20 que codifica a subunidade γ de uma proteína G estimuladora da adenilciclase. Esta proteína G funciona como receptor transmembranar nomeadamente da PTH^{3,4}.

A Heteroplasia Óssea Progressiva é uma entidade apenas recentemente individualizada tendo sido descrita pela primeira vez por Kaplan em 1994⁵. Trata-se de uma patologia autossômica dominante caracterizada pela presença de ossificação dos tecidos moles que se inicia na pele e tem depois extensão progressiva aos tecidos subjacentes nomeadamente tecido celular subcutâneo, músculos e tendões.

Manifesta-se ao nascimento ou nos primeiros meses de vida sob a forma de pequenas máculas ou pápulas de consistência dura semelhante a grãos de arroz³ que têm distribuição irregular por vezes assimétrica e unilateral⁴. As lesões são mais frequentes no tronco e membros mas foram também descritas na face⁶. As lesões mais superficiais podem sofrer fenómenos inflamatórios com extrusão de material esbranquiçado. O mais característico, contudo, é o envolvimento progressivo dos tecidos subjacentes o que ocasiona limitação importante da mobilidade do doente embora esta esteja dependente

Caso Clínico

da extensão da ossificação que pode variar de forma significativa. A deposição de osso ocorre por fases, por vezes mais rápida, por vezes lenta sem razão aparente³.

Ao contrário da OHA, não se encontram alterações endocrinológicas ou fenotípicas e o traumatismo ou injeção intramuscular não ocasionam formação ectópica de osso. A avaliação laboratorial é habitualmente normal podendo, no entanto, haver elevação da fosfatase alcalina ou das enzimas musculares que constituem expressão, respectivamente, da ossificação activa e do envolvimento muscular³.

Histologicamente, a ossificação inicia-se na derme e progride depois para os tecidos mais profundos. É predominantemente endomembranosa embora em casos mais raros possa estar presente ossificação endocondral (com formação prévia de cartilagem); por vezes observam-se depósitos de cálcio não ossificados^{3,4}. Quando se considera esta hipótese diagnóstica, a biópsia deve incluir sempre tecido celular subcutâneo, uma vez que nas biópsias mais superficiais se encontra, por vezes, apenas calcificação⁴. O osso ectópico distribui-se habitualmente em torno dos vasos e nervos sem os invadir e nas zonas justa-articulares podem formar-se pontes ósseas intra-articulares que podem conduzir a anquilose³.

Na HOP, foram já identificadas pelo menos dez mutações diferentes no mesmo gene afectado na OHA; nove foram reportadas por Shore⁷ que integra um grupo de investigação desta patologia e uma outra mutação adicional reportada por Chan⁸. De salientar, que uma das mutações reportadas é exactamente a mesma que ocasiona a OHA. De facto, pensa-se que a via de transmissão da mutação é determinante na génese do fenótipo sendo que na HOP o alelo mutado é sempre herdado por via paterna, enquanto que a herança por via materna origina AHO (fenómeno de *imprinting* genómico)⁷.

Actualmente não existe terapêutica eficaz para esta patologia. Áreas de ossificação circunscritas poderão ser removidas cirurgicamente mas placas extensas e coalescentes são de difícil abordagem⁹. Por outro lado, a utilização de enxerto para encerramento de defeito cirúrgico resultante da remoção de área previamente ossificada pode ser nefasta como reportado por Urtizberea¹⁰ que verificou, em poucos meses, o reaparecimento da ossificação sobre o enxerto. A fisioterapia, no sentido da prevenção da perda de mobilidade, permanece como a única medida universalmente aceite embora de utilidade limitada.

O Osteoma Cutis em Placa caracteriza-se pela presença de pelo menos uma ossificação cutânea em

placa embora outros tipos de ossificação possam estar presentes³. Inicia-se habitualmente nos primeiros meses de vida e não está associado a traumatismos, alterações fenotípicas ou endocrinológicas. Foram também descritas mutações no gene GNAS1.

Pelo atrás exposto, se compreende que estas três patologias (HOP, OHA e OCP) têm relação estreita entre si. Por um lado, mutações no mesmo gene foram descritas em todas elas; nalguns casos a mesma mutação foi descrita nas três o que leva a concluir que existirão outros factores determinantes do fenótipo, como a via de herança da mutação já referida, mas também provavelmente outros genes reguladores³.

Do ponto de vista clínico, a separação destas entidades é, por vezes, difícil estando descritos na literatura casos de doentes com OHA típica mas ossificação tipo HOP e famílias em que um elemento tem HOP enquanto que outros elementos têm apenas osteomas cutâneos superficiais³. De facto, alguns autores consideram que o OCP e a HOP partilham várias características diferindo apenas na natureza progressiva da HOP⁴ enquanto outros consideram ser mesmo impossível diferenciar estas duas entidades nos primeiros meses de vida³. Outros autores, pelo contrário, efectuam o diagnóstico de HOP mesmo em casos de ossificação circunscrita à derme antevendo a sua progressão futura¹¹. No Quadro I, comparam-se as características principais destas três patologias.

No caso do nosso doente, a hipótese de Osteodistrofia de Albright foi excluída, uma vez que não se verificou a existência das alterações endocrinológicas ou fenotípicas típicas. As outras duas entidades permanecem como hipóteses diagnósticas e apenas o *follow-up* prolongado de meses a anos as poderá diferenciar em definitivo conforme se verifique progressão ou não da ossificação. Parece-nos, contudo, que a hipótese mais provável é a de Heteroplasia Óssea Progressiva uma vez que no espaço de 9 meses já foi possível observar alguma progressão das lesões, embora subtil, nomeadamente a nível da placa da perna. A confirmar-se este diagnóstico e tanto quanto é do conhecimento dos autores, tratar-se-á do primeiro caso de Heteroplasia Óssea Progressiva reportado em Portugal.

BIBLIOGRAFIA

1. Conlin P, Jimenez-Quintero L, Rapini R: Osteomas of the skin: a clinicopathological review of 74 cases. *Am J Dermatopathol*; 24 (6): 47-83 (2002).
2. Menni S, Boccardi D: Widespread osteomata cutis in

- a child. *Eur J Pediatr Dermatol*; 12: 109-12 (2002).
3. Bufo R, Bonifazi E: Progressive osseous heteroplasia (POH) and other primary cutaneous ossifications. *Eur J Pediatr Dermatol*; 12: 113-20 (2002).
 4. Miller E, Esterly N, Fairly J: Progressive osseous heteroplasia. *Arch Dermatol*; 132: 787-91 (1996).
 5. Kaplan S, Craver R, Macwen G, Gannon F, Finkel G, Hahn G: A distinct development disorder of heterotopic ossification. Two new cases and follow-up of three previously reported cases. *J Bone Joint Surg 76-A*: 425-36 (1994).
 6. Faust R, Shore S, Stevens C, Xu M, Shah S, Phillips C, Kaplan F: Progressive Osseous Heteroplasia in the face of a child. *Am J Med Gen 118*: 71-5 (2003).
 7. Shore E, Ahn J, Beur S, Li M, Xu M, Gardner R et al: Patternally inherited inactivating mutations of the GNAS1 gene in Progressive Osseous Heteroplasia. *N Engl J Med 346*: 99- 106 (2002).
 8. Chan I, Hamada T, Hardman C, Mcgrath J, Child F: Progressive osseous heteroplasia resulting from a new mutation in the GNAS1 gene. *Clin Exp Dermatol 29*: 77-80 (2004).
 9. Kaplan S, Shore E: Progressive Osseous Heteroplasia. *J Bone Min. Research 15*: 2084-94 (2000).
 10. Urtizberea J, Testart H, Cartault F, Boccon-Gibod L, Merrer M, Kaplan S: Progressive Osseous Heteroplasia. *J Bone Joint Surg 80-B*: 768-71 (1998).
 11. Jang K, Choi J, Sung K et al: Progressive Osseous Heteroplasia: a case report. *Ped Dermatol*; 16 (1): 74-5 (1999).

XANTOMAS ERUPTIVOS

Carla dos Santos Rodrigues, L.M. Soares de Almeida, M.A. Marques Gomes
Clínica Universitária de Dermatologia, Hospital de Santa Maria, Lisboa

RESUMO - Homem de 43 anos de idade, obeso e alcoólico com Diabetes *mellitus* tipo II e dislipidémia mal controladas. História de 3 internamentos anteriores por Pancreatite aguda alitiásica num período de 18 meses. Desconhece história familiar de dislipidémia. Observado em Novembro 2005 por dermatose com 2 semanas de evolução, disseminada, não pruriginosa constituída por pápulas eritematosas, amareladas brilhantes, de 1 a 4mm, com depressão central. A avaliação laboratorial mostrou hiperglicémia, hipercolesterolemia e hipertrigliceridémia, elevação de quilomícrons e VLDL; glicosúria e microalbuminúria. A biópsia cutânea revelou tratar-se de xantomas e a correlação clínico-patológica permitiu-nos efectuar o diagnóstico de xantomas eruptivos. Iniciou terapêutica com Sinvastatina e Ezetimiba, encontrando-se sem lesões cutâneas ao fim de 3 meses de tratamento.

PALAVRAS-CHAVE - Diabetes *mellitus*; Dislipidémia secundária; Xantomas eruptivos.

ERUPTIVE XANTHOMAS

ABSTRACT - A 43-year old male was examined for a disseminated, asymptomatic papular eruption, which had appeared in 2 weeks. In addition, diabetes mellitus, obesity and alcohol abuse but no family history of hyperlipidemia could be identified. Previous history of three acute pancreatitis episodes in the last four years. Physical examination revealed multiple pink to yellowish, soft papules located over the buttocks, knees, elbows and neck. Laboratory findings included an elevated serum level of triglycerides, total cholesterol, serum glucose, marked increase in the level of chylomicrons and VLDL. Increase of apo-lipoprotein-B levels was also observed. In addition, by ultrasonography hepatic steatosis was detected. Histopathologic examination of the skin biopsy specimen showed that large foam cells are admixed with lymphocytes and neutrophils - xanthomas. These lesions can be the first manifestation of hyperlipidemia with important diagnostic implications.

KEY-WORDS - Diabetes *mellitus*; Secondary hyperlipidemia; Eruptive xanthomas.

Correspondência:

Dr.ª Carla Sofia dos Santos Rodrigues Antonione Sereno
Clínica Universitária de Dermatologia
Hospital de Santa Maria
Av. Prof. Egas Moniz, piso 5
1649 028 Lisboa Portugal
Tel.:217805197

Trabalho agraciado com a Bolsa SPDV-EADV, para apresentação no 15th EADV Congress, Rhodes, Grécia, 4 a 8 de Outubro de 2006.

Caso Clínico

CASO CLÍNICO

Os autores relatam o caso de um homem, de 43 anos de idade, raça caucasiana, obeso, com história de ingestão imoderada de álcool desde a juventude (> 80g/dia). Antecedentes pessoais de Diabetes mellitus tipo II medicado com metformina 1400mg/dia e dislipidemia mista medicado com gemfibrozil 1200mg/dia.

Referia ainda história de 3 internamentos por pancreatite aguda alitiásica, entre Dezembro 2002 e Julho 2004, que motivaram internamento na unidade de cuidados intensivos do Hospital Fernando da Fonseca. Era seguido, de forma irregular na consulta de Hepatologia do mesmo hospital, encontrando-se medicado com pancreatina oral. Tem dificuldade no cumprimento da dieta, da abstinência alcoólica e da terapêutica farmacológica.

Em Novembro de 2005, recorre ao Serviço de Urgência de Dermatologia do Hospital de Santa Maria por dermatose com 2 semanas de evolução, disseminada, simétrica, não pruriginosa, poupando face, palmas e plantas, constituída por pápulas eritematosas, brilhantes, de coloração amarelada, com depressão central, algumas delas agrupadas em placas, particularmente na cintura escapular, flanco, nádegas e superfície de extensão dos membros superiores e inferiores (Figs. 1 a 6).

A avaliação laboratorial mostrou hemograma sem alterações, nomeadamente sem macrocitose; funções



Fig. 1 - Pápulas amareladas nos membros superiores.



Fig. 2 - Pápulas amareladas nos membros superiores e cintura escapular.



Fig. 3 - Pápulas nos membros inferiores.

renal e hepática dentro dos parâmetros da normalidade, bem como o ionograma sérico e a electroforese das proteínas plasmáticas. A análise bioquímica revelou hiperglicémia de 377mg/dl (70-110mg/dL) e Hb glicosilada de 11,8% (<7%); hipercolesterolemia com 996mg/dl (normal até 200mg/dL), colesterol HDL de 169mg/dl (superior a 60mg/dL) e colesterol LDL de



Fig. 4 - Pápulas nos membros inferiores (face posterior).



Fig. 6 - Pápulas agrupadas nos flancos.



Fig. 5 - Pápulas nos flancos (eritematosas, brilhantes, com depressão central, e de coloração branco amarelado).

115mg/dl (inferior a 100mg/dL) e hipertrigliceridemia de 6857mg/dl (até 150mg/dL), com elevação de quilomícrons e VLDL na electroforese das lipoproteínas; no exame sumário da urina tinha glicosúria e microalbuminúria.

A ecografia abdominal mostrou marcada esteatose hepática.

Na biópsia cutânea de uma das pápulas da região glútea encontrámos na coloração de hematoxilina-eosina um infiltrado dérmico constituído por células grandes, páldas, vacuolizadas, rodeadas por linfócitos e neutrófilos (Figs. 7 a 9), que na coloração *red oil* se evidencia a vermelho tratar-se de lípidos, confirmando o diagnóstico de xantomas (Figs. 10 e 11).

A relação da clínica, do laboratório e da dermatopatologia permitiu-nos efectuar o diagnóstico de xantomas eruptivos.

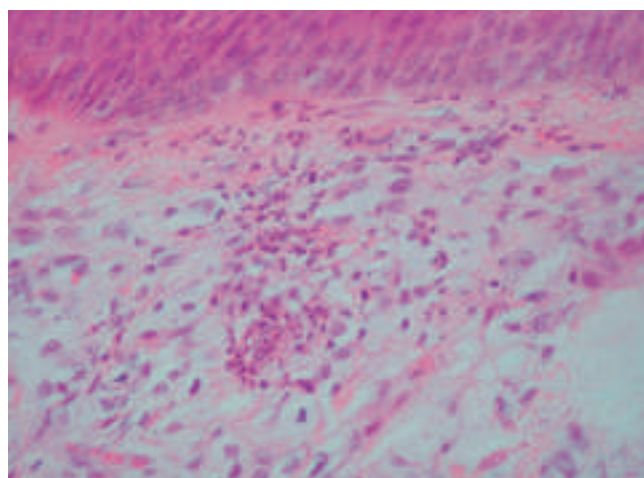


Fig. 7 - Macrófagos páldos e células inflamatórias na derme superficial e média (H&E).

Caso Clínico

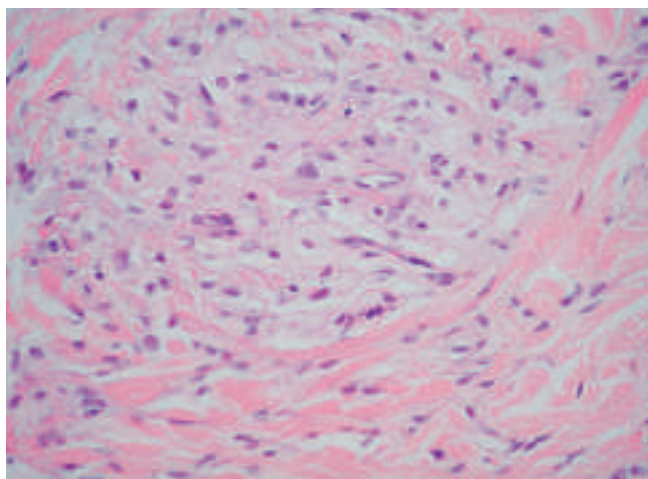


Fig. 8 - Nódulo dérmico de histiócitos vacuolizados (*foam cells*) (H&E).

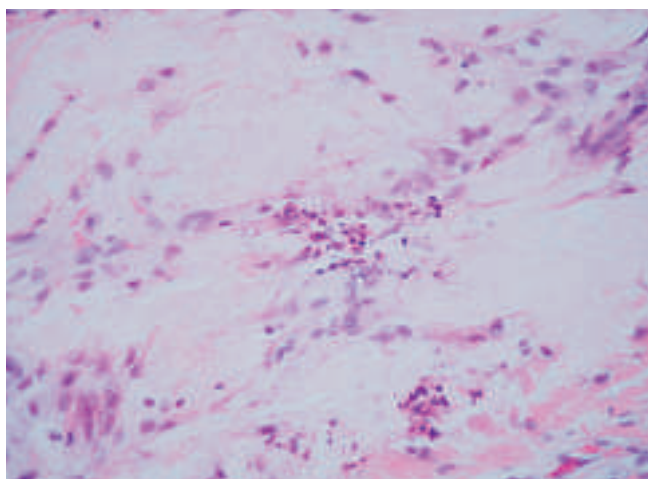


Fig. 9 - Infiltrado inflamatório constituído por neutrófilos e linfócitos (H&E).

Após observação em diferentes especialidades médicas, como a endocrinologia e a cardiologia, o doente iniciou terapêutica combinada com Sinvastatina 20mg/dia e 10mg diários de Ezetimiba, mantendo o anti-diabético oral; dieta hipocalórica, hipolípida, hipoglicídica (máximo 180g de hidratos de carbono diários) e isenta de álcool. Foi reobservado passados 3 meses na nossa consulta, encontrando-se sem lesões cutâneas e com acentuada diminuição dos valores dos lípidos séricos.

DISCUSSÃO

As dislipidémias podem ser primárias ou secundárias

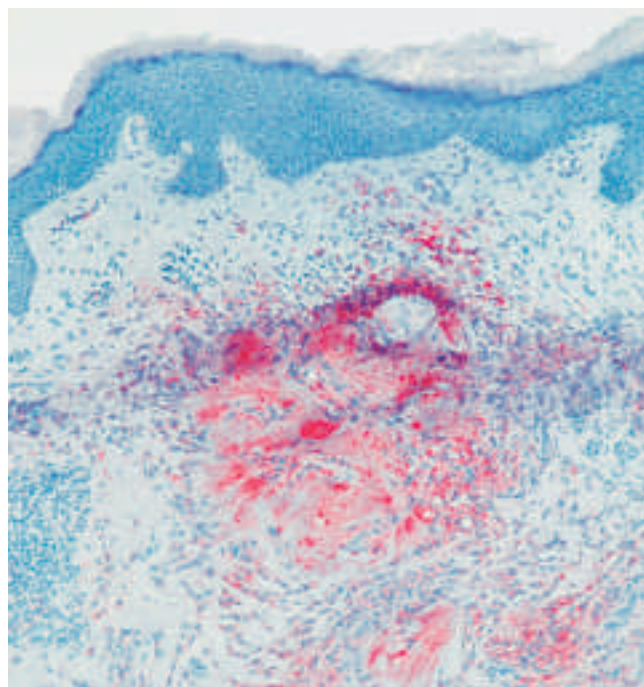


Fig. 10 - Coloração *red oil* evidencia a encarnado os lípidos tanto intracelulares (*foam cells*) como no interstício.

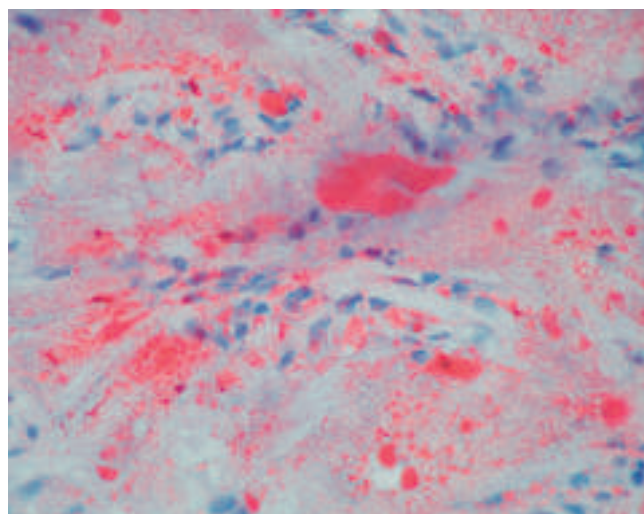


Fig. 11 - Pormenor da coloração *red oil* evidenciando presença de lípidos.

a patologias como a diabetes *mellitus*, obesidade, pancreatite, doença renal, hipotiroidismo, doença hepática colestática e paraproteinémias ou ainda ser iatrogénicas.

Os seis tipos de dislipidémias (classificação de Lee e

Frederickson - 1965) são classificados com base na separação electroforética das quantidades anormais das sete classes de lipoproteínas plasmáticas.

Os xantomas cutâneos resultam da deposição de lípidos intracelulares e intersticiais na derme, secundários ou não a uma hiperlipidémia podendo associar-se ou não a gamapatia monoclonal¹. A sua morfologia e distribuição anatómica podem sugerir o tipo de dislipidémia em causa. Só uma minoria de doentes com alterações no metabolismo dos lípidos desenvolvem xantomas e a sua formação ainda não está completamente esclarecida, apesar de se relacionar seguramente com a passagem de lipoproteínas plasmáticas através dos capilares da derme, que são fagocitadas dando origem às chamadas *foam cells*.

Existem seis tipos clínicos, muitas vezes associados num mesmo doente:

- Eruptivos, como no nosso caso clínico²;
- Tendinosos, associados a dislipidémias familiares mistas, estados normocolesterolémicos como a xantomatose cerebrotendinosa e a síndrome nefrótica, são tumores subcutâneos que surgem nos tendões, ligamentos, fascia e perióstio, de crescimento insidioso;
- Tuberosos, mais frequentemente encontrados nas superfícies de extensão dos cotovelos, joelhos e nádegas. Podem caracterizar a disbetalipoproteinémia e a hipercolesterolemia familiar³;
- Planos, máculas ou placas amareladas/ alaranjadas em pequenas ou grandes áreas, localização essa que orienta para o distúrbio lipídico; Nas pálpebras são denominados xantelasmas;
- Verruciformes, placas únicas verrucosas em geral nas mucosas, de causa desconhecida;
- Disseminados, habitualmente com perfil lipídico normal.

Os xantomas eruptivos podem aparecer em relação com hipertrigliceridémia primária ou secundária. O defeito secundário na actividade das lipases, devido à Diabetes *mellitus* é também frequente nestes doentes. Certos factores ambientais e outras patologias subjacentes concorrem, como já foi referido, para o aparecimento ou agravamento da dislipidémia e consequente formação de xantomas eruptivos, tais como a obesidade, dieta hipercalórica e etilismo crónico^{4,7}.

De acordo com a classificação apresentada, o nosso doente tem uma hiperlipidémia de tipo V que cursa com elevação quer dos quilomicrons, quer das lipoproteínas VLDL.

Tem como causas secundárias a Diabetes, a obesidade e os episódios de pancreatite, não se associando no entanto, a hepatomegalia, apesar da esteatose hepática, comprovada por ecografia.

Sabemos que o aumento da produção das lipoproteínas séricas e dos triglicéridos pelo fígado depende do *deficit* da lipase das lipoproteínas, muitas vezes associada à Diabetes *mellitus* ou do aumento da produção de triglicéridos endógenos por causas familiares. No nosso doente assistimos seguramente à primeira hipótese.

Os xantomas eruptivos habitualmente têm o aspecto clínico de pápula de cor amarela-alaranjada com diâmetro entre 1 e 4mm disposta preferencialmente sobre as superfícies de extensão dos membros e nádegas, podendo observar-se, raramente, fenómeno de Köebner.

Do ponto de vista histopatológico, as alterações confinam-se à derme, com depósito intracelular de lípidos, conferindo às células histiocitárias um aspecto vacuolizado. Pode observar-se nos estadios iniciais, infiltrado inflamatório misto de linfócitos e neutrófilos, como no nosso caso.

O diagnóstico diferencial faz-se com os outros tipos de xantomas, nomeadamente com os xantomas disseminados e tuberosos, com os histiocitomas eruptivos e com o granuloma anular disseminado.

A abordagem destes doentes deve ser multidisciplinar: dermatologia, endocrinologia, gastroenterologia, psiquiatria e dietista^{8,9}, como sucedeu com o nosso doente.

Sabemos que as lesões cutâneas podem regredir ao fim de algumas semanas, após correcção do desequilíbrio metabólico, sendo necessários cuidados dietéticos e farmacológicos muito rígidos para controlo da situação. A ezetimiba é um antidislipidémico que inibe a absorção intestinal de colesterol levando a diminuição do aporte de colesterol intestinal para o fígado. Possui um mecanismo de acção diferente do das outras classes de hipolipidemiantes, como as estatinas e os fibratos. A associação com a sinvastatina, que diminui a síntese hepática de colesterol, foi a ideal no caso do nosso doente, visto terem efeitos complementares e cumulativos.

BIBLIOGRAFIA

1. Parker F: Xanthomas and hyperlipidemias. *J Am Acad Dermatol* 13: 1-30 (1985).
2. Cruz PD, East C, Bergstresser PR: Dermal, subcutaneous, and tendon xanthomas: diagnostic markers for specific lipoprotein disorders. *J Am Acad Derma-*

Caso Clínico

- tol 19: 95-111 (1988).
3. Fredrickson DS, Levy RI, Lees RS: Fat transport in lipoproteins - an integrated approach to mechanisms and disorders. *N Engl J Med* 276: 32-42, 94-103, 148-56, 215-25, 273-81 (1967).
 4. Teltscher J, Silverman RA, Stork J: Eruptive xanthomas in a child with the nephrotic syndrome. *J Am Acad Dermatol* 21: 1147-9 (1989).
 5. Dicken CH, Connolly SM: Eruptive xanthomas associated with isotretinoin (13-cis-retinoic acid). *Arch Dermatol* 116: 951-2 (1980).
 6. Roederer G, Xhignesse M, Davignon J: Eruptive and tubero-eruptive xanthomas of the skin arising on sites of prior injury. *JAMA* 260: 1282-3 (1988).
 7. Miwa N, Kanzaki T: The Koebner phenomenon in eruptive xanthoma. *J Dermatol* 19: 48-50 (1992).
 8. Crowe MJ, Gross DJ: Eruptive xanthoma. *Cutis* 50: 31-2 (1992).
 9. Sartori P, Stinco G, Trevisan G: Xantomatosi eruttiva in un paziente psicotico con iperlipoproteinemia di tipo V. *G Ital Dermatol Venereol* 129: 433-6 (1994).

MICOSE FUNGÓIDE HIPOPIGMENTADA EM MULHER CAUCASIANA E REVISÃO DA LITERATURA

Marta Teixeira¹, Rosário Alves¹, Margarida Lima², Áurea Canelhas³, Olga Pereira⁴, Manuela Selores¹
Serviços de ¹Dermatovenereologia, ²Hematologia e ³Anatomia Patológica, Hospital Geral de Santo António, Porto
⁴Serviço de Dermatovenereologia, Hospital da Senhora da Oliveira, Guimarães

RESUMO - A micose fungóide hipopigmentada é uma variante rara de linfoma cutâneo de células-T, quase exclusiva de negróides e asiáticos, particularmente crianças. Descrevemos o caso clínico de uma doente de 26 anos de idade, raça caucasiana, com o quadro clínico-patológico de micose fungóide hipopigmentada.

PALAVRAS-CHAVE - Hipopigmentação; Linfoma de células-T cutâneo; Micose fungóide; PUVA.

HYPOPIGMENTED MYCOSIS FUNGOIDES IN A CAUCASIAN WOMAN AND REVISION OF THE LITERATURE

ABSTRACT - Hypopigmented mycosis fungoides is a rare variant of cutaneous T-cell lymphoma, almost exclusive of dark-skinned or Asian patients, particularly children. We describe a 26-year-old woman with the clinico-pathological picture of hypopigmented mycosis fungoides.

KEY-WORDS - Cutaneous T-cell lymphoma; Hypopigmentation; Mycosis fungoides; PUVA.

Correspondência:

Dr.ª Marta Teixeira
Trav. F. Sá Carneiro, 44 3º ET
4460-677 Leça da Palmeira
Tel.: 960217395
Fax: 226097429
E-mail: martamotateixeira@mail.telepac.pt

Caso Clínico

INTRODUÇÃO

A Micose Fungóide (MF) é o tipo mais frequente de linfoma cutâneo primário de células-T. Estão descritas diversas formas clínico-patológicas raras tais como a pustulosa, a bolhosa, a hiperpigmentada, a purpúrica, a folicular e a verrucosa, entre outras. Uma das apresentações menos comuns é a MF hipopigmentada¹. Esta variante é geralmente observada em doentes com pele escura (fototipos V e VI de Fitzpatrick), particularmente crianças, existindo um número muito reduzido de publicações de casos clínicos isolados em doentes caucasianos². Descrevemos os aspectos clínicos, histológicos e imunofenotípicos de um caso de MF hipopigmentada que observamos numa doente de 26 anos e de raça caucasiana.

CASO CLÍNICO

Observamos uma doente do sexo feminino, de 26 anos, raça caucasiana por máculas hipopigmentadas dos membros superiores e inferiores, com cerca de 4 anos de evolução, sem sintomas acompanhantes. A doente referia ter sido medicada com vários tópicos, cujos nomes não sabia especificar, sem qualquer benefício. Posteriormente foi observada no Serviço de Dermatovenereologia do Hospital de Guimarães, e, por suspeita de MF hipopigmentada foi submetida a biópsia cutânea, a qual não foi conclusiva. Por este motivo foi referenciada à consulta multidisciplinar de linfomas cutâneos do Hospital Geral de Santo António.

Para além de antecedentes de cefaleias de tensão esporádicas, para as quais estava medicada com diclofenac (Cataflan®), não existiam outros antecedentes patológicos pessoais ou familiares relevantes.

Ao exame objectivo observavam-se várias máculas hipopigmentadas, de superfície lisa, com contornos regulares e limites algo imprecisos, de formas oval e redonda e tamanhos entre 2 e 4 cm, coalescentes, as quais se localizavam às faces extensoras dos membros superiores, axilas, pregas inguino-crurais e raiz das coxas (Figs. 1 e 2). No restante exame físico não se encontraram quaisquer outras alterações nomeadamente adenomegalias ou outras organomegalias palpáveis.

Realizamos nova biópsia de uma das lesões a qual mostrou, na derme papilar, a presença de um infiltrado de linfócitos de tamanho pequeno, núcleos hiper-cromáticos e cerebróides, alguns com halo periférico, por vezes com disposição linear (em fila indiana) ao

longo das cristas interpapilares e epidermotropismo focal (Figs. 3 e 4). O estudo imunohistoquímico mostrou que o fenótipo destas células era T-Helper (Fig. 5A-C). Os achados clínico-patológicos confirmaram o diagnóstico de micose fungóide, variante hipopigmentada, pelo que procedemos ao estadiamento. Nos exames analíticos e imagiológicos efectuados não foram encontradas quaisquer alterações. Perante uma doente com MF, variante hipopigmentada, em estadio Ia da classificação TNM, foi decidido iniciar tratamento com PUVA, o qual se encontra em curso.

COMENTÁRIOS

A manifestação de micose fungóide sob a forma de máculas hipopigmentadas é uma das formas mais raras de apresentação da doença. Desde a sua primeira



Fig. 1 - Múltiplas máculas hipopigmentadas, coalescentes, localizadas às faces extensoras dos membros superiores, axilas e pregas inguino-crurais e raiz das coxas.



Fig. 2 - Pormenor das lesões na face extensora do membro superior direito e axila homolateral.

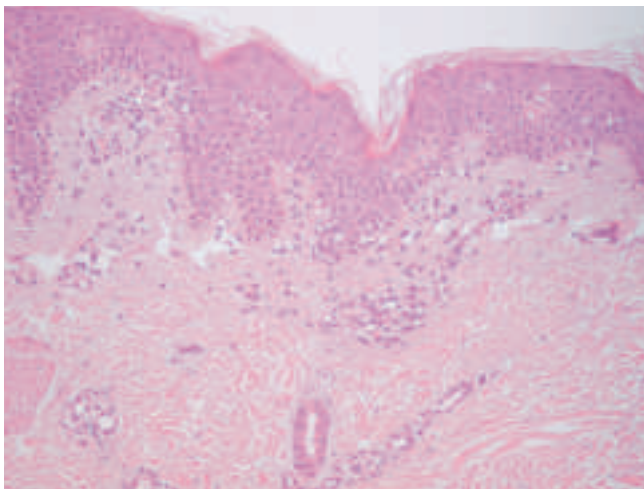


Fig. 3 - Discreto infiltrado linfocitário na derme papilar e excoriatose focal (H&E, 20x).

descrição por *Ryan e cols*³ em 1973, vários outros casos de micose fungóide hipopigmentada têm sido descritos⁴⁻¹⁰. A sua prevalência é mais elevada em doentes de

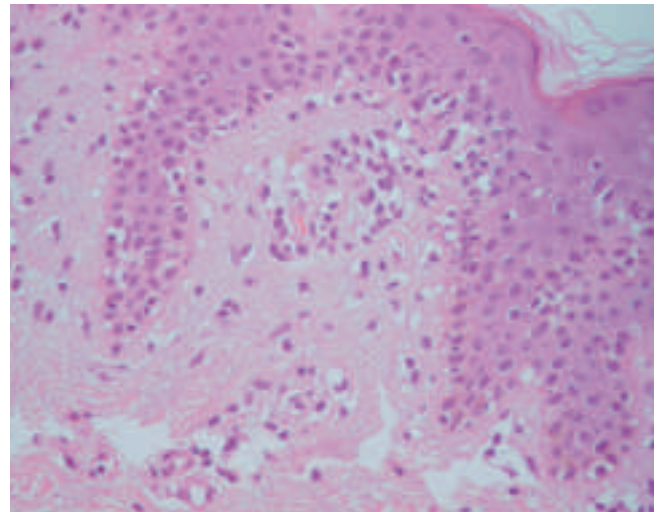


Fig. 4 - Ao longo da membrana basal podem observar-se, dispostos em linha linfócitos com núcleos cerebróides, de tamanho superior aos que focalmente invadem a epiderme. Estes últimos são rodeados por um halo claro periférico (H&E, 40x).

pele escura, negróides ou asiáticos, particularmente em crianças. Curiosamente, apesar da micose fungóide na sua forma clássica atingir doentes adultos e particularmente idosos, a variante hipopigmentada é mais frequentemente diagnosticada em crianças e doentes jovens^{8,11}.

A verdadeira incidência da MF hipopigmentada é desconhecida, estando provavelmente subdiagnosticada. Dos 106 casos de MF hipopigmentada correctamente documentados na literatura, apenas 9 são de raça caucasiana (2 dos quais são crianças)⁸⁻¹¹. Recentemente, em 2003, *Ardigó e cols*¹¹ publicavam a maior série de casos em doentes caucasianos, a qual incluía 2 crianças e 7 adultos, aumentando o número total para 115 casos. Mais recentemente ainda, em Agosto de 2006, *Sezer e cols*¹⁰ acrescentam a esta lista um novo caso de MF hipopigmentada numa criança de 15 anos. A maioria dos doentes descritos apresentava lesões há vários anos, incorrectamente diagnosticadas como outras hipomelanoses mais frequentes tais como vitiligo, eczema atópico, pitiríase versicolor, pitiríase alba entre outras. Por outro lado sua evolução geralmente indolente e prolongada, pode também concorrer para o atraso do diagnóstico. Por último, é difícil determinar se a MF hipopigmentada é sub-diagnosticada em doentes de pele clara devido à subtilidade das lesões, ou se a maior prevalência em doentes de pele escura se deve a uma mais fácil detecção de lesões hipopigmentadas.

Caso Clínico

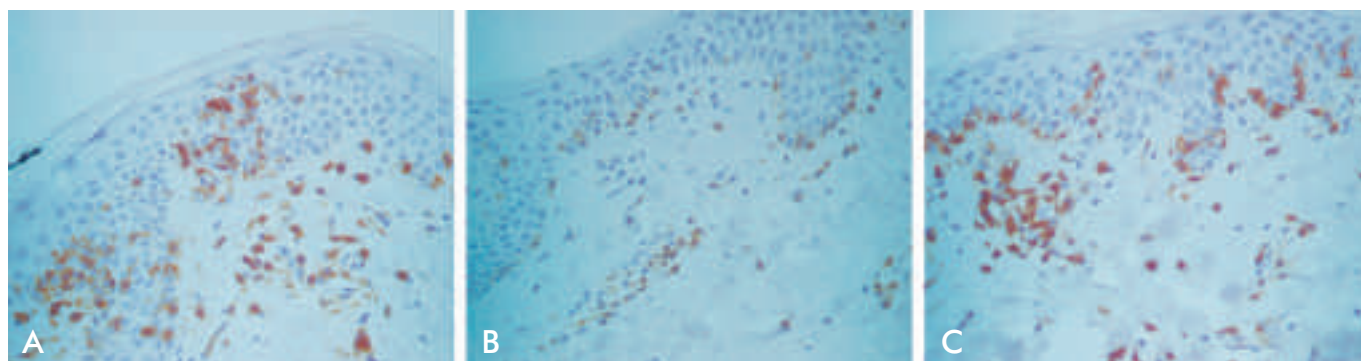


Fig. 5 A-C - Positividade para CD45+, CD3 e CD4 em fragmento de pele (40x).

A patogénese da MF hipopigmentada é ainda desconhecida. A hipopigmentação poderá ser provocada pelo efeito citotóxico dos linfócitos T supressores sobre os melanócitos, pelo menos nos casos em que os linfócitos apresentam um fenótipo CD8+. Permanece a dúvida se os linfócitos CD8+ não neoplásicos são responsáveis pelo aparecimento de lesões hipopigmentadas nos casos em que o fenótipo é CD4+¹¹.

Histologicamente o diagnóstico de MF hipopigmentada apresenta as mesmas dificuldades do diagnóstico da forma clássica de MF em estágio precoce, não exibindo alterações específicas. De entre as características mais frequentemente descritas destacam-se: a presença na derme superficial, de um infiltrado liquenóide de células mononucleadas em banda ou focal; o epidermotropismo de linfócitos (de linfócitos isolados, de linfócitos na basal, microabscessos de Pautrier, linfócitos com halo periférico); linfócitos com núcleos com cerebróides; linfócitos na epiderme de tamanho superior aos da derme; fibrose da derme papilar e ausência de disqueratose. Estes aspectos podem ser úteis para discriminar a MF dos seus simuladores inflamatórios¹²⁻¹⁴. Para a maioria dos autores, um fenótipo dos linfócitos T no infiltrado da epiderme que seja CD8+ é típico de micose fungóide hipopigmentada^{2,15}, no entanto, Ardigó e cols⁸ encontraram 4 doentes com fenótipo CD4+ num estudo de 7 doentes caucasianos com MF hipopigmentada. Estes autores especularam que os casos com fenótipo CD8+ serão mais típicos em crianças e indivíduos de pele escura com MF hipopigmentada (os quais constituem a maioria dos doentes descritos) do que em doentes caucasianos.

Na maioria dos doentes é possível demonstrar a monoclonalidade do infiltrado linfóide T maligno através da técnica de PCR (*Polymerase Chain Reaction*). Nos casos em que não é possível, pode dever-se a

amostra insuficiente ou um estágio muito precoce de doença. Por outro lado importa lembrar que monoclonalidade não é sinónimo de malignidade, podendo encontrar-se infiltrados linfóides monoclonais em muitas outras doenças inflamatórias benignas como por exemplo na fase inflamatória do vitiligo¹⁶⁻¹⁷.

Por toda a exposição se conclui que *gold standard* para o diagnóstico de MF é a correlação clínico-patológica.

Praticamente todos os doentes documentados com o diagnóstico de micose fungóide hipopigmentada se encontravam em estágio I da classificação TNM, com excepção de um doente caucasiano com múltiplas máculas hipopigmentadas, pápulas eritematosas e envolvimento ganglionar o qual faleceu 2 anos após o diagnóstico¹⁸. A sobrevivência destes doentes parece ser idêntica à dos doentes com MF clássica no mesmo estágio^{11,19}.

A MF hipopigmentada em estágio I geralmente apresenta boa resposta aos UVB, PUVA, carmustina e mecloretamina tópica^{4-11,20,21} com remissões até 3 anos num *follow-up* médio de 6,5 anos¹¹. No entanto as recidivas são frequentes, embora geralmente respondam a um novo curso terapêutico. Em comparação, 75% dos doentes com a forma clássica de MF em estágio I têm recidivas aos 10 anos de *follow-up*¹⁹.

O presente caso clínico pretende documentar que esta variante de MF pode de facto ser observada em doentes de raça caucasiana. Esta forma peculiar de apresentação de MF nos doentes jovens, e particularmente nas crianças, deve ser objecto da atenção dos clínicos, não devendo ser ignorada nos diagnósticos diferenciais das hipomelanoses. Máculas hipopigmentadas atípicas, isto é, em localizações anatómicas pouco frequentes para o diagnóstico assumido e/ou com má resposta aos tratamentos convencionais devem ser submetidas a biópsia cutânea para exclusão desta variante rara de MF.

BIBLIOGRAFIA

1. Cerroni L, Kerl H, Gatter K: Na illustrated guide to skin lymphomas. Oxford: Blackwell Science, 1998.
2. El-Shabrawi-Caelen L, Cerroni L, Medeiros LJ et al.: Hypopigmented mycosis fungoides: frequent expression of a CD8+ T-cell phenotype. *Am J Surg Pathol* 26: 450-7 (2002).
3. Ryan EA, Sanderson KV, Bartak P et al.: Can mycosis fungoides begin in epidermis? A hypothesis. *Br J Dermatol* 88: 419-29 (1973).
4. Moulounguet I, Robert C, Baudot N, et al.: Hypopigmented mycosis fungoides in a light-skinned woman. *Br J Dermatol* 139: 341-3 (1998).
5. Quaglino P, Zaccagna A, Verrone A et al.: Mycosis fungoides in patients under 20 years of age: report of 7 cases, review of the literature and study of the clinical course. *Dermatology* 199: 8-14 (1999).
6. Stone ML, Styles AR, Cockerell CJ et al.: Hypopigmented mycosis fungoides: a report of 7 cases and review of the literature. *Cutis* 67: 133-8 (2001).
7. Neuhaus IM, Ramos-Caro FA, Hassanein AM: Hypopigmented mycosis fungoides in childhood and adolescence. *Eur J Dermatol* 13: 410-12 (2003).
8. Ardigo M, Borroni G, Muscardin L et al.: Hypopigmented mycosis fungoides in Caucasian patients: a clinicopathologic study of 7 cases. *J Am Acad Dermatol* 49: 264-70 (2003).
9. Cordel N, Duval-Modeste AB, Courville P et al.: Hypopigmented mycosis fungoides. *Ann Dermatol Venereol* 132: 455-7 (2005).
10. Sezer E, Sezer T, Senayli A et al.: Hypopigmented mycosis fungoides in a caucasian girl. *Eur J Dermatol* 16: 1-16 (2006).
11. Akaraphanth R, Douglass MC, Lim HW: Hypopigmented mycosis fungoides: treatment and a 6(1/2)-year follow-up of 9 patients. *J Am Acad Dermatol* 42: 33-9 (2000).
12. Naraghi ZS, Seirafi H, Valikhani M et al.: Assessment of histologic criteria in the diagnosis of mycosis fungoides. *Int J Dermatol* 42: 45-52 (2003).
13. Massone C, Kodama K, Kerl H et al.: Histopathologic features of early (patch) lesions of mycosis fungoides: a morphologic study on 745 biopsy specimens from 427 patients. *Am J Surg Pathol* 29: 550-60 (2005).
14. El-Darouti MA, Marzouk SA, Azzam O et al.: Vitiligo vs. hypopigmented mycosis fungoides (histopathological and immunohistochemical study, univariate analysis). *Eur J Dermatol* 16: 17-22 (2006).
15. Whittam LR, Calonje E, Orchard G et al.: CD8-positive juvenile onset mycosis fungoides: an immunohistochemical and genotypic analysis of six cases. *Br J Dermatol* 143: 1199-1204 (2000).
16. Petit T, Cribier B, Bagot M et al.: Inflammatory vitiligo-like macules that simulate hypopigmented mycosis fungoides. *Pediatr Dermatol* 17: 403-6 (2000).
17. Hsiao PF, Hsiao CH, Tsai TF et al.: Minimal residual disease in hypopigmented mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol* 54: S198-201 (2006).
18. Sigal M, Grossin M, Laroche L et al.: Hypopigmented mycosis fungoides. *Clin Exp Dermatol* 12: 453-4 (1987).
19. Kim YH, Jensen RA, Watanable GL et al.: Clinical stage Ia (limited patch and plaque) mycosis fungoides: a long term outcome analysis. *Arch Dermatol* 132: 1309-13 (1996).
20. Gathers RC, Scherschun L, Malick F et al.: Narrow-band UVB phototherapy for early-stage mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol* 47: 191-7 (2002).
21. Roupe G: Hypopigmented mycosis fungoides in a child successfully treated with UVA1-light. *Pediatr Dermatol* 22: 82 (2005).

LINFOMA CUTÂNEO DE CÉLULAS T - DA PAPULOSE LINFOMATÓIDE À MICOSE FUNGÓIDE

Juliana Baptista, Ana Barata Feio, Teresa Fiadeiro
Serviço de Dermatologia, Hospital do Desterro, Lisboa

RESUMO - A papulose linfomatóide é actualmente considerada um linfoma cutâneo de células T (LCCT), de baixo grau, caracterizado clinicamente por erupções recorrentes de pápulas e nódulos com centro necrótico, que resolvem espontaneamente. Encontra-se associada a outros linfomas cutâneos, entre eles a micose fungóide, em 10-20% dos casos, levando alguns autores a considerar a existência de uma única expansão monoclonal de células T, com diferentes aspectos clínicos.

Descreve-se o caso de um doente do sexo masculino, 43 anos, com pápulas e nódulos, predominantemente no tronco, com evolução por surtos e resolução espontânea, deixando cicatriz atrófica. As primeiras lesões tinham surgido há aproximadamente dois anos e, recentemente, novas lesões que consistiam em manchas eritematodescamativas e placas, foram observadas. A hipótese de LCCT foi confirmada pela análise histológica das diferentes formas de apresentação das lesões cutâneas, tendo sido excluído o envolvimento sistémico. É feita uma breve revisão da papulose linfomatóide e sua associação com micose fungóide.

PALAVRAS-CHAVE - Papulose linfomatoide; Micose fungoide; Linfoma cutâneo de células T.

CUTANEOUS T CELL LYMPHOMA - FROM LYMPHOMATOID PAPULOSIS TO MYCOSIS FUNGOIDES

ABSTRACT - Lymphomatoid papulosis is best regarded as a low grade malignant cutaneous T cell lymphoma and is defined as a chronic, recurrent, self-healing papular or nodular necrotic skin disease. It can be associated with another type of malignant lymphoma, like mycosis fungoides, in 10-20% of patients. Data seem to confirm that these disorders are different clinical manifestations of a unique T cell monoclonal proliferation.

The authors report the case of a 43 y.o. man who had recurrent crops of papules and nodules for 2 years, and after that developed erythematous patches and plaques. Skin biopsy revealed cutaneous T cell lymphoma, and no evidence of systemic involvement was found. A brief review of literature is made.

KEY-WORDS - Lymphomatoid papulosis; Mycosis fungoides; Cutaneous T cell lymphoma.

Correspondência:

Dr.ª Juliana Baptista
Serviço de Dermatologia
Hospital do Desterro
Rua Nova do Desterro
1169-100, Lisboa
Tel.: 213136300
Fax.: 218850333

Caso Clínico

INTRODUÇÃO

Papulose linfomatoide (PL) foi originalmente descrita por Macauley em 1968 como “erupção clinicamente benigna mas histologicamente maligna”¹. Actualmente é considerada como linfoma cutâneo de baixo grau pela mais recente classificação de linfomas cutâneos feita pela WHO-EORTC². A sua clínica é caracterizada por surtos recorrentes de pápulas de rápido crescimento e nódulos, com necrose central, predominantemente no tronco e membros. As lesões são autolimitadas, regredindo espontaneamente em 3-12 semanas, por vezes com cicatriz atrófica residual. Os surtos podem persistir por várias décadas, sendo frequente a observação de vários estadios clínicos em simultâneo^{2,3}. Embora descrita em vários grupos etários, prevalece em adultos com idade média de 45 anos e do sexo masculino. Histologicamente distinguem-se 3 tipos (tipos A, B e C) tendo em consideração aspectos citológicos e arquiteturais. Em 10-20% dos casos a PL está associada a outras doenças linfoproliferativas, constituindo a micose fungoide (MF), doença de Hodgkin (HD) e linfoma de grandes células anaplásicas (ALCL) 90% destes linfomas.

CASO CLÍNICO

Doente do sexo masculino, 43 anos, observado em consulta de dermatologia em Outubro de 2005 por pápulas eritematosas e nódulos de centro necrosado que regrediam espontaneamente, deixando cicatrizes com atrofia residual. A dermatose tinha surgido há aproximadamente 2 anos e o doente referia uma evolução por surtos, sem factor desencadeante. Foram igualmente observadas manchas e placas eritematosas, com descamação fina, que motivavam áreas de alopecia na região púbica; a sua instalação era mais recente, mas não precisada pelo doente. As lesões eram assintomáticas e localizadas predominantemente no tronco (Figs. 1 e 2). O exame objectivo geral não evidenciou outras alterações, nomeadamente adenopatias ou organomegalias. Dos antecedentes constava a realização de biópsia cutânea, havia 4 meses, que revelou dermatose compatível com pitiríase liquenóide. Pelo pleomorfismo das lesões optou-se pela repetição de biópsias distintas em nódulo, mancha e placa com alopecia, considerando a hipótese de PL ou outra doença linfoproliferativa. A análise histológica mostrou alterações sobreponíveis nas 3 amostras, que consistiam em infiltração linfocitária em banda subepidérmica,



Fig. 1 - Nódulo com necrose central e cicatrizes atróficas resultantes da resolução espontânea de pápulas e nódulos inflamatórios prévios.



Fig. 2 - Manchas eritematodescamativas de aparecimento mais recente.

constituída por linfócitos T de dimensão média, com epidermotropismo, e imunomarcagem positiva para CD4 e negativa para CD30 (Fig. 3). Estes aspectos eram compatíveis com linfoma cutâneo de células T, tendo sido negativa a posterior pesquisa de envolvimento sistémico. Correlacionando com o quadro clínico, admitimos estar perante um caso de PL que evoluiu para MF e, neste contexto, foi introduzida acitretina 25mg/dia, que o doente não cumpriu por intolerância. Ao 2º mês de *follow-up* observou-se agravamento clínico, com novas e múltiplas lesões de PL e MF disseminadas pelo tronco e membros (Figs. 4 e 5). Inicia-

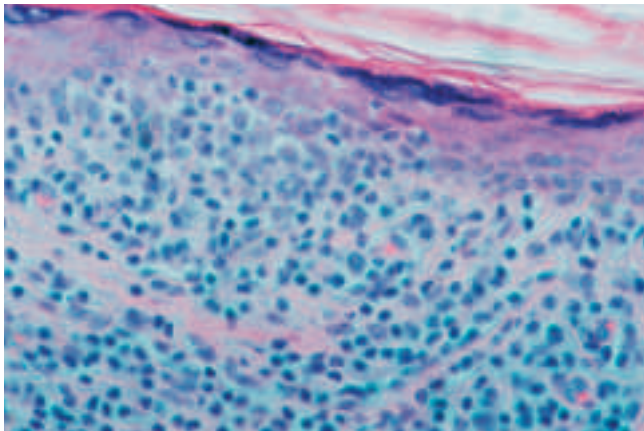


Fig. 3 - Infiltrado linfocitário em banda subepidêmica, com epidermotropismo.



Fig. 4 - Agravamento do quadro clínico após suspensão de acitretina, com novas lesões no tronco.



Fig. 5 - Lesões novas nos membros superiores após suspensão de acitretina.

se então fototerapia com PUVA em associação com acitretina 25mg 3x/semana. Ao 4º mês de terapêutica observa-se remissão das lesões de MF, persistindo raros nódulos de PL. O doente manteve a fotoquimioterapia até completar a dose de 236 j/cm², encontrando-se atualmente sem novas lesões clínicas (Fig. 6).



Fig. 6 - Boa resposta clínica à terapêutica com rePUVA.

DISCUSSÃO

A PL é um linfoma cutâneo de células T (LCCT) classificado como doença linfoproliferativa CD30+, uma vez que as células neoplásicas são geralmente positivas para este marcador. No entanto, existe uma grande variabilidade do ponto de vista histopatológico e os tipos A, B e C descritos possuem aspectos comuns entre si e com outros LCCT, dos quais podem ser difíceis de diferenciar⁵. No tipo A predomina um infiltrado misto, onde linfócitos de grande dimensão, por vezes multinucleados (semelhantes a células de Reed-Sternberg), CD30+, se misturam com células inflamatórias como histiócitos, pequenos linfócitos, neutrófilos e eosinófilos; é o tipo mais prevalente^{2,5}. O tipo B é raro (inferior a 10% dos casos de PL) e é caracterizado por infiltrado geralmente em banda, com epidermotropismo, composto por linfócitos atípicos de pequena dimensão, com um fenotipo CD3+, CD4+, CD8-, sem expressar CD30. Este padrão é também conhecido por "PL semelhante a MF", e a sua distinção desta última apenas é conseguida pela correlação clinicopatológica⁵; importa distingui-lo particularmente com a variante papular de MF, cujas pápulas não têm tendência para a resolução espontânea, tal como acontece com PL^{5,6}. No tipo C temos uma população mais monomorfa, com linfócitos idênticos aos descritos

Caso Clínico

no tipo A, mas formando grandes agrupamentos, com poucas células inflamatórias, aspectos que fazem lembrar ALCL^{2,5}. De facto, é hoje aceite que as doenças linfoproliferativas CD30+ constituam um espectro contínuo, em que critérios histopatológicos, por si só, são insuficientes na diferenciação dos extremos deste espectro, formados pela PL e ALCL⁵.

Para além desta relação com ALCL, a PL pode estar ainda associada, em particular, a HD e MF. Relativamente à MF, existem várias séries descritas na literatura que abordam esta associação⁷⁻⁹, podendo a PL suceder, coexistir ou, tal como neste caso, preceder a MF, que geralmente tem um curso mais indolente e melhor prognóstico do que quando evolui isoladamente^{8,9}. Técnicas de biologia molecular demonstraram a existência de um mesmo clone de linfócitos no doente com estes dois linfomas, que parece comprovar que ambas as entidades são manifestações clínicas de uma única proliferação monoclonal de células T^{8,9}.

No tratamento da PL são defendidas modalidades pouco agressivas, tendo em conta o bom prognóstico da doença, apesar das frequentes recaídas clínicas quando se interrompe a terapêutica. O metotrexato nas doses de 5-20mg/semana é considerado o tratamento de escolha, mas PUVAterapia, retinoides sistêmicos em monoterapia e quimioterapia tópica com carmustina ou mecloroetamina, têm sido utilizados com sucesso na remissão das lesões^{2,3}. Nos casos mais discretos, sem desfiguração pelas cicatrizes atróficas, pode até optar-se por uma atitude expectante. No entanto, é importante uma vigilância apertada dos doentes, para exclusão de outros linfomas associados. Parâmetros que consigam prever esta evolução para outro tipo de doença linfoproliferativa são ainda desconhecidos⁴.

Salientamos este caso por se tratar de um doente com PL, que pode ser enquadrada no tipo B, mais raro, e que precedeu o desenvolvimento das lesões de MF. A distinção anatomopatológica destas duas entidades é difícil, como se constatou nos aspectos sobreponíveis das diferentes lesões clínicas. Optou-se pela terapêutica

com rePUVA devido a esta associação com MF, tendo sido obtida uma boa resposta ao tratamento.

BIBLIOGRAFIA

1. Macauley WL: Lymphomatoid papulosis: a continuing self-healing eruption, clinically benign - histologically malignant. *Arch Dermatol* 97: 23-30 (1968).
2. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, Cerroni L, et al: WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 105(10): 3768-85 (2005).
3. Willemze R: Cutaneous T-cell lymphoma. In Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, Horn TD, Mascaro JM, Saurat JL, Mancini AJ, Salasche SJ, Stingl G (eds.), *Dermatology*, 1st ed, London, Mosby, 2003, pp 1921-1941.
4. Tan AWH, Giam YC: Lymphomatoid papulosis associated with recurrent cutaneous T-cell lymphoma. *Ann Acad Med Singapore* 33: 110-2 (2004).
5. Shabrawi-Caelen Le, Kerl H, Cerroni L: Lymphomatoid papulosis: reappraisal of clinicopathologic presentation and classification into subtypes A, B and C. *Arch Dermatol* 140: 441-7 (2004).
6. Kodama K, Fink-Puches R, Massone C, Kerl H et al: Popular mycosis fungoides: a new clinical variant of early mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol* 52(4): 694-8 (2005).
7. Basarab T, Fraser-Andrews EA, Orchard G, Whittaker S et al: Lymphomatoid papulosis in association with mycosis fungoides: a study of 15 cases. *Br J Dermatol* 139(4): 630-8 (1998).
8. Gallardo F, Costa C, Bellosillo B, Sole F et al: Lymphomatoid papulosis associated with mycosis fungoides: clinicopathological and molecular studies of 12 cases. *Acta Derm Venereol* 84(6): 463-8 (2004).
9. Zackheim HS, Jones C, LeBoit P, Kashani-Sabet M et al: Lymphomatoid papulosis associated with mycosis fungoides: a study of 21 patients including analyses for clonality. *J Am Acad Dermatol* 49: 620-3 (2003).

ÚLCERA DE PERNA COMO APRESENTAÇÃO DE LEUCEMIA CUTIS

António Luís Santos^{1,4}, Teresa Baudrier¹, Nisa Freitas¹, Fátima Ferreira², Elsa Fonseca^{3,4}, Filomena Azevedo¹
Serviços de ¹Dermatologia e Venereologia, ²Hematologia Clínica, ³Anatomia Patológica
e ⁴Faculdade de Medicina, Hospital São João, Porto

RESUMO - O Síndrome Mielodisplásico (SMD) é habitualmente crónico, mas pode evoluir para leucemia mielóide aguda (LMA). Uma doente de 73 anos com SMD foi enviada à Consulta de Dermatologia por úlcera da perna esquerda, surgida após traumatismo, com 2 meses de evolução. Na biópsia do bordo da lesão evidenciou-se uma infiltração extensa da derme por células de dimensões variáveis, com núcleos irregulares, indentados e com cromatina fina. Muitas dessas células possuíam citoplasma abundante com grânulos positivos à coloração para a naftol-ASD-cloracetato esterase. No estudo imunocitoquímico observou-se positividade das células descritas para CD45 e lisozima. No estudo efectuado verificou-se uma medula óssea hiper celular, com megacariócitos displásicos e de número reduzido; 33% das células tinham características de mieloblastos-monoblastos e de células mielomonocíticas; 27% da série eritróide apresentava-se ligeiramente displásica. O estudo imunofenotípico evidenciou 7% de mieloblastos e sinais de maturação anómala da série mielóide. Entretanto a doente sofreu um acidente cerebrovascular com subsequente falecimento.

Nesta doente com SMD, o aparecimento de uma úlcera de perna foi a forma de apresentação de uma LMA. Este caso enfatiza a importância do estudo adequado de lesões cutâneas no contexto de SMD.

PALAVRAS-CHAVE - Síndrome mielodisplásico; Úlcera de perna; Leucemia cútis.

LEG ULCER AS A PRESENTATION OF LEUCEMIA CUTIS

ABSTRACT - Myelodysplastic syndrome (MDS) is usually a chronic condition with the potential for evolving to Acute Myeloid Leukemia (AML). A 73-years-old female patient with MDS was sent to our department for a left leg ulcer which had appeared after trauma 2 months before. The biopsy of the border of the lesion showed a massive dermal infiltration by cells of variable dimensions with irregular nuclei. Many of these cells had abundant cytoplasm with granules positive for naftol-ASD-chloracetate esterase coloration. The immunochemistry study was positive for CD45 and lysozyme. On further investigation a hypercellular bone marrow was observed with the megakaryocytes reduced in number and dysplastic; 33% of the cell population had mielomonoblast differentiation and 27% of the erythroid line was slightly dysplastic. Seven percent of myeloblasts and altered maturation of the mieloid line were present in the immunophenotype study. Meanwhile the patient had a stroke and died.

In this patient with MDS a leg ulcer was the form of presentation of an AML. This case stresses the importance of adequate management of leg ulcers in this specific context.

KEY-WORDS - Myelodysplastic syndrome; Leg ulcer; Leucemia cutis.

Correspondência:

Dr. António Luís Ferreira dos Santos
Serviço de Dermatologia e Venereologia
Hospital São João
Alameda Prof. Hernâni Monteiro
4202-451 Porto
Email: alfs1@sapo.pt
Tel: 225512193
FAX: 225512193

Caso Clínico

INTRODUÇÃO

O Síndrome Mielodisplásico (SMD) caracteriza-se por uma hematopoiese ineficaz e displástica, com alterações quantitativas e qualitativas numa ou várias das linhagens celulares da medula óssea. É habitualmente crónico, mas pode evoluir para leucemia mieloide aguda (LMA). Vários tipos de manifestações cutâneas podem ocorrer durante o curso do SMD. As mais comuns são inespecíficas e incluem infecções cutâneas e dermatoses neutrofílicas como o pioderma gangrenoso e a síndrome de Sweet. Raramente, podem ocorrer alterações cutâneas mais específicas que resultam da invasão dérmica por células malignas hematopoiéticas e que geralmente se associam à transformação aguda e deterioração rápida^{1,2}.

CASO CLÍNICO

Observámos uma doente de 73 anos, seguida regularmente na consulta de Hematologia Clínica por SMD sem terapêutica específica, enviada à Consulta de Dermatologia - Unidade de Úlceras de Perna por lesão ulcerada, dolorosa, na face anterolateral do terço distal da perna esquerda, bem delimitada, com 6cm de diâmetro, fundo com exsudado fibrinopurulento e bordo circular, elevado, violáceo e hemorrágico (Fig. 1). A lesão, que surgiu após traumatismo, tinha 2 meses de evolução e, aquando da observação, associava-se a febre. O restante exame objectivo foi normal, excepto palidez cutânea e das mucosas. No hemograma observou-se anemia normocrômica microcítica e trombocitopenia. No rastreio séptico efectuado com uroculturas, hemoculturas e radiografia torácica não se detectaram outros focos de infecção. Foi iniciada terapêutica sistémica com imipenem e medidas locais (desinfecção com soluto de Dakin e pensos hidrocolóides) sem melhoria clínica. A biópsia do bordo da úlcera evidenciou infiltração extensa na derme por células de dimensões variáveis, de núcleos irregulares, indentados, com cromatina fina (Figs. 2 e 3). Muitas dessas células possuíam citoplasma abundante com grânulos positivos à coloração para a naftol-ASD-cloracetato esterase (Fig. 4). No estudo imunocitoquímico observou-se positividade de grande parte das células descritas para CD45 e lisozima (Fig. 5). No estudo medular efectuado verificou-se uma medula óssea hiperclular, com megacariócitos displásicos e de número reduzido; 33% das células tinham características de mieloblastos-monoblastos e de células mielomonocíticas; 27% da série eritróide



Fig. 1 - Na face anterolateral da perna esquerda observa-se úlcera de bordo circular, elevado, violáceo e hemorrágico com fundo fibrinopurulento.

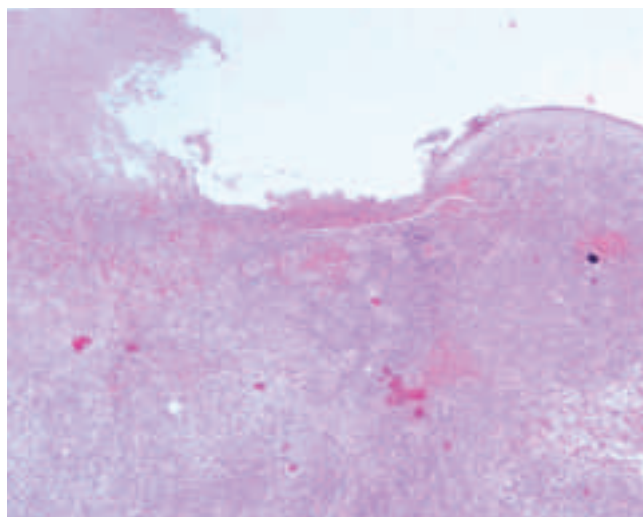


Fig. 2 - No exame histológico do bordo da lesão visualiza-se ulceração com infiltrado celular denso ocupando a derme reticular e papilar (H&E, 10x).

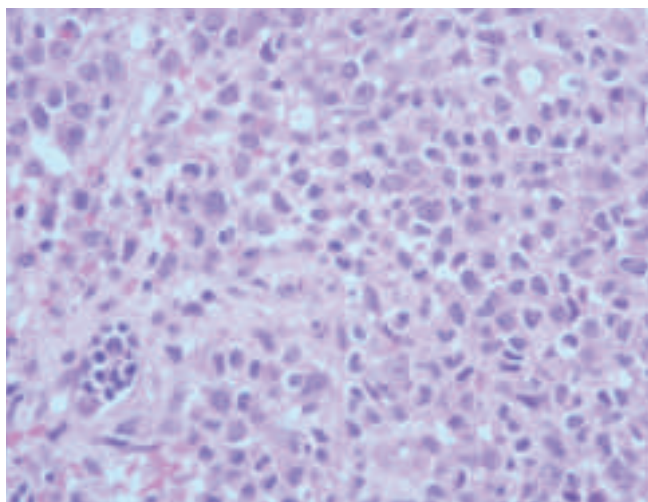


Fig. 3 - Em maior ampliação visualiza-se na derme uma população celular constituída por células de dimensões variáveis, com núcleos irregulares, indentados, com cromatina fina (H&E, 40x).

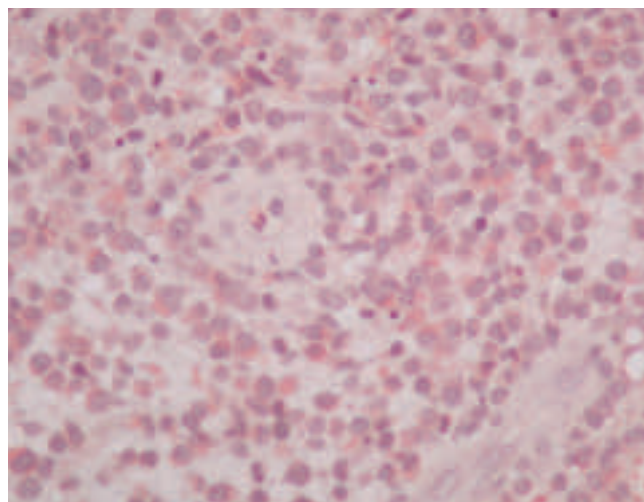


Fig. 4 - Verificou-se coloração para a naftol-ASD-cloroacetato esterase dos grânulos presentes no citoplasma das células que infiltravam a derme.

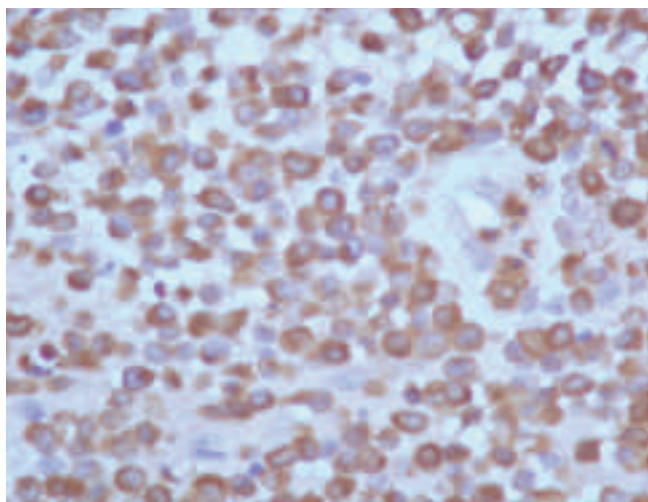


Fig. 5 - No estudo imunocitoquímico verificou-se positividade de grande parte das células descritas para a lisozima.

apresentava-se ligeiramente displásica. O estudo imunofenotípico evidenciou 7% de mieloblastos e sinais de maturação anómala da série mielóide. Estes achados enquadravam-se na progressão da doença hematológica para leucemia mieloblástica aguda. Ao sétimo dia de internamento a doente iniciou afundamento progressivo do estado de consciência, hemiparesia direita e insuficiência respiratória aguda. Na tomografia axial computadorizada observou-se enfarte isquémico tempo-

-frontal recente, de provável natureza embólica. Perante o estado geral e idade da doente decidiu-se instituir apenas medidas de suporte. Ao décimo dia de internamento a doente faleceu.

DISCUSSÃO

Nos doentes com neoplasias hematológicas pode ocorrer ulceração cutânea inespecífica por infecção, vasculite, degeneração vascular hialinizante ou oclusão por hiperviscosidade e estase leucocitária². Também o tratamento com hidroxiureia pode associar-se a ulceração dos membros inferiores³. Mais raramente a ulceração cutânea consiste num processo específico de invasão da derme e hipoderme por células malignas hematopoiéticas, designado por leucemia cutis. Esta entidade pode ser observada em cerca de 10 a 50% dos doentes com os subtipos mielomonocítico e monocítico da LMA (subtipos M4 e M5 da Classificação FAB); em até 10% dos doentes com os subtipos M0, M1, M2 e M3; e em aproximadamente 2% dos doentes com leucemia mielóide crónica⁴.

Habitualmente as lesões de leucemia cutis consistem em placas ou nódulos eritematovioláceos solitários ou múltiplos, podendo ocorrer de forma generalizada. Contudo, tal como acontece no caso aqui apresentado, algumas apresentações mais raras podem mimetizar outras dermatoses, nomeadamente celulite, dermite de estase ou úlcera de perna^{4,5}. A patogénese deste tipo de lesões não está esclarecida, tendo sido proposta como

Caso Clínico

hipótese uma baixa deformabilidade das células blásticas, quando competindo pelo oxigénio disponível². No contexto do SMD a leucemia cutis não anuncia necessariamente a transformação blástica mas associa-se a menor sobrevida e, por isso, implica intervenção terapêutica⁶⁻⁸. Neste caso clínico o enfarte cerebral invalidou a continuação do estudo e qualquer outro plano terapêutico.

BIBLIOGRAFIA

1. Kajisawa C, Matsui C, Morohashi M: A specific cutaneous lesion revealing myelodysplastic syndrome. *Eur J Dermatol* 8: 517-8 (1998).
2. Aractingi et al.: Unusual specific cutaneous lesions in mielodysplastic syndromes. *J Am Acad Dermatol* 33: 187-91 (1995).
3. Bianchi et al.: Local treatment of chronic cutaneous leg ulcers with recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *J Eur Acad Derm Ven* 16: 595-8 (2002).
4. Chang et al.: Myelogenous leukemia cutis resembling stasis dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 49: 128-9 (2003).
5. Ferreira M, Caetano M, Amorim I, Selores M: Leukemia cutis resembling a flare-up of psoriasis. *Dermatology Online Journal* 12(3): 13 (2006).
6. Longacre TA, Smoller BR: Leukemia cutis. Analysis of 50 biopsy-proven cases with an emphasis on occurrence in myelodysplastic syndromes. *Am J Clin Pathol* 100(3): 276-84 (1993).
7. Cardoso R, Xavier MM, Reis JP, Magalhães E, Figueiredo A: Leucemia cutis. *Trab Soc Port Dermatol Venereol* 64(1): 97-100 (2006).
8. João A, Bártolo E, Pereira AM: Acute myeloid leukaemia presenting as solitary lesion of leukaemia cutis. *Skin Cancer* 21: 111-6 (2006).

DOENÇA DE PAGET EXTRAMAMÁRIA

*Inês Lobo, Márcia Ferreira, Madalena Sanches, Manuela Selores
Serviço de Dermatologia, Hospital Geral de Santo António, Porto*

RESUMO - A doença de Paget extramamária é um adenocarcinoma cutâneo intra-epitelial raro, com características morfológicas e histológicas semelhantes à doença de Paget da mama. A diferença fundamental entre elas reside na localização anatómica, afectando a primeira áreas com elevado número de glândulas apócrinas (vulva, genitais masculinos, região perianal e axila).

Descrevemos o caso clínico de uma mulher de 73 anos, com uma placa eritematosa perianal pruriginosa, de evolução arrastada. O exame histológico mostrou células pagetoides, confinadas à epiderme, permitindo o diagnóstico de doença de Paget extramamária.

PALAVRAS-CHAVE - Doença de Paget extramamária; Células de Paget; Perianal.

EXTRAMAMMARY PAGET DISEASE

ABSTRACT - Extramammary Paget's disease is a rare intraepithelial adenocarcinoma with morphology and histology similar to Paget's disease of the breast. The main difference between them is the anatomic localization. The first one involves some areas with a high density of apocrine glands, including the vulva, male genitalia, perianal region and axillae.

We describe a 73-year-old female patient's case with a long term evolution of erythematous pruritic plaque perianal.

The pathology revealed Paget's cells in the epidermis, which allowed the diagnosis of extramammary Paget's disease.

KEY-WORDS - Extramammary Paget Disease; Paget cells; Perianal.

Correspondência:

Dr.ª Inês Machado Moreira Lobo

Serviço de Dermatologia do Hospital Geral de Santo António
Edifício das consultas Externas Ex CICAP, Rua D. Manuel II - Porto

Tel.: 22 6097429

Fax: 226097429

Email: dermat@sapo.pt

Caso Clínico

INTRODUÇÃO

A doença de Paget extramamária (DPE) representa um adenocarcinoma cutâneo cuja verdadeira incidência é difícil de estimar, devido à sua raridade¹. Apresenta características morfológicas e histológicas semelhantes à doença de Paget da mama². A diferença básica reside na localização anatômica, afectando a primeira áreas com elevado número de glândulas apócrinas (vulva, genitais masculinos, região perianal e axila). Ocorre geralmente entre os 50 e os 80 anos, maioritariamente em caucasianos, com predominância feminina³. A DPE é, na maioria dos casos, primária, tendo origem intraepidérmica. Quando secundária, resulta de extensão directa, a partir de neoplasias dos anexos (carcinoma de glândulas sebáceas, apócrinas ou écrinas), de epitélios contíguos ou, em raros casos, de neoplasias distantes^{4,5}. Num estudo de revisão, realizado por *Martin D et al*², em 27 doentes com DPE perianal, um terço tinha um diagnóstico de neoplasia associada. Em sete destes, a neoplasia era anorectal (quatro com carcinoma anal invasivo, três com neoplasia rectal invasiva). Os outros dois tinham neoplasias remotas da próstata e da pele (carcinoma espinocelular).

Estas lesões são, na maioria dos casos, tratadas como situações dermatológicas benignas, prolongando-se portanto, no tempo os sintomas e retardando assim o diagnóstico.

A cirurgia com margens alargadas é o tratamento de eleição, uma vez que as recidivas são frequentes^{1,6,7}.

CASO CLÍNICO

Descrevemos o caso clínico de uma mulher de 73 anos, por nós observada em Outubro de 2005, em virtude de apresentar uma placa eritematosa perianal, que vinha evoluindo, a partir dos dois meses anteriores a um diagnóstico de neoplasia do cólon ascendente (Setembro de 2002), nessa altura tratada com hemicolectomia direita.

Apesar dos múltiplos tratamentos até então instituídos (antifúngicos tópicos e orais, corticoides tópicos e pasta de óxido de zinco), as lesões progrediam, causando dor e prurido marcado, que chegava mesmo a ser incapacitante.

Não se verificava qualquer outro sintoma cutâneo ou sistémico associado.

Era evidente, a nível perianal, uma placa eritematosa circular, de limites regulares e bem definidos, com cerca

de 5cm de diâmetro, superfície macerada, com erosões punctiformes sangrantes, e estrias brancas (Fig. 1). Não eram palpáveis adenomegalias inguinais. O restante exame físico era normal.



Fig. 1 - Placa eritematosa perianal.

O exame histológico mostrou células pagetoides limitadas à epiderme, com abundante citoplasma basófilo vacuolado e núcleos à periferia (Fig. 2).

O exame imunohistoquímico evidenciou positividade para CAM 5.2, EMA e citoqueratina 20 (CK20) (Fig. 3), e negatividade para citoqueratina 7 (CK7).

Perante estes dados clínicos e histopatológicos, confirmou-se o diagnóstico de DPE perianal.

Foram realizados exames auxiliares de diagnóstico (exame ginecológico, colonoscopia, mamografia, TAC abdómino-pélvico) cuja normalidade implicou a exclusão de neoplásia actual.

Para avaliar da extensão da lesão, foram realizadas biópsias seriadas do canal anal e área perianal que mostraram envolvimento de todo o canal anal, corpo perineal e intróito vaginal.

Perante este resultado, a doente foi submetida a amputação abdómino-perineal, com exérese larga da lesão e plastia com retalhos locais, estando as margens livres da doença (Fig. 4).

A doente mantém-se em *follow-up*, sem evidência de recidiva.

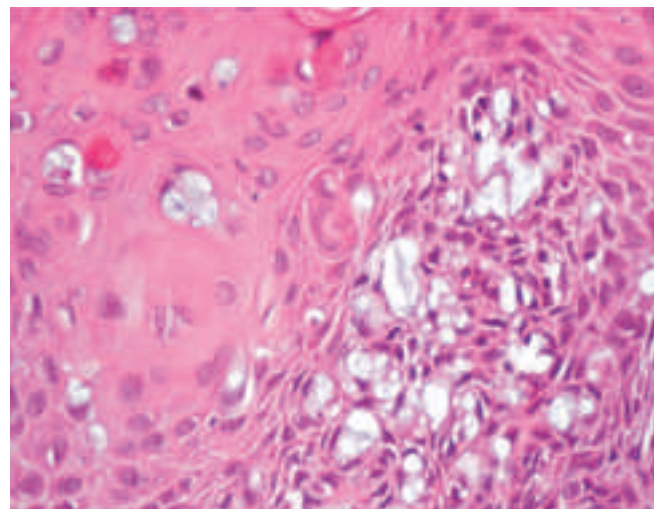
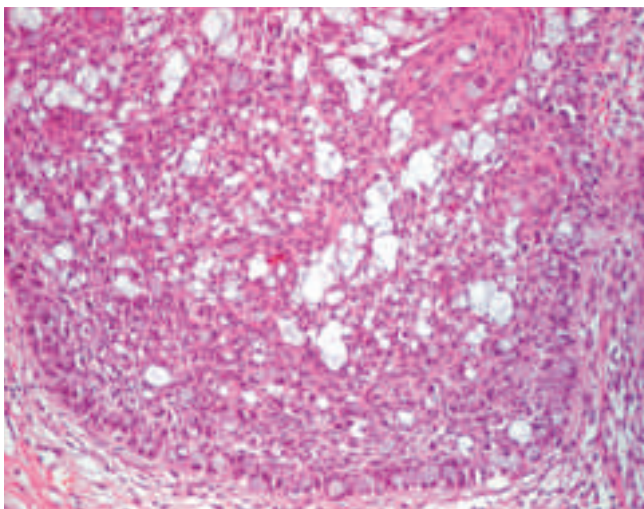
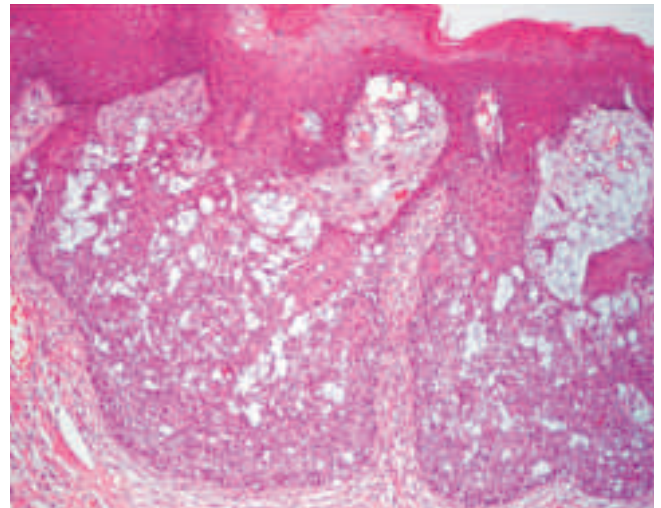
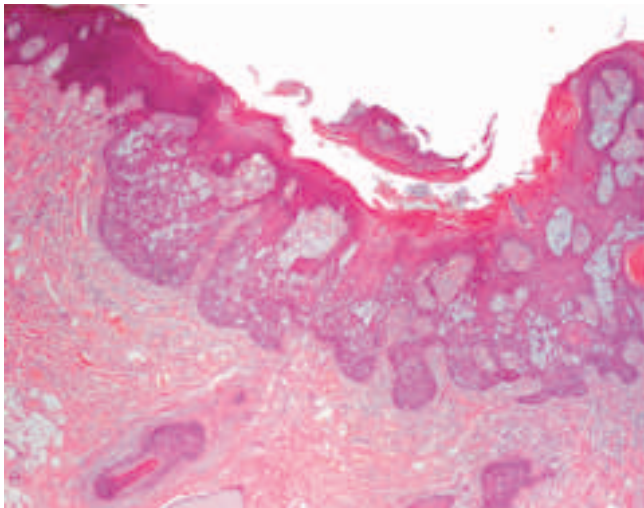


Fig. 2 - Exame histológico. No sentido dos ponteiros do relógio: H&E, 4x; H&E, 10x; H&E, 20x; H&E, 40x.

DISCUSSÃO

Apesar da fisiopatologia da DPE ser controversa, têm sido propostas teorias para a sua explicação. Uma delas defende que as células de Paget resultam da transformação de células multipotenciais germinativas epidérmicas que, em princípio, originariam glândulas apócrinas ou écrinas⁸. A outra teoria propõe que a DPE é consequência da extensão epidermotrófica de carcinomas de outros órgãos⁸. Recentemente foi colocada a hipótese, da possível origem da DPE primária nas células de Toker e da DPE secundária em carcinomas das glândulas mamárias-like anogenitais, denominadas no passado de tecido mamário ectópico⁹.

Na nossa doente, o facto de a lesão progredir previamente a um diagnóstico de neoplasia do cólon direito, a ausência de neoplasias dos anexos subjacentes e as características da imunohistoquímica fizeram-nos admitir estar perante um diagnóstico de DPE perianal, em relação com a neoplasia do cólon previamente diagnosticada. De facto, a positividade para CK 20 e a negatividade para CK 7, considerada este marcador de diferenciação glandular, favoreceram a relação com neoplasia prévia, em detrimento de uma neoplasia primária intraepitelial^{1,4}.

O tratamento de escolha para a DPE é a excisão cirúrgica. Contudo, são adoptadas outras modalidades terapêuticas, incluindo radioterapia, curetagem,

Caso Clínico

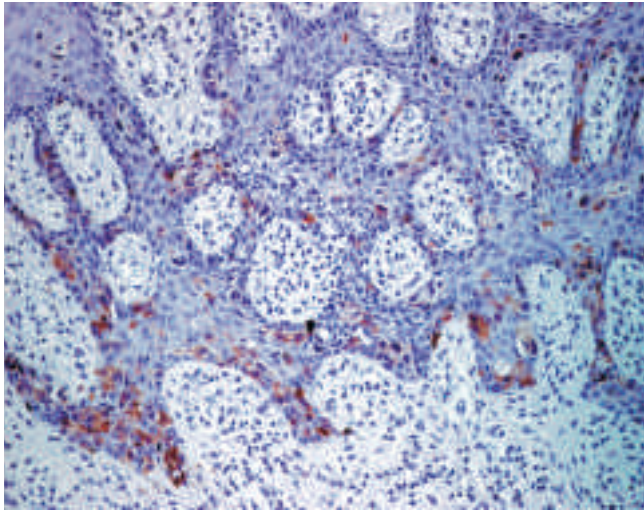


Fig. 3 - Imunohistoquímica: positividade focal para CK 20.

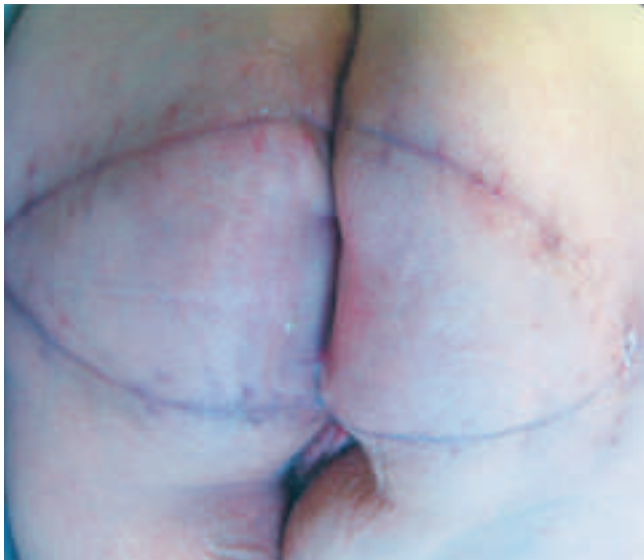


Fig. 4 - Pós-cirurgia.

5-fluoracilo tópico, criocirurgia⁷, imiquimod a 5% tópico e terapêutica fotodinâmica¹⁰.

É clinicamente difícil distinguir as margens afectadas das margens livres de doença, podendo portanto a cirurgia de Mohs oferecer benefícios na remoção da pele afectada^{11,12}.

Apesar das várias modalidades de tratamento, a recorrência local é um problema significativo, podendo ocorrer em cerca de 33% dos casos⁷. O envolvimento multifocal e a dificuldade de delimitação clínica das

margens da lesão são os factores primordiais de ocorrência de recidivas.

O prognóstico depende de haver ou não invasão dérmica e também da presença ou ausência de carcinoma associado. Quando estão associadas neoplasias viscerais, a mortalidade pode atingir os 83%⁷.

A DPE, apesar de rara, deve ser considerada como hipótese de diagnóstico diferencial a encarar nos casos de dermatite crónica da região perianal, já que um diagnóstico atempado desta patologia pode, por um lado, evitar a necessidade de ressecções tão mutilantes, tal como a que sucedeu na nossa doente e, por outro, permitir a detecção precoce de neoplasias que lhe estejam associadas.

BIBLIOGRAFIA

1. Tulchinsky H, Zmora O, Brazowski E, Goldman G, Rabau M: Extramammary Paget's disease of the perianal region. *Colorectal Disease* 6: 206-9 (2004).
2. McCarter MD, Quam SHQ, Busam K, Paty PP, Wong D, Guillem JG: Long-term outcome of perianal Paget's disease. *Dis Colon Rectum* 46: 612-6 (2003).
3. Zollo JD, Zeitouni NC: The Roswell Park cancer institute experience with extramammary Paget's disease. *Br J Dermatol* 142: 59-65 (2000).
4. Choi HM, Cho NH, Park SY, Cho HS, Lee G: Lymphovascular and marginal invasion as useful prognostic indicators and the role of c-erb-2 in patients with male extramammary Paget's disease: a study of 31 patients. *J Urol* 174: 561-6 (2005).
5. Heymann WR: Extramammary Paget's disease. *Clin Dermatol* 11: 83-90 (1993).
6. Acheson N, Todd RW: Pre-malignant vulval disorders. *Curr Obstet Gynaecol* 15: 108-12 (2005).
7. Banerjee S, Chatterjee M, Chand K: Extramammary paget's disease. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 71: 417-20 (2005).
8. Yang JW, Kim SD, Im JW, Cho SK, Rha HK, Cho HM, Choi DY: Extramammary Paget's disease of penis and scrotum. *J Urol* 65: 972-5 (2005).
9. Belousova IE, Kazakov DV, Michal M, Suster S: Vulvar Toker cells: the long-awaited missing link a proposal for an origin-based histogenetic classification of extramammary Paget disease.
10. Wang CL, Blanchard A, Judge ED, Lorincz AA, Medenica MM, Busbey S: Successful treatment of recurrent extramammary Paget's disease of the vulva with topical imiquimod 5% cream. *J Am Acad Dermatol* 49: 769-70 (2003).

11. Hendi A, Brodland DG, Zitelli JA: Extramammary Paget's disease: Surgical treatment with Mohs micrographic surgery. *J Am Acad Dermatol* 51: 767-73 (2004).

12. Coldiron BM, Goldsmith BA, Robinson JK: a report of six cases and a reexamination of Mohs micrographic surgery compared with conventional surgical excision. *Cancer* 67: 933-40 (1991).

ACROQUERATOSE PARANEOPLÁSICA (SÍNDROME DE BAZEX)

Carlos Ruiz García¹, M. Duarte Reis¹, P. Filipe¹, V. Sousa Coutinho¹, M. Mendes de Almeida²,
L.M. Soares de Almeida¹, M.A. Marques Gomes¹

¹Clínica Universitária de Dermatologia e ²Serviço de Anatomia Patológica, Hospital de Santa Maria, Lisboa

RESUMO - A acroqueratose paraneoplásica (AP), descrita em 1965 por Bazex e colaboradores, é uma dermatose rara com características clínicas e histopatológicas de psoríase. Sendo considerada marcador específico de malignidade, está incluída nas dermatoses paraneoplásicas. Surge inicialmente como hiperqueratose palmoplantar acentuada, acompanhada de distrofia ungueal e onicolise. São características as pápulas e placas eritemato-descamativas no nariz e nos pavilhões auriculares. Tem sido associada a diferentes neoplasias, mais frequentemente malignas do tracto aerodigestivo superior e com metástases ganglionares cervicais. O tipo histopatológico de tumor mais frequente é o carcinoma epidermóide.

Descreve-se o caso de doente do sexo feminino, 66 anos, com aparecimento, em apenas quinze dias, de hiperqueratose palmo-plantar, distrofia ungueal e eritema facial, com diagnóstico de metástase no pulmão direito, no contexto de carcinoma pavimento-celular do colo do útero tratado há três anos.

PALAVRAS-CHAVE - Dermatose paraneoplásica; Carcinoma; Hiperqueratose palmo-plantar; Psoríase; Prognóstico.

ACROKERATOSIS PARANEOPLASTICA (BAZEX'S SYNDROME)

ABSTRACT - Acrokeratosis paraneoplastica (AP), described in 1965 by Bazex et al, is a rare dermatosis with psoriasiform characteristics both at clinical and histopathological level. Considered as a specific marker for malignancy, it is included in the group of paraneoplastic dermatoses. The onset is characterized by strong palmar and plantar hyperkeratosis and nail dystrophy, which can lead to onycholysis. Erythematous and scaly papules and plaques on the nose and ears are also characteristically AP features. It typically presents itself together with malignant neoplasms of the upper aerodigestive tract or with metastases in the cervical lymph nodes. Squamous cell carcinoma is the more frequent type of histopathologic tumour associated with AP.

We describe the case of a 66-year-old female with palmar and plantar hyperkeratosis, nail dystrophy and facial erythema, which appeared in the space of only fifteen days. The patient had been concomitantly diagnosed with metastasis of the right lung, following a squamous cell carcinoma in the cervix of the uterus treated three years ago.

KEY-WORDS - Paraneoplastic dermatosis; Carcinoma; Palmar and plantar hyperkeratosis; Psoriasis; Prognosis.

Correspondência:

Dr. Carlos Miguel Ruiz García
R. Professor Simões Raposo nº20, 7ºD
1600-662 Lisboa
Tel.: 96 415 78 71
Fax: 21 714 30 16

Caso Clínico

INTRODUÇÃO

As doenças paraneoplásicas são alterações cutâneas, neurológicas ou endocrinológicas sem contiguidade com o tumor primário, ou com as suas metástases, e que seguem um curso paralelo à doença neoplásica. Cerca de metade dos doentes com neoplasia maligna poderão desenvolver um síndrome paraneoplásico. Caso precedam as manifestações do tumor, as dermatoses paraneoplásicas são indicador de doença neoplásica maligna. No entanto, a sua interpretação é difícil, pelo que frequentemente não são reconhecidas, com o conseqüente atraso no diagnóstico e tratamento do tumor.

A primeira descrição de AP foi efectuada em 1965, por Bazex¹, sob o nome de “síndrome paraneoplásico com hiperqueratose das extremidades”, em doente com neoplasia do seio piriforme e metástases cervicais, no qual se observou resolução das lesões cutâneas após tratamento do tumor.

A AP surge mais frequentemente associada a carcinomas epidermóides do tracto aerodigestivo superior², nomeadamente do esófago, faringe, laringe e pulmão e também noutros tumores com metástases linfáticas cervicais ou mediastínicas^{3,4}. No entanto, têm-se descrito várias associações da AP com outras neoplasias malignas², principalmente: adenocarcinoma gástrico, adenocarcinoma de cólon, carcinoma de pequenas células do pulmão, adenocarcinoma do pulmão, doença de Hogkin, linfoma de células T, mieloma múltiplo, carcinoma hepatocelular, timoma, carcinoma espinocelular cutâneo, adenocarcinoma da próstata, carcinoma vulvar, carcinoma do útero e carcinoma da bexiga.

O tratamento específico das lesões cutâneas é, em geral, ineficaz, já que aproximadamente em 90% dos casos as lesões cutâneas desaparecem apenas após tratamento do tumor maligno⁵. A recorrência das lesões cutâneas pode ser o primeiro sinal da presença de recidiva tumoral.

CASO CLÍNICO

Descreve-se o caso de doente do sexo feminino, de 66 anos, com antecedentes de carcinoma do colo do útero, operado em Agosto de 2003: efectuou-se histerectomia total com anexectomia bilateral e tratamento adjuvante com radioterapia e braquiterapia. O exame histopatológico revelou “carcinoma pavimento-celular invasivo do colo, queratinizante e

moderadamente diferenciado”.

Em Junho de 2006 surge, apenas em duas semanas, hiperqueratose palmo-plantar marcada (Figs. 1 e 2) com fissuração dolorosa e distrofia de todas as unhas dos pés e mãos com hiperqueratose subungueal. Observou-se eritema facial, mais acentuado nos pavilhões auriculares (Fig. 3) e, em simultâneo, placas eritemato-descamativas, circunscritas às áreas extensoras dos membros; e algumas pápulas eritemato-



Fig. 1 - Hiperqueratose palmar.



Fig. 2 - Hiperqueratose plantar.



Fig. 3 - Eritema do pavilhão auricular direito.

-descamativas, dispersas no abdómen, arredondadas e sem tendência para a confluência. No abdómen surgiu também uma placa alongada, eritemato-descamativa, sugestiva de fenómeno isomórfico de Koebner (Fig. 4). Existia descamação espessa e aderente no couro cabeludo e não havia alterações de distribuição pilosa nem das mucosas.



Fig. 4 - Fenómeno isomórfico de Koebner.

Considerou-se, nesta altura, o diagnóstico de psoríase de predomínio palmoplantar. O início da aplicação de vaselina salicilada a 5% durante a manhã melhorou a hiperqueratose palmoplantar. A aplicação de calcipotriol em creme à noite não produziu efeitos benéficos. A nível analítico, não se encontrou qualquer

contra-indicação para a prescrição de acitretina, que começou com uma dose de 35mg/dia.

Em radiografia do tórax (incidência postero-anterior) de rotina encontraram-se duas condensações hipotransparentes e arredondadas, uma na região paratraqueal direita e outra na transição do terço superior com os dois terços inferiores do campo pulmonar direito (Fig. 5). A doente não tinha antecedentes de patologia respiratória e negou hábitos tabágicos. Não referia tosse, expectoração, dispneia ou hemoptises. No exame objectivo estava eupneica, não cianosada e tinha auscultação cardio-pulmonar normal.



Fig. 5 - Condensações no campo pulmonar direito.

Face à suspeita de neoplasia primária ou secundária acompanhada de dermatose paraneoplásica, solicitou-se TAC cervical e toraco-abdomino-pélvico, no qual se destacaram duas massas sólidas no lobo superior do pulmão direito (de 3,5 e 4,5cm) e nódulo periférico justapleural do pulmão esquerdo (de 1cm de diâmetro), preenchimento ganglionar do hilo pulmonar direito, árvore traqueo-brônquica permeável e de calibre conservado e ausência de outras adenomegalias. Este relatório concluiu que se deveria estabelecer diagnóstico diferencial entre lesões secundárias de prévia atipia do colo do útero e lesão primitiva do pulmão com metastatização associada.

Solicitou-se doseamento de marcadores tumorais, havendo discreto aumento dos marcadores CEA, CYFRA 21-1 e β_2 -microglobulina e valor aumentado do marcador SCC (antigénio do carcinoma espino-celular) (17,0ng/mL, valor de referência = 0-1,5ng/mL), que posteriormente aumentou ainda para 32,6ng/mL.

Caso Clínico

Decidiu-se suspender a aplicação de vaselina salicilada a 5% e de calcipotriol em creme, iniciando-se a aplicação de vaselina sólida. No 10º dia de tratamento com acitretina verificou-se confluência das lesões cutâneas, com presença de eritema vivo e melhoria da hiperqueratose palmoplantar.

Foram efectuadas biópsias cutâneas, onde se observou a presença de pústulas espongiformes de Kogoj e abscessos de Munro, compatíveis com o diagnóstico de psoríase (Fig. 6).

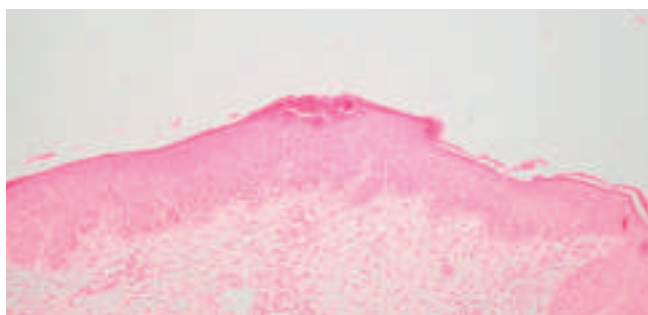


Fig. 6 - Histopatologia compatível com psoríase.

Requeru-se exame pela especialidade de Ginecologia que não encontrou evidência de patologia.

De acordo com Pneumologia, efectuou-se-se broncofibroscopia, não se encontrando alterações no exame endoscópico. Efectuaram-se ainda biópsias brônquicas, que no exame histopatológico não mostraram patologia maligna. Da mesma maneira, o exame citopatológico das secreções brônquicas foi negativo para células neoplásicas. Sendo evidente a suspeita de doença pulmonar maligna, foi marcada punção-biópsia trans-torácica guiada por TAC. O exame histopatológico do material obtido revelou carcinoma pavimento-celular (Fig. 7), não sendo possível nesta variante de tumor distinguir a origem primária ou secundária da neoplasia.

No 20º dia de tratamento de acitretina a confluência das lesões cutâneas produziu quadro de eritrodermia (Figs. 8 e 9), a qual foi bem tolerada pela doente que apenas mantinha prurido ligeiro. Ao longo dos dias instaurou-se fragilidade ungueal das vinte unhas, desencadeando onicólise de algumas delas (Fig. 10). A partir deste momento produziu-se uma melhoria gradual do quadro cutâneo, observando-se eritema menos vivo, sem descamação e melhoria da hiperqueratose palmo-plantar, mas manutenção da onicólise. Na terapêutica manteve-se a hidratação corporal e a dosagem de acitretina foi reduzida a 25 mg/dia e no 35º dia de tratamento a 10 mg/dia.

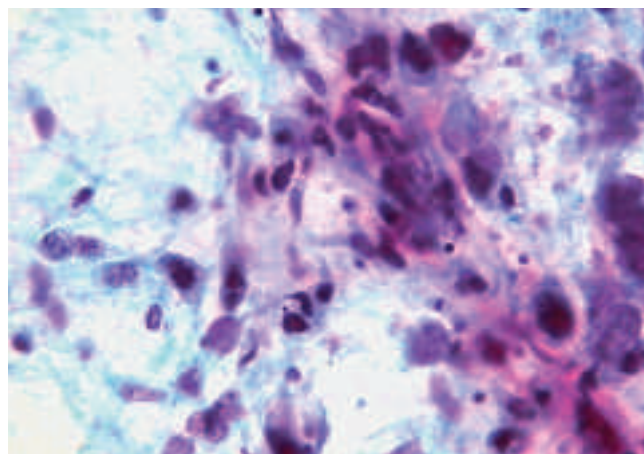


Fig. 7 - Histopatologia de carcinoma pavimento-celular.

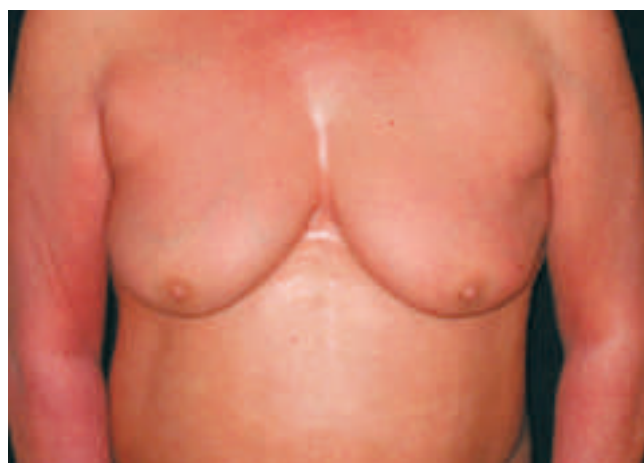


Fig. 8 - Eritrodermia (face anterior).



Fig. 9 - Eritrodermia (face posterior).



Fig. 10 - Onicólise.

A doente foi observada pela Cirurgia cardio-torácica que considerou a possibilidade de se efectuar cirurgia (provavelmente apenas paliativa) após orientação e tratamento pela Oncologia Pneumológica.

A doente mantém, actualmente, a melhoria referida do quadro dermatológico, com excepção da onicólise. Continua medicada com acitretina, 10 mg/dia, e vai iniciar tratamento oncológico específico.

COMENTÁRIO

A acroqueratose paraneoplásica é uma dermatose paraneoplásica genuína, já que todos os casos publicados até à data estão associados a neoplasia maligna^{2,5}. A maioria dos casos tem sido descrita em doentes do sexo masculino, de raça caucasiana e de idade média de 40 anos^{6,7}.

A patogénese da síndrome de Bazex é desconhecida. Alguns autores propõem um mecanismo imunológico baseado na presença de imunoglobulinas (IgG, IgA, IgM) e complemento (C3) na membrana basal da pele sã e da pele afectada⁸⁻¹⁰. Outros autores observaram paralelismo entre a severidade das lesões cutâneas e os níveis séricos do antigénio do carcinoma espinho-celular (SCC), sugerindo também um mecanismo imunológico^{9,11}. A associação da síndrome de Bazex com doenças autoimunes como alopecia areata e vitíligo reforça a hipótese do mecanismo autoimune¹¹. Surge também uma hipótese hormonal, com base na produção de determinados factores hormonais segregados pelas células tumorais que teriam papel

importante nas doenças paraneoplásicas com hiperproliferação cutânea¹². Alguns autores¹² apontam para a produção, por alguns tumores, de factor de crescimento epidérmico, factor de crescimento de transformação alfa e o factor de crescimento tipo insulina como responsáveis pelo estímulo dos queratinócitos humanos. Foi evidenciado que os níveis do factor de crescimento de transformação alfa na urina em doentes com AP diminuíram notavelmente após exérese tumoral, sendo este facto acompanhado por melhoria da dermatose¹³. Outras teorias apoiam a reactividade cruzada entre antigénios do tumor e antigénios presentes na pele¹⁴.

A descrição clínica clássica foi dividida em três estádios nas publicações de Bazex¹⁵ e de Bazex e Griffiths¹⁶. No estádio 1 observam-se vesículas e endurecimento da pele periungueal, hiperqueratose subungueal, distrofia ungueal e eritema e descamação de dedos das mãos e pés, nariz e pavilhões auriculares. No estádio 2, o eritema e descamação atinge palmas, plantas e área centrofacial. Por fim, no estádio 3 o eritema e descamação alcançam os membros superiores e inferiores em toda a sua extensão e o tronco. Actualmente a AP poderia ser definida como uma dermatose psoriasiforme constituída por máculas, pápulas ou placas eritemato-descamativas ou violáceas, sendo estas últimas de limites mal definidos com distribuição simétrica, bilateral e predominantemente acral em mãos, pés, pavilhões auriculares, nariz e ocasionalmente em joelhos e cotovelos. A hiperqueratose palmo-plantar atinge principalmente as áreas de apoio^{7,17}. Em estádios mais avançados, a dermatose pode perder a sua distribuição acral e generalizar-se, sendo normalmente não pruriginosa⁵. O envolvimento ungueal é uma característica constante na maioria dos casos, com eventual hiperqueratose subungueal, estrias longitudinais, pigmentação amarelada e onicólise. Existem publicações que revelam associação da AP com lesões bolhosas⁸, síndrome do túnel cárpico¹⁸, ictiose adquirida paraneoplásica⁴ e síndrome de secreção inapropriada de hormona antidiurética¹⁹. No caso clínico referido observámos evolução clínica semelhante à descrita, com compromisso cutâneo em áreas acrais, seguida de posterior generalização da dermatose e persistência da onicólise.

Quando existe suspeita de AP, a anamnese e o exame físico devem orientar a requisição de exames complementares. De qualquer forma, o estudo básico deve iniciar-se com radiografia do tórax (incidência postero-anterior), exame otorrinolaringológico, hemograma, velocidade de sedimentação, perfil bioquímico, ferro

Caso Clínico

sérico, marcadores tumorais e pesquisa de sangue oculto nas fezes. Com base nos resultados obtidos, poderá requisitar-se TAC cervical, torácico, abdominal ou pélvico. Se os exames forem inconclusivos, podem eventualmente ser requisitadas endoscopias digestivas. Se se mantiver a suspeita clínica, o doente deve ser reavaliado trimestralmente.

O diagnóstico diferencial estabelece-se principalmente com psoríase, eczema refractário ao tratamento e infecções fúngicas superficiais. O exame histopatológico das lesões de AP é inespecífico, mostrando com frequência alterações psoriasiformes, como acantose e hiperqueratose com paraqueratose. Por vezes pode observar-se degenerescência vacuolar da camada basal, queratinócitos disqueratósicos e incontinência pigmentar.

Em geral, deve considerar-se o diagnóstico de AP em casos de dermatose acral com características clínicas e histopatológicas de psoríase, que não respondem à terapêutica. No caso clínico foi estabelecida, como hipótese mais firme, a psoríase de predomínio palmo-plantar, em base às características clínicas iniciais da dermatose. Não se deve confundir esta síndrome de Bazex com a genodermatose do mesmo nome, concretamente síndrome de Bazex-Dupré-Christol, descrita em 1966²⁰ e caracterizada por basiliomas múltiplos, atrofoderma folicular, hipotricose e hipohidrose.

Em mais de 90% dos casos, o tratamento da neoplasia maligna resulta numa melhoria ou desaparecimento das lesões cutâneas⁵. O envolvimento ungueal normalmente persiste, independentemente do sucesso do tratamento do tumor. O reaparecimento das lesões pode estar relacionado com a presença de recidiva tumoral. O tratamento dirigido apenas às lesões cutâneas é geralmente ineficaz, embora estejam descritas terapêuticas com corticosteróides tópicos e sistémicos, retinóides orais, ácido salicílico, análogos da vitamina D tópicos e PUVA, com resultados variados. Destes tratamentos, a PUVAterapia oral dirigida a mãos e pés parece obter os melhores resultados²¹, sem se produzir melhoria do envolvimento ungueal, tal como acontece na psoríase. Esta semelhança na resposta à referida terapêutica reforça ainda mais o paralelismo entre a psoríase e a AP, já evidenciado a nível clínico e histopatológico. Também se publicaram resultados favoráveis mediante o tratamento com UVB juntamente com prednisolona oral¹¹. São raras as descrições na literatura de remissão espontânea das lesões cutâneas sem tratamento da neoplasia maligna^{22,23}. No caso clínico observou-se melhoria da dermatose na terceira semana de tratamento com acitretina, o que junto ao bom estado

geral da doente não tornou necessário complementar o tratamento com PUVAterapia.

A AP precede, em mais de 65% dos casos, em meses ou anos, o diagnóstico do tumor. Ao nível do prognóstico, o reconhecimento desta entidade permite o diagnóstico e tratamento da doença maligna de forma mais precoce, embora habitualmente esta última já se encontra em estágio avançado quando surge a dermatose paraneoplásica.

O interesse do caso clínico descrito radica no facto de se tratar de doente do sexo feminino, uma vez que esta dermatose predomina no sexo masculino. Também se salienta a boa resposta à terapêutica com acitretina, com melhoria do quadro cutâneo mas com persistência do envolvimento ungueal. A evolução clínica, a histopatologia e a presença simultânea de carcinoma pavimento-celular pulmonar enquadram-se nas características mencionadas correspondentes a AP ou síndrome de Bazex. Concluimos estar perante quadro de acroqueratose paraneoplásica (síndrome de Bazex) associado a carcinoma pavimento-celular do pulmão direito no contexto de provável disseminação secundária de carcinoma pavimento-celular do colo do útero.

BIBLIOGRAFIA

1. Bazex A, Salvador R, Dupré A et al.: Syndrome paranéoplasique à type d'hyperkératose des extrémités. Guérison après le traitement de l'épithélioma laryngé. Bull Soc Fr Dermatol Syphiligr 72: 182 (1965).
2. Valdivieso M, Longo I, Suárez R et al.: Acrokeratosis paraneoplastica: Bazex Syndrome. J Eur Acad Dermatol Venereol 19(3): 340-4 (2005).
3. Arregui MA, Ratón JA, Landa N et al.: Bazex's syndrome (acrokeratosis paraneoplastica) - first case report of association with bladder carcinoma. Clin Exp Dermatol 18(5): 445-8 (1993).
4. Lucker GP, Steijlen PM.: Acrokeratosis paraneoplastica (Bazex syndrome) occurring with acquired ichthyosis in Hodgkin's disease. Br J Dermatol 133(2): 322-5 (1995).
5. Chave TA, Bamford WM, Harman KE: Acrokeratosis paraneoplastica associated with recurrent metastatic thymic carcinoma. Clin Exp Dermatol 29(4): 430-2 (2004).
6. Bologna JL: Bazex syndrome: acrokeratosis paraneoplastica. Semin Dermatol 14(2): 84-9 (1995).
7. Estrela F, Pinto GM, Pinto LM, Afonso A: Acrokeratosis paraneoplastica (Bazex syndrome) with oropharyn-

- geal squamous cell carcinoma. *Cutis* 55(4): 233-6 (1995).
8. Mutasim DF, Meiri G: Bazex syndrome mimicking a primary autoimmune bullous disorder. *J Am Acad Dermatol* 40(5 pt 2): 822-5 (1999).
 9. Pecora AL, Landsman L, Imgrund SP et al.: Acrokeratosis paraneoplastica (Bazex' syndrome). Report of a case and review of the literature. *Arch Dermatol* 119(10): 820-6 (1983).
 10. Wareing MJ, Vaughan-Jones SA, McGibbon DH: Acrokeratosis paraneoplastica: Bazex syndrome. *J Laryngol Otol* 110(9): 899-900 (1996).
 11. Hara M, Hunayama M, Aiba S et al.: Acrokeratosis paraneoplastica (Bazex syndrome) associated with primary cutaneous squamous cell carcinoma of the lower leg, vitiligo and alopecia areata. *Br J Dermatol* 133(1): 121-4 (1995).
 12. Bolognia JL, Brewer YP, Cooper DL: Bazex syndrome (acrokeratosis paraneoplastica). An analytic review. *Medicine (Baltimore)* 70(4): 269-80 (1991).
 13. Politi Y, Ophir J, Brenner S: Cutaneous paraneoplastic syndromes. *Acta Derm Venereol* 73(3): 161-70 (1993).
 14. Hsu YS, Lien GS, Lai HH et al.: Acrokeratosis paraneoplastica (Bazex syndrome) with adenocarcinoma of the colon: report of a case and review of the literature. *J Gastroenterol* 35(6): 460-4 (2000).
 15. Bazex A: Paraneoplastische akrokeratose. *Hautarzt* 30(3): 119-23 (1979).
 16. Bazex A, Griffiths A: Acrokeratosis paraneoplastica - a new cutaneous marker of malignancy. *Br J Dermatol* 103(3): 301-6 (1980).
 17. González-Herrada CM, Frías J, Casanova JM et al.: Acroqueratosis paraneoplásica de Bazex. Aportación de un nuevo caso. *Actas Dermosifiliogr* 75: 301-6 (1984).
 18. Poskitt BL, Duffill MB: Acrokeratosis paraneoplastica of Bazex presenting with carpal tunnel syndrome. *Br J Dermatol* 127(5): 544-5 (1992).
 19. Bazex J, El Sayed F, Cadilhac H, et al.: Acrokeratosis paraneoplastica (Bazex syndrome) and inappropriate antidiuretic hormone secretion associated with epidermoid and anaplastic bronchial cancer. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 3(4): 529-34 (1994).
 20. Bazex A, Dupré A, Christol B: Follicular atrophoderma, baso-cellular proliferations and hypotrichosis. *Ann Dermatol Syphiligr (Paris)* 93(3): 241-54 (1966).
 21. Gill D, Fergin P, Kelly J: Bullous lesions in Bazex syndrome and successful treatment with oral psoralen phototherapy. *Australas J Dermatol* 42(4): 278-80 (2001).
 22. Wishner AJ, Lynfield Y: Psoriasiform dermatitis in a cachectic man. Acrokeratosis paraneoplastica (Bazex' syndrome). *Arch Dermatol* 124(12): 1852, 1855 (1988).
 23. Richard M, Giroux JM: Acrokeratosis paraneoplastica (Bazex' syndrome). *J Am Acad Dermatol* 16(1 pt 2): 178-83 (1987).

Bolsas e Prémios Atribuídos

BOLSA CABRAL DE ASCENSÃO (2006)

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

- **João Maia e Silva**
Laboratoire de Photobiologie, INSERM
Paris, 2 a 31 de Outubro de 2006
- **Paulo Manuel Leal Filipe**
Laboratoire de Photobiologie, INSERM
Paris, 8 a 23 de Outubro de 2006
- **M^a Raquel M. G. Marques dos Santos**
Contact Allergy Unit, Dermatology Department, Katholieke Universiteit
Leuven, Bélgica, 8 a 26 de Janeiro de 2007

BOLSA SÁ PENELLA (2006)

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

- **"Ascertaining patch test concentration in cutaneous adverse drug reactions to aminopenicillins and carbamazepine" (Comunicação oral)**
Margarida Gonçalo
Congress of the European Society of Dermatological Research
Paris, 7 a 9 de Setembro de 2006
- **"Nevoid basal cell carcinoma syndrome" (Poster)**
- **"Dermal congenital melanocytic naevi" (Poster)**
Maria Goreti Baião Catorze
15th EADV Congress
Rhodes, Grécia, 4 a 8 de Outubro de 2006
- **"Pruritus in hemodialysis patients" (Poster)**
Ricardo Coelho
15th EADV Congress
Rhodes, Grécia, 4 a 8 de Outubro de 2006

Bolsas e Prémios

- **“Trends in anonymous HIV screening in Lisbon: CAD-Lapa 1998-2005” (Poster)**

Jacinta Azevedo

22th IUSTI European Conference on Sexually Transmitted Infections

Versailles, França, 19 a 21 de Outubro de 2006

- **“Melanoma desmoplásico: dificultades diagnósticas y correlación clínico patológica en 15 pacientes” (Comunicação oral)**

Luís Miguel Soares de Almeida

XXVII Symposium of the International Society of Dermatopathology

Málaga, Espanha, 9 a 11 de Novembro de 2006

Actas das Assembleias Gerais da SPDV

Acta nº 266

Aos seis dias do mês de Maio de dois mil e seis reuniu no Hotel Sheraton no Porto a Assembleia Geral Ordinária da SPDV com a seguinte ordem de trabalhos:

1. Leitura e aprovação da Acta nº 265;
2. Informações;
3. Discussão e votação do relatório de actividades de dois mil e cinco;
4. Discussão e votação do relatório de contas de dois mil e cinco;
5. Discussão e votação do programa de acção e orçamento para dois mil e seis;
6. Revista da Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia;
7. Página na Internet da Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia;
8. Admissão de novos membros;
9. Outros assuntos.

Dando início ao primeiro ponto - **Leitura e aprovação das actas das reuniões anteriores**, a Dr.^a Martinha Henrique procedeu à leitura da acta nº 265, a qual depois de submetida à votação foi aprovada por unanimidade.

Passando ao segundo ponto - **Informações**, o Dr. António Massa referiu a realização de uma reunião do CILAD na Republica Dominicana a realizar em Junho. Informou ainda que por sua iniciativa e com o patrocínio científico da SPDV desloca-se ao nosso país, no próximo mês de Julho o Prof. *Stephen Katz*, do *National Institute of Health*, dos Estados Unidos da América, conhecido cientista sobretudo na área da Imunodermatologia, que se dispõe a proferir uma série de conferências que terão lugar no Porto no próximo mês de Julho.

A Dr.^a Gabriela Marques Pinto referiu ainda neste ponto a realização no dia vinte e três de Setembro em Lisboa do Congresso Internacional sobre Doença de Behçet, com informações mais detalhadas no site do Congresso, incitando à participação dos Dermatologistas portugueses.

Informou ainda que as bolsas atribuídas a jovens Dermatologistas para participação nas Jornadas Dermatológicas de Paris serão de seis para a Europa e a submissão das candidaturas deverá ser efectuada até catorze de Agosto.

Foi instituída a bolsa SERONO para investigação,

tendo sido nomeado investigador por Portugal o Dr. Paulo Filipe. As candidaturas para a bolsa cujo valor será de treze mil euros deverão ser apresentadas até ao dia quinze de Setembro.

Terceiro ponto - **Discussão e votação do relatório de actividades de dois mil e cinco.**

O Dr. Menezes Brandão resumiu as actividades da SPDV no ano de dois mil e cinco:

Realização de três reuniões ordinárias da SPDV em Viseu, Óbidos e Algarve.

Bolsas foram atribuídas oito bolsas Cabral de Ascensão no valor de 22.113,59 euros; vinte e seis bolsas Sá Penella no valor de 26.000 euros e oito bolsas SPDV/EADV para apresentação de trabalhos por Internos da especialidade no Congresso anual da EAVD (Londres).

Prémios - Foi dispendido um total de 3000 euros em prémios reunião de SPDV para os melhores casos clínicos e comunicações (valor individual 600 e 400 euros) e em relação ao prémio Bernardino António Gomes para o melhor artigo e caso clínico publicados em 2004 nos "Trabalhos da Sociedade" foi dispendido um total de 2400 euros (valor de 1600 e 800 euros respectivamente).

- "Trabalhos da Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia":

A Dr.^a Gabriela Marques Pinto referiu que foi mantida a contratação com a responsável pela angariação de publicidade e controle gráfico da revista, mas dado terem surgido problemas relacionados com a reprodução fotográfica e com a distribuição da revista, foi decidido estabelecer contrato com nova empresa gráfica em 2006.

- Durante o ano de 2005, realizaram-se 2 Assembleias Gerais ordinárias, em Viseu a 16 de Abril e em Óbidos a 2 de Julho.

- Manteve-se a assinatura "on-line" de 3 revistas de grande interesse científico: *British Journal of Dermatology*, a acta *Dermato-Venereologica* e *Photodermatology, Photoimmunology e Photomedicine* que podem ser consultados on-line por todos os membros da SPDV.

A revista *Archives of Dermatology* foi subitamente anulada on-line pelo seu editor não tendo sido possível até agora renovar a assinatura.

- Em relação à página da SPDV na Internet foi referido que dada a impossibilidade de se manter actualizada a página, decidiu a Direcção da SPDV contratar uma empresa especializada nesta área de maneira a mantê-la funcional, dinâmica e actualizada, estando neste momento em reestruturação.

- Reconheceu ainda a Direcção a importância da gestão de imagem da SPDV perante outras organizações médicas e perante a Sociedade em geral pelo que tem mantido colaboração com uma empresa desta área, o que tem facilitado a divulgação das actividades da SPDV e também da posição da Direcção da SPDV nalgumas situações. Posto à votação o relatório de actividades de 2005 foi aprovado por unanimidade.

Quarto ponto - Discussão e votação do relatório de contas de dois mil e cinco.

Dado a escassez de tempo, a Dr.ª Cecília Moura resumiu rapidamente o balanço contabilístico referente ao ano de 2005, já sujeito a parecer favorável do conselho fiscal o qual foi aprovado por unanimidade.

Quinto ponto - Discussão e votação do programa de acção para dois mil e seis.

O Dr. Menezes Brandão fez um resumo dos objectivos para o ano de 2006 privilegiando as relações com todos os membros e secções especializadas da SPDV incentivando a respectiva participação nas actividades da Sociedade e prestando todo o apoio, segundo as normas aprovadas.

Considerou importante a revisão do regulamento geral das secções especializadas de acordo com o previsto no art.25 do regulamento da SPDV.

A Direcção tenciona manter em funcionamento e actualizado o "site" da SPDV na Internet, bem como renovar as assinaturas "on-line" das revistas.

Será emitido um cartão de "Membro da SPDV" cuja validade inicial será até ao fim de 2007.

A Direcção irá manter o contrato com a empresa que assegura o secretariado para o ano de 2006 e irá renovar o contrato com o contabilista que actualmente assegura toda a contabilidade.

Ir-se-ão realizar no presente ano duas reuniões científicas, uma das quais será o presente Congresso Nacional 9º e outra ordinária em Novembro em Lisboa.

Outro dos objectivos para 2006 será reforçar a cooperação com outras Sociedades Científicas nacionais e estrangeiras, bem como manter a cooperação com o Colégio da Especialidade de Dermatovenerologia, e a colaboração com a indústria farmacêutica em diversos domínios.

Tentar-se-á também melhorar o impacto externo da Especialidade e da Sociedade, mantendo um plano de colaboração regular com a empresa de comunicação.

Em relação ao orçamento para 2006 e após o balanço feito entre todas as fontes de receita e as despesas efectuadas a Sociedade dispõe de 67.920 euros.

Sexto ponto - Revista da Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia.

A Dr.ª Gabriela referiu dever manter a publicação de quatro números para o ano, com o novo formato e aspecto já em vigor, e manter também a publicação em forma de suplemento dos boletins publicados por algumas das secções subespecializadas.

Como editora da revista vai manter-se a própria, que uma vez mais apelou à contribuição de todos os membros para que se mantenha a qualidade científica desta publicação.

Referiu ainda que a revista se encontra em processo de indexação no *Medline*.

Sétimo ponto - Página na Internet da SPDV.

Como foi já referido no terceiro ponto, a Direcção da SPDV decidiu contratar uma empresa especializada (*Trace soluções informáticas e Internet, Lda.*), estando neste momento a ser acordado com a MSD, actual gestora do site, qual a parceria a estabelecer no futuro no sentido de manter funcional e dinâmica a referida página.

Oitavo ponto - Admissão de novos membros.

A Direcção da Sociedade propôs como sócios correspondentes:

O Prof. Martin Black - Department of Dermatopathology e Dermatological immunopathology, St.John's Institute of Dermatology - Reino Unido.

Christoph Löeser - Skin Hospital, Ludwigs Bafen - Alemanha.

Isaac Zilinsky - Mohs Micrographic Unit, the Sheba Medical Center, Israel, que foram aprovados por unanimidade.

Foi ainda proposta como sócia correspondente a Dr.ª Gilda Graça Mendes Luciano, Interna de Dermatologia do Hospital de Maputo, Moçambique, a estagiar no Centro de Dermatologia Médico-Cirúrgica de Lisboa.

Tiago Castro Esteves do Hospital Central do Funchal proposto pela Drs. Anabela Faria e Jorge Marote.

Sara Isabel Alcântara Lestre do Hospital do Desterro tendo como proponente as Dr.ªs Maria de Lurdes Lobo e Ana Barata Feio.

Inês Brandão Leite do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia, proposta pelos Drs. Armando Batista e Paulo Varela.

Ana Isabel Duarte Moreira do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia proposta pelos Drs. Armando Batista e Eduarda Osório.

Ana Cristina Brandão Nogueira do Hospital de S. João proposta pelas Dras. Cármen Lisboa e Filomena Azevedo.

Filipa Manuel Ferreira Martins Ventura do Hospital de S. Marcos, Braga proposta pelos Drs. Sousa Basto e Maria da Luz Duarte.

Joana Clara Gomes Rocha do Hospital de S. Marcos, Braga proposta pelos Drs. Celeste Brito e Sousa Basto.

Paulo Filipe de Moraes Cardoso do Hospital de S. João proposto pelas Dras. Filomena Azevedo e Teresa Baudrier.

Nono ponto - **Outros assuntos.**

Vai decorrer o terceiro curso de terapêutica fotodinâmica, organizado pela Universidade do Minho em colaboração com o Serviço de Dermatologia do Hospital de S. Marcos, Braga.

O Dr. João Abel Amaro informou que o *Euromelanoma day* vai decorrer este ano no dia 8 de Junho e que os Serviços vão ser contactados para mais pormenores.

O Dr. Pinto Soares informou que o Serviço de Dermatologia do Hospital do Desterro vai ser transferido para o Hospital dos Capuchos possivelmente em Junho.

O Dr. Picoto referiu também que a nova direcção de Associação Portuguesa de Cancro cutâneo já tomou posse e vai realizar entre 13 e 14 de Abril de 2007 o segundo Congresso de Cancro Cutâneo.

Terminada a ordem de trabalhos e não havendo outros assuntos a tratar deu-se por encerrada a assembleia.

Maria João Filipe da Silva

Martinha Maria Rita da Silva Henrique

Acta nº 267

Aos 25 de Novembro de 2006, pelas 9 horas, realizou-se no Hotel Sana Malhoa, em Lisboa, a Assembleia Geral Extraordinária, com a seguinte Ordem de Trabalhos:

1. Discutir e deliberar sobre a alteração ao Artigo 2º dos Estatutos da Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia, alterando-se localização da sede e competência para a sua alteração, adoptando-se a seguinte redacção: "A sua sede é em Lisboa, na Avenida 5 de Outubro, nº 53, 2º, podendo ser deslocada para outro local por deliberação da Assembleia Geral";

2. Discutir e deliberar sobre alteração ao Artigo 32º dos Estatutos da Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia, no sentido de a Assembleia Geral que proceda à alteração dos Estatutos na parte relativa à sede social não tenha de ser expressamente convocada para o efeito, adoptando-se a seguinte redacção:

"Os presentes estatutos entrarão em vigor após a sua publicação em Diário da República e só poderão ser alterados em Assembleia Geral Extraordinária convo-

cada expressamente para o efeito, salvo quanto à localização da sede, caso em que a alteração pode ser deliberada em qualquer Assembleia Geral".

A Assembleia colocou à discussão se este proposta deveria ser aceite para discussão e aprovação e foram colocados à votação o primeiro e segundo pontos separadamente.

Em relação ao primeiro ponto houve três votos contra a aceitação da proposta, uma abstenção e trinta e cinco a favor, tendo sido aprovada por maioria. Em seguida foi votado o primeiro ponto da ordem de trabalhos, com cinco votos contra, uma abstenção e trinta e três a favor, com aprovação por maioria.

Em relação ao segundo ponto a aceitação da proposta foi aprovada por unanimidade; o ponto dois da ordem de trabalhos, foi aprovado com um voto contra, duas abstenções e trinta e seis a favor.

Não havendo outros assuntos a tratar deu-se por encerrada a Assembleia.

Martinha Maria Rita da Silva Henrique

Acta nº 268

Aos 25 de Novembro de 2006 realizou-se pelas 9h30, no Hotel Sana Malhoa em Lisboa, a Assembleia Geral Extraordinária da SPDV, tendo como ponto único da ordem de trabalhos:

Ponto único: Eleição dos Corpos Gerentes da SPDV para o biénio 2007-2008.

Submeteu-se à votação apenas uma lista constituída por:

Mesa da Assembleia Geral:

Presidente: António Leopoldo de Albergaria Pinto Soares

Secretária: Esmeralda Maria Seco do Vale

Secretária: Pedro Nuno Guerreiro de Sousa Viegas

Direcção:

Presidente: Manuel António de Azevedo Marques Gomes

Vice-Presidente: Carlos Manuel Soares de Rezende e Sousa

Secretária Geral: Maria Margarida Martins Gonçalo

Tesoureiro: Maria Raquel Mendes Pereira Vieira Macedo

Vogal: Sofia Beatriz Loureiro Marques Vasconcelos Magina

Conselho Fiscal:

Presidente: João Abel Amaro

Vogal: Glória Maria Cardoso da Cunha Velho
Vogal: Bárbara Cristina Guerreiro Fernandes

Realizada a votação e a contagem: 142 votos.

Esta lista foi aprovada e proclamada eleita com 122 votos a favor, 17 votos em branco e 3 votos nulos.

Mais, ficou aprovado que o movimento das contas da SPDV passará a ser feito por 3 elementos da Direcção: Presidente - Manuel António de Azevedo Marques Gomes; Secretário Geral - Maria Margarida Martins

Gonçalo; Tesoureiro - Maria Raquel Mendes Pereira Vieira Macedo.

A Acta da Assembleia Geral Eleitoral foi lida e aprovada por unanimidade.

Não havendo outros assuntos a tratar, deu-se por encerrada a Assembleia.

Martinha Maria Rita da Silva Henrique

Lista de Nomes e Moradas dos Membros da SPDV

Adozinda Maria Teixeira Orfão
Rua de Pereiró, nº 213
4460-083 Guifões

Alberto Joaquim Vieira Mota
Praceta João Augusto Ribeiro, nº 20, Hab C-7
4100-286 Porto

Alexandra Maria Santa Marta Janeiro Vitória
Estrada da Arruda, Lote IMA, 1º
2615-042 Alverca do Ribatejo

Alexandre Miguel Bruno Lopes João
R. Piteira Santos, nº 46
2815-752 Sobreda

Alfredo Jorge de Castro Girão Osório

Alvaro Manuel da Cunha Machado
Avenida Elísio de Moura, 367 - 7ªA
3030 Coimbra

Amélia Conceição da Cunha
Av. Salvador Allende nº 1155 R/C Esq.
Maputo Moçambique

Américo Manuel Costa Figueiredo
Rua. Infanta D. Maria, Lote 38 - B - 3º Esq
3030-330 Coimbra

Ana Afonso
Rua Cidade Cabinda, 30 - 6.º Dto
1800 - 080 Lisboa

Ana Catarina Correia Reis Vilarinho
Rua Cândido Oliveira, 134, 8º Dtº
4715-012 Braga

Ana Cristina Brandão Nogueira
Travessa Labriosque, 3
4705 - 629 Sequeira-Braga

Ana da Conceição Rodrigues Guerra Rodrigo
Rua João Infante, Lote 3 - 7ªA
2750-384 Cascais

Ana Daniela Casimiro Cunha
Rua Bernardo Costa, 90 - 3.º Esq
2775 - 809 Carcavelos

Ana Filipa Duarte da Silva
Travessa de Pereira, nº 131,
4765-051 Bairro

Ana Isabel Duarte Moreira
Rua Altino Coelho, 500 - 2.º Esq
4470 - 233 Vermoim - Maia

Ana Isabel Pina Clemente Fidalgo
Rua Prof. João Barreira, 2 - 6A
1600 - 636 Lisboa

Ana Margarida Gavião Nogueira Cabral Pinto
Av. Roma, 61, 6º Esq.
1700-342 Lisboa

Ana Margarida Milheiro Martins de Barros
Rua Camões, Nº 527, Hab. 1-2
4000-147 Porto

Ana Margarida Robalo Cordeiro
Rua Feliciano Castilho, Lote 5 - 6ªA
3030-325 Coimbra

Ana Maria Barata Feio Pereira Terrahe
Av. da República, 26 - 1º Esq.
2700-710 Amadora

Ana Maria de Lemos Dinis Urbanização
Quinta das Palmeiras, P. 5 , R/C A
8500-775 Portimão

Ana Maria Macedo Ferreira
Rua António Patricio, nº 14, 1º Esq.
1700-049 Lisboa

Ana Maria Moreno
Rua Edmundo Bettencourt nº 25 - 3º Dto.
3000-606 Coimbra

Ana Maria Nunes Simões de Vasconcelos
Rua Jorge Castilho, 2 - 3º Dtº
1900-272 Lisboa

Ana Maria Quental Coutinho M. Vasconcelos
Rua Dr. Jacinto Soares de Albergaria, 33
9500 Ponta Delgada - São Miguel - Açores

Ana Maria Severino Rodrigues
Largo Padre Américo nº 10, 4ªA - Massamá
2745-712 Queluz

Ana Paula de Moura Marinho da Cunha
Avenida Fernão de Magalhães, 1041 - 5,4
4350-168 Porto

Ana Paula do Amaral Alves Franco
Rua Camilo Castelo Branco, 23 - 1º
2675 - 314 Odivelas

Ana Paula Ferreira Alves Pereira
Largo de São Sebastião da Pedreira, nº 9-4º C
1050 Lisboa

Ana Paula M. Dias

Ana Paula Marques Pereira da Silva Vieira de Jesus
Largo S. João da Ponte, nº 63 - 2º Esq
4715-049 Braga

Ana Paula Quirino Cabrita dos Santos Costa Tovim Monteiro
Rua Prof. Rui Fernandes Martins, Lote C - Tavadre
Apartado 1007 / 3081-501 Figueira da Foz

Anabela Maria de Olim Perestrelo Fernandes Faria
Caminho dos Saltos, 90
1050-211 Funchal

Anabela Pereira dos Santos Martins de Almeida
Rua dos Escritores, 7 - 6º C
2685 Portela

Andréa da Rocha Gomes Martins
R. Manuel Ferreira, nº 16, Cave A, Alto de Sta. Catarina
2795-228 Linda-a Velha

Angela Maria Rodrigues Piedade
Avenida Infante Santo, 50 - 9º Dto
1350 Lisboa

Ângelo Acílio M. da Silva Azenha
Quinta do Arco, Lote 1 - Tenões
4710 Braga

Ângelo de Lima Bastos
Rua do Município, Lote B 2 - 3º Dto
2400-138 Leiria

António Augusto Guerra Massa
Rua Martim Moniz, 1004
4100-331 Porto

António Campos Felino de Almeida
Rua Dr. Pedro Homem de Mello, 409 - 3º Esq
4150-600 Porto

Lista de Nomes e Moradas dos Membros da SPDV

António Fernando Ribas Guimarães dos Santos
Rua Cidade de N'Dola, 58
4150 Porto

António Gabriel Menezes Almeida Pereira dos Santos
Praça das Águas Livres, 8 - 8ºD, Dto
1250-001 Lisboa

António Gomes da Cunha Ferrete
Largo Gandra - Padim da Graça
4710 Braga

António Honório de Campos
Rua Padre Manuel da Nóbrega, 247-3º Esq.
3000-254 Coimbra

António Jorge Coelho de Abreu e Vasconcelos
Urbanização do Loreto, Lote 20 - 4ºC
3020 - 256 Coimbra

António José da Silva Picoto
Rua General Carmona, 17
2765-207 Estoril

António José Xavier da Cunha
Avenida Bombeiros Voluntários, 42 - 2ºFt.
1495- 020 Algés

António Leopoldo de Albergaria Pinto Soares
Avenida do Restelo, 52
1400-004 Lisboa

António Luis Ferreira dos Santos
R. da Cruz 1691 - Argeiras
4415 -118 Lavra

António Manuel Pessoa da Costa
Av. Gen. Humberto Delgado, nº 30, 6º Esq
2560-272 Torres Vedras

António Miguel Peres Correia
Rua Fernando Namora, 36 - 10º F
1600-453 Lisboa

António Sérgio Ferreira Cabrita
Rua Conselheiro José Silvestre Ribeiro, 16 - 4ºDto
1600-432 Lisboa

António Vasco Beltrão Poiães Baptista
Rua da Cumeada, 6-2ºA
3000-397 Coimbra

Armando Augusto de Sousa Costa
Cerro do Galo, Lote 4, Apartado 3521
8135-906 Almancil

Armando Jorge de Mariz Rozeira
Rua Gonçalo Cristovão, 236 - 7º Sala 2
4000-265 Porto

Armando Manuel Simões Baptista
Rua Santos Pousada, 351 - 3º
4000 Porto

Armindo Pinto
Avenida Miguel Bombarda, 59 - 1º
1050 Lisboa

Arnaldo Monteiro de Matos Valente
Rua da Carapalha, 2 - 8ºEsq
6000-164 Castelo Branco

Artur José Queirós de Sousa Basto
Rua Cândido Oliveira, 130 - 1ºC
4715 - 012 Braga

Augusto C. Magalhães Sant'Ana
Rua do Cidral, 10
3000 Coimbra

Augusto Daladier Salvador
Avenida Humberto Delgado, 149 - 2ºD
2700 Amadora

Augusto Jorge Mayer-da-Silva
Rua Gregório Lopes, Lote 1525 - 4º
1400-195 Lisboa

Augusto Manuel Barrera Navas da Fonseca
Rua Diogo Couto, 7 - 5ºC
2795 Linda-a-Velha

Aureliano Baptista da Fonseca
Avenida da Boavista, 2020/54
4100-117 Porto

Bárbara Cristina Guerreiro Fernandes
Urbanização Quinta da Romeira, Lote 9, 1º Esq.
3030 -116 Coimbra

Bárbara Patrícia Sousa Pereira Guimarães Rosa
Travessa do Pilar, Lote 1 - 5º Esq.
9000-150 Funchal

Cândida Margarida Branco Martins Fernandes
Rua D. Luis de Noronha, 7- 3ºDto.
1050-071 Lisboa

Carla Sofia dos Santos Rodrigues Antione Sereno
R. Prof. Sousa Da Câmara, nº 187 - 1º E
1070-216 Lisboa

Carlos Alberto Alves Correia
Rua Francisco de Holanda, 38
7000 Évora

Carlos Alberto Amaro dos Santos
Avenida Mouzinho de Albuquerque, 120 - 2º
4490-409 Póvoa de Varzim

Carlos Alberto Camacho Lobo
Rua Aires Ornelas, 286 - 2ºD
4000-022 Porto

Carlos Fernando Gomes Cruz Pereira
Av. José Malhoa, nº2 - Apto 1306
1070 - 325 Lisboa

Carlos Gonçalves Amaral
Rua Almeida e Sousa, 10 -4ºD
1250-065 Lisboa

Carlos José da Silva Marques
R. Comend. António Feliciano Leão, Lt.23 -
Qt. Carreira Longa - Vila lva
5000 Vila Real

Carlos Manuel Lima Monteiro
Rua das Barreiras, Lote 8 - Póvoa do Mileu
6300-504 Guarda

Carlos Manuel Soares de Resende Sousa
R. José Maria Pedrote, 23 - 7º 24A
4200-351 Porto

Carlos Miguel Ruiz Garcia
R. Prof. Simões Raposo, nº 20 - 7º Dto.
1600-662 Lumiar/Lisboa

Carmen Maria Lisboa Silva
Rua Dr. Gabriel Cardoso de Miranda, nº 99 - Couto
4780-194 Santo Tirso

Lista de Nomes e Moradas dos Membros da SPDV

Carolina Gouveia
R. João Freitas Branco, nº15, 6º D
1500 - 714 Lisboa

Cecilia Silva Nunes de Moura Dionísio
Rua Prof. Reinaldo dos Santos, Nº 30, 6º Dto.
1500-506 Lisboa

Cesár António Andrade Gaspar Lourenço Martins
Horta das Águas Férreas E.N.3
2000-630 Santarém

Clárisse Maria Dias A. Rebelo
Largo Dr. Francisco Sá Carneiro, 30 - 5 Esq.
8000-151 Faro

Cláudia Margarida do Nascimento Marques Pereira
Trav. Das Condominhas, nº 114, 4º Esq.
4150-225 Porto

Constança Maria Veiga Furtado
Praceta Juiz Carlos Lopes Quadros, 2 - 3º Dto.
2775-695 Rebelva- Carcavelos

Cristiana Maria Gama Lima de Macedo
Rua Custódia Vilas Boas, 4 - 3 Esqª
4700 - 374 Braga

Cristiana Maria Palmela Pereira
Rua das Hortensias, lote 277-A Boa Água 3
2975-186 Quinta do Conde

Cristina Isabel Correia dos Santos Amaro Sordo
Av. Acácias, nº 160, 4º A
2775-342 Parede

Cristina Isabel Martínez Silva Núnico
Alameda do Alto da Barra, 1 - 1º Dto
2780-180 Oeiras

Cristina Maria Félix Claro Amoedo
Rua Carlos Mardel, 98 -3ºD
1900-125 Lisboa

Diaquino Pinto da Silva
Rua das Condominhas, 475
4150-223 Porto

Dilma Lopes Gonçalves Ribeiro Gomes Nicolau
Rua Damião de Gois, 470 - 7º Dto
4050-224 Porto

Edite Márcia dos Santos Ferreira
Trav. Aldeia Nova, nº 57
4475-006 Barca. Maia

Eduardo Paulo Sotto Mayor Ricou
Rua João Infante, Lote 5 - 4ºB
2750-384 Cascais

Elias José de Sousa da Silveira Ribeiro
Rua da Pereira, 11A
9700 Angra do Heroísmo

Elisabete dos Santos Moreira
Rua Senhora das Dores, 271
4510-138 Jovin - Gondomar

Elvira Augusta Felgueira Leonardo Fernandes Bártolo
Praça Infante D. Henrique, 3 - 6º Esq - Urb. do Infantado
2670-390 Loures

Elvira Fernanda Rodrigues da Silva
Avenida 24 de Junho, 249 - 3º Esq
4500-203 Espinho

Emília Prieto Alvarez Simões
Rua Silva Carvalho, 77 - 1º Esq.
1250 Lisboa

Erik Pinto Orlandi
Rua Lavras, 350 - Passos - Minas Gerais
37.902-314 Passos - Minas Gerais-Brasil

Esmeralda Ana Maria J. Dimas David
Angola

Esmeralda Maria Seco do Vale
Praçeta do Poder Local, nº 8 - 6º Esq
1675-155 Pontinha

Evelina Brigida Nolan Ruas
Quinta da Romeira, Lote 3 - 5º Esq.
3030-116 Coimbra

Fan Ka I
Rua de Roma - Jardim Hang Kei - Bloco 2, 16º andar G
MACAU

Fátima da Conceição Cunha Fernandes Ribeiro da Cruz
Rua 1º Cabo José Martins Silvestre, 20 - 2º Esq
1800-310 Lisboa

Felicidade Morais Trindade
Av. Do Mar, nº 180
2815-105 Aroeira

Fernanda Maria de Jesus Botelho de Araújo Millan
Rua Prof. Mário Albuquerque, nº 1 - 8º C
1600-812 Lisboa

Fernanda Maria Guerra Cabral Neves
R. Amigos de Huambo, 22 - 1º Esq.
2500-126 Caldas da Rainha

Fernando Bagulho Guerra
Av. Guerra Junqueiro, 5, 3º Esq.
1000-166 Lisboa

Fernando Canellas da Silva
Rua Passos Manuel, 94 - 5ºD
1150-260 Lisboa

Fernando José dos Santos
Paredes

Fernando Manuel D. Assis Pacheco
Rua Prof. Santos Lucas, Lote 1657 - 3º Esq
1500 Lisboa

Fernando Manuel Guerra Rodrigo
Rua João Infante, Lote 3 - 7º A
2750-384 Cascais

Fernando Nunes
Avenida Estados Unidos América, 71 - 7º Esq
1700 Lisboa

Filipa Manuel Ferreira Martins Ventura
Av. Sousa Cruz, 101 - 4.º Dto
4780 - 365 Santo Tirso

Filipa Rosa Gomes da Rocha Páris
Av. Gen. Norton Matos, 59, 8º Dto
1495-148 Miraflores Algés

Filomena da Luz Martins Pereira Pinto Exposto
Rua da Eira - Qta das Glicínias, Aldeia Galega
2705 - 416 S. João das Lampas

Filomena Maria Moreira Azevedo
Rua da Boavista, nº 357 - 5º - Hab. 2
4050-107 Porto

Lista de Nomes e Moradas dos Membros da SPDV

Francisco José Adão da Fonseca
Rua Lopo Soares de Albergaria, 115
4100 Porto

Francisco José Braga da Cruz
Largo Ramada Alta, 97 - 3º
4050 Porto

Francisco Manuel C. Menezes Brandão
Av. Infante Santo, 21 - 11º
1350-177 Lisboa

Francisco Manuel L. Prates Nunes
Avenida Bombeiros Voluntários, 17 - 6ºDto
1675 Pontinha

Francisco Manuel Ribeiro Miranda
Alameda Mahatma Gandhi, 18 - 3ºEsq
1600-502 Lisboa

Francisco Maria Silva Mota
Rua Manuel Ramos, 41 - 2º Hab. 3
4435-729 Rio Tinto

Gilberto João Silva Jr.

Gilda da Graça Mendes Luciano
Av. Tomás Nduda, 1470 - 7.º A - Flat 14
Maputo - Moçambique

Glória Maria Cardoso da Cunha Velho
Praceta das Camélias, 38 - 3ºCentro Frt
4430 Vila Nova de Gaia

Guilherme José de Fonseca Peixoto
Rua Cidade de Nampula, Lote 148 - 1ºD
1800 Lisboa

Guilherme José Neves Rocha de Macedo
Avenida Padre Manuel da Nóbrega, nº 9 - 1ºD
1000-223 Lisboa

Helena Maria de Sequeira Dinis Esteves Melo
Rua dos Antigos Estudantes de Castelo Branco, 1
6000-080 Castelo Branco

Helena Oliveira Feurly Caldas
Rua Conde de Sabugosa, 27 - 4º Esq.
1700-115 Lisboa

Henrique Gonçalves Oliveira
Travessa de Gil Vicente, nº 27 - Cimo de Fala
3040-086 Coimbra

Henriqueta Maria Miranda A. Cunha (Pinto Ferreira)
Rua Rodrigo Albuquerque e Melo, 14 - 6.º B
2795 Linda-a-Velha

Hortênsia Silveria Perpétuo Sequeira
Calçada da Picheleira, 102 - 1ºD letra D
1900 Lisboa

Hugo David
Instituto Pasteur - Paris

Hugo Miguel Schönenberger Robles de Oliveira
Rua Eugénio de Castro, 1
3000-163 Coimbra

Idila Maria Goulart Lemos da Silva Sousa
Rua Dr. Nunes Simões, Lote 60 - 61
5000 Vila Real

Inês Brandão Leite
Av. Dr. Antunes Guimarães, 658
4100 - 075 Porto

Inês Machado Moreira Lobo
Rua Fernando Pessoa, nº 58, Seroa
4595-482 Paços de Ferreira

Isabel C. Albuquerque E. Franca
Praceta Alves Redol, Nº10 - R/c Esq
2795 -448 Carnaxide

Isabel Cristina Bouça de Medeiros Freitas
R. Manuel Costa e Silva, nº 7 - 3ºA
1750-335 Lisboa

Isabel Maria Fonseca Mendes Correia da Fonseca
Rua Campolide, 351- Ed. III, 3º F
1070-034 Lisboa

Isabel Maria Neto de Lima de Castro Tavares
Praça Vitorino Nemésio, 138
4405 Vilar do Pariso - Valadares

Isabel Maria Taveira de Amorim
Rua António Cardoso, 523 - Hab. 22
4150 - 083 Porto

Isabel Oliveira Pereira da Costa
Rua Augusto de Matos, Lote 5 - 3ºEsq
3040 Coimbra

Iván Clerins Millan

Jacinta Maria Torres da Silva Azevedo
Avenida João Branco Nuncio, 12 - R/c D
2660-273 Sto. António Cavaleiros

Joana Clara Gomes Rocha
Av. Dr. Profírio da Silva, 132
4715 - 044 Braga

Joana Miguel Ramos Dias Coelho
Largo Rafael Bordalo Pinheiro, nº 29, 5º Dtº
1200-369 Lisboa

Joaninha Rosa
Anatomia Patológica IPO Lisboa
1099 - 023 Lisboa

João Abel Amaro
Rua António Lopes Ribeiro, Lote 117 - B, B-3 - 6º C
1750-336 Lisboa

João Abel Fernandes
Rua João de Deus, 18
9050-027 Funchal

João António Augusto Ferreira
Est. Arneiro, lote 9 - 3º Esq.
2775 Sassoeiros - Parede

João Borges da Costa
Rua Helena Vaz Silva, Lote 7.1, Bloco 2-8ºC - Alta do Lumiar
1750 Lisboa

João Carlos de Matos Goes Pignatelli
Alameda dos Oceanos, Lte 4.42.01B - 1º E
1990-353 MOSCAVIDE

João Carlos Fernandes Rodrigues
Rua Cardeal Mercier, 2, 3º Esq.
1600-027 Lisboa

João Carlos Teles de Sousa
Rua Arnaldo Ferreira Lote 4 - Bloco 6 - 8º C
1750-411 Lisboa

João Duarte Gouveia de Freitas
Praceta São Sebastião, 59 - 2ºEsq
3000-299 Coimbra

Lista de Nomes e Moradas dos Membros da SPDV

João Emanuel Tiago Nunes Sequeira
Rua Brigadeiro Correia Cardoso, 31 - 1º Esq A
3000 Coimbra

João Manuel Pires Aranha
Rua Chã de D. Bento, Lote 7
2140 CHAMUSCA

João Maria Larguito Claro
R. Santo António, 87 - 3º Esqº
8000-284 Faro

João Nuno Maia Rodrigues da Silva
Urb. Areeira, Lote 45
2050 Azambuja

João Pedro Graça de Freitas
Quinta dos Lombos, Lt.4 - 1º Esq.
2775 Carcavelos

Joaquim Carlos Alves Cabrita
Casa da Amendoeira - Bordeira
8005-423 St.ª Bárbara de Nexe - Faro

Joaquim Fernando dos Santos Amado
Rua Joaquim Silva Torres, 267
4470 Vermoim - Maia

Joaquim Santos Rocha
Rua Delfim Maia, 405 , Apt. 1200
4200-256 Porto

Jorge Alberto dos Santos Cardoso
Rua Alice Ogando, 8
2780-001 Oeiras

Jorge Luís Furtado de Mendonça Olim Marote
Ladeira do Moinho nº 4 - São Martinho
9000-140 Funchal

Jorge Luis Navarro Dominguez
Rua de Camões 53
4810 Guimarães

Jorge Manuel de Sousa Pinto
Rua Ladislau Patrício, nº 8 - 12º D
1600 Lisboa

Jorge Manuel Torgal Dias Garcia
Estrada do Lumiar, 13 - Bloco 8 - 2º Dto
1600 Lisboa

José Alberto Machado Soares
Rua Dionísio Saraiva, 7B - 2
2080 - 104 Almeirim

José António Henriques Matildes
Alameda Alto da Barra, 34 - 2º Dto. Rect.
2780-179 Oeiras

José António Trindade Constante
Rua 1º de Maio, 9B - Serra da Boa Viagem
3080-348 Figueira da Foz

José Augusto Correia Mendes de Matos
Rua Eng.º Lino Rodrigues, 14 - 3º F Dto
3500 Viseu

José Carlos d'Almeida Gonçalves
Rua Almeida Garret, 21
2000-773 Vale de Santarém

José Carlos de Castro da Silva Couto
Rua das Vilhenas, 7
4900 Areosa - Viana do Castelo

José Carlos Domingues de Jesus
Rua do Vero , 44
Paço-Esgueira - 3800 Aveiro

José Carlos Faria Fernandes
Rua Luis Barroso, n.º 112 - 1.º A
4760 - 153 Vila Nova de Famalicão

José Carlos Pereira da Silva Cardoso
Rua S. Francisco Assis, 14 - 2.º C - Cova de Iria
2495 - 432 Fátima

José Crespo
Avenida Combatentes da Grande Guerra, 264
4900 Viana do Castelo

José Luís Brito Cirne de Castro
Rua Mariano Pina, 13 - 3º D
1500-442 Lisboa

José Manuel Azevedo Campos Lopes
Rua Padre António Andrade, 31
1400-262 Lisboa

José Manuel Batista Rodrigues
Rua S. Joao 22 - Repezes
3500 - Viseu

José Manuel Bívar Weinholtz
Avenida António Augusto Aguiar, 9 - 5º D
1050 Lisboa

José Manuel Curado Prates
Avenida Guerra Junqueiro, 18 - 1º Dto
1000-167 Lisboa

José Manuel da Costa Mesquita Guimarães
Rua Gondarém, 691
4150-378 Porto

José Manuel Gonçalves Bastos
Rua Padre Pombo, 125
4590 Paços de Ferreira

José Manuel Madureira de Sousa
Rua Castro Alves, 3 - 4º Dtº
2780-217 Oeiras

José Manuel Pereira da Silva Labareda
Rua Prof. Prado Coelho, nº 13 - 1º Dto - Alto Faia
1600-651 Lisboa

José Maria de Lima Duque
Av. Almirante Reis, 162 - 1º
1000-053 Lisboa

José Mendes Gil
Urb. Encosta do Castelo, Lote 6
6000-776 Castelo Branco

José Pedro Gaspar dos Reis
Urb. Quinta da Romeira, Lote 9 - 1º Esq.
3030-116 Coimbra

Joselda Maria Viegas Pires
Rua General Leman, 5 - 2º Dto
1600 Lisboa

Juan Ocaña Wilhelmi
Estrada de Arruda. Lote IMA, 1º
2615-042 Alverca do Ribatejo

Judite Gonçalves Quirin
Praça dos Descobrimentos, nº 31 - 3º Dto. - Alto das Vinhas Grandes
2870-091 Montijo

Lista de Nomes e Moradas dos Membros da SPDV

Judite Lopes Pereira
Rua Cesário Verde, 31, 1º
1170-090 Lisboa

Júlia Duarte Cabrita
Rua Virgínia Vitorino, 10 - 9º Dto
1600 Lisboa

Juliana Filipa Ferreira Batista
R. Prof. Reinaldo dos Santos, nº 52 - 9º Esq.
1500 Lisboa

Laurentina Maria da Silva Marques Lopes
Rua General Humberto Delgado, 181-A - 4º Esq.
4450-701 Leça da Palmeira

Leonor Alda Vaz Silva Girão
Rua Castro Soromenho, nº 8 - r/c Esq.
2795-055 Linda-a-Velha

Lucília Gonçalves
Rua Aquilino Ribeiro, 34 - 9.ª A
2790 - 027 Carnaxide

Luis António Monteiro Rodrigues
Rua Amélia Rey Colaço, 14-2º Dto.
2685-184 Portela LRS

Luís Filipe Gonçalves Garcia e Silva
Casa de Madeira - Casal da Serra - Sobreiro
2640-422 Mafra

Luís Manuel Camacho de Freitas
Rua Levada do Cavalo, 21 K5, B2-3P
9000 -174 Funchal

Luís Miguel dos Santos Reis Soares de Almeida
Rua Jorge Castilho 2 - 3º Dto.
1900-272 Lisboa

Luis Miguel Fernandes Taveira
Rua da Angra, 363 - 1º
4150-028 Porto

Luis Miguel Noronha de Resende Horta
Av. Fernão Magalhães, 1326, 5º Andar
4300 Porto

Luis Vitaller Gil
Rua Alves Redolf, nº 1, 5º Esq
1000-029 Lisboa

Luíz Filipe Nunes de Oliveira Leite
Calçada da Ajuda, 82 - 1º
1300-015 Lisboa

Luiz Frederico de Brito e Cunha de Bastos Viegas
Rua D. António Meireles, 16 - 6º Esq
4250-054 Porto

Mª. Alexandra Madureira O. Botelho Fernandes Feijóo
R. Alberto Villaverde Cabral nº 1 - 3º Dto.
1400-189 Lisboa

Mª. Fernanda Coelho Guedes Bahia
Rua Agra do Amial, 129 4º Dtº
4200-022 Porto

Manuel Alberto Santos Silva Lisboa
Praceta 25 de Abril, 109 - 2º D
4430 - 257 Vila Nova de Gaia

Manuel António A. Marques Gomes
Rua dos Lusíadas, 64 - 1º D
1300 Lisboa

Manuel António de Carvalho Martins
Rua de Campolide, 24 - 8º Dto
1070 Lisboa

Manuel Dias
Anatomia Patológica Maternidade Júlio Dinis
4100 Porto

Manuel Fidalgo Pereira
Rua Adriano Correia de Oliveira, 118
2830-232 Quinta da Lomba - Barreiro

Manuel José Campos Magalhães
Rua dos Pinheiros, Lote 3 - Bloco B - 2º Dto.
Costa da Guia 2750 - 606 Cascais

Manuel José de Matos Almeida
Rua Artilharia 1, nº 103, 4º
1070-012 Lisboa

Manuel Luís Pinto de Mesquita Castro Ribeiro
Rua de S. Dinis, 699 - 1º
4250-438 Porto

Manuel Marques Pinto Calixto
Rua das Silveiras, nº 32 - Sassoeiros
2775-632 Carcavelos

Manuel Pedro Gama dos Santos Cachão
Rua Prof. Reinaldo dos Santos, 4 - 8º D
1500-504 Lisboa

Manuel Sacramento Marques
Rua Luis Oliveira Guimaráes, nº 3 - 3º Esq.
1750-172 Lisboa

Manuel Sereijo Silva
Rua Alexandre Conceição, 44
3830-109 Ilhavo

Manuel Virgílio Gonçalves Guerreiro Murta
Avenida António Rodrigues Manito, 72 - 2º Dto
2900 Setúbal

Manuela Susana Mendes Leite Machado
Rua Marechal Saldanha, 58 - 4º Esq.
4150 - 650 Porto

Margarida Rosa Martins da Silva Alves Rafael
Urbanização 3 Castelos. Rua Mira Serra, nº 10 - r/c Fte.
2710-439 Sintra

Maria Alexandra Oliveira Morgado
Rua Bento Gonçalves, 16 - 6ª A
2910 Setúbal

Maria Alexandra Rosado Leitão Chaveiro
Rua António Quadros, nº 1, 9ª A
1600-875 Lisboa

Maria Angela Trindade Pereira
Azinhaga da Carmelitas, 27 - 6ª E
1600 - 419 Lisboa

Maria Angelina Almeida Mariano
Praceta Machado de Castro, Lote 3 - 4ª A
3000 Coimbra

Maria Antónia Melo Sousa Faria Cardoso
Av. David Mourão Ferreira, Bloco B, 28 - 3.º B
1750 - 000 Lisboa

Maria Antónia Miranda Pedreira Barros
Rua Teófilo Braga, nº 124 - 1º
4435-461 Rio Tinto

Lista de Nomes e Moradas dos Membros da SPDV

Maria Augusta Gonçalves Fernandes Fugas
Rua Padre Abílio Leite Sampaio, 680, Casa 23
4475-203 Gondim - Maia

Maria Bernardete Moreira de Almeida Monteiro
Rua Prof. Bento de Jesus Caraça, 11 - 4°C
4200 - 130 Porto

Maria Celeste Costa Sanches Galvão Brito
Rua Amadeu Sousa Cardoso, 12
4715-159 Braga

Maria Cristina Abranches Vasconcelos Xavier
Rua Eugénio de Castro, 170 - Hab. 11
4100-225 Porto

Maria Cristina Paixão Alves Sousa Tapadinhas
Rua Luis Oliveira Guimarães, 5 - 1º Ft.
1750-328 Lisboa

Maria da Conceição Moreira Sousa Rosário
Hospital Central Esp. De crianças Mª Pia, Rua da Boavista, 827
4050-111 Porto

Maria da Glória C. Correia Lemos
Rua José Falcão, 1A
2780 Santo Amaro de Oeiras

Maria da Graça Brito Baptista Pessoa de Almeida
Caminho do Corvo, Lote 2 - TG 18
8125 Vilamoura

Maria da Luz Duarte
Rua Padre Luís Portela, 27 - 3º Dto
4700-237 Braga

Maria de Fátima Costa Pereira Mendes Barata
Rua dos Soeiros, 301 - 4º Dto
1500-580 Lisboa

Maria de Fátima Domingues Azeredo Cabral
Urb. Quinta dos Padres Lote A4, Dto.
6300 Guarda

Maria de Fátima Norton Mexêdo
Avenida Dr. Antunes Guimarães, 908 - 3º
4100 Porto

Maria de Lourdes de Sousa Frazão

Maria de Lourdes Emerenciano de Sousa
Av. 25 de Abril, n.º 12 - 6º C - Urb. Jardim da Radial
2620-186 Ramada

Maria de Lourdes N. Almeida dos Santos Ferreira
Urbanização Clube do Vau, nº 13 - Praia do Vau
8500 Portimão

Maria de Lurdes da Costa Ferreira
Av. Miguel Torga, 25 Edf A - 8.º A
1070 - 183 Lisboa

Maria de Lurdes Leite Taveira Lobo
Rua Alves Redol, 15 - 2º Esq
1000-030 Lisboa

Maria de São José Marques
Rua Afonso Gaio, nº5
2490-511 Ourém

Maria Del Rosário Alves dos Santos
Rua Eng. Rocha e Melo, 130
4410 - 425 Praia da Granja

Maria Delmar Garrido Solana
Higino Anglés n.º 4 - 4 - 1.º
43001 Tarragona

Maria do Carmo Coelho Le Mattre de Carvalho
Av. Dos Plátanos, Lote 58, 3º B
2775-352 Parede

Maria do Rosário Cardoso de Moura
Av. das Nações Unidas nº1, 8ºA -
1600 Lisboa

Maria dos Anjos da Silva Santos Cabeças
Rua da Bica do Sapato, 44 - 3º Esq.
1100 - 069 Lisboa

Maria Eduarda Macedo Osório Morais Ferreira
Rua de Francos, 393 - Hab. 1.1
4250-220 Porto

Maria Eugénia Bacelar Pinto de Carvalho
Praça dos Pescadores, 21 - 3º Dto
4450-222 Matosinhos

Maria Eugénia Moreira Neto
R. Santa Iria 11-A, 2º Dto
5000 -690 Vila Real

Maria Fernanda Sachse F Pinto Fonseca Santos
Rua Nelson Barros, 13 - 2º Dto
1900-354 Lisboa

Maria Francisca Serra Estrela
Rua da Igreja, 101 A
9500 Ponta Delgada

Maria Gabriela Vieira Marques Pinto
Avenida de Roma, 83 - 5º D
1700-344 Lisboa

Maria Gioconda Rodrigues Mota
Praça dos Pescadores, 41 - 8º Dto
4450- 222 Matosinhos

Maria Goreti Baião Catorze
Rua Elias Garcia, 253 - 3º Dto
2700-320 Amadora

Maria Helena Junqueira Cerqueira
Rua Rosália de Castro, 31 - 2º Esq
4700-351 Braga

Maria Helena Lacerda e Costa
Rua Luís de Camões, 159 - 4º
1300-359 Lisboa

Maria Helena Rijo Mendonça
Avenida 5 de Outubro, 65 - 7º Esq
8000-075 Faro

Maria Irene de Jesus Gomes Santo
Rua Maria Veleda, 3 - 2º A
1500-441 Lisboa

Maria Isabel de Almeida Anes
Rua Nova dos Mercadores, 3 - 0904, 2ºC
1990-175 Lisboa

Maria Isabel Henriques Conchon dos Santos
Rua Fernando Namora, 36 - 10º Frente
1600-453 Lisboa

Maria Isabel Ruas Faro Viana
Rua João de Coimbra, Lote 5 - 1º Frt
2750 Cascais

Maria Isabel Teles Ferreira Cruz Antunes
Praça da Revista O Tripeiro nº 42 - 1º - hab.1.3
4150- 789 Porto

Lista de Nomes e Moradas dos Membros da SPDV

Maria Isabel Vaz Crespo de Carvalho
Avenida Grão Vasco, 47 - R/c Dto
1500-336 Lisboa

Maria João Ferreira Filipe da Silva
Rua do Sobreiro, Lote 7 - Alto do Vale
2000-770 Vale de Santarém

Maria João Figueiroa de Gois Paiva Lopes
Rua Sousa Martins 7 - 3º Esq.
1050-217 Lisboa

Maria João Pereira Rodrigo Leiria Pires
Rua Nova - Casa Nova
2665 Vila Franca do Rosário

Maria João Rebelo Costa Machado

Maria João Rodrigo
Rua dos Moinhos, nº 4
2665-419 Vila Franca do Rosário

Maria José Tomás Pacheco Medeiros Saavedra Pinheiro
Av. D. Luis I, n.º 14 - 3.º C
2610 - 159 Alfragide

Maria Luisa Ribeiro Coelho Caldas Lopes Serafim
Rua Manuel Marques, 2 - 10º C
1750 - 171 Lisboa

Maria Madalena de Vasconcelos Sanches
Lugar de Beire - Burgães
4780-133 Santo Tirso

Maria Manuel Borges Nascimento Costa
Avenida Afonso Costa, 20 - 3º Dto
1900-36 Lisboa

Maria Manuel Brites Xavier
Rua António José de Almeida, 30
3000 Coimbra

Maria Manuela Antunes Pecegueiro da Silva Garcia
Rua Domingos Sequeira, nº 41 - 2º Esq.
1350-199 Lisboa

Maria Manuela Aragão Paçô Bandeira Costa
Rua Ten. Cor. Ribeiro dos Reis, 14 - 7º Dto
1500-588 Lisboa

Maria Manuela Beirão Amaral de Oliveira
Rua Alexandre Herculano, nº 188
3510-033 Viseu

Maria Manuela Capitão-Mor
R. Nova Mercadores, 03.09.04 - 3º A
1990-175 Lisboa

Maria Manuela de Sousa Lima Faria Maya
Rua Soares de Passos, 12 - 2º
1300-537 Lisboa

Maria Manuela Figueiredo Matias
Alameda António Sérgio, 9 - 3º Dto
1700 Lisboa

Maria Manuela Martinho Sequeira Aguiar
Rua Maria Veleda, 3 - 4ª A
1500 - 441 Lisboa

Maria Manuela Nunes dos Santos Cochito
Rua Joaquim Agostinho, 14 - 5º Dto
1750 -126 Lisboa

Maria Manuela Pinto Loureiro
Urbanização Qt.ª de Santo António, Lote C 20 - 2º E
8600 Lagos

Maria Manuela Santos Martins Rocha
Rua João Nascimento Costa, 1 - 3º D
1900 Lisboa

Maria Manuela Selores Azevedo Gomes Meirinhos
Rua Dr. Nunes da Ponte, 108 - 2º
4150 Porto

Maria Margarida de Deus Silva Anes
Avenida do Alentejo, 6 - 5º E
2910-381 Setúbal

Maria Margarida Gonçalo
Rua Infanta D. Maria, nº 30A - 3º D
3030-330 Coimbra

Maria Margarida Jardim Lopes Ferreira Apetato
Rua Cidade Nova Lisboa, 59
1800-107 Lisboa

Maria Margarida Pedro Gonçalves Dias
Avenida Almirante Gago Coutinho, 59 - 4 dto.
1700-027 Lisboa

Maria Marília Rodrigues da Silva Moreira da Fonseca
Rua das Musas, 30301A - 1º Esq. / Parque das Nações
1990-169 Lisboa

Maria Miguel Camelo Amaral Canelas
Rua General Pinto Monteiro, 9 - 3.º Dto.
6300 - 713 Guarda

Maria Natividade Santos Rocha
Rua Armando Tavares nº 194 - Bloco 2, 2º Esq.
4405 Vilar Paraíso

Maria Olívia Lobo da Conceição Bordalo e Sá
Rua Tomás da Fonseca 26, Edif. 9 - 6º Dto.
1600-256 Lisboa

Maria Purificacion Oñate Dominguez
Rua de Santa Iria Lote 1 - 2º Esq.
5000-446 Vila Real

Maria Raquel Mendes Pereira Vieira Macedo
Al.da Quinta de Santo António nº5, núcleo 3 - 2º Esq.
1600 - 675 Lisboa

Maria Raquel Morgado Gonçalves Marques Santos
Avenida Guerra Junqueiro, 3 - 3º Dto
1000 - 166 Lisboa

Maria Rosa da Silva Ferreira Nozes Tavares
Rua de Santo António do Telheiro, 138
4465-249 S. Mamede de Infesta

Maria Rute Ramos Silva Barrosa Carvalho
Rua António Borges, 180 - 4º D Traz.
4200 - 073 Porto

Maria Susete Gonçalves Correia
R. Lucio de Azevedo, 17 - 4º Esq.
1600-145 Lisboa

Maria Teresa Dionísio da Luz Lopes Fiadeiro
Rua Júlio Dinis, 8 - 5º Esq
2685-215 Portela de Sacavém

Mariana Alexandra de Almeida Cravo
Rua Câmara Pestana, nº 39, 2º C
3030-163 Coimbra

Mário Manuel Godinho
Rua 5 de Julho 67
2775-044 Parede

Lista de Nomes e Moradas dos Membros da SPDV

Marta Cecília da Mota Teixeira
Trav. Francisco Sá Carneiro, 44 - 3º esq. Trás
4460-677 Leça da Palmeira

Marta Filipa Lopes Pereira
2ª Travessa do Lavareto, 18
9050-166 Funchal

Marta Isabel de Almeida Pereira
Rua DA Piedade, 208, Hab. 6.1
4050-480 Porto

Martinha Maria Rita da Silva Henrique
Rua Primavera, nº 2
2445- 593 Moita

Maurício C. Gomes Dias
Avenida Madame Currie, 16 - 3ºD
1000 Lisboa

Mercedes Carmen Born
Holzweg, 104
D-67098 Bad Duerkheim

Miguel Alexandre de Almeida e Cruz Duarte Reis
Rua do Mercado, nº 15
1800-271 Lisboa

Miguel Rui Neves Silva Machado Trincheiras
Rua Aniceto do Rosário, 20
2750-098 Cascais

Mónica Ferreira Caetano
Rua do Seixal 98, Hab. 2.1
4000 PORTO

Moonira Ismail Hatia
Rua Amélia Rey Colaço, nº 38, 6º Fte
2795-146 Carnaxide

Nair Ramos Pontes Lomba
Rua Jerónimo Mendonça, 274 - 1ºDto
4200 Porto

Nélia Maria Monteiro Alegria Sousa Martins
Av. 22 de Dezembro, nº 25 G 10º
2900-670 Setúbal

Nelson Ferreira Rodrigues Viegas
Avenida Afonso de Albuquerque, 187
2825 Costa da Caparica

Nisa Alexandra Alves Vieira Freitas
Rua da Restauração, 99 E - 4ºDto A
4435-358 Rio Tinto

Nuno Miguel Bouças Vasconcelos Noronha Menezes
R. Dr. Manuel Rodrigues de Abreu, 38
4710-385 Braga

Octávio Sérgio Clare Barreto Costa
Rua Conselheiro Veloso da Cruz, nº 887 - 5º E
4400-096 Vila Nova de Gaia

Ofélia Moraes Pereira
Rua do Lugarinho, 303
4250-268 Porto

Olga Pais Dias Pereira Ferreira
Rua Santo António, 16
4445-199 Alfena

Orlando Dias Martins
Av. Afonso Costa, 20, gal/dir.
1900-036 Lisboa

Oscar Eduardo Henriques Correia Tellechea
Rua Fonte do Frade - Fala
3040-167 Coimbra

Oswaldo José Coutinho Correia
Rua do Ribeirinho 301
4150-635 Porto

Patricia Pereira da Costa Santos Rodrigues
Rua Padre José Joaquim Rebelo, nº 8, 1º Dtº
9500-000 Ponta Delgada

Paula Maria Raposo Guerra Marques
Rua General José Celestino Silva, nº 8 - 12º Dto
1500-309 Lisboa

Paulo Filipe de Moraes Cardoso
Rua 19, n.º 1615
4500- 399 -Anta Espinho

Paulo Henrique Ramos dos Santos
Rua Naulila 270
4200 - 412 Porto

Paulo Jorge da Silva Ferreira
Largo de São Sebastião da Pedreira, nº 9 - 4º C
1050-205 Lisboa

Paulo Jorge Tavares da Silva Lamarão
Largo Frei Luís de Sousa nº 4
1700-205 Lisboa

Paulo Jorge Varela Cerqueira Fernandes
Rua Actor Soares Correia, 17, 3.2
4250 - 476 Porto

Paulo Manuel Leal Filipe
Estrada de Benfica, 707 - 7º Dto.
1500-088 Lisboa

Pedro Alexandre Fernandes da Ponte
Av. Luis Bivar, nº 41, 5º Dtº
1050-141 Lisboa

Pedro António Masson Poiars Baptista
Quinta da Loureira
3060-030 Ançã

Pedro Jorge dos Santos Monteiro Torres
Aldeamento das Encostas, nº 9 Quinta das Encostas, 9
2775-765 Carcavelos

Pedro Nuno dos Santos Serrano
Rua David Mourão Ferreira, nº 5, 1º D
2825-148 Monte da Caparica

Pedro Nuno Guerreiro de Sousa Viegas
Av. Calouste Gulbenkian , 14 - 2.º Esq.
8000-072 Faro

Raquel Aline Tavares Cardoso
Rua São Teotónio, Qtª de Voimarães, Lote 11, 5º Dto
3030-065 Coimbra

Raquel Maria Palma Guerreiro da Silva
Rua Prof. Francisco Gentil, 8 - 2ºD
1600-624 Lisboa

Ricardo José David Costa Vieira
Rua António Feliciano Castilho, Lote 5 - 6º B
3030-001 Coimbra

Ricardo Luís Azevedo de Oliveira Coelho
Rua dos Remédios à Lapa, 9
1200 - 782 Lisboa

Lista de Nomes e Moradas dos Membros da SPDV

Rita M^a. Rodrigues Teixeira de Castro
Rua Bartolomeu Dias, 1
2780-811 Oeiras

Rolanda Carmen Rafael Manuel
Moçambique

Rosa Cristina Correia Mascarenhas
Rua da Liberdade, 53, 1.^o
3080 - 168 S. Julião - Figueira da Foz

Rosa Madureira
Rua Prof. Barahona Fernandes, 6
1750 - 299 Lisboa

Rosa Maria Mortágua Velho
Rua das Azenhas de Baixo, 74 - Sta. Joana
3800 Aveiro

Rui Bastos
Moçambique

Rui Carlos Tavares Bello
Rua D. Francisco de Almeida, 23
2750-163 Cascais

Rui Eduardo Martinez Sellés d'Oliveira Soares
Rua Prof. Alfredo Sousa, Lote H 1 - 1.^o Dto
1600 - 188 Lisboa

Rui Jaime de Freitas Mendonça
Rua D. Afonso Henriques, 901 E
2765-572 Estoril

Rui Jorge Almada Ribeiro
Avenida 9 de Abril, 100 - 1.^o
7100-500 Estremoz

Rui Jorge Ramalho Bajanca
Rua Ten. Cor. Ribeiro dos Reis, 8 - 8.^o Dto
1500-588 Lisboa

Rui Manuel Severo Coelho
Rua Joaquim de Almeida, 144
2780 Montijo

Rui Manuel Simões Braga Themido
Praçeta do Poder Local, n.^o 8 - 6.^o Esq
1675-155 Pontinha

Rui Miguel Fernandes Silva Marcos
Rua do Lagar, Lote 12 - Quinta da Ponte, Subserra
2600-843 S. João dos Montes

Sandra Paula Dutra Medeiros
Rua Padre Américo, 15, 1.^o Esq
1600 Telheiras

Sara Bernarda da Piedade Turpin
Rua Salvador Allende, n.^o 59 - 1.^o Esq.
1885-074 Moscavide

Sara Isabel Alcântara Lestre
Rua António Quadros, 3 - 8.^o Dto
1600 - 875 Lisboa

Saudade Rosa do Carmo Martins Gonçalo
Trav. Rua António Nobre, n.^o 4
3000 - 051 Coimbra

Serafim da Silva Aguiar
Rua Alfredo Cunha, 225 - 2.^oE
4450-023 Matosinhos

Sérgio Manuel Vieira dos Santos Seara Alves
Rua Sacadura Cabral, N.^o 48 - 2.^o
4780-422 Santo Tirso

Silvino Manuel Fidalgo Verde
Rua D. Filipa de Vilhena, 4 - 1.^o Esq
1000-135 Lisboa

Sofia Loureiro Marques de Vasconcelos Magina
Rua Roberto Ivens 1336 - 9, 1
4450-251 Matosinhos

Sónia Alexandra de Almeida Coelho
Urbanização Casal da Eira - Lote 20 4.^oC
3030-001 Coimbra

Sónia Maria Ruivo Pimentel
Av. Columbano Bordalo Pinheiro, 73, 4.^o Esq.
1070-061 Lisboa

Soter Albertino Aguiar Ramos
Rua Manuel Bandeira, 117, 6.^o H. 61
4150-478 Porto

Sunita Rauto Dessai
Urbanização Vale de Salmeirim - Jardim de Cima, Lote E 25-1.^o Dto.
2002 Santarém

Teresa Afonso Aires Soares
Teresa Luisa Estanislau Correia
Av. Estados Unidos da América, 80 - 7.^o Dt.^o
1700 Lisboa

Teresa Maria Marques Pereira Cabral Ribeiro
Rua Conde S. Bento, 131, 2.^o
4785-296 Trofa

Teresa Martine Baudrier da Silva Flores Correia
Praçeta João Augusto Ribeiro, n.^o 20, Habitação C - 7
4100 Porto

Tiago Castro Esteves
Rua do Lanço, 3
9060 - 000 Funchal

Valdemar Goulart Porto
Rua Padre Anchieta, n.^o 12 - B, Tercena
2730-131 Barcarena

Vanda Guiomar Ribeiro de Oliveira
Instituto Médico de Cascais - Av.^a Nossa Senhora do Rosário, Lt 1212
2750 - 178 Cascais

Vasco Maria Pinto de Sousa Coutinho
Rua da Junqueira, 1 - 3.^o R
1300-342 Lisboa

Vasco Vieira Serrão Ferreira
Rua Prof. Henrique Vilhena, n.^o 4, 6.^o Dt.^o
1600-622 Telheiras

Vera Maria dos Santos Monteiro Torres
Rua Prof. Simões Raposo, 2 - 6.^o F
1600 Lisboa

Virgílio da Costa
Rua de São Mamede 45 - 3.^o Dto Frt B
4435 Rio Tinto

Vitor Manuel Ramos Neto
Sítio do Pé do Cerro, 263 - A
8005-512 Sta. Bárbara de Nexe

Vitor Manuel Sousa Alvares Quintela
Avenida Maria Auxiliadora, 586
4900-816 Areosa - Viana do Castelo

Wilhelm Ludwig Osswald
Rua Passeio Alegre, 822 - 1.^o
4150-574 Porto

ÍNDICE DE ASSUNTOS

Nº página

Ácido Tricloroacético a 80% (Tratamento da Unha incarnada por Matricectomia Parcial)	223
Acne (<i>Reunião do Portuguese Acne Advisory Board Guidelines Algoritmo</i>)	415
Acroqueratose Paraneoplásica (Síndrome de Bazex)	561
Actas das Assembleias Gerais (Acta n.º 265)	272
Actas das Assembleias Gerais (Actas n.º 266, n.º 267 e n.º 268)	571
Antihistamínicos em Dermatologia	439
Artrite Psoriática (<i>Caracterização Imunogenética de Doentes com Psoríase e</i>)	45
Ashy Dermatitis (<i>Eritema Discrómico Perstans: A Propósito de um Caso Clínico</i>)	71
Auricular (<i>Ossificação Bilateral Secundária a Síndrome de Sheehan</i>)	511
Avanço Nasal "Em Pinça" (Retalho)	467
Bazex (Síndrome - Acroqueratose Paraneoplásica)	561
Bolhosa (<i>Carcinomas Espinocelulares em Doente com Epidermólise Distrófica Recessiva</i>)	89
Bolhosa (<i>Dermatose em Criança</i>)	103
Bolsa Cabral de Ascensão	122
Bolsa da SPDV	119
Bolsa para Apresentação de Trabalhos em Reuniões Europeias de Dermatologia Pediátrica	127
Bolsa para Estágios Formativos no País	123
Bolsa Sá Penella	121
Bolsa SPDV-EADV	120
Bolsas e Prémio em vigor (2006)	129
Bolsas e Prémios atribuídos (2006)	117, 265, 411, 569
Bowenóide (<i>Papulose da Vulva. Associação com Outras Neoplasias Genitais Relacionadas com VPH em Doentes com Infecção VIH</i>)	231
Calendário das Reuniões da SPDV (2006)	271
Caracterização Imunogenética de Doentes com Psoríase e Artrite Psoriática	45
Carbamazepina (<i>Síndrome de Hipersensibilidade e Fenitoína</i>)	369
Carcinomas Espinocelulares em Doente com Epidermólise Bolhosa Distrófica Recessiva	89
Carta ao Editor (<i>Comentário ao Artigo "Caracterização Imunogenética de Doentes com Psoríase e Artrite Psoriática" Vol. 64, Nº1, 2006, pp 45-52</i>)	153
Células NK/T Tipo Nasal (Linfoma Cutâneo)	377
Células T (<i>Linfoma Cutâneo - da Papulose Linfomatóide à Micosse Fungóide</i>)	541
<i>Chlamydia trachomatis</i> (Co-infecção Genital por <i>Neisseria gonorrhoeae</i> em Utentes de uma Consulta de Doenças Sexualmente Transmissíveis)	495
Cirurgia Dermatológica (<i>Enxertos de Pele Total</i>)	189
Clínico-Patológica (<i>Paniculite Lipomembranosa: Correlação de 8 Casos</i>)	59
Co-infecção Genital por <i>Neisseria gonorrhoeae</i> e <i>Chlamydia trachomatis</i> em Utentes de uma Consulta de Doenças Sexualmente Transmissíveis	495
Congresso Nacional de Dermatologia e Venereologia (9º) - Nota de Abertura	155
Consulta de Doenças Sexualmente Transmissíveis (<i>Sífilis Recente: Padrão Epidemiológico da do Hospital de Curry Cabral: 2003-2005</i>)	355
Correlação Clínico-patológica (<i>Nevos displásicos</i>)	209
Correlação Clínico-Patológica (<i>Paniculite Lipomembranosa - 8 Casos</i>)	59
Criança (<i>Dermatose Bolhosa em</i>)	103
Criança (<i>Dermite de Contacto - Revisão de 10 Anos</i>)	487
Criança (<i>Ossificação Cutânea Heterotópica</i>)	517
Crioglobulinemia (<i>Úlceras Necróticas associadas a Gamapatia Monoclonal</i>)	389
Cutânea Tarda (<i>Porfíria - Revisão de 10 Anos: 1996-2005</i>)	477
Cútis (<i>Leucemia</i>)	97

Índice - Volume 64 (2006)

Dermatose Bolhosa em Criança	103
Dermite de Contacto na Criança - Revisão de 10 Anos	487
Discrómico (<i>Eritema Perstans - Ashy Dermatitis: A Propósito de um Caso Clínico</i>)	71
Displásicos (<i>Nevos - Correlação Clínicopatológica</i>)	209
Doença de Paget Extramamária	553
Doenças Sexualmente Transmissíveis (<i>Co-infecção Genital por Neisseria gonorrhoeae e Chlamydia trachomatis em Utentes de uma Consulta de</i>)	495
Editorial	9, 297
Elastose Perfurante Serpiginosa Associada à Penicilamina	77
Endocannabinóides	183
Enxertos de Pele Total - Uso em Cirurgia Dermatológica	189
Epidermólise Bolhosa Distrófica Recessiva (<i>Carcinomas Espinocelulares em Doente com</i>).....	89
Eritema Discrómico Perstans (<i>Ashy Dermatitis. A Propósito de um Caso Clínico</i>)	71
Eritematoso (<i>Pênfigo</i>)	255
Errata - Volume 64, Nº2, Abril/Junho 2006	299
Errata - Volume 64, Nº3, Julho/Setembro 2006	299
Eruptivos (<i>Xantomas</i>)	437
Escrofulogoma em Doente com Lúpus Eritematoso Sistémico	405
Espinocelulares (<i>Carcinomas em Doente com Epidermólise Bolhosa Distrófica Recessiva</i>)	89
Fenitoína (<i>Síndrome de Hipersensibilidade à Carbamazepina</i>)	369
Fenolização (<i>Matricectomia no Tratamento da Unha incarnada Revisão de 3 Anos</i>)	217
Gamapatia Monoclonal (<i>Úlceras Necróticas associadas a Crioglobulinemia</i>)	389
GEIDST (<i>Grupo para o Estudo e Investigação das Doenças Sexualmente Transmissíveis - Nota Introdutória</i>)	229
Genital (<i>Co-infecção por Neisseria gonorrhoeae e Chlamydia trachomatis em Utentes de uma Consulta de Doenças Sexualmente Transmissíveis</i>)	495
Genital (<i>Parceiros Sexuais - Assintomáticos e sem Lesões Penianas Visíveis - de Mulheres com HPV</i>)	55
Granulomas Cutâneos após Vacinação com o BCG como Forma de Apresentação de Imunodeficiência Severa Combinada	241
Grupo para o Estudo e Investigação das Doenças Sexualmente Transmissíveis (<i>GEIDST - Nota Introdutória</i>)	229
Hemangiomas da Infância: Revisão da História Natural e Ênfase no Tratamento	327
Heterotópica (<i>Ossificação Cutânea em Criança</i>)	517
Hidradenomas Eruptivos de Jacquet e Darier 2 Casos Clínicos	249
Hipersensibilidade à Carbamazepina e Fenitoína (<i>Síndrome de</i>)	369
Hipopigmentada (<i>Micose Fungóide em Mulher Caucasiana</i>)	535
Histológica (<i>Revisão dos Nevos Melanocíticos Atípicos na População Pediátrica da Consulta de Dermatologia entre 2000 e 2005</i>)	341
HPV Genital (<i>Parceiros Sexuais - Assintomáticos e sem Lesões Penianas Visíveis</i>)	55
Imunodeficiência Severa Combinada (<i>Granulomas Cutâneos após Vacinação com o BCG como Forma de Apresentação</i>)	241
Imunogenética (<i>Caracterização de Doentes com Psoríase e Artrite Psoriática</i>)	45
Índice - Volume 64 (2006)	585
Índice de Assuntos	585
Índice de Autores	589
Índice Geral	592
Infância (<i>Hemangiomas: Revisão da História Natural e Ênfase no Tratamento</i>)	327
Infecções Sexualmente Transmissíveis (<i>Novas em Doentes Seropositivos para o VIH</i>)	347
Inovações Terapêuticas nas Úlceras Crónicas dos Membros Inferiores	171
International Committee (<i>Notas Históricas e a International League of Dermatological Societies -ILDS</i>)	301
International League of Dermatological Societies (<i>ILDS - Notas Históricas sobre o International Committee - ICD</i>)	301
Isotretinoína Oral: Uso em Dermatologia	309
Jacquet e Darier (<i>Hidradenomas Eruptivos - 2 Casos Clínicos</i>)	249

Índice - Volume 64 (2006)

Leucemia Cútis (<i>Úlcera de Perna como Apresentação de</i>)	547
Leucemia Cútis	97
Linfoma Cutâneo de Células NK/T Tipo Nasal	377
Linfoma Cutâneo de Células T - da Papulose Linfomatóide à Micose Fungóide	541
Lipomembranosa (<i>Paniculite: Correlação Clínico-Patológica de 8 Casos - 20 Anos</i>)	59
Lista de Nomes e Moradas dos Membros da SPDV	130, 575
Lúpus Eritematoso Sistémico (<i>Escrofulogoma em Doente com</i>)	405
Matricectomia (<i>Tratamento da Unha incarnada por Parcial com Ácido Tricloroacético a 80%</i>)	223
Matricectomia por Fenolização no Tratamento da Unha incarnada Revisão de 3 Anos	217
Micose Fungóide (<i>Linfoma Cutâneo de Células T - da Papulose Linfomatóide à</i>)	541
Micose Fungóide Hipopigmentada em Mulher Caucasiana	535
Moluscos Contagiosos Exuberantes em Síndrome de Reconstituição Imunológica	399
Moradas (<i>Lista de Nomes dos Membros da SPDV</i>)	575
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> (<i>Co-infecção Genital por Chlamydia trachomatis em Utentes de uma Consulta de Doenças Sexualmente Transmissíveis</i>)	495
Neoplasias Genitais (<i>Papulose Bowenóide da Vulva. Associação com Outras Relacionadas com VPH em Doentes com Infecção VIH</i>)	231
Nevos displásicos - Correlação Clínicopatológica	209
Nevos Melanocíticos Atípicos (<i>Revisão Histológica na População Pediátrica da Consulta de Dermatologia entre 2000 e 2005</i>)	341
Nomes (e Moradas dos Membros da SPDV)	575
Notas Históricas sobre o <i>International Committee (ICD)</i> e a <i>International League of Dermatological Societies (ILDS)</i>	301
Notícias	269
Novas Infecções Sexualmente Transmissíveis em Doentes Seropositivos para o VIH	347
Onicomiose (<i>Prevalência em Doentes com Psoríase</i>)	461
Orçamento para 2006	287
Ossificação Auricular Bilateral Secundária a Síndrome de Sheehan	511
Ossificação Cutânea Heterotópica em Criança	517
Padrão Epidemiológico (<i>Sífilis Recente: Consulta de Doenças Sexualmente Transmissíveis do Hospital de Curry Cabral: 2003-2005</i>)	355
Paget (<i>Doença Extramamária</i>)	553
Paniculite Lipomembranosa: Correlação Clínico-Patológica de 8 Casos (20 Anos)	59
Papulose Bowenóide da Vulva. Associação com Outras Neoplasias Genitais Relacionadas com VPH em Doentes com Infecção VIH	231
Papulose Linfomatóide (<i>Linfoma Cutâneo de Células T - à Micose Fungóide</i>)	541
Paraneoplásica (<i>Acroqueratose - Síndrome de Bazex</i>)	561
Parceiros Sexuais (Assintomáticos e sem Lesões Penianas Visíveis) de Mulheres com HPV Genital	55
Parecer e Relatório do Conselho Fiscal (2005)	285
Pele Escaldada Estafilocócica (<i>Síndrome da em Adulto</i>)	261
Pênfigo Eritematoso	255
Penicilamina (<i>Elastose Perfurante Serpiginosa Associada à</i>)	77
Perfurante (<i>Elastose Serpiginosa Associada à Penicilamina</i>)	77
Perstans (<i>Eritema Discrómico - Ashy Dermatitis: A Propósito de um Caso Clínico</i>)	71
Piercings (<i>Tatuagens e</i>)	11
Pioderma Gangrenoso Tratado com Talidomida	503
Pitiríase Rubra Pilar em Doente de Raça Negra	361
Porfíria Cutânea Tarda - Revisão de 10 Anos (1996-2005)	477
Prémio "Reunião da SPDV"	118
Prémio August C. Stiefel	124
Prémio Bernardino António Gomes	125

Índice - Volume 64 (2006)

Prémio de Investigação Helder Gonçalves	126
Prémio EDOL	128
Prevalência da Onicomicose em Doentes com Psoríase	461
Prof. Doutor João Ferreira Marques (1906-1979)	159
Programa de Acção para 2006	286
Prurido Vulvar (<i>Siringomas da Vulva - Uma Causa Rara de</i>)	83
Psoríase (<i>Caracterização Imunogenética de Doentes e Artrite Psoriática</i>)	45
Psoríase (<i>Prevalência da Onicomicose em Doentes com</i>)	461
Relatório de Actividades de 2005	274
Relatório de Contas de 2005	283
<i>Resposta dos Autores do Artigo "Caracterização Imunogenética de Doentes com Psoríase e Artrite Psoriática" Vol. 64, Nº1, Janeiro/Março 2006, pp 45-52 Berta Martins da Silva</i>	154
Retalho de Avanço Nasal "Em Pinça"	467
Reunião do <i>Portuguese Acne Advisory Board - Guidelines Algoritmo para o Tratamento da Acne Albi, 17 a 19 de Fevereiro de 2006</i>)	415
Reuniões da SPDV (<i>Calendário 2006</i>)	271
Revisão Histológica dos Nevos Melanocíticos Atípicos na População Pediátrica da Consulta de Dermatologia entre 2000 e 2005)	341
Secundária (<i>Sífilis tardia</i>)	109
Serpiginosa (<i>Elastose Perfurante Associada à Penicilamina</i>)	77
Sífilis Recente: Padrão Epidemiológico da Consulta de Doenças Sexualmente Transmissíveis do Hospital de Curry Cabral (2003-2005)	355
Sífilis Secundária Tardia	109
Síndrome da Pele Escaldada Estafilocócica em Adulto	261
Síndrome de Bazex (<i>Acroqueratose Paraneoplásica</i>)	561
Síndrome de Hipersensibilidade à Carbamazepina e Fenitoína	369
Síndrome de Reconstituição Imunológica (<i>Moluscos Contagiosos Exuberantes</i>)	399
Síndrome de Sheehan (<i>Ossificação Auricular Bilateral Secundária</i>)	511
Siringomas da Vulva - Uma Causa Rara de Prurido Vulvar	83
SPDV (Lista de Nomes e Moradas dos Membros)	575
Talidomida (<i>Pioderma Gangrenoso Tratado com</i>)	503
Tatuagens e Piercings	11
Terapêuticas nas Úlceras Crónicas dos Membros Inferiores (<i>Inovações</i>)	171
Tratamento da Acne (<i>Reunião do Portuguese Acne Advisory Board Guidelines Algoritmo, Albi, 17 a 19 de Fevereiro de 2006</i>)	415
Tratamento da Unha incarnada (<i>Matricectomia por Fenolização - Revisão de 3 Anos</i>)	217
Tratamento da Unha incarnada por Matricectomia Parcial com Ácido Tricloroacético a 80%	223
Úlcera de Perna como Apresentação de Leucemia Cútis	547
Úlceras Crónicas dos Membros Inferiores (<i>Inovações Terapêuticas nas</i>)	171
Úlceras Necróticas associadas a Crioglobulinemia com Gamapatia Monoclonal	389
Unha incarnada (<i>Matricectomia por Fenolização - Revisão de 3 Anos</i>)	217
Unha incarnada (<i>Tratamento da por Matricectomia Parcial com Ácido Tricloroacético a 80%</i>)	223
Vacinação com o BCG (<i>Granulomas Cutâneos após como Forma de Apresentação de Imunodeficiência Severa Combinada</i>)	241
VIH (<i>Novas Infecções Sexualmente Transmissíveis em Doentes Seropositivos para o</i>)	347
VIH (<i>Papulose Bowenóide da Vulva. Associação com Outras Neoplasias Genitais Relacionadas com VPH em Doentes com Infecção</i>)	231
Vulva (<i>Papulose Bowenóide. da. Associação com Outras Neoplasias Genitais Relacionadas com VPH em Doentes com Infecção VIH</i>)	231
Vulva (<i>Siringomas - Uma Causa Rara de Prurido Vulvar</i>)	83
Xantomas Eruptivos	527

Índice - Volume 64 (2006)

ÍNDICE DE AUTORES (ARTIGOS)*

Nº página

Afonso A.....	89,261,517
Alves R.....	535
Amaro C.....	89, 261,477
Amorim J M.....	461
Assis Pacheco F M.....	89
Avè M.....	309
Azevedo F.....	341,369,405,547
Azevedo J.....	495
Azevedo T.....	55
Azulay D R.....	309
Azulay M M.....	309
Baptista A.....	503
Baptista J.....	255,541
Barata Feio A.....	541
Barbosa P.....	45
Barros A M.....	369
Bártolo E.....	231
Baudrier T.....	171,547
Bordalo O.....	11,109,377
Borges N.....	55
Borrego M J.....	495
Camacho de Freitas.....	103
Canelhas A.....	535
Cardoso J.....	89,347,355,399,477,517
Cardoso R.....	97 ,241
Catarino M C.....	399
Catorze M G.....	11,89,183,189
Chieppe J.....	309
Cirne de Castro J L.....	83
Claro C.....	217
Cochito M.....	255
Coelho S.....	241,249
Cordeiro M.....	241
Coutinho J.....	89
Cunha A.....	109
Cunha D.....	439
Cuzzi T.....	309
Duarte M L.....	361
Duarte Reis M.....	561
Encinas A I.....	389
Estrela F.....	261
Falcão T.....	405
Faria A.....	103,487
Faria E.....	241
Farinha F.....	45
Fernandes C.....	347,355,399
Ferreira A.....	255
Ferreira C.....	511

Índice - Volume 64 (2006)

Ferreira F	547
Ferreira L	77
Ferreira M	389, 461, 553
Fiadeiro T	541
Fidalgo A	255
Figueiredo A	97, 241, 249
Filipe P	561
Florindo C	495
Fonseca E	547
Freitas I	517
Freitas N	547
Furtado F	503
García C	327
Gomes JP	495
Gonçalves C	389
Gouveia C	59
Holubar K	301
João A	209, 223
Lamarão P	261, 477
Lima M	535
Lisboa C	369
Lobo I	389, 553
Lopes Pereira M	103, 217, 487
Lopes V	461
Machado A	249, 511
Magalhães E	97
Magina S	405
Marques C	467
Marques Gomes MA	527, 561
Marques Pinto G	9, 261, 297
Martins A	71
Martins da Silva B	45, 154
Martins M	109
Massa A	45
Medeiros S	89, 261
Mendes de Almeida M	561
Menezes Brandão F	155, 223
Menezes N	503
Miguel J	89
Moreira E	341, 369
Moreno A	241
Mota A	171, 341, 369
Mota G	503
Nachiambo E	347, 355, 399
Nunes B	495
Oliveira J	89
Paiva Lopes MJ	71
Pardal Oliveira F	361
Paris F	255
Pereira B	77, 347, 355, 377, 399, 517
Pereira C	45

Índice - Volume 64 (2006)

Pereira M	511
Pereira M A	405
Pereira O	45, 535
Pereira T M	361, 511
Picoto A	217
Pignatelli J	83
Pinto D	45
Poiaras Baptista A	159, 241
Quintas A	231
Rabello Fonseca R M	309
Reis J P	97, 249
Resende C	153
Rocha N	461
Rodrigues A	229, 347, 355, 399
Rodrigues F	241
Rodrigues J C	71
Ruiz Garcia C	563
Sanches M	389, 553
Santo I	495
Santos A L	171, 341, 405, 547
Santos Matos E	461
Santos R	347, 355
Santos Rodrigues C	527
Selores M	45, 389, 461, 535, 553
Serrano P	223
Silva R	83, 377
Soares de Almeida L M	59, 83, 527, 561
Sousa Basto A	361, 511
Sousa Coutinho V	327, 561
Teixeira M	461, 535
Tellechea O	241, 249
Trindade F	55
Tuneu A	301
Vale E	77, 103, 209, 377
Varela P	503
Vasconcelos C	45
Velho G	389, 461
Viana I	109, 209
Viegas S	495
Vieira A P	361
Vieira R	89
Vilarinho C	511
Xavier M M	97

Índice - Volume 64 (2006)

ÍNDICE GERAL

NÚMERO 1, 2006

Editorial	
<i>Gabriela Marques Pinto</i>	9
Tatuagens e Piercings	
<i>M^o. Goreti Catorze, Olívia Bordalo</i>	11
Caracterização Imunogenética de Doentes com Psoríase e Artrite Psoriática	
<i>Clara Pereira, Olga Pereira, Dalila Pinto, Manuela Selores, António Massa, Paulo Barbosa, Fátima Farinha, Carlos Vasconcelos, Berta Martins da Silva</i>	45
Parceiros Sexuais (Assintomáticos e sem Lesões Penianas Visíveis) de Mulheres com HPV Genital	
<i>Felicidade Trindade, Nuno Borges, Tomás Azevedo</i>	55
Paniculite Lipomembranosa: Correlação Clínico-Patológica de 8 Casos (20 Anos)	
<i>Carolina Gouveia, Luís Miguel Soares Almeida</i>	59
Eritema Discrómico Perstans (Ashy Dermatitis). A Propósito de um Caso Clínico	
<i>Andréa Martins, M^o João Paiva Lopes, João Carlos Rodrigues</i>	71
Elastose Perfurante Serpiginosa Associada à Penicilamina	
<i>Bárbara Pereira, Lurdes Ferreira, Esmeralda Vale</i>	77
Siringomas da Vulva - Uma Causa Rara de Prurido Vulvar	
<i>J. Pignatelli, R. Silva, L. Soares de Almeida, J.L. Cirne de Castro</i>	83
Carcinomas Espinocelulares em Doente com Epidermólise Bolhosa Distrófica Recessiva	
<i>S. Medeiros, C. Amaro, J. Oliveira, G. Catorze, J. Miguel, J. Coutinho, R. Vieira, A. Pacheco, A. Afonso, J. Cardoso</i>	89
Leucemia Cutis	
<i>Raquel Cardoso, M. Manuel Xavier, J. P. Reis, E. Magalhães, A. Figueiredo</i>	97
Dermatose Bolhosa em Criança	
<i>Marta Lopes Pereira, Anabela Faria, Esmeralda Vale, Camacho de Freitas</i>	103
Sífilis secundária tardia	
<i>Amélia Cunha, Isabel Viana, Manuel Martins, Olívia Bordalo</i>	109
Bolsas e Prémios atribuídos (2006)	117
Prémio "Reunião da SPDV"	118
Bolsa da SPDV	119
Bolsa SPDV-EADV	120
Bolsa Sá Penella	121
Bolsa Cabral de Ascensão	122
Bolsa para Estágios Formativos no País	123
Prémio August C. Stiefel	124
Prémio Bernardino António Gomes	125
Prémio de Investigação Helder Gonçalves	126
Bolsa para Apresentação de Trabalhos em Reuniões Europeias de Dermatologia Pediátrica	127
Prémio EDOL	128
Bolsas e Prémio em vigor - 2006	129
Lista de Nomes e Moradas dos Membros da SPDV	130

NÚMERO 2, 2006

Carta ao Editor - Desconhecimento?! - Comentário ao Artigo "Caracterização Imunogenética de Doentes com Psoríase e Artrite Psoriática" Vol. 64, Nº1, Janeiro/Março 2006, pp 45-52	
<i>Carlos Resende</i>	153
Resposta dos Autores	
<i>Berta Martins da Silva</i>	154
9º Congresso Nacional de Dermatologia e Venereologia - Nota de Abertura	
<i>F. Menezes Brandão</i>	155
Prof. Doutor João Ferreira Marques (1906-1979)	
<i>A. Poiares Baptista</i>	159
Inovações Terapêuticas nas Úlceras Crónicas dos Membros Inferiores	
<i>António Luís Santos, Teresa Baudrier, Alberto Mota</i>	171
Endocannabinóides	
<i>Maria Goreti Catorze</i>	183
Enxertos de Pele Total - Uso em Cirurgia Dermatológica	
<i>Maria Goreti Catorze</i>	189
Nevos displásicos - Correlação Clínicopatológica	
<i>Alexandre João, Isabel Viana, Esmeralda Vale</i>	209
Matricectomia por Fenolização no Tratamento da Unha incarnada - Revisão de 3 Anos	
<i>Marta Lopes Pereira, Cristina Claro, António Picoto</i>	217
Tratamento da Unha incarnada por Matricectomia Parcial com Ácido Tricloroacético a 80%	
<i>Alexandre João, Pedro Serrano, F. Menezes Brandão</i>	223
Grupo para o Estudo e Investigação das Doenças Sexualmente Transmissíveis (GEIDST)	
Nota Introdutória	
<i>Ana Rodrigues</i>	229
Papulose Bowenóide da Vulva. Associação com Outras Neoplasias Genitais Relacionadas com VPH em Doentes com Infecção VIH	
<i>Elvira Bártolo, Ana Quintas</i>	231
Granulomas Cutâneos após Vacinação com o BCG como Forma de Apresentação de Imunodeficiência Severa Combinada	
<i>Sónia Coelho, Emília Faria, Óscar Tellechea, Margarida Cordeiro, Raquel Cardoso, Ana Moreno, Fernanda Rodrigues, A. Poiares Baptista, Américo Figueiredo</i>	241
Hidradenomas Eruptivos de Jacquet e Darier - 2 Casos Clínicos	
<i>Sónia Coelho, Óscar Tellechea, José Pedro Reis, Álvaro Machado, Américo Figueiredo</i>	249
Pênfigo Eritematoso	
<i>Juliana Baptista, Filipa Paris, Ana Fidalgo, Manuela Cochito, Ana Ferreira</i>	255
Síndrome da Pele Escaldada Estafilocócica em Adulto	
<i>Cristina Amaro, Sandra Medeiros, Paulo Lamarão, Francisca Estrela, Ana Afonso, Gabriela Marques Pinto</i>	261
Bolsas e Prémios atribuídos (2006)	265
Notícias	269
Calendário das Reuniões da SPDV (2006)	271
Actas das Assembleias Gerais (Acta n.º 265)	272
Relatório de Actividades de 2005	274
Relatório de Contas de 2005	283
Parecer e Relatório do Conselho Fiscal (2005)	285
Programa de Acção para 2006	286
Orçamento para 2006	287

Índice - Volume 64 (2006)

NÚMERO 3, 2006

Editorial

<i>Gabriela Marques Pinto</i>	297
Errata - Volume 64, N°2, Abril/Junho 2006	299
Notas Históricas sobre o International Committee (ICD) e a International League of Dermatological Societies (ILDS) <i>Karl Holubar, AnnaTuneu</i>	301
Isotretinoína Oral: Uso em Dermatologia <i>Rosa Maria Rabello Fonseca, Juliana Chieppe, Marcelo Avè, Tullia Cuzzi, David Rubem Azulay, Mónica Manela Azulay</i>	309
Hemangiomas da Infância: Revisão da História Natural e Ênfase no Tratamento <i>Carlos García, Vasco Sousa Coutinho</i>	327
Revisão Histológica dos Nevos Melanocíticos Atípicos na População Pediátrica da Consulta de Dermatologia entre 2000 e 2005 <i>António Luís Santos, Elisabete Moreira, Alberto V. Mota, Filomena Azevedo</i>	341
Grupo para o Estudo e Investigação das Doenças Sexualmente Transmissíveis (GEIDST) Novas Infecções Sexualmente Transmissíveis em Doentes Seropositivos para o VIH <i>Bárbara Pereira, Cândida Fernandes, Ermelinda Nachiambo, Raquel Santos, Ana Rodrigues, Jorge Cardoso</i>	347
Sífilis Recente: Padrão Epidemiológico da Consulta de Doenças Sexualmente Transmissíveis do Hospital de Curry Cabral (2003-2005) <i>Bárbara Pereira, Cândida Fernandes, Ermelinda Nachiambo, Raquel Santos, Ana Rodrigues, Jorge Cardoso</i>	355
Pitíriase Rubra Pilar em Doente de Raça Negra <i>Teresa M. Pereira, Maria Luz Duarte, A.P. Vieira, A. Sousa Basto, F. Pardal Oliveira</i>	361
Síndrome de Hipersensibilidade à Carbamazepina e Fenitoína <i>Elisabete Moreira, Alberto Mota, Ana Margarida Barros, Cármen Lisboa, Filomena Azevedo</i>	369
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 atribuídos (2006)	411
Reunião do Portuguese Acne Advisory Board - Guidelines Algoritmo para o Tratamento da Acne Albi, 17 a 19 de Fevereiro de 2006	415

NÚMERO 4, 2006

Errata - Volume 64, N°3, Julho/Setembro 2006	437
Antihistamínicos em Dermatologia	
<i>Daniela Cunha</i>	439
Prevalência da Onicomiose em Doentes com Psoríase	
<i>Márcia Ferreira, Glória Velho, Marta Teixeira, Natividade Rocha, Virgínia Lopes, José Manuel Amorim, Eduarda Santos Matos, Manuela Selores</i>	461
Retalho de Avanço Nasal "Em Pinça"	
<i>Carlos Marques</i>	467
Porfíria Cutânea Tarda - Revisão de 10 Anos (1996-2005)	
<i>Cristina Amaro, Paulo Lamarão, Jorge Cardoso</i>	477
Dermite de Contacto na Criança - Revisão de 10 Anos	
<i>Marta Lopes Pereira, Anabela Faria</i>	487
Grupo para o Estudo e Investigação das Doenças Sexualmente Transmissíveis (GEIDST)	
Co-infecção Genital por Neisseria gonorrhoeae e Chlamydia trachomatis em Utentes de uma Consulta de Doenças Sexualmente Transmissíveis	
<i>Jacinta Azevedo, Irene Santo, J.P. Gomes, S. Viegas, C. Florindo, B. Nunes, M.J. Borrego</i>	495
Pioderma Gangrenoso Tratado com Talidomida	
<i>Nuno Menezes, Paulo Varela, Antónia Furtado, Gioconda Mota, Armando Baptista</i>	503
Ossificação Auricular Bilateral Secundária a Síndrome de Sheehan	
<i>Teresa M. Pereira, C. Vilarinho, A. Sousa Basto, A. Machado, C. Ferreira, M. Pereira</i>	511
Ossificação Cutânea Heterotópica em Criança	
<i>Bárbara Pereira, Isabel Freitas, Ana Afonso, Jorge Cardoso</i>	517
Xantomas Eruptivos	
<i>Carla dos Santos Rodrigues, L.M. Soares de Almeida, M.A. Marques Gomes</i>	527
Micose Fungóide Hipopigmentada em Mulher Caucasiana	
<i>Marta Teixeira, Rosário Alves, Margarida Lima, Áurea Canelhas, Olga Pereira, Manuela Selores</i>	535
Linfoma Cutâneo de Células T - da Papulose Linfomatóide à Micose Fungóide	
<i>Juliana Baptista, Ana Barata Feio, Teresa Fiadeiro</i>	541
Úlcera de Perna como Apresentação de Leucemia Cutis	
<i>António Luís Santos, Teresa Baudrier, Nisa Freitas, Fátima Ferreira, Elsa Fonseca, Filomena Azevedo</i>	547
Doença de Paget Extramamária	
<i>Inês Lobo, Márcia Ferreira, Madalena Sanches, Manuela Selores</i>	553
Acroqueratose Paraneoplásica (Síndrome de Bazex)	
<i>Carlos Ruiz Garcia, M. Duarte Reis, P. Filipe, V. Sousa Coutinho, M. Mendes de Almeida, L. M. Soares de Almeida, M. A. Marques Gomes</i>	561
Bolsas e Prémios atribuídos (2006)	569
Actas das Assembleias Gerais (Actas n.º 266, n.º267 e n.º268)	571
Lista de Nomes e Moradas dos Membros da SPDV	575
Índice - Volume 64 (2006)	
Índice de Assuntos	585
Índice de Autores	589
Índice Geral	592



Portrait of [illegible]