



Trabalhos da
Sociedade Portuguesa
de Dermatologia
e Venereologia

Volume 66 - Número 4 - Outubro / Dezembro de 2008



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 / 21 792 43 42

FAX: 21 792 42 74

Propriedade

Sociedade Portuguesa de
Dermatologia e Venereologia

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



António Augusto Gomes

Editora

Sublinhado

PUBLICAÇÕES E PUBLICIDADE

Publicações e Publicidade Unipessoal
Rua Virgínia Vitorino nº9 B - 1600-782 LISBOA
Telf.: 21 757 81 35

Periodicidade

Trimestral

SOCIEDADE PORTUGUESA DE DERMATOLOGIA E VENEREOLOGIA

PRESIDENTES HONORÁRIOS

Aureliano da Fonseca

A. Poiares Baptista

CORPOS GERENTES - BIÉNIO 2007-2008

DIRECÇÃO

Presidente

Manuel António de Azevedo Marques Gomes

Vice-Presidente

Carlos Manuel Soares de Rezende e Sousa

Secretária Geral

Maria Margarida Martins Gonçalo

Tesoureira

Maria Raquel Mendes Pereira Vieira Macedo

Vogal

Sofia Beatriz Loureiro Marques Vasconcelos Magina

MESA DA ASSEMBLEIA GERAL

Presidente

António Leopoldo de Albergaria Pinto Soares

Secretária

Esmeralda Maria Seco do Vale

Secretário

Pedro Nuno Guerreiro de Sousa Viegas

CONSELHO FISCAL

Presidente

João Abel Amaro

Vogal

Glória Maria Cardoso da Cunha Velho

Vogal

Bárbara Cristina Guerreiro Fernandes

Capa: Mancha cor de vinho do Porto, antes e após 5 sessões de laser de corante pulsado (PDL).

Proveniência: Dr. João Borges da Costa e Cols. *Clínica Universitária de Dermatologia, Hospital de Santa Maria, Lisboa e Servicio de Dermatologia, Hospital Ramón y Cajal, Madrid.*

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 skyn. In Fitzpatrick TB, Elsen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF (eds), Dermatology in General Medecine, 4a ed, New York, McGraw-Hi 11, 1993, pp 1651-1658.

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

f - Quadros

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

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

Não se aceitam legendas nos quadros.

g - Figuras e legendas

As figuras deverão ser enviadas sob a forma de:

(i) desenhos ou gráficos nítidos, com qualidade para

publicação, sem legenda incorporada;

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

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

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

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

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

5. EDIÇÃO ELECTRÓNICA

A fim de facilitar e melhorar o trabalho de impressão, recomenda-se que, acompanhando os conjuntos impressos, seja enviado um CD-R, contendo o manuscrito em forma final de publicação e utilizando como processador de texto o microsoft word (IBM-compatível). Os gráficos deverão ser enviados em ficheiro separado (Microsoft Power Point, ou similar). E as imagens deverão ser enviadas no seu ficheiro original (jpeg. ou tiff.) e não inseridas em qualquer outro programa.

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

Aceitam-se também ficheiros ASCII.

EDUCAÇÃO MÉDICA CONTÍNUA

Micoses Sistémicas Oportunistas – Manifestações Clínicas, Diagnóstico e Tratamento

Susana Peres, Dulce Alfaiate, Isabel Aldir, Cândida Fernandes, Raquel Vieira, Jorge Cardoso, Kamal Mansinho..... 509

ARTIGOS ORIGINAIS

Manchas Cor de Vinho do Porto. Revisão e Opções Terapêuticas

João Borges da Costa, Luís Soares de Almeida, Pablo Boixeda, Manuel Marques Gomes..... 527

Retalho Triangular de Avanço Geniano para Reconstrução de Defeitos Cirúrgicos da Parede Lateral do Nariz

João Goulão, P. Ponte, J. Rosa..... 537

ARTIGOS DE REVISÃO

Síndrome de Hipersensibilidade a Fármacos / DRESS – 5 Anos de Experiência num Serviço de Dermatologia

Felicidade Santiago, M. Manuel Brites, Mariana Cravo, José C. Cardoso, M. Miguel Canelas, Ricardo Vieira, Margarida Gonçalo, Américo Figueiredo..... 541

Avaliação do Prurido em Doentes Hemodialisados

Ricardo Coelho, Pedro Viegas, Idalécio Bernardo, Pedro L. Neves..... 557

Fototerapia UVA1 de Baixa Dose – Experiência do Serviço de Dermatologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra

Mariana Cravo, Hugo Oliveira, Maria Manuel Brites, Américo Figueiredo..... 565

Laboratório de Histopatologia Cutânea do Serviço de Dermatologia do Hospital de Santa Maria. Actividade de um Decénio (1998-2007)

L. Soares de Almeida, M. A. Marques Gomes..... 575

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

Tipagem HPV (Vírus do Papiloma Humano) – Experiência do Centro Hospitalar de Setúbal (CHS), EPE

M^o João Peres, Margarida Anes, Carla Rodrigues, Cidália Martins, Matilde Gonçalves, Camarinha Mendes, Filipe Inácio..... 581

Ulcerações genitais

Sandra Medeiros, Ana Rodrigues..... 591

“PÉROLA” CIRÚRGICA

Luva Cirúrgica – Multifunções

João Goulão, C. Furtado..... 613

Índice

CASOS CLÍNICOS

Dermatopatia Restritiva – Relato de um Caso e Breve Revisão da Literatura

Paulo Morais, Sofia Magina, Maria do Céu Ribeiro, Manuela Rodrigues, José Manuel Lopes, Huong Le Thi Thanh, Manfred Wehnert, Hercília Guimarães 619

Erupção Purpúrica Exuberante numa Lactente

Ricardo Coelho, Pedro Viegas, Esmeralda Vale, João Sousa, Clárisse Rebelo 631

Poroqueratose Genital

Elisabete Moreira, Carmen Lisboa, Paulo Santos, Filomena Azevedo 637

Queilite Granulomatosa Refractária – Resposta ao Tratamento com Infiximab

Ricardo Coelho, Vítor Neto, Esmeralda Vale, Clárisse Rebelo 643

BOLSAS E PRÉMIOS

Bolsas e Prémios atribuídos (2008) 649

ARQUIVO DA SPDV

Notícias 651

LISTA DE NOMES E MORADAS DOS MEMBROS DA SPDV 653

ÍNDICE – VOLUME 66 (2008)

Índice de Assuntos 663

Índice de Autores 667

Índice Geral 670

CONTINUOUS MEDICAL EDUCATION

Opportunistic Systemic Mycoses – Clinical Manifestations, Diagnosis and Treatment

Susana Peres, Dulce Alfaiate, Isabel Aldir, Cândida Fernandes, Raquel Vieira, Jorge Cardoso, Kamal Mansinho..... 509

ORIGINAL ARTICLES

Port-Wine Stains. Therapeutical Options and Review

João Borges da Costa, Luís Soares de Almeida, Pablo Boixeda, Manuel Marques Gomes 527

Facial Triangular Advancement Flap for Nasal Sidewall Defects

João Goulão, P. Ponte, J. Rosa 537

REVIEW ARTICLES

Drug Hypersensitivity Syndrome/DRESS - Five Years of Experience in a Dermatology Department

Felicidade Santiago, M. Manuel Brites, Mariana Cravo, José C. Cardoso, M. Miguel Canelas, Ricardo Vieira, Margarida Gonçalves, Américo Figueiredo 541

Pruritus Avaliation in Hemodialysis Patients

Ricardo Coelho, Pedro Viegas, Idalécio Bernardo, Pedro L. Neves 557

Low-Dose UVA1 Phototherapy – Experience of the Dermatology Department of Coimbra University Hospital

Mariana Cravo, Hugo Oliveira, Maria Manuel Brites, Américo Figueiredo 565

Laboratory of Skin Pathology of the Department of Dermatology of Hospital de Santa Maria. Ten Years of Activity (1998-2007)

L. Soares de Almeida, M. A. Marques Gomes..... 575

GROUP FOR THE STUDY AND INVESTIGATION OF SEXUALLY TRANSMITTED DISEASES

Human Papillomavirus (HPV) Genotypes – Review of Casuistic from Hospital

S. Bernardo, Setúbal

M^o João Peres, Margarida Anes, Carla Rodrigues, Cidália Martins, Matilde Gonçalves, Camarinha Mendes, Filipe Inácio 581

Genital Ulcers

Sandra Medeiros, Ana Rodrigues 591

SURGICAL PEARL

Surgical Glove – Multifunctions

João Goulão, C. Furtado..... 613

Contents

CASE REPORTS

Restrictive Dermopathy – Case Report and Brief Review of the Literature

Paulo Morais, Sofia Magina, Maria do Céu Ribeiro, Manuela Rodrigues, José Manuel Lopes, Huong Le Thi Thanh, Manfred Wehnert, Hercília Guimarães 619

Infantil Acute Hemorrhagic Edema

Ricardo Coelho, Pedro Viegas, Esmeralda Vale, João Sousa, Clárisse Rebelo 631

Genital Porokeratosis

Elisabete Moreira, Carmen Lisboa, Paulo Santos, Filomena Azevedo 637

Persistent Granulomatous Cheilitis – Response to Treatment with Infliximab

Ricardo Coelho, Vítor Neto, Esmeralda Vale, Clárisse Rebelo 643

SCHOLARSHIPS AND PRIZES

Scholarships and Prizes Granted (2008) 649

ARCHIVE OF SPDV

Announcements 651

SPDV MEMBERS: NAMES AND ADDRESSES 653

LIST OF CONTENTS – VOLUME 66 (2008)

Subject Index 663

Author Index 667

General Index 670

MICOSES SISTÉMICAS OPORTUNISTAS – MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

Susana Peres¹, Dulce Alfaiate¹, Isabel Aldir¹, Cândida Fernandes², Raquel Vieira², Jorge Cardoso², Kamal Mansinho¹

¹Serviço de Infeciologia e Medicina Tropical, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, EPE;

²Serviço de Dermatologia e Venereologia, Hospital de Curry Cabral, Lisboa

RESUMO - A incidência das micoses invasivas oportunistas sofreu um aumento substancial nas últimas décadas, devido ao aumento do número de doentes em risco. A *Candida albicans*, o *Aspergillus spp.* e o *Cryptococcus neoformans* estão entre os agentes mais frequentemente implicados, embora espécies de *Candida não-albicans*, *Zygomycetes* e *Fusarium spp.* se tenham tornado fungos emergentes.

A *Candida* é o principal agente causador de infeções oportunistas, em todo o mundo, sendo a espécie *C. albicans* a mais frequente. A candidose invasiva inclui a candidemia, a candidose disseminada, a endocardite, a meningite e a endoftalmite.

O *Aspergillus fumigatus* é o principal fungo do género *Aspergillus* responsável por micoses invasivas. As formas clínicas de aspergilose invasiva incluem a aspergilose pulmonar, a rinosinusite invasiva e a doença disseminada sistémica com envolvimento de diversos órgãos.

Os *Zygomycetes* são uma classe de fungos que inclui a ordem dos *Entomophthorales* e a dos *Mucorales*. A zigomicose é a infeção causada por estes últimos e manifesta-se por uma sinusite invasiva ou por doença disseminada rinocerebral, pulmonar, gastrointestinal ou cutânea.

O *Cryptococcus neoformans* é a principal espécie do género *Cryptococcus*. A criptococose pulmonar resulta da inalação fúngica, que pode depois progredir para doença disseminada e envolver diversos órgãos, com atingimento preferencial do SNC.

Até recentemente as opções terapêuticas para o tratamento das micoses invasivas passavam primariamente pelo uso de anfotericina B e dos triazóis fluconazol e itraconazol. Os avanços recentes no tratamento das infeções fúngicas com a introdução de novas gerações de fármacos das classes conhecidas e de novas classes de antifúngicos, particularmente voriconazole, posaconazole e equinocandinas permitiu expandir as opções terapêuticas para os doentes.

PALAVRAS-CHAVE - Infeção fúngica oportunista; Imunodepressão; Antifúngicos sistémicos.

OPPORTUNISTIC SYSTEMIC MYCOSES – CLINICAL MANIFESTATIONS, DIAGNOSIS AND TREATMENT

ABSTRACT - The incidence of systemic opportunistic fungal infections has increased dramatically in recent decades because of an expanding population of patients at risk and *Candida albicans*, *Aspergillus spp.* and *Cryptococcus neoformans* are among the most frequent agents implicated, although others non-*albicans Candida* species, *Fusarium spp.* and *Zygomycetes* also have emerged as significant pathogens.

Candida is the most common cause of opportunistic infection worldwide and *Candida albicans* is the most abundant and significant species. Invasive *Candida* disease is composed of a variety of entities, including candidemia, disseminated candidiasis, endocarditis, meningitis, and endophthalmitis

Aspergillus fumigatus is the most commonly isolated species of the genus *Aspergillus*. Invasive aspergillosis presents as pulmonary aspergillosis, invasive rhinosinusitis and disseminated systemic illness with involvement of different organs.

Zygomycetes is a class of fungi that includes 2 orders: *Entomophthorales* and *Mucorales*. Zygomycosis is an infection caused by these last fungi that manifests as invasive sinusitis or rhinocerebral, pulmonary, gastrointestinal, cutaneous, or disseminated disease.

Educação Médica Contínua

Cryptococcus neoformans is the most important pathogenic species of the genus *Cryptococcus*. Pulmonary cryptococcal infection can arise from inhalation of cryptococci, which can then progress to disseminated disease involving various organs, most notably the CNS.

Until recently, treatment options for invasive mycoses have been primarily amphotericin B and the triazoles, fluconazole and itraconazole. Fortunately, advances in treatment of invasive fungal infections also continue to evolve, and the introduction of next-generation and new classes of antifungal agents over the past decade, particularly voriconazole, posaconazole and equinocandins has expanded treatment options for patients with these serious infections.

KEY-WORDS - Opportunistic mycotic infection; Immunodepression; Systemic antifungals.

Correspondência:

Dr.ª Susana Peres

Serviço de Infeciologia e Medicina Tropical

Hospital Egas Moniz, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, EPE

Rua da Junqueira nº126

1349-019 Lisboa

Tel.: 210432352

Fax: 213631690

Email: susana.reisperes@sapo.pt

INTRODUÇÃO

A incidência das infecções fúngicas invasivas sofreu um crescimento substancial nos últimos 20 anos devido, principalmente, ao aumento do número de doentes com imunodepressão, consequência do aparecimento e maior utilização de fármacos citotóxicos e imunomoduladores, dos avanços na área do transplante de medula óssea e de órgãos sólidos e da pandemia da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH). Contribuíram também para este aumento o uso alargado de antibióticos de espectro alargado e os desenvolvimentos na medicina intensiva, com a maior realização de procedimentos técnicos invasivos.

Espécies de *Candida* e *Aspergillus* são as principais responsáveis por micoses sistémicas oportunistas, embora *Cryptococcus spp.* e fungos emergentes como espécies de *Candida não-albicans*, *Zygomycetes* e *Fusarium*, também causem, ocasionalmente, doença invasiva.

1. CANDIDOSE

1.1. Introdução

A *Candida spp.* é um fungo que existe predominantemente na forma leveduriforme, podendo formar, em simultâneo, pseudo-hifas e hifas verdadeiras. É um

agente ubiqüitário na natureza, existindo no solo, nos alimentos, nos animais e em diversas superfícies, nomeadamente nos equipamentos hospitalares.

Apesar de se conhecerem mais de 150 espécies, apenas um número limitado – maioritariamente *Candida albicans* – é comensal humano, colonizando 30 a 50% dos indivíduos saudáveis, podendo ser encontrado na orofaringe, no tracto gastrointestinal, no tracto genital feminino e na urina (sobretudo nos indivíduos algaliados).

A fonte de *Candida spp.* responsável pela fungemia pode ser endógena ou exógena.

A origem endógena é a mais frequente nas infecções dos indivíduos imunodeprimidos. Factores que aumentem a colonização intestinal por *Candida spp.* (uso de antibióticos, ileus, oclusão intestinal) ou determinem atrofia ou lesão da mucosa intestinal (jejum prolongado, desnutrição, alimentação parentérica, instabilidade hemodinâmica, quimioterapia, mucosite, prematuridade, baixo peso ao nascer, Síndrome da Imunodeficiência Adquirida [SIDA] e hemodiálise), podem potenciar o fenómeno de translocação no tracto gastrointestinal¹.

A candidémia com origem exógena pode resultar do contacto das mãos de profissionais de saúde colonizados com doentes portadores de cateteres vasculares ou do implante de material protésico contaminado. Outros exemplos são a infecção de recém-nascidos a partir de *Candida spp.* existente no tracto genital mater-

Educação Médica Contínua

no e a infecção de utilizadores de drogas por via endovenosa (UDEV) através do consumo de heroína preparada com sumo de limão contaminado.

Independentemente da origem endógena ou exógena, a imunodepressão, sobretudo se acompanhada de neutropenia ou deficiência na imunidade celular, vai facilitar a disseminação fúngica.

A candidose é, em algumas séries, a quarta principal causa de infecção invasiva nosocomial, sendo ultrapassada apenas pelo *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus coagulase-negativo* e espécies de *Enterococcus*¹⁻³.

Ainda que a introdução dos azóis seja responsável por um decréscimo no número de casos de infecção nosocomial por *C. albicans*, contribuiu para um aumento relativo no número de casos devidos a espécies de *Candida* não-*albicans* resistentes ao fluconazol, particularmente a *C. glabrata* e a *C. krusei*³. Ainda assim, a espécie que prevalece é a *C. albicans*, estando as outras espécies, na sua totalidade, implicadas em cerca de metade dos casos^{2,4}.

A *C. parapsilosis* está associada com o uso de cateteres venosos centrais e alimentação parentérica³.

1.2. Manifestações clínicas e diagnóstico

As formas clínicas de doença invasiva por *Candida* spp. ocupam um espectro que varia desde uma doença aguda associada a candidemia, com ou sem atingimento de diversos órgãos, até formas mais localizadas.

A candidemia é definida como o isolamento de *Candida* spp. a partir de uma ou mais hemoculturas. É um indicador importante de candidose disseminada aguda, a qual é definida como a infecção de dois ou mais órgãos não contíguos a partir de disseminação hematogénea⁵. A forma de apresentação mais frequente é a de uma síndrome febril mantida apesar da terapêutica antibiótica de espectro alargado. Alguns sinais de alerta são a presença de lesões cutâneas e endoftalmite. As lesões cutâneas surgem em cerca de 15% dos doentes neutropénicos e consistem, habitualmente, num exantema maculopapular localizado às extremidades e abdómen ou generalizado. O choque séptico também pode ser a forma de apresentação. No extremo oposto, alguns doentes encontram-se assintomáticos ou surgem com manifestações clínicas muito subtis.

A candidemia em pacientes sem neutropenia tem sido considerada um fenómeno transitório, benigno, que não implica o início de terapêutica antifúngica e que pode ser resolvido através de medidas mais simples, tais como a remoção de cateteres vasculares. Contudo, não

há dados clínicos ou laboratoriais que permitam identificar que episódios serão apenas transitórios e quais vão originar doença invasiva⁶.

Nos recém-nascidos a doença é mais frequente nos prematuros e nos de baixo peso que requerem cuidados intensivos prolongados. Geralmente surge entre a segunda e quinta semanas de vida, apresentando-se como uma síndrome febril associada a deterioração clínica, com agravamento da função respiratória, bradicardia, acidose e distensão abdominal. O envolvimento cutâneo secundário, na forma de uma dermatite invasiva também tem sido descrito.

A candidose cutânea congénita é uma entidade rara na qual a infecção é adquirida *in útero*, a partir do líquido amniótico. Manifesta-se nas primeiras 12 horas de vida, como um exantema macular eritematoso generalizado que pode evoluir para uma fase papular, vesicular ou pustular e levar a extensa descamação cutânea.

Os UDEV (utilizadores de drogas endovenosas) que consomem soluções de heroína contaminadas com *C. albicans* podem desenvolver uma forma atípica de candidose disseminada aguda caracterizada por lesões cutâneas papulo-nodulares infiltrativas foliculares purulentas associadas a manifestações oculares e osteoarticulares. O quadro clínico surge com o início súbito de febre, calafrios, cefaleias e mialgias várias horas após administração da heroína. A febre dura 24 a 72 horas e é seguida pelo aparecimento das lesões cutâneas em mais de 90% dos casos. A endoftalmite ocorre cerca de 1 a 2 semanas após o aparecimento da febre e as lesões osteoarticulares surgem mais tarde, semanas a meses após o início do quadro clínico. O envolvimento condrocostal é comum e característico.

A candidose disseminada crónica é uma forma indolente, mais frequente em doentes leucémicos na fase de recuperação da neutropénia, após o tratamento de indução com remissão. É também designada de candidose hepatoesplénica, embora possam ocorrer lesões em outros órgãos. Na maioria dos casos a infecção tem início ainda no período de neutropénia mas, após a normalização do valor de neutrófilos, a febre persiste, frequentemente acompanhada por perda de peso. Podem ainda surgir dor abdominal e hepatoesplenomegalia. É frequente o aumento marcado da fosfatase alcalina, sem alteração relevante nas aminotransferases. A hipótese de diagnóstico deve ser colocada se a tomografia computadorizada (TC) do abdómen revelar numerosas lesões radiolúcidas de pequenas dimensões no fígado e/ou baço, que correspondem a abscessos com supuração associados a

Educação Médica Contínua

reação granulomatosa. As hemoculturas, geralmente, são negativas.

A candidose invasiva pode ainda assumir formas localizadas. São exemplos a doença pulmonar e renal, a osteomielite, a artrite, a peritonite, a endocardite, o envolvimento do sistema nervoso central (SNC) (meningite, encefalite, abscesso cerebral) e ocular (endoftalmite, corioretinite).

1.3. Terapêutica

A escolha da terapêutica antifúngica depende da situação clínica do doente, das comorbilidades, do padrão de susceptibilidade da espécie (Quadro I), da toxicidade dos fármacos e da exposição prévia a antifúngicos⁵.

Estão aprovados, na abordagem inicial da candidose invasiva, a anfotericina B, o fluconazol, a caspofungina e a associação de fluconazol com anfotericina B5.

Nos pacientes clinicamente estáveis, não medicados previamente com azóis, nomeadamente na profilaxia, e com espécies de *Candida* susceptíveis, está indicada a terapêutica com fluconazol 6mg/Kg/dia por via endovenosa (EV) ou per os (PO)⁵.

Apesar do fluconazol ter mostrado ser eficaz em doentes clinicamente instáveis, infectados por espécies susceptíveis, muitos autores preferem iniciar a terapêutica com anfotericina B ($\geq 0,7$ mg/Kg/dia)⁵. As formula-

ções lipídicas poderão ser necessárias na presença de toxicidade com a apresentação convencional.

Os estudos com equinocandinas, nomeadamente com a caspofungina (70mg dose inicial, depois 50mg/dia EV) são ainda limitados mas parecem promissores, mostrando a não inferioridade quando comparada com os outros antifúngicos^{2,7-10}. A salientar, no entanto, a má penetração no SNC e a menor susceptibilidade da *Candida parapsilosis* a esta classe terapêutica¹¹.

Na Europa, o voriconazol foi aprovado na terapêutica da candidose invasiva grave por espécies de *Candida* resistentes ao fluconazol e à anfotericina B e na doença refractária aos outros antifúngicos⁵.

A terapêutica da candidose invasiva deverá ser continuada até 2 semanas após a última hemocultura positiva e até à resolução dos sinais e sintomas⁵. Após uma fase inicial, a anfotericina B e a caspofungina poderão ser alteradas para fluconazol até o doente completar o tempo de terapêutica.

Na abordagem da candidose hepatoesplénica poderão ser usados a anfotericina B ou o fluconazol. A associação de flucitosina com um destes fármacos mostrou benefícios na doença refractária. A terapêutica deverá ser mantida até calcificação ou resolução das lesões.

A abordagem terapêutica das formas localizadas está fora do âmbito deste trabalho.

Quadro I

RESISTÊNCIA IN VITRO DOS ISOLADOS DAS ESPÉCIES DE CANDIDA AOS ANTIFÚNGICOS³

Espécie de Candida	Fluconazol	Anfotericina B	Equinocandinas	Voriconazol	5-Flucitosina
<i>C albicans</i>	S	S	S	S	S
<i>C tropicalis</i>	S	S	S	S	S
<i>C glabrata</i>	I-R	S (resistência adquirida possível)	S	S	S
<i>C krusei</i>	R	I-R	S	S	R
<i>C parapsilosis</i>	S (resistência emergente)	S	I	S	S
<i>C lusitanae</i> *	S	S	S	S	S
<i>C guilliermondii</i>	S	S	S	S	S
<i>C dubliniensis</i>	S (resistência adquirida possível)	S	ND	S	S
<i>C rugosa</i>	I-R	I-R	ND	S-I	I
<i>C kefyi</i>	S	S	S	S	S
<i>C pelliculosa</i>	I	S	S	I	S

S: >90% estirpes sensíveis; S-I: 60-90% estirpes sensíveis; I: 30-60% estirpes sensíveis; I-R: <30% estirpes sensíveis; R: <5% estirpes sensíveis; ND: dados não disponíveis

*A resistência primária da *C. lusitanae* à Anfotericina B é rara nos isolados sanguíneos

2. ASPERGILOSE

2.1. Introdução

O *Aspergillus spp.* é o segundo fungo responsável por doença sistêmica oportunista no Homem.

O *Aspergillus spp.* é um fungo filamentosos, caracteristicamente sob a forma de ramificações dicotômicas formando um ângulo de 45° no exame histopatológico. Existe de forma ubiqüitária na natureza, sendo encontrado no solo, no ar, na poeira, na água (nomeadamente nos sistemas de abastecimento), na vegetação e em qualquer substrato com resíduos orgânicos.

Embora existam mais de 200 espécies, menos de 20 são patogênicas para o Homem, sendo as principais implicadas o *A. fumigatus* (66%), o *A. flavus* (14%), o *A. terreus* (5%) e o *A. niger* (5%)^{12,13}.

O principal mecanismo de infecção é através da inalação de esporos¹⁴. Outras vias de transmissão, menos frequentes, são a implantação traumática e a inoculação iatrogênica. Têm sido relatados surtos de Aspergilose nosocomial em Unidades Hospitalares próximas de trabalhos de construção civil ou com condutas de ar contaminadas¹⁵.

Embora a colonização por *Aspergillus ssp.* seja rara, pode ocorrer nos seios perinasais, no canal auditivo externo e em unhas distróficas¹⁴. Assim, a aspergilose pode resultar adicionalmente de reactivação endógena, a partir da colonização ou infecção prévias, de forma semelhante à tuberculose.

O desenvolvimento da doença e as manifestações clínicas vão depender do inóculo e de factores relacionados com o hospedeiro. Os principais indivíduos atingidos são aqueles com neutropenia grave (<100 neutrófilos/ μ l) e prolongada (>2 semanas), neoplasias hematológicas, sobretudo leucemia aguda, transplantados de medula óssea (mais frequente nos transplantes alogénicos), e de órgãos sólidos (particularmente de pulmão e fígado), doença do enxerto-versus-hospedeiro, infecção por vírus citomegálico, medicados com corticóides em altas doses e terapêutica imunomoduladora (ex. infliximab). São também afectados, embora com menor frequência, os doentes com infecção por VIH, doenças crónicas granulomatosas e imunodeficiências primárias.

2.2. Manifestações clínicas e diagnóstico

O espectro de síndromas clínicas relacionadas com a aspergilose varia desde a colonização assintomática, manifestações alérgicas, infecção superficial e doença invasiva aguda ou subaguda/crónica.

A aspergilose pulmonar é a forma mais frequente de

doença invasiva pelo fungo. O período de incubação é desconhecido. As manifestações clínicas são inespecíficas e podem ser semelhantes às de uma pneumonia bacteriana. O *Aspergillus spp.* é um fungo angioinvasivo e têm sido descritos, particularmente em doentes neutropénicos, enfartes pulmonares hemorrágicos e pneumonias necrotizantes¹².

No radiograma torácico são frequentes os infiltrados pulmonares nodulares bilaterais, uma hipodensidade triangular periférica de base externa e lesões cavitadas. Podem ainda ocorrer derrame pleural e pneumotórax¹⁶.

Na TC torácica o achado mais importante é o sinal do halo, caracterizado por um halo de atenuação em vidro fosco ao redor de um nódulo, massa ou consolidação, e que ocorre precocemente no curso da doença (período neutropénico)¹⁶. A escavação desenvolve-se, habitualmente, numa fase posterior de recuperação imunológica (Fig. 1). Outro achado característico é o sinal do crescente aéreo que, ao contrário do sinal do halo, aparece mais tarde no curso da doença, coincidindo com a melhoria da neutropenia¹⁶.



Fig. 1 - Lesões pulmonares cavitadas por *Aspergillus spp.*

A aspergilose pode ter como forma de apresentação uma traqueobronquite. Esta está associada à presença de úlceras e pseudomembranas necróticas. Pode cursar como um processo obstrutivo e levar à asfixia.

Outras formas de doença do tracto respiratório incluem o aspergiloma pulmonar (bola de fungos), a aspergilose pulmonar necrotizante, que são formas crónicas e mais indolentes e a aspergilose broncopulmonar alérgica.

Educação Médica Contínua

A disseminação do fungo pode ocorrer por via hematogénea, para órgãos à distância, ou por contiguidade a partir do pulmão.

A rinosinusite aguda invasiva é a segunda apresentação clínica mais frequente da aspergilose invasiva e está frequentemente associada à doença pulmonar.

As manifestações clínicas incluem febre, edema e cefaleia unilaterais e exsudado nasal serosanguinolento. Podem ser observadas lesões nasais ulceradas e áreas de necrose.

É uma doença rapidamente progressiva e pode cursar com invasão dos seios perinasais contíguos ou do cérebro.

A infecção do seio maxilar pode complicar-se de invasão do palato e do septo nasal, com necrose e perfuração destas estruturas. A infecção dos seios frontal e etmoidal pode resultar em trombose da artéria carótida interna, parésia dos pares craneanos, infecção periorbitária e extensão da infecção aos músculos extra-oculares e globo ocular e levar à cegueira. A infecção do seio esfenoidal pode ocasionar trombose do seio cavernoso. Em todas as situações pode ocorrer destruição óssea maciça¹².

A TC é importante para averiguar a extensão da infecção.

A sinusopatia invasiva por *Aspergillus* também pode assumir uma forma mais indolente como a bola de fungos. O envolvimento dos seios perinasais pode ainda apresentar-se como uma sinusite alérgica.

A aspergilose cerebral ocorre, habitualmente, após disseminação hematogénea a partir da doença pulmonar, embora possa surgir por contiguidade a partir dos seios perinasais. A forma de apresentação é variada e pode incluir cefaleias, alteração do estado de consciência, convulsões e deficits neurológicos focais. Podem ainda ocorrer sinais de hipertensão intracraniana. A avaliação do LCR não permite fazer o diagnóstico de aspergilose cerebral, embora possa contribuir para afastar outros diagnósticos¹².

A aspergilose cutânea pode apresentar-se na sua forma primária ou secundária.

A forma primária pode surgir nos imunocompetentes e resulta da inoculação cutânea directa (ex. traumatismos), de colonização de queimaduras ou de feridas pré-existentes ou de infecção junto ao local de inserção de cateteres vasculares¹⁴.

As lesões podem ser únicas ou múltiplas e têm sido descritas várias formas de apresentação: máculas, pápulas e nódulos com flutuação, vesículas, pústulas e úlceras. Podem ainda progredir em várias fases, nomeadamente ter início como uma placa eritemato-violácea infiltrada, com bordos bem definidos, que

evolui para uma úlcera necrótica coberta por uma crosta negra¹⁴. Pode haver confluência das lesões.

A forma secundária da aspergilose cutânea é uma situação rara, que ocorre apenas em 5% dos casos de doença disseminada, habitualmente a partir de um foco primário no pulmão. Resulta de êmbolos sépticos e de enfartes cutâneos devidos à obstrução vascular causada pelo fungo^{13,14}. A aspergilose cutânea secundária pode resultar ainda da extensão directa a partir de tecido subjacente infectado.

Também neste caso as lesões podem ser únicas ou múltiplas e de características idênticas às lesões de aspergilose cutânea primária. Outra forma de apresentação possível são abscessos ou granulomas subcutâneos. Nalgumas situações a aspergilose cutânea secundária surge na forma de um exantema maculopapular eritematoso generalizado¹³.

Outras formas de doença invasiva incluem a endocardite, a miocardite, a pericardite, a osteomielite, artrite séptica, a endoftalmite e a queratite. Estão ainda descritas a peritonite, a aspergilose esofágica, gastrointestinal e hepática e a doença renal¹².

A definição de caso de aspergilose invasiva requer a documentação histopatológica de infecção e uma cultura positiva a partir de material normalmente estéril.

A inexistência de ambos os critérios não afasta, no entanto, o diagnóstico.

O imunoensaio enzimático para detecção do antígeno galactomanano no sangue é um teste com boa sensibilidade para o diagnóstico de aspergilose invasiva, sobretudo nos casos em que as culturas são estéreis^{12,17}. Nos doentes não neutropénicos a sensibilidade pode ser menor devido à redução da carga fúngica ou à presença de anticorpos anti-*Aspergillus*¹⁷. Também tem sido detectado no LCR, nas situações de aspergilose cerebral, e no lavado bronco-alveolar de doentes com doença pulmonar, embora a utilidade nestas situações seja experimental¹⁷.

Adicionalmente a determinação seriada dos níveis de antígeno galactomanano sérico podem contribuir para monitorizar a resposta à terapêutica, embora este procedimento ainda esteja limitada a programas de investigação¹⁷.

2.3. Terapêutica

O *Aspergillus spp* é naturalmente resistente ao fluconazol e alguns isolados de *A. fumigatus* são resistentes ao itraconazol. Segundo estudos recentes a resistência de *Aspergillus spp* aos triazóis parece estar a aumentar, estando já relatados casos de multirresistência a todos os azóis¹⁸.

Educação Médica Contínua

O *A. terreus* é resistente *in vitro* e *in vivo* à anfotericina B e outras espécies também demonstraram resistência a este fármaco nomeadamente *A. flavus*, *A. lentulus*, *A. nidulans*, *A. ustus* e *A. glaucus*¹⁸.

O voriconazol, EV ou PO, demonstrou ser superior, em termos de eficácia e tolerabilidade, à anfotericina B no tratamento primário da aspergilose invasiva, estando aprovado como o fármaco de primeira linha nos EUA e Europa^{19,20}. Tem uma boa distribuição nos vários tecidos, com alcance de cerca de 50% das concentrações séricas no SNC. Nos doentes graves recomenda-se a administração EV. A dose de indução é 6mg/Kg 12/12h EV (2 primeiras administrações), seguido de 4mg/Kg 12/12h EV¹⁷. Estas doses são superiores às usadas na terapêutica PO (200mg 12/12h), mas o ajuste pode ser feito para 4mg/Kg embora o uso de voriconazol oral, nestas doses, ainda seja experimental¹⁷. São alternativas a este fármaco as formulações lipídicas de anfotericina B, o itraconazol e a caspofungina. O papel do posaconazol na abordagem primária da aspergilose invasiva ainda não está definido¹⁷.

Nos casos que surgiram durante a profilaxia antifúngica, é recomendado iniciar terapêutica com uma classe de fármacos diferente daquela previamente utilizada¹⁷.

Os estudos sobre a abordagem da aspergilose invasiva refractária à terapêutica com voriconazol são ainda limitados. Se a opção passar por manter este fármaco, a administração deverá ser parentérica, caso este esteja a ser administrado PO e os níveis séricos deverão ser vigiados, pois a falência pode estar relacionada com factores associados ao hospedeiro e à farmacocinética do fármaco. Outra opção é mudar de classe farmacológica, estando aprovados nestas situações as formulações lipídicas de anfotericina B e a caspofungina. Outra estratégia válida é optar pelo uso de outro azol, o posaconazol, cuja administração na terapêutica de resgate só foi estudada com a sua formulação oral, na dose de 800 mg/dia, repartida em 2 ou 4 administrações^{17,21}.

A abordagem da aspergilose invasiva refractária pode ainda passar pela associação de fármacos de classes diferentes, particularmente em situações muito graves, embora sejam necessários mais estudos para que esta estratégia seja uma recomendação formal^{17,21}.

O sucesso terapêutico poderá ainda estar dependente da remoção cirúrgica de focos infecciosos.

O tempo de terapêutica deverá ser, no mínimo, de 6-12 semanas, devendo ser mantida durante todo o período de imunodepressão¹⁷.

Na terapêutica das infecções focais salienta-se a má penetração das equinocandinas no SNC, pelo que a

caspofungina não é recomendada nas formas que cursam com invasão cerebral¹⁹.

Na terapêutica da aspergilose cutânea primária pode usar-se o itraconazol, já que este fármaco atinge concentrações elevadas na pele e anexos¹⁷.

3. MUCORMICOSES

3.1. Introdução

A designação zigomicose diz respeito à infecção causada por fungos da classe *Zygomycetes*, incluídos nas ordens *Entomophthorales* e *Mucorales*. Os *Entomophthorales* são causas pouco frequentes de infecção (maioritariamente limitada à pele e tecido sub-cutâneo) e afectam indivíduos imunocompetentes em áreas tropicais e sub-tropicais. Os fungos da ordem *Mucorales* são responsáveis por infecções fúngicas angioinvasivas (mucormicoses) que afectam, sobretudo, indivíduos imunocomprometidos em todo o mundo^{22,23}. As espécies mais frequentemente isoladas nos casos de mucormicoses pertencem à família *Mucoraceae*, sendo a maioria das infecções causada por espécies do género *Rhizopus*²⁴.

Estes fungos são saprófitas ubiqüitários, sendo encontrados no solo, em vegetação em decomposição e em géneros alimentares^{25,26}. Em contexto hospitalar há relatos de colonização de sistemas de ar condicionado, ligaduras e espátulas^{26,27}.

A incidência de mucormicose na população é baixa - 1,7 casos por milhão nos EUA²⁸. Embora seja a terceira causa de infecção fúngica invasiva, estima-se que seja 10 a 50 vezes menos comum que as infecções invasivas por *Candida spp.* ou *Aspergillus spp.* Nas populações de risco, a prevalência chega a atingir os 2 a 3%²².

Os *Mucorales* são considerados fungos oportunistas, necessitando de um défice imunitário do hospedeiro para causar infecção²⁶. No homem, os mecanismos de defesa contra estes fungos assentam fundamentalmente na integridade da barreira mucocutânea e na função fagocítica dos neutrófilos²⁹. Assim sendo, estas infecções tendem a ocorrer em doentes com lesões cutâneas (como queimados) e, sobretudo, em indivíduos em que existe um défice quantitativo ou funcional dos neutrófilos. São, assim, considerados grupos de risco: imunodeprimidos no contexto de neoplasias hematológicas ou de transplante (medular ou de órgão sólido), doentes medicados com corticóides, diabéticos mal controlados (tanto a hiperglicemia como a acidose comprometem a função das células fagocíticas). Também estão em risco os doentes medicados com desferroxamina, uma vez

Educação Médica Contínua

que estes fungos a utilizam enquanto sideróforo, facilitando o seu crescimento^{22,26}. A infecção por VIH não parece, só por si, ser um factor de risco para o desenvolvimento de mucormicose, sendo a associação mais consistente com a UDEV^{23,30,31}.

A infecção é adquirida através da entrada dos esporos no organismo por inalação, inoculação em soluções de continuidade cutâneas ou ingestão^{22,23,25,26}. A apresentação clínica da mucormicose é variável e é determinada mais pela patologia de base do doente do que pela espécie de fungo envolvida²³.

3.2. Manifestações clínicas e diagnóstico

São descritas classicamente cinco formas de apresentação: rino-orbita-cerebral, pulmonar, cutânea, disseminada e gastrointestinal^{22,26}.

A forma rino-cerebral é a mais comum (um terço a metade de todos os casos) e está associada à cetoacidose diabética (70% dos casos)^{22,24,26}. Tem uma progressão rápida, atingindo inicialmente o palato ou seios perinasais, com posterior invasão orbitária e cerebral. Os sintomas e sinais são inespecíficos, sendo classicamente descrita uma úlcera necrótica negra localizada no palato ou mucosa nasal. Também os achados imagiológicos podem ser inicialmente inespecíficos, estando o diagnóstico dependente do isolamento do fungo em biópsia do tecido envolvido^{22,23,26}. Em UDEV estão descritas formas cerebrais isoladas.

As formas pulmonares (cerca de um terço dos casos²⁴) estão associadas a estados de imunodepressão em doentes hematológicos e à diabetes e têm apresentação clínica e radiológica semelhante à aspergilose pulmonar. O diagnóstico assenta no isolamento do fungo no lavado broncoalveolar ou, preferencialmente, em material de biópsia transbrônquica^{22,24,26,32}.

O envolvimento cutâneo na mucormicose pode ser primário ou secundário. As formas cutâneas primárias resultam da inoculação de esporos em zonas de pele lesada (por queimaduras, traumatismos, picadas de insecto, feridas cirúrgicas, zonas de venopunção ou inserção de cateteres). Podem ter localização superficial (pústulas, úlceras) ou invadir os tecidos adjacentes, sendo causa de celulite e fascíte necrosante. As formas secundárias resultam do atingimento tegumentar na infecção disseminada e apresentam-se geralmente como nódulos subcutâneos que podem ulcerar^{22,23,26,29}.

A mucormicose disseminada pressupõe o envolvimento simultâneo de dois órgãos não contíguos²⁶. Atinge sobretudo doentes neutropénicos no contexto de neoplasia hematológica e tem uma mortalidade próxima dos 100%^{22-24,26}.

As formas gastrointestinais de mucormicose são pouco frequentes, sendo encontradas sobretudo em crianças e associadas a estados de desnutrição grave. Manifestam-se com dor abdominal e hemorragia digestiva e atingem maioritariamente o estômago e o cólon^{22-24,26}.

O diagnóstico de mucormicose é frequentemente obtido apenas após a morte do doente. Nos doentes em risco, deve haver uma forte suspeição clínica de modo a conduzir a procedimentos diagnósticos urgentes. As técnicas microbiológicas convencionais têm baixa sensibilidade para isolamento destes fungos, pelo que o diagnóstico deverá assentar na identificação de elementos fúngicos nos tecidos. O exame histopatológico mostra, nestes casos, hifas largas, não septadas, com ramificações em ângulos próximos de 90°. É possível identificar invasão vascular das hifas, que podem estar rodeadas por material necrótico²⁶. Testes antigénicos actualmente em desenvolvimento para o diagnóstico de infecções por outros fungos filamentosos não parecem ser aplicáveis ao diagnóstico das infecções por *Mucorales*. A PCR é considerada promissora enquanto método diagnóstico alternativo às técnicas convencionais^{26,33}.

3.3. Terapêutica

A terapêutica das mucormicoses deve ser iniciada prontamente. O maior impacto na sobrevida dos doentes resulta da conjugação da terapêutica antifúngica com a abordagem cirúrgica e o controlo da doença de base ou reversão da imunossupressão.

O espectro de sensibilidades das várias espécies pertencentes à ordem *Mucorales* é variável²³. A Anfoterina B (e os suas formulações lipídicas) tem demonstrado ser o antifúngico mais activo contra estes organismos, sendo considerada a terapêutica de referência, ainda que sem definição estabelecida das doses e duração da terapêutica^{22,23,26}. De entre as outras classes, é comprovada a ineficácia de alguns derivados imidazólicos, como o fluconazol e o voriconazol, enquanto que o posaconazol se tem mostrado activo em estudos *in vitro* e ensaios clínicos enquanto terapêutica de resgate³⁴⁻³⁶. No que diz respeito às equinocandinas não estão indicadas em monoterapia, podendo, no entanto haver sinergismo na associação da caspofungina à anfoterina B^{22,34,35}.

4. CRIPTOCOCOSE

4.1. Introdução

O *Cryptococcus neoformans* é um fungo leveduri-

Educação Médica Contínua

forme do qual se conhecem duas variedades, que englobam cinco serotipos, de acordo com as características antigénicas da sua cápsula polissacarídea: o *C. neoformans* variedade *neoformans* (inclui os serotipos A, D e AD) e o *C. neoformans* variedade *gatti* (inclui os serotipos B e C). Estas diferem entre si em relação às características micológicas, bioquímicas, ecológicas e epidemiológicas. Foi proposto que as estirpes do serotipo A fossem reclassificadas numa variedade distinta designada *C. neoformans* variedade *grubbi*.

O *C. neoformans* var. *neoformans* tem sido isolado a partir do solo contaminado com resíduos fecais de aves (pombos e outras). É ubiqüitário, encontrando-se em todos os continentes.

O *C. neoformans* var. *gatti* tem uma distribuição mais limitada. Tem sido isolado a partir de madeira em decomposição de árvores como os eucaliptos de polpa vermelha, indígenas da Austrália, mas entretanto levados para outras localizações como os EUA, América Central e do Sul, África, Índia, China e bacia mediterrânica, sendo endémico nalgumas destas áreas³⁷. Os casos documentados de infecção humana por esta variedade acompanham a distribuição mundial destas plantações.

Ambas as variedades podem colonizar o tracto respiratório, em particular de doentes com patologia pulmonar crónica.

A infecção do Homem geralmente ocorre após a inalação do fungo. O período de incubação é desconhecido e pode ser de semanas, meses ou mais longo. O desenvolvimento da doença vai depender, sobretudo, de factores relacionados com o hospedeiro, podendo surgir como reactivação de um foco latente anos após a infecção.

A variedade *neoformans* está associada a doença em doentes imunocomprometidos, contrariamente à variedade *gatti* que, habitualmente, é responsável por doença em indivíduos imunocompetentes^{38,39}.

Antes do aparecimento da infecção por VIH, a criptococose causada pela variedade *neoformans* estava associada aos indivíduos com defeitos imunológicos de células T, como neoplasias hematológicas e à terapêutica com corticóides. A partir dos anos 80 a incidência da criptococose sofreu uma “explosão” como consequência da pandemia da infecção por VIH, sendo uma entidade definidora de SIDA, do uso de terapêutica citotóxica mais potente e à maior realização de transplantes de órgãos sólidos. Tem sido associada também aos transplantes de medula óssea, ao uso de tacrolimus e fludarabina, aos doentes com cirrose, diabetes *mellitus* e insuficiência renal crónica³⁹.

Nos doentes com infecção por VIH ocorre atingimento de mais do que um órgão em cerca de 50% dos casos³⁸.

O principal factor de risco para o desenvolvimento de infecção pela variedade *gatti* parece ser a exposição ambiental, embora haja evidência indirecta que factores ainda não identificados possam contribuir para a aquisição da infecção nos aborígenes australianos. O motivo pelo qual a infecção, por esta variedade, é rara nos imunocomprometidos permanece desconhecido.

4.2. Manifestações clínicas e diagnóstico

A maioria dos casos de criptococose não é diagnosticada até ao aparecimento de manifestações clínicas que sugiram envolvimento do SNC.

O espectro clínico da criptococose pulmonar estende-se desde uma doença nodular assintomática/subclínica até um quadro de síndrome de dificuldade respiratória do adulto^{38,40}. Habitualmente ocorre semanas ou meses antes da disseminação do fungo.

As manifestações clínicas são inespecíficas e incluem febre, tosse, expectoração e toracalgia. Em doentes imunodeprimidos e, particularmente, naqueles com infecção por VIH, a doença tende a ser mais rápida e grave, podendo ocorrer insuficiência respiratória aguda, hemoptises, sudorese nocturna e emagrecimento.

A imagiologia torácica mostra lesões nodulares bilaterais bem definidas. Embora menos comuns, podem estar presentes adenopatias hilares e mediastínicas, derrames pleurais e cavitações.

Nos doentes com infecção por VIH a apresentação imagiológica mais comum são os infiltrados intersticiais difusos (semelhantes aos da pneumocistose) e as adenopatias hilares e mediastínicas.

A meningite/meningoencefalite é a apresentação clínica mais comum da criptococose e a principal causa de morte. O envolvimento do SNC surge, frequentemente, de forma isolada, mas o envolvimento pulmonar tem sido encontrado em 30-40% dos indivíduos com SIDA que se apresentam com meningite criptocócica.

Nos doentes sem infecção por VIH o início da doença é, habitualmente, indolente, com cefaleias holocraneanas. A febre não é frequente e tende a surgir numa fase mais tardia. Os exames imagiológicos podem revelar uma ou várias lesões arredondadas – criptococomas – com ou sem captação de contraste. As anomalias do LCR incluem aumento da pressão, hiperproteinorraquia, hipoglicorraquia e uma pleiocitose linfocitária.

Nos infectados pelo VIH a forma de apresentação é relativamente mais rápida, mas ainda assim subaguda e são frequentes, desde o início, a febre e as cefaleias. O

Educação Médica Contínua

meningismo e os sinais neurológicos focais são raros. Podem ainda surgir convulsões, alteração do comportamento e demência.

Os exames imagiológicos geralmente não mostram qualquer alteração e o exame citoquímico do LCR pode revelar apenas uma pleiocitose ligeira.

Em todos os grupos de doentes o aumento da pressão intracraniana, particularmente após o início da terapêutica, é uma complicação frequente, manifestada por agravamento das cefaleias, edema da papila, perturbação da visão ou da audição e depressão do estado de consciência, podendo resultar na morte do doente. O mecanismo subjacente é desconhecido, mas parece resultar, em parte, da perturbação da reabsorção do LCR ao nível das vilosidades aracnoideias devido à acumulação do antigénio polissacarídeo, ou pode estar relacionado com o crescimento fúngico *per se*⁴¹. A presença de criptococomas também pode contribuir para esta complicação.

O envolvimento cutâneo ocorre em 10-15% dos casos de doença disseminada, podendo ser o sinal sentinela, meses antes da ocorrência de outras manifestações clínicas^{42,43}.

A criptococose cutânea também pode ocorrer a partir de um foco ósseo subjacente ou a partir da inoculação cutânea directa, sendo referida neste último caso como primária. Pode assumir praticamente todas as formas de lesão cutânea. Mais frequentemente surge como pápulas com umbilicação central, semelhantes às lesões de *Molluscum contagiosum*, mas está descrita também como máculas, nódulos, vesículas, pústulas, úlceras e abscessos. Também pode surgir de forma mais difusa como uma celulite^{40,42,43}.

Alguns aspectos podem ajudar na distinção entre formas primárias e secundárias. Uma lesão solitária, ou um pequeno número de lesões, em áreas expostas, com adenopatias satélites é muito sugestiva de lesão primária, sobretudo se houver história de trauma⁴³. As lesões secundárias são, habitualmente, múltiplas, de pequenas dimensões, dispersas, atingindo áreas expostas e não expostas, estando frequentemente localizadas na face e tronco⁴⁰.

A lesão primária pode ser o ponto de partida para uma doença disseminada.

A associação do tacrolimus com a criptococose cutânea, sem doença do SNC, está relacionada com o facto daquele inibir o crescimento do fungo a 37°C através da via da calcineurina, mas não a 34°C. Como atinge boas concentrações no SNC impede o desenvolvimento de doença e o crescimento do fungo fica limitado a locais mais frios do corpo, como a pele⁴⁰.

Outras formas de criptococose resultam do envolvi-

mento ósseo, ocular, cardíaco, das supra-renais, do fígado, do baço e da próstata.

O diagnóstico de criptococose é mais simples e rápido do que o de outras micoses sistémicas. Requer o isolamento do *C. neoformans* a partir de fluidos ou tecidos orgânicos ou a detecção do antigénio polissacarídeo capsular no sangue ou LCR. Em comparação com a dos outros indivíduos, a carga fúngica nos produtos biológicos de indivíduos com infecção por VIH é, habitualmente, superior, o que facilita o diagnóstico.

Em conjunto, o exame directo do LCR, através de preparação com tinta da China, e a cultura (crescimento em 3-7 dias) permitem fazer o diagnóstico de meningite criptocócica em 75-90% dos casos⁴¹.

O fungo também pode ser isolado a partir do sangue e de outros produtos biológicos, sendo as hemoculturas positivas em 35-70% dos casos de doença disseminada⁴¹.

Os testes serológicos assumiram um papel importante no diagnóstico da criptococose. A detecção de antigénio polissacarídeo capsular no sangue ou LCR tornou-se um teste de rotina, sendo um título >1:8 indicador de infecção provável. O título é positivo no LCR em >99% dos casos de meningite criptocócica⁴¹. Embora os títulos tendam a diminuir com a terapêutica, não devem ser utilizados para monitorizar a resposta ao tratamento, porque o teste pode permanecer positivo durante várias semanas, mesmo com eficácia terapêutica. O teste pode ainda ser positivo sem que se consiga isolar o fungo no exame microbiológico o que significa, habitualmente, a libertação persistente de antigénio pelas células mortas ou a eliminação lenta do antigénio do LCR, e não infecção activa.

Todos os indivíduos com o diagnóstico de criptococose devem ser submetidos a uma punção lombar para avaliar se existe envolvimento do SNC⁴¹.

4.3. Terapêutica

A terapêutica da criptococose pulmonar ligeira ou moderada consiste no uso de fluconazol 200-400mg/dia, itraconazol 200-400mg/dia ou anfotericina B 0,5-1mg/kg/dia (dose cumulativa 1-2g). Os casos graves deverão ser tratados como a doença do SNC, até os sintomas estarem controlados, com posterior alteração para um azol. A duração total da terapêutica é de 6-12 meses.

A doença do SNC deve ser tratada numa primeira etapa (fase de indução) com anfotericina B 0,7-1mg/Kg/dia associada a flucitosina 100 mg/Kg/dia, durante ≥2 semanas, seguida de uma fase de consolidação com fluconazol 400 mg/dia por mais 10 sema-

Educação Médica Contínua

nas, ou até que as culturas do LCR estejam estéreis⁴¹. A associação de flucitosina à terapêutica demonstrou contribuir para a mais rápida esterilização dos tecidos e fluidos e estar associada a menor taxa de recidivas em comparação com a monoterapia^{40,44}.

É recomendada uma punção lombar após 2 semanas de terapêutica para comprovar a esterilização do LCR; caso não se verifique a terapêutica de indução deverá ser prolongada. A duração da terapêutica é de 3 meses.

Quer na forma pulmonar quer na do SNC, os indivíduos imunodeprimidos deverão prosseguir com a terapêutica de supressão com fluconazol 200mg/dia⁴¹. Esta deverá ser mantida durante o período de imunodepressão e nos infectados pelo VIH a sua suspensão poderá ser considerada após 12-18 meses de controlo virológico⁴¹.

O controlo das complicações possíveis, nomeadamente da hipertensão intracraniana, deverá ser uma prioridade.

A criptococose cutânea secundária deverá ser tratada de forma semelhante à doença pulmonar.

A abordagem terapêutica da criptococose cutânea primária não é consensual e está dependente de cada caso. Passa pelo uso de azóis, nomeadamente fluconazol/itraconazol 100-400mg/dia, durante 1-6 meses⁴³. A abordagem cirúrgica poderá ser necessária e eficaz.

5. OUTRAS MICOSSES

A *Pseudallescheria boydii* é um fungo filamentosos ubiqüitário, existente no solo e em águas poluídas. É responsável por duas doenças raras: o micetoma (micose subcutânea) e a **pseudallescheriose** ou **scedosporiose**. Esta última ocorre após inalação do fungo para os seios perinasais ou pulmões, ou a partir da inoculação traumática na pele, com disseminação secundária⁴⁵. Têm sido descritos casos após acidentes de submersão. Os principais locais atingidos são os pulmões, o osso, as articulações e o SNC. É também responsável por casos de sinusite, queratite, endoftalmite, prostatite, endocardite e infecções cutâneas e dos tecidos moles⁴⁵.

A **feohifomicose** é um termo lato que inclui as infecções causadas por fungos filamentosos (e alguns leveduriformes) dematiáceos, isto é, com melanina a nível das paredes celulares. São um número vasto de fungos ubiqüitários, encontrados no solo, ar, nas plantas e em resíduos orgânicos. As espécies mais frequentemente isoladas são *Cladophialophora bantiana* e

*Cladosporium trichoides*⁴⁶.

Habitualmente causam doença cutânea e subcutânea, sinusite e pneumonia. Mais raramente pode ocorrer disseminação com fungemia, levando a situações de meningite, abscesso cerebral, endocardite, osteomielite e artrite séptica⁴⁶.

As espécies do género *Fusarium* são fungos filamentosos existentes no solo e em resíduos orgânicos.

A inalação, a ingestão, a inoculação traumática ou a contaminação de cateteres vasculares estão descritas como originando a disseminação fúngica que leva à doença sistémica – **fusariose**^{47,48}. Esta manifesta-se por febre e mialgias, podendo surgir lesões cutâneas em 60-80% dos casos, caracterizadas por múltiplas pápulas ou nódulos dolorosos eritematosos que podem evoluir para necrose. A localização habitual é nos membros, mas podem surgir na face e tronco^{47,48}.

O *Penicillium marneffei* é um fungo dimórfico isolado a partir de vísceras de ratos do bambuco e no solo em redor das suas tocas. É responsável por uma micose sistémica – a **peniciliose** – cuja distribuição geográfica está limitada ao sudeste asiático e sul da China⁴⁹.

Outros fungos responsáveis por micoses sistêmicas oportunistas raras incluem *Scedosporium prolificans*, *Trichosporon spp.*, *Malassezia furfur* (agente responsável por uma micose superficial comum: a pitiríase versicolor), entre outros⁴⁶.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As manifestações cutâneas de micoses invasivas, ainda que possam significar apenas uma doença primária da pele, obrigam sempre à exclusão de doença disseminada^{13,43}.

O diagnóstico e a abordagem terapêutica das infecções fúngicas invasivas permanece um desafio na era da medicina moderna. Tendo em consideração a elevada mortalidade e morbilidade associadas, o conhecimento dos factores de risco predisponentes e das manifestações clínicas é fundamental para a suspeição clínica precoce e instituição da terapêutica antifúngica.

Dado a que o diagnóstico microbiológico de certeza é, frequentemente, difícil e moroso, o desenvolvimento de técnicas de diagnóstico mais sensíveis como as de biologia molecular e a TAC de alta resolução poderá permitir maior precisão e precocidade na identificação do agente implicado^{50,51}.

Num futuro próximo, o desenvolvimento de novos antifúngicos dentro das classes existentes e de novas classes e, ainda, a exploração das vantagens que

Educação Médica Contínua

possam advir do tratamento de combinação antifúngica abrem novas perspectivas para a abordagem terapêutica destas infecções.

A descrição da infecção por *Pneumocystis jirovecii*, reclassificado como fungo, está fora do âmbito deste trabalho.

BIBLIOGRAFIA

- Lletí MS, Ramos IJ, García JP: Los aspectos epidemiológicos cambiantes de la candidemia y sus implicaciones clinicoterapéuticas. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 24(1): 36-45 (2006).
- Walsh TM: Echinocandins – An Advance in the Primary Treatment of Invasive Candidiasis. *N Eng J Med* 347(25): 2070-2 (2002).
- Anaissie AJ: The Changing Epidemiology of Candida Infections. www.medscape.com 2007.
- Sobel JD: The Emergence of Non-albicans Candida Species as Causes of Invasive Candidiasis and Candidemia. *Curr Infect Dis Rep* 8(6): 427-33 (2006).
- Pappas PG, Rex JH, Sobel JD, Filler SG, Dismukes WE, Walsh TJ: Guidelines for Treatment of Candidiasis. *CID* 38: 161-89 (2004).
- Meunier F: Management of Candidemia. *N Eng J Med* 331(20): 1371-2 (1994).
- Aberegg AK, O'Brien JM: Anidulafungin and Fluconazole for Candidiasis. *N Eng J Med* 357(13): 1347-8 (2007).
- Sobel JD, Revankar AG: Echinocandins – First-Choice or First-Line Therapy for Invasive Candidiasis? *N Eng J Med* 356(24): 2525-6 (2007).
- Reboli AC, Rotstein C, Pappas PG, Chapman AW, Kett DH, Kumar D, et al.: Anidulafungin versus Fluconazole for Invasive Candidiasis. *N Eng J Med* 356(24): 2472-82 (2007).
- Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, Colombo AL, Thompson-Moya L, Smietana J, et al.: Comparison of Caspofungin and Amphotericin B for Invasive Candidiasis. *N Eng J Med* 347(25): 2020-9 (2002).
- Forrest GN, Weekes E, Johnson JK: Increasing incidence of Candida parapsilosis candidemia with caspofungin usage. *J Infect* 56(2): 126-9 (2008).
- Mandell GL, Bennett JE, Dolin R: *Aspergillus* Species. In Hartman T, Dudlick M (eds.), *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone, 2005, pp. 2958-2973.
- Prasad PVS, Babu A, Kaviarasan PK, Anandhi C, Viswanathan P: Primary cutaneous aspergillosis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 71(2): 133-4 (2005).
- Murakawa GJ, Harvell JF, Lubitz P, Schnoll S, Lee S, Berger T: Cutaneous Aspergillosis and Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Arch Dermatol* 136: 365-9 (2000).
- Leão RC, Marchiori E, Rodrigues R, Souza AS, Gasparetto EL, Escuissato DL: Tomografia Computadorizada na Avaliação da Aspergilose Pulmonar Angioinvasiva em Pacientes com Leucemia Aguda. *Radiol Bras* 39(5): 327-31 (2006).
- Cornely OA, Pels H, Bethe U, Seibold M, Toepelt K, Soehngen D, et al.: A novel type of metastatically spreading subcutaneous aspergillosis without epidermal lesions following allogenic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 28:899-901 (2001).
- Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, Herbrecht R, Kontoyannis D, Marr KA, et al.: Treatment of Aspergillosis: Clinical Practice Guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *CID* 46: 327-60 (2008).
- Verweij PE, Mellado E, Melchers WJG: Multiple-Triazole-Resistant Aspergillosis. *N Eng J Med* 356(14): 1481-3 (2007).
- Balasubramaniam P, Madakira PB, Ninan A, Swaminathan A: Response of central nervous system aspergillosis to voriconazole. *Neurology India* 55(3): 301-3 (2007).
- Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, Bennett JE, Greene RE, Oestmann JW, et al.: Voriconazole versus Amphotericin B for Primary therapy of Invasive Aspergillosis. *N Eng J Med* 347(6): 408-15 (2002).
- Dockrell DH: Salvage therapy for invasive aspergillosis. *J Antimicrob Chem* 61(1):141-4 (2008).
- Spellberg B, Edwards Jr, Ibrahim A. Novel Perspectives on Mucormycosis: Pathophysiology, Presentation and Management. *Clinical Microbiology Reviews* 18(3): 556-9 (2005).
- Prabhu RM, Patel R: Mucormycosis an entomophthoromycosis: a review of the clinical manifestations, diagnosis and treatment. *Clinical Microbiology and Infection* 10(S1): 31-47 (2004).
- Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL, Knudsen TA, Sarkisova TA, Schaufele RL, et al.: Epidemiology and Outcome of Zygomycosis: A Review of 929 Reported Cases. *CID* 41: 534-53 (2005).
- Kaufmann CA: Zygomycosis: Reemergence of an Old Pathogen. *CID* 39: 588-90 (2004).
- Ribes JA, Vanover-Sams CL, Baker DJ: Zygomycetes in Human Disease. *Clinical Microbiology Reviews* 13(2): 236-301 (2000).

27. Pfaller MA, Pappas PG, Wingard JR: Invasive Fungal Pathogens: Current Epidemiological Trends. *CID* 43: S3-S14 (2006).
28. Rees JR, Pinner RW, Hajjeh RA, Brandt ME, Reingold AL: The Epidemiologic Features of Invasive Mycotic Infections in the San Francisco Bay Area, 1992-93: Results of Population-based Laboratory Active Surveillance. *CID* 27: 1138-47 (1998).
29. Pérez-Urbe A, Soschin DM, Arenas R, Reyes M: Primary cutaneous mucormycosis. Report of a case in a HIV patient. *Revista Iberoamericana de Micología* 22: 118-21 (2005).
30. Sanchez MR, Ponge-Wilson I, Moy JA, Rosenthal S: Zygomycosis and HIV infection. *J Am Acad Dermatol* 30(5 Pt 2): 904-8 (1994).
31. Nagy-Agren SE, Chu P, Smith GJ, Waskin HA, Altice FL: Zygomycosis (mucormycosis) and HIV infection: report of three cases and review. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome and Human Retrovirology* 10(4): 441-9 (1995).
32. Lee FYW, Mossad SB, Adal KA: Pulmonary mucormycosis: the last 30 years. *Arch Internal Med* 159: 1301-9 (1999).
33. Palacio A, Alhambra A, Cuétara MS, Pontón J: Early diagnosis of invasive fungal infections caused by *Aspergillus* and other emerging mycelar fungi. *Revista Iberoamericana de Micología* 24: 187-97 (2007).
34. Torres-Naborna M, Guinea J, Martínez-Alarcón J, Peláez T, Bouza E: In vitro activities of Anphotericin B, Caspofungin, Itraconazole, Posaconazole and Voriconazole against 45 clinical isolates of Zygomycetes: Comparison of CLSI M38-A, Sensititre Yeast One and the ETest. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 51(3): 1126-9 (2007).
35. Almyroudis NG, Sutton DA, Fothergill AW, Rinaldi MG, Kusne S: In vitro susceptibilities of 217 isolates of Zygomycetes to conventional and new antifungal agents. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 51(7): 2587-90 (2007).
36. Greenberg RN, Mullane K, van Burik J-AH, Raad I, Abzug MJ, Anstead G, et al.: Posaconazole as salvage therapy for zygomycosis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 50(1): 126-33 (2006).
37. Severo LC, Zardo IB, Londero T: Cutaneous cryptococcosis due to *Cryptococcus neoformans* var. *gattii*. *Rev Iberoam Micol* 18: 200-1 (2001).
38. Dinato SLM, Dinato MM, Nakanishi CP, Almeida JRP, Romiti N: Case Report: Disseminated Cutaneous Cryptococcosis in a Patient with AIDS. *Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo* 48(6): 353-8 (2006).
39. Paganio L, Fianchi L, Caramatti D, Melillo L, Caira M, Masini L, et al.: Cryptococcosis in patients with hematologic malignancies. A report from GIMEMA-infection program. *Haematologica* 89(7): 852-6 (2004).
40. Gupta RK, Khan ZU, Nampoory MRN, Mikhail MM, Johnny KV: Case Report: Cutaneous cryptococcosis in a diabetic renal transplant recipient. *Journal of Medical Microbiology* 53: 445-9 (2004).
41. Saag MS, Graybill RJ, Larsen RA, Pappas PG, Perfect JR, Powderly WG, et al.: Practice Guidelines for the Management of Cryptococcal Disease. *CID* 30: 710-8 (2000).
42. Aguilar J, Arco-Jiménez A, Rodrigo MI, Torre-Lima J: Varón com fiebre y lesiones cutáneas. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 23(1): 43-4 (2005).
43. Quéreux G, Milpied B, Morin O, Andrés P, Parant E, Poirier P, et al.: Primary cutaneous cryptococcosis in HIV-negative patients. *Ann Dermatol Venereol* 128: 1009-13 (2001).
44. Perfect JR: Management of Cryptococcosis: How Are We Doing? *PloS Medicine* 4(2): 0232-3 (2007).
45. Cortez KJ, Roilides E, Quiroz-Telles F, Meletiadis F, Antachopoulos C, Knudsen T, et al.: Infections caused by *Scedosporium* spp. *Clin Microbiol Rev* 21(1): 157-97 (2007).
46. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R: Uncommon Fungi. In Hartman T, Dudlick M (eds). *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 6th ed. Philadelphia, Elsevier Churchill Livingstone, 2005, pp. 3068-3079.
47. Nucci M, Anaissie E: *Fusarium* infections in immunocompromised patients. *Clin Microbiol Rev* 20(4): 695-704 (2007).
48. Madariaga MG, Kohl S: Disseminated fusariosis presenting with pulmonary nodules following a line infection. *Braz J Infect Dis* 10(6): 419 (2006).
49. Richardson MD, Warnock DW: *Penicillium marneffeii* infection. In *Fungal Infection Diagnosis and Management*. 3rd ed. Blackwell Publishing, 2003, pp. 330-335.
50. Antunes F: Editorial. *FOCUS Infecções Fúngicas* 1: 2-3 (2004).
51. Osório JJC, Roman AR, Torre-Cisneros J: Espectro y factores de riesgo de la infección fúngica invasora. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 25(4): 467-76 (2007).

Educação Médica Contínua

VERIFIQUE O QUE APRENDEU

- Que espécies de *Candida* apresentam resistência e menor sensibilidade ao fluconazol?
- Num recém-nascido, que elementos podem ajudar a distinguir a candidose cutânea congénita da candidose disseminada aguda?
- Que micoses oportunistas podem ter como forma de apresentação edema/necrose periorbitária/nasal?
- Enumere os principais grupos de risco para infecção por Mucorales.
- Que classe de antifúngicos sistémicos apresenta má penetração no SNC?
- Que particularidades no exame objectivo podem ajudar a distinguir a criptococose cutânea primária da secundária?

LEITURAS RECOMENDADAS

1. Lletí MS, Ramos IJ, García JP: Los aspectos epidemiológicos cambiantes de la candidemia y sus implicaciones clinicoterapêuticas. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 24(1): 36-45 (2006).
2. Pappas PG, Rex JH, Sobel JD, Filler SG, Dismukes WE, Walsh TJ: Guidelines for Treatment of Candidiasis. *CID* 38: 161-89 (2004).
3. Murakawa GJ, Harvell JF, Lubitz P, Schnoll S, Lee S, Berger T: Cutaneous Aspergillosis and Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Arch Dermatol* 136: 365-9 (2000).
4. Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, Herbrecht R, Kontoyannis D, Marr KA, et al.: Treatment of Aspergillosis: Clinical Practice Guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *CID* 46: 327-60 (2008).
5. Spellberg B, Edwards Jr, Ibrahim A: Novel Perspectives on Mucormycosis: Pathophysiology, Presentation and Management. *Clinical Microbiology Reviews* 18(3): 556-9 (2005).
6. Quéreux G, Milpied B, Morin O, Andrés P, Parant E, Poirier P, et al.: Primary cutaneous cryptococcosis in HIV-negative patients. *Ann Dermatol Venereol* 128: 1009-13 (2001).

MANCHAS COR DE VINHO DO PORTO. REVISÃO E OPÇÕES TERAPÊUTICAS

João Borges da Costa¹, Luís Soares de Almeida¹, Pablo Boixeda², Manuel Marques Gomes¹

¹Clínica Universitária de Dermatologia, Hospital de Santa Maria, Lisboa;

²Servicio de Dermatologia, Hospital Ramón y Cajal, Madrid

RESUMO - As manchas cor de vinho do Porto são malformações vasculares causadas por uma inervação anómala dos vasos, sem regressão espontânea. O diagnóstico correcto e precoce destas lesões é essencial, porque podem ser a manifestação visível de síndromes com patologia neurológica ou oftalmológica grave.

O tratamento precoce destas malformações está indicado para a prevenir a nodularidade das lesões que sucede com o envelhecimento, sendo o laser de corante pulsado o tratamento de eleição actual.

Os autores revêem a patogénese e a abordagem terapêutica das manchas cor de vinho do Porto, assim como as limitações e novas perspectivas no tratamento destas lesões.

PALAVRAS-CHAVE - Manchas cor de vinho do Porto; Malformações vasculares; Tratamento; Laser de corante pulsado.

PORT-WINE STAINS. THERAPEUTICAL OPTIONS AND REVIEW

ABSTRACT - Port-wine stains are vascular malformations that remain present for life and inadequate innervation is their main pathophysiological feature. An early and correct diagnosis is essential, since these lesions may be the visible features of syndromes with severe neurological or ophthalmological morbidity.

Pulsed dye laser is the current gold standard therapy, with early treatment avoiding the development of nodular vascular lesions.

We review the pathogenesis and management of port-wine stains, as well as treatment limitations and new approaches to these lesions.

KEY-WORDS - Port-wine stains; Vascular malformations; Treatment; Pulsed dye laser.

Correspondência:

Dr. João Borges da Costa

Rua Luís Pastor de Macedo, nº1, 10º esq.
1750 Lisboa

Tel.: 966589957

Fax: 00351217954447

E-mail: joaobc77@hotmail.com

Artigo Original

INTRODUÇÃO

As malformações vasculares são causadas por defeitos localizados na morfogénese dos vasos e são caracterizadas pela ausência de fase proliferativa e pela persistência das lesões. A sua classificação é baseada na velocidade do fluxo sanguíneo e no tipo de vaso afectado, mas formas mistas ou de difícil classificação também são comuns¹.

As malformações capilares incluem as manchas cor de vinho do Porto (manchas CVP) e as telangiectasias e são as malformações vasculares mais frequentes.

As manchas CVP ou *nevus flammeus* têm uma incidência estimada em 3/1000 nascimentos, igual em ambos os sexos². Estas malformações são maioritariamente congénitas, podendo raramente surgir *de novo* em adultos, sobretudo após traumatismos³.

PATOGÉNESE E FISIOPATOLOGIA

Actualmente, considera-se que estão associadas a um défice de inervação pelo sistema nervoso autónomo^{4,5}, com alterações da modulação simpática do tónus vascular e do fluxo sanguíneo, propiciando ectasia vascular progressiva². Nos raros casos descritos de lesões *de novo* em adultos, postula-se que traumatismos prévios causem atrofia perivascular localizada, com dilatação vascular secundária³.

A maioria das lesões ocorre na cabeça e região cervical. Na primeira localização, ocorrem frequentemente na distribuição do trigémio, podendo também ser bilaterais.

O endotélio destas lesões é semelhante ao dos vasos da derme, sem aumento do número de mitoses. O diâmetro médio do lúmen vascular é de 10 a 50µm, localizando-se os vasos afectados a uma profundidade que varia entre 300 a 600µm⁶. A histologia é caracterizada por um número aumentado de capilares e vénulas dilatadas e com calibres variados, localizadas maioritariamente na porção superior da derme reticular⁷. Não existem diferenças histológicas entre as manchas cor de vinho porto congénitas e as adquiridas após traumatismos³. Em alguns doentes com história familiar destas lesões, foram identificadas diversas mutações em diferentes genes, envolvendo geralmente a perda de função destes¹.

As manchas cor de vinho do porto nunca regredem espontaneamente e com o envelhecimento, pode-se observar um escurecimento das lesões e formação de nódulos¹ (Fig. 1). Estes são granulomas piogénicos, que



Fig. 1 - Mancha CVP em doente de 52 anos, com superfície nodular.

ocorrem sobretudo nas lesões que envolvam as mucosas, ou mais frequentemente agregados de vasos de parede fina, com lúmen de diâmetro variável⁷.

Estas alterações podem ainda causar assimetrias e são mais frequentes na face. As alterações hipertróficas são raras nas lesões que envolvem o tronco ou os membros¹.

SÍNDROMES ASSOCIADAS

A maioria das manchas CVP ocorre isolada. No entanto, estas lesões podem ocorrer associadas a alterações oftalmológicas ou neurológicas e podem mesmo, quando ocorrem na região lombo-sacral, serem marcadores de anomalias neurológicas ou ósseas subjacentes⁸.

Quando ocorrem em associação com nevos, melanocíticos ou outros, podem ser classificadas como facomatoses pigmento-vasculares (Quadro I).

Síndrome de Sturge-Weber

Esta síndrome é caracterizada por manchas CVP que atingem a área inervada pelo ramo oftálmico do nervo trigémio, associadas a alterações oculares e leptomeníngeas ipsilaterais¹. Esta síndrome ocorre em 10% dos pacientes com lesões na face (Fig. 2). Nesta síndrome, as lesões são frequentemente extensas e cruzam a linha média. Existe uma grande variação na gravidade das queixas e das eventuais sequelas, que podem incluir glaucoma, epilepsia, atraso do desenvolvimento ou hemiplegia⁹.

Quadro I

CLASSIFICAÇÃO DAS FACOMATOSES PIGMENTO-VASCULARES*	
Classificação	Nevos presentes
1	<i>Nevus flameus, nevus pigmentosus et verrucosus</i>
2	<i>Nevus flameus, mancha mongólica, ± nevus anemicus</i>
3	<i>Nevus flameus, nevus spilus, ± nevus anemicus</i>
4	<i>Nevus flameus, mancha mongólica, nevus spilus, ± nevus anemicus</i>

*adaptado de Requena et al, 1997



Fig. 2 - Mancha CVP em doente com síndrome de Sturge-Weber, já com glaucoma.

Síndrome de Klippel-Trénaunay

É caracterizada por uma mancha CVP num membro, associada a hipertrofia óssea e das partes moles¹. Em 25% destes doentes, podem existir também fístulas artério-venosas, designando-se então síndrome de Parkes-Weber, tendo este pior prognóstico. Estas duas síndromes podem não ser aparentes ao nascimento, pelo que estes doentes devem ser seguidos regularmente, com medições do diâmetro dos membros. As possíveis sequelas incluem varizes, linfedema, úlceras e tromboembolismo pulmonar.

Síndrome de Bonnet-Dechaume-Blanc

É definida pela associação entre manchas CVP

localizadas na face e malformações artério-venosas ipsilaterais da retina¹. Esta síndrome também é conhecido pelo nome de Wyburn-Mason e estes doentes podem ter proptose, ambliopia, atraso do desenvolvimento e sinais neurológicos.

Síndrome de Cobb

Nesta síndrome, uma mancha CVP localizada na proximidade da medula espinhal está associada a uma malformação venosa ou artério-venosa das membranas meníngeas subjacentes. Estes doentes podem ter sintomas neurológicos, que são causados por hemorragias subaracnoideias ou compressão da medula¹⁰.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O diagnóstico correcto destas lesões é essencial, para evitar tratamentos desnecessários e tranquilizar os pais da criança. O desconhecimento da evolução destas lesões vasculares e a existência de diferentes classificações podem ser a causa de percentagens superiores a 50% de diagnósticos incorrectos, publicados em algumas séries¹¹.

É importante também reconhecer as diversas síndromes em que as manchas CVP podem ser a primeira ou única manifestação visível após o nascimento¹.

No diagnóstico diferencial consideram-se sobretudo duas entidades, as manchas cor de salmão e os hemangiomas, embora lesões eritematosas de lúpus ou angiofibromas em placas possam ser raramente confundidas com estas lesões¹.

As manchas cor de salmão, também conhecidas em inglês por *stork bite* quando ocorrem na nuca, são constituídas por capilares dilatados na derme superficial. Está descrita uma incidência de até 70% em recém-nascidos caucasianos¹², ocorrendo as lesões maioritariamente na nuca e região centro-facial. Estas lesões distinguem-se das manchas CVP por não ocorrerem na distribuição do trigémio, não apresentarem alterações verrucosas ou escurecimento com o crescimento da criança e regredirem até aos 6 anos de idade. No entanto, em 50% dos casos que ocorrem na nuca não se observa a regressão das lesões¹³.

Os hemangiomas são a neoplasia mais frequente na infância^{14,15} e a entidade mais frequentemente considerada no diagnóstico diferencial, sobretudo na face de mancha. Estas lesões podem ainda mimetizar a distribuição das manchas CVP no território do trigémio (Fig. 3).

Em contraste com as manchas cor de vinho do porto,

Artigo Original



Fig. 3 - Lactente com hemangioma localizado nas áreas enervadas pelos 2 e 3º ramos do nervo trigêmeo.

os hemangiomas regridem espontaneamente e classicamente têm uma fase pós-natal de rápido crescimento. Estas lesões são ainda mais frequentes no sexo feminino¹⁶, prematuros e a sua morfogénese vascular é normal, mas com um número aumentado de mitoses na fase de crescimento¹. Em estudos imunohistoquímicos, estas lesões são ainda positivas para o GLUT1 (*glucose transporter protein-1*), um marcador que não está presente em malformações vasculares¹⁷.

ABORDAGEM TERAPÊUTICA

Considerações gerais

Na abordagem das manchas CVP, é necessário excluir primeiro entidades mais frequentes como hemangiomas e manchas cor de salmão, assim como as síndromes que obrigam a referência a outras especialidades.

O envolvimento da área enervada pelo ramo oftálmico do trigêmeo, especialmente da pálpebra superior, pode provocar aumento da pressão intra-ocular, com evolução para glaucoma¹. A referência precoce à oftalmologia é mandatória.

Na suspeita da síndrome de Sturge-Weber ou na presença de manchas CVP na proximidade da coluna vertebral, especialmente na área lombo-sagrada, está indicada a ressonância magnética para excluir envolvimento do sistema nervoso central¹³. Esta deve ser efectuada com contraste intravenoso para aumentar a sensibilidade na detecção destas lesões e obriga a abordagem multidisciplinar com as especialidades de neurologia e neurorradiologia.

Os doentes com manchas CVP nos membros e com as características associadas às síndromes de Klippel-Trénaunay ou de Parkes-Weber, devem ser referenciados à cirurgia vascular, embora existam actualmente poucas alternativas terapêuticas actuais para estes dois síndromes¹.

No tratamento das manchas cor de vinho do porto, é necessário gerir as expectativas do doente ou da sua família, pois a resolução completa das lesões é rara, com a maioria dos doentes a obter a diminuição parcial da lesão. O início precoce do tratamento, sobretudo antes de ocorrerem alterações hipertróficas e para se prevenir o estigma social associado a estas lesões na infância, está classicamente associado a melhor resposta, embora exista alguma controvérsia na literatura sobre a idade ideal para iniciar a terapêutica^{18,19}.

No entanto, é necessário considerar a tolerância dos doentes muito jovens a este tratamento, pois este é doloroso. Em crianças com lesões extensas, pode-se recorrer a anestesia geral, após ponderar o risco-benefício desta opção. A utilização de anestésicos tópicos como o EMLA deve ser evitada, pois reduz o cromóforo (hemoglobina) nas lesões².

O tratamento efectivo destas lesões não foi possível até o aparecimento de lasers de corante pulsado (PDL *pulsed dye laser*)^{1,2}. As opções terapêuticas prévias incluíam cirurgia, radioterapia e lasers como os de CO₂ e os de árgon²⁰, com resultados clínicos insatisfatórios (Fig. 4) e risco elevado de cicatrização hipertrófica. O laser de CO₂ continua a ser utilizado no tratamento de nódulos ou usado pontualmente em lesões hipertróficas de adultos (Figs. 5a e 5b).

Laser de corante pulsado

O PDL é o tratamento de eleição actual das manchas CVP, utilizando o princípio da fototermólise selectiva^{1,2,21}. Este laser tem uma luz monocromática amarela, que inicialmente tinha um comprimento de onda de 577nm e actualmente de 585 ou 595nm, que é absorvida pela oxihemoglobina nos capilares ectáticos destas lesões. Esta absorção de energia é depois transmitida sob a forma térmica à parede dos vasos, que são o alvo deste



Fig. 4 - Mancha CVP tratada na infância com excisão e enxerto posterior, com recorrência da lesão.

tratamento. Estes comprimentos de onda são pouco absorvidos pela melanina e quando utilizados conjuntamente com sistemas de arrefecimento epidérmico, como o ar frio ou criogénio, permitem uma maior selectividade na destruição da parede dos vasos sanguíneos e um maior perfil de segurança em comparação com os lasers utilizados previamente²².

Os parâmetros mais utilizados são durações de pulso entre 0,5 e 10ms, com pulsos mais curtos a causarem púrpura mais acentuada, intensidades até 15 J/cm² (dependendo do diâmetro de spot utilizado) e spots de 7 ou 10mm². O uso de maiores diâmetros permite uma maior penetração, uso de menores intensidades e tratamentos mais céleres²³. O número de tratamentos é variável, mas ultrapassa frequentemente as 10 sessões, com 2 meses de intervalo entre cada sessão (Figs. 6a e 6b).

A púrpura, quando se produz, surge imediatamente após os disparos com o laser e tem resolução espontânea nas primeiras semanas após o tratamento. Em



a)



b)

Fig. 5 - Fotografias clínicas, pré (a) e pós excisão (b), de nódulo em mancha CVP com laser de CO₂, numa doente de 51 anos com síndrome de Sturge-Weber.

Artigo Original

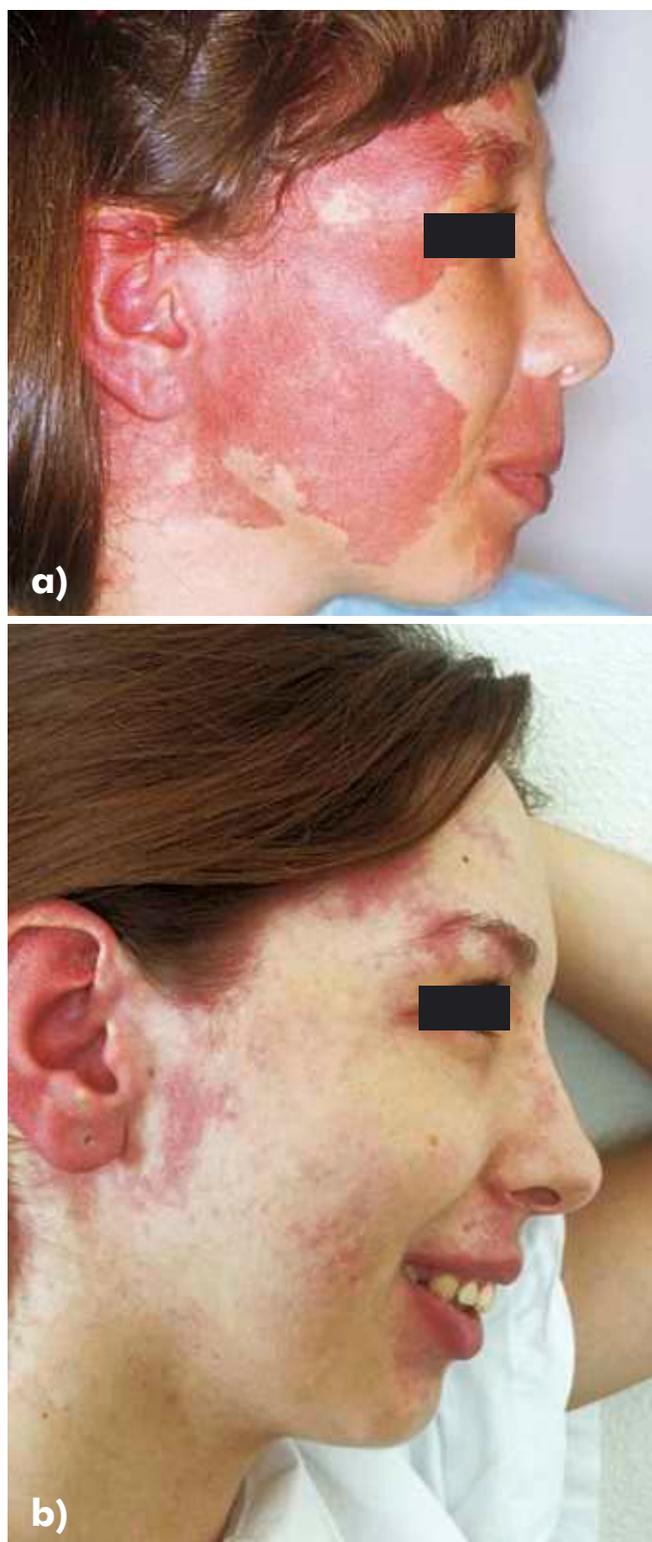


Fig. 6 - Fotografias clínicas, pré (a) e pós (b) 5 sessões de tratamento com PDL, numa doente de 9 anos com mancha CVP.

indivíduos com fotótipos mais altos, deve-se utilizar intensidades mais baixas para prevenir alterações da pigmentação ou atrofia epidérmica¹. Este tratamento não deve ser efectuado no Verão ou em doentes bronzeados para prevenir estas alterações indesejadas.

Limitações do laser de colorante pulsado

A pior resposta ao tratamento é observada nalgumas áreas específicas, como a centro-facial, malar ou acral, e também com os vasos de pequenas dimensões ou localizados profundamente^{24,25}.

A ineficácia do tratamento com PDL pode ocorrer em 25 a 50%²⁴ dos doentes e pode estar associada a uma penetração insuficiente da radiação, quantidade reduzida de cromóforo nos vasos ou intensidades demasiado baixas para destruir a parede dos vasos. Para melhorar a eficácia do tratamento, alguns autores sugerem efectuar mais do que um disparo em cada zona durante o tratamento²⁶. Os melhores resultados foram obtidos com pulsos entre os 6 e os 10ms, intensidades baixas e intervalos de 1 minuto entre os disparos²⁷.

No entanto, o uso de múltiplos pulsos deve ser efectuado com precaução para evitar temperaturas superiores a 60°C na derme. Quando esta temperatura é atingida, ocorre desnaturação das proteínas e do colagéio²².

Em alguns doentes com boa resposta inicial ao PDL observa-se ainda uma recorrência das lesões, numa percentagem que pode atingir os 40% em algumas séries²⁸. No estado actual do conhecimento, a etiologia das manchas CVP é atribuída à inervação anómala dos vasos^{4,5}. Uma vez que o PDL não tem qualquer efeito sobre a inervação destes, a recorrência das lesões é compreensível.

Outras opções e perspectivas futuras

O tratamento das lesões vasculares com laser tem como principal obstáculo a inexistência de um laser que permita tratar simultaneamente as lesões vasculares de pequeno e as de maior diâmetro, preservando também a epiderme.

A resposta a este obstáculo, em doentes com manchas cor de vinho do porto resistentes ao tratamento com PDL, tem sido efectuada² com o uso de luz pulsada intensa, o laser Nd:YAG 1064nm, plataformas híbridas ou com dois lasers como os lasers Nd:YAG/KTP ou, mais recentemente²⁹, o PDL/Nd:YAG 1064. Estas opções têm demonstrado resultados promissores, mas com maior risco de efeitos secundários indesejáveis. Faltam ainda séries com maior número de pacientes para se poder avaliar a sua eficácia.

A opção mais interessante, poderá ser o uso de plataformas que permitam o disparo sequencial de PDL e do laser Nd:YAG 1064nm, com intervalos de tempo e intensidades que evitem lesões térmicas da epiderme^{2,29}. O laser Nd:YAG tem uma penetração cutânea máxima de 6 mm e consegue destruir vasos com um diâmetro máximo de 3mm³⁰, sendo nestes dois parâmetros superior ao PDL. No entanto, a sua janela terapêutica é curta e tem pouca afinidade para a oxihemoglobina, excepto após a conversão em metahemoglobina³¹. Esta conversão ocorre após o disparo do PDL e aumenta entre 3 a 5 vezes a absorção do comprimento de onda de 1064nm. Esta sinergia entre estes dois lasers tem demonstrado bons resultados^{2,29,32,33} e poderá ser uma boa opção para as manchas cor de vinho resistentes ao tratamento com PDL ou recorrentes.

A utilização de técnicas de imagem electro-ópticas, que podem ser incorporadas nas plataformas laser, como a tomografia doppler óptica, permitirá uma melhor avaliação da profundidade e densidade de vasos^{34,35}. Este conhecimento ajudará na escolha dos parâmetros mais adequados para utilização em cada doente.

BIBLIOGRAFIA

- Enroljas O: Vascular Malformations. In JL Bolognia, JL Jorizzo, RP Rapini (eds), *Dermatology*, 2ª ed, London, Mosby, 2008, pp 1581-1595.
- Stier MF, Glick SA, Hirsch RJ et al: Laser treatment of pediatric vascular lesions: Port wine stains and hemangiomas. *J Am Acad Dermatol* 58: 261-85 (2008).
- Adams BB, Lucky AW: Acquired Port-wine Stains and Antecedent Trauma. *Arch Dermatol* 136: 897-9 (2000).
- Smoller BR, Rosen S: Port-wine stains: a disease of altered neural modulation of blood vessels? *Arch Dermatol* 122: 177-9 (1986).
- Lanigan SW, Cotteril J: A Reduced vasoactive responses in port wine stains. *Br J Dermatol* 122: 615-22 (1990).
- Viator JA, Au G, Paultaf G et al: Clinical testing of a photoacoustic probe for port wine stain depth determination. *Lasers. Surg. Med* 30: 141-8 (2002).
- Requena L, Sanguenza OP: Cutaneous vascular anomalies. Part I. Hamartomas, malformations, and dilatation of preexisting vessels. *J Am Acad Dermatol* 37(4): 523-49 (1997).
- Guggisberg D, Hadj-Rabia S, Viney C et al: Skin Markers of occult spinal dysraphism in children. A review of 54 cases. *Arch Dermatol* 140: 1109-115 (2004).
- Thomas-Sohl KA, Vaslow DF, Maria BL: Sturge-Weber syndrome: a review. *Pediatr Neurol* 30: 303-10 (2004).
- Krings T, Geibprasert S, Luo CB et al: Segmental neurovascular syndromes in children 17(2): 245-58 (2007).
- MacFie CC, Jeffery SL: Diagnosis of vascular skin lesions in Children: An audit and review. *Pediatric Dermatology* 25(1): 7-12 (2008).
- Fishman SJ, Mulliken JB: Hemangiomas and vascular malformations of infancy and childhood. *Pediatr Clin North Am* 40: 1177-2000 (1993).
- Wirth FA, Lowitt MH: Diagnosis and treatment of cutaneous vascular lesions. *Am Fam Physician* 57(4): 765-73 (1998).
- Jacobs AH, Walton RG: The incidence of birthmarks in the neonate. *Pediatrics* 58(2): 218-22 (1976).
- Bowers RE, Graham EA, Tomlinson KM: The natural history of strawberry nevus. *Arch Dermatol* 82: 667 (1960).
- Garcia C, Sousa Coutinho V: Hemangiomas da Infância: Revisão da história natural e ênfase no tratamento. *Trab Soc Port Dermatol Venereol* 64(3): 327-39 (2006).
- North PE, Waner M, Mizeracki A et al: GLUT1: a newly discovered immunohistochemical marker for juvenile hemangiomas. *Hum Pathol* 31(1): 11-22 (2000).
- Nguyen CM, Yohn JJ, Huff C et al: Facial port wine stains in childhood: prediction of the rate of improvement as a function of the age of the patient, size and location of the port wine stain and the number of treatments with the pulsed dye (585 nm) laser. *Br J Dermatol* 138: 821-5 (1998).
- Van der Horst C, Koster P, De Boggie et al: Effect of the timing of treatment of port-wine stains with the flash-lamp-pumped pulsed-dye laser. *N Engl J Med* 338: 1028-33 (1998).
- Landthaler M, Hohenleutner U: Laser therapy of vascular lesions. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 22: 324-32 (2006).
- Anderson RR, Parrish JA: Selective photothermolysis: precise microsurgery by selective absorption of pulsed radiation. *Science* 220: 524-7 (1983).
- Hirsch RJ, Wall TL, Avram MM, Anderson RR: Principles of Laser-skin interactions. In JL Bolognia, JL Jorizzo, RP Rapini (eds), *Dermatology*, 2ª ed, London, Mosby, 2008, pp 2089-2097.
- Cantatore JL, Kriegel DA: Laser surgery: an approach to the pediatric patient. *J Am Acad Dermatol* 50: 165-84 (2004).
- Jasim ZF, Handley JM: Treatment of pulsed dye laser-

Artigo Original

- resistant port wine stain birthmarks. *J Am Acad Dermatol* 57(4): 677-82 (2007).
25. Fiskerstrand EJ, Svaasand LO, Kopstad G et al: Photothermally induced vessel-wall necrosis after pulsed dye laser treatment: lack of response in port-wine stains with small sized or deeply located vessels. *J Invest Dermatol* 107(5): 671-5 (1996).
 26. Verkrusse W, van Gemert MJ, Smithies DJ: Modelling multiple laser pulses for port-wine stains treatment. *Physics Med Biol* 45: N197-203 (2000).
 27. Aldanondo I, Boixeda P, Fernández-Lorente M et al: Selectividad de la fototermólisis en el tratamiento de las manchas en vino de Oporto mediante múltiples pulsos de láser de colorante pulsado. *Actas Dermosifiliogr* 99: 546-54 (2008).
 28. Huikeshoven M, Koster P, De Borgie C et al: Redarkening of Port-wine Stains 10 years after pulsed-dye-laser treatment. *N Engl J Med* 356(12): 1235-40 (2007).
 29. Tanghetti EA, Sherr E, Sierra R, Mirkov M: Sequential 595nm, 1064nm laser treatment for blebbed port-wine stains and leg vein. *Lasers Surg Med* 36: 74 (2005).
 30. Scherer K, Waner M: Nd:YAG lasers (1,064nm) in the treatment of venous malformations of the face and neck: challenges and benefits. *Lasers* 22(2): 119-26 (2007).
 31. Randeberg LL, Bonesrønning JH, Dalaker M et al: Methemoglobin formation during laser induced photothermolysis of vascular skin lesions. *Lasers Surg Med* 34(5): 414-9 (2004).
 32. Ahcan U, Zorman P, Recek D: Port wine stain treatment with a dual-wavelength Nd:YAG laser and cryogen spray cooling: a pilot study. *Lasers Surg Med* 34(2): 164-7 (2004).
 33. Tanghetti E, Sherr E: Treatment of telangiectasia using the multi-pass technique with the extended pulse width, pulsed dye laser. *J Cosmet Laser Ther* 5(2): 71-5 (2003).
 34. Gillies R, Zonios G, Anderson RR: Fluorescence excitation spectroscopy provides information about human skin in vivo. *J Invest Dermatol* 115: 704-7 (2000).
 35. Nelson JS, Kristen MK, Zhao Y: Imaging blood flow in human Port-wine stain In Situ and In Real Time using Optical Doppler Tomography. *Arch Dermatol* 137: 741-4 (2001).

RETALHO TRIANGULAR DE AVANÇO GENIANO PARA RECONSTRUÇÃO DE DEFEITOS CIRÚRGICOS DA PAREDE LATERAL DO NARIZ

João Goulão¹, P. Ponte², J. Rosa³

Serviços de Dermatologia do ¹Hospital Garcia de Orta e ²Hospital dos Capuchos;

³Serviço de Cirurgia Plástica do Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil, Lisboa

RESUMO - A reconstrução de defeitos cirúrgicos do nariz constitui sempre um desafio para o cirurgião. Os autores descrevem, com alguns casos ilustrativos, um retalho de avanço muito útil na reconstrução de médios e grandes defeitos da parede lateral do nariz.

PALAVRAS-CHAVE - Subunidades estéticas do nariz; Sulcos naturais da face; Retalho de avanço.

FACIAL TRIANGULAR ADVANCEMENT FLAP FOR NASAL SIDEWALL DEFECTS

ABSTRACT - Surgical reconstruction of medium-large defects of the nose is always a challenge to the surgeon. Here in the authors describe with some illustrative cases a local advancement flap, which is very useful in some reconstructions of lateral side surgical defects of the nose.

KEY-WORDS - Aesthetic subunits of the nose; Natural grooves of the face; Advancement local flap.

Correspondência:

Dr. João Goulão
Serviço de Dermatologia
Hospital Garcia de Orta
Av. Torrado da Silva
2801-951, Almada
Tel: 212942141
Fax: 212957004

Artigo Original

INTRODUÇÃO

Lá vai o tempo em que a cirurgia tumoral consistia na excisão da lesão, deixando para último plano o resultado estético final. Actualmente procura-se cada vez mais uma atitude cirúrgica curativa aliada a uma reconstrução com um bom resultado final funcional e estético. Há que procurar respeitar, sempre que possível, as subunidades estéticas e procurar colocar as cicatrizes nos sulcos naturais da face. Na reconstrução dos defeitos cirúrgicos da parede lateral do nariz é preciso tomar em especial consideração os sulcos naso-facial e asa-face para se evitar o efeito “alçapão”, provocado por alguns retalhos.

DESCRIÇÃO DA TÉCNICA

Após delimitação das margens do tumor, desenha-se um triângulo de base inferior, na face lateral do nariz, ocupando a totalidade dessa subunidade cosmética. Inferiormente, desenha-se um triângulo de base superior, em que o lado interno corresponde ao sulco naso-geniano. (Fig.1).

A base do triângulo inferior deverá ter o mesmo comprimento da base do triângulo do defeito cirúrgico, correspondente à distância que o retalho terá que avançar (Figs. 2 e 3).

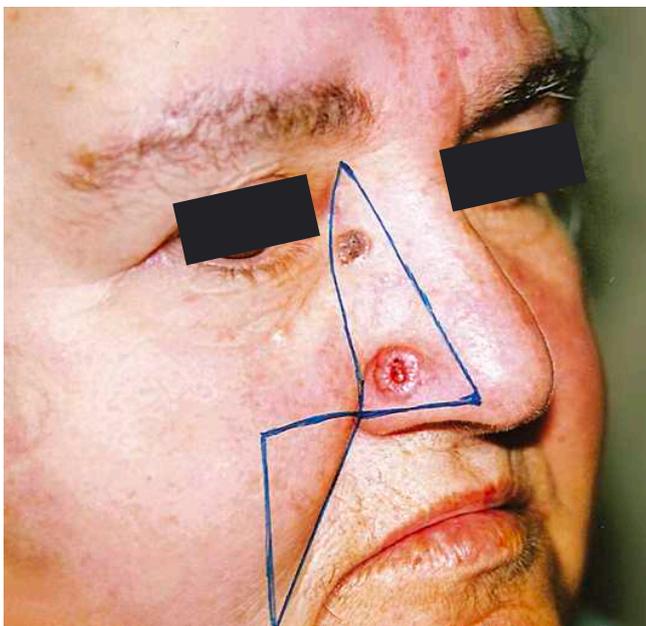


Fig. 1



Fig. 2 e 3 - Basalioma da asa do nariz. Criação dos triângulos e resultado final com a colocação das suturas nos sulcos das subunidades cosméticas do nariz e ao longo do sulco naso-geniano.

Nos casos em que o defeito cirúrgico é muito extenso (Figs. 4 e 5) pode conjugar-se esta técnica com enxerto de pele colhido do triângulo labiofacial, retirado para facilitar o deslizamento da área geniana até à face lateral do nariz.

DISCUSSÃO

São variadas as abordagens de reconstrução desta área peri-alar, incluindo enxerto de pele, retalho de avanço V-Y, retalho de avanço crescêntico¹ e o retalho de avanço triangular entre outros. Todos têm vantagens e desvantagens. O retalho triangular de avanço geniano baseia-se numa excisão em que o maior eixo é paralelo às linhas de menor tensão da pele, permitindo o encerramento por deslizamento com menor tensão, com probabilidade de melhor cicatrizaçã. Este retalho, permite assim, revestir grandes defeitos cirúrgicos da parede lateral do nariz, com bons resultados estéticos, uma vez que respeita as subunidades e os sulcos naso-facial, asa-facial e naso-geniano com camuflagem das cicatrizes. Para defeitos mais extensos pode-se sempre conjugar este retalho com enxerto de pele de uma zona dadora (sulco nasogeniano) com características sebáceas, de textura e coloraçã, semelhantes à pele do nariz.



Fig. 4 e 5 - Basalioma multicêntrico. Triângulo lábiofacial retirado para permitir o deslizamento do retalho geniano até à face lateral do nariz. O defeito reduzido a metade foi encerrado com enxerto de pele total do triângulo lábio facial.



Fig. 6 - Basalioma multicêntrico (doente das Figs. 4 e 5). Ao 3º mês pós-operatório o defeito na zona dadora é irrelevante.

BIBLIOGRAFIA

1. Simon S. Yoo, Stanley J. Miller: The Crescentic Advancement Flap Revisited. *Dermatol Surg* 29:856-8 (2003).

SÍNDROME DE HIPERSENSIBILIDADE A FÁRMACOS/DRESS – 5 ANOS DE EXPERIÊNCIA NUM SERVIÇO DE DERMATOLOGIA

Felicidade Santiago, M. Manuel Brites, Mariana Cravo, José C. Cardoso, M. Miguel Canelas, Ricardo Vieira, Margarida Gonçalo, Américo Figueiredo
Serviço de Dermatologia e Venereologia, Hospitais da Universidade de Coimbra

RESUMO - A síndrome de hipersensibilidade a fármacos/DRESS (*Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) é uma reacção idiossincrática grave que obriga, na maioria dos casos, a internamento hospitalar. O objectivo do estudo foi a caracterização clínico-evolutiva dos doentes com DRESS, hospitalizados no Serviço de Dermatologia ou sob a sua orientação, entre 2003 e 2007.

Foram avaliados retrospectivamente os dados de 42 doentes (17 homens/25 mulheres) com idades entre 17 e 93 anos (média 56,7). O alopurinol e os antiepilépticos, em igual número, representaram 90,4% dos fármacos imputáveis. Nesta reacção adversa a pele estava envolvida em todos os 42 doentes, sob a forma de exantema maculo-papuloso em 38 (90,5%) ou eritrodermia em 4 (9,5%), com edema facial em 30 (71,4%) e erosões da mucosa oral em 5 (11,9%). Coexistia febre em 31 doentes (73,8%) e adenopatias em 18 (42,9%). Analiticamente salienta-se a alteração das enzimas de citólise hepática em 31 doentes (73,8%) e a eosinofilia em 27 (64,3%), esta com um valor máximo, em média, 9,3 dias após o início dos sintomas. Além da terapêutica médica de suporte, 41 doentes (97,6%) efectuaram corticoterapia sistémica, com resposta favorável em todos os doentes. Após a alta, 28 doentes realizaram testes epicutâneos com os fármacos imputáveis, com 11 resultados positivos (39,3%), 9 à carbamazepina.

Na fase inicial desta síndrome as lesões cutâneas dominam o quadro clínico, no entanto, o envolvimento visceral, que determina o prognóstico desta reacção adversa, tende a revelar-se posteriormente e com gravidade variável requerendo vigilância apertada para diagnóstico e tratamento precoce de possíveis complicações.

PALAVRAS-CHAVE - Reacção adversa a fármaco; Erupção cutânea; Envolvimento multi-orgânico; DRESS; Alopurinol; Antiepilépticos.

DRUG HYPERSENSITIVITY SYNDROME/DRESS – FIVE YEARS OF EXPERIENCE IN A DERMATOLOGY DEPARTMENT

ABSTRACT - Drug hypersensitivity syndrome/DRESS (*Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) is a severe idiosyncratic reaction that requires hospital admission in the majority of the cases. The aim of this retrospective study was to evaluate the clinical and evolutive characteristics of the patients with DRESS admitted to the Department of Dermatology, between 2003 and 2007.

We reviewed the data from 42 patients, 17 males and 25 females, aged 17 to 93 years (medium 56,7 y), with the diagnosis of DRESS. The culprit drugs were antiepileptics and allopurinol (19 patients in each group - 45,2%). The skin was affected in all patients, with maculo-papular rash in 38 (90,5%) and erythroderma in 4 (9,5%), facial oedema in 30 (71,4%) and oral erosions in 5 patients (11,9%). Fever was detected in 31 patients (73,8%) and lymphadenopathy in 18 (42,9%). Among the laboratorial findings, we underline the elevation of the enzymes of hepatic cytolysis in 31 patients (73,8%) and eosinophilia in 27 (64,3%) with a maximum value 9,3 days after the beginning of the symptoms. In addition to medical support therapy, 41 patients (97,6%) received systemic steroids and DRESS resolved completely with no sequella.

After discharge, 28 patients were patch tested with the suspected drugs with 11 positive results (39,3%), 9 to carbamazepine.

Artigo Revisão

In the initial phase of this syndrome cutaneous lesions may dominate the presentation, however, the visceral involvement, that determines the prognosis, often occurs later with the involvement of various organs with different intensity, therefore requiring vigilance for the early detection and treatment of possible complications.

KEY-WORDS - Adverse drug reaction; Drug skin rash; Multi-organic involvement; DRESS; Allopurinol; Antiepileptics.

Correspondência:

Dr.ª Felicidade Louza Santiago
Serviço de Dermatologia e Venereologia
Hospitais da Universidade de Coimbra
Praceta Mota Pinto
3000-075 Coimbra
Tel.: 239 400 420
Fax: 239 400 490
E-mail: felicidadesantiago@hotmail.com

INTRODUÇÃO

As reacções cutâneas adversas a fármacos são uma complicação comum na prática clínica, sendo responsáveis por 3 a 8% das admissões hospitalares¹. A verdadeira incidência da síndrome de hipersensibilidade induzida por fármacos/DRESS (*Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) é desconhecida, estimando-se que ocorra entre 1/1000 a 1/10.000 exposições a fármacos como antiepilépticos e sulfonamidas².

O DRESS é uma reacção cutânea aguda idiossincrática e potencialmente fatal, que se diferencia das reacções cutâneas comuns pelo envolvimento multi-visceral e pelo seu início tardio após a introdução do fármaco, tipicamente 2 a 6 semanas. Na maioria dos casos obriga a internamento hospitalar, com suspensão imediata do fármaco suspeito. A resolução pode ser total, sem sequelas, no entanto um prognóstico fatal foi referido em 10 a 40% dos doentes, sendo a insuficiência renal ou hepática, sépsis e hemorragia gastro-intestinal as principais causas de morte^{3,4}.

O objectivo do presente estudo foi a caracterização clínico-evolutiva dos doentes hospitalizados com o diagnóstico de DRESS, procedendo-se posteriormente à comparação com os resultados já publicados na literatura. Pretendeu-se ainda comparar as características clínicas e laboratoriais do grupo de doentes com DRESS induzido pelos antiepilépticos e pelo alopurinol.

MÉTODOS

Foi efectuada uma análise retrospectiva baseada na revisão das fichas clínicas dos doentes com o diagnóstico de DRESS hospitalizados no Serviço de Dermatologia ou sob a sua orientação, durante um período de 5 anos (Janeiro de 2003 a Dezembro de 2007).

O diagnóstico de DRESS foi efectuada com base em critérios clínicos (febre, exantema e adenopatias) e analíticos (eosinofilia, linfócitos activados/atípicos, alteração das enzimas hepáticas ou alteração da creatinina/BUN), estando presentes em cada doente 3 ou mais dos critérios definidos por *Bocquet et al.*⁵ (Quadro I).

Quadro I

CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO DE DRESS Propostos por *Bocquet et al.*⁵

- 1- Erupção cutânea a fármaco^o
- 2- Alterações hematológicas^o
eosinofilia $\geq 1.5 \cdot 10^9/L$ ou presença de linfócitos atípicos
- 3- Envolvimento sistémico^o
adenopatias $\geq 2\text{cm}$ de diâmetro ou
hepatite (transaminases 2N) ou
nefrite intersticial ou
pneumonite intersticial ou
cardite

^oestabelece-se o diagnóstico com a presença de 3 critérios

Nos doentes estudados foram avaliados os seguintes parâmetros: idade e sexo; fármacos imputáveis, com moderado a elevado grau de imputabilidade (I3 - provável ou I4 - muito provável), segundo os critérios de imputabilidade de *Bégaud et al.*^{6,7}; intervalo entre a introdução do fármaco e os primeiros sintomas, e entre estes e a sua suspensão; fármacos utilizados em concomitância; co-morbilidades; manifestações clínicas cutâneas e sistémicas; alterações laboratoriais nas amostras de sangue colhidas ao longo da hospitalização; tratamento efectuado e evolução; e resultados dos testes epicutâneos, efectuados de acordo com as *guidelines* para realização de testes cutâneos em toxidermias⁸.

RESULTADOS

Foram incluídos 42 doentes, 17 homens e 25 mulheres, com idades entre 17 e 93 anos (média $56,7 \pm 20,6$). O internamento hospitalar durou em média 13,1 dias (6 a 44 dias).

1. Fármacos imputáveis, patologia que motivou a sua introdução, intervalo entre introdução do fármaco e o início da doença

Os fármacos clinicamente imputáveis com maior frequência foram o alopurinol (19 doentes - 45,2%) e os antiepilépticos, também em 19 doentes, em particular a carbamazepina (13 doentes). (Quadro II) As mulheres foram mais frequentemente afectadas no grupo dos

Quadro II

FÁRMACOS IMPUTÁVEIS CLINICAMENTE NOS CASOS DE DRESS	
Alopurinol	19
Anti-epilépticos	19
Carbamazepina*	13
Fenitoína	2
Lamotrigina	2
Fenobarbital	1
Topiramato*	1
Outros fármacos	
Amoxicilina + ácido clavulânico	1
Sulfassalazina	1
Tenoxicam*	1
Cotrimoxazol	1

Em 9 dos 11 casos de DRESS induzidos pela carbamazepina e nos outros assinalados com * os testes epicutâneos positivos permitiram confirmar a imputabilidade estabelecida com base em critérios clínicos.

antiepilépticos (78,9%), enquanto que o DRESS ao alopurinol afectou particularmente doentes do sexo masculino (63,2%) e de um grupo etário mais elevado (65,9 anos). (Quadros III e IV)

A patologia que motivou a introdução do alopurinol foi a hiperuricémia assintomática em 13 doentes e a patologia gotosa nos restantes 6. Relativamente aos antiepilépticos a sua introdução foi justificada por epilepsia/crise convulsiva em 8 doentes, patologia psiquiátrica em 6, profilaxia de pós-operatório neurocirúrgico em 3, nevralgia do trigémio em 1 e polineuropatia igualmente em 1 doente.

O intervalo entre a introdução do fármaco suspeito e o início dos sintomas variou entre 5 e 60 dias (média $29,4 \pm 7,0$), não havendo diferença significativa entre o grupo do alopurinol (32,1 dias) e o dos antiepilépticos (30,1 dias).

2. Co-morbilidades e hábitos medicamentosos

Em 31 doentes (73,8%) registaram-se co-morbilidades: 12 doentes com uma, 8 doentes com duas e 11 doentes com três ou mais co-morbilidades, sendo as mais frequentes a hipertensão arterial e a diabetes mellitus tipo 2.

Em 78,6% dos doentes existiam hábitos medicamentosos crónicos, com um fármaco em 8 doentes, dois em 5 doentes e três ou mais em 20 doentes. Destacam-se pela prevalência os anti-hipertensores (inibidores da enzima de conversão da angiotensina, diuréticos e bloqueadores dos canais de cálcio), os anti-diabéticos orais e as estatinas, fármacos que foram mantidos durante a hospitalização.

Apenas um doente referia história prévia de toxidermia, traduzida por um exantema retardado imputável ao Bactrim®.

3. Características clínicas do DRESS (Quadros III-VI)

O sintoma de apresentação foi exclusivamente cutâneo em 38 doentes (90,5%). Nos restantes as manifestações iniciais foram febre e atingimento cutâneo, febre e sintomas respiratórios, febre e lesões mucosas e, noutro, apenas lesões na mucosa oral.

A pele foi atingida em todos os doentes, sob a forma de exantema maculo-papuloso (Fig. 1) em 38 (90,5%) e eritrodermia descamativa em 4 (9,5%), 3 dos quais relacionados com o alopurinol. O exantema teve habitualmente início no tronco ou na face e progressão cefalocaudal, havendo edema facial (Fig. 2) em 30 doentes (71,4%), com esboço de vesículas ou descamação marcada. Pontualmente observaram-se lesões

Artigo Revisão

Quadro III

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E ANALÍTICAS DOS DOENTES COM DRESS IMPUTÁVEL AOS ANTIEPILÉPTICOS										
Nº doente	Idade / sexo	Fármaco Imputável	Atingimento cutâneo/face/mucosa oral	Febre	ADN	TGO e TGP	GGT e FA	Alterações hemato.	Alf. renais	Outras alterações
1	56/F	CBZ	EMP/face	+	0	+	GGT ++	Eos ++	0	0
2	70/F	CBZ	EMP/ulc	+	+	0	0	0	0	0
3	48/F	CBZ	EMP	0	0	0	GGT +	Eos +	0	0
4	62/F	CBZ	EMP	+	0	+	GGT +	0	0	0
5	23/M	CBZ	ERT	+	0	+	GGT +	Eos +	0	0
6	57/M	CBZ	EMP/face	+	0	+	GGT +	Eos +	0	0
7	64/M	FB	EMP	+	0	0	0	Eos +	0	0
8	66/F	CBZ	EMP	+	+	++	GGT ++ FA +	0	0	0
9	17/F	LMG	EMP/face	+	+	+	0	0	0	0
10	54/F	LMG	EMP/face	0	0	0	GGT ++	0	0	0
11	49/F	FEN	EMP	0	+	++	GGT ++	0	0	0
12	69/M	CBZ	EMP/face	+	0	+	0	Eos ++	0	0
13	40/F	CBZ	EMP/face	+	+	+	0	0	0	0
14	70/F	FEN	EMP/face	+	0	0	GGT +	Eos ++	0	0
15	68/F	CBZ	EMP/face	0	0	+	GGT ++	0	0	0
16	68/F	CBZ	EMP/face	0	+	+	0	Eos ++	0	0
17	33/F	CBZ	EMP/face	+	+	+	GGT ++	Eos +	0	0
18	36/F	CBZ	EMP/face/ulc	+	+	+	GGT ++	0	0	0
19	19/F	TOP	EMP/face	+	+	++	GGT ++ FA +	Eos ++	+	Pulm IH
Total	51,0 anos 4M 15F		EMP: 94,7% ERT: 5,3% Face: 63,1% Ulc: 10,5%	73,7%	47,4%	73,7%	GGT: 68,4% FA +: 10,5%	Eos: 52,6%	5,3%	IH 5,3% Pulm 5,3%

CBZ - carbamazepina; FEN - fenitoína; FB - fenobarbital; TOP - topiramato; LMG - lamotrigina; AMX - amoxicilina; TNX - tenoxicam; CMX - Cotrimoxazol; SFZ - sulfasalazina; EMP - exantema maculo-papuloso; ERT - eritrodermia; Face - edema facial; Ulc - ulcerações orais; ADN - adenopatias; TGO - transaminase glutâmica oxalacética (N < 42 U/L); TGP - transaminase glutâmica pirúvica (N < 40 U/L); GGT - gama glutamil transpeptidase (N < 49 U/L); FA - fosfatase alcalina (N < 117 U/L); 0 - valores normais; + - valores de 2 a 4 vezes superior ao normal; ++ - valores 4 a 10 vezes superior ao normal; +++ - valores > 10 vezes superior ao normal; Eos + - eosinófilos 800 a 1500/ μ L; Eos ++ - eosinófilos > 1500/ μ L; LA - linfócitos atípicos; TP - trombocitopenia ligeira; IH - insuficiência hepática; Pulm - envolvimento pulmonar.

em alvo atípicas mas sem bolhas ou sinal de Nikolsky. Em 5 doentes existiam erosões da mucosa oral (11,9%). O prurido foi referido por 22 doentes (52,4%), mas não como sintoma dominante.

Em 31 doentes (73,8%) registou-se febre, que pontualmente atingiu valores superiores a 39°C e resolveu

em menos de uma semana. Em 18 doentes eram palpáveis adenopatias periféricas (42,9%), na maioria dolorosas e de localização cervical, à excepção do doente 4 em que estas eram sub-mandibulares.

Hepatomegália foi detectada em ecografia e/ou ao exame objectivo em 3 doentes (7,1%), moderada em 2

Quadro IV

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E ANALÍTICAS DOS DOENTES COM DRESS IMPUTÁVEL AO ALOPURINOL									
Nº doente	Idade / sexo	Atingimento cutâneo/face/mucosa oral	Febre	ADN	TGO e TGP	GGT e FA	Alterações hematológicas	Alterações renais	Outras alterações
20	22/F	EMP/face	+	+	+++	GGT ++ FA +	0	0	0
21	69/M	EMP/face	+	+	+++	GGT ++ FA +	Eos +	0	0
22	74/F	EMP/face/ulc	+	0	+++	GGT +	Eos ++ / LA	+	IH
23	70/F	EMP	+	+	+++	GGT +	Eos +	0	0
24	37/M	EMP/face	+	0	++	GGT ++ FA +	Eos +	0	0
25	90/F	EMP	0	0	+	GGT +	TP	+	Pulm
26	30/M	ERT/face	+	+	++	GGT +	Eos +	0	0
27	76/M	ERT	0	0	+	0	Eos +	0	0
28	81/M	EMP/face/ulc	0	0	0	GGT +++	0	+	0
29	46/M	EMP/face	+	+	+++	GGT +	0	+	IH
30	93/M	EMP/face	0	0	++	GGT +	Eos +	+	0
31	72/M	EMP/face	+	+	0	0	Eos ++	0	0
32	78/F	ERT/face	+	0	0	0	Eos ++	+	0
33	77/F	EMP/face/ulc	+	+	0	0	Eos +	0	0
34	86/M	EMP/face	0	0	0	0	Eos +	+	0
35	71/M	EMP/face	+	0	+++	GGT +	Eos ++ / TP	+	0
36	45/M	EMP/face	+	+	+	GGT ++ FA +	Eos +	0	0
37	86/F	EMP	0	0	0	0	Eos ++	+	Pulm
38	47/M	EMP	+	+	+++	GGT ++ FA +	Eos ++	0	0
Total	65,9 anos 12M 7F	EMP: 84,2% ERT: 15,8% Face: 73,7% Ulc: 15,8%	68,4%	47,4%	68,4%	GGT: 68,4% FA +: 26,3%	Eos: 79% LA: 5,3% TP: 10,5%	47,4 %	IH: 10,5% Pulm: 10,5%

CBZ - carbamazepina; FEN - fenitoína; FB - fenobarbital; TOP - topiramato; LMG - lamotrigina; AMX - amoxicilina; TNX - tenoxicam; CMX - Cotrimoxazol; SFZ - sulfasalazina; EMP - exantema maculo-papuloso; ERT - eritrodermia; Face - edema facial; Ulc - ulcerações orais; ADN - adenopatias; TGO - transaminase glutâmica oxalacética (N < 42 U/L); TGP - transaminase glutâmica pirúvica (N < 40 U/L); GGT - gama glutamil transpeptidase (N < 49 U/L); FA - fosfatase alcalina (N < 117 U/L); 0 - valores normais; + - valores de 2 a 4 vezes superior ao normal; ++ - valores 4 a 10 vezes superior ao normal; +++ - valores > 10 vezes superior ao normal; Eos + - eosinófilos 800 a 1500/ μ L; Eos ++ - eosinófilos > 1500/ μ L; LA - linfócitos atípicos; TP - trombocitopenia ligeira; IH - insuficiência hepática; Pulm - envolvimento pulmonar.

casos (alopurinol e topiramato) e ligeira noutro (alopurinol), sem derrame peritoneal ou outras alterações hepáticas. Registaram-se 3 casos (7,1%) de envolvimento pulmonar, 2 com agudização de DPOC (Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica) e 1 com pneumonia intersticial.

Quando comparamos o grupo de doentes com DRESS induzido pelos antiepilépticos e pelo alopurinol verificamos que não há diferenças significativas na presença de febre ou adenopatias, sendo de registar apenas a maior frequência de eritrodermia no caso do alopurinol.

Artigo Revisão

Quadro V

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E ANALÍTICAS DOS DOENTES COM DRESS IMPUTÁVEL A OUTROS FÁRMACOS										
Nº doente	Idade / sexo	Fármaco Imputável	Atingimento cutâneo/face/mucosa oral	Febre	ADN	TGO e TGP	GGT e FA	Alterações hemato.	Alt. renais	Outras alterações
39	39/F	TNX	EMP/face	+	0	+++	GGT +++ FA +	0	0	IH
40	31/F	CMX	EMP/face	+	+	+++	GGT ++ FA +	Eos ++ LA	0	0
41	41/M	AMX	EMP/face	+	0	+	0	Eos +	0	0
42	52/F	SFZ	EMP/face	+	0	++	GGT +	LA	0	0

CBZ - carbamazepina; FEN - fenitoína; FB - fenobarbital; TOP - topiramato; LMG - lamotrigina; AMX - amoxicilina; TNX - tenoxicam; CMX - Cotrimoxazol; SFZ - sulfasalazina; EMP - exantema maculo-papuloso; ERT - eritrodermia; Face - edema facial; Ulc - ulcerações orais; ADN - adenopatias; TGO - transaminase glutâmica oxalacética (N < 42 U/L); TGP - transaminase glutâmica pirúvica (N < 40 U/L); GGT - gama glutamil transpeptidase (N < 49 U/L); FA - fosfatase alcalina (N < 117 U/L); 0 - valores normais; + - valores de 2 a 4 vezes superior ao normal; ++ - valores 4 a 10 vezes superior ao normal; +++ - valores > 10 vezes superior ao normal; Eos + - eosinófilos 800 a 1500/μL; Eos ++ - eosinófilos > 1500/μL; LA - linfócitos atípicos; TP - trombocitopenia ligeira; IH - insuficiência hepática; Pulm - envolvimento pulmonar.

Quadro VI

	Lesões cutâneas		Face	Ulcerações orais	Febre	ADN	Citólise hepática				Colestase hepática				Eosinofilia			Alterações renais
	EMP	ERT					0	+	++	+++	0	+	++	+++	0	+	++	
Antiepiléticos	94,7%	5,3%	63,1%	10,5%	73,7%	47,4%	26,3%	57,9%	15,8%	0%	31,6%	26,3%	42,1%	0%	47,4%	26,3%	26,3%	5,3%
Alopurinol	84,2%	15,8%	73,7%	15,8%	68,4%	47,4%	31,6%	15,8%	15,8%	36,8%	31,6%	42,1%	21%	5,3%	21%	47,4%	31,6%	47,4%

CBZ - carbamazepina; FEN - fenitoína; FB - fenobarbital; TOP - topiramato; LMG - lamotrigina; AMX - amoxicilina; TNX - tenoxicam; CMX - Cotrimoxazol; SFZ - sulfasalazina; EMP - exantema maculo-papuloso; ERT - eritrodermia; Face - edema facial; Ulc - ulcerações orais; ADN - adenopatias; TGO - transaminase glutâmica oxalacética (N < 42 U/L); TGP - transaminase glutâmica pirúvica (N < 40 U/L); GGT - gama glutamil transpeptidase (N < 49 U/L); FA - fosfatase alcalina (N < 117 U/L); 0 - valores normais; + - valores de 2 a 4 vezes superior ao normal; ++ - valores 4 a 10 vezes superior ao normal; +++ - valores > 10 vezes superior ao normal; Eos + - eosinófilos 800 a 1500/μL; Eos ++ - eosinófilos > 1500/μL; LA - linfócitos atípicos; TP - trombocitopenia ligeira; IH - insuficiência hepática; Pulm - envolvimento pulmonar.

4. Características laboratoriais do DRESS (Quadros III-VI)

Verificaram-se alterações hematológicas em 30 doentes (71,4%). A eosinofilia era um sinal frequente, sendo detectados (pelo menos numa das determinações) valores superiores a 800 eosinófilos/μL em 27 doentes (64,3%) e superiores a 1500 eosinófilos/μL, portanto obedecendo aos critérios de Bocquet, em 12 doentes (28,6%). O valor máximo de eosinofilia, 11.115 eosinófilos/μL (57%) foi observado num caso induzido pela carbamazepina. A eosinofilia era muito discreta ou estava mesmo ausente no início do quadro, atingindo o valor máximo por vezes tardiamente, como num caso induzido pelo topiramato (suspenso 10 dias após o início dos sintomas) em que obtivemos o valor máximo ao 20º dia. O pico máximo de eosinofilia ocorreu entre o 4º e

20º dia de evolução (média 9,3 ± 4,6). Em 3 doentes (7,1%) foram observados linfócitos activados e em 2 (4,7%) trombocitopenia ligeira (plaquetas 100.000 e 108.000/μL).

Em 35 doentes (83,3%) foram detectadas alterações da função hepática, sobretudo de citólise, mas em 4 doentes detectou-se exclusivamente colestase. Dos 31 doentes (73,8%) com citólise hepática, 15 doentes tinham valores de transaminase glutâmica oxalacética (TGO) e/ou transaminase glutâmica pirúvica (TGP) 2 a 4 vezes superior ao normal, 7 entre 4 a 10 vezes superior ao normal e 9 doentes tinham valores 10 vezes superior ao normal, 7 dos quais no grupo do alopurinol e 2 em DRESS relacionados com outros fármacos. A gama glutamil transpeptidase (GGT) estava elevada em 28 doentes, associada a citólise em 24 e isolada em 4, 3 dos



Fig. 1 - Exantema maculo-papuloso no contexto de DRESS imputável ao alopurinol.

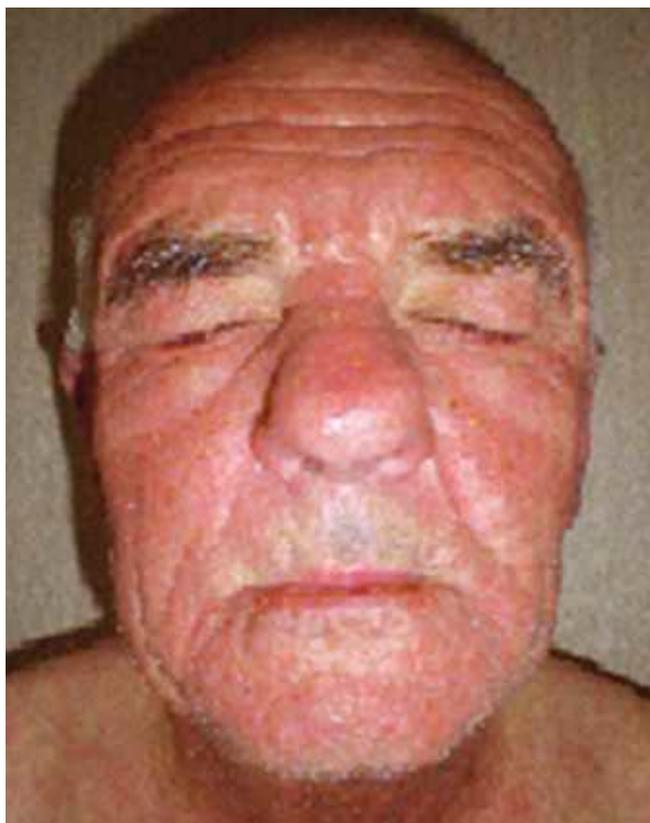


Fig. 2 - Edema facial no contexto de DRESS imputável ao alopurinol.

quais relacionados com antiepilépticos. A fosfatase alcalina e a bilirrubina total estavam elevadas, respectivamente, em 9 e 4 doentes.

Em 4 doentes houve sinais clínicos e laboratoriais de insuficiência hepática que resolveram sem sequelas (2 relacionados com o alopurinol, 1 com o tenoxicam e outro com o topiramato). Num dos casos associado ao alopurinol a insuficiência hepática foi muito grave e a hipótese de transplantação hepática de urgência foi equacionada.

A lactato desidrogenase (LDH) estava elevada em 31 doentes (73,8%), com uma média de 812,3U/L (4 vezes o limite superior do normal).

Em 10 doentes (23,8%) houve aumento da creatinina e azoto ureico, 9 dos casos atribuídos ao alopurinol e 1 ao topiramato.

O proteinograma electroforético e o doseamento de imunoglobulinas efectuados em 11 doentes (26,2%) evidenciaram hipogamaglobulinémia moderada em dois doentes, num da fracção G e noutro da fracção M.

A pesquisa de anticorpos (IgM e IgG) anti-EBV (vírus Epstein-Barr) e anti-CMV (citomegalovírus) em 16 doentes (38%) e anti-HHV-6 (herpes vírus humano tipo 6) em 8 doentes (19%) revelou resultados negativos ou imunidade prévia. Apenas num dos doentes e na única colheita realizada foi detectada "IgM positiva fraca" e "IgG positiva" para HHV-6 durante a fase aguda. Noutra doente, que posteriormente se revelou portadora assintomática do vírus da hepatite C, obtivemos resultados positivos (IgG e IgM) para vários vírus nomeadamente HSV-1 (herpes simples vírus tipo 1) e HAV (vírus da hepatite A), que negativaram completamente em menos de 3 meses.

5. Tratamento e evolução

A primeira medida foi a suspensão do fármaco clinicamente imputável o que se verificou, em média, 5,25 dias (mín. 0; máx. 15) após o início dos sintomas. Este período não foi significativamente superior nos casos mais severos, nomeadamente nos 4 casos de insuficiência hepática grave, em que a média foi 5,5 dias. A suspensão mais tardia do fármaco (aos 15 dias) ocorreu num doente com DRESS imputável ao alopurinol com eritrodermia, mas com evolução favorável. (Quadro IV, doente 32).

Em 8 doentes que necessitaram de manter tratamento antiepiléptico foi utilizado sem problemas o ácido valpróico. Num caso de DRESS induzido pela carbamazepina, a introdução de fenobarbital na hospitalização originou um agravamento da toxidermia obrigando à sua suspensão. (Quadro III, doente 12).

Artigo Revisão

Além da terapêutica médica de suporte foram aplicados em todos os doentes corticosteróides tópicos e emolientes. Em 41 doentes (97,6%) foi efectuada corticoterapia oral (metilprednisolona 0,5 a 1 mg/Kg/ dia) com redução progressiva por um período total médio de 29,4 dias (10 a 60 dias). Não houve registo de recidiva com a suspensão da corticoterapia, contudo em alguns casos, houve necessidade de reajustar a redução da dose e prolongar a corticoterapia por sinais incipientes de recidiva do quadro cutâneo. A evolução foi favorável em todos os doentes e sem sequelas cutâneas ou de outros órgãos.

Meses após a cura completa 3 doentes tiveram reactivação exclusivamente cutânea ou associada a febre ligeira na sequência da toma de outros fármacos: Floxapen®, amoxicilina e paracetamol, e carbamazepina, neste caso numa doente com DRESS induzido pela fenitoína.

6. Testes epicutâneos

Após a resolução da toxidermia 28 doentes (66,6%) realizaram testes epicutâneos, com os fármacos puros incorporados em vaselina a 1 e 10% e, ocasionalmente também a 20% (Chemotechnique Diagnostics™ ou produtos gentilmente cedidos pela indústria farmacêutica e preparados pela Oftalder™). No caso do topiramato os testes foram efectuados com o pó do comprimido de Topamax® diluído em água e em vaselina a 30%. Obtivemos 11 resultados positivos (39,3%). Nove dos 11 doentes testados reagiram à carbamazepina nas diferentes concentrações (+ +D2 e D4) (Fig. 3), 1 ao topiramato (+D2/D3) e 1 ao tenoxicam (+D2/D3). Todos os 19 doentes testados com alopurinol e o seu metabolito oxipurinol tiveram resultados negativos.

DISCUSSÃO

Desde a sua individualização como DRESS⁵ ou DIDMOHS (*Drug-Induced Delayed Multiorgan Hypersensitivity Syndrome*)³ têm sido publicados vários estudos de revisão^{1,9-11}, entre os quais uma compilação recente de Peyrière *et al.* que incluiu 216 doentes¹². De um modo global, os resultados obtidos no estudo actual são semelhantes ou comparáveis aos publicados no que diz respeito à maioria dos parâmetros avaliados (Quadro VII).

Os fármacos imputáveis clinicamente com mais frequência neste estudo, alopurinol e antiepilépticos, são também os principais desencadeantes de DRESS que

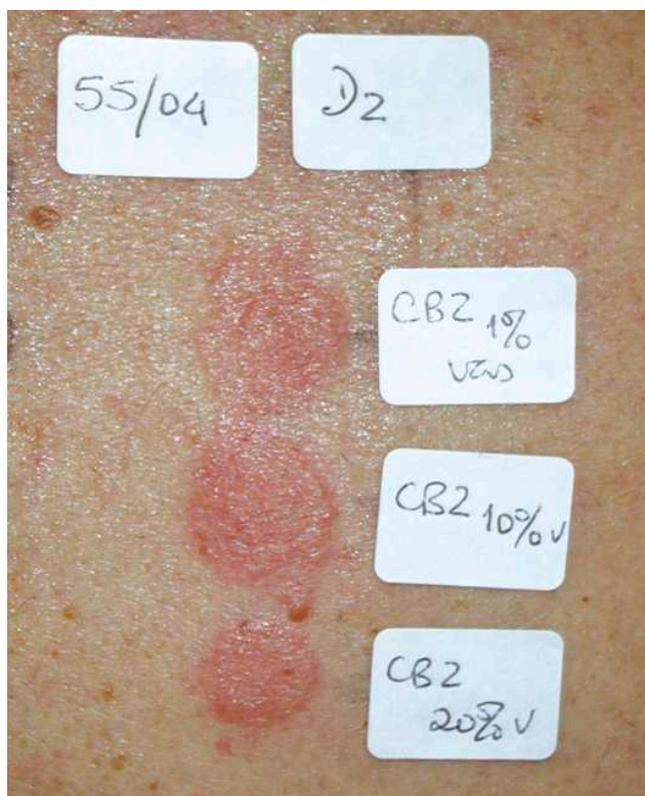


Fig. 3 - Resultados positivos às 48 horas de um teste epicutâneo á carbamazepina.

encontramos referenciados. Salientamos a ocorrência de um caso imputável ao topiramato, o segundo relatado na literatura¹³.

O alopurinol, implicado em 45,2% dos doentes, e sobretudo no sexo masculino, é um inibidor da xantina-oxidase e o fármaco mais usado no tratamento da gota, mas em 13 doentes foi prescrito por hiperuricémia assintomática. A sua utilização questiona-se, face ao risco de toxidermia grave e ao facto da associação de hiperuricémia e doença cardiovascular não estar tão bem estabelecida como outrora se pensava. Cerca de 0,4% dos doentes medicados com alopurinol podem apresentar DRESS, especialmente os portadores de insuficiência renal ou a fazer terapia concomitante com diuréticos tiazídicos¹⁴.

Assim, a expressividade dos dados relativos à presença de co-morbilidades (73,8%) e poli-medicação (78,6%) não pode ser ignorada. A propensão para desenvolver uma reacção cutânea aumenta com o número de fármacos ingeridos¹⁵ e com a existência de reacções adversas prévias, o que foi observado apenas num dos nossos doentes. Contudo 3 doentes referiram

Quadro VII

COMPARAÇÃO DOS RESULTADOS DO PRESENTE ESTUDO (H.U.C.)
COM ESTUDOS DE REVISÃO PREVIAMENTE PUBLICADOS

	H.U.C.	Shear NH et al. ¹	Baba M et al. ⁹	Muller P et al. ¹⁰	Bohan KH et al. ¹¹	Peyrière O et al. ¹²
Nº de doentes estudados	42	53	32	28	18	216
Atingimento cutâneo	100%	87%	100%	100%	100%	73-100%
Edema facial	71,4%	-	-	71%	17%	-
Febre	73,8%	-	100%	100%	100%	23-100%
Adenopatias	42,9%	75%	75%	75%	39%	< 30%
Eosinofilia	64,3%	30,2%	75%	96%	61%	> 50%
Linfócitos activados	7,1%	5,6%	-	-	-	-
Alteração TGO/TGP	73,8%	51%	56,3%	96%	67%	> 60%
Alteração creatinina / azoto ureico	23,8%	11%	-	46%	28%	43% (alopurinol)

reações cutâneas adversas na toma ulterior de fármacos, alguns deles sem aparente relação com o fármaco que desencadeou o DRESS.

O atingimento cutâneo, a primeira manifestação de DRESS na maioria dos nossos doentes, pode ser indistinguível, numa fase inicial, de uma toxidermia com padrão de exantema maculo-papuloso e, portanto, de menor gravidade. A presença de edema facial e periorbitário, linfadenopatia (por vezes generalizada e dolorosa) ou febre, que podem antecipar ou ocorrer simultaneamente com o quadro cutâneo, bem como a história de introdução de alopurinol ou antiepilépticos nos 2 últimos meses, deverão levantar a suspeita de DRESS, sendo então mandatário a realização de exames complementares de diagnóstico.

O envolvimento de órgãos internos é variável podendo manifestar-se apenas tardiamente (1 a 2 semanas depois, ou mesmo 1 mês), como se exemplifica pela doente com DRESS imputável ao tenoxicam que só apresentou sinais de atingimento hepático grave 9 dias após a primeira observação médica.

A eosinofilia, achado presente em 64,3% dos nossos doentes, constitui uma característica fundamental desta toxidermia. Sabe-se que o valor de eosinofilia varia consoante vários factores, desde o fármaco envolvido até à fase da toxidermia em que se encontra o doente^{12,16}. Na realidade, e ainda que o valor absoluto de eosinófilos mais elevado tenha sido detectado num caso de DRESS à carbamazepina, este sinal foi mais frequente no DRESS induzido pelo alopurinol (79%) comparativamente aos

antiepilépticos (52,6%). Salientamos ainda que a eosinofilia pode ser diferida 1 a 2 semanas, como em vários dos nossos casos, e pode ocorrer mesmo após normalização das alterações das enzimas hepáticas¹⁶.

De forma semelhante ao observado noutros estudos, a elevação das enzimas de citólise hepática foi a alteração analítica mais frequente atingindo 73,8% dos doentes, 9 dos quais com valores de TGO/TGP 10 vezes superior ao normal. O envolvimento hepático pode agravar durante várias semanas após a suspensão do fármaco, como num dos casos de insuficiência hepática em que o agravamento foi lentamente progressivo até às 3 semanas após a suspensão do alopurinol, altura em que o doente chegou a ser proposto para transplantação hepática. A hepatite grave, com icterícia, aumenta significativamente o risco de mortalidade, o que não se verificou nos casos do presente estudo¹⁷. Salienta-se ainda que em 4 doentes o envolvimento hepático foi apenas obstrutivo/colestático, ocorrência que não encontramos descrita na literatura.

O envolvimento renal ocorreu mais frequentemente nos casos imputáveis ao alopurinol, tal como tem sido referido na literatura^{12,14}. O envolvimento pulmonar, observado em apenas 3 doentes, é também descrito mais raramente no DRESS.

Não ocorreu atingimento cardíaco nem neurológico nos nossos doentes, nem outras manifestações raras como colite, pancreatite, artrite e miosite, só esporadicamente relatadas na literatura^{1,12,17}. Realça-se que nenhum caso de tiroidite foi observado, no entanto, não

Artigo Revisão

foi efectuado de forma sistemática o estudo da função tiroideia. O hipotiroidismo, complicação rara no DRESS, surge habitualmente ao fim de 2 meses¹⁸.

Peyrière et al. propuseram alguns padrões de doença associados a fármacos desencadeadores de DRESS. Assim as principais características do DRESS são febre e lesões cutâneas do tipo de necrólise epidérmica tóxica no caso da lamotrigina, não observadas nos nossos 2 casos; disfunção renal e eosinofilia sem febre meses após início do alopurinol, mas no nosso estudo a febre estava presente em 68,4% dos doentes; adenopatias periféricas, eosinofilia, alterações cardíacas e pneumopatia eosinofílica com a minociclina, fármaco que na nossa experiência não foi responsável por nenhum caso de DRESS; e sintomas gastro-intestinais e pneumonia vírica com o abacavir¹². No nosso estudo após comparar o grupo do alopurinol com o dos antiepilépticos confirmamos o maior rebate renal e a maior prevalência de eosinofilia no grupo do alopurinol, assim como a maior gravidade de alterações hepáticas e maior frequência de eritrodermia. (Quadro VI)

Atendendo à relação que se tem vindo a estabelecer entre DRESS e hipogamaglobulinémia e/ou reactivação viral, nomeadamente do HHV-6, o presente estudo é manifestamente insuficiente para anular ou corroborar os dados da literatura^{19,22}.

Todos os fármacos clinicamente suspeitos foram prontamente suspensos, não estando contudo os casos mais graves associados a um atraso na suspensão como é habitualmente referido na literatura. Dada a possibilidade de reactividade cruzada entre antiepilépticos aromáticos, observada em 2 casos do presente estudo e que pode atingir os 75%, o ácido valpróico constituiu uma alternativa já bem reconhecida na manutenção do tratamento antiepiléptico^{1,4,11}.

A maioria dos autores advoga o uso de corticoterapia sistémica, de forma mais consensual do que na síndrome de Stevens-Johnson ou na necrólise epidérmica tóxica, embora escasseiem estudos conclusivos²³. Em 97,6% dos doentes incluídos no nosso estudo essa foi a terapia de eleição e todos os doentes tiveram uma boa evolução clínica e laboratorial, sem mortalidade ou sequelas a registar.

Os resultados obtidos nos testes epicutâneos, com destaque para a elevada positividade à carbamazepina (9/11 doentes testados), reforçam a sua utilidade (quando positivos) na confirmação da imputabilidade do fármaco e consolidam a hipótese de hipersensibilidade retardada tipo IV no DRESS^{24,27}. A negatividade dos testes epicutâneos ao alopurinol e seu metabolito tem sido já reportada noutros estudos²⁸.

Em conclusão, o DRESS constitui uma reacção adversa induzida por fármacos de uso corrente como os antiepilépticos e o alopurinol, este último muitas vezes prescrito na hiperuricémia assintomática. O atingimento cutâneo está sempre presente e associa-se a um envolvimento visceral de gravidade variável, que deve ser avaliado de forma sistematizada e seriada com recurso à realização de exames complementares, como são exemplo os propostos por Knowles et al.²⁹ a que adicionamos, sobretudo no sentido de esclarecer a etiopatogenia desta síndrome: o proteinograma electroforético, o doseamento de imunoglobulinas e os estudos virais, não apenas serológicos, mas sempre que disponível também a pesquisa de ADN viral do HHV-6^{19,21} (Quadro VIII).

Quadro VIII

PROPOSTA DE EXAMES COMPLEMENTARES DE DIAGNÓSTICO A Realizar no Início e a Repetir Regularmente* no Decurso da Evolução do DRESS

- Hemograma (incluindo leucograma) e plaquetas *
- Linfócitos activados *
- TGO, TGP, FA, GGT, LDH *
- Creatinina/azoto ureico *
- Sumária de urina tipo II *
- Proteinograma electroforético e doseamento de imunoglobulinas
- Serologias virais (2 colheitas): EBV, CMV, HHV-6 (ADN viral)
- Doseamentos hormonais tiroideos (repetir 2-3 meses depois)
- Outros exames, consoante os sintomas (ex. radiografia do tórax se sintomas respiratórios)

BIBLIOGRAFIA

1. Shear NH, Spielberg SP: Anticonvulsant hypersensitivity syndrome. In vitro assessment of risk. *J Clin Invest* 82: 1826-32 (1988).
2. Schlienger RG, Shear NH: Antiepileptic drug hypersensitivity syndrome. *Epilepsia* 39: S3-7 (1998).
3. Sontheimer RD, Houpt KR: DIDMOHS: A proposed consensus nomenclature for the drug-induced delayed multiorgan hypersensitivity syndrome. *Arch Dermatol* 134: 874-6 (1998).
4. Roujeau JC, Stern RS: Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med* 331: 1272-85 (1994).
5. Bocquet H, Bagot M, Roujeau JC: Drug-induced pseudolymphoma and drug hypersensitivity syndrome (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms: DRESS). *Semin Cutan Med Surg* 15: 250-7 (1996).

6. Bégau B, Evreux JC, Jouglard J, Lagier G: Imputation of the unexpected or toxic effects of drugs. Actualization of the method used in France. *Therapie* 40: 111-8 (1985).
7. Moore N, Biour M, Paux G, Loupi E, Bégau B, Boismare F, Royer RJ: Adverse drug reaction monitoring: doing it the French way. *Lancet* Nov 9: 1056-8 (1985).
8. Barbaud A, Gonçalo M, Bruynzeel D, Bircher A: Guidelines for performing skin tests with drugs in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. *Contact Dermatitis* 45: 321-8 (2001).
9. Baba M, Karakaş M, Aksungur VL, Homan S, Yücel A, Acar MA, Memişoglu HR: The anticonvulsant hypersensitivity syndrome. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 17: 399-401 (2003).
10. Muller P, Dubreil P, Mahé A, Lamaury I, Salzer B, Deloumeaux J, Strobel M: Drug Hypersensitivity Syndrome in a West-Indian population. *Eur J Dermatol* 13: 478-81 (2003).
11. Bohan KH, Mansuri TF, Wilson NM: Anticonvulsant hypersensitivity syndrome: implications for pharmaceutical care. *Pharmacotherapy* 27: 1425-39 (2007).
12. Peyrière H, Dereure O, Breton H, Demoly P, Cociglio M, Blayac JP, Hillaire-Buys D: Variability in the clinical pattern of cutaneous side-effects of drugs with systemic symptoms: does a DRESS syndrome really exist? *Br J Dermatol* 155: 422-8 (2006).
13. Schiavino D, Nucera E, Buonomo A, Musumeci S, Pollastrini E, Roncallo C, Lombardo C, Alonzi C, Pecora V, Corradini C, De Pasquale T, Patriarca G: A case of type IV hypersensitivity to topiramate and carbamazepine. *Contact Dermatitis* 52: 161-2 (2005).
14. Gutiérrez-Macías A, Lizarralde-Palacios E, Martínez-Odrizola P, Miguel-De la Villa F: Fatal allopurinol hypersensitivity syndrome after treatment of asymptomatic hyperuricaemia. *BMJ* 17: 623-4 (2005).
15. Nigen S, Knowles SR, Shear NH: Drug eruptions: approaching the diagnosis of drug-induced skin diseases. *J Drugs Dermatol* 2: 278-99 (2003).
16. Knowles SR, Shapiro LE, Shear NH: Anticonvulsant hypersensitivity syndrome: incidence, prevention and management. *Drug Saf* 21: 489-501 (1999).
17. Wolf R, Orion E, Marcos B, Matz H: Life-threatening acute adverse cutaneous drug reactions. *Clin Dermatol* 23: 171-81 (2005).
18. Gupta A, Eggo MC, Uetrecht JP, Cribb AE, Daneman D, Rieder MJ, Shear NH, Cannon M, Spielberg SP: Drug-induced hypothyroidism: the thyroid as a target organ in hypersensitivity reactions to anticonvulsants and sulfonamides. *Clin Pharmacol Ther.* 51: 56-67 (1992).
19. Shiohara T, Inaoka M, Kano Y: Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS): A reaction induced by a complex interplay among herpesviruses and antiviral and antidrug immune responses. *Allergol Int* 55: 1-8 (2006).
20. Chang JY, Kim SC: Anticonvulsant hypersensitivity syndrome associated with Epstein-Barr virus reactivation. *Yonsei Med J* 48: 317-20 (2007).
21. Kano Y, Inaoka M, Shiohara T: Association between anticonvulsant hypersensitivity syndrome and human herpesvirus 6 reactivation and hypogammaglobulinemia. *Arch Dermatol* 140: 183-8 (2004).
22. Descamps V, Valance A, Edlinger C, Fillet AM, Grossin M, Lebrun-Vignes B, Belaich S, Crickx B: Association of human herpesvirus 6 infection with drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms. *Arch Dermatol* 137: 301-4 (2001).
23. Tas S, Simonart T: Management of drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS syndrome): An update. *Dermatology* 206: 353-6 (2003).
24. Alanko K: Patch testing in cutaneous reactions caused by carbamazepine. *Contact Dermatitis* 29: 254-7 (1993).
25. Barbaud A: Drug patch testing in systemic cutaneous drug allergy. *Toxicology* 209: 209-16 (2005).
26. Fernandes B, Gonçalo M, Moreno A, Figueiredo A: Seis casos de hipersensibilidade à carbamazepina. *Trab Soc Port Dermatol Venereol* 59: 481-8 (2001).
27. Gonçalo M, Bruynzeel D: Mechanisms in Cutaneous Drug Hypersensitivity Reactions. In Zhai H, Wilhelm KP, Maibach HU (Eds) *Marzulli and Maibach's Dermatotoxicology*, 7th ed. CRC Press. Boca Raton, 2008, pp 259-268.
28. Vieira R, Gonçalo M, Figueiredo A: Testes epicutâneos ao alopurinol e oxipurinol em doentes com toxidermias ao alopurinol. *Trab Soc Port Dermatol Venereol* 62: 247-53 (2004).
29. Knowles SR, Uetrecht J, Shear NH: Idiosyncratic drug reactions: the reactive metabolite syndromes. *Lancet* 356: 1587-91 (2000).

AVALIAÇÃO DO PRURIDO EM DOENTES HEMODIALISADOS

Ricardo Coelho¹, Pedro Viegas¹, Idalécio Bernardo², Pedro L. Neves²

¹Serviço de Dermatologia, Hospital Distrital de Faro; ²Clínica de Hemodiálise de Portimão, FMC;

³Clínica de Hemodiálise de Faro, FMC

RESUMO - Introdução: O prurido continua a ser um dos sintomas mais frequentes e perturbadores nos doentes hemodialisados. A sua abordagem terapêutica tem-se revelado controversa e ineficaz, em parte devido ao desconhecimento da sua etiopatogenia. **Objectivo:** Este estudo pretende avaliar a prevalência e as características do prurido urémico, tentando relacioná-lo com alguns parâmetros clínicos, laboratoriais e dialíticos relevantes. **Métodos:** Foram avaliados 201 doentes sujeitos a tratamentos crónicos de hemodiálise nos dois principais centros da região do Algarve. Foi avaliada a presença de prurido, a sua localização, frequência e intensidade, utilizando uma Escala Visual Analógica. Foram recolhidos dados clínicos e laboratoriais relevantes de modo a relacioná-los com a intensidade do prurido. **Resultados:** Da amostra analisada, 74,5% dos doentes têm ou tiveram prurido relevante desde a entrada em hemodiálise, sendo que em 58% dos casos, as queixas estiveram presentes nos últimos três meses. O prurido tende a ser generalizado (62,4% dos doentes), é mais frequente no período inter-dialítico (53%), ocorrendo diariamente em 24,8% dos casos. Dos parâmetros laboratoriais estudados, verificou-se que o grupo de doentes com prurido apresentou valores mais elevados de cálcio, fósforo, PTH e PCR de alta sensibilidade e verificou-se associação entre prurido e a xerose cutânea. **Conclusões:** O prurido urémico é uma entidade clínica relevante pela sua frequência e impacto na qualidade de vida dos doentes insuficientes renais crónicos. Os trabalhos publicados na literatura têm sido controversos no que respeita à sua etiopatogenia e terapêutica. O prurido urémico tem provavelmente uma etiologia multifactorial, sendo que o presente estudo vem confirmar a importância do status inflamatório e do metabolismo fosfo-cálcico na origem deste sintoma.

PALAVRAS-CHAVE - Prurido; Prurido urémico; Inflamação; Hemodiálise.

PRURITUS AVALIATION IN HEMODIALYSIS PATIENTS

ABSTRACT - Background: Pruritus remains one of the most common and bothersome symptoms in patients receiving hemodialysis. The main obstacle to create an effective treatment is the incomplete knowledge of the underlying ethiopathogenic mechanisms. **Objectives:** The aim of this work is to study the prevalence and characteristics of uremic pruritus and to correlate its presence with relevant clinical, laboratory and dialytic parameters. **Methods:** 201 patients on maintenance hemodialysis at two out-patients hemodialysis units were enrolled in this study. The presence, localization and frequency of pruritus were examined and a visual analogue scale of 10 cm was used to evaluate the intensity of itch. **Results:** 74,5% of the patients had pruritus at some point and 58% were affected by it in the last 3 months. Main characteristics of pruritus were a general pattern in 62,4%, appearance after dialysis in 53% and on a daily basis in 24,8%. There was a significant difference in the serum levels of calcium, phosphorus, parathormone and C-reactive protein between patients with and without pruritus. Xerosis was also significantly different between the two groups. **Conclusions:** Uremic pruritus remains a clinically relevant problem in patients on dialysis. Literature data has been controversy in what respect to its ethiopathogeny and therapy. Uremic pruritus and our results suggest a contribution of an inflammatory status and calcium and phosphate metabolism.

KEY-WORDS - Pruritus; Uremic pruritus; Inflammation; Hemodialysis.

Correspondência:

Dr. Ricardo Coelho

Rua dos Remédios à Lapa, n° 9

1200-782 Lisboa

E-mail: ricardolaocoelho@yahoo.com

Artigo Revisão

INTRODUÇÃO

O prurido constitui um sintoma frequente e com importante interferência na qualidade de vida dos doentes insuficientes renais. A sua prevalência nos doentes em hemodiálise varia segundo as séries entre os 50% e os 90%, admitindo-se uma melhoria mantida durante os últimos 20 anos associado à optimização das técnicas dialíticas^{1-3,7}. Sendo um sintoma com importância major na qualidade de vida destes doentes, a sua fisiopatologia não se encontra ainda completamente esclarecida. Tal representará o maior obstáculo para encontrar alternativas terapêuticas eficazes que aliviem os sintomas dos doentes. O objectivo deste trabalho foi avaliar a prevalência do prurido urémico, as suas características clínicas e estabelecer uma eventual correlação com parâmetros clínicos, dialíticos e laboratoriais.

MATERIAL E MÉTODOS

A população em estudo foi constituída pelos doentes insuficientes renais crónicos em programa iterativo de hemodiálise nos dois principais centros do Algarve – Faro e Portimão. Foram avaliados 204 doentes tendo sido excluídos dois doentes com antecedentes pessoais de dermatoses pruriginosas (eczema atópico e psoríase vulgar em placas) e um doente com alterações do estado de consciência. As características da população (idade, sexo, tempo em hemodiálise, patologias relevantes) em estudo estão esquematizadas no Quadro I. Foi elaborado um questionário para avaliar as características deste sintoma: presença do prurido, a sua localização, a relação com a sessão de hemodiálise, a intensidade, a

frequência e a influência na perturbação do sono. A intensidade do prurido foi avaliada utilizando uma escala visual analógica com 10cm, método que tem sido aplicado na quantificação deste e de outros sintomas em trabalhos similares. Considerou-se que o prurido estava presente no momento actual sempre que ocorreram quatro ou mais períodos com este sintoma que perturbaram o doente nas quatro semanas que precederam a entrevista. Considerou-se a presença de prurido no passado sempre que estas queixas existiram apenas há mais de quatro semanas. Foi feita a observação do tegumento cutâneo em todos os doentes com vista a determinar a presença de xerose, liquenificação ou escoriações. O questionário e a observação cutânea foram feitos sempre pelo mesmo entrevistador após consentimento informado por parte do doente. Foram determinados parâmetros analíticos dos doentes: hemoglobina, hematócrito, ferro, ferritina, transferrina, fósforo, cálcio, paratormona, albumina e proteína C reactiva de alta sensibilidade. No que respeita a parâmetros dialíticos, foi determinada a dose de diálise – Kt/V (calculada pela fórmula de Daugirdas) e o tempo em hemodiálise. Os resultados estão expressos como média \pm desvio padrão. Na comparação entre grupos foram usados o teste *t* de Student e o teste do χ^2 . A hipótese nula foi rejeitada para valores de *p* inferiores a 5%.

RESULTADOS

Dos 201 doentes estudados, 58,2% (n=117) referiram prurido nas últimas 4 semanas, 16,4% (n=33) tiveram o sintoma apenas no passado e 25,4% (n=51) negam queixas de prurido. O prurido foi na maioria dos casos generalizado (62,4%), localizado na cabeça em 6% dos casos, no tronco em 14,8%, membros superiores em 2% e membros inferiores em 14,8%. Dos doentes com queixas de prurido, 19,5% referiram a presença do sintoma durante a sessão de diálise, 53% no período inter-dialítico e 27,5% tinham o sintoma dentro e fora do período da hemodiálise. O prurido ocorreu diariamente em 24,8% dos doentes e ocasionalmente em 75,2%. A Fig. 1 esquematiza a intensidade do prurido relatada pelos doentes classificada de 1 a 10 de acordo com a escala visual analógica. Observa-se um predomínio do prurido ligeiro-moderado, classificado entre 2 a 4, existindo no entanto uma percentagem considerável de doentes com prurido grave classificado entre 8 e 10. A gravidade do prurido condicionava a perturbação do sono em 15,4% dos doentes. Não foi encontrada qualquer relação estatisticamente significativa entre o

Quadro I

CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO EM ESTUDO	
Sexo (M / F)	121 / 80
Idade	61,8 anos (19 – 86)
Tempo em hemodiálise	60 meses (1 – 256)
Doentes diabéticos	21 doentes
Infecção VHB	7 doentes
Infecção VHC	4 doentes
Infecção VIH	2 doentes

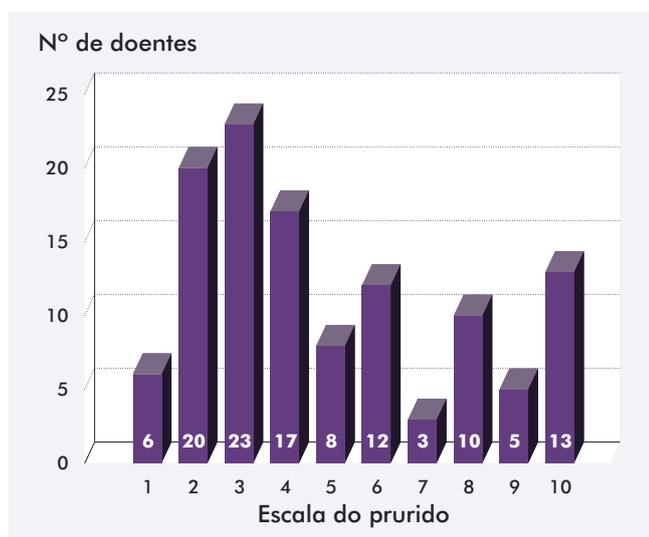


Fig. 1 - Avaliação da gravidade do prurido de acordo com a escala visual analógica.

prurido e a distribuição por género; também não houve diferença entre doentes com e sem prurido em relação à idade (Quadro II).

O Quadro II mostra a comparação entre os diversos valores laboratoriais analisados entre os dois grupos de doentes, com e sem prurido. No grupo com prurido, os valores de hemoglobina e de hematócrito foram mais baixos, o número de eosinófilos mais elevados e os valores de ferro, ferritina e transferrina mais elevados, não tendo, no entanto, estas diferenças atingido significado estatístico. Foram, porém, mais elevados e com significado estatístico os valores de cálcio, fósforo e produto fosfo-cálcico nos doentes com prurido. O doseamento da paratormona foi também superior nos doentes sintomáticos.

No que respeita aos parâmetros dialíticos, não foram encontradas diferenças significativas entre a presença de prurido e o tempo em hemodiálise ou dose de diálise (Kt/V). O valor médio da PCR de alta sensibilidade foi mais elevado no doentes com prurido.

No que respeita à observação cutânea, constatou-se a presença de xerose em 65,1% dos doentes (dos membros inferiores em 34,3% e generalizada em 30,8%), escoriações em 8%, liquenificação em 5% e prurigo em 1%. Verificou-se ainda que no grupo de doentes com prurido houve uma maior proporção de indivíduos com xerose cutânea (Quadro III).

Quadro II

IDADE, DISTRIBUIÇÃO POR GÉNERO E PARÂMETROS LABORATORIAIS AVALIADOS E CORRELAÇÃO COM SINTOMATOLOGIA (Teste t de Student e teste do χ^2)

Parâmetro	Com prurido	Sem prurido	p
Idade (anos)	63	61,4	NS
Sexo (F / M)	44 / 73	36 / 48	NS
Hb (g/dl)	12,9 ± 2,0	13,1 ± 1,8	NS
Htc (%)	38,3 ± 6,5	38,62 ± 6,6	NS
Eosinófilos	3,3 ± 4,7	2,9 ± 2,5	NS
Ferro (mcg/dl)	63,9 ± 4,6	55,7 ± 5,2	NS
Transferrina (%)	116,7 ± 7,6	108,9 ± 13,5	NS
Ferritina (ng/ml)	611,9 ± 39,7	575,8 ± 70,4	NS
Sódio (mmol/l)	139,1 ± 3,4	140,1 ± 3,7	NS
Potássio (mmol/l)	5,6 ± 0,8	5,6 ± 0,7	NS
Cálcio (mg/dl)	8,7 ± 0,9	8,3 ± 0,7	<0,05
Fósforo (mg/dl)	5,1 ± 1,7	4,3 ± 1,4	<0,05
Ca x P	43,5 ± 15,1	36,1 ± 12,1	<0,05
PTH (pg/ml)	491,5 ± 44	328,3 ± 50	<0,05
AST (UI/l)	16,3 ± 8,6	16,4 ± 7,0	NS
ALT (UI/l)	17,4 ± 14,2	15,6 ± 6,4	NS
Tempo em HD (meses)	61,1 ± 45,7	56,7 ± 50,8	NS
BUN (mg/dl)	68,8 ± 20,9	66,4 ± 14,7	NS
Creatinina (mg/dl)	9,1 ± 5,9	8,1 ± 3,3	NS
KT/V	1,5 ± 0,3	1,6 ± 0,4	NS
Albumina (g/dl)	4,2 ± 0,3	4,3 ± 1,1	NS
PCR-as (mcg/ml)	9,4 ± 7,2	4,5 ± 2,1	<0,05

DISCUSSÃO

O prurido urémico é uma entidade característica da insuficiência renal crónica, sendo raro na insuficiência renal aguda e regredindo após o transplante renal. Este estudo que compreende um grande número de doentes em hemodiálise (201) evidencia a elevada prevalência do prurido nesta população: 74,6%. Esta prevalência está de acordo com a maioria dos trabalhos publicados

Artigo Revisão

Quadro III

CORRELAÇÃO ENTRE A PRESENÇA DE SINTOMAS E A EXISTÊNCIA DE XEROSE CUTÂNEA. AS DIFERENÇAS SÃO ESTATISTICAMENTE SIGNIFICATIVAS
($\chi^2 = 36,9$; $p = 0,0001$)

	Com prurido	Sem prurido
Com xerose	34	97
Sem xerose	50	20

na literatura^{3,4} sendo um valor inferior às prevalências descritas nas décadas passadas⁵ mas bastante superior ao trabalho publicado por autores alemães mais recentemente⁶. Existem no entanto dados sólidos que apontam para uma diminuição da prevalência deste sintoma nos doentes hemodialisados. Esta tendência evolutiva poderá dever-se à introdução de novos dialisadores com maior superfície e com membranas de maior biocompatibilidade. Outros factores relevantes poderão ter sido a introdução da eritropoietina que permitiu um melhor controlo da anemia diminuindo o número de transfusões necessárias e o melhor controlo do metabolismo fosfo-cálcico que permitiu uma diminuição da incidência de calcificações cutâneas ou de calcifilaxia^{22,23}.

Os dados deste trabalho caracterizam o prurido como sendo generalizado e ocorrendo exclusivamente na sessão de hemodiálise em apenas 20% dos doentes. O agravamento destas queixas durante a sessão de tratamento tem sido interpretado pela inactividade forçada a que o período da hemodiálise obriga. A inexistência de uma conexão entre o prurido e a idade do doente ou o tempo em hemodiálise foi igualmente demonstrada noutros trabalhos semelhantes⁴.

Vários factores etiopatogénicos têm sido apontados como tendo influência neste sintoma. É o caso da adequação da diálise^{7,24}, xerose cutânea^{9,25}, desequilíbrio do metabolismo fosfo-cálcico e hiperparatiroidismo secundário^{26,28}, níveis elevados de alumínio²⁹ ou magnésio³¹, neuropatia periférica³⁰, anemia ferropénica³² e libertação de histamina³³. Mais recentemente tem sido dada especial relevância à relação entre o prurido urémico e o *status* inflamatório do doente^{4,34}.

Um trabalho¹ publicado recentemente por autores portugueses que avalia a patologia cutânea em doentes hemodialisados veio destacar o prurido urémico como a entidade mais prevalente naquela população (72,6%), tendo sido possível estabelecer uma correlação entre a

presença de prurido intenso e a idade, tempo em hemodiálise, PTH, cálcio e fósforo, no entanto sem significado estatístico.

A ausência de correlação entre a qualidade da diálise quantificada pelo Kt/V e a presença de prurido coloca em causa o modelo segundo o qual o prurido é provocado pela acumulação de substâncias causadoras de prurido em doentes com função renal deteriorada⁷. No entanto, o Kt/V quantifica a depuração de pequenas moléculas (como a ureia) e não as de maior dimensão. É assim possível que a acumulação de moléculas de média e grande dimensão sejam responsáveis pelo prurido¹⁶.

Outro dos factores classicamente implicados no prurido é a xerose cutânea existindo dados contraditórios no que respeita à sua influência^{8,9}. Neste trabalho, foi encontrada uma correlação estatisticamente significativa entre a presença de xerose e o prurido. Não sendo provavelmente a causa primária deste sintoma admite-se que seja um factor de agravamento e a terapêutica do prurido poderá passar também pela aplicação de emolientes e pela hidratação cutânea.

O aumento das concentrações séricas de cálcio e fósforo tem sido proposta por vários autores como um dos mecanismos etiopatogénicos do prurido¹⁷⁻¹⁹. Tem sido sugerido que um aumento da concentração cutânea de iões divalentes levaria à precipitação de sais de fosfato de cálcio que poderia ser a causa de prurido. Apoiam este modelo o facto do prurido ter sido aliviado utilizando dialisantes com baixas concentrações de cálcio²⁰. Ao contrário de alguns dos trabalhos publicados na literatura^{4,21}, foi encontrado neste estudo uma associação entre valores mais elevados de cálcio, fósforo e produto fosfo-cálcico e prurido. No mesmo sentido, foram entrevistados quatro doentes que referiram alívio considerável das queixas após realização de paratiroidectomia por hiperparatiroidismo secundário, facto também já relatado anteriormente na literatura²⁸.

Neste trabalho, foi também encontrado uma correlação entre o valor da ferritina e da transferrina e a presença de prurido, embora esta correlação careça de significado estatístico.

Embora o tempo médio em hemodiálise tenha sido superior nos doentes com prurido, esta diferença não foi estatisticamente significativa. Em trabalhos anteriores¹, foi possível demonstrar uma associação entre a existência de prurido intenso e a duração de hemodiálise superior a 1 ano.

Dos resultados deste trabalho, destaca-se a correlação estatisticamente significativa entre a presença de prurido e o valor da Proteína C reactiva de alta sensibi-

lidade. Este parâmetro laboratorial tem sido utilizado como indicador do *status* inflamatório do doente e um factor de prognóstico independente para doenças cardiovasculares. Este resultado apoia outros trabalhos publicados na literatura que evidenciam o papel de um desequilíbrio no sistema imunitário com um padrão pró-inflamatório na patogénese do prurido urémico. Tem sido crescente a utilização de membranas de alto fluxo com maior superfície e maior biocompatibilidade pela introdução de fibras sintéticas como as de polisulfona ou poliacrilonitrilo. Estes novos materiais têm menor capacidade de activação do complemento que membranas menos biocompatíveis como as de cuprofano com menos produção de citocinas pró-inflamatórias¹⁰. Apoiam esta hipótese o facto de terapêuticas moduladoras da resposta inflamatória como a fototerapia¹¹, a talidomida¹² ou o tacrolimus¹³ terem eficácia demonstrada em trabalhos publicados. Este resultado já encontrado por outros autores⁴ sugere igualmente uma relação entre o estado inflamatório e o prurido. Tem sido sugerido o papel da IL-2 segregada por linfócitos Th1 activados. Apoia este modelo o facto de doentes oncológicos medicados com IL2 frequentemente relatarem prurido grave¹⁴ e da administração intradérmica de IL2 ter efeito pruridogénico¹⁵.

Em conclusão, os autores entendem que este trabalho vem apoiar outros já realizados anteriormente que sugerem o prurido urémico como entidade nosológica multifactorial em que a xerose cutânea, o metabolismo fosfo-cálcico e o estado inflamatório do doente constituem factores etiopatogénicos importantes, devendo ser alvos de actuação em termos terapêuticos.

BIBLIOGRAFIA

- Viegas P, Morgado E, Neves P, Rijo H: Patologia cutânea numa população de doentes em hemodiálise crónica. *Trab Soc Port Dermatol Venereol* 62: 403-14 (2004).
- Ponticelli C, Bencini PL: Uremic pruritus: a review. *Nephron* 60: 1-5 (1992).
- Zucker I, Yosipovitch G, David M, Gafter U, Boner G: Prevalence and characterization of uremic pruritus in patients undergoing hemodialysis: Uremic pruritus is still a major problem for patients with end-stage renal disease. *J Am Acad Dermatol* 49: 842-6 (2003).
- Virga G, Visentin I, La Milia V, Bonadonna A: Inflammation and pruritus in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 17: 2164-9 (2002).
- Young AW, Sweeney EW, David DS, Cheigh J, Hochgerlenl EL, Sakai S, et al.: Dermatologic evaluation of pruritus in patients on hemodialysis. *NY state J Med* 73: 2670-4 (1973).
- Pauli Magnus C, Mikus G, Alsher DM, Kirschner T, Nagel W, Gugeler N, et al.: Naltrexone does not relieve uremic pruritus: results of a randomized, placebo-controlled crossover study. *J Am Soc Nephrol* 11: 514-9 (2000).
- Hiroshige K, Kabashima N, Takasugi M, Kuroiwa A: Optimal dialysis improves uremic pruritus. *Am J Kidney Dis* 25: 413-9 (1995).
- Szepietowski JC, Schwartz RA: Uremic pruritus. *Int J Dermatol* 37: 247-53 (1998).
- Yosipovitch G, Reis J, Tur E, Sprecher E, Yarnitsky D, Boner G: Sweat secretion, stratum corneum hydration, small nerve function and pruritus in patients with advanced chronic renal failure. *Br J Dermatol* 133: 561-4 (1995).
- Rousseau Y, Haeffner-Cavaillon N, Poignet JL, Meyer A, Carreno MP: In vivo intracellular cytokine production by leukocytes during hemodialysis. *Cytokine* 12: 506-7 (2000).
- Gilchrist BA, Rowe JW, Brown RS, Steinman TI, Arndt KA: Ultraviolet phototherapy of uremic pruritus. Long term results and possible mechanisms of action. *Ann Intern Med* 91: 17-21 (1979).
- Silva SRB, Viana PCF, Lugon NV, Hoette M, Ruzany F, Lugon JR: Thalidomide for the treatment of uremic pruritus: a randomized double-blind trial. *Nephron* 67: 270-3 (1994).
- Pauli-Magnus C, Klumpp S, Alschner D, Kuhlmann U, Mettang T: Short-term efficacy of tacrolimus ointment in severe uremic pruritus. *Perit Dial Int* 6: 802-3 (2000).
- Call TG, Creagan ET, Frytak S et al.: Phase I trial of combined interleukin-2 with lev in patients with advanced malignant disease. *Am J Clin Oncol* 17: 334-7 (1994).
- Darsow U, Scharein E, Bromm B, Ring J: Skin testing of the pruritogenic activity of histamine and cytokines (interleukin-2 and tumor necrosis factor- α) at the dermo-epidermal junction. *Br J Dermatol* 137: 415-7 (1997).
- Dimkovic N, Djukanovic L, Radmilovic A, Bojic P, Juloski T: Uremic pruritus and skin mast cells. *Nephron* 61: 5-9 (1992).
- Urbonas A, Schwartz RA, Szepietowski JC: Uremic pruritus – An update. *Am J Nephrol* 21: 343-50 (2001).
- Cho YL, Liu HN, Huang TP, Tarng DC: Uremic pruritus: roles of parathyroid hormone and substance P. *J Am Acad Dermatol* 36: 538-41 (1997).
- Ashmore SD, Jones CH, Newstead CG, Daly MJ, Chrystyn H: Ondansetron therapy for uremic pruritus

Artigo Revisão

- in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 5: 827-31 (2000).
20. Kyriasis J, Glotsos J: Dialysate calcium concentration of 1,25 mmol/l: Is it effective in suppressing uremic pruritus? *Nephron* 84: 85-6 (2000).
 21. Benchikhi H, Moussaid L, Doukaly O, Ramdani B, Zaid D, Lakhads H: Hemodialysis-related pruritus. A study of 134 Moroccans. *Nephrologie* 24: 127-31 (2003).
 22. Robinson-Boston L, DiGiovanna JJ: Cutaneous manifestations of end-stage renal disease. *J Am Acad Dermatol* 43: 975-86 (2000).
 23. Gupta AK, Gupta MA, Cardella CJ, Haberman HF: Cutaneous associations of chronic renal failure and dialysis. *Int J Dermatol* 25: 498-504 (1986).
 24. Gilchrist BA, Stern RS, Steinman TI, Brown RS, Arndt KA, Anderson WW: Clinical features of pruritus among patients undergoing maintenance hemodialysis. *Arch Dermatol* 118: 154-6 (1982).
 25. Deleixhe-Mauhin F, Pierard-Franchimont C, Krezinski JM, Rovire G, Pierard GE: Biometrological evaluation of the stratum corneum texture in patients under maintenance hemodialysis. *Nephron* 64: 110-3 (1993).
 26. Blachley JD, Blankenship DM, Menter A, Parker TF, Knochel JP: Uremic pruritus: skin divalent ion content and response to ultraviolet phototherapy. *Am J Kidney Dis* 5: 237-41 (1985).
 27. Stahle-Backdahl M, Hagermark O, Lins LE, Topping O, Hiliges M, Johansson O: Experimental and immunohistochemical studies on the possible role of parathyroid hormone in uremic pruritus. *J Intern Med* 225: 411-5 (1989).
 28. Chou FF, Ho JC, Huang SC, Sheen-Chen SM: A study on pruritus after parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism. *J Am Coll Surg* 190: 65-70 (2000).
 29. Friga V, Linos A, Linos DA: Is aluminum toxicity responsible for uremic pruritus in chronic hemodialysis patients? *Nephron* 75: 48-53 (1997).
 30. Stahle-Backdahl M: Uremic pruritus. Clinical and experimental studies. *Acta Derm Venereol Suppl* 145: 1-38 (1989).
 31. Graf H, Kovarik J, Stummvoll HK, Wolf A: Disappearance of uremic pruritus after lowering dialysate magnesium concentration. *Br Med J* 279: 1478-9 (1979).
 32. Robertson KE, Mueller BA: Uremic pruritus. *Am J Health Syst Pharm* 53: 2159-70 (1986).
 33. Stockenhuber F, kurz RW, Sertl K, Grimm G, Balcke P: Increased plasma histamine levels in uremic pruritus. *Clin Sci* 79: 477-82 (1990).
 34. Kimmel M, Alsher D, Dunst R, Kuhlmann U, Mettang T: The role of inflammation in uremic pruritus (abstract). M647. *World Congress of Nephrology*, 2003.

FOTOTERAPIA UVA₁ DE BAIXA DOSE – EXPERIÊNCIA DO SERVIÇO DE DERMATOLOGIA DOS HOSPITAIS DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Mariana Cravo, Hugo Oliveira, Maria Manuel Brites, Américo Figueiredo
Serviço de Dermatologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra

RESUMO - **Introdução:** O tratamento com UVA₁ (340-400nm) é utilizado desde há aproximadamente 25 anos, com eficácia comprovada em diversas patologias cutâneas inflamatórias, como a esclerodermia e o eczema atópico. Este tratamento está disponível na Unidade de Fototerapia do Serviço de Dermatologia dos HUC desde 2000, embora apenas na modalidade de baixa dose (até 35 J/cm²). **Objectivos:** Apresentar a casuística do Serviço em relação à utilização deste tratamento e estudar a sua eficácia. **Materiais e Métodos:** Análise retrospectiva de 33 doentes tratados com UVA₁ durante 7 anos. Foram divididos por patologias e, para cada uma, determinadas a dose média por sessão (J/cm²), dose cumulativa média (J/cm²), n^o médio de sessões e avaliação da resposta ao tratamento. **Resultados:** As patologias mais frequentes foram esclerodermia (21 tratamentos), eczema atópico (11), líquen escleroatrófico extragenital (3), prurigo subagudo (2) e prurido generalizado (1). Obtivemos bons resultados, com melhoria moderada/marcada, na esclerodermia (71.4%) e no eczema atópico (91%); nas restantes patologias os resultados foram mais modestos, apresentando, cerca de metade dos doentes, melhoria ligeira/moderada. **Conclusões:** A fototerapia com UVA₁ em baixas doses é uma boa opção terapêutica, em monoterapia ou em associação, para o tratamento do eczema atópico moderado a grave e da esclerodermia, com excelentes resultados a nível desta última. Noutras patologias, como o líquen escleroatrófico e o prurigo subagudo, os resultados obtidos foram decepcionantes.

PALAVRAS-CHAVE - Fototerapia UVA₁; Esclerodermia; Dermatite atópica.

LOW-DOSE UVA₁ PHOTOTHERAPY – EXPERIENCE OF THE DERMATOLOGY DEPARTMENT OF COIMBRA UNIVERSITY HOSPITAL

ABSTRACT - **Backgrounds:** UVA₁ phototherapy (340-400nm) has been used for approximately 25 years, with efficacy on several inflammatory skin diseases like scleroderma and atopic dermatitis. It is available in low-dose (up to 35 J/cm²) at the Phototherapy Unit of the Dermatology Department of Coimbra University Hospital, since the year 2000. **Objectives:** To present the casuistic of our Department regarding the use of this modality of treatment and to evaluate its efficacy. **Methods:** Retrospective study of 33 patients treated with low-dose UVA₁ over the last 7 years. Patients were divided in groups by skin disease, and for each one, medium dose per session (J/cm²), medium cumulative dose (J/cm²), medium number of sessions and response to treatment were determined. **Results:** The most frequent skin diseases were scleroderma (21 treatments), atopic dermatitis (11), extragenital lichen sclerosus (3), subacute prurigo (2) and generalized pruritus (1). We obtained good results with moderate/marked improvement on atopic dermatitis (91%) and scleroderma (71.4%); in the other skin diseases the results were more modest, with only half of the patients presenting slight/moderate improvement. **Conclusions:** Low-dose UVA₁ phototherapy is a good therapeutic option for the treatment of moderate-severe atopic dermatitis and localized scleroderma, with excellent results in this pathology. In other diseases, like extragenital lichen sclerosus and subacute prurigo the results were disappointing.

KEY-WORDS - UVA₁ phototherapy; Scleroderma; Atopic dermatitis.

Artigo Revisão

Correspondência:

Dr.ª Mariana Cravo

Serviço de Dermatologia
Hospitais da Universidade de Coimbra
Praceta Mota Pinto
3000-075 Coimbra
Tel. 239 400 420
Fax: 239 400 490
E-mail: mariana.cravo@netcabo.pt

INTRODUÇÃO

A fototerapia UVA₁, disponível desde há aproximadamente 27 anos^{1,2}, baseia-se na utilização selectiva de radiação ultravioleta A (UVA) com comprimentos de onda compreendidos entre os 340 e 400nm, evitando assim a radiação eritemogénica dos UVB e UVA₂ (290-340nm)³. Entre os seus efeitos mais relevantes destaca-se a indução de apoptose de células T e diminuição do número de células de Langerhans e mastócitos na derme, aumento da expressão de collagenases (em especial a metaloproteínase I) e diminuição da libertação de histamina pelos mastócitos e basófilos, com a consequente diminuição da sensação de prurido^{1,2}. Esta acção terapêutica tem sido aplicada no tratamento de diversas dermatoses mas, actualmente, a sua eficácia encontra-se apenas comprovada e apoiada por estudos clínicos randomizados e controlados na dermatite atópica, na morfeia, no lúpus

eritematoso sistémico e na dessensibilização da erupção polimorfa solar¹ (Quadro I). Estão disponíveis 3 regimes terapêuticos, consoante as doses administradas: baixa dose (10-30 J/cm²), média dose (40-70 J/cm²) e alta dose (70-130 J/cm²)². De um modo geral é bem tolerada, sendo os seus efeitos adversos agudos mais frequentes o eritema, a hiper-pigmentação e a xerose. Apesar de um *follow-up* a longo prazo ainda não ser possível, os efeitos adversos crónicos potenciais são o fotoenvelhecimento e a fotocarcinogénese^{1,2}.

OBJECTIVOS

Analisar retrospectivamente todos os doentes que realizaram fototerapia com UVA₁, na Unidade de Fototerapia do Serviço de Dermatologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra e estudar a sua eficácia.

Quadro I

EFICÁCIA DA FOTOTERAPIA UVA ₁		
Estudos Clínicos Controlados	Estudos Clínicos não controlados - Casos Clínicos	
Dermatite Atópica	Micose Fungoide	Psoríase
Morfeia	Mastocitose	Pitíriase Liquenoide
Lúpus Eritematoso Sistémico	Doença enxerto vs hospedeiro	Lupus Eritematoso Subagudo Cutâneo
Erupção Polimorfa Solar	Acrosclerose (ES)	Sarcoidose
	Líquen Escleroatrófico Extragenital	Mucínose Folicular / Idiopática
	Eczema Desidrótico	Granuloma Anular
	Queloides	Sind. Hipereosinófilico
		Pitíriase Rubra Pilar

adaptado de Dawe RS: Ultraviolet A phototherapy. *Br J Dermatol* 148: 626-37 (2003)
ES: esclerodermia sistémica; Sind: Síndrome

MATERIAL E MÉTODOS

Foram avaliados os processos de 33 doentes submetidos a fototerapia UVA₁ de baixa dose (até 35 J/cm²) entre os anos de 2000-2007. Os doentes foram divididos por patologias e foram determinadas a dose média por sessão (J/cm²), a dose cumulativa média (J/cm²), o número médio de sessões realizadas e a avaliada a resposta ao tratamento. A cabine disponível nesta Unidade é uma Waldmann UV 7001 que emite radiação UVA₁ num espectro entre 350-400nm, com uma irradiância de cerca de 15 mW/cm², a uma distância de 20-30 cm.

RESULTADOS

Num total de 38 tratamentos efectuados, as patologias mais frequentes foram, por ordem decrescente, a esclerodermia (21 tratamentos), a dermatite atópica (11), o líquen escleroatrófico extragenital (3), o prurigo subagudo (2) e o prurido generalizado (1) (Quadro II).

Quadro II

Nº TOTAL DE TRATAMENTOS EFECTUADOS POR PATOLOGIA	
Tratamentos Efectuados	
Patologia	N
Esclerodermia	21
Dermatite Atópica	11
Líquen escleroatrófico Extragenital	3
Prurigo Subagudo	2
Prurido Generalizado	1
Total	38

Esclerodermia

Dezassete doentes, submetidos a 21 tratamentos (uma doente realizou 5 tratamentos), com idade média de 40.3 anos (10-75 anos), sendo 14 mulheres e 3 homens. Nove doentes apresentavam morfeia em placas, 3 morfeia generalizada, 1 morfeia linear, 1 morfeia pansclerótica da infância, 2 esclerodermia sistémica limitada (acrosclerose) e 1 esclerodermia sistémica difusa (Quadro III).

Morfeia em placas – Nove doentes (8 mulheres e 1

Quadro III

TIPOS DE ESCLERODERMIA TRATADOS	
Tipo de Esclerodermia	Nº doentes
Morfeia em placas	9
Morfeia generalizada	3
Morfeia linear	1
Morfeia pansclerótica da infância	1
Sistémica Limitada (acrosclerose)	2
Sistémica Difusa	1

homem), com idade média 38.5 anos (10-75), foram submetidos a terapia com UVA₁ com uma dose média/sessão de 31.0 J/cm² (27.1-34.0), dose total média 952.2 J/cm² (380-1780) e número médio de sessões 30.5 (14-55), apresentando 23.1% melhoria ligeira, 15.4% melhoria moderada e 61.5% melhoria marcada (Quadro IV). Globalmente obtivemos 76.9% melhoria moderada/marcada.

Quadro IV

TRATAMENTOS DOS DOENTES COM MORFEIA EM PLACAS	
Fototerapia UVA ₁ – Morfeia em placas	
Nº doentes / tratamentos	9 / 13
Dose média / sessão	31.0 J/cm ²
Dose total média	959.2 J/cm ²
Nº médio sessões	30.5
Melhoria ligeira	3 (23.1%)
Melhoria moderada	2 (15.4%)
Melhoria marcada	8 (61.5%)

Morfeia Generalizada – foram tratadas 3 doentes do sexo feminino, idade média 47.7 anos (33-57), com dose média/sessão 31.1 J/cm² (31-33.8), dose total média 743.7 J/cm² (310-1351) e número médio de sessões 23.3 (10-40). Uma doente abandonou o tratamento ao fim de 10 sessões, outra apresentou melhoria ligeira e outra melhoria moderada (Quadro V).

Morfeia linear – foi tratada uma doente do sexo feminino, com uma morfeia linear da perna e dorso do pé direitos, com dose média/sessão de 33.4 J/cm², dose

Artigo Revisão

Quadro V

TRATAMENTOS DOS DOENTES COM MORFEIA GENERALIZADA	
Fototerapia UVA ₁ – Morfeia Generalizada	
Nº doentes	3
Dose média / sessão	31.1 J/cm ²
Dose total média	743.7 J/cm ²
Nº médio sessões	23.3
Abandono	1 (33.3%)
Melhoria ligeira	1 (33.3%)
Melhoria moderada	1 (33.3%)

total média 1135 J/cm², durante 34 sessões, obtendo uma melhoria global marcada, quer a nível da mobilidade quer em termos de diminuição da dor.

Morfeia pansclerótica da infância – doente do sexo masculino, com 10 anos, tratado com dose média/sessão de 31.4 J/cm², dose total média 1352 J/cm², durante 43 sessões, obtendo uma melhoria global moderada.

Esclerodermia sistémica limitada (acrosclerose) – Dois doentes do sexo feminino, com 50 e 72 anos, tratados com dose média/sessão 32.6 J/cm² (32.4-32.8), dose total média 685 J/cm² (680-690), ambas durante 21 sessões, obtendo uma delas melhoria moderada e a outra, marcada.

Esclerodermia sistémica difusa – doente do sexo masculino, 32 anos, com esclerodermia sistémica grave e acrosclerose incapacitante. Foi submetido a 8 sessões, com dose média/sessão 26.3 J/cm² e dose total média 210 J/cm², tendo abandonado o tratamento por mau estado geral. Não se verificou qualquer alteração da acrosclerose.

De um modo global obtivemos, na esclerodermia, uma melhoria marcada/moderada em 71.4% dos casos (Quadro VI).

Dermatite Atópica

Dez doentes, submetidos a 11 tratamentos, com idade média de 30.0 anos (20-49), 7 homens e 3 mulheres, 9 dos quais com dermatite atópica desde a infância. Foram tratados com dose média/sessão de 26.1 J/cm² (25-30), dose total média 683.2 J/cm² (150-985) e número médio de sessões 24.4 (6-36). Obtivemos remissão total em 18.2%, melhoria marcada em

Quadro VI

RESULTADOS DOS TRATAMENTOS NOS DOENTES COM ESCLERODERMIA	
Fototerapia UVA ₁ – Esclerodermia	
Melhoria marcada	9 (42.8%)
Melhoria moderada	6 (28.6%)
Melhoria ligeira	4 (19%)
Sem alteração	1 (4.8%)
Sem avaliação	1 (4.8%)

27.3% e moderada em 45.5%. Num doente não foi possível fazer a avaliação da resposta ao tratamento por perda de *follow-up* (Quadro VII). De um modo global obtivemos resposta positiva em 91.0% dos casos. Ao fim de 3 meses houve recidiva das lesões, embora de intensidade inferior ao início da fototerapia, em todos os doentes.

Quadro VII

TRATAMENTOS DOS DOENTES COM DERMATITE ATÓPICA	
Fototerapia UVA ₁ – Dermatite Atópica	
Nº doentes / tratamentos	10 / 11
Dose média / sessão	26.1 J/cm ²
Dose total média	683.2 J/cm ²
Nº médio sessões	24.4
Remissão total	2 (18.2%)
Melhoria marcada	3 (27.3%)
Melhoria moderada	5 (45.5%)
Ø avaliação / perda <i>follow up</i>	1 (9.1%)

Líquen escleroatrófico extragenital

Tratadas 3 doentes do sexo feminino, com idade média 53 anos (45-67), com dose média/sessão de 26.5 J/cm² (17.6-33.8), dose total média 653.6 J/cm² (141-1115) e número médio de sessões 22.0 (8-33). Obtivemos melhoria moderada numa doente (33.3%), nenhuma alteração noutra e agravamento do quadro clínico na terceira doente.

Prurigo Subagudo

Dois doentes, 1 homem e 1 mulher, com 49 e 40 anos, respectivamente, com dose média/sessão de 31.7 J/cm² (30-33.5), dose total média 835 J/cm² (630-1040) e número médio de sessões 26 (21-31). Obtivemos melhoria moderada no indivíduo do sexo masculino e agravamento do quadro clínico no do sexo feminino.

Prurido generalizado

Foi tratada uma mulher, de 75 anos, durante 12 sessões, com dose média/sessão de 29.2 J/cm² e dose total de 350 J/cm², com melhoria ligeira.

DISCUSSÃO

Diversos estudos sobre a eficácia dos diferentes regimes de tratamento com UVA₁ estão publicados na literatura, com maior incidência em relação às doenças cutâneas esclerosantes e à dermatite atópica.

No que concerna as doenças cutâneas esclerosantes, é consensual o efeito benéfico deste tipo de radiação¹⁻⁹. Apesar da patogénese exacta da esclerodermia ser desconhecida, sabe-se que a esclerose é devida a alterações da microvasculatura por lesão das células endoteliais, autoimunidade e desregulação do metabolismo da matriz extracelular provocado pela activação inapropriada dos fibroblastos por mediadores solúveis produzidos por linfócitos T, levando ao aumento da síntese de colagénio tipo I e III e diminuição da expressão das collagenases nos fibroblastos, com a consequente deposição de colagénio e fibrose⁸. A radiação UVA₁, devido à sua capacidade de penetrar mais profundamente ao nível da derme, através do aumento da IL1 e IL6, induz um aumento das collagenases nos fibroblastos, diminui a síntese de colagénio e provoca a apoptose de células T, actuando também sobre os queratinócitos, células de Langerhans e mastócitos^{7,8}. Nos diferentes tipos de morfeia, vários regimes terapêuticos com baixa, média e alta dose de UVA₁ foram experimentados, tendo sido obtidos bons resultados com todos, com marcada diminuição da esclerose, rigidez e espessura cutâneas, embora mais significativos com os regimes de média e alta dose^{1,2,4,6}. Apesar de actualmente se considerar que a utilização de um regime de média dose será o ideal^{2,6,10}, nos nossos doentes, a verificação de melhoria marcada/moderada em 71.4%, faz-nos crer, assim como a outros autores, que o uso de baixa dose é igualmente válido e eficaz no tratamento da morfeia^{1,5,11}, constatando-se com este regime uma ausência de progressão das lesões e

diminuição importante da esclerose cutânea (Figs. 1 a 3). Na prática clínica, o uso de fototerapia UVA₁ em associação com tópicos (corticoides de média potência, calcipotriol ou inibidores da calcineurina) é uma opção a considerar⁶. A utilização de outras modalidades de fototerapia nesta patologia, como UVA, PUVA banho, UVB-NB e fotofereze mostrou também resultados positivos, embora inferiores aos obtidos com UVA^{15,9}.



Fig. 1 a 3 - Doente com morfeia em placas. Após tratamento com UVA₁ observam-se máculas hiperpigmentadas, moles, sem esclerose, comprovada pela palpação.

Em relação à esclerodermia sistémica, a fototerapia com UVA₁ revelou ser eficaz apenas na acrosclerose⁹. No entanto, os resultados publicados na literatura não são consensuais. Um estudo realizado por *A Kreuter et al* mostrou diminuição da espessura, aumento da elasticidade e da temperatura da pele e melhoria da mobilidade com o uso de baixa dose, resultados que se mantiveram pelo menos até 6 meses após o tratamento⁷. No estudo de *F Durand et al* em que foi realizado tratamento apenas numa das mãos, houve melhoria do score clínico e da avaliação subjectiva do doente, mas sem diferença estatisticamente significativa entre a mão tratada e a não tratada. Estes autores defendem que os resultados animadores obtidos em trabalhos anteriores devem-se ao facto de não haver grupo controle e serem devidos ao efeito placebo. Por este motivo, afirmam que, na acrosclerose, o que se verifica é uma melhoria funcional e das ulcerações, sem alteração significativa da esclerose cutânea, considerando a radiação UVA₁ menos eficaz na acrosclerose do que na morfeia⁸. Nos

Artigo Revisão

nosso doentes e apesar de ser uma amostra muito reduzida, houve melhoria marcada e moderada, com uma avaliação subjectiva por parte das doentes bastante favorável. A importante diminuição da esclerose cutânea observada, condicionou uma melhoria da mobilidade articular, que era muito incapacitante, sendo o motivo principal pelo qual estes doentes são propostos para fototerapia.

Os resultados obtidos no líquen escleroatrófico extragenital foram insatisfatórios e contrários aos descritos na literatura, onde diversos autores defendem a eficácia da radiação UVA₁ com dose baixa ou média^{1,2,9,12,13}. As duas doentes que não obtiveram melhoria foram posteriormente tratadas com PUVA oral, desta vez com resultados bastante favoráveis, iguais aos descritos por alguns autores, mostrando também ser eficaz nesta patologia^{2,9}.

A acção da radiação UVA₁ na Dermatite Atópica (DA) não está completamente compreendida. Pensa-se que o seu efeito benéfico será devido à sua acção directa sobre a função dos queratinócitos, melanócitos e células de Langerhans, à acção imunossupressora sobre os queratinócitos pela indução de IL10 e pela capacidade de aumentar a expressão genética do FAS ligando nas células T cutâneas, provocando a sua apoptose. É esta actividade anti-inflamatória que confere à radiação UVA₁ acção terapêutica em doenças cutâneas mediadas por células T¹⁴. Não há *guidelines* terapêuticas standardizadas, baseadas na evidência, na fototerapia da dermatite atópica, tornando difícil estabelecer a terapêutica óptima, dose ideal ou necessidade de tratamento de manutenção¹⁵. A literatura disponível evidencia que nos surtos de agudização desta patologia a fototerapia com UVA₁ é mais eficaz que a UVAB e, quando usada em monoterapia, doses média e alta são mais eficazes que baixa^{1,2,14-16}. No entanto, alta e média dose demonstram resultados e taxas de recorrência ao fim de 4-12 semanas de tratamento semelhantes^{2,14,16}, sendo por isso, preferível a utilização de dose mais baixa. No tratamento de DA crónica, actualmente considera-se a fototerapia com UVB-NB preferível às modalidades de UVAB ou UVA, por permitir remissões mais prolongadas, apesar do seu efeito imediato ser semelhante à UVA₁¹⁵. Dos nossos resultados, com 91% de melhoria e por outros estudos publicados, achamos que a utilização de baixa dose no tratamento desta patologia é uma opção terapêutica válida, apesar da recorrência do surto de agudização ao fim de 3 meses em todos os doentes tratados, o que está de acordo com a literatura. De um modo geral, a fototerapia com qualquer comprimento de onda é um tratamento válido para a DA¹⁵.

A PUVA é considerada por alguns autores como o regime *standard* para o tratamento do prurigo subagudo, no entanto, estão descritos bons resultados com doses médias de UVA₁^{2,17}. Outro regime igualmente válido é a associação de UVB-NB e talidomida². Neste trabalho verificámos apenas melhoria moderada num doente e agravamento noutra.

CONCLUSÕES

Obtivemos resultados muito positivos mesmo com regime de baixa dose na esclerodermia localizada e DA agudizada e decepcionantes no líquen escleroatrófico extragenital e prurigo subagudo.

O tratamento com UVA₁ é uma boa opção terapêutica nas doenças inflamatórias cutâneas mediadas por linfócitos T. No entanto, na literatura não existe consenso sobre o tratamento preferencial destas patologias, entre UVA₁, PUVA e UVB-NB. Em relação à utilização de UVA₁, estão descritos bons resultados com regimes de baixa, média e alta dose, o que dificulta a elaboração de protocolos de tratamento. Além disso, são escassos os estudos controlados e randomizados, assim como estudos comparativos entre os diversos tipos de fototerapia.

O que parece ser consensual é a utilização de UVA₁ como primeira abordagem na fototerapia de doenças cutâneas esclerosantes e DA, devendo ser usada preferencialmente a menor dose eficaz, no sentido de evitar efeitos adversos crónicos da radiação UVA₁.

BIBLIOGRAFIA

1. Dawe RS: Ultraviolet A phototherapy. *Br J Dermatol* 148: 626-37 (2003).
2. Rombold S, Lobisch K, Katzer K, Grazziotin TC, Ring J, Eberlein B: Efficacy of UVA1 phototherapy in 230 patients with various skin diseases. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 24: 19-23 (2008).
3. Simon JC, Pflieger D, Schöpf: Recents advances in phototherapy. *Eur J Dermatol* 10: 624 (2000).
4. Stege H, Berneburg M, Humke S, Klammer M, Grewe M, Grether-Beck S, Boedeker R, Diepgen T, Dierks K, Goerz G, Ruzicka T, Krutmann J: High-dose UVA₁ radiation for localized scleroderma. *J Am Acad Dermatol* 36: 938-44 (1997).
5. Kerscher M, Volkenandt M, Gruss C, Reuther T, von Kobyletzki G, Freitag M, Dirschka T, Altmeyer P: Low-dose UVA₁ phototherapy for treatment of localized scleroderma. *J Am Acad Dermatol* 38: 21-6 (1998).

6. Kreuter A, Hyund J, Stücker M, Sommer A, Altmeyer P, Gambichler T: A randomized controlled study of low-dose UVA₁, medium-dose UVA₁ and narrowband UVB phototherapy in the treatment of localized scleroderma. *J Am Acad Dermatol* 54: 440-7 (2006).
7. Kreuter A, Breuckmann F, Uhle A, Brockmeyer N, von Kobyletzki G, Freitag M, Stuecker M, Hoffmann K, Gambichler T, Altmeyer P: Low-dose UVA₁ phototherapy in systemic sclerosis: Effects on acrosclerosis. *J Am Acad Dermatol* 50: 740-7 (2004).
8. Durand F, Staumont D, Bonnevalle A, Hachulla E, Hatron PY, Thomas P: Ultraviolet A1 phototherapy for treatment of acrosclerosis in systemic sclerosis: controlled study with half-side comparison analysis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 23: 215-21 (2007).
9. Breuckmann F, Gambichler T, Altmeyer P, Kreuter A: UVA/UVA₁ phototherapy and PUVA photochemotherapy in connective tissue diseases and related disorders: a research based review. *BMC Dermatol* 4: 11 (2004).
10. de Rie MA, Enomoto DN, de Vries HJ, Bos JD: Evaluation of medium-dose UVA₁ phototherapy in localized scleroderma with the cutometer and fast Fourier transform method. *Dermatology* 207: 298-301 (2003).
11. Kerscher M, Dirschka T, Volkenandt M: Treatment of localized scleroderma by UVA₁ phototherapy. *Lancet* 346: 1166 (1995).
12. Kreuter A, Gambichler T, Avermaete A, Happe M, Bacharach-Buhles M, Hoffmann K, Jansen T, Altmeyer P, von Kobyletzki G: Low-dose ultraviolet A1 phototherapy for extragenital lichen sclerosus: results of a preliminary study. *J Am Acad Dermatol* 46: 251-5 (2002).
13. Kreuter A, Jansen T, Stücker M, Herde M, Hoffmann K, Altmeyer P, von Kobyletzki G: Low-dose ultraviolet A1 phototherapy for lichen sclerosus et atrophicus. *Clin Exp Dermatol* 26: 30-2 (2001).
14. Abeck D, Schmidt T, Fesq H, Strom K, Mempel M, Brockow K, Ring J: Long-term efficacy of medium-dose UVA₁ phototherapy in atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 42: 254-7 (2000).
15. Bhavani Meduri N, Vandergriff T, Rasmussen H, Jacobs H: Phototherapy in the management of atopic dermatitis: a systematic review. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 23: 106-12 (2007).
16. Tzaneva S, Seeber A, Schwaiger M, Hönigsmann H, Tanew A: High-dose versus medium-dose UVA₁ phototherapy for patients with severe generalized atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 45: 503-7 (2001).
17. Gambichler T, Hyun J, Sommer A, Stücker M, Altmeyer P, Kreuter A: A randomized controlled trial on photo(chemo)therapy of subacute prurigo. *Clin Exp Dermatol* 31: 348-53 (2006).

LABORATÓRIO DE HISTOPATOLOGIA CUTÂNEA DO SERVIÇO DE DERMATOLOGIA DO HOSPITAL DE SANTA MARIA. ACTIVIDADE DE UM DECÉNIO (1998-2007)

L. Soares de Almeida, M. A. Marques Gomes
Clínica Dermatológica Universitária, Hospital de Santa Maria, Lisboa

RESUMO - No decénio 1998-2007 o laboratório de histopatologia cutânea de Serviço de Dermatologia do Hospital de Santa Maria efectuou 34228 exames histológicos. Lesões tumorais totalizaram 26647 análises e as afecções não tumorais 6382 (excluímos os casos em que apenas se observaram alterações inespecíficas, 1119). O grupo dos tumores malignos (6484) foi essencialmente constituído por basiliomas (3553), carcinomas espino-celulares (1119), melanomas malignos (418), linfomas (265), sarcoma de Kaposi (182) e metástases cutâneas (69). Do grupo das neoplasias benignas (20163) fizeram parte os nevos melanocíticos (10147), as verrugas seborreicas (2906) e os quistos epiteliais (2141). No grupo das dermatoses não tumorais, os eczemas foram os mais numerosos (1057), seguidas pelas dermatoses eritemato-descamativas (671), eritemas tóxicos (587), doenças infecciosas (586), colagenoses (456), bolhosas (192) e vasculites (133). O movimento geral tem aumentado de maneira constante e regular desde as 2883 análises processadas no ano de 1998 até aos 4559 exames realizados em 2007.

PALAVRAS-CHAVE - Histopatologia cutânea; Tumores cutâneos; Dermatoses inflamatórias; Estatísticas de Laboratório.

LABORATORY OF SKIN PATHOLOGY OF THE DEPARTMENT OF DERMATOLOGY OF HOSPITAL DE SANTA MARIA. TEN YEARS OF ACTIVITY (1998-2007)

ABSTRACT - In the decade 1998-2007 the Laboratory of Skin Pathology of the Department of Dermatology, Hospital de Santa Maria, Lisbon, 34228 histological examinations were carried out. tumoral lesions accounted for a total of 26647 analyses made, and non-tumoral diseases for 6382 analyses (we exclude 1119 cases, in which only nonspecific changes were observed). Basal cell carcinomas (3553) were predominant in the group of malignant tumors (6484); the other malignant tumors were spindle-cell carcinomas (1119), malignant melanomas (418), lymphomas (265), Kaposi's sarcoma (182) and skin metastases (69). In the group of benign neoplasms (20163) the most frequent occurrences were melanocytic nevi (10147), seborrheic keratosis (2906) and epidermal cysts (2141). In the group of non-tumoral diseases, the eczemas were the most numerous (1057), followed by scaly erythematous dermatitis (671), toxic erythemas (587), cutaneous infections (586), collagenosis (456), bullous (192) and vasculitis (133). The number of cases increased constant and regularly from the 2883 tests processed in 1998 until the 4559 examinations conducted in 2007.

KEY-WORDS - Skin Pathology; Skin Tumors; Inflammatory skin diseases; Laboratory evaluation statistics.

Correspondência:

Dr. L. Soares de Almeida
Serviço de Dermatologia
Hospital de Santa Maria
Avenida Professor Egas Moniz
1649-035 Lisboa, Portugal
Tel.: 217805197
Fax: 217954447
E-mail: soares.almeida@sapo.pt

Artigo Revisão

O Laboratório de Histopatologia Cutânea, cuja criação se deve ao Prof. Juvenal Esteves, em Abril de 1975, funciona ininterruptamente até hoje. Foi dirigido desde a sua fundação pelo Dr. Luís Garcia e Silva até à sua passagem à reforma em 1997. Por convite do Prof. F. Guerra Rodrigo, ao tempo director do Serviço de Dermatologia, o primeiro autor tornou-se seu responsável em 1997. Considerando esse ano como de transição não foi incluído propositadamente neste trabalho.

O movimento tem aumentado de modo constante e regular, nestes 10 anos, como se pode observar na Fig. 1.

Os números expressos referem-se a biopsias e peças de exérese e não de doentes ou blocos em parafina. Não foram incluídos no gráfico da Fig. 1 os citodiagnósticos de TZANCK, em número muito modesto (172) e os casos de material insuficiente para diagnóstico (185). As colunas respeitantes a cada ano discriminam as afecções tumorais (coluna da esquerda, a azul) das não tumorais (coluna da direita, a vermelho), verificando-se existir entre ambas uma relação praticamente constante (4:1), ao contrário da relação (1:2) registada por L. Garcia e Silva (LGS) referente à actividade deste Laboratório no seu primeiro lustro 1976-1980 e publicada na revista dos *Trabalhos da Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia* em 1981¹.

A separação dos tumores em malignos e benignos – excluímos as queratoses actínicas em número de 634, consideradas classicamente como lesões pré-cancerosas – permite verificar uma relação praticamente constante de (1:3) (Fig. 2), ao contrário dos valores encontrados por L. Garcia e Silva (1:1). A desproporção

actualmente registada talvez seja consequência não só do aumento da excisão de lesões cutâneas por motivos estéticos, como principalmente pela maior consciencialização da necessidade de se efectuar exame histopatológico, por rotina, de todas as peças extirpadas.

Considerando isoladamente o grupo dos tumores malignos (6484) representados na Fig. 3 verificamos que os tumores epiteliais, em número de 4672, representam cerca de 72% do total dos tumores malignos e correspondem à soma dos basaliomas com os carcinomas espino-celulares, observando-se entre estes uma relação aproximada de (3:1). Na publicação de LGS os tumores epiteliais totalizaram 62% dos tumores malignos.

Quanto aos melanomas malignos (418; 6%), os valores registados têm-se mantido relativamente constantes ao longo do decénio em estudo e correspondem geralmente à biopsia inicial e peça operatória subsequente, em percentagem total semelhante à observada por LGS. O grupo de tumores vasculares malignos é representado pelo Sarcoma de Kaposi (182; 3%) habitualmente associado ao SIDA, observado também numa percentagem sobreponível à descrita por LGS. Os linfomas são também uma fracção importante (265; 4%) mas estes valores devem-se até certo ponto à repetição das biopsias, frequente nos doentes com micose fungóide, afecção que constitui o núcleo principal do nosso grupo de linfoma. Na série de LGS o valor observado de 19% de linfomas/leucemias foi muito superior ao nosso. As metástases cutâneas (69; 1%) foram observadas muito raramente.

Considerando isoladamente o grupo de tumores

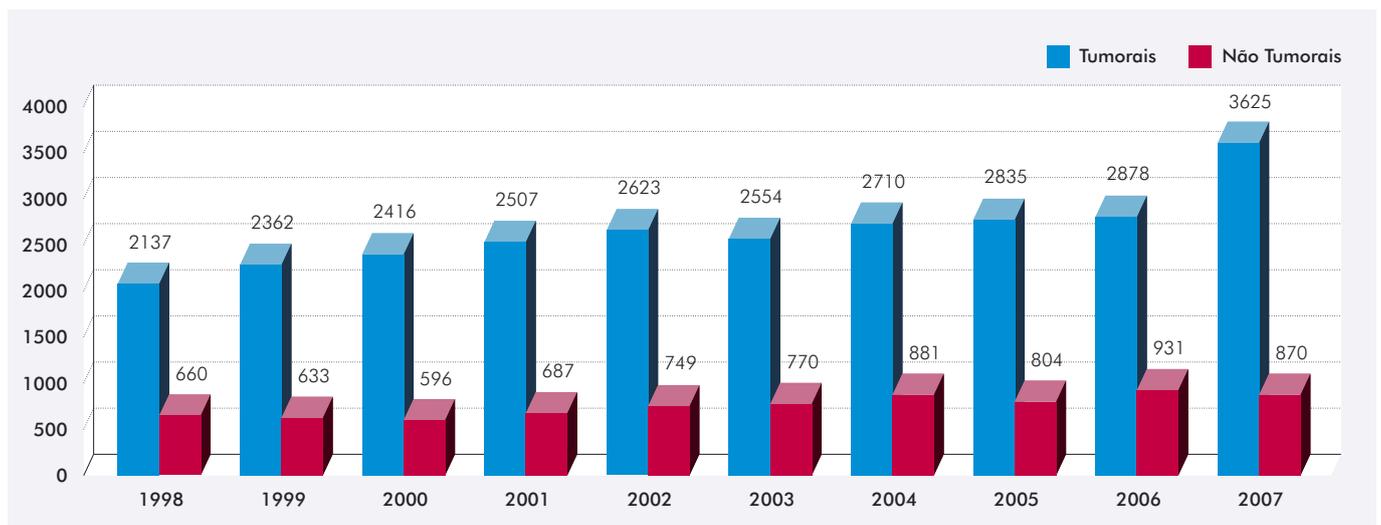


Fig. 1 - Número total de casos observados anualmente, separados em lesões tumorais e não tumorais (n=34228).

Artigo Revisão

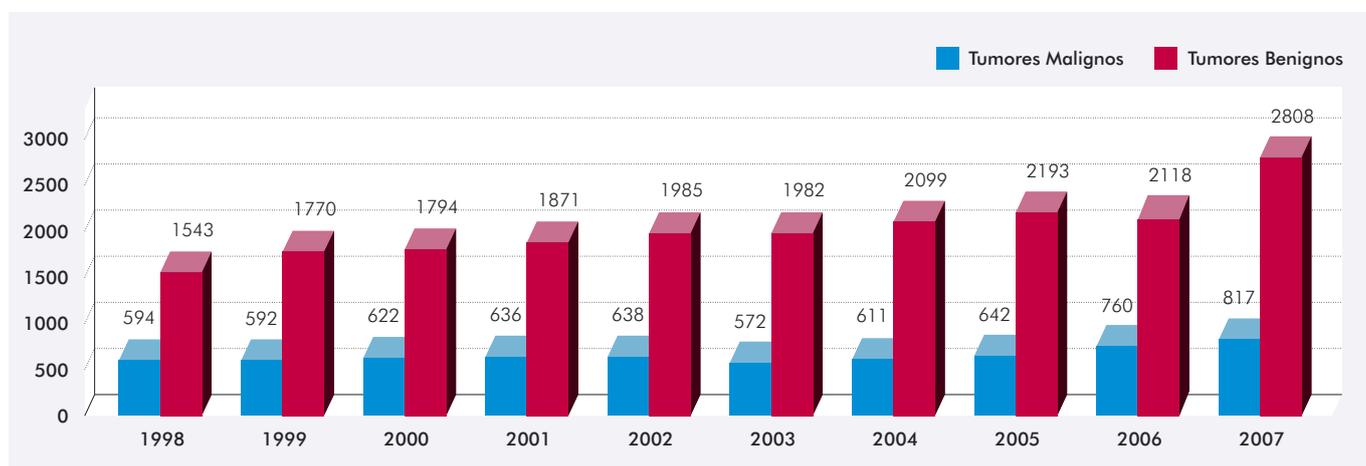


Fig. 2 - Número total de tumores observados anualmente, divididos em malignos e benignos (n=26647).

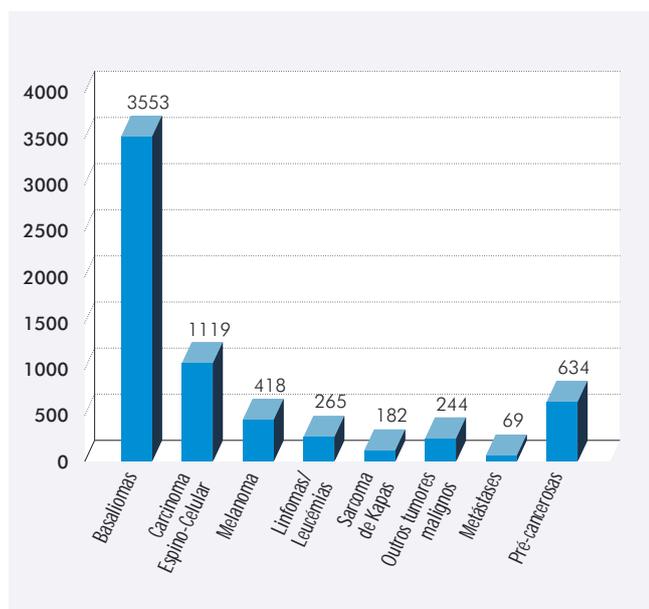


Fig. 3 - Principais tipos de tumores malignos observados no decénio (n=6484).

benignos, em número de 20163, representam 76% do total das lesões tumorais. Metade do número de tumores benignos corresponde a nevos melanocíticos (10147; 50%), em que gostaríamos de destacar os nevos displásicos (1629; 16%) e os nevos de Spitz/Reed (215; 2%). Pelo seu volume merecem também referência as verrugas seborreicas (2906; 14%) e os quistos epiteliais, que correspondem à soma dos quistos epidérmicos com os quistos triquilémicos (2141; 11%). O diagnóstico histológico dos tumores anxiais benignos (538; 3%)

tem a sua importância, devido à inespecificidade da sua semiologia clínica.

As dermatoses não tumorais encontram-se descritas na Fig. 4.

As 6382 análises aí mencionadas, não incluem os exames em que não se observaram quaisquer alterações patológicas (304; <1%). Também não incluímos neste

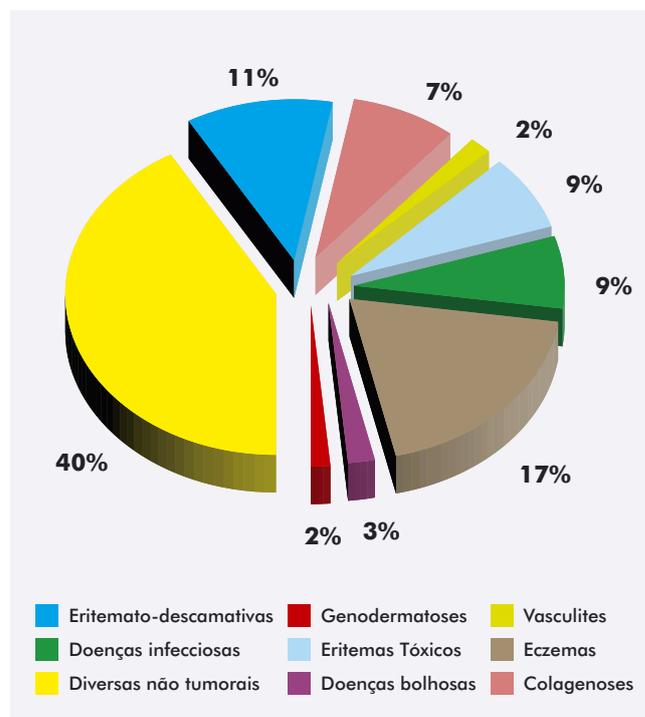


Fig. 4 - Distribuição nosológica das afecções não tumorais (n=6382).

Artigo Revisão

grupo os casos em que apenas se detectaram alterações inespecíficas (1199; 3% do total de peças entradas no Laboratório) que são formadas por um conjunto heterogéneo de situações que vão de processos inflamatórios agudos e crónicos examinados para exclusão doutras entidades (carcinoma em úlcera de perna, por exemplo), a sequelas inespecíficas de afecções variadas (pigmentação residual pós-inflamatória, etc.) e a quadros que a nossa ignorância não permite destringir.

O primeiro grupo por ordem decrescente de frequência, das afecções não tumorais, corresponde aos eczemas em todas as suas formas (1057; 17%), em que incluímos as dermatites espongiosas e liquenificadas de causa não infecciosa (876), a dermatite de estase (97), as balanites e vulvites (46), além dos casos, raramente biopsiados, de Pitiríase rosada (14).

As dermatoses eritemato-descamativas (671; 11%), segundo grupo mais frequente na nossa série, foram o primeiro na série publicada por LGS (415; 25%). Mais de metade dos casos da nossa série correspondem a psoríase (369; 55%), o que se explica pela grande frequência da dermatose, pela existência de formas atípicas da doença e pela necessidade de resolver problemas comuns de diagnóstico diferencial em eritrodermias, e também com casos de eczema ou de micose fungóide. O líquen plano ocupa o segundo lugar (253; 38%) na nossa série. Em número muito inferior aparece a Pitiríase liquenóide (28; 4%), tanto na sua forma aguda, como crónica.

Merece um destaque especial na subdivisão das dermatoses não tumorais o grupo dos eritemas tóxicos (587; 9%), representados na Fig. 5.

Por ordem de frequência observámos neste grupo, as toxidermias em todas as suas formas (generalizadas, disseminadas e fixas - 340), os eritemas figurados nas suas formas superficial ou profunda (61), as urticárias agudas e crónicas (60), o eritema exsudativo multiforme (48) e o Síndrome de Sweet (44).

O grupo das infecções cutâneas (586; 9%) representa cerca de um décimo do total das afecções não tumorais, conforme se representa na Fig. 6. Com a migração populacional assistimos a um reaparecimento de casos importados de lepra (24; 4%). Gostaríamos também de realçar as dermatoses muitas vezes associadas ao SIDA, como as infecções virais (194; 33%) causadas em especial pelos vírus do tipo herpes zoster e do vírus de molusco contagioso. Na série de LGS as infecções (136; 8%) representadas em percentagem semelhante à nossa do total de afecções não tumorais, existiram mais casos percentuais de Lepra (14; 10%) e menos de infecções virais (24; 17%).

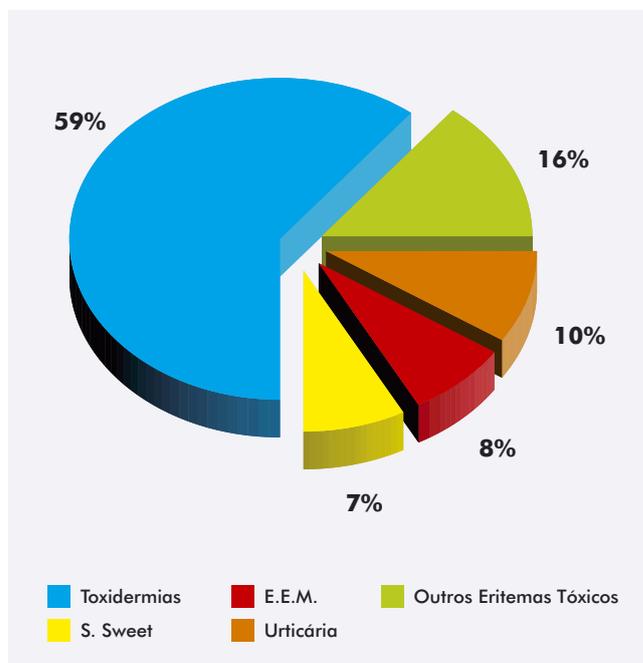


Fig. 5 - Tipos mais comuns de eritemas tóxicos e afins (n=587).

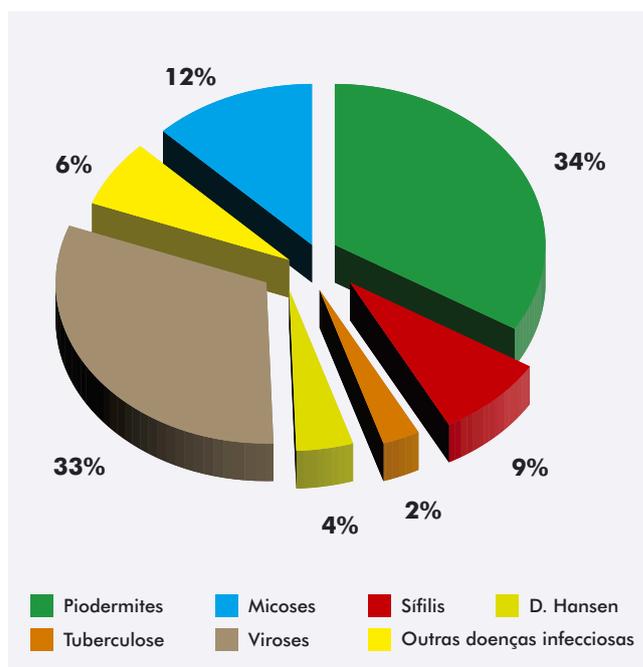


Fig. 6 - Repartição das doenças cutâneas infecciosas.

No grupo das colagenoses (456; 7%), cerca de metade dos casos observados corresponderam às variadas

Artigo Revisão

formas de lúpus eritematoso (213; 47%). A morfeia/esclerodermia (116; 25%) representou cerca de um quarto de todas as colagenoses observadas. Com uma frequência similar incluímos o líquen escleroso (114) pelas dificuldades verificadas em o separar da morfeia e, em certa medida também, pelas dificuldades em o integrar noutro grupo.

Merece também destaque o grupo das dermatoses bolhosas (192; 3%), que correspondem a doentes habitualmente com necessidade de internamento e que se podem dividir grosseiramente em dois grupos dominantes, os penfigóides (95; 49%) e os pênfigos (63; 33%).

As vasculites (133; 2%) foram na sua esmagadora maioria, casos de vasculite leucocitoclásica (78; 59%). Cerca de 10% das vasculites corresponderam a casos de Periarterite nodosa (13) e outro tanto de granuloma facial eosinofílico (12).

Para usarmos como termo de comparação, as dermatoses não tumorais observadas por LGS, foram por ordem decrescente de frequência: as eritemato-descamativas (25%), um grupo em que associou as colagenoses e as vasculites (12%), os eritemas tóxicos (8%), as dermatoses de causa infecciosa (8%), e por fim o grupo dos eczemas e das doenças bolhosas, ambas observadas em 7,5% das afecções não tumorais.

Concordamos inteiramente com LGS nas suas afirmações em como não se pode atribuir exclusivamente o aumento de movimento do laboratório ao incremento

da actividade do Serviço e, em particular, ao da sua consulta externa; assim como, não é possível estabelecer correlações precisas entre o movimento nosológico do Serviço e o do laboratório, em virtude dos critérios particulares que presidem à realização de biopsias para fins diagnósticos.

O aumento lento, mas constante, do número de exames solicitados ao nosso laboratório, talvez seja um sinal da crescente importância atribuída a este exame complementar de diagnóstico.

AGRADECIMENTO:

Gostaríamos de terminar com um agradecimento ao Dr. Miguel Duarte Reis, pela sua colaboração regular no trabalho deste Laboratório.

À técnica de Anatomia Patológica Isabel Silva, agradecemos a preparação técnica de todas as lâminas histológicas observadas durante estes 10 anos.

BIBLIOGRAFIA

1. Garcia e Silva L, Vasconcelos AM, Borges LV: Laboratório de histopatologia cutânea do Serviço de Dermatologia do Hospital de Santa Maria. Actividade no seu primeiro lustro. *Trab Soc Port Dermatol Venereol* 39(3): 137-43 (1981).

TIPAGEM HPV (VÍRUS DO PAPILOMA HUMANO) – EXPERIÊNCIA DO CENTRO HOSPITALAR DE SETÚBAL (CHS), EPE

M. João Peres¹, Margarida Anes², Carla Rodrigues², Cidália Martins³, Matilde Gonçalves⁴, Camarinha Mendes³, Filipe Inácio¹

¹Laboratório de Imunologia e Biologia Molecular; ²Unidade de Dermatologia; ³Serviço de Ginecologia e Obstetria; ⁴Serviço de Anatomia Patológica do Hospital de São Bernardo, Centro Hospitalar de Setúbal (CHS), EPE

RESUMO - Este estudo teve como objectivo avaliar a distribuição dos génotipos do HPV nos doentes das consultas de Ginecologia e Dermatologia/Venereologia do CHS, a quem foi solicitada a Tipagem do HPV, para esclarecimento de casos clinicamente suspeitos.

O DNA HPV foi amplificado pela reacção de PCR (Primers: MY09 e MY11) utilizando um método disponível comercialmente. Inicialmente a detecção foi efectuada por RFLP (PVH Fast 2.0) e actualmente por “microarrays” (Pappilomavirus Clinical Arrays, Genómica), permitindo a detecção e tipificação de 35 tipos de HPV, incluindo os HPV de alto risco (AR), baixo risco (BR) e risco indeterminado (RI) em simultâneo.

No total das 378 amostras, foram identificadas 34.4% com DNA HPV. Nas 329 amostras do Serviço de Ginecologia, o mais representativo, 97 foram amostras positivas (29.5%), com um total de 137 HPV, distribuídos em infecções simples (74.2%) e infecções mistas (25.8%), correspondendo a 73.7% HPV AR, 25.7% HPV BR e 0.7% HPV RI, sendo o tipo mais prevalente dos HPV AR o HPV-16, seguido de HPV-31, 51, 53, 52 e 33.

Os autores concluem, que a baixa prevalência de HPV-18 e 45, o elevado número de infecções mistas e a presença de HPV-84 (BR) em lesões pré-malignas, nesta amostra, atestam a importância de se fazerem estudos epidemiológicos para caracterização da infecção HPV. A disponibilidade da Tipagem do HPV é importante para avaliação das estratégias de prevenção do cancro do colo útero, como a introdução da vacina HPV, permitindo monitorizar a eficácia da mesma e identificar os 30% de tipos não cobertos pela vacina.

PALAVRAS-CHAVE - Infecção HPV genital; Cancro do colo útero; Tipagem HPV; Epidemiologia; HPV alto risco.

HUMAN PAPILOMAVIRUS (HPV) GENOTYPES – REVIEW OF CASUISTIC FROM HOSPITAL S. BERNARDO, SETÚBAL

ABSTRACT - The aim of the study was to evaluate the HPV genotypes distribution in patients from Gynaecology and Dermatology of CHS in HPV infection suspects.

HPV DNA was amplified by PCR (Primers: MY09 e MY11), with a commercially available kit. Detection of amplified products was initially performed by RFLP (PVH Fast 2.0) and now by microarrays (Pappilomavirus Clinical Arrays, Genómica) allowing simultaneous detection and genotyping of 35 HPV, including the high risk (HR), low risk (LR) and indeterminate risk (UR).

From 378 samples 34.4% were HPV positive. In 329 samples from Gynaecology, the greatest sampler, 97 were HPV positive (29.5%), with a total of 137 HPV in single infections (74.2%) and multiple infections (25.8%), corresponding to 73.7% HPV HR, 25.7% HPV LR and 0.7% HPV UR. HPV-16 was the most frequent type, followed by HPV-31, 51, 53, 52 e 33.

The lowest prevalence of HPV-18 and 45, the highest number of multiple infections and the presence of HPV-84, an HPV LR, in pre-cancerous samples, in these sample, shows the value of epidemiological studies in the evaluation of HPV infection.

The HPV genotyping is very important for the evaluation in cervical cancer prevention strategies, like HPV vaccine, monitoring his efficacy and detecting the 30% HPV which are not covered by the vaccine.

KEY-WORDS - HPV genital infection; Cervical cancer; HPV genotyping; Epidemiology; High risk HPV.

Correspondência:

Dr.^a Maria João Peres

Laboratório de Imunologia e Biologia Molecular,
Serviço de Imunoalergologia,
Hospital de São Bernardo,
Centro Hospitalar de Setúbal (CHS), EPE
Rua Camilo Castelo Branco
2910 - 446 Setúbal
Tel.: 265549068

INTRODUÇÃO

A infecção genital pelo vírus do Papiloma Humano (HPV) é uma das infecções sexualmente transmissíveis mais comuns a nível mundial¹⁻³. Mais de 75% das mulheres sexualmente activas adquirem o vírus uma vez na vida, sendo a infecção geralmente assintomática e transitória, resolvendo sem qualquer tratamento em 90% dos casos. Em 10% a infecção persiste e, em apenas 1% progride para o Carcinoma do Colo do Útero (CCU)¹⁻⁴.

O desenvolvimento de técnicas de biologia molecular permitiram identificar o DNA dos diferentes tipos de HPV, forneceram dados sobre a historia natural da infecção, a prevalência dos tipos de HPV nas diferentes regiões geográficas, a caracterização da infecção com múltiplos genótipos (20-30%), a identificação da infecção persistente pela presença do mesmo genótipo em amostras consecutivas, e a avaliação da resposta à terapêutica após tratamento das lesões^{5,6}.

Já foram identificados cerca de 40 tipos de HPV que infectam a mucosa anogenital (cervix, vagina, vulva, recto, uretra, pénis e ânus). São classificados de acordo com o seu potencial carcinogénico e subdividem-se em HPV de alto risco oncogénico (HPV AR), HPV de baixo risco (HPV BR) e de risco indeterminado (RI)⁷⁻⁹.

Estudos epidemiológicos e laboratoriais^{1-3,6,7} sustentam a associação da infecção persistente por HPV AR com lesões pré malignas e malignas, LIEAG (Lesões Intraepiteliais de Alto Grau) ou CINII/III (*Cervical Intraepithelial Neoplasia*) e cancro de colo do útero (CCU), à maioria dos cancros da vagina e do ânus, e em menor percentagem aos cancros do pénis, vulva e orofaringe.

Os tipos de HPV AR mais frequentes mundialmente, estimados numa meta-análise de 14500 mulheres, são; HPV-16 (54.6%); 18 (15.8%); 33(4.4%); 45(3.7%); 31(3.5%); 58(3.4%); 52 (2.5%); 35 (1.8%); 59 (1.1%) e 56, 51, 39, 68 e 82 (<1%)¹⁰.

Os HPV BR frequentemente associados a 90% das verrugas genitais e a 10% de LIEBG (Lesões Intraepi-

teliais de Baixo Grau), apresentam uma maior prevalência dos tipos HPV-6 e HPV-11^{4,10}.

O cancro do colo do útero (CCU) ocupa o segundo lugar de cancro mais prevalente na mulher, sendo a sua incidência em Portugal significativamente mais elevada do que na maior parte dos países europeus. A incidência nacional é de 13,5 casos por cada 100 mil habitantes¹¹.

A implementação, em diversos países, de programas de rastreio organizados com base na citologia do colo do útero^{12,13}, para identificação das lesões pré-malignas que possam ser tratadas antes de progredirem para cancro, permitiu diminuir a incidência e mortalidade do CCU.

A utilização da tipagem do DNA HPV para esclarecimento de citologias com resultados de LIEBG ou ASCUS (*Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance*), permitindo uma melhor triagem de doentes a encaminhar para colposcopia, é actualmente reconhecida como tendo vantagens de custo- benefício^{4,13-15}.

A aplicação da tipagem HPV no rastreio primário do CCU associado à citologia, em mulheres com mais de 30 anos, o qual permitirá um aumento da sua sensibilidade e especificidade (100% e 92.5% respectivamente) comparado com a citologia isoladamente (sensibilidade de 51%) tem sido um tema de debate intenso¹⁵⁻¹⁸. O elevado VPN (Valor Preditivo Negativo) do teste HPV (99-100%) permitirá alargar o intervalo do rastreio anual para 3 a 5 anos, compensando assim o aumento do seu custo pela introdução de mais um teste^{13,15-18}.

O desenvolvimento de metodologias que possam ser utilizadas em rotina e que permitam estratificar as mulheres infectadas em risco de evolução para cancro, será um passo importante na abordagem do CCU, nomeadamente os marcadores moleculares¹⁹⁻²¹ que avaliam a integração do vírus no genoma, como a quantificação do mRNA dos oncogenes E6 e E7, o doseamento da p16^{ink49} e a utilização de "microarrays" para estudos de expressão de proteínas oncogénicas.

A mais recente medida de prevenção foi a introdução

da vacina profilática, que induz a produção de anticorpos neutralizantes antes da exposição ao vírus. São constituídas por partículas semelhantes ao vírus (VLP) que expressam os antígenos da capsídeo (L1) para tipos específicos de HPV, HPV-16 e 18 (bivalente) e HPV-16, 18, 6 e 11 (quadrivalente), que permitem prevenir cerca de 70% dos CCU e seus precursores e, a quadrivalente abrange também cerca de 90% das verrugas genitais²²⁻²⁴.

Este estudo teve como objectivo avaliar a distribuição dos genótipos do HPV genital nos doentes das consultas de Ginecologia e Dermato-venereologia do Centro Hospitalar de Setúbal (CHS), a quem foi solicitada a Tipagem do HPV para esclarecimento de casos clinicamente suspeitos, e assim conhecer a epidemiologia da infecção na nossa região, de a integrar com os dados publicados em Portugal e a nível mundial e ainda, prever a nossa situação em relação à cobertura vacinal.

MATERIAL E MÉTODOS

População estudada: No período de Setembro de 2004 a Maio de 2007, foram recebidas um total de 434 amostras: “citobrush” do colo do útero e anal, suspensões celulares e fragmentos de biopsias.

Os doentes foram referenciados pelos Centros de Saúde da área de abrangência do Centro Hospitalar de Setúbal, para as consultas de ginecologia e dermatovenereologia.

A Tipagem do HPV foi solicitada pelos ginecologistas, de acordo com os critérios da Sociedade Portuguesa de Ginecologia na abordagem da patologia cervical e vulvar, quando na presença de citologias ambíguas ou com diagnóstico de ASCUS e no seguimento de infecções persistentes.

Da consulta de Dermato-venereologia foi requisitada para esclarecimento de lesões clinicamente suspeitas.

Nos Quadros I e II encontra-se caracterizada a população estudada tendo em conta os co-factores que podem influenciar a aquisição da infecção e a progressão para o cancro de colo de útero.

Método: O método utilizado para a pesquisa do vírus baseia-se na reacção de polimerase em cadeia (PCR) utilizando os “primers” de consenso MY09 e MY11, que amplificam um fragmento de 450pb dentro da região ORF L1 altamente conservada, mas que apresenta uma ligeira variabilidade que possibilita a identificação dos diferentes tipos de HPV²⁵.

A extracção do DNA das diferentes tipos de produtos,

Quadro I

Ginecologia	População estudada HPV+
Origem geográfica	90% Portugal
Área residência	Distrito de Setúbal
Idade	33 anos (18-73)
Idade 1ª relação sexual	17.4 anos (13-31)
Nº parceiros sexuais	2-5 (56%); 6-10 (26%)
Uso preservativo	57% não
ACO	60% sim
Tabagismo	9%
Paridade	89% 0- 2 filhos
Outras IST	8.6%

Quadro II

Dermato-venereologia	População estudada HPV+
Origem geográfica	76% Portugal
Área residência	Distrito de Setúbal
Sexo	19(M) 9(F)
Idade	37 anos (22-65)
Idade 1ª relação sexual	17 anos (14-21)
Nº parceiros sexuais	2-5(24%); 6-10 (24%); >10 (52%)
Uso preservativo	66% Às vezes
ACO	55% Sim
Toxicod dependência	28%
Paridade	89% 0-2 Filhos
Outras IST	36%(VH+)

assim como o protocolo de amplificação foi efectuado de acordo com o descrito pelo fornecedor.

A detecção do amplificado foi feita inicialmente por RFLP (*Restriction Fragment Length Polymorphism/PVH Fast 2.0, Genomica*) e actualmente por “microarrays” de baixa densidade (*Papillomavirus Clinical Arrays, Genomica*). Através da hibridização do DNA amplificado marcado com biotina, com sondas imobilizadas no suporte sólido, específicas de 35 tipos de HPV, é possível identificar um ou mais tipos, incluídos nos HPV alto risco (HPV-16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58,

GEIDST

59,66, 68, 70, 73, 82, 85), baixo risco (HPV-6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 62, 72, 81, 83, 84, 89) e de risco indeterminado (HPV-71)²⁶.

A técnica utilizada possui controlos internos que permitem eliminar os falsos negativos, de forma a garantir que o resultado não é afectado pela qualidade da amostra, nem pela eventual presença de inibidores da Taq DNA polimerase.

RESULTADOS

No Quadro III apresentam-se os resultados globais dos doentes analisados no período de Setembro de 2004 a Maio de 2007.

De um total de 407 amostras, foram estudadas 378, tendo sido excluídas 29 por ausência de DNA ou inibição da reacção de amplificação.

O DNA do HPV foi detectado em 34.4% das amostras (130/378).

Do Serviço de Ginecologia, analisaram-se 329 amostras, tendo sido identificado o HPV em 97 amostras (29.5%), com um total de 137 HPV distribuídos 74.2% em infecções simples e 25.8% em infecções mistas, correspondendo a 73.7% HPV AR, 25.7% HPV BR e 0.7% HPV RI.

As infecções mistas foram principalmente com tipos de HPV AR (92%), com um predomínio de 2 tipos, havendo mulheres co-infectadas com até 6 tipos.

Do serviço de Dermato-venereologia foram testadas 49 amostras, sendo identificado o HPV em 33 (75%), com um total de 46 HPV distribuídos em 75.7% de infecções simples e 24.3% mistos, correspondendo a 80.4% de HPV BR e 19.6% HPV AR.

Os tipos de HPV mais comuns nesta série estão expressos nas figuras 1 e 2, respectivamente para os HPV AR e HPV BR, provenientes da consulta de Ginecologia (G) e Dermatologia (D).

Nas doentes da Ginecologia com HPV AR, o HPV-16 foi o tipo mais frequente (23.4%), seguindo-se o HPV-31 (10.9%), HPV-51 (6.6%), HPV-53 (5.8%), HPV-52 e 33 (4.3%), HPV-61 e 82 (3.6%), HPV-18 (2,2%), HPV-56 e 66 (1.5%), HPV-39, 45, 59, 81 e 85 (0.7% cada).

Os HPV BR na mesma população, distribuem-se com um predomínio do HPV-6 (13.1%), HPV-84 (4.3%), HPV-70 (2.2%), HPV-11, 72 e 83 (1.5%), HPV-54 (0.7%).

Nos doentes provenientes da Dermato-venereologia, os HPV de BR foram os mais prevalentes, com HPV-6 presente em 52.1% dos casos, seguindo-se o HPV-11 (23.9%), o HPV-54 e 70 (2.1%). Os HPV AR foram detectados em 5 doentes, 4 do sexo masculino com lesões anogenitais, co-infectados com o HIV-1, sendo

Quadro III

	Doentes	Amostras	Inibidos	Ausência DNA	Amostras estudadas	HPV+	HPV Não Detectável
Ginecologia	319	352	14	9	329	97 (29.5%)	232 (70.5%)
Dermatologia	46	55	6		49	33 (75%)	16 (32.6%)
Totais	365	407	20	9	378	130 (34.4%)	248 (65.6%)

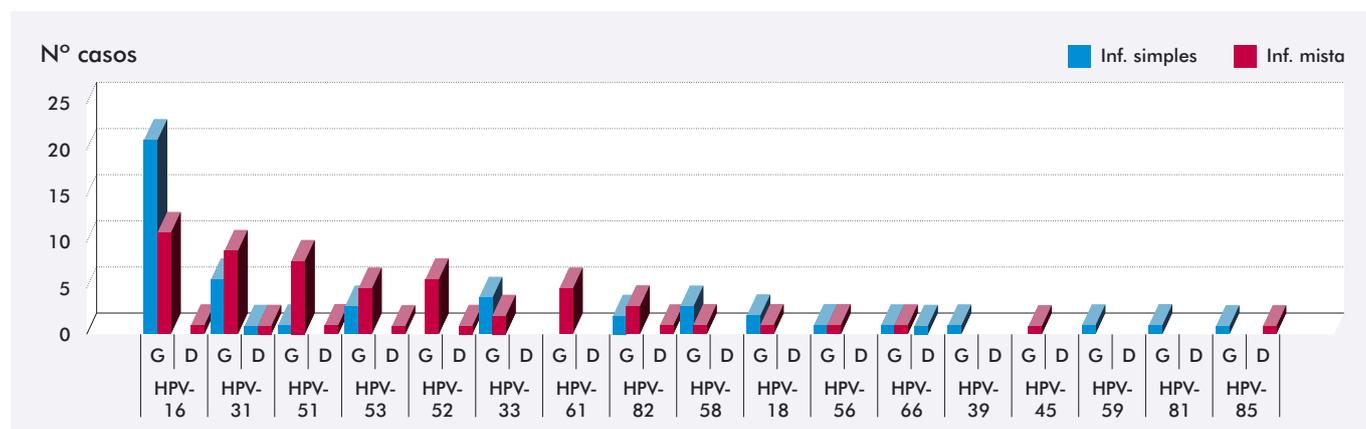


Fig. 1 - Distribuição dos tipos HPV de AR identificados por Serviços de Ginecologia (G) e Dermato-venereologia (D).

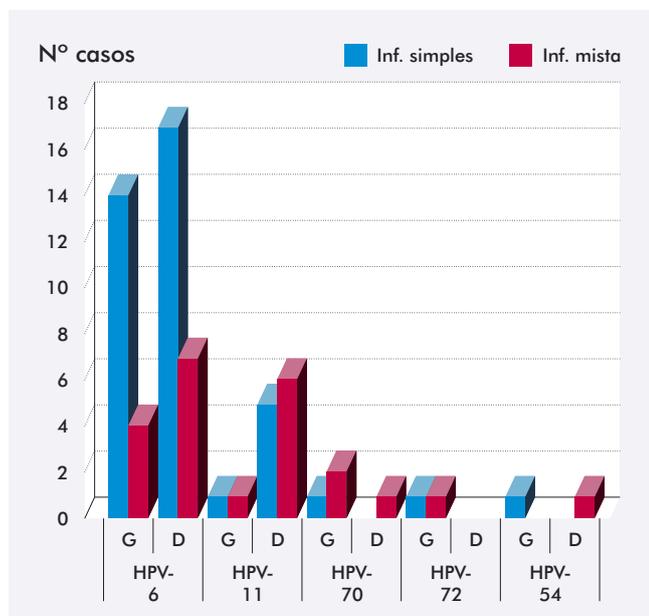


Fig. 2 - Distribuição dos tipos HPV de BR por Serviços de Ginecologia (G) e Dermato-venereologia (D).

mais prevalente o HPV-31 (4.3%) e HPV-16, 51, 52, 53, 66, 82 e 85 (2.1%).

A figura 3 apresenta a distribuição por grupo etário das mulheres da consulta de ginecologia, HPV negativas

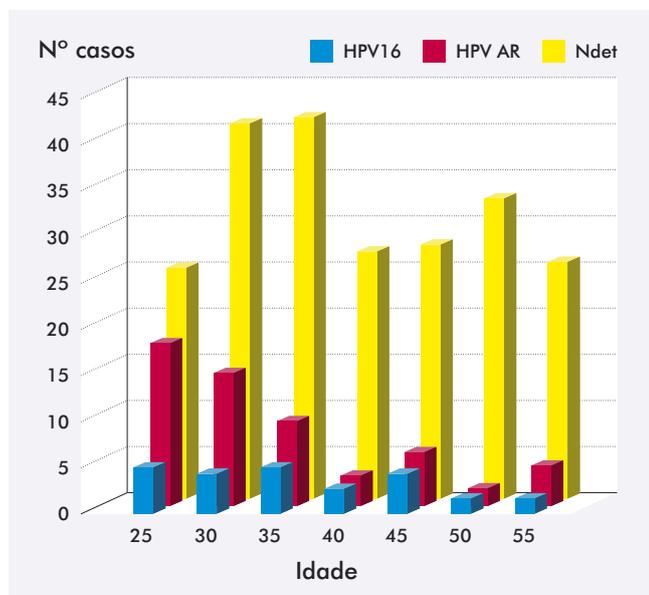


Fig. 3 - Distribuição por idade das mulheres da consulta de Ginecologia, HPV não detectável (Ndet) e HPV AR / HPV-16 positivas.

e HPV AR/ HPV-16 positivas. Observam-se dois picos de prevalência de HPV AR nas faixas etárias dos 25 aos 30 anos, e entre os 40 e 50 anos.

No mesmo grupo de mulheres acima referido, a relação das alterações da citologia com os tipos de HPV mais frequentes, HPV-16 e 31 estão representadas na figura 4. Evidenciam-se os tipos HPV-33 e HPV-84, em que o primeiro aparece maioritariamente na LIEAG e o HPV-84, classificado como HPV de BR, associa-se na amostra estudada a lesões citológicas de ASCUS, LIEBG e LIEAG.

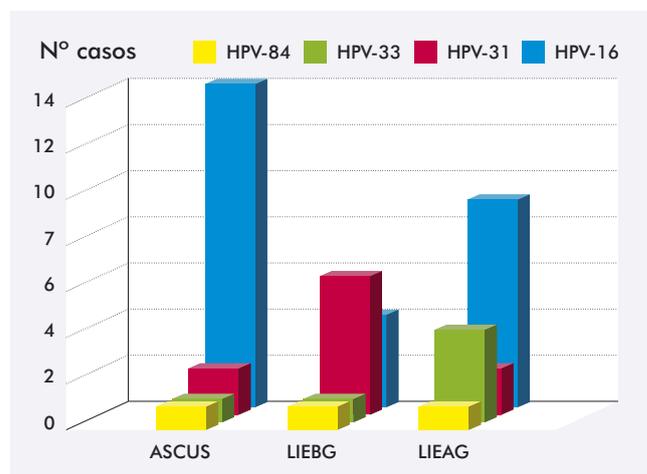


Fig. 4 - Relação entre as alterações da citologia e alguns tipos dos HPV relevantes.

Os tipos de HPV AR que foram mais frequentemente associados ao diagnóstico histológico de CINII/CINIII estão representados na figura 5, tendo o HPV-16 uma prevalência de 59%, seguido de HPV-33 (18%), HPV-31 e 51 (9%) e HPV-59 (5%).

DISCUSSÃO

O elevado número de doentes infectados com HPV (75%) da consulta de Dermato-venereologia, deve-se ao facto de apresentarem lesões clínicas, cuja avaliação se prendeu com estudo de carácter epidemiológico, com particular interesse os doentes co-infectados com HIV-1. Estes evidenciaram em lesões anais uma maior percentagem de HPV de AR (80%) associada à imunodepressão, o que está de acordo com o descrito²⁴ e, que atesta a necessidade de se pesquisar a infecção HPV anogenital no estadiamento inicial da infecção HIV-1, permitindo tratar precocemente e vigiar os doentes em risco de degenerescência maligna²⁷.

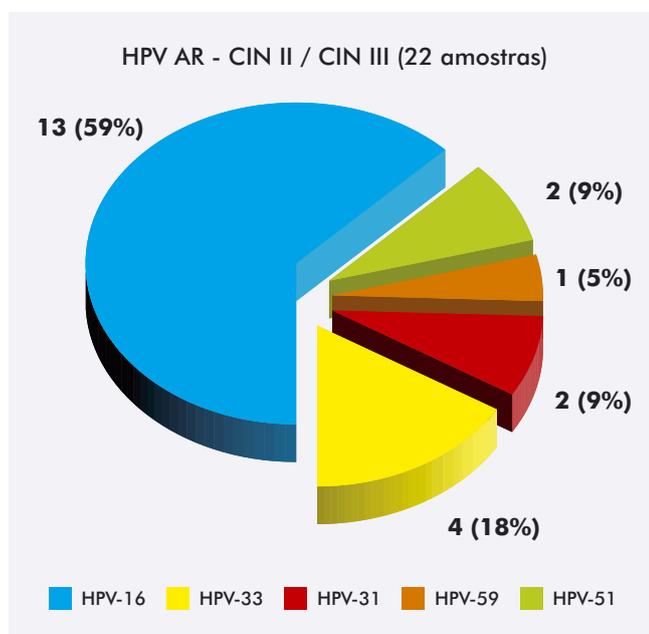


Fig. 5 - Distribuição dos HPV de AR nas amostras com o diagnóstico histológico de CIN II/III.

Os resultados obtidos nas doentes da consulta de ginecologia permite-nos caracterizar a epidemiologia da infecção HPV genital na nossa população feminina em que o tipo de HPV AR mais prevalente foi o HPV-16; seguindo-se os HPV-31, 51, 53, 52, 33.

Comparando os nossos resultados com os obtidos por Clifford *et al.*¹⁰ na sua meta-análise, o HPV-16 prevaleceu, apesar de corresponder a uma percentagem inferior (23.4% versus 54.6%); o HPV-45 e particularmente o HPV-18 foram encontrados em menor frequência (3.7% e 15.8% versus 0.7% e 2.2%, respectivamente).

Pelo contrário, o HPV-31 foi detectado em maior percentagem (10.9% versus 3.5%), o que é concordante com um estudo efectuado nos Açores²⁸, em que o HPV-31 foi o mais prevalente, pelo que se pode considerar a possibilidade de uma maior frequência deste genótipo na nossa população.

Comparando os nossos resultados com os outros estudos na população portuguesa^{29,30}, encontramos de comum o HPV-16 como genótipo mais prevalente em mulheres com LIEBG, sendo mais frequente no estudo da região Norte³⁰ (44.2%) em relação à nossa amostra e na serie de Lisboa²⁹ (próximo dos 20%).

No nosso estudo, uma baixa representação de mulheres com CIN III poderá ser responsável pela menor frequência do HPV-18, comparando com os dados de Medeiros *et al.*³⁰, em que este tipo foi identificado em 15%

dos CCU; no grupo de doentes com LIEBG, o qual predominou na nossa amostra, o HPV-18 foi encontrado em menor prevalência (2.2% versus 3.1%).

A distribuição por idade dos tipos de HPV AR e especificamente do HPV-16 (Fig. 3), revelou dois picos de prevalência, nas faixas etárias dos 20 aos 30 anos e outro menor, entre os 40 e 50 anos, distribuição idêntica ao estudo publicado dos Açores²⁸. Contudo em alguns estudos internacionais^{23,31} o segundo pico tem sido referido numa faixa etária mais avançada (50-60 anos).

A prevalência do HPV-16 nas nossas doentes com CINII/CINIII é de 59% o que está de acordo com os resultados encontrados em várias séries, que variam entre 58-60%^{10,23}, salientando que no estudo de Medeiros *et al.*³⁰, foi encontrada uma frequência de 74%.

A associação mais frequente do HPV-33 (Figs. 4 e 5) com a LIEAG ou CINII/III, está de acordo com o descrito^{7,32}, sugerindo que este tipo confere um risco aumentado para o desenvolvimento de lesões pré malignas e malignas, pelo que a detecção deste tipo específico poderá ter implicações em estratégias de rastreio assim como de prevenção, nomeadamente na cobertura vacinal.

É de salientar a presença de HPV-84 em doentes com todo o tipo de lesões desde ASCUS até LIEAG, apesar de ele ser actualmente classificado como um HPV BR²⁶.

A elevada prevalência de infecções mistas na amostra testada (25%), cujo significado não está totalmente esclarecido, parece não estar associado a um risco aumentado de CCU, em relação às infecções simples⁷.

Na perspectiva clínica, o conhecimento dos tipos de HPV que infectam doentes com lesões associadas, permite seleccionar melhor os casos que devem efectuar colposcopia/biopsia de acordo com as "guidelines"^{4,6,14}.

Com a introdução das vacinas na nossa população, que oferecem protecção aos genótipos de alto risco HPV-16 e 18, incluindo a possibilidade da protecção cruzada em relação aos genótipos filogeneticamente mais próximos do HPV-16 e 18, HPV-31 e 45 respectivamente²³, obteríamos com base na prevalência dos genótipos associados ao CIN II/CIN III, uma cobertura contra o CCU de 68%.

Em conclusão, será importante alargar a nossa amostra de forma a obter uma maior representatividade do grupo de mulheres com lesões pré malignas e malignas, para melhor caracterizar a prevalência dos tipos de HPV de alto risco.

A disponibilidade de uma metodologia que possibilite a tipagem do HPV é importante pela informação sobre a história natural da infecção e epidemiologia das populações e, com base neste conhecimento desenhar-se as estratégias de prevenção do CCU.

Perante o cenário de uma vacinação generalizada, a qual provocará uma alteração da história natural e da epidemiologia da infecção HPV³³, torna-se ainda mais premente a utilização da pesquisa do DNA do HPV por possibilitar o rastreio dos 30% de tipos não abrangidos pela vacina, identificando os mais prevalentes, além de monitorizar a eficácia e duração da cobertura vacinal.

REFERÊNCIAS

- Burd, EM: Human Papillomavirus and Cervical Cancer. *Clin Microbiolol Rev* 16(1): 1-17 (2003).
- Trottier H, Franco EL: The epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Vaccine* 24S3: S3/52 - S3/63 (2006).
- Baseman JG, Kputsky LA: The epidemiology of human papillomavirus infections. *J Clin Virology* 32S: S16-S24 (2005).
- CDC: Human Papillomavirus: HPV Information for Clinicians (2007).
- Molijn A, Kleter B, Quint W, van Doorn LJ: Molecular diagnosis of human papillomavirus (HPV) infections. *J Clin Virology* 32S: S43-S51 (2005).
- Arbyn M, Sasieni P, Meijer C, Clavel C, Koliopoulos G, Dillner J: Clinical applications of HPV testing: A summary of meta-analyses. *Vaccine* 24S3: S3/78 - S3/89 (2006).
- Munoz N, Bosh X, Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KS, Snijders PJ, Meijer, CJ: Epidemiologic Classification Of Human Papillomavirus Types Associated with Cervical Cancer. *NEJM* 348(6): 518-27 (2003).
- Munoz N, Castellsagué X, Gonzalez AB, Gissmann L: HPV in etiology of human cancer. *Vaccine* 24S3:S3/1- S3/10 (2006).
- Meijer CJ, Snijders P, Castle P: Clinical utility of HPV genotyping. *Gyn Onc* 103: 12-6 (2006).
- Clifford G, Franceschi S, Diaz M, Munoz N, Villa LL: HPV type-distribution in women with or without cervical neoplastic diseases. *Vaccine* 24S3: S3/26 - S3/34 (2006).
- Globocan 2002, Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. IARC (2002).
- Kitchener H, Castler P, Cox JY: Achievements and limitations of cervical cittology screening. *Vaccine* 24S3: S3/63 - S3/70 (2006).
- Denny L, Quinn M, Sankaranarayanan R: Screening for cervical cancer in developing countries. *24S3: S3/71 - S3/77* (2006).
- Nauclear P, Ryd W, Tomberg S, Strand A, Wadell G, Elfgreen K, Radberg T, Strander B, Forslund O, Hansson BG, Rylander BG, Dillner J: Human Papillomavirus and Papanicolaou Tests to Screen for Cervical Cancer, *NEJM* 357, 16: 1589-97 (2007).
- Wright TC Jr; Cox JT; Massad LS; Twiggs LB; Wilkinson EJ: 2001 Consensus Guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities. *JAMA* 287(16): 2120-9 (2002).
- Cox T, Cuzick J: HPV DNA testing in cervical screening: from evidence to policies. *Gyn Onc* 103: 8-11 (2006).
- Runowicz C: Molecular Screening for Cervical Cancer - Time to Give up Pap Tests?. *NEJM* 357, 16: 1650-3 (2007).
- Mayrand MH, Duarte-Franco E, Rodrigues I, Stephen W, Hanley J, Ferenczy A, Ratnam S, Coutlee F, Franco EL: Human Papillomavirus DNA versus Papanicolaou Screening tests for Cervical Cancer. *NEJM* 357(16): 1579-88 (2007).
- Cuzick J, Mayrand MH, Ronco G, Snidjers P, Wardle J: New dimension in cervical cancer screening. *Vaccine* 24S3: S3/90 - S3/97 (2006).
- Doeberitz MK, Syrjanen KJ: Molecular Markers: How to apply in practice. *Gyn Onc* 103: 18-20 (2006).
- Dehn D, Torkko K, Kenneth RS: Human Papillomavirus testing and molecular markers of cervical dysplasia and carcinoma. *Can Cytopath* 111(1): 1-14 (2007).
- SPG: Vacina Contra o HPV, Reunião de Consenso Nacional (2007).
- Bosch X, Harper D: Prevention strategies of cervical cancer in the HPV Vaccine era. *Gyn Onc* 103: 21-4 (2006).
- Slaslow D, Castle P et al: American Cancer Society Guideline for Human Papillomavirus (HPV) Vaccine use to prevent Cervical Cancer and its precursors CA, *Cancer J Clin* 57: 7-28 (2007).
- De Villiers EM, Fauquet C, Broker T, Bernard HU, Hause H: Classification of papillomaviruses. *Virology* 324: 17-27 (2004).
- Dunne EF, Unger ER, Sternberg M, McQuillan G, Swan DC, Patel SS, Markowitz LE: Prevalence of HPV infection among females in the United States. *JAMA* 297 (8): 813-9 (2007).
- Ball S: Squamous Intraepithelial lesion of the anus in man with HIV infection. *AIDS Read* 14(9): 478-80 (2004).
- Dutra I, Santos, MR, Soares M, Couto A, Bruges-Armas M, Teixeira F, Monjardino L, Hodgson S, Bruges-Armas J: Characterization of human papillomavirus (HPV) genotypes in the Azorean population, Terceira Island. *Inf Agents Can*: 3-6 (2008).



GEIDST

29. Pista A: O vírus HPV, as vacinas e o cancro. Novos desafios para o séc. XXI. Comunicação oral, (2006).
30. Medeiros R, Prazeres H, Pinto D, Macedo-Pinto I, Lacerda M, Lopes C, Cruz E: Characterization of HPV genotype profile in squamous cervical lesions in Portugal, a southern European population at high risk of cervical cancer. *Eur J Can Prevent* 14(5): 467-71 (2005).
31. Burchell AN, Winer RL, Sanjose S, Franco EL: Epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infections. *Vaccine* S24: S/52 - S/61 (2006).
32. Bulkman N, Bleeker M, Berkhof J, Voorhorst F, Snidjers P, Meijer C: Prevalence of types 16 and 33 is increased in high-risk human papillomavirus positive women with cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or worse. *Int J Cancer* 117: 177-81 (2005).
33. Sawaya G, McCune KS: HPV Vaccination-More Answers, More Questions. *NEJM* 356: 1991-3 (2007).

ULCERAÇÕES GENITAIS

Sandra Medeiros, Ana Rodrigues
Serviço de Dermatologia, Hospital de Curry Cabral, Lisboa

RESUMO - As ulcerações genitais constituem um motivo frequente de consulta na prática clínica de um dermatologista e são um desafio médico tanto em termos diagnósticos como terapêuticos. O seu espectro etiológico é múltiplo, variando de situações comuns observadas no dia-a-dia, a outras isoladas e extremamente raras. Estas podem inserir-se num contexto infeccioso, auto-imune, inflamatório, neoplásico ou ainda de origem desconhecida. É fundamental definir o diagnóstico correcto de forma a efectuar o tratamento apropriado. Efectuamos uma revisão das ulcerações genitais no que respeita fundamentalmente aos seus aspectos epidemiológicos, etiológicos, de diagnóstico clínico e laboratorial. É também abordada a terapêutica adequada das suas principais causas.

PALAVRAS-CHAVE - Úlcera; genital; Infecções sexualmente transmissíveis.

GENITAL ULCERS

ABSTRACT - Genital ulcer disease constitutes a frequent cause of consultation in the daily practice of a dermatologist and a challenge diagnostically and therapeutically to all physicians. Its etiologic spectrum is numerous, ranging from the common conditions seen every day to isolated case reports of extremely rare conditions. These include infections, autoimmune, inflammatory or neoplastic diseases, and conditions with an unknown etiology. The establishment of a correct diagnosis is essential since specific management will vary accordingly. We performed a review of genital ulcerations in what concerns to its epidemiologic, etiologic, clinical and laboratorial diagnostic aspects. An overview of the management of its principal causes is in addition presented.

KEY-WORDS - Genital ulcers; Sexually transmitted diseases.

Correspondência:

Dr.ª Sandra Medeiros
Serviço de Dermatologia
Hospital de Curry Cabral
Rua da Beneficência n°8
1069 - 166 Lisboa
Tel.: 217924200

GEIDST

INTRODUÇÃO

A perda de integridade cutânea e/ou mucosa, manifestada por erosão/ulceração, constitui um sinal importante de doença que primária ou secundariamente se manifesta em localização genital. Falamos de uma erosão quando apenas ocorre lesão da epiderme sem qualquer envolvimento da derme, e em úlcera quando para além da perda completa da epiderme, há a registar o envolvimento da derme e algumas vezes do tecido celular subcutâneo^{1,2}.

A etiologia mais frequente destas lesões está associada a infecções sexualmente transmissíveis (IST), que a OMS estima em 250 milhões o número de novos casos por ano.

A história clínica e o exame objectivo são duas pedras fundamentais para o diagnóstico e por vezes as únicas em algumas localizações geográficas. A abordagem diagnóstica é importante para o tratamento correcto e controlo da infecção na comunidade, mas também porque a ulceração genital é um co-factor para a aquisição da infecção HIV.

O diagnóstico diferencial com causas menos frequentes, inclui outras infecções que não IST, doenças inflamatórias, auto imunes, algumas dermatoses e neoplasias, as quais nos propomos igualmente abordar num contexto geral.

HISTÓRIA CLÍNICA

Como em qualquer outra patologia médica, uma história clínica cuidadosa é a primeira ferramenta de investigação na avaliação de uma erosão ou ulceração genital. O doente deve ser questionado no que concerne ao início e duração da úlcera, sintomas sistémicos associados tais como febre e astenia, episódios prévios semelhantes e sua frequência. Deve ser averiguada a presença de doenças sistémicas, défices imunitários, terapêutica actual e passada, e história familiar relevante². É necessário também apurar a história sexual do doente, a existência de abuso de substâncias, ou de viagens prévias que possam ajudar a elucidar causas infecciosas^{1,3}. A história clínica deve no entanto ser orientada tendo em consideração a idade do doente: apesar das Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST`s) serem a causa mais provável de ulceração genital na generalidade, na idade pediátrica predomina a patologia congénita subjacente (hemangioma, dermatose bolhosa IgA linear e eczema atópico com escoriações secundárias). De modo semelhante, num indivíduo

idoso deverão ser consideradas algumas dermatoses nomeadamente as bolhas².

EXAME OBJECTIVO

O exame da área genital deve ser metódico e, tal como em qualquer exame dermatológico, o uso de uma boa luz é essencial. As características das lesões a serem tidas em atenção são: localização, número (únicas ou múltiplas), características dos bordos e da sua base, profundidade, presença de exsudado, bem como de hipersensibilidade associada, induração e qualidade do tecido (ex.: friabilidade). A identificação destas por si só delimita muitas vezes o diagnóstico (Fig. 1). Deve ser também pesquisada a presença de escoriações, edema localizado ou de linfadenopatias na região cervical, fossas supraclaviculares, área axilar e inguinal. No homem, o pénis deve ser palpado, com compressão da uretra em direcção à glande, para se avaliar a presença de corrimento uretral. As bolsas escrotais devem ser também palpadas de modo a se excluir a presença de massas. No exame das mulheres, além da inspecção cuidadosa dos genitais externos, deve ser efectuado exame com espéculo da mucosa vaginal e do colo, com exame pélvico bimanual⁴.

	Múltiplas	Solitária
Com dor	Herpes genital Herpes Zoster Doença Behçet Úlcera mole Balanite/ vulvite Eritema multiforme Stevens-Johnson	Tuberculose Herpes genital recorrente
Sem dor	Sífilis secundária	D. Crohn Carcinoma Trauma Sífilis Primária Gomas Granuloma inguinal Líquen esclero-atrófico Carcinoma LGV

Fig. 1 - Diferenciação diagnóstica da úlcera genital consoante o número e presença de dor (Adaptado de⁵).

Tanto num contexto infeccioso como num não-infeccioso, podem existir pistas diagnósticas em outras áreas

da pele ou em outras membranas mucosas. Um exame completo da pele, bem como da mucosa ocular, oral e peri-anal deve ser efectuado tendo particular atenção à presença de erosões ou úlceras nestes locais. Em caso de resolução das úlceras é importante verificar a presença ou ausência de cicatriz.

EXAMES COMPLEMENTARES DE DIAGNÓSTICO

Frequentemente a terapêutica é prescrita ao doente tendo em consideração a apresentação clínica e o contexto epidemiológico em causa, antes dos testes diagnósticos estarem disponíveis. O diagnóstico baseado apenas na história clínica e exame objectivo do doente poderá ser contudo insuficiente⁶. Sendo assim, todos os doentes com úlcera genital devem efectuar avaliação serológica para a sífilis e devem ser avaliados quanto à presença de herpes genital. Alguns testes específicos na avaliação de ulceração genital são: (1) testes serológicos sífilíticos; (2) a microscopia de campo escuro tal como o teste de imunofluorescência directa para o *Treponema pallidum*; (3) a cultura ou pesquisa do HSV pelo método *polimerase chain reaction*, e a (4) cultura para o *Haemophilus ducreyi*. Num contexto de área endémica deverá ser também efectuada a pesquisa do *H. ducreyi*⁶.

A colheita de exsudado para pesquisa de outras bactérias ou vírus pode fornecer informação diagnóstica nas patologias infecciosas. A biopsia da úlcera genital poderá ser essencial na diferenciação de outras patologias dermatológicas / neoplásicas ou ainda quando o quadro não melhora com a terapêutica inicial. Os exames de imunofluorescência directa ou indirecta são necessários no âmbito de doenças bolhosas.

A pesquisa do anticorpo anti HIV deve ser efectuada em todos os doentes com ulceração genital causada pelo *T. pallidum*, pelo *H. ducreyi* e no caso de ulceração genital herpética⁶.

CAUSAS DE ULCERAÇÕES GENITAIS

1. PATOLOGIA INFECCIOSA

Existem muitas causas infecciosas que podem originar úlceras genitais, frequentemente como primeira manifestação de doença (Quadro I). No início do quadro e, num contexto puramente clínico, pode ser difícil diferenciar as IST's que cursam com ulceração genital, visto estas terem características muitas vezes

Quadro I

CAUSAS INFECCIOSAS DE ULCERAÇÕES GENITAIS

Origem Bacteriana

- Sífilis
- Úlcera Mole Venérea
- Linfogranuloma venéreo
- Granuloma Inguinal
- Infecção estreptocócica/estafilocócica
- Tuberculose

Origem Viral

- Herpes simples/ herpes zoster
- Vírus Epstein-Barr
- HIV

Outros

- Candidíase
- Leishmaniose
- Schistosomiase
- Amebíase

Adaptado de⁴

coincidentes. As causas mais frequentes são o Herpes Simples, a Sífilis, a Úlcera Mole Venérea, o Granuloma Inguinal e o Linfogranuloma Venéreo.

Num contexto actual, em que a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana é a IST mais devastadora de todos os tempos, transcendendo em muito a alta morbidade e impacto social da Sífilis na era pré-antibiótica, é essencial salientar a interacção biológica do HIV com as IST's. Vários estudos comprovaram que o Herpes Genital, a Sífilis, a Úlcera Mole Venérea, a Gonorreia e a infecção por *Chlamydia*, tal como por *Trichomonas* aumentam entre 2 a 32 vezes a eficiência com que o HIV é transmitido ou adquirido durante a exposição sexual. Isto porque nos indivíduos com infecção por este vírus, as células inflamatórias da superfície das lesões ulceradas têm uma intensa replicação viral e, nas pessoas sem infecção pelo HIV, as mesmas células são particularmente susceptíveis ao vírus. Por outro lado, as IST's podem influenciar de forma adversa o percurso clínico da infecção pelo HIV e vice-versa^{3,7}.

Sífilis

Doença sistémica causada pela espiroqueta *Treponema pallidum*. Tem uma história natural complexa que é descrita classicamente como apresentando estadios primário, secundário e terciário, durante diversos anos ou décadas, com períodos de infecção "latente" interpolados. A infecção latente é detectada por serologia e

GEIDST

divide-se em Sífilis latente recente, quando detectada no ano precedente, e em Sífilis latente tardia ou Sífilis latente de duração desconhecida^{3,7}.

A transmissão efectua-se apenas durante os estadios primário, secundário e latente recente e verificam-se duas circunstâncias na transmissão da sífilis: de indivíduo para indivíduo, por contacto directo, por via de regra sexual ou da mãe ao filho, durante a gestação, por via transplacentária⁷. O período de incubação da Sífilis varia entre as 2 e as 6 semanas, podendo prolongar-se até aos 3 meses.

O estadio primário é o estadio mais frequentemente associado ao diagnóstico diferencial da úlcera genital. O “acidente primário” ocorre mais frequentemente nos genitais externos, embora sejam frequentes lesões intra-vaginais ou peri-anais e ocasionalmente lesões orais, e apresenta-se como uma úlcera única, arredondada ou ovalada, com uma base tipicamente com induração e com pouco ou nenhum exsudado (Fig. 2). A palpação da área inguinal revela frequentemente a presença de linfadenopatias, frequentemente bilaterais, de consistência dura, sem flutuação, sem eritema sobrejacente, indolores ou com ligeira dor associada. Raramente está presente sintomatologia sistémica. Salienta-se o largo espectro do estágio primário desta infecção que pode variar entre uma infecção não detectável num extremo e uma apresentação e evolução clínica muito variáveis (frequentemente atípicas) noutra extremidade, podendo por exemplo apresentar-se com úlceras múltiplas, de base mole e dolorosas^{2,3}. O “cancro doloroso” pode ainda resultar da co-infecção com herpes genital ou úlcera mole venérea.



Fig. 2 - Acidente primário na papila anal.

Fazendo também parte do diagnóstico diferencial da úlcera genital, se bem que muito raramente, estão os condilomas planos (pápulas verrucosas genitais ou peri-anais) no âmbito da Sífilis secundária que podem erodir e ulcerar (Fig. 3). Ainda mais invulgar nos dias de hoje, estão as gomas sífilíticas ulceradas pertencentes ao quadro da Sífilis terciária⁴.



Fig. 3 - Condilomata lata erosionados.

O diagnóstico definitivo de Sífilis recente pode ser efectuado por microscopia de campo escuro ou por imunofluorescência directa, a partir de um esfregaço em soro fisiológico do exsudado da lesão, ou do aspirado de uma adenopatia. A **microscopia de campo escuro** permite a visualização das espiroquetas móveis típicas, com motilidade e flexão rotacionais características em “saca-rolhas”. O **teste de anticorpo fluorescente**, tal como o método de detecção por PCR (*polimerase chain reaction*), tem uma sensibilidade acrescentada em relação ao primeiro exame, mas nenhum destes três está disponível nos laboratórios de rotina. O **exame histopatológico** de biopsia cutânea com coloração com prata ou com imunofluorescência é pouco sensível mas específico⁶.

Na presença de um quadro clínico compatível, o diagnóstico presuntivo é possível com o uso de 2 tipos de **testes serológicos**:

- 1) Testes não-treponémicos que detectam o anticorpo anti-cardiolipina – VDRL (sigla de *Venereal Disease Research Laboratory*) e o teste rápido da reagina plasmática (RPR);

- 2) Testes treponémicos que detectam o anticorpo específico para o *T. pallidum* – teste de absorção do anticorpo treponémico fluorescente (FTA-ABS) e o teste da micro-aglutinação do *T. pallidum* (MHA-TP).

O uso de apenas um dos tipos de testes serológicos é insuficiente visto que os testes não-treponémicos, apesar de sensíveis, não são específicos e quando positivos carecem da confirmação com um teste de anticorpo treponémico. Os testes não treponémicos são utilizados para rastreio e para a monitorização da actividade da doença. Tornam-se positivos cerca de 1 a 4 semanas após o aparecimento da úlcera, e cerca de 70% dos doentes com Sífilis primária apresenta testes positivos aquando da sua realização. Após o estadio primário virtualmente todos os doentes não tratados têm um teste reactivo. Uma alteração em quatro vezes no valor da titulação é considerada necessária para ser considerada como uma reinfeção. Na infecção latente tardia os títulos diminuem, aumentando novamente se ocorrer progressão para o estadio terciário. Após a terapêutica, estes testes tornam-se não reactivos, se bem que em alguns doentes podem persistir os títulos baixos, durante um longo período de tempo ou durante toda a vida.

Quanto aos testes treponémicos a sua principal utilização é a confirmação dos resultados dos não-treponémicos, sendo o FTA-ABS o primeiro a tornar-se reactivo. Independentemente da terapêutica efectuada ou do estadio da doença, a maioria dos doentes com um teste treponémico reactivo terá um teste positivo ao longo das suas vidas. Contudo, em cerca de 15 a 25% dos doentes tratados durante o estadio inicial ocorrerá negatificação dos mesmos^{6,8}.

A terapêutica tanto da Sífilis primária como da Sífilis secundária é a Penicilina Benzatínica 2,4 milhões de unidades por via intramuscular, em dose única. Esta aplica-se de igual forma para os doentes com infecção HIV, e para as mulheres grávidas ou a amamentar. A terapêutica da Sífilis terciária é também a Penicilina Benzatínica mas na dose de 7,2 milhões de unidades no total, repartidos em 3 doses com intervalos semanais.

A reacção de Jarisch-Herxheimer constitui uma reacção febril aguda frequentemente associada a cefaleias, mialgias e outros sintomas que se iniciam nas 24 horas após a terapêutica para a Sífilis, e que ocorre mais frequentemente no contexto de uma Sífilis recente.

Em caso de alergia à Penicilina está indicada a terapêutica com Doxiciclina (100mg 2xdia) ou tetraciclina (500mg 4xdia) *per os*, durante 14 dias para a Sífilis primária e secundária, e durante 28 dias no caso da Sífilis terciária. As grávidas, tal como os doentes com

alergia à penicilina cuja aderência à terapêutica não pode ser assegurada, têm indicação para efectuar dessensibilização de forma a serem tratados com penicilina⁶.

A falha terapêutica pode ocorrer com qualquer um dos regimes recomendados. Em relação ao *follow-up*, os doentes com Sífilis recente devem ser re-examinados clínica e serologicamente 6 e 12 meses após terapêutica, e os doentes com infecção HIV devem ser avaliados a intervalos de 3 meses. Alguns estudos demonstraram que 15% dos doentes não apresentam um declínio em 2 diluições (quatro vezes) nos testes não-treponémicos (usado para definir a resposta terapêutica ao final de 1 ano)¹. Em alguns casos, os testes serológicos nunca chegam a declinar apesar de um exame ao líquido cefalorraquidiano negativo e de se ter repetido a terapêutica com Penicilina.

A transmissão sexual do *T. pallidum* ocorre apenas quando as lesões muco-cutâneas estão presentes e tais manifestações são raras após o primeiro ano de infecção. Os parceiros dos doentes com acidente primário e/ou com contacto sexual nos 90 dias que precederam o diagnóstico devem ser tratados presuntivamente.

Úlcera mole venérea

A úlcera mole venérea (cancro mole ou cancróide) é uma doença genital ulcerosa causada pelo *Haemophilus ducreyi*. Trata-se de uma das cinco DST's clássicas, juntamente com a Gonorrreia, Sífilis, Linfogranuloma Venéreo e Granuloma Inguinal. Até recentemente, era a principal causa de úlcera genital sendo que hoje em dia ocorre em surtos discretos, essencialmente nas regiões tropicais e sub-tropicais. O correcto diagnóstico e terapêutica da Úlcera Mole Venérea assume maior importância visto que, tal como outras IST's ulceradas e inflamatórias, constitui um importante co-factor de transmissão sexual e contágio pelo HIV^{3,6,8,9}.

A transmissão é efectuada por contacto sexual, ocorrendo a maioria dos casos entre os 25 e 35 anos de idade. Não existe predilecção particular pelo sexo, mas ocorre mais frequentemente em homens do que em mulheres. O seu período de incubação é habitualmente de 2 a 10 dias. Quanto à história epidemiológica, ocorre em contexto de sexo comercial, toxicoddependência ou de viagem recente a uma área endémica³.

Apresenta-se como uma, ou mais frequentemente, múltiplas úlceras genitais. As localizações mais comuns no homem são a glande ou a superfície interior do prepúcio. Nas mulheres a maioria das lesões ocorre no intróito ou nos lábios e, por vezes tem localização intravaginal. A existência de úlceras múltiplas cursa por

GEIDST

vezes com lesões confluentes. Tipicamente a úlcera não tem induração (“úlcer mole”), tem um fundo com exsudado purulento, e os bordos escavados com eritema circundante, facilmente sangrantes. Associa-se a dor intensa, se bem que podem ocorrer úlceras não dolorosas. Em 50 a 60% dos casos ocorre linfadenopatia regional dolorosa (geralmente inguinal uni ou bilateral), com eritema na pele sobrejacente e muitas vezes com flutuação. As adenopatias em causa podem sofrer ruptura com drenagem de corrimento purulento^{3,2}.

O isolamento do *H. ducreyi* é possível a partir da lesão ou do aspirado do gânglio. A sensibilidade da cultura é de 60-80%. O ensaio PCR, disponível em alguns centros, tem uma sensibilidade superior ao exame cultural. A coloração Gram do aspirado ganglionar revela a presença de pequenos bacilos gram-negativos, sendo esta no entanto pouco sensível e específica.

O diagnóstico definitivo requer a identificação do *H. ducreyi* em meio de **cultura especial** ou por **PCR**, métodos que não estão amplamente disponíveis. De outra forma, o diagnóstico é presuntivo e baseia-se num contexto epidemiológico e clínico compatível, e na exclusão de herpes genital e Sífilis.

Granuloma Inguinal

O Granuloma Inguinal (Donovanose) é uma doença rara que cursa com ulceração genital, mesmo na maior parte dos países em desenvolvimento. O microrganismo causador, a *Klebsiella granulomatis* (classicamente denominada como *Calymmatobacterium granulomatis*), é um bacilo intracelular gram-negativo.

Existem alguns focos endémicos no subcontinente Indiano, na Papua-Nova-Guiné e em algumas áreas do Brasil, Austrália e África Central e do Sul. A sua transmissão realiza-se principalmente por contacto sexual, podendo ocorrer também transmissão peri-natal aos recém-nascidos. O ratio H:M varia entre 1:1 a 6:1 nas áreas endémicas e o seu período de incubação pode variar entre 2 semanas a 3 meses^{3,6}.

Clinicamente a doença caracteriza-se por uma úlcera genital indolente ou por vezes por úlceras múltiplas progressivas localizadas geralmente ao pénis / vulva e/ou por vezes à área peri-anal, sem dor associada. Estão descritas quatro variantes clínicas:

1. Úlcero-granulomatosa – com tecido de granulação hipertrófico e avermelhado, facilmente sangrável;
2. Hipertrófica – caracterizada por lesões exuberantes exofíticas do tipo verrucoso;
3. Necrótica – Com úlceras profundas e extensa destruição de tecidos;

4. Esclerótica – com fibrose extensa que algumas vezes condiciona estenose uretral.

As lesões podem-se confundir com o carcinoma espinocelular e os casos crónicos podem ser de tal forma extensos que condicionam a auto-amputação do pénis. Habitualmente não existem linfadenopatias regionais nem sintomas sistémicos acompanhantes, se bem que em alguns casos pode ocorrer disseminação sistémica da doença com lesões hepáticas e osteolíticas.

É difícil o diagnóstico através de exame cultural e a identificação histológica do microrganismo passa pela visualização deste em vacúolos no interior de macrófagos (corpos de Donovan), em preparação triturada ou em biopsia de pele.

Existem poucos estudos publicados em relação à terapêutica do Granuloma Inguinal¹⁰. A susceptibilidade anti-microbiana é presumida pela resposta clínica aos vários fármacos. Qualquer terapêutica deve ser administrada pelo menos durante 3 semanas e continuada até que ocorra melhoria completa das lesões, até um máximo de 3 meses. A terapêutica do doente com infecção HIV é igual à doente sem co-infecção (Quadro III).

Quadro II

TERAPÊUTICA DA ÚLCERA MOLE VENÉREA (CDC, 2006)

Terapêutica recomendada

- Azitromicina 1 gr per os em dose única **ou**
- Ceftriaxone 250 mg im em dose única **ou**
- Ciprofloxacina 500 mg per os 2 x dia 3 dias* **ou**
- Eritromicina 500 mg per os 3 x dia 7 dias

Adaptado de ⁶; *Ciprofloxacina contra-indicada na gravidez e lactação

Linfogranuloma venéreo

O Linfogranuloma Venéreo (LGV) é uma doença sistémica causada por uma das 3 variantes serológicas L₁, L₂ e L₃ da *Chlamydia trachomatis* – uma pequena bactéria que necessita de cultura celular para o seu isolamento. O LGV é pouco frequente nos países industrializados.

A transmissão efectua-se exclusivamente por contacto sexual ou perinatal, sendo rara a infecção faríngea ou a transmissão por sexo oral, em contraste com a gonorreia. Tal como as outras IST's, apresenta uma forte associação com as idades jovens. A taxa de incidência H:M é de 1:1^{6,8}.

A manifestação clínica mais frequente do LGV entre indivíduos heterossexuais é a presença de uma linfadenopatia inguinal e/ou femoral que é tipicamente unila-

teral (Fig. 4). Uma úlcera ou uma pápula na área genital, de carácter auto-limitado e evanescente, podem ocorrer no local de inoculação. À data em que o doente procura ajuda médica estas lesões podem contudo ter regredido completamente. O quadro de proctocolite grave associa-se a corrimento mucoso/hemorragico rectal, dor anal, obstipação, tenesmo e/ou febre em homens que têm sexo com homens (MSM*) ou em mulheres com actividade sexual anal³. O LGV é uma infecção sistémica, invasiva e quando não é adequadamente tratada a proctocolite do LGV pode ter como consequência a presença de fístulas e estenoses colorrectais crónicas. Tanto as lesões genitais como as colorrectais podem estar co-infectadas com outros patogéneos das IST's.



Fig. 4 - Bubão ulcerado após drenagem por ruptura espontânea.

O seu diagnóstico baseia-se na suspeição clínica, em dados epidemiológicos compatíveis, na exclusão de outras etiologias, bem como na confirmação da presença de *C. trachomatis*. O exsudado da úlcera genital ou da uretra, bem como o aspirado de adenopatia com flutuação, podem confirmar a presença da bactéria através de **exame cultural**, **imunofluorescência directa** ou através da **detecção dos ácidos nucleicos**. Procedimentos adicionais (como a genotipagem) são requeridos para a diferenciação dos serotipos do LGV da *C. trachomatis* dos não-LGV, mas não estão disponíveis em muitos centros. Os **testes serológicos** para a *Chlamydia*

(teste de fixação do complemento > 1:64) podem apoiar o diagnóstico num contexto clínico apropriado.

Na ausência de testes específicos para o diagnóstico de LGV, os doentes com síndrome clínico consistente devem ser tratados.

A terapêutica cura a infecção e previne o subsequente dano de tecidos. As adenopatias com flutuação requerem aspiração através da pele intacta, ou incisão com drenagem de forma a prevenir a formação de ulcerações inguinais/femorais. A terapêutica recomendada como primeira escolha é a doxiciclina. Os doentes com infecção concomitante por HIV e LGV devem ser medicados sob o mesmo regime terapêutico que os doentes sem infecção pelo HIV (Quadro IV). No primeiro caso, pode contudo ser necessário um prolongamento da terapêutica e pode ocorrer também um atraso na resolução da sintomatologia^{3,6}.

Quadro III

TERAPÊUTICA DO GRANULOMA INGUINAL (CDC, 2006)

Terapêutica recomendada (21 dias e até cura das lesões)

- Doxiciclina 100 mg per os 2 x dia

Terapêutica alternativa (21 dias e até cura das lesões)

- Azitromicina 1 gr per os 1 x semana **ou**
- *Ciprofloxacina 750 mg per os 2 x dia 21 dias **ou**
- Eritromicina 500 mg per os 4 x dia 21 dias **ou**
- *Trimetoprim-Sulfametoxazol 160/800 mg per os 2 x dia

Adaptado de⁶

*Ciprofloxacina contra-indicada na gravidez; Sulfonamidas com contra-indicação relativa. As doentes grávidas e em amamentação devem efectuar Eritromicina. Os parceiros que tiveram contacto sexual com o doente nos 60 dias prévios ao aparecimento dos sintomas do doente devem ser observados e devem também ser medicados.

Quadro IV

TERAPÊUTICA DO LINFOGRANULOMA VENÉREO (CDC, 2006)

Terapêutica recomendada

- Doxiciclina 100 mg per os 2 x dia 21 dias

Terapêutica alternativa

- Eritromicina 500 mg per os 4 x dia 21 dias

Adaptado de⁶

A doente grávida ou a amamentar deve ser tratada com eritromicina, visto que a doxiciclina está contra-indicada. A azitromicina pode também ser útil no

GEIDST

tratamento durante o período da gravidez, mas faltam dados no que respeita à sua segurança e eficácia⁶.

Quanto ao *follow-up*, todos os doentes devem ser seguidos até ocorrer melhoria completa dos seus sinais e sintomas. Os parceiros sexuais que tiveram contacto sexual com o doente nos 60 dias anteriores ao início dos sintomas devem ser examinados e deve ser efectuada a pesquisa de *C. trachomatis* por método PCR na urina⁶.

Herpes Genital

O herpes genital é uma infecção crónica e constitui a causa mais frequente de ulceração genital nos países industrializados. A maior parte dos casos é causada pelo vírus herpes simples de tipo 2 (HSV-2), embora muitos sejam devidos cada vez mais ao HSV-1, a causa habitual do herpes oro-labial. Aproximadamente 50% dos casos de primo-infecção devem-se ao HSV-1¹¹, estando por outro lado as recorrências tal como a transmissão subclínica mais frequentemente dependente da infecção pelo HSV-2^{12,13}. A infecção por qualquer um dos vírus é persistente, sendo que o vírus permanece latente no tecido neurológico, tipicamente nos gânglios das raízes dos nervos dorsais.

A transmissão ocorre através do contacto directo com as lesões ou secreções infectadas, podendo ocorrer, tal como referido anteriormente, em períodos assintomáticos. A transmissão viral assintomática é mais frequente no primeiro ano após a aquisição de infecção pelo HSV-2. A transmissão peri-natal aos recém-nascidos ocorre mais frequentemente na presença de um herpes genital materno primário. A infecção ou auto-inoculação nosocomial é rara (ex.: panarício, queratoconjuntivite herpética). O período de incubação para a primo-infecção herpética é de cerca de 2-10 dias, mas em alguns casos pode-se prolongar para as 3 semanas¹⁴.

O diagnóstico clínico do herpes genital é tanto pouco sensível como pouco específico porque a maior parte dos casos decorre de forma subclínica, e as manifestações clínicas ligeiras ou inespecíficas que ocorrem são, na maior parte das vezes ignoradas, factor que favorece a sua transmissão na comunidade^{3,6,8}. Na presença de sintomatologia positiva é muitas vezes possível efectuar a distinção entre herpes genital primário e herpes genital recorrente. O **herpes primário** apresenta-se como múltiplas lesões genitais ou perianais, geralmente bilaterais ou envolvendo a linha média (Figs. 5 e 6). Em 1 a 2 semanas as lesões cutâneas, dispostas frequentemente em grupos, evoluem de pápula a vesícula, a pústula, a úlcera e a crosta. As lesões individuais têm tipicamente 2-5mm de diâmetro, embora ocorram quadros atípicos. As úlceras são



Fig. 5 - Herpes genital primário na área inguino-escrotal.



Fig. 6 - Herpes genital localizado à glande e sulco coronal.

habitualmente dolorosas, sem induração e uma cervicite ou uretrite dolorosas podem acompanhar o quadro. É frequente também o aparecimento de linfadenopatia bilateral, de consistência dura, moderadamente dolorosa, sem flutuação nem eritema sobrejacente, e a presença de disúria, febre, mal-estar e cefaleias. O comprometimento neurológico é responsável pelo aparecimento de quadros de retenção urinária, obstipação, parestesias, meningite e encefalites. O **herpes recorrente** manifesta-se habitualmente com poucas lesões, lateralizadas a um lado da linha média. As recorrências sintomáticas envolvem geralmente o pénis, vulva, ânus

ou regiões glúteas. Uma fase prodrômica com parestesias, 1 a 2 dias antes do aparecimento das lesões cutâneas, pode ocorrer em alguns doentes e o percurso das fases papular a crosta decorre mais rapidamente que no herpes primário. As lesões ulceradas atípicas são também frequentes e é mais rara a associação com tumefacção inguinal ou com qualquer sintomatologia sistémica ou neuropática. O eritema multiforme pode cursar como resposta sistémica ao herpes genital recorrente^{3,6,14}.

Quanto ao diagnóstico laboratorial, o exame de eleição é ainda o isolamento em **cultura celular**, contudo a sensibilidade desta é baixa, especialmente para as lesões recorrentes, e declina rapidamente à medida que as lesões cicatrizam. O **ensaio PCR** para o DNA viral é mais sensível que a cultura, embora não esteja disponível em muitos laboratórios. A ausência de detecção do HSV tanto por cultura como por PCR não invalida o diagnóstico de herpes genital visto que a transmissão viral é intermitente. Quanto aos **testes serológicos** os anticorpos anti-HSV desenvolvem-se durante as primeiras semanas após a infecção e persistem indefinidamente, tendo pouco ou nenhum papel no diagnóstico ou no rastreio do herpes genital¹⁵⁻¹⁷. Os testes serológicos específicos de tipo estão disponíveis no mercado desde 1999, sendo que ainda existem disponíveis os testes serológicos sem especificidade precisa. Os ensaios serológicos específicos poderão ser úteis em apenas 3 situações⁶:

1. Sintomas genitais recorrentes ou sintomas atípicos com culturas para o HSV negativas;
2. Diagnóstico clínico de herpes genital sem confirmação laboratorial;
3. Para aconselhamento de casais, no caso de um dos parceiros estar infectado.

O tratamento do herpes genital não é curativo mas acelera a melhoria clínica, diminui a disseminação viral subclínica e previne as recorrências (apenas quando usado como terapêutica supressora, visto que após descontinuação da mesma não há alteração na frequência e gravidade das mesmas). Estão disponíveis essencialmente 3 fármacos antivirais com benefício clínico no herpes genital: o aciclovir, o valaciclovir e o famciclovir, os 2 últimos com maior bio-disponibilidade^{18,19}.

Todos os doentes com primo-infecção têm indicação para efectuar terapêutica antiviral, mesmo que o quadro inicial seja ligeiro pois a sua evolução classicamente converge para um quadro mais grave e prolongado (Quadro V).

Quanto ao herpes genital recorrente, a terapêutica

Quadro V

TERAPÊUTICA DAPRIMO-INFECÇÃO HERPÉTICA (CDC, 2006)

- Aciclovir 400 mg per os 3x dia 7-10 dias **ou**
- Aciclovir 200 mg per os 5x dia 7-10 dias **ou**
- Famciclovir 250 mg per os 3x dia 7-10 dias **ou**
- Valaciclovir 1 gr per os 2x dia 7-10 dias

Adaptado de ⁶

antiviral pode ser administrada em regime episódico e contínuo ou de supressão (Quadro VI). A eficácia da terapêutica episódica do herpes recorrente está dependente desta ser iniciada no primeiro dia do aparecimento do quadro, e para tal deve ser fornecido ao paciente uma receita com instruções para iniciar o tratamento mal apareçam os primeiros sintomas. A terapêutica supressora diminui a frequência das recorrências sintomáticas em 70-80%. Deve ser prescrita aos doentes com 6 surtos por ano. Ao final de 1 ano deverá ser ponderada a necessidade de continuação da terapêutica. O risco de transmissão do HSV-2 genital aos parceiros susceptíveis está comprovadamente reduzido com a utilização de Valaciclovir na dose de 500mg diários²⁰.

Quadro VI

TERAPÊUTICA DO HERPES GENITAL RECORRENTE (CDC, 2006)

Tratamento Episódico

- Aciclovir 400 mg per os 3x dia 5 dias **ou**
- Aciclovir 800 mg per os 2x dia 5 dias **ou**
- Aciclovir 800 mg per os 3 x dia 2 dias **ou**
- Famciclovir 125 mg per os 2x dia 5 dias **ou**
- Famciclovir 1 gr per os 2x dia 1 dias **ou**
- Valaciclovir 500 mg per os 2x dia 3 dias **ou**
- Valaciclovir 1 gr per os 1 x dia 5 dias

Tratamento Supressor

- Aciclovir 400 mg per os 2x dia **ou**
- Famciclovir 250 mg per os 2x dia **ou**
- Valaciclovir 500 mg 1x dia **ou**
- Valaciclovir 1 gr per os 1x dia

Adaptado de ⁶

Em caso de infecção herpética grave ou acompanhada de complicações que carecem de hospitalização (ex.: infecção disseminada, pneumonite, hepatite, meningite ou encefalite) o doente deve ser medicado com Aciclovir ev na dose de 10 mg/Kg cada 8 horas durante 2 a 7

dias, ou até que seja observada melhoria clínica. De seguida deverá ser medicado com terapêutica *per os* até completar 10 dias de tratamento no total.

Como terapêutica de suporte as lesões deverão ser mantidas limpas e secas, lavando-as 2 a 3 vezes por dia. Deverá ser aconselhada a roupa de algodão pouco justa, e o uso de um anestésico tópico pode aliviar a dor.

Por último, o aconselhamento no que concerne à história natural do herpes genital e aos métodos para redução da sua transmissão constitui também um dos pilares fundamentais de uma correcta abordagem terapêutica⁶. Deve ser aconselhada a abstinência da actividade sexual na fase prodrómica ou durante as recorrências ou o uso de preservativo de látex que pode diminuir a probabilidade de transmissão do HSV-2^{21,22}. Da mesma forma, as grávidas sem infecção herpética e com um parceiro com infecção por HSV devem ser aconselhadas a evitar durante o 3º trimestre de gravidez as relações sexuais ou a exposição orogenital (dependendo do tipo de HSV do parceiro infectado). Isto porque o risco de transmissão peri-natal é muito mais elevado no seguimento de um primeiro episódio de infecção genital materna pelo HSV no terceiro trimestre (30-50%) quando comparado com as mulheres com história de herpes genital recorrente, ou que adquiriram a infecção pelo herpes genital no primeiro trimestre da gravidez (1%). No caso de ocorrer uma primo-infecção herpética ou uma infecção recorrente grave durante o período da gravidez está indicada a terapêutica com aciclovir. O uso de aciclovir profiláctico próximo da data do parto pode diminuir a probabilidade de uma recorrência, diminuindo assim a necessidade de se realizar uma cesariana. Todas as crianças com herpes neo-natal devem ser tratadas com aciclovir sistémico na dose de 20 mg/kg *ev* cada 8 horas durante 21 dias em caso de infecção disseminada ou de envolvimento do sistema nervoso central, e durante 14 dias no caso de doença limitada à pele e membranas mucosas.

As infecções herpéticas em doentes imunocomprometidos com infecção HIV podem decorrer com maior gravidade, atipia e serem ainda mais prolongadas. A terapêutica supressora ou episódica com terapêutica antiviral diminui a gravidade destas manifestações (Quadro VII).

No caso de persistência ou recorrência da infecção herpética genital num doente a efectuar terapêutica antiviral deve ser suspeitada a resistência do HSV ao tratamento, e deve ser realizado um teste de sensibilidade viral. Todos os doentes com serotipos resistentes ao aciclovir são também resistentes ao valaciclovir, sendo a maioria destes também resistentes ao famciclovir. Nesta situação existem 2 alternativas com boa

Quadro VII

TERAPÊUTICA DO HERPES GENITAL EM DOENTES COM INFECÇÃO HIV (CDC, 2006)

Tratamento Episódico

- Aciclovir 400 mg *per os* 3x dia 5 a 10 dias **ou**
- Famciclovir 500 mg *per os* 2x dia 5 a 10 dias **ou**
- Valaciclovir 1 gr *per os* 2x dia 5 a 10 dias

Tratamento Supressor

- Aciclovir 400-800 mg *per os* 2 a 3x dia **ou**
- Famciclovir 250 mg *per os* 2x dia **ou**
- Famciclovir 500 mg *per os* 2x dia **ou**
- Valaciclovir 500 mg *per os* 2x dia

Adaptado de⁶

eficácia: o foscarnet em administração *ev* (40 mg/Kg cada 8 horas) e o cidofovir gel a 1% para aplicação tópica 1xdia durante 5 dias. Os casos de reacções alérgicas à terapêutica antiviral clássica são raros, sendo possível nestes casos a dessensibilização ao aciclovir²³.

Herpes Zoster

As lesões vulvares ocorrem como consequência de infecção pelo vírus herpes zoster se ocorrer envolvimento do dermatomo S₃. As lesões inicialmente vesiculares evoluem para erosões que formam crosta em poucos dias e que curam sem cicatriz. O aciclovir pode ser usado, em caso de infecção grave ou no doente imunocomprometido, na dose de 800 mg 5xdia⁴.

Síndrome de pele escaldada estafilocócica (SSSS)

A SSSS é uma dermatose mediada por toxinas estafilocócicas e que geralmente afecta as crianças entre os 5 e 10 anos, estando descrita também em adultos. O plano de clivagem é a camada granulosa o que resulta em bolhas flácidas. Inicia-se com um quadro de astenia e irritabilidade, ao qual se segue rapidamente um quadro de eritema com esfoliação generalizada e erosões. O quadro cutâneo pode ter início na área genital e ser muito doloroso. As lesões re-epitelizam em 10 a 14 dias sem cicatriz.

Tuberculose

A tuberculose genital é extremamente rara, mesmo nas áreas endémicas. Apesar da terapêutica anti-tuberculostática ser eficaz, o aparecimento da síndrome de imunodeficiência adquirida poderá ter sido responsável pelo aumento verificado de tuberculose cutânea nos últimos anos²⁴.

Pode decorrer num contexto de infecção primária ou secundária. No caso da infecção primária, esta pode ser adquirida através do contacto sexual com um parceiro infectado ou por contaminação com roupa infectada. Foi também descrita como complicação da circuncisão. Os casos de infecção secundária devem-se à presença de um foco primário pulmonar, ganglionar, do tracto urinário, ou osteo-articular.

Quanto ao quadro clínico, pode apresentar-se sob a forma de cancro tuberculóide, tuberculides, tuberculose cutis orificialis ou de gomas tuberculosas²⁵. Na presença de uma úlcera crónica e dolorosa da vulva ou do pénis deve ser colocada a possibilidade diagnóstica de tuberculose, especialmente nos países onde esta infecção ainda prevalece²⁶.

Vírus Epstein-Barr

O vírus Epstein-Barr é o agente da mononucleose infecciosa. Apesar de ser raro pode cursar com ulceração genital, provavelmente por transmissão hematogénica do vírus desde a orofaringe até ao epitélio genital, após uma infecção aguda ou por auto-inoculação ou ainda por transmissão sexual genital-genital ou oro-genital. A maioria dos casos descritos decorreu sem história de contacto sexual prévio. As características “chave” nos vários casos e que podiam conduzir ao diagnóstico seriam a presença de úlceras agudas muito dolorosas com um bordo eritemato-purpúrico, associadas a sintomatologia sistémica e linfadenopatia distante do local de ulceração²⁷.

Infecção HIV

Muitas infecções oportunistas podem ser causa de ulceração genital num doente com infecção pelo HIV. Neste contexto, as apresentações atípicas são frequentes e muitas vezes é necessária a realização de uma biopsia de úlcera, bem como de uma investigação mais aprofundada. A ausência comum de uma etiologia infecciosa ou neoplásica nestes doentes sugere que o próprio vírus pode ter um papel importante na etiologia ou no agravamento da úlcera²⁸.

Candidíase

Constitui uma das infecções mais comuns da área genital e peri-anal, e cerca de 80-90% das candidíases desta área são da responsabilidade da *Candida albicans*. No homem pode-se observar um quadro de balanite, balano-postite ou um envolvimento mais generalizado da área peri-anal, períneo e virilhas. A pele eritematosa está coberta por múltiplas pústulas e erosões. Na mulher é frequente a presença de um corrimento vaginal espesso

“em grumos” e existe eritema vulvar, com raras pústulas, acompanhado por prurido intenso e disúria. Na prega inguino-escrotal no homem, nos sulcos interlabiais na mulher, e na área peri-anal são comuns as fissurações. Como consequência das escoriações podem também estar presentes erosões superficiais e úlceras⁴.

Leishmaniose

Doença provocada pelos parasitas unicelulares do género *Leishmania*, transmitidos através de um insecto-vector, a mosca da areia. A transmissão pode também ocorrer por via antroponótica (por transmissão mecânica através de agulhas e seringas contaminadas) constituindo esta última a principal forma de transmissão da doença entre toxicodependentes e.v. no Sul da Europa²⁹. O envolvimento genital é raro e é mais frequente na leishmaniose cutânea que na forma visceral. Tem sido descrito na América do Sul em mineiros e agricultores, sendo que apenas um caso de leishmaniose vulvar foi reportado na literatura³⁰⁻³². Clinicamente apresenta-se mais frequentemente como lesões nodulares ou ulceradas crónicas.

Schistosomíase

A schistosomíase é uma infecção mais frequente nas áreas tropicais. A afecção da área genital tem uma morbidade mais significativa no sexo feminino e é principalmente da responsabilidade do *Schistosoma haematobium*. A schistosomíase genital feminina caracteriza-se pela história de hemorragia pós-coital, menstruação irregular e dor pélvica. O exame objectivo da área genital pode revelar a presença de úlceras, lesões verrucosas ou nodulares no colo, vulva ou vagina (que se confundem habitualmente com carcinomas ou condilomas) ou ainda a presença de uma fístula vesico-vaginal. A forma ulcerativa da doença constitui um factor de risco para a transmissão do HIV em ambos os sexos^{4,33}.

Amebíase

Infecção causada pelo protozoário *Entamoeba histolytica* que se apresenta sob duas formas: quisto e trofozoíto. Ao contrário do que se pode pensar, esta infecção não se restringe apenas a países tropicais, mas é frequente também nos climas frios. É a falta de condições higiénicas adequadas que condiciona sua disseminação. A transmissão da doença é efectuada por quistos eliminados com as fezes e ingeridos com água ou alimentos. A manifestação clássica desta infecção é o desenvolvimento de colite mas existem também casos descritos de compromisso genital. Este último é mais

GEIDST

frequente nas mulheres e crianças, e caracteriza-se por um corrimento hemorrágico com cheiro fétido, disúria ou mais raramente por ulceração genital dolorosa, com superfície purulenta e que muitas vezes se confunde com um carcinoma^{4,33}.

2. DERMATOSES NÃO INFECCIOSAS

Penfigóide bolhoso

As lesões anogenitais fazem parte do quadro clínico das dermatoses bolhosas de etiologia auto-imune em cerca de 50% dos doentes³⁴ (Quadro VIII). A dermatose bolhosa auto-imune mais frequentemente encontrada é o penfigóide bolhoso. Por ter uma propensão para envolver as áreas de flexão, a área genital é habitualmente acometida. Apesar de afectar essencialmente os idosos, pode afectar qualquer idade, existindo inclusive casos descritos de penfigóide localizado à vulva na idade pediátrica³⁵. A presença de prurido prodrómico ou de lesões urticariformes podem preceder o desenvolvimento das bolhas em meses ou anos. Estas são frequentemente tensas e podem desenvolver-se nas placas urticariformes ou em pele sã. Após a ruptura das bolhas desenvolvem-se erosões.

Quadro VIII

CAUSAS NÃO-INFECCIOSAS DE ULCERAÇÕES GENITAIS	
Dermatoses bolhosas	
Etiologia auto-imune	Etiologia não imunológica
Penfigóide bolhoso Penfigóide cicatricial Pênfigo vulgar Pênfigo vegetante Dermatose bolhosa IgA linear Epidermólise bolhosa adquirida	Eritema multiforme Síndrome de Stevens-Johnson Necrólise epidérmica tóxica Doença de Hailey-Hailey Epidermólise bolhosa (congénita) Dermatite de contacto
Dermatoses não-bolhosas	
Líquen esclero-atrófico Líquen plano (erosivo) Ulceração aftosa Doença de Behcet Balanite/ Vulvite de Zoon Doença de Crohn Pioderma gangrenoso Lúpus eritematoso	Doença-Enxerto-versus-hospedeiro Acrodermatite enteropática Eritema necrolítico migratório Hidradenite supurativa Eritema fixo Úlceras de Lipschutz Histiocitose de células de Langerhans Fármacos (ex: Fosfarnet, Nicorandil)

Adaptado de ^{2,37,38,39,41,52}

Penfigóide cicatricial

Dermatose bolhosa cicatricial que pode afectar não só a área genital, como também as regiões oral e ocular. As características histológicas e de imunofluorescência são similares às do penfigóide bolhoso. Quando envolve apenas a área genital pode ser clinicamente difícil a distinção com o líquen plano erosivo, sendo neste caso fundamental a realização do exame histopatológico com imunofluorescência directa. No sexo masculino além das lesões localizadas ao pénis pode ocorrer disúria, fimose e alteração no jacto urinário (por estenose uretral). Nas mulheres constata-se a presença de dor, prurido e disúria. A cicatrização concomitante pode originar uma acentuada perda da arquitectura com fusão dos lábios, estreitamento do intróito e, menos frequentemente, estenose uretral³⁶.

Pênfigo vulgar

Dermatose com envolvimento preferencial pelas mucosas, apesar de poder envolver também o restante tegumento, sendo que a mucosa genital pode estar afectada isoladamente. Apresenta-se com bolhas frágeis ou erosões porque a clivagem na pele é ao nível intra-epidérmico. Apesar do pênfigo vulgar não ser uma dermatose cicatricial, o envolvimento genital pode decorrer com erosões mais profundas e que curam com cicatrização, sendo muitas vezes necessário um alto índice de suspeição e biopsias confirmatórias para confirmar o diagnóstico^{2,37}.

Pênfigo vegetante

Variante rara vegetante do pênfigo vulgar que provavelmente representa um padrão de reacção da pele às alterações auto-imunes do pênfigo vulgar. Pode-se apresentar como bolhas flácidas, erosões e ulcerações localizadas à área genital, que depois podem progredir para lesões vegetantes e papilomatosas^{38,39}.

Dermatose bolhosa IgA linear (incluindo Doença Bolhosa Crónica da Infância)

Dermatose rara que pode afectar tanto adultos como crianças. O envolvimento da área ano-genital e perioral é frequentemente observado, especialmente na idade pediátrica. Apresenta-se classicamente como lesões policíclicas anulares com múltiplas vesículas/bolhas tensas nas margens periféricas, que podem erosionar/ulcerar, podendo por vezes curar com cicatriz.

Epidermólise bolhosa adquirida

A epidermólise bolhosa adquirida é uma dermatose rara, adquirida, e deve-se á presença de auto-imuni-

dade para o colagénio do tipo VII, que constitui o componente major das fibrilhas de ancoragem. O quadro clínico pode ser similar aos do penfigóide cicatricial, penfigóide bolhoso ou ainda da epidermólise bolhosa distrófica, sendo que, tal como estes, pode também afectar as membranas mucosas (Fig. 7)³⁷.



Fig. 7 - Erosão na glande em doente com Epidermólise Bolhosa adquirida.

Eritema multiforme

Esta dermatose pode-se manifestar como uma erupção bolhosa, envolvendo frequentemente a área genital – principalmente a vulva e a vagina. O quadro clínico pode decorrer apenas com erosões localizadas á mucosa oral e/ou genital, que podem cursar com um carácter episódico, em que a pele tem características normais nos intervalos dos surtos. Nestas doentes as erosões vulvares são pequenas, com um diâmetro inferior a 1 cm, bem delimitadas e frequentemente a pele peri-lesional tem mínimos sinais inflamatórios. No entanto, podem ocorrer casos com maior gravidade e que se acompanham por um processo cicatricial permanente com aderências vaginais. A terapêutica precoce de eventual infecção secundária bacteriana ou por candida, tal como a inserção diária de dilatador ou de seringa na vagina pode prevenir o aparecimento destas complicações^{38,39}.

Síndrome de Stevens-Johnson

O Síndrome de Stevens-Johnson é habitualmente precedido por um pródrómo de infecção respiratória e febre, ao qual se seguem erosões e ulcerações locali-

zadas a pelo menos 2 superfícies mucosas. O envolvimento da área genital é habitual, manifestando-se com úlceras profundas e erosões dolorosas. A cicatrização posterior que normalmente acompanha o quadro pode decorrer com sequelas a longo prazo. A terapêutica cirúrgica ou com LASER tem sido descrita como bons resultados no caso de ocorrência de aderências⁴⁰.

Necrólise epidérmica tóxica

Patologia rara e que pode condicionar a sobrevida, caracterizada por esfoliação extensa da pele e das membranas mucosas. É frequentemente de etiologia medicamentosa (tal como a patologia descrita anteriormente) e o risco de desenvolver esta dermatose está aumentado nos doentes com síndrome da imunodeficiência adquirida⁴. A área genital está envolvida em 90% dos casos e a dermatose pode ter início nesta localização, complicada com cicatrização subsequente⁴.

Doença de Hailey-Hailey

A Doença de Hailey-Hailey é uma das raras dermatoses acantolíticas e é transmitida de forma autossómica dominante. A dermatose afecta as pregas, e como tal a área genital, podendo estar confinada apenas a esta última localização. As lesões típicas são placas húmidas exsudativas com erosões e algumas vezes vesículas ou pústulas na sua superfície. Particularmente na região inguinal existe a tendência para formação de placas hipertróficas. A infecção local ou fricção/trauma podem desencadear o aparecimento de novas lesões e devem ser excluídas no caso de exacerbação da patologia (Fig. 8)^{4,37}.



Fig. 8 - Doença de Hailey-Hailey com afecção do pénis, região inguino-escrotal e perineal.

GEIDST

Epidermólise bolhosa (congénita)

Dermatose mecânico-bolhosa congénita caracterizada por excessiva fragilidade muco-cutânea. As formas junção e distrófica podem afectar a área genital, sendo que ocorre aparecimento de bolhas ou erosões secundárias a um trauma mínimo, que podem complicar com extensa cicatrização concomitante⁴.

Dermatite de contacto irritativa

A dermatite de contacto irritativa (DCI) é uma causa frequente de eczema grave da área genital e pode inclusivamente cursar com bolhas e erosões. Os medicamentos tópicos, as lavagens em excesso, desinfectantes e “medicamentos caseiros” são as causas principais de DCI. Nas crianças frequentemente está associada ao uso da fralda e nos doentes idosos é consequência não só da limpeza excessiva, como também da incontinência urinária ou fecal, diarreia crónica ou doença intestinal (Fig. 9)^{4,38,39}.



Fig. 9 - Dermatite de contacto irritativa em criança.

Dermatite de contacto alérgica

Uma dermatose vulvar pode ser agravada por uma dermatite de contacto alérgica (DCA), devido não só à exposição intensa de inúmeros medicamentos destinados a aliviar a sintomatologia inicial, mas também porque a pele da área genital é mais fina, húmida e permeável⁴¹. A DCA da área genital tem uma apresentação diferente da pele seca e queratinizada. As vesículas clássicas e confluentes sofrem erosão rápida o que resulta no aparecimento de placas eritematosas, exsudativas e dolorosas. A descamação é frequentemente pouco aparente. Uma DCA com carácter crónico

e mais grave pode resultar em liquenificação e em alterações secundárias ao prurido e escoriação, o que pode induzir o clínico a efectuar o diagnóstico de eczema, subvalorizando a possibilidade de DCA subjacente. Os alergéneos mais comuns incluem medicamentos tópicos tais como a difenidramina, neomicina, polimixina, sulfonamidas, alguns antifúngicos, espermicidas, glicocorticóides, alguns antissépticos, conservantes e perfumes^{4,38,39}.

Líquen esclero-atrófico

O Líquen esclero-atrófico é uma doença inflamatória crónica de causa desconhecida com envolvimento preferencial pela área ano-genital. É mais frequente nas mulheres e apresenta-se frequentemente na idade da menopausa, se bem que pode ocorrer em qualquer idade, como pequenas placas esbranquiçadas que coalescem em grandes placas. Áreas de hiperqueratose focal erosionadas e com fissuras são muitas vezes observadas. Na presença de fissuras ou úlceras que não cicatrizam deve ser efectuado exame histológico devido ao aumento do risco de CEC. O líquen esclero-atrófico como doença cicatricial que é provoca frequentemente deformação arquitectural⁴².

Líquen plano (erosivo)

O líquen plano é mais frequente nas mulheres e na 6ª década de vida, sendo que cerca de 50% das mulheres e 25% dos homens com líquen plano têm envolvimento genital. São observadas 3 formas distintas da doença que envolvem esta área: o líquen plano generalizado, o líquen plano hipertrófico e o líquen plano erosivo (síndrome vulvo-vaginal gengival). O líquen plano erosivo é um subtipo distinto da doença, de igual forma mais frequente no sexo feminino. Caracteriza-se por doença erosiva grave do vestíbulo, intróito, vagina e da cavidade oral. Mais raramente pode envolver também a área peri-anal. As erosões do intróito vaginal são circundadas na periferia por um bordo reticulado esbranquiçado, são muito dolorosas e a dispareunia é uma queixa habitual. É frequente a cura subsequente com cicatriz, podendo em algumas doentes ocorrer obliteração do canal vaginal⁴³.

Ulçeração aftosa

Em relação à ulçeração aftosa permanece ainda a questão se esta patologia representa ou não uma forma frustrada da Doença de Behçet². O envolvimento vulvo-vaginal é mais frequente que o envolvimento do pénis e do escroto, sendo que as aftas constituem a causa mais frequente de ulçeração genital da vulva, de etiologia não

infecçiosa. Aparecem habitualmente nos doentes com história de aftas orais, se bem que estas podem não se apresentar concomitantemente. No sexo masculino como lesões isoladas, dolorosas, com um fundo preenchido por fibrina necrótica de cor acinzentada e com um halo perilesional eritematoso. No sexo feminino apresenta-se por outro lado como ulcerações maiores, mais irregulares e mais profundas que as aftas orais. A base da úlcera pode estar preenchida por fibrina por ou tecido de granulação. Ao contrário das aftas orais, as aftas genitais podem ser complicadas com posterior cicatrização. O diagnóstico é efectuado após se excluirmos as outras possíveis causas. No caso de ulcerações aftosas recorrentes/crónicas genitais a hipótese de doença de Behcet deverá ser sempre equacionado^{38,39}.

Doença de Behcet

Doença inflamatória multissistémica de etiologia desconhecida e que se caracteriza pela presença de ulceração oral recorrente associada a pelo menos 2 das seguintes alterações clínicas: (1) ulcerações genitais recorrentes que curam com cicatriz; (2) patologia ocular incluindo uveíte anterior ou posterior, hipopion, ou vasculite retiniana; (3) lesões cutâneas, incluindo eritema nodoso, pseudofoliculite ou lesões papulo-pustulosas ou nódulos acneiformes; e (4) teste da patergia positivo⁴⁴. O ratio homem: mulher é de 3:2 e tem início habitualmente na 3ª década.

As ulcerações genitais ocorrem na área genital em ambos os sexos. No homem, localizam-se ao pénis e escroto, e na mulher a áreas vulvar e vaginal poderá estar envolvida. Tendem a ser mais dolorosas no homem e são frequentemente múltiplas, maiores e mais profundas que as aftas orais⁴⁵.

Balanite / Vulvite de Zoon

Esta entidade é observada a partir da 3ª década, mais frequentemente no sexo masculino mas a sua existência como entidade separada tem sido questionada nas mulheres. Muitas das características clínicas no sexo feminino são indistinguíveis do líquen plano erosivo, do penfigóide cicatricial ou do lúpus eritematoso e em muitos dos casos descritos não foi possível excluir estes três diagnósticos. A sua etiopatogenia é desconhecida. No homem apresenta-se como placas erosionadas eritematosas, de superfície brilhante e com padrão mosqueado. Algumas têm um halo alaranjado. Frequentemente as erosões dispõem-se como lesões “em beijo”, envolvendo áreas adjacentes e que se tocam (ex: à volta do meato uretral). Na mulher as lesões, semelhantes às descritas anteriormente, podem apare-

cer na vulva. As lesões podem ser assintomáticas ou acompanhar-se por prurido, disúria, dispareunia ou dor⁴⁶.

Doença de Crohn

A doença de Crohn pode afectar a pele com ou sem envolvimento intestinal. O envolvimento da área genital tem sido descrito tanto nos homens como nas mulheres e pode resultar de 1 das 3 formas, que assumem diferentes manifestações clínicas:

1. **Contínua** por extensão directa da doença intestinal e que se manifesta clinicamente por abscessos e trajectos fistulosos;
2. **“Doença metastática”** em que não existe conexão directa entre a área genital afectada e o intestino. A doença de Crohn metastática constitui provavelmente cerca de metade dos casos com envolvimento genital;
3. **“Úlcera aftosa não específica”** em que as úlceras vulvares são caracteristicamente lineares, assemelham-se a lacerações “em golpe de sabre” e localizam-se às pregas genitais (Fig. 10)^{38-39,47-48}.
4. O diagnóstico é realizado com base numa biopsia (que deverá ser efectuada até ao tecido celular subcutâneo) que revele granulomas sem caseificação, e na identificação da doença intestinal².



Fig. 10 - Ulcerações lineares na região inguinal e vulva⁴⁸.

Pioderma gangrenoso

Doença ulcerativa rara que pode estar associada a doença inflamatória intestinal, neoplasia interna ou patologia do foro hematológico. O pioderma gangre-

GEIDST

noso confinado ao pénis é raro, com menos de 15 casos descritos até à data. Em cerca de metade destes casos observou-se envolvimento simultâneo do escroto, e houve pelo menos um caso com envolvimento perianal⁴⁹. Da mesma forma é muito raro o pioderma gangrenoso confinado à vulva e apresenta-se habitualmente, tal como nos casos anteriores, como uma úlcera rapidamente progressiva, com bordo edemaciado e violáceo.

Lúpus eritematoso

As lesões genitais tanto no lúpus eritematoso sistémico como cutâneo são raras e podem ser muito semelhantes ao líquen plano erosivo.

Acrodermatite enteropática

Esta patologia é actualmente muito rara e é resultado do deficit de zinco, consequência de defeito genético recessivo que condiciona a absorção do zinco ou então adquirido por má-absorção. É observado maioritariamente nos recém-nascidos em lactação, nas crianças com má absorção ou nos doentes a efectuar agentes quelantes para a talassémia. Apresenta-se como um rash perineal extenso erosionado, associado a um rash peri-oral similar e a perda de cabelo³⁷.

Eritema necrolítico migratório

Dermatose paraneoplásica associada ao glucagonoma. Apesar das lesões poderem ocorrer noutros locais, tais como outras áreas peri-orificiais e pregas, a área genital é frequentemente afectada com eritema e vesículas que erosionam e progridem com um padrão serpiginoso⁴. O diagnóstico pode ser efectuado pela presença de glucagon sérico elevado e pela existência de necrose das porções mais superiores da epiderme no exame histopatológico.

Hidradenite supurativa

Dermatose inflamatória do epitélio folicular, algumas vezes também denominada por *acne inversa* ou *acne apócrina*. Manifesta-se por pápulas e nódulos eritematosos nas pregas genito-crurais e nádegas que supuram e drenam, e que algumas vezes progridem para ulcerações. Estas desenvolvem-se principalmente no contexto de edema crónico. Posteriormente desenvolvem-se trajectos fistulosos e cicatrizes e a dermatose pode ser de difícil controlo^{38,39}.

Eritema fixo

Reacção medicamentosa que se desenvolve, caracteristicamente, 1 a 2 semanas após exposição a um fár-

maco específico. Os medicamentos que mais cursam com esta dermatose são as tetraciclínas, sulfonamidas, dapsona, barbitúricos, griseoflúvina, AINE's (derivados das fenazonas) e carbamazepina. Com exposições subsequentes a dermatose surge geralmente nas primeiras 24 horas. As lesões localizam-se frequentemente nos lábios, face, mãos e pés, bem como na área genital. Nesta última as localizações mais comuns são a glândula e a área distal do pénis, bem como o vestíbulo, os pequenos lábios e face interna dos grandes lábios. Clinicamente as lesões de eritema fixo genitais ocorrem inicialmente como placas inflamatórias com 2 a 3cm de diâmetro, isoladas ou associadas a outras lesões semelhantes noutro local, muitas vezes com bordos irregulares e que desenvolvem bolhas em alguns casos. Devido ao seu carácter recorrente muitos doentes são diagnosticados como tendo herpes genital. Nesta zona, ao contrário da pele queratinizada, a hiperpigmentação acastanhada ou purpúrica residual não é observada^{38,39}.

Úlceras de Lipschutz

Estas foram descritas por *Lipschutz* em 1913 e geralmente ocorrem em mulheres jovens, sem história de contacto sexual recente. As úlceras localizam-se principalmente aos grandes lábios, têm um carácter agudo, são dolorosas e curam em poucos dias. Um quadro de febre pode acompanhar a dermatose e postula-se que a sua etiologia possa estar associada a infecção pelo vírus Epstein-Barr ou à febre tifóide, se bem que seja contrária a sua fisiopatogénese⁴.

Histiocitose de células de Langerhans

A histiocitose de células de Langerhans pode envolver a área genital no contexto de doença generalizada ou, muito raramente, como doença localizada apenas a esta área. Nesta última situação inserem-se cerca de 15 casos descritos no sexo feminino e 7 casos reportados no sexo masculino, sendo muito provavelmente uma patologia subdiagnosticada^{50,51}. Pode manifestar-se como múltiplas pápulas amareladas e purpúricas, ou como lesões nodulares ou ulceradas isoladas na vulva, pénis, períneo ou região peri-anal das crianças e adultos.

Medicamentos

Os fármacos podem provocar ulcerações genitais por muitos mecanismos que se manifestam com variados quadros clínicos (reações generalizadas como a Necrólise Epidérmica Tóxica ou localizadas como o Eritema Fixo). Com a constante introdução de novas drogas no arsenal terapêutico será de esperar que aumente a lista de fármacos implicados. O foscarnet é o

exemplo de um fármaco que é responsável por causar ulceração genital, por um mecanismo irritativo, secundário às altas concentrações atingidas em contacto com o epitélio genital após administração sistémica⁵². Outro exemplo reportado mais recentemente é o nicorandil, um derivado sintético da nicotina, usado no tratamento da angina de peito. A ulceração associada ao uso de nicorandil foi reportada inicialmente na cavidade oral mas subsequentemente foi também descrita na área anal, peri-anal, vulvar e peri-vulvar, estomal e no pénis. O seu mecanismo etiopatogénico permanece desconhecido e, em termos clínicos, as úlceras podem ocorrer em vários locais, são profundas e têm bordos elevados, em "punch-out"⁵³.

3. CAUSAS NEOPLÁSICAS OU PRÉ-MALIGNAS

O desenvolvimento de uma lesão ulcerada é frequente em qualquer tumor maligno que afecte a área genital. O exame histológico é muitas vezes necessário na diferenciação das diferentes neoplasias (Quadro IX).

Quadro IX

CAUSAS NEOPLÁSICAS OU PRÉ-MALIGNAS DE ULCERAÇÕES GENITAIS

- Neoplasia intra-epitelial (vulvar, pénis, anal)
- Carcinoma espinocelular
- Doença de Paget extra-mamária
- Carcinoma baso-celular
- Linfoma cutâneo
- Leucemia

Adaptado de ^{4, 52, 53}

Neoplasia intra-epitelial vulvar

A neoplasia intra-epitelial constitui uma lesão pré maligna intra-epitelial localizada à área ano-genital, associada frequentemente à infecção pelo vírus do papiloma humano (HPV), tabaco e infecção pelo HIV. A apresentação clínica varia entre lesões únicas e múltiplas e entre placas eritematosas de bordo bem definido, placas verrucosas esbranquiçadas, erosões ou placas hiperpigmentadas⁵⁴. Após terapêutica, é recomendado um *follow-up* prolongado e deve ser realizada citologia do colo ou da região anal, principalmente no contexto de infecção pelo HIV⁵⁵.

Carcinoma espinocelular

O carcinoma espino-celular (CEC) é o tumor mais frequente da área ano-genital. Quanto à etiopatogenia,

a infecção pelo HPV é um factor etiológico conhecido e algumas condições predisponentes para o seu desenvolvimento são por exemplo, o líquen esclero-atrófico e o líquen plano. Em termos clínicos o CEC localiza-se no homem na glândula, sulco coronal (Fig. 11) ou no prepúcio, na mulher pode afectar qualquer zona vulvar e caracteriza-se habitualmente por tumores ulcerados com consistência dura, de bordos elevados, que podem ser friáveis e facilmente hemorrágicos (Fig. 12).



Fig. 11 - Carcinoma espinocelular na glândula e sulco balanoprepucial.



Fig. 12 - Carcinoma espinocelular peri-vulvar.

Doença de Paget extra-mamária

A doença de Paget extra-mamária é um adenocarcinoma intra-epitelial raro afectando áreas com elevado número de glândulas apócrinas, com características

GEIDST

semelhantes à doença de Paget da mama, e cujo diagnóstico é frequentemente retardado devido à sua semelhança clínica com o eczema⁵⁶. A vulva é a zona mais afectada na mulher, seguida pela região peri-anal no homem. A apresentação mais frequente é a de uma placa eritematosa em expansão com limites bem definidos, com uma superfície com áreas com descamação esbranquiçada alternando com outras áreas erosionadas que lhe conferem o aspecto típico de “creme com morangos”. A associação frequente com neoplasia do tracto urinário, genital e gastro-intestinal inferior implica a realização de cistoscopia, ecografia genital e colonoscopia.

Carcinoma baso-celular

Os Carcinomas baso-celulares são raros na área ano-genital e são frequentemente diagnosticados como carcinoma espinho-celular previamente à realização da biopsia ou da sua excisão⁵⁷.

Linfoma cutâneo

Apesar de raramente, os linfomas cutâneos podem afectar a vulva e o pénis como placas induradas, nódulos, edema difuso ou como ulceração genital com ou sem induração. A localização à área genital pode ser primária ou secundária.

Leucemia

A ulceração genital foi também descrita tanto na vulva como no pénis como apresentação inicial de leucemia.

4. TRAUMA

Qualquer trauma na área genital pode resultar numa quebra da integridade cutânea e produzir uma ulceração (Quadro X). A causa é normalmente encontrada na sequência da realização da história clínica.

Quadro X

CAUSAS TRAUMÁTICAS DE ULCERAÇÕES GENITAIS

- Cirurgia
- Mutilação genital feminina
- Dentada humana
- Drogas injectáveis
- Ulceração factícia
- Radioterapia
- Dermatite de contacto por químicos

Adaptado de 4,58,59,60

A mutilação genital feminina, bem como o uso de instrumentação durante o parto, são causas importantes de úlceras vulvares.

O trauma auto-induzido é raro mas pode-se apresentar com ulcerações atípicas, de contorno bizarro. Por trás deste comportamento estão subjacentes problemas psicológicos complexos. A dentada humana da área genital é uma etiologia particularmente problemática não só porque é pouco reportada pelo doente, devido ao constrangimento associado, como pelo facto de se poder associar a dano físico importante e a infecção destrutiva provocada pela flora oral. Menos frequentemente, a dentada humana pode facilitar a inoculação e a transmissão de outras doenças infecciosas^{58,59}. Muitos toxicodependentes, após a exaustão dos locais habituais de injeção endovenosa utilizam outras áreas, tal como a veia dorsal do pénis, o que resulta em úlceras necrotizantes e purulentas no dorso do pénis⁶⁰.

Radioterapia

A radioterapia tem um papel actual na terapêutica adjuvante do CEC da área genital com envolvimento ganglionar inguinal, e anteriormente foi usada para tratamento do líquen esclero-atrófico. As lesões de radiodermite apresentam-se muitos anos depois como placas atróficas com múltiplas telangiectasias superficiais, algumas vezes acompanhadas por úlceras superficiais ou profundas, muitas vezes recorrentes e difíceis de tratar.

Dermatite de contacto por químicos

A pele da área genital é mais susceptível à aplicação de substâncias com potencial irritativo. A sua aplicação prolongada pode inclusive em casos extremos provocar ulcerações. Com algumas preparações tópicas, tais como o podofilino ou o cloreto de dequalínio (anti-séptico) estão descritos casos com necrose total da pele. Ulcerações ano-genitais estão também descritas após a utilização de supositórios contendo ergotamina⁴.

CONCLUSÃO

A ulceração genital pode ter causas multifactoriais, e decorrer como um evento primário ou secundário destas. Uma história clínica completa e o exame cuidadoso do doente permanecem ainda como instrumentos essenciais de diagnóstico. Estudos mais específicos microbiológicos, histológicos, imunológicos e outros são frequentemente necessários, se bem que a importância relativa de cada um deles depende individualmente de

cada paciente. Outros factores importantes que influenciam a abordagem ao doente e a realização do diagnóstico pelo especialista incluem a localização geográfica e a população em causa. A terapêutica da doença ulcerosa genital é fundamental também para o próprio controlo da infecção pelo HIV, prevenindo assim as interações adversas entre as duas infecções. Verifica-se, no entanto, ainda a necessidade de novos fármacos para uma abordagem mais simples e eficaz numa grande parte das suas etiologias.

BIBLIOGRAFIA

1. Rolfs RT, Joesoef MR, Hendershot EF, et al: A randomized trial of enhanced therapy for early syphilis in patients with and without human immunodeficiency virus infection: the Syphilis and HIV Study Group. *N Engl J Med* 337: 307-14 (1997).
2. Bohl TG: Vulvar ulcers and erosions--a dermatologist's viewpoint. *Dermatol Ther*. 17(1): 55-67 (2004).
3. Hunter H: Atlas das Doenças Sexualmente Transmissíveis. 2ª ed, Mc Graw-Hill.
4. Lewis FM, Velangi SS: An overview of vulvar ulceration. *Clin Obstet Gynecol* 48(4): 824-37 (2005).
5. Adler MW: ABC of sexually transmitted diseases. Genital ulceration. *Br Med J (Clin Res Ed)* 287(6407): 1780-1 (1983).
6. CDC: Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. *MMWR Recomm Rep* 55(RR-11): 1-94 (2006).
7. Guerra Rodrigo F: Sífilis. *Trab Soc Port Derm Vem* 59(1): 15-39 (2001).
8. Borges da Costa J, Domingues D, Castro R, Exposto F: Úlceras Genitais causadas por Infecções Sexualmente Transmissíveis. Actualização do diagnóstico e terapêuticas, e a sua importância na pandemia do HIV. *Acta Med Port* 19: 335-42 (2006).
9. Moreira E, Lisboa C, Pereira M, Azevedo F: Úlcera Mole Venérea numa consulta de infecções sexualmente transmissíveis. *Trab Soc Port Derm Vem* 66(3): 435-8 (2008).
10. O'Farrell N: Donovanosis. *Sex Transmit Infect* 78: 452-7 (2002).
11. Roberts CM, Pfister JR, Spear SJ: Increasing proportion of herpes simplex virus type 1 as a cause of genital herpes infection in college students. *Sex Transmit Dis* 30: 801-2 (2003).
12. Benedetti JK, Corey L, Ashley R: Recurrence rates in genital herpes after symptomatic first-episode infection. *Ann Intern Med* 121: 847-54 (1994).
13. Engelberg R, Carrell D, Krantz E, Corey L, Wald A: Natural history of genital herpes simplex virus type 1 infection. *Sex Transmit Dis* 30: 174-7 (2003).
14. Guerra Rodrigo F: Herpes genital – Perspectiva clínica. *Trab Soc Port Derm Vem* 60(1): 13-20 (2002).
15. Song B, Dwyer DE, Mindel A: HSV type specific serology in sexual health clinics: use, benefits, and who gets tested. *Sex Transmit Infect* 80: 113-7 (2004).
16. Whittington WL, Celum CL, Cent A, Ashley RL: Use of a glycoprotein G-based type-specific assay to detect antibodies to herpes simplex virus type 2 among persons attending sexually transmitted disease clinics. *Sex Transmit Dis* 28: 99-104 (2001).
17. Zimet GD, Rosenthal SL, Fortenberry JD, et al: Factors predicting the acceptance of herpes simplex virus type 2 antibody testing among adolescents and young adults. *Sex Transmit Dis* 31: 665-9 (2004).
18. Bodsworth NJ, Crooks RJ, Borelli S, et al: Valaciclovir versus aciclovir in patient initiated treatment of recurrent genital herpes: a randomised, double blind clinical trial. *Genitourinary Med* 73: 110-6 (1997).
19. Chosidow O, Drouault Y, Leconte-Veyriac F, et al: Famciclovir vs. aciclovir in immunocompetent patients with recurrent genital herpes infections: a parallel-groups, randomized, double-blind clinical trial. *Br J Dermatol* 144: 818-24 (2001).
20. Corey L, Wald A, Patel R, et al: Once-daily valacyclovir to reduce the risk of transmission of genital herpes. *N Engl J Med* 350: 11-20 (2004).
21. Wald A, Langerberg AGM, Krantz E, et al: The relationship between condom use and herpes simplex virus acquisition. *Ann Intern Med* 143: 707-13 (2005).
22. Wald A, Langenberg AG, Link K, et al: Effect of condoms on reducing the transmission of herpes simplex virus type 2 from men to women. *JAMA* 27; 285: 3100-6 (2001).
23. Henry RE, Wegmann JA, Hartle JE, Christopher JW: Successful oral acyclovir desensitization. *Ann Allergy* 70: 386-8 (1993).
24. Hopewell PC: Tuberculosis and human immunodeficiency virus infection. *Semin Respir Infect* 4: 111-22 (1989).
25. Anoop UC, Pavithran K: Genital tuberculosis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 68: 164-5 (2002).
26. Vijaikumar M, Thappa DM, Kaviarasan PK: Papulonecrotic tuberculide of the glans penis. *Sex Transm Infect* 77(2):147 (2001).
27. Taylor S, Drake SM, Dediccoat M, Wood MJ: Genital ulcers associated with acute Epstein-Barr virus infection. *Sex Transm Infect* 74(4): 296-7 (1998).
28. LaGuardia KD, White MH, Saigo PE, Hoda S, McGuinness K, Ledger WJ: Genital ulcer disease in

- women infected with human immunodeficiency virus. *Am J Obstet Gynecol* 172(2 Pt 1): 553-62 (1995).
29. Catorze G: Leishmaniose e SIDA. *Med Cutan Iber Lat Am* 33(6): 237-50 (2005).
 30. Caraballo A, Millan Y: Leishmaniasis in the genital area. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 44: 105-7 (2002).
 31. Castro-Coto A, Hidalgo-Hidalgo H, Solano-Aguilar E, et al: Leishmaniasis en organos genitales. *Med Cutan Ibero Lat Am* 15: 145-50 (1987).
 32. Blickstein I, Dgani R, Lifschitz-Mercer B: Cutaneous leishmaniasis of the vulva. *Int J Gynaecol Obstet* 42: 46-7 (1993).
 33. Richens J: Genital manifestations of tropical diseases. *Sex Transm Infect* 80(1): 12-7 (2004).
 34. Warren P, Wojnarowska F, Venning VA, et al: Vulvar involvement. in autoimmune bullous diseases. *J Reprod Med* 38: 101 (1993).
 35. Oranje AP, Vuzevski VD, Van Joost T, Ten Kate F, Naafs B: Bullous pemphigoid in children. Report of three cases with special emphasis on therapy. *Int J Dermatol* 30(5): 339-42 (1991).
 36. Fleming TE, Korman NJ. Cicatricial pemphigoid. *J Am Acad Dermatol* 43(4): 571-91 (2000).
 37. Wojnarowska F, Cooper SM: Anogenital (non-venereal) disease. In Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP (eds), *Dermatology*, Main ed, Mosby, 2003, pp 1099-1113.
 38. Johnson RA: Diseases and disorders of the male genitalia. In Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI (eds), *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*, 6^a ed, New York, Mc Graw-Hill, 2003, pp 1091-1107.
 39. Edwards L: Diseases and disorders of the anogenitalia in females. In Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI (eds), *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*, 6^a ed, New York, Mc Graw-Hill, 2003, pp 1107-1117.
 40. Bonafe JL, Thibaut I, Hoff J: Introital adenosis associated with the Stevens-Johnson syndrome. *Clin Exp Dermatol* 15(5): 356-7 (1990).
 41. Bauer A, Geier J, Elsner P: Allergic contact dermatitis in patients with anogenital complaints. *J Reprod Med* 45(8): 649-54 (2000).
 42. Lichen sclerosus. *Lancet* 22; 353(9166): 1777-83 (1999).
 43. Lewis FM: Vulval lichen planus. *Br J Dermatol* 138(4): 569-75 (1998).
 44. International Study Group for Behcet's Disease: Criteria for diagnosis of Behcet's disease. *Lancet* 5; 335: 1078-80 (1990).
 45. Catorze G: Doença de Behçet. *Trab Soc Port Derm Vem* 63(1): 15-33 (2005).
 46. Yoganathan S, Bohl TG, Mason G: Plasma cell balanitis and vulvitis (of Zoon). A study of 10 cases. *J Reprod Med* 39(12): 939-44 (1994).
 47. Pecegueiro M, Moura C, Jorge AF, Oliceira P, Sachse F, Amaro J: Doença de Crohn da vulva. *Trab Soc Port Derm Ven* 63(1): 69-74 (2005).
 48. Cunha D, Rodrigues A, Afonso A, Vieira A, Freitas J, Cardoso J: Doença de Crohn – Ulcerações genitais múltiplas. *Trab Soc Port Derm Vem* 65(2): 227-32 (2007).
 49. Badgwell C, Rosen T: Penile pyoderma gangrenosum. *Dermatol Online J* 28; 12(2): 8 (2006).
 50. Hagiuda J, Ueno M, Ashimine S, Kuroda I, Ishizawa K, Deguchi N: Langerhans cell histiocytosis on the penis: a case report. *BMC Urol* 11; 6: 28 (2006).
 51. Mottl H, Rob L, Stary J, Kodet R, Drahokoupilova E: Langerhans cell histiocytosis of vulva in adolescent. *Int J Gynecol Cancer*. 17(2): 520-4 (2007).
 52. Schiff TA, Bodian AB, Buchness MR: Foscarnet-induced penile ulceration. *Int J Dermatol* 32(7): 526-7 (1993).
 53. Birnie A, Dearing N, Littlewood S, Carlin E: Nicorandil-induced ulceration of the penis. *Clin Exp Dermatol* 33(3): 380 (2008).
 54. Aynaud O, Asselain B, Bergeron C, Cartier I, Martin E, Sastre-Garau X, Souques M, Zummer K: Intraepithelial carcinoma and invasive carcinoma of the vulva, vagina and penis in Ile-de-france. Enquete PETRI on 423 cases. *Ann Dermatol Venereol* 127(5): 479-83 (2000).
 55. Herod JJ, Shafi MI, Rollason TP, Jordan JA, Luesley DM: Vulvar intraepithelial neoplasia: long term follow up of treated and untreated women. *Br J Obstet Gynaecol* 103(5): 446-52 (1996).
 56. Lobo I, Ferreira M, Sanches M, Selores M: Doença de Paget extra-mamária. *Trab Soc Port Derm Vem* 64(4): 553-6 (2006).
 57. Piura B, Rabinovich A: Basal cell carcinoma of the vulva. *Journal of Surgical Oncology* 137(1-2): 70-2 (1999).
 58. Fiumara N, Exner J: Primary syphilis following a human bite. *Sex Transm Dis* 8(1): 21-2 (1981).
 59. Wolf J, Gomez R, McAninch J: Human bites to the penis. *J Urol* 147(5): 1265-7 (1992).
 60. Mireku-Boateng A, Nwokeji C: Sequelae of Parenteral Drug Abuse Involving the External Genitalia. *Urol Int* 73: 302-4 (2004).

LUVA CIRÚRGICA – MULTIFUNÇÕES

J. Goulão, C. Furtado
Serviço de Dermatologia, Hospital Garcia de Orta, Almada

RESUMO - A luva cirúrgica é rotineiramente usada em diversos actos médicos e muitas vezes esquecemo-nos do seu grande potencial. Neste artigo procuramos resumir várias utilizações desta grande ferramenta, para além da sua principal função para a qual foi concebida: garrote de dedo e braço, dreno, punho de Pantoff, esterilização do campo operatório, embalagem de lixo cirúrgico, bainha esterilizada para instrumentos cirúrgicos e ou de diagnóstico, saco de gelo e balão de entretenimento

PALAVRAS-CHAVE - Luva cirúrgica.

SURGICAL GLOVE – MULTIFUNCTIONS

ABSTRACT - The surgical glove is so routinely used for several medical treatments that we forgot the multiple potentials that it has. In this paper we will try to resume some other functions of surgical glove besides its major function which it was concept: arm and finger tourniquet, surgical drain, control of surgical lamp, sterile surgical field, surgical waste disposal, sterile sheath for surgical equipment, ice bag and entertainment.

KEY-WORDS - Surgical glove.

Correspondência:

Dr. João Goulão
Serviço de Dermatologia
Hospital Garcia de Orta
Av. Torrado da Silva
2801-951 Almada
Tel: 212942141
Fax: 212957004

"Pérolas" Cirúrgicas

ESTERILIZAÇÃO DO CAMPO OPERATÓRIO

Uma boa esterilização dos dedos dos pés e mãos não é tarefa fácil. A simples colocação de uma luva esterilizada nos dedos, após desinfecção, aumenta a assepsia do campo cirúrgico¹. No caso da mão, escolhe-se uma luva do tamanho acima à do doente e esta é calçada por um assistente como se o doente fizesse parte da equipe cirúrgica (Fig. 1).



Fig. 1

A ponta do dedo da luva correspondente ao dedo a ser tratado é cortada e enrola-se o restante até à raiz do dedo, conseguindo-se assim uma expressão venosa do dedo e criar um garrote (Figs. 2 e 3).

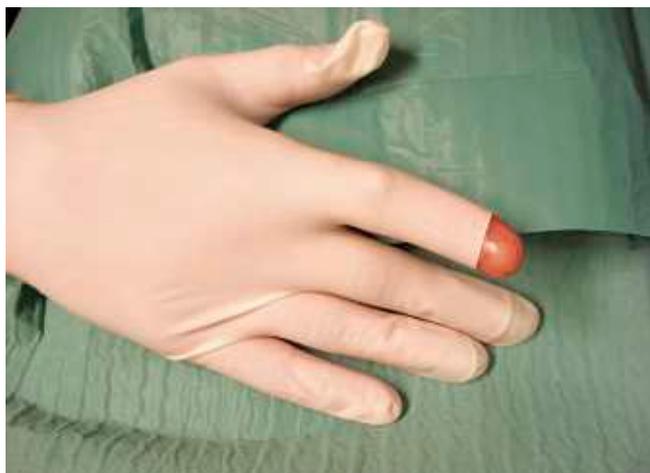


Fig. 2



Fig. 3

Para os dedos do pé, opta-se pela luva de maior tamanho. O cirurgião veste essa luva por cima da sua, segura no ante-pé do doente e everte a luva que tem vestida cobrindo essa área (Figs. 4 e 5).

BAINHA ESTERILIZADA PARA INSTRUMENTOS CIRÚRGICOS²

A electrocirurgia é frequentemente usada em vários procedimentos dermatológicos. Recorre-se frequentemente ao *Hyfrecator* (ConMed Corporation) ou ao *Helmet* para hemostase, curetagem e electrodissecção. Estes aparelhos são acompanhados por bainhas descartáveis para não contaminarmos o cabo, o grande problema é



Fig. 4

"Pérolas" Cirúrgicas



Fig. 5

que estas não são esterilizadas, contaminando assim o campo operatório. Aqui a luva esterilizada pode ser usada como bainha protectora para estes cabos. Outro instrumento cirúrgico em que a luva pode ser usada para o mesmo fim é a sonda de gama linfocintigrafia para pesquisa do gânglio sentinela (Fig. 6).



Fig. 6

PUNHO DE PANTOFF³

Durante uma cirurgia há necessidade de corrigir, várias vezes, a direcção da luz. E nem sempre temos a sorte de ter um punho de Pantoff esterilizado ou um assistente que esteja fora da cirurgia que direcione o feixe de luz. Pode-se assim recorrer a uma luva esterilizada que é um material pouco dispendioso e sempre disponível numa sala de tratamento cirúrgico (Figs. 7 e 8).



Fig. 7



Fig. 8

EMPACOTAÇÃO DO "LIXO CIRÚRGICO"⁴

No final de uma cirurgia, encontra-se frequentemente a mesa cirúrgica numa grande desorganização com compressas e outro material cirúrgico todo espalhado e que tem que ser colocado em lixo especial para incineração (Fig. 9).

Quanto maior o volume de lixo, mais dispendioso fica todo esse processo. Se no final da cirurgia aproveitarmos as luvas que temos vestidas para agarrar no máximo de material que se conseguir da mesa opera-

"Pérolas" Cirúrgicas



Fig. 9

tória, à excepção do material cortante, e depois invertermos as luvas englobando assim esse material, consegue-se reduzir o volume de lixo (Figs. 10 e 11).



Fig. 10



Fig. 11

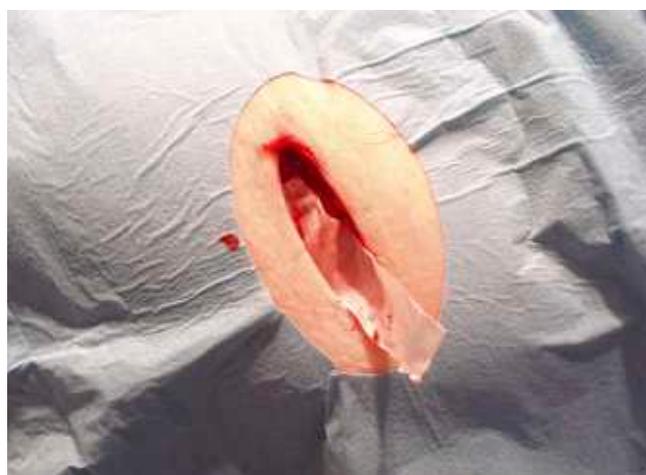


Fig. 12

Não está previsto um aumento de complicações associadas ao dreno com esta variabilidade da técnica, uma vez que a luva cirúrgica é feita do mesmo material de látex do dreno de *Penrose* de borracha convencional.

DRENO CIRÚRGICO⁵

Em muitas cirurgias, principalmente as que requerem grande dissecação de tecidos, há necessidade de deixar um dreno como prevenção de hematomas. O dreno de *Penrose* é frequentemente usado nestas situações. Nos casos em que este não esteja disponível, podemos recorrer a um dedo de uma luva cirúrgica esterilizada sem pó, cortando-o para obtermos o tamanho desejado (Fig. 12).

GARROTE DE DEDO

A extremidade dos dedos, quer das mãos quer dos pés, carece muitas vezes de tratamento cirúrgico dermatológico para excisão de lesões, mas sobretudo num contexto de patologia ungueal. A colocação de um dreno na raiz do dedo tem a grande vantagem de criar um campo cirúrgico livre de sangue, como também

"Pérolas" Cirúrgicas

aumenta a duração do efeito anestésico. Conforme a largura do dedo a tratar, recorre-se a um dos dedos da luva cirúrgica, corta-se a ponta e a raiz desse dedo (Fig. 13) e coloca-se na raiz do dedo a tratar (Fig. 14). No final da cirurgia, corta-se o garrote.



Fig. 13



Fig. 14

ENTRETENIMENTO

Em cirurgia dermatológica pediátrica para convencermos uma criança a ser tratada, temos muitas vezes que recorrer a diversos esquemas de entretenimento. A luva cirúrgica não esterilizada, pode ser insuflada e nela desenhar-se uma cara (Fig. 15), entretendo a criança enquanto é tratada.



Fig. 15

GARROTE

A Luva cirúrgica pode ser utilizada como garrote, na ausência de garrote específico (Fig. 16).



Fig. 16

"Pérolas" Cirúrgicas

LUVA CIRÚRGICA COMO SACO DE GELO

Em determinados tratamentos não muito invasivos pode-se recorrer à anestesia com gelo para alívio dos sintomas ou para diminuir o edema do pós-operatório imediato. A luva pode ser usada como saco de gelo esterilizado ou não conforme a situação desejada.

PAPEL DAS LUVAS ESTERILIZADAS COMO MESA OPERATÓRIA

Para pequenos procedimentos cirúrgicos dermatológicos em que só há necessidade de usar uma cureta e algumas compressas, não se justifica desperdiçar um campo operatório esterilizado. O papel esterilizado que envolve as luvas que vamos utilizar para esse procedimento pode ser aproveitado como base esterilizada para colocação do material (Fig. 17).



Fig. 17

BIBLIOGRAFIA

1. Salache SJ, Orengo IF, Siegle RJ: Creating a sterile field for nail unit surgery. *In* Salache SJ, Orengo IF, Siegle RJ (eds), *Dermatologic Surgery Tips and Techniques*, Philadelphia, Mosby-Elsevier, 2007, pp 154-155.
2. Salache SJ, Orengo IF, Siegle RJ: Electrosurgical unit safety. *In* Salache SJ, Orengo IF, Siegle RJ (eds), *Dermatologic Surgery Tips and Techniques*, Philadelphia, Mosby-Elsevier, 2007, pp 122-123.
3. Salache SJ, Orengo IF, Siegle RJ: Control of the Surgical lamp: in the best light. *In* Salache SJ, Orengo IF, Siegle RJ (eds), *Dermatologic Surgery Tips and Techniques*, Philadelphia, Mosby-Elsevier, 2007, pp 120-121.
4. Salache SJ, Orengo IF, Siegle RJ: Surgical waste disposal. *In* Salache SJ, Orengo IF, Siegle RJ (eds), *Dermatologic Surgery Tips and Techniques*, Philadelphia, Mosby-Elsevier, 2007, pp 112-113.
5. Peterson SR, Chilukuri S, Goldberg L et al: Surgical Pearl: use of a sterile glove finger as a surgical drain. *J Am Acad Dermatol* 49: 902-3 (2003).

DERMATOPATIA RESTRITIVA – RELATO DE UM CASO E BREVE REVISÃO DA LITERATURA

Paulo Morais¹, Sofia Magina^{1,5}, Maria do Céu Ribeiro², Manuela Rodrigues³, José Manuel Lopes^{4,5,6},
Huong Le Thi Thanh⁷, Manfred Wehnert⁷, Hercília Guimarães^{3,5}

Serviços de ¹Dermatologia e Venereologia, ²Pediatria, ³Neonatologia, e ⁴Anatomia Patológica,
Hospital de S. João, Porto; ⁵Faculdade de Medicina, Universidade do Porto, Porto;

⁶Instituto de Patologia Molecular e Imunologia da Universidade do Porto, Porto;

⁷Institute of Human Genetics, Ernst-Moritz-Arndt-University of Greifswald, Greifswald, Alemanha

RESUMO - Apresentamos o caso de uma recém-nascida (RN) prematura, filha de pais não-consanguíneos, que apresentava, ao nascimento, pele rígida, translúcida e aderente, fácies dismórfico e múltiplas contracturas articulares. A placenta era grande para a idade gestacional e o cordão umbilical curto. A gestação foi complicada por ameaça de parto pré-termo e ruptura prematura de membranas. As manifestações clínicas, suportadas pelos achados radiológicos e pelos exames histopatológico e ultraestrutural da pele permitiram estabelecer o diagnóstico de dermatopatia restritiva (DR). A RN faleceu ao 9º dia de vida. A análise genética molecular revelou uma mutação em homozigotia (c.1085-1086insT) no gene ZMPSTE24 da RN. Tanto os progenitores como a irmã foram identificados como heterozigotos assintomáticos (“portadores”).

A DR é uma laminopatia rara, fatal e geneticamente heterogénea com um padrão de hereditariedade predominantemente autossómico recessivo. O fenótipo pode ser causado por mutações no gene LMNA ou, na maioria das vezes, no gene ZMPSTE24. O desenvolvimento cutâneo anormal nesta genodermatose produz uma sequência de deformações por acinesia ou hipocinesia fetal, que conduz a efeitos profundos no crescimento e desenvolvimento intra-uterino e a morte neonatal precoce. Os achados clínicos e patológicos são únicos e permitem um diagnóstico específico na maioria dos casos. Apesar dos avanços recentes, os mecanismos patogénicos da doença não estão inteiramente esclarecidos. Uma vez que os nados-vivos morrem, invariavelmente, nos primeiros dias de vida, o reconhecimento precoce desta doença e o diagnóstico genético molecular são importantes para definir o prognóstico, e assim evitar medidas interventivas desnecessárias, e para o aconselhamento genético aos familiares.

PALAVRAS-CHAVE - Dermatopatia restritiva; Laminopatia; Autossómico recessivo; ZMPSTE24; LMNA.

RESTRICTIVE DERMOPATHY – CASE REPORT AND BRIEF REVIEW OF THE LITERATURE

ABSTRACT - *W* premature newborn female of non-consanguineous parents had a rigid, translucent and tightly adherent skin, dysmorphic facies and multiple joint contractures. An enlarged placenta and a short umbilical cord were evident. Pregnancy was complicated by preterm labor threat and premature rupture of membranes. The overall clinical, radiological, histological and ultrastructural features were typical of restrictive dermatopathy (RD). The infant expired 9 days after birth. Molecular genetic analysis revealed a common homozygous ZMPSTE24 mutation (c.1085-1086insT). Parents and her old sister are asymptomatic heterozygotes (“carriers”).

RD is a rare, fatal and genetically heterogeneous laminopathy with a predominant autosomal recessive heredity pattern. The phenotype can be caused by mutations in LMNA gene or, mostly, in ZMPSTE24 gene. The abnormal cutaneous development in this genodermatosis produces a fetal akinesia or hypokinesia deformation sequence, leading to profound effects on intrauterine growth and development, and early neonatal death. Clinical and pathologic findings are unique

Caso Clínico

and allow for a specific diagnosis in most cases. Even though the recent advances, pathogenetic mechanisms of the disease are not entirely clarified. Recognition of RD and molecular genetic diagnosis is important to define the prognosis of an affected child and for recommending genetic counselling to affected families. However, the outcome for a life born patient in the neonatal period is always fatal.

KEY-WORDS - Restrictive dermopathy; Laminopathy; Autosomal recessive; ZMPSTE24; LMNA.

Correspondência:

Dr. Paulo Morais

Serviço de Dermatologia e Venereologia

Hospital de S. João, E.P.E.

Alameda Professor Hernâni Monteiro

4200-319 Porto

Tel./Fax: 225512193

E-mail: paulomoraiscardoso@gmail.com

INTRODUÇÃO

A dermatopatia restritiva (DR, OMIM #275210) é uma genodermatose rara e fatal, com um padrão de hereditariedade geralmente autossômico recessivo. Em 2004 Navarro e cols.^{2,3}, identificaram o defeito genético causal, o que permitiu classificar a doença como uma laminopatia. Embora com o diagnóstico incorrecto de aplasia cutis congénita, a DR foi descrita pela primeira vez por Leschot et al.⁴, Carmi et al.⁵ e Toriello et al.⁶, em 1980, 1982 e 1983, respectivamente, mas apenas foi reconhecida como uma entidade diagnóstica em 1986, por Witt e cols.¹. Todavia, é provável que as descrições clínicas mais antigas desta doença se devam a Antoine⁷ (1929) e a Wepler⁸ (1938). Até à data, foram descritos cerca de 60 casos de DR a nível mundial.

CASO CLÍNICO

Descrevemos o caso de uma recém-nascida caucasiana, segunda filha de pais não-consanguíneos. A primeira filha do casal era aparentemente saudável e a mãe, de 31 anos de idade, sofria de porfíria cutânea tarda. Os restantes antecedentes familiares eram irrelevantes. A criança nasceu prematuramente às 33 semanas e 6 dias de gestação por parto vaginal espontâneo. A gravidez foi complicada por ameaça de parto pré-termo às 28 semanas e ruptura prematura de membranas (RPDM) às 29. As ecografias obstétricas foram descritas como normais, não se evidenciando

restrição do crescimento intra-uterino, polihidrâmnios ou alterações suspeitas de doença. A antropometria ao nascimento era normal (peso - 1770g; comprimento - 44cm; perímetro cefálico - 30,5cm). A placenta encontrava-se aumentada para a idade gestacional (685g) e o cordão umbilical era curto. O índice de Apgar foi de 3 e 5 ao 1º e 5º minuto, respectivamente. Após o nascimento, a RN iniciou dificuldade respiratória grave requerendo medidas de reanimação e intubação, as quais foram dificultadas pela anquilose da articulação temporomandibular. Foi então transferida para a Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais em ventilação mecânica. A constatação de dificuldades alimentares determinou a introdução de alimentação parentérica total.

Ao exame objectivo, a RN apresentava uma expressão facial fixa e um fâcies dismórfico com hipertelorismo, fissuras palpebrais estreitas, ausência de cílios, supercílios e cabelo na região frontoparietal, nariz pequeno e estreito, boca pequena e em posição aberta, palato em ogiva, retromicrognatia, pavilhões auriculares malformados e de implantação baixa, fontanelas alargadas e anquilose da articulação temporomandibular. A pele era rígida, tensa e fina, com circulação superficial visível, aréola e mamilos proeminentes, unhas longas e ausência de lanugo (Figs. 1a e 1b). Além disso, e com agravamento progressivo, observamos fissuras nas pregas cutâneas, erosões nos joelhos e cotovelos, e descamação no tronco. A redução da expansibilidade torácica e o aumento do diâmetro ântero-posterior do tórax eram evidentes, assim como o

Caso Clínico



Fig. 1 - Perfil global da recém-nascida descrita: (a) *Vista lateral*: alterações tegumentares características, dismorfismo facial e *artrogripose multiplex*; (b) *Vista frontal*: de notar a pele translúcida com proeminência da vasculatura superficial, fâcies típico, fissuras, exulcerações e descamação no abdômen e tórax.

edema dos pés e mãos. Acresce a presença de rigidez e contractura das articulações da anca, joelho, tornozelo, cotovelo e dedos, assim como de pés com convexidade plantar (deformidade em “rocker-bottom”).

O painel bioquímico revelou níveis diminuídos de fosfatase alcalina (64U/L; normal: 300-850U/L), redução dos níveis totais de proteínas, hipoalbuminemia (25,5g/L; normal: 38-51g/L) e aumento dos níveis séricos de ureia (0,63g/L; normal: 0,10-0,34g/L). A hemocultura foi negativa. O estudo radiológico demonstrou um subdesenvolvimento dos ossos inferiores da face, clavículas bipartidas com hipoplasia lateral, costelas finas e irregulares, tubulação dos ossos longos dos braços, mineralização deficiente do esqueleto e ligeira cifose da coluna dorsolombar (Fig. 2a). Realizou ecocardiograma e ecografia abdominal que foram normais. A ecografia cerebral transfontanelar mostrou edema cerebral difuso no 1º dia de vida, e hemorragia subependimária e hiperecogenicidade periventricular difusa marcada ao 8º dia de vida. A análise cromossômica revelou um cariótipo 46,XX.

O exame histopatológico da pele demonstrou hiperqueratose ligeira, achatamento da junção dermo-epidérmica com apagamento de cristas interpapilares, derme globalmente fina com bandas de fibras de colagéneo na derme reticular dispostas paralelamente à epiderme. As fibras elásticas encontravam-se praticamente ausentes e a camada de tecido adiposo subcutâneo estava ligeiramente aumentada (Figs. 2b e 2c). A microscopia electrónica confirmou a ausência de fibras elásticas e a presença de aglomerados densos de colagéneo e fibroblastos com abundante retículo endoplasmático e tonofilamentos anormalmente pequenos, na derme (Fig. 2d).

O exame histopatológico da placenta revelou um peso aumentado para a idade gestacional, com zonas de imaturidade, corioamnionite aguda, vasculite multifocal ligeira, vasculopatia obliterativa fetal não-trombótica e corangiose multifocal.

A doente iniciou fluidoterapia e antibioterapia (vancomicina, gentamicina e metronidazol). Faleceu ao 9º dia de vida na sequência de insuficiência respiratória.

A necrópsia não mostrou hipoplasia pulmonar ou alterações ao nível dos restantes órgãos internos. A cultura de fibroblastos da doente não revelou crescimento, tornando impossível o exame biológico celular. No entanto, a análise do gene ZMPSTE24, realizada de acordo com Navarro e cols.², permitiu a identificação de uma mutação em homozigotia no exão 9, caracterizada pela inserção de um par de bases (c.1085-1086insT) (Fig. 3). O estudo molecular das amostras de ADN dos progenitores e da irmã evidenciaram que a mutação foi herdada dos pais, ambos heterozigotos, e estava presente na irmã, também ela heterozigota. Os pais foram orientados para consulta de Genética Médica para aconselhamento genético e programação de futura gravidez.

DISCUSSÃO

De acordo com a prevalência global de consanguinidade parental e a existência de múltiplas crianças afectadas na mesma família, a DR é tipicamente considerada uma patologia de transmissão autossómica recessiva¹.

A patogénese exacta da doença não está completamente esclarecida, apesar de várias hipóteses etioló-

Caso Clínico

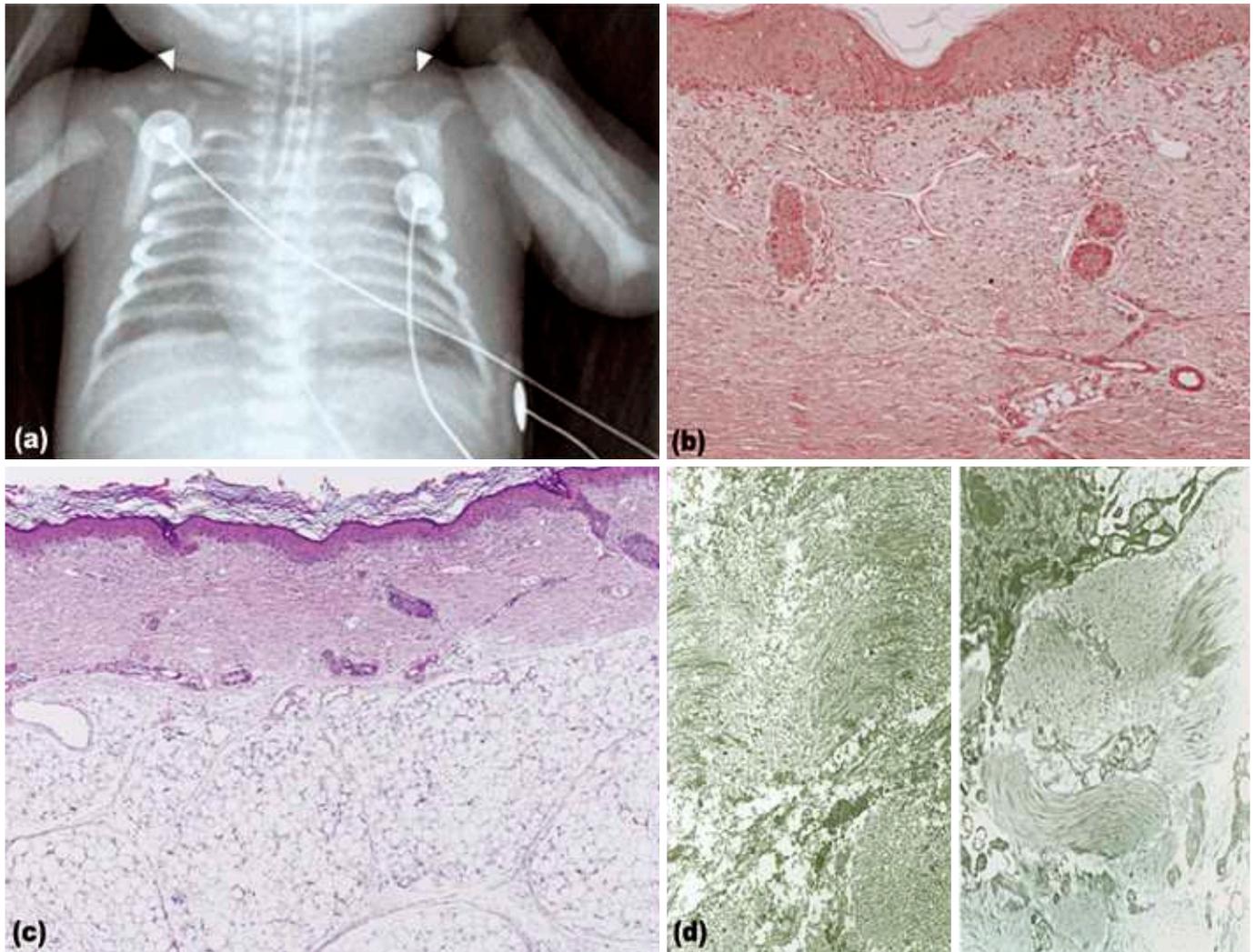


Fig. 2 - (a) Telerradiografia de tórax demonstrando clavículas bipartidas e com hipoplasia lateral (setas) e tubulação dos ossos longos dos braços; (b) exame histopatológico (HE, 40X) demonstrando achatamento da junção dermo-epidérmica, derme fina e feixes densos de colagénio alinhados paralelamente à epiderme; (c) coloração por orceína (40X) revelando ausência de fibras elásticas na derme reticular; notar a coloração positiva para elastina na parede de um pequeno vaso (canto inferior direito); (d) microscopia electrónica demonstrando ausência de fibras elásticas e presença de aglomerados densos de colagénio na derme.

gicas terem sido propostas. *Witt et al.*¹ detectaram uma diminuição das queratinas de alto peso molecular na pele e propuseram que a DR seria um defeito primário do metabolismo do colagénio, o que conduziria a uma perturbação básica da diferenciação da pele. *Holbrook e cols.*⁶ descreveram uma paragem da morfogénese da epiderme e alterações bioquímicas, ultraestruturais e imunohistoquímicas. *Paige e cols.*¹⁰ sugeriram que a DR seria um distúrbio primário dos fibroblastos, explicando a aparente paragem no crescimento e diferenciação da pele. *Dean et al.*¹¹ detectaram coesão celular incompleta

e expressão irregular de integrina nos fibroblastos da pele, suportando a hipótese de que esta entidade seria um distúrbio da diferenciação cutânea. *Herrmann et al.*¹² sugeriram que o gene que codifica a proteína transportadora dos ácidos gordos-4 (FATP4 ou SLC27A4 [solute carrier family 27 (fatty acid transporter), member 4]) é um gene candidato para a DR devido à identificação de uma mutação fenotipicamente idêntica, denominada "wrinkle-free" (wrf), no rato. Recentemente, *Navarro et al.*² colocaram a hipótese de que esta doença seria digénica, associada a mutações no gene LMNA (Lamin

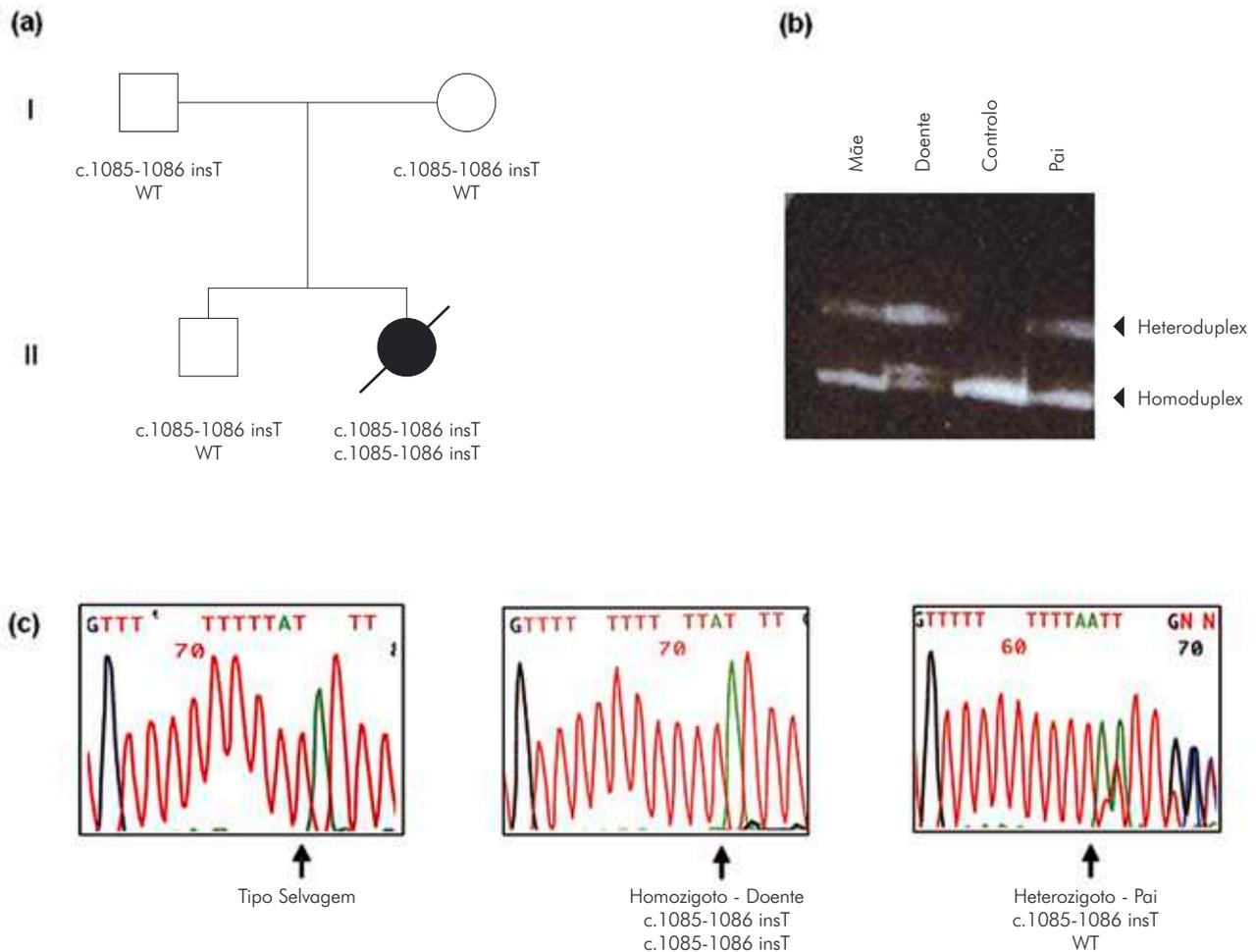


Fig. 3 - Análise genética molecular da família da doente: (a) segregação da mutação c.1085-1086insT no gene ZMPSTE24. WT, wild type (tipo selvagem); (b) análise heteroduplex.; (c) análise sequencial do exão 9 do gene ZMPSTE24.

A/C, locus 1q21.2-q21.3), resultando numa pré-lamina A truncada, uma proteína precursora da lamina A constituinte da lâmina nuclear; e no gene ZMPSTE24 (ou FACE-1, locus 1p34), que codifica uma metaloproteínase do zinco necessária para o correcto processamento e maturação da lamina A. A ausência de ZMPSTE24 suprime a produção de lamina A madura e conduz à acumulação de farnesil-pré-lamina A, que se acumula no bordo nuclear e produz deformação nuclear¹³ (Fig. 4). De acordo com Fong et al.¹⁴, a farnesil-pré-lamina A é intrinsecamente tóxica para as células e a sua acumulação é responsável pelos fenótipos associados ao défice de ZMPSTE24. Navarro e cols. concluíram que uma via patogénica comum, envolvendo os defeitos da lâmina e matriz nuclear, está implicada nesta doença.

Atestaram a sua associação ao grupo das laminopatias e sugeriram um padrão de hereditariedade não só autossómico recessivo mas também autossómico dominante^{2,3}. Contrariamente aos resultados de Navarro, Moulson e cols.¹⁵ demonstraram que esta patologia é simplesmente autossómica recessiva e que, mais do que ter um padrão de hereditariedade digénico, provavelmente existiriam mutações no gene ZMPSTE24 difíceis de detectar pelos métodos convencionais de PCR.

Actualmente considera-se que a DR é causada por mutações dominantes no gene LMNA (laminopatia primária) ou mutações recessivas do gene ZMPSTE24 (laminopatia secundária), embora a grande maioria dos casos represente mutações homozigóticas ou heterozigóticas compostas do gene ZMPSTE24³. Na nossa

Caso Clínico

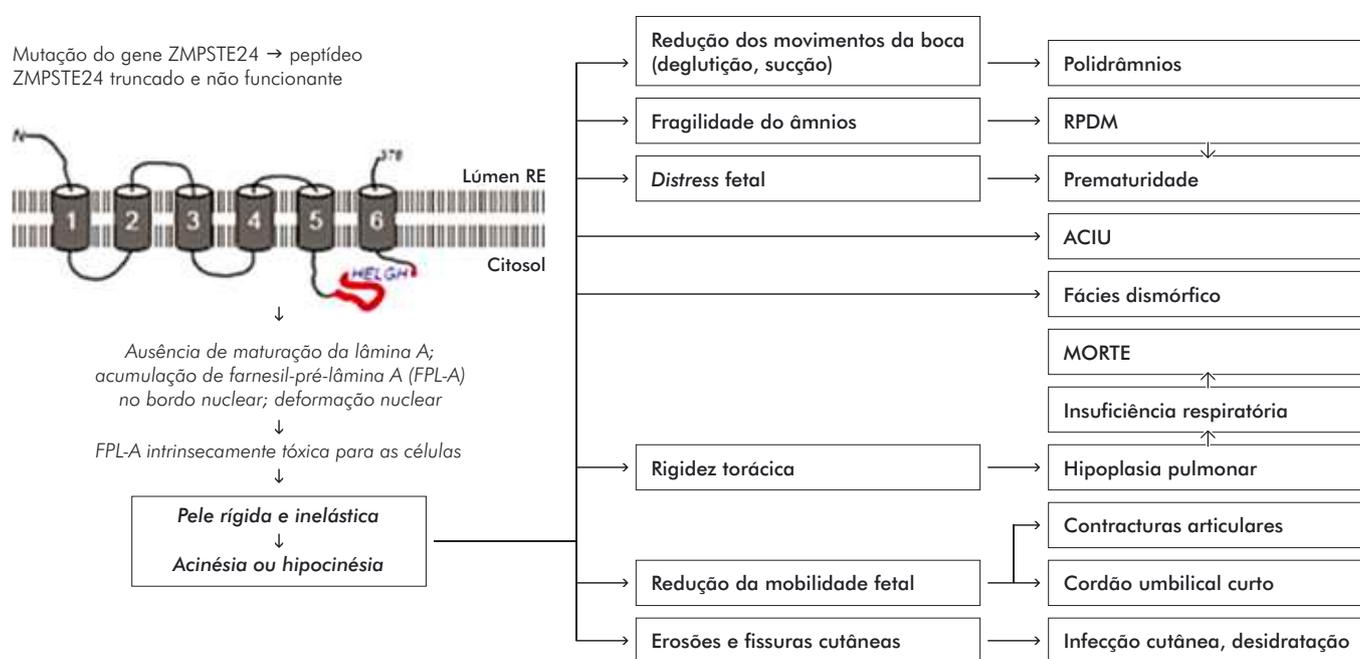


Fig. 4 - Dermatopatia restritiva: representação esquemática simplificada dos mecanismos patogênicos; RPDM, ruptura prematura de membranas; ACIU, atraso de crescimento intra-uterino.

doente foi identificada uma mutação em homozigotia no gene ZMPSTE24 (c.1085-1086insT). Esta produz um peptídeo truncado, L362fsX18, que condiciona a perda da função da proteína ZMPSTE24 no indivíduo homozigótico. As mutações nos genes LMNA e ZMPSTE24 têm sido associadas a várias outras patologias (Quadro I).

A pele não complacente, característica desta doença, geralmente causa uma sequência de deformidades devidas à acinesia ou hipocinesia fetal, conduzindo a

efeitos profundos no crescimento e desenvolvimento intra-uterino^{16,17}, (Fig. 4). Esta sequência de deformidades está descrita na literatura apenas após o 6º mês de gestação^{1,18,19}. O nascimento de uma criança afectada ocorre, invariavelmente, antes das 35 semanas de gestação devido a RPDM e geralmente é precedida por polihi-drâmnios, diminuição dos movimentos fetais, aumento do volume da placenta e encurtamento do cordão umbilical²⁰.

Quadro I

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DAS ENTIDADES ASSOCIADAS A MUTAÇÕES NOS GENES LMNA E ZMPSTE24

LMNA		ZMPSTE24
● dermatopatia restritiva	● distrofia muscular das cinturas tipo 1B	● dermatopatia restritiva
● síndrome de progeria Hutchinson-Gilford	● cardiomiopatia dilatada familiar com defeitos da condução	● displasia mandibuloacral com lipodistrofia tipo B
● doença de Charcot-Marie-Tooth tipo 2B1	● síndrome de Werner	● síndrome de progeria Hutchinson-Gilford
● distrofia muscular de Emery-Dreifuss	● síndrome de progeria cardiocutânea	
● lipodistrofia parcial familiar (variante de Dunnigan)	● lipoatrofia com diabetes, esteatose hepática, cardiomiopatia hipertrófica e pápulas leucomelanodérmicas	
● displasia mandibuloacral com lipodistrofia tipo A		

Os aspectos clínicos e patológicos são característicos e permitem um diagnóstico específico na maioria dos casos. O Quadro II resume os principais achados clínicos, radiológicos, histológicos e ultraestruturais descritos nestes doentes^{19,21-27}. A pele rígida e brilhante é típica, tendo sido descrita em todos os casos^{19,21-27}. Devido à sua rigidez, sofre lacerações frequentes em resposta ao stress do parto, manobras de reanimação ou movimentos neonatais. Os

defeitos cutâneos facilitam a infecção e a desidratação por perda de líquidos. A nossa doente apresentou níveis elevados de ureia associada a níveis relativamente normais de creatinina, reflectindo o aumento da perda transepidermica de água devido a uma barreira epidérmica ineficaz. Além disso, a perda transcutânea de proteínas e electrólitos conduz a hipoalbuminemia e desequilíbrio electrolítico, respectivamente.

Quadro II

CARACTERÍSTICAS FENOTÍPICAS E ALTERAÇÕES RADIOLÓGICAS, HISTOPATOLÓGICAS E ULTRAESTRUTURAIS NA DERMATOPATIA RESTRITIVA

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	CARACTERÍSTICAS RADIOLÓGICAS
<ul style="list-style-type: none"> ● Alterações cutâneas: <ul style="list-style-type: none"> - pele tensa, aderente, translúcida e brilhante - proeminência da vasculatura superficial - erosões dos locais de flexão ou pressão - aréolas e mamilos proeminentes - variabilidade do comprimento ungueal - escassez/ausência de lanugo ● Fácies dismórfico: <ul style="list-style-type: none"> - face fixa e inexpressiva (em “boneca de porcelana asiática”) - boca pequena e redonda (em “O”) - retromicrognatia - nariz pequeno e pinçado - hipertelorismo - blefarofimose - ectrópio - escassez/ausência de cílios, supercílios - pavilhões auriculares displásicos e de implantação baixa ● Alterações osteoarticulares: <ul style="list-style-type: none"> - contracturas articulares múltiplas (<i>artrogripose multiplex</i>) - anquilose da articulação temporomandibular - pés em <i>rocker-bottom</i> - fontanelas alargadas - aumento do diâmetro antero-posterior do tórax ● Outras alterações (raras): <ul style="list-style-type: none"> - Microcefalia - Dentição precoce - Fenda palatina submucosa - Quemose - <i>Pterygium colli</i> - Atrésia das coanas - Cifoesciose dorsal - Camptodactilia - Hipospádias - Duplicação ureteral - Hipoplasia suprarrenal - Persistência do canal arterial - Comunicação interauricular - Dilatação da aorta ascendente - Dextrocardia - Transposição dos grandes vasos - Microcólón 	<ul style="list-style-type: none"> ● Redução da mineralização óssea ● Alargamento das fontanelas ● Mandíbulas hipo- ou displásicas ● Clavículas displásicas e finas ● Tubulação excessiva e defeitos da modelação dos ossos longos ● Hipoplasia pulmonar ● Alterações escapulares ● Costelas delgadas e irregulares, em forma de laço
	CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS
	<ul style="list-style-type: none"> ● Hiperqueratose paraqueratótica circunscrita e ortoqueratótica ligeira ● Achatamento da junção dermo-epidérmica com apagamento das cristas interpapilares ● Derme fina com hipoplasia das estruturas apendiculares ● Feixes densos de colagénio alinhados paralelamente à epiderme, assemelhando-se a uma cicatriz ou tendão ● Fibras elásticas quase ausentes ● Gordura subcutânea ligeiramente aumentada
	CARACTERÍSTICAS ULTRAESTRUTURAIS
	<ul style="list-style-type: none"> ● Grânulos de queratohialina aumentados, pouco distintos e irregulares ● Tonofilamentos e desmossomas reduzidos ● Fibrilhas de colagénio de pequeno calibre ● Degeneração dos fibroblastos ● Fibras elásticas escassas ou ausentes

Caso Clínico

As alterações radiológicas representam sinais inespecíficos da imobilidade fetal²¹, no entanto, um exame radiológico normal não exclui o diagnóstico²³.

O diagnóstico diferencial da DR inclui algumas síndromes congénitas fatais caracterizadas por atraso de crescimento, artrogripose, alterações faciais e/ou sobrevida curta (Quadro III). No entanto, a ausência de sinais neurológicos, as disparidades quer na apresentação clínica, quer no curso da doença, e as alterações histopatológicas e ultraestruturais distintas ajudam a distinguir a DR destas condições^{19,20,23,24}.

nas células do líquido amniótico ou na biópsia das vilosidades coriônicas^{3,30}.

A doença pulmonar extraparenquimatosa restritiva, caracterizada por disfunção inspiratória devida à rigidez torácica, é característica, conduzindo à morte por insuficiência respiratória^{21,24}. A maioria dos doentes afectados apresenta morte *in utero* devido a hipoplasia pulmonar. Alguns morrem no período neonatal imediato durante a primeira semana de vida. A maior sobrevida registada foi de 120 dias. A nossa doente sobreviveu 9 dias, embora sem evidência de hipoplasia pulmonar.

Quadro III

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS DA DERMATOPATIA RESTRITIVA

• Síndrome de Pena-Shokeir	• Hialinose sistémica
• Síndrome de Neu-Laxova	• Síndrome de Winchester
• Síndrome cérebro-oculo-facio-esquelético	• Aplasia cutis congénita
• Ictiose congénita grave (feto <i>harlequin</i>)	• <i>Esclerema neonatorum</i>
• Síndrome do pterígio múltiplo fatal	• Síndrome da pele dura do Paraná

Com base no padrão de hereditariedade autossómico recessivo, o risco de recorrência em gestações subsequentes é de 25%¹. Consequentemente, o reconhecimento pré-natal adequado desta doença pode fornecer informação útil para as famílias em risco. As biópsias cutâneas fetais às 20 semanas de gestação não são fidedignas e podem conduzir a falsos negativos^{21,28}. A amniocentese com observação das células fetais é inconclusiva²⁰. Mulder *et al.*¹⁶ utilizaram a ecografia seriada, em intervalos de 1 a 4 semanas no segundo trimestre de gestação e descreveram algumas características pré-natais, tais como períodos prolongados de quiescência fetal e baixa variabilidade cardíaca, movimentos corporais anormais e de curta duração e bradicardia, e atraso do desenvolvimento fetal. Contudo, a determinação quantitativa dos movimentos fetais provou ser um marcador de baixa qualidade para o diagnóstico pré-natal desta patologia e pode ser demasiado inespecífico para o diagnóstico precoce que permita a realização de um aborto terapêutico^{16,21}. Happle e cols.²⁸ demonstraram que a diminuição da mobilidade fetal e a ausência de movimentos respiratórios e de deglutição apenas se observa no final da gestação. Uma boca continuamente aberta é a alteração mais proeminente na avaliação ecográfica e pode ser um marcador de DR²⁹. Actualmente, esta entidade pode ser diagnosticada no período pré-natal por detecção das mutações nos genes LMNA e ZMPSTE24,

Estudos recentes mostraram que a frequência de fanesil-pré-lamina A e a subsequente deformação nuclear, podem ser reduzidas pelo tratamento das células com um inibidor da fanesiltransferase (IFT). Para além disso, a administração de IFT a modelos de ratinho com síndrome de progeria Hutchinson-Gilford (SPHG) melhora os fenótipos de progeria³². Estes estudos encorajaram a determinação da eficácia desta terapia em crianças com SPHG³². Contudo, os IFT não podem ser utilizados na DR devido à sua letalidade neonatal.

Os achados clínicos da DR são extremamente distintivos e inconfundíveis. O diagnóstico pode ser efectuado facilmente e de imediato por qualquer pessoa que já tenha observado um doente afectado. Assim sendo, obstetras, neonatologistas e dermatologistas devem estar familiarizados com esta entidade para um reconhecimento rápido e exacto. Na verdade, o reconhecimento precoce desta doença e o diagnóstico genético molecular são fulcrais para definir o prognóstico, e assim evitar medidas interventivas desnecessárias, e para o aconselhamento genético aos familiares.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem à Prof.^ª F. Carvalho, Serviço de Genética, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto (Porto, Portugal) pela extracção do ADN para

estudo genético, e ao Dr. R. Moutinho, Serviço de Radiologia do Hospital Central de Faro (Faro, Portugal) pela interpretação dos exames radiológicos.

REFERÊNCIAS

1. Witt DR, Hayden M, Holbrook KA, Dale BA, Baldwin VJ, Taylor GP: Restrictive dermopathy: a newly recognized autosomal recessive skin dysplasia. *Am J Med Genet* 24: 631-48 (1986).
2. Navarro CL, De Sandre-Giovannoli A, Bernard R, Boccaccio I, et al: Lamin A and ZMPSTE24 (FACE-1) defects cause nuclear disorganization and identify restrictive dermopathy as a lethal neonatal laminopathy. *Hum Mol Genet* 13: 2493-503 (2004).
3. Navarro CL, Cadinanos J, De Sandre-Giovannoli A, et al: Loss of ZMPSTE24 (FACE-1) causes autosomal recessive restrictive dermopathy and accumulation of lamin A precursors. *Hum Mol Genet* 14: 1503-13 (2005).
4. Leschot NJ, Treffers PE, Becker-Bloemkolk MJ, van Zanten S, de Groot WP, Verjaal M: Severe congenital skin defects in a newborn. Case report and relevance of several obstetrical parameters. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 10(6): 381-8 (1980).
5. Carmi R, Sofer S, Karplus M, et al: Aplasia cutis congenita in two sibs discordant for pyloric atresia. *Am J Med Genet* 11: 319-28 (1982).
6. Toriello HV, Higgins JV, Waterman DF: Autosomal recessive aplasia cutis congenita: a report of two affected sibs. *Am J Med Genet* 15: 153-6 (1983).
7. Antoine T: Ein Fall von allgemeiner, angeborener Hautatrophie. *Monatschr Geburtsh Gynäkol* 81: 276-83 (1929).
8. Wepler W: Zur Frage allgemeiner Hypoplasie der Haut. *Beitr Path Anat* 101: 457-69 (1938).
9. Holbrook KA, Dale BA, Witt DR, Hayden MR, Toriello HV: Arrested epidermal morphogenesis in three newborn infants with a fatal genetic disorder (restrictive dermopathy). *J Invest Dermatol* 88(3): 330-9 (1987).
10. Paige DG, Lake BD, Ramani P, Harper JI: Restrictive dermopathy: a disorder of fibroblasts. *Br J Dermatol* 127: 630-4 (1992).
11. Dean JCS, Gray ES, Stewart KN, et al: Restrictive dermopathy: a disorder of skin differentiation with abnormal integrin expression *Clin Genet* 44: 287-91 (1993).
12. Herrmann T, van der Hoeven F, Grone HJ, et al: Mice with targeted disruption of the fatty acid transport protein 4 (Fatp 4, Slc27a4) gene show features of lethal restrictive dermopathy. *J Cell Biol* 161(6): 1105-15 (2003).
13. Fong LG, Ng JK, Lammerding J, et al: Prelamin A and lamin A appear to be dispensable in the nuclear lamina. *J Clin Invest* 116(3): 743-52 (2006).
14. Fong LG, Ng JK, Meta M, et al: Heterozygosity for Lamina deficiency eliminates the progeria-like phenotypes in Zmpste24-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 101(52): 18111-6 (2004).
15. Moulson CL, Gloriosa G, van der Wal AC, Sillevits Smitt JH, van Hagen JM, Miner JH: Homocygous and compound heterozygous mutations in ZMPSTE24 cause the laminopathy restrictive dermopathy. *J Invest Dermatol* 125(5): 913-9 (2005).
16. Hammond E, Donnfeld AE: Fetal akinesia: *Obstet Gynecol Surv* 50: 240-9 (1995).
17. Moessinger AC: Fetal akinesia deformation sequence: an animal model. *Pediatrics* 72: 857-63 (1993).
18. Mulder E, Beemer FA, Stoutenbeek P: Restrictive dermopathy and fetal behavior. *Prenat Diagn* 21: 581-5 (2001).
19. Welsh KM, Smoller BR, Kolbrook KA, Johnston K: Restrictive dermopathy: report of two affected siblings and a review of literature. *Arch Dermatol* 128: 228-31 (1992).
20. Nijsten TEC, De Moor A, Colpaert CG, Robert K, Mathieu LM, Lambert J: Restrictive Dermopathy: A case report and a critical review of all hypotheses of its origin. *Pediatr Dermatol* 19(1): 67-72 (2002).
21. Mau U, Kendziorra H, Kaiser P, Enders H: Restrictive Dermopathy: Report and Review. *Am J Med Genet* 71: 179-85 (1997).
22. Smitt JH, van Asperen CJ, Niessen CM, et al: Restrictive dermopathy. Report of 12 cases. *Arch Dermatol* 134: 577-9 (1998).
23. Verloes A, Mulliez N, Gonzales M, et al: Restrictive dermopathy, a lethal form of arthrogryposis multiplex with skin and bone dysplasias: three new cases and review of literature. *Am J Med Genet* 43: 539-47 (1992).
24. Kulkarni ML, Shetty KS, Chandrasekar VK, Preethi MK: Restrictive dermatopathy: a lethal congenital dermatosis and review of literature. *Am J Med Genet* 140(3): 294-7 (2006).
25. Mahadevan B, Karthikeyan K, Vishnu Bhat B, Thappa DM: Restrictive Dermopathy – A case report. *Indian Pediatrics* 39: 1149-52 (2002).
26. Armbrust S, Hoffmann R, Jochum F, Neumann LM, Fusch C: Restrictive dermopathy associated with transposition of the great arteries and microcolon. *Arch Dermatol* 141: 611-3 (2005).

Caso Clínico

27. Toriello HV: Restrictive dermopathy and report of another case. *Am J Med Genet* 24: 625-9 (1986).
28. Happle R, Stekhoven JH, Hamel BC, et al: False-negative prenatal diagnosis of restrictive dermopathy in two brothers. *Arch Dermatol* 128: 232-5 (1992).
29. Van der Stege JG, van Straaten HLM, van der Wal AC, van Eyck J: Restrictive dermopathy and associated prenatal ultrasound findings: case report. *Ultrasound Obstet Gynecol* 10: 140-1 (1997).
30. Wehnert M, Nguyen TD, Bethmann C, Hausser I, Albrecht B: Mutational analysis of LMNA and ZMPSTE24 in restrictive laminopathy. *Eur J Hum Genet* 14 (Suppl. 1): 232 (2006).
31. Van Hoestenbergh M, Legius E, Vandevoorde W, et al: Restrictive dermopathy with distinct morphological abnormalities. *Am J Med* 36: 297-300 (1990).
32. Young SG, Meta M, Yang SH, Fong LG: Prelamin A farnesylation and progeroid syndromes. *J Biol Chem* 281(52): 39741-5 (2006).

ERUPÇÃO PURPÚRICA EXUBERANTE NUMA LACTENTE

Ricardo Coelho¹, P. Viegas¹, E. Vale², J. Sousa², Clarisse Rebelo¹

¹Serviço de Dermatologia, Hospital Distrital de Faro; ²Centro de Dermatologia Médico-Cirúrgica de Lisboa

RESUMO - Os autores descrevem o caso clínico de uma lactente com cinco meses de idade observada por febre e lesões eritematosas com dois dias de evolução, de distribuição grosseiramente simétrica na face e extremidades, acompanhadas de edema das mãos e pés. Apesar do aspecto exuberante das lesões cutâneas, a criança tinha um excelente estado geral. A hipótese de diagnóstico colocada foi Edema Agudo Hemorrágico da Infância. A biópsia cutânea mostrou vasculite leucocitoclástica e a imunofluorescência directa evidenciou a presença de depósitos de C3 nos vasos e de IgM nos vasos e membrana basal. A criança melhorou apenas com terapêutica de suporte tendo tido alta ao 6º dia de internamento.

O Edema Agudo Hemorrágico da Infância é uma vasculite leucocitoclástica rara com um quadro clínico típico e recuperação espontânea sem tratamento. Alguns autores consideram esta entidade como uma variante benigna da púrpura de Henoch-Schönlein.

PALAVRAS-CHAVE - Edema agudo hemorrágico da infância; Púrpura de Henoch-Schönlein; Vasculite leucocitoclástica.

INFANTIL ACUTE HEMORRHAGIC EDEMA

ABSTRACT - We report a 5-month-old female patient with a 2-day history of fever and symmetric erythematous lesions on face and extremities, with hands and feet edema. Despite the dramatic look of the skin findings, the child was otherwise fit and non-toxic. A diagnosis of acute hemorrhagic edema of infancy was proposed. The skin biopsy showed leukocytoclastic vasculitis and on direct immunofluorescence, C3 depositions were shown on the blood vessels and IgM on the blood vessels and basal membrane. The infant recovered with support medication only and was discharged 6 days after admission.

Infantile acute hemorrhagic edema is a rare cutaneous leukocytoclastic vasculitis with a typical clinical picture and spontaneous recovery without treatment. Some authors defend that it is a benign form of Henoch-Schönlein purpura.

KEY-WORDS - Infantile acute hemorrhagic edema; Henoch-Schönlein purpura; Leukocytoclastic vasculitis.

Correspondência:

Dr. Ricardo Coelho

Rua dos Remédios à Lapa, 9

1200-782 Lisboa

E-mail: ricardolaocoelho@yahoo.com

Caso Clínico

INTRODUÇÃO

O Edema Agudo Hemorrágico da Infância (EAHI) é uma síndrome vasculítica rara mas provavelmente sub-diagnosticada com aspecto clínico característico e que afecta tipicamente crianças entre os 4 e 24 meses. Descrita inicialmente por Snow¹ em 1913, foi caracterizada na literatura europeia por Finkelstein em 1938. Desde então é também conhecida pelos epónimos de Doença de Finkelstein², Síndrome de Seidlmayer ou *purpura en cocarde avec oedema*.

CASO CLÍNICO

Uma lactente do sexo feminino de 5 meses de idade foi admitida na urgência pediátrica do Hospital de Faro com quadro de febre – cerca de 39°C de temperatura timpânica – e erupção cutânea eritematosa com dois dias de evolução. As lesões cutâneas iniciaram-se como manchas em redor da boca e pavilhões auriculares, progredindo rapidamente para toda a face e membros. Os pais da criança relatavam um episódio de otite média aguda medicada com Cefaclor® uma semana antes da admissão hospitalar. Observámos uma lactente bem disposta, com dermatose bilateral e grosseiramente simétrica localizada à face e porção distal dos membros, poupando o tronco, constituída por placas eritemato-purpúricas, polimorfas, confluentes, com 1 a 2 cm de diâmetro, algumas em alvo, bem delimitadas e aparentemente não pruriginosas (Figs. 1 e 2). A dermatose era acompanhada por edema das extremidades e face (Fig. 3). O restante exame físico era normal.



Fig. 1 - Manchas eritemato-violáceas dispersas de forma simétrica na face e membros superiores. O tronco estava poupado.



Fig. 2 - Lesões eritematosas bem delimitadas, confluentes na face. As regiões peri-bucal e frontal estavam poupadas.



Fig. 3 - Placa eritematosa numa extremidade, com edema dos dedos das mãos.

Apesar do aspecto exuberante das lesões a lactente conservava um excelente estado geral e as análises do sangue (hemograma, proteína C reactiva, função renal e hepática) e sedimento urinário entretanto efectuadas não revelavam alterações. Atendendo à idade, aspecto das lesões cutâneas e estado geral foi colocada como hipótese de diagnóstico mais provável Edema Agudo Hemorrágico da Infância (EAHI). Foram efectuadas duas biópsias cutâneas para exame histopatológico e imunofluorescência. O exame histopatológico (Fig. 3) mostrou um infiltrado perivascular de neutrófilos, poeira nuclear, linfócitos e eosinófilos na derme média e superficial bem como edema endotelial e extravasão de glóbulos ver-

melhos, aspectos compatíveis com vasculite leucocitoclásica. O estudo de imunofluorescência documentou a presença de depósitos discretos de IgM na membrana basal e vasos dérmicos e de C3 nos vasos dérmicos.

A criança foi internada e medicada com hidroxizina, tendo-se assistido a melhoria clínica progressiva com regressão significativa das lesões ao 6º dia de internamento (Fig. 4). Na consulta de seguimento efectuada um mês após a alta hospitalar, constatou-se resolução completa das lesões sem recorrência do quadro clínico.

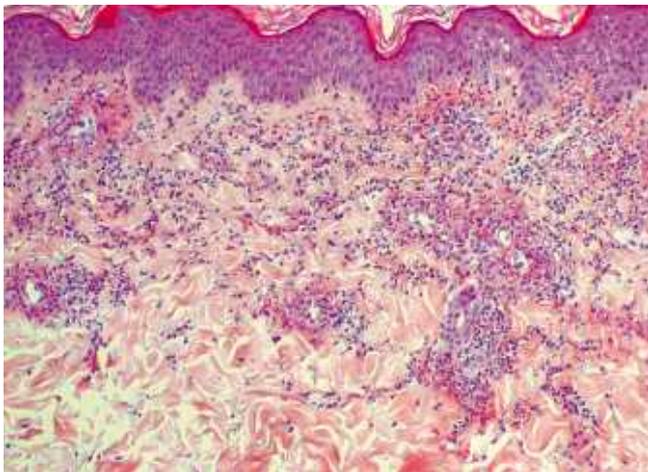


Fig. 4 - Aspectos de vasculite leucocitoclásica.

DISCUSSÃO

O EAHI é uma síndrome vasculítica rara com aspecto clínico característico, que afecta tipicamente crianças entre os 4 e 24 meses. Em 3/4 dos casos, observa-se um período de pródromos constituído por uma infecção viral ou bacteriana, mais frequentemente das vias aéreas superiores. Admite-se também que esta entidade seja secundária à administração de medicamentos ou vacinas²⁻⁶. No caso que se descreve, a criança foi medicada para uma otite média aguda com Cefaclor®. A etiologia desta entidade é ainda desconhecida, mas tendo em conta a sua frequência aumentada no Inverno e a associação com infecções das vias aéreas superiores, sugere-se que mecanismos mediados por complexos imunes estimulados por agentes infecciosos possam estar implicados.

Clinicamente, a doença caracteriza-se pela presença de pápulas e placas eritematopurpúricas, simetricamente distribuídas, com 1-5 cm de diâmetro, acompanhadas de edema das extremidades. A face, pavilhões auriculares, pálpebras, genitais e extremidades são as áreas mais

afectadas. O envolvimento das mucosas é em geral raro. Caracteristicamente o estado geral da criança é bom, sendo o envolvimento das articulações e órgãos internos excepcional⁷⁻⁹. Os exames laboratoriais podem documentar leucocitose, aumento da velocidade de sedimentação, trombocitose ou eosinofilia, sendo que o diagnóstico é essencialmente clínico e o laboratório tem um contributo modesto para o diagnóstico. Os achados histopatológicos podem ser compatíveis com vasculite leucocitoclásica típica (com ou sem necrose fibrinóide) ou pode estar presente apenas infiltrado linfocitocitário perivascular. A imunofluorescência directa demonstra frequentemente depósito de C1q, C3 e fibrinogénio¹⁰. A prevalência do depósito de imunoglobulinas é variável: IgA em 30%, IgG em 20%, IgM em 80% e IgE em 30%. No caso clínico descrito, os achados histológicos foram compatíveis com vasculite leucocitoclásica e a imunofluorescência revelou depósitos discretos de IgM na membrana basal e vasos dérmicos e de C3 nos vasos dérmicos.

Esta entidade faz diagnóstico diferencial clinicamente com o Eritema Multiforme, Síndrome de Sweet ou púrpura de Henoch-Schönlein (PHS). As duas primeiras entidades têm aspectos histológicos distintos (infiltrado denso neutrofílico sem vasculite no caso do Síndrome de Sweet e uma dermite de interface no caso do eritema multiforme). Já a PHS tem características histopatológicas semelhantes ao EAHI. A idade mais precoce, o não envolvimento de órgãos internos e a ausência de depósito de IgA nas paredes vasculares permite diferenciar o EAHI da PHS. Há no entanto autores^{10,11} que consideram a PHS e o EAHI como a mesma entidade nosológica em resposta a factores precipitantes comuns e em que as diferenças clínicas e imunopatológicas se justificam pela imaturidade fisiológica do sistema IgA durante os primeiros meses de vida. É conhecido que a capacidade das células B se diferenciarem em plasmócitos produtores de IgA é muito baixa antes dos 5 anos de idade¹¹, havendo por isso uma deficiência do sistema IgA durante os primeiros anos de vida, o que justifica a ausência de depósitos de IgA perivascularres no EAHI.

A evolução nesta entidade é invariavelmente favorável e a resolução completa das lesões ocorre em uma a três semanas. Nenhum tratamento é necessário, recomendando-se apenas vigilância da evolução das lesões e do estado geral do doente. A corticoterapia sistémica e os anti-histamínicos, não mostraram qualquer eficácia.⁷ Pretendeu-se com este caso clínico, salientar a apresentação clínica típica desta entidade e a evolução favorável que a caracteriza, sendo importante conhecer esta entidade, já que não se justifica efectuar

Caso Clínico

qualquer tipo de terapêutica. A sua prevalência poderá não ser tão rara como os dados da literatura fazem supor uma vez que poderá estar sub-diagnosticada por passar facilmente despercebida nas formas de apresentação menos exuberantes.

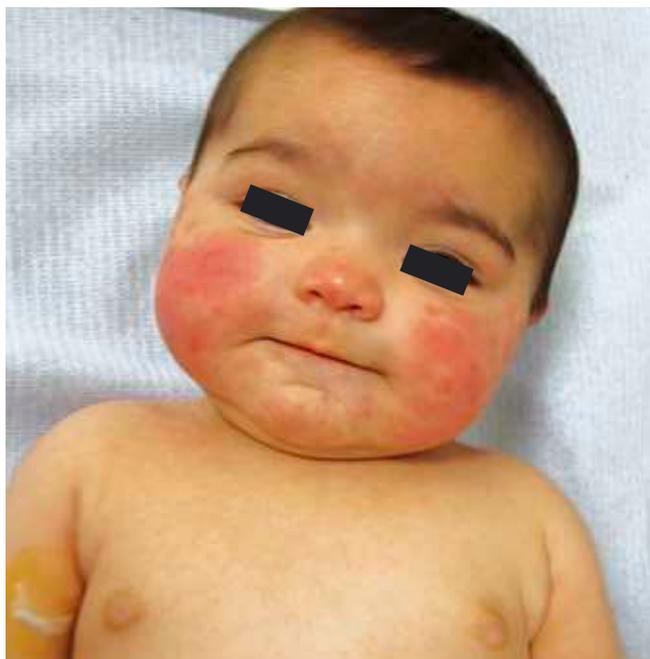


Fig. 5 - Regressão marcada das lesões cutâneas 6 dias após o internamento.

BIBLIOGRAFIA

1. Snow IM: Púrpura, urticária and angioneurotic edema of the hands and feet in a nursing baby. *JAMA* 61: 18-9 (1913).
2. Postma C, Deelman H: Ean geval van acuut haemorrhagisch oedeem (Finkelstein). *Ned T Geneesk* 98: 2592-5 (1954).
3. Saray Y, Seckin D, Sarifakioglu et al.: Acute infantile haemorrhagic oedema: measles vaccination as possible triggering factor. *Acta Derm Venereol* 82: 47-8 (2002).
4. Kuroda K, Yabunami H, Hisanga Y: Acute haemorrhagic oedema of infancy associated with cytomegalovirus infection *Br J Dermatol* 147: 1254-7 (2002).
5. Pereira T, Nunes S, Vieira AP et al: Edema Hemorrágico Agudo Infantil. *Trab Soc Port Dermatol Venereol* 63: 243-50 (2005).
6. Smitt J, Vermeer M, Faber W: Acute hemorrhagic edema of infancy (AHEI). *Clin Dermatol* 20: 2-3 (2002).
7. Crowe MA, Lewis F, Jonas PP et al.: Acute hemorrhagic oedema of infancy. *Pediatric Dermatol* 62: 65-6 (1998).
8. Legrain V, Lejean S, Taieb A, Guillard JM, Battin J, Maleville J: Infantile acute hemorrhagic edema of the skin, study of ten cases. *J Am Acad Dermatol* 24: 17-22 (1991).
9. Matos J, Tellechea O, Leitão A, Poiaraes Baptista A: Edema Agudo Hemorrágico da Criança, *Trab Soc Port Dermatol Venereol XLV(2)*: 105-9 (1987).
10. Saraclar Y, Tinaztepe K, Adahoglu G et al.: Acute hemorrhagic edema of infancy (AIHE); a variant of Henoch-Schonlein purpura or a distinct clinical entity? *L Allergy Clin Immunol* 86: 473-83 (1990).
11. Wilson CB, Lewis DB, Penix LA: The physiologic immunodeficiency of immaturity. In Stiehm ER (ed), *Immunologic disorders in infants and children*, Philadelphia, Saunders, 1996, pp 253-295.
12. Millard T, Harris A, MacDonald D: Acute infantile hemorrhagic edema. *J Am Acad Dermatol* 41: 837-9 (1999).

POROQUERATOSE GENITAL

*Elisabete Moreira, Carmen Lisboa, Paulo Santos, Filomena Azevedo
Serviço de Dermatologia e Venereologia, Hospital S. João, E.P.E., Porto*

RESUMO - A poroqueratose é um distúrbio da queratinização de etiologia desconhecida e com predisposição para a transformação maligna. Pode ocorrer em qualquer parte do corpo, mas a sua localização na área genital é rara. Descrevemos o caso de um homem com lesões anulares de bordos elevados hiperqueratósicos na glande e escroto. As lesões eram assintomáticas e evoluíam desde há 10 anos. Não se observavam lesões noutras localizações. A biópsia lesional mostrou presença de lamela cornóide, confirmando a suspeita clínica de poroqueratose. Ilustramos assim, um caso de poroqueratose de Mibelli confinada à área genital, e reforça-se a importância de considerar a doença não venérea no diagnóstico diferencial da patologia genital.

PALAVRAS-CHAVE - Genital; Poroqueratose.

GENITAL POROKERATOSIS

ABSTRACT - Porokeratosis is a disorder of epidermal keratinization of unknown aetiology and with a predisposition to malignant transformation. It may appear anywhere in the body, but its occurrence at the genital area is uncommon. We report the case of a man who presented with a 10-year history of asymptomatic annular lesions with a raised hyperkeratotic border on the glans penis and on the scrotum. No lesions were present elsewhere on the body. A lesional biopsy showed a cornoid lamella, confirming the clinical suspicion of porokeratosis. This report demonstrates a case of porokeratosis of Mibelli confined to the genital area and highlights the need to consider nonvenereal disease in the differential diagnosis of genital disorders.

KEY-WORDS - Genital; Porokeratosis.

Correspondência:

Dr.ª Elisabete dos Santos Moreira
Serviço de Dermatologia e Venereologia
Hospital de S. João, E.P.E.
Alameda Professor Hernâni Monteiro
4200-319 Porto
Tel.: 225512193
Fax: 225512193

Caso Clínico

INTRODUÇÃO

A poroqueratose é um distúrbio incomum da queratinização caracterizada por lesões anulares típicas delimitadas por um bordo elevado hiperqueratósico distinto.

Inclui diversas variantes clínicas que têm em comum o achado histológico característico, a lamela cornóide¹.

Apesar das lesões de poroqueratose poderem localizar-se em qualquer parte da superfície corporal, o atingimento da área genital é considerado raro. A poroqueratose genital pode ocorrer no contexto de uma poroqueratose generalizada ou estar confinada à área genital, como é exemplo o caso que se apresenta.

CASO CLÍNICO

Descreve-se o caso de um homem de 41 anos, enviado à consulta de Infecções Sexualmente Transmissíveis por lesões anulares na glândula e escroto, assintomáticas e com cerca de 10 anos de evolução (Figs. 1 e 2). Ao exame objectivo observavam-se placas com diâmetros variáveis entre 5 e 25mm, com centro ligeiramente deprimido e bordo elevado hiperqueratósico. Na glândula eram em número de 3 e melhor evidenciadas após aplicação de compressa embebida em ácido acético a 5%, no escroto eram 6 e o centro era macroscopicamente desprovido de folículos pilosos. Não se observavam lesões cutâneas noutras localizações.



Fig. 1 - Poroqueratose do escroto.



Fig. 2 - Poroqueratose da glândula.

Tratava-se de um comerciante, sem antecedentes pessoais de relevo, nomeadamente infecções sexualmente transmissíveis, sem uso de medicação habitual, e sem história familiar de dermatose similar.

O estudo analítico efectuado, incluindo hemograma, foi normal e as serologias da sífilis, marcadores víricos da hepatite B, C e VIH foram negativos.

A biópsia lesional mostrou presença de lamela cornóide, confirmando a suspeita clínica de poroqueratose (Fig. 3).

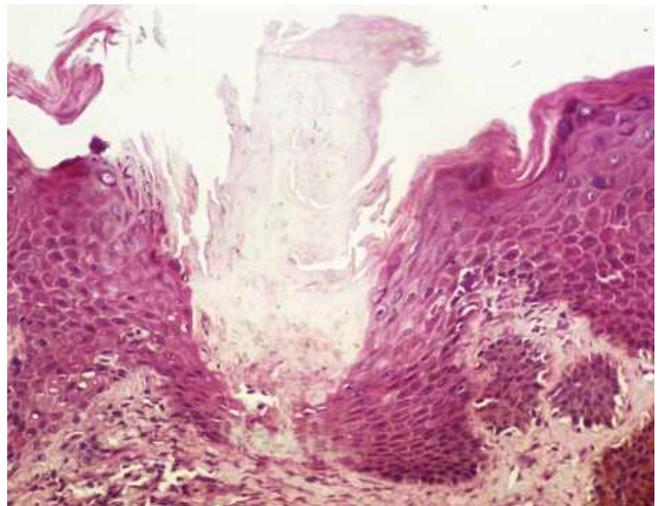


Fig. 3 - Lamela cornóide.

As lesões localizadas no escroto foram tratadas com laser CO₂, sem evidência de recidiva após 7 meses de *follow-up*. Nas lesões da glândula foi aplicado imiquimod a 5% 3x/semana durante 4 semanas. No entanto, por não ter havido qualquer resposta e por desconforto associado a irritação local, optou-se por descontinuar o imiquimod, e efectuar laser CO₂, com resolução clínica. Actualmente, o doente mantém-se em seguimento na nossa consulta.

DISCUSSÃO

A poroqueratose é uma alteração da queratinização, que se apresenta como lesões em placa anulares com um bordo elevado hiperqueratósico distinto, e que habitualmente são assintomáticas.

As variantes clínicas são diversas e incluem: a poroqueratose clássica de Mibelli, a poroqueratose linear, a poroqueratose punctata, a poroqueratose disseminada superficial, a poroqueratose disseminada superficial actínica e a poroqueratose disseminada palmo-plantar¹.

A doença é hereditária de forma autossómica dominante, mas estão descritos casos esporádicos, que habitualmente ocorrem tardiamente e frequentemente se associam a infecção pelo VIH², transplante renal e hepático³, terapêutica imunossupressora^{4,5}, fármacos como os diuréticos tiazidas⁶, exposição ocupacional ao benzeno⁷, entre outras.

As diversas variantes clínicas têm em comum o achado histológico característico, a lamela cornóide, que clinicamente corresponde ao bordo elevado hiperqueratósico. A lamela cornóide caracteriza-se pela presença de uma coluna fina de células paraqueratósicas que se estendem de uma invaginação da epiderme, com perda ou redução marcada do estrato granuloso e presença de células disqueratósicas ou vacuolizadas na camada espinhosa.

Desconhece-se a etiopatogenia da poroqueratose, tendo sido sugerido que resultaria de uma expansão de um clone anormal de queratinócitos⁸.

A transformação maligna das lesões de poroqueratose ocorre em 7 a 11.6% dos casos^{9,10} e o tumor mais frequentemente associado é o carcinoma espinocelular, mas estão também relatados casos de doença de Bowen e carcinoma basocelular¹¹.

A transformação maligna foi descrita para quase todos os tipos de poroqueratose, sendo no entanto, mais frequente na poroqueratose linear⁹. O risco de malignização é também maior para as lesões de poroqueratose encontradas em pele não foto-exposta, de maiores

dimensões e duração, em idosos e imunodeprimidos^{5,9,10}.

A poroqueratose limitada à área genital é considerada uma forma de poroqueratose de Mibelli e é extremamente rara, estando apenas descritos na literatura 27 casos. Há somente relato de um caso de poroqueratose confinada à área genital feminina¹², todos os restantes ocorreram em homens de meia-idade, e a localização mais frequente foi o escroto. Estes doentes não tinham história familiar de poroqueratose e em nenhum caso se verificou transformação maligna¹²⁻¹⁹. Apenas um doente tinha um estado de imunossupressão assintomático traduzido por uma diminuição dos linfócitos T CD4¹⁷. Nenhum tinha história medicamentosa de relevo.

Na revisão de maior número de casos de poroqueratose genital, que incluiu 10 doentes, *Chen e cols.*¹³, constataram que as lesões de poroqueratose genital após um período de crescimento rápido inicial, tendem a estabilizar. Nessa mesma revisão, 3 doentes (30%) tinham diabetes *mellitus* não insulino-dependente e 2 tinham infecções sexualmente transmissíveis (condilomas acuminados e sífilis). Ao contrário, o nosso doente não tinha antecedentes pessoais de relevo.

Em todos os casos descritos a apresentação clínica foi típica, no entanto, inicialmente nem sempre foi fácil estabelecer um diagnóstico clínico correcto, pela raridade da doença.

A abordagem terapêutica da poroqueratose não é fácil, pois apesar das opções terapêuticas serem múltiplas, os resultados são variáveis e as recidivas são frequentes. A escolha deve ter em atenção o número de lesões, o seu tamanho e localização. A exérese cirúrgica é o método mais definitivo¹⁶, mas pode ser tecnicamente difícil em alguns casos, particularmente quando as lesões se localizam na glândula, como é exemplo o caso descrito. Outras opções incluem a crioterapia com azoto líquido¹⁴, o laser CO₂⁷, o 5-fluoruracilo tópico¹⁸, os análogos da vitamina D, os retinóides, os agentes queratolíticos, e mais recentemente, o imiquimod a 5%¹⁹⁻²¹.

O creme de imiquimod a 5% mostrou-se eficaz em 3 doentes, um deles com lesões no escroto e dois com poroqueratose de Mibelli na perna¹⁹⁻²¹. Em média a resolução ocorreu ao final de 6 semanas de tratamento com imiquimod aplicado com uma periodicidade variável entre 2 a 5 x/semana, de acordo com a tolerância. A irritação local pode ser uma limitação impeditiva ao uso do imiquimod particularmente na área genital, como foi o caso do nosso doente.

A poroqueratose genital, sendo provavelmente uma doença subdiagnosticada, pela raridade, pela locali-

Caso Clínico

zação e pelo carácter frequentemente assintomático, assume particular importância pelo potencial maligno e necessidade de *follow-up* prolongado.

REFERÊNCIAS

- Cockerall CJ, Larsen F: Benign epidermal tumors and proliferations. In Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP (eds), *Dermatology*, 2nd ed, Mosby, 2008, pp 1668-1671.
- Rodrigues EA, Jakubowicz S, Chinchilla DA, Carril A, Viglioglia PA: Porokeratosis of Mibelli and HIV infection. *Int J Dermatol* 35: 402-4 (1996).
- Komorowski RA, Clowry LJ: Porokeratosis of Mibelli in transplant recipients. *Am J Clin Pathol* 91: 71-4 (1989).
- Tatnall FM, Sarkany I: Porokeratosis of Mibelli in an immunosuppressed patient. *J R Soc Med* 80: 180-1 (1987).
- Schamroth JM, Zlotogorski A, Gilead I: Porokeratosis of Mibelli. *Acta Derm Venereol* 77: 207-13 (1997).
- Inamoto N, Watanabe T, Nakamura K: Porokeratosis of Mibelli: benzylhydrochlorothiazide induced new lesions accompanied by eosinophilic spongiosis. *J Am Acad Dermatol* 11: 357-61 (1984).
- Trcka J, Pettke-Rank CV, Brocker EB, Hamm H: Genitoanocrural porokeratosis following chronic exposure to benzene. *Clin Exp Dermatol* 23: 28-31 (1998).
- Reed RJ, Leone P: Porokeratosis – a mutant clonal keratosis of the epidermis. I. Histogenesis. *Arch Dermatol* 96: 611-24 (1967).
- Sasson M, Krain AD: Porokeratosis and cutaneous malignancy. A review. *Dermatol Surg* 22: 339-42 (1996).
- Otsuka F, Someya T, Ishibashi Y: Porokeratosis and malignant skin tumors. *J Cancer Res Clin Oncol* 117: 55-60 (1991).
- James WD, Rodman OG: Squamous cell carcinoma arising in porokeratosis of Mibelli. *Int J Dermatol* 25: 389-91 (1986).
- Sengupta S, Das JK, Gangopadhyay A: Porokeratosis confined to the genital area: a report of three cases. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 74: 80 (2008).
- Chen TJ, Chou YC, Chen CH, Kuo TT, Hong HS: Genital porokeratosis: a series of 10 patients and review of the literature. *Br J Dermatol* 155: 325-9 (2006).
- Levell NJ, Bewley AP, Levene GM: Porokeratosis of Mibelli on the penis, scrotum and natal cleft. *Clin Exp Dermatol* 19: 77-8 (1994).
- Neri I, Marzaduri S, Passarini B, Patrizi A: Genital porokeratosis of Mibelli. *Genitourin Med* 71: 410-11 (1995).
- Valdivielso-Ramos M: Genital porokeratosis. *Actas Dermosifiliogr* 99: 217-20 (2008).
- Laino L, Pala S, Innocenzi D, Accappaticcio G, Van Steensel MA: Genital porokeratosis. *Eur J Dermatol* 14: 190-2 (2004).
- Porter WM, Du P Menagé H, Philip G, Bunker CB: Porokeratosis of the penis. *Br J Dermatol* 144: 643-4 (2001).
- Jain S: Successful treatment of porokeratosis of Mibelli with imiquimod 5% cream. *Clin Exp Dermatol* 31: 281-305 (2005).
- Agarwal S, Berth-Jones J: Porokeratosis of Mibelli: successful treatment with 5% imiquimod cream. *Br J Dermatol* 146: 331-4 (2002).
- Harrison S, Sinclair R: Porokeratosis of Mibelli: successful treatment with 5% imiquimod cream. *Australas J Dermatol* 44: 281-3 (2003).

QUEILITE GRANULOMATOSA REFRACTÁRIA – RESPOSTA AO TRATAMENTO COM INFLIXIMAB

Ricardo Coelho¹, Vítor Neto¹, Esmeralda Vale², Clarisse Rebelo¹

¹Serviço de Dermatologia, Hospital Distrital de Faro; ²Centro de Dermatologia Médico-Cirúrgica de Lisboa

RESUMO - Uma doente do sexo feminino com 53 anos de idade foi observada por edema indolor e eritema do lábio inferior com 2 anos de evolução. As análises de sangue de rotina, Rx tórax e provas epicutâneas não revelaram alterações. A biopsia cutânea revelou a presença de granulomas não caseificantes. Na nossa doente, o aumento de volume do lábio inferior não foi controlado com prednisolona (isoladamente e em associação à minociclina ou hidroxicloroquina), clofazimina e corticóides intra-lesionais. Tornou-se assim necessária outra alternativa terapêutica, tendo-se iniciado infliximab com boa resposta clínica após a terceira infusão do fármaco sem efeitos secundários significativos.

PALAVRAS-CHAVE - Queilite granulomatosa; Síndrome de Melkersson-Rosenthal; Infliximab.

PERSISTENT GRANULOMATOUS CHEILITIS – RESPONSE TO TREATMENT WITH INFLIXIMAB

ABSTRACT - A 53-year-old woman presented a 2-year history of painless erythematous swelling of her lower lip. The findings of routine blood examination, chest x-ray film and patch tests revealed no abnormalities. A biopsy specimen showed noncaseating granulomatous inflammation, suggesting the diagnosis of granulomatous cheilitis. In our patient, oedematous enlargement of the lower lip could not be controlled by prednisolone (alone and associated with minocycline or hydroxychloroquine), clofazimine and intralesional corticosteroid therapy. Another therapeutic option was needed and infliximab (5 mg/kg) was initiated with a very good clinical response after the third infusion with no serious side effects.

KEY-WORDS - Granulomatous cheilitis; Melkersson-Rosenthal syndrome; Infliximab.

Correspondência:

Dr. Ricardo Coelho

Rua dos Remédios à Lapa, 9

1200-782 Lisboa

E-mail: ricardolaocoelho@yahoo.com

Caso Clínico

INTRODUÇÃO

A queilite granulomatosa é uma entidade relativamente rara de natureza idiopática descrita inicialmente por Miescher¹ em 1945 que se caracteriza clinicamente por edema firme, indolor e não pruriginoso de um ou dois lábios. O edema labial pode ser acompanhado por edema das pálpebras, gengivas, mucosa oral e região malar e pode inicialmente ser episódico mas torna-se depois persistente. Afecta principalmente adultos jovens mais frequentemente do sexo feminino. Para além das implicações cosméticas, pode ter repercussão funcional significativa com interferência na fala, controlo salivar e mastigação.

A etiopatogenia encontra-se ainda desconhecida mas têm sido propostas várias causas – infecciosa, autoimune e genética.

A queilite granulomatosa pode ser considerada uma forma monossintomática do Síndrome de Melkersson-Rosenthal que inclui queilite granulomatosa, paralisia facial periférica e língua fissurada.

CASO CLÍNICO

Descreve-se o caso de uma doente de 53 anos de idade, caucasiana, doméstica que recorreu à consulta externa de Dermatologia com queixas de ardor, eritema e edema acentuado do lábio inferior com 2 anos de evolução e agravamento progressivo. O edema era intermitente no início tornando-se depois persistente. Os antecedentes pessoais e familiares eram irrelevantes.

Ao exame físico, observava-se macroqueilia exuberante afectando o lábio inferior (Figs. 1 e 2) de consis-



Fig. 2 - Pormenor do lábio inferior.

tência fibroelástica e indolor à palpação. A doente não tinha outras lesões cutâneas e o restante exame objectivo era normal.

As análises de sangue (incluindo a Enzima de Conversão da Angiotensina), RX tórax e provas de contacto com baterias *standard* e próteses dentárias não mostraram alterações. Foi feita biopsia cutânea cujo exame histopatológico revelou a presença de granulomas de tipo sarcóide com infiltrado linfocitário na periferia e sem necrose de caseificação (Fig. 3). Os dados clínicos, laboratoriais e histológicos foram compatíveis com o diagnóstico de queilite granulomatosa.

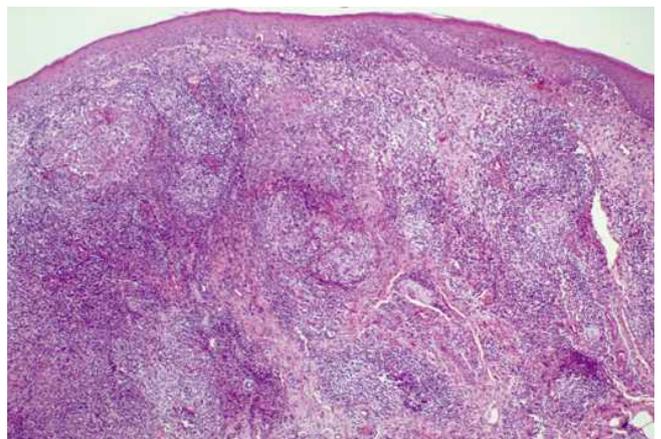


Fig. 3 - Granulomas rodeados por infiltrado linfocitário abundante.



Fig. 1 - Edema e eritema exuberante do lábio inferior.

A doente foi medicada inicialmente com prednisona (60 mg/dia) com discreta melhoria clínica mas agravamento rápido após diminuição da dose para 20

Caso Clínico

mg/dia. Associou-se posteriormente minociclina (100 mg/dia) durante 6 meses sem qualquer resposta. Tentou-se de seguida a associação de prednisolona (20 mg/dia) à hidroxicloroquina, igualmente sem melhoria clínica após 7 meses de terapêutica. Instituiu-se posteriormente betametasona intra-lesional mensal (terapêutica que foi mal tolerada pela doente) com resposta modesta após 9 meses de tratamento. Foi no entanto a medicação mais eficaz efectuada neste período. Efectuou ainda um ciclo de clofazimina durante 3 meses sem qualquer resposta.

Apesar de 2 anos de terapêutica dirigida, assistiu-se a um agravamento do quadro clínico, do que resultou um profundo impacto psicológico com isolamento social e depressão grave, pelo que se tornou imperioso encontrar uma alternativa terapêutica que fosse rápida e eficaz.

Decidiu-se medicar a doente com infliximab na dose de 5 mg/kg em administrações endovenosas às 0, 2, 6 e posteriormente de 8 em 8 semanas, sempre em regime de “Hospital de Dia” e sob vigilância médica. Previamente, a doente fez exames analíticos de rotina que eram normais, prova de Mantoux que foi negativa e RX de tórax que foi normal. Como resultado desta terapêutica, assistiu-se a melhoria clínica considerável à terceira infusão de infliximab (Figs. 4 e 5) com regressão importante do edema labial e melhoria substancial da qualidade de vida da doente que regressou à sua actividade profissional e retomou a vida social que tinha anteriormente. Após 14 meses de seguimento, a doente mantém-se estável sem recidiva das lesões cutâneas com a mesma dose do fármaco e sem evidência de efeitos acessórios significativos.



Fig. 4 - Após tratamento com infliximab, melhoria importante do edema labial.

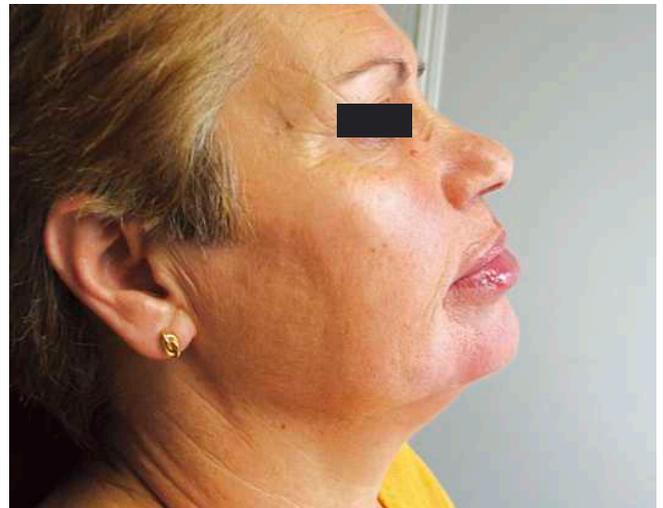


Fig. 5 - Após tratamento com infliximab, a forma normal do lábio foi recuperada.

DISCUSSÃO

A queilite granulomatosa representa um subtipo de granulomatose orofacial consistindo numa inflamação granulomatosa inespecífica do lábio de etiologia desconhecida.

Constitui a primeira manifestação clínica em 42% dos doentes com Síndrome de Melkersson-Rosenthal² – tríade composta por queilite granulomatosa, paralisia facial periférica e língua fissurada havendo autores que a consideram não como entidade isolada mas como variante monossintomática da Síndrome. A granulomatose orofacial^{3,4} é um termo unificador que engloba diversas entidades caracterizadas por inflamação granulomatosa não necrotizante da região oral e facial: sarcoidose, D. Crohn, queilite granulomatosa, Síndrome Melkersson-Rosenthal, granulomas de corpo estranho e doenças infecciosas granulomatosas.

Histologicamente, são observados granulomas não necrotizantes constituídos por linfócitos e histiócitos epitelióides⁵. Os achados histológicos não estão sempre presentes nem são específicos, não sendo obrigatórios para o diagnóstico de queilite granulomatosa. Potenciais alérgenos devem também ser identificados através de provas epicutâneas.

O diagnóstico é feito pelos dados anamnésicos e observação clínica consistindo num diagnóstico de exclusão após investigação de outras entidades granulomatosas (Quadro I). Os dados da literatura são contraditórios no que respeita à necessidade de proceder ao despiste de doença de Crohn em doentes com

Caso Clínico

Quadro I

INFLAMAÇÃO GRANULOMATOSA DO LÁBIO – DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL –

1.	Granulomatose orofacial – queilite granulomatosa / Síndrome de Melkersson-Rosenthal
2.	D. Crohn
3.	Sarcoidose
4.	Dermatite de contacto alérgica
5.	Reacção de corpo estranho
6.	Sífilis
7.	Micobacteriose
8.	Micose subcutâneas

queilite granulomatosa. Alguns estudos⁶ sugerem a necessidade de excluir a doença de Crohn em todos os casos de granulomatose orofacial atendendo à elevada incidência de lesões orais que precedem as manifestações gastrointestinais.

No que respeita ao tratamento desta afecção, têm vindo a ser seguidas várias terapêuticas médicas e cirúrgicas com sucesso relativo². Na maioria dos casos são administrados corticóides intra-lesionais ou sistémicos como fármacos de primeira linha. Têm sido publicados resultados clínicos satisfatórios em casos isolados tratados com clofazimina, antibacilares, talidomida, tetraciclina, hidroxycloquina ou eritromicina¹⁰⁻¹³. Em doentes com macroqueilia persistente sem resposta aos tratamentos conservadores pode estar indicada terapêutica cirúrgica com queiloplastia de redução e excisão de tecido redundante, desde que em fase estável da doença⁷. A queiloplastia de redução é mais eficaz quando feita na fase não inflamatória e têm sido colocadas reservas à sua execução pela hipótese de recidiva que pode ser mais grave do que o *status* pré-operatório.

Da literatura disponível, este será o segundo caso clínico publicado que relata a administração de infliximab na queilite granulomatosa⁸. A sua utilização baseia-se em dados que sugerem uma associação entre a queilite granulomatosa e a doença de Crohn – patologias em que a produção de TNF- α se encontra aumentada e está envolvida na lesão das mucosas que se observa nas duas entidades. A maior actividade anti-TNF- α e maior eficácia já demonstrada na doença de Crohn justificam a preferência pelo infliximab em relação a outros fármacos biológicos. A longo prazo os autores esperam vir a poder diminuir a dose do fármaco

e/ou a diminuir a frequência da administração de acordo com a resposta clínica e à semelhança do que acontece no tratamento da doença de Crohn.

A utilização destes fármacos biológicos tem-se revelado controversa na medida em que são extremamente dispendiosos e com efeitos adversos a longo prazo ainda não completamente esclarecidos. No entanto a sua utilização pode ser justificada em casos muito seleccionados de queilite granulomatosa grave, com séria repercussão na qualidade de vida dos doentes e quando não se obteve resposta satisfatória com as terapêuticas de referência.

BIBLIOGRAFIA

1. Miescher G: Uber essentielle granulomatose Makrocheilie (cheilitis granulomatosa). *Dermatológica* 91: 57-85 (1945).
2. Birgt Kruse-Losler, Dagmar Presser, Dieter Metze, Ulric Joos: Surgical treatment of persistent macrocheilia in patients with Melkersson-Rosenthal syndrome and cheilitis granulomatosa. *Arch Dermatol* 141: 1085-91 (2005).
3. Bogenrieder T, Rogler G, Vogt T et al.: Orofacial granulomatosis as the initial presentation of Crohn's disease in na adolescent. *Dermatology* 206: 273-8 (2003).
4. Plauth M, Jenss H, Meyle J: Oral manifestations of Crohn's disease, na analysis of 79 cases. *J Clin Gastroenterol* 13: 29-37 (1991).
5. Greene RM, Rogers RS III: Melkersson-Rosenthal syndrome: a review of 36 patients. *J Am Acad Dermatol* 21: 1263-70 (1989).
6. Hornstein OP: Melkersson-Rosenthal syndrome: a neuro-muco-cutaneous disease of complex origin. *Curr Probl Dermatol* 5: 117-56 (1973).
7. Zimmer WM, Rogers RS III, Reeve CM et al: Orofacial manifestations of Melkersson-Rosenthal syndrome. A study of 42 patients and review of 220 cases from the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 74: 610 (1992).
8. Olívia Barry, Jane Barry, Sinead Langan et al: Treatment of Granulomatous Cheilitis with Infliximab. *Arch Dermatol* 141: 1080-1 (2005).
9. Allen CM, Camisa C, Hamzeh S, et al: Cheilitis granulomatosa: Report of six cases and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 23: 444 (1990).
10. Kolokotronis A, Antoniadis D, Trigonidis G, et al: Granulomatous cheilitis: A study of six cases. *Oral Dis* 3: 188 (1997).

Caso Clínico

11. Shaikh AB, Arendorf TM, Darling MR et al: Granulomatous cheilitis. A review and report of a case. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 67: 527 (1989).
12. Ridder GJ, Fradis M, Lohle E: Cheilitis granulomatosa Miesher: treatment with clofazimine and review of the literature. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 110: 964 (2001).
13. Podmore P, Burrows D: Clofazimine - an effective treatment for Melkersson-Rosenthal syndrome or Miesher's cheilitis. *Clin Exp Dermatol* 11: 173-8 (1986).
14. Ferguson MM, Mitchell DN, et al: Oro-facial granulomatosis – a clinical and pathological analysis. *Q J Med* 54: 101-13 (1985).

Bolsas e Prémios Atribuídos

BOLSA CABRAL DE ASCENSÃO (2007)

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

- **Sandra Medeiros**

Contact Allergy Unit, Dermatology Department, Katholieke Universiteit
Leuven, Bélgica, 8 de Outubro a 2 de Novembro de 2007

BOLSA SÁ PENELLA (2008)

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

- **“Contact Sensitivity in Leg Ulcer Patients: A 5-Year Review”; “Low-Dose UVA1 Phototherapy: A 7 Year Review” (Posters)**

Mariana Cravo
17th EADV Congress
Paris, 17 a 21 de Setembro de 2008

NOTÍCIAS

Do nosso colega Rui Tavares Bello recebemos para divulgação o seguinte resumo, referente à sua participação no "VI World Congress of Cosmetic Dermatology IACD", realizado em Lisboa de 18 a 20 de Junho do presente ano.

VI WORLD CONGRESS OF COSMETIC DERMATOLOGY - IACD**Why Patients Want to Look Good?****Body Dysmorphism**

Rui Tavares-Bello

Over the last decades in our society increasing importance and emphasis have been placed on physical attributes such as attractiveness, beauty and physical perfection. Accordingly, the concepts behind the desirable body image have varied enormously over the times and less so over the latitudes. Whatever they are however, skin attributes are of utmost importance as it is well known that the skin indeed is a vital, decisive part of the perception of an individual's self image.

As it has repeatedly been shown that people with a more attractive appearance have numerous advantages over those perceived as less attractive, it is not at all surprising that self image is indeed related to self esteem and to social competences in a link that finds its roots in evolutionary biology and psychology.

Body Dysmorphic Disorder (BDD), a body image disorder, is included in the primary psychiatric diseases and is characterized by an excessive preoccupation or concern with a presumed flaw in physical appearance in spite of normal or only minimally objective anomalous findings. The spectrum of distress varies from mild concerns and/or slightly intrusive ideas to clear delusional thoughts and beliefs. Whatever the intensity or insight experienced by the patients, in general BDD does interfere with functioning, is a source of psychological and social distress and may ultimately lead to social withdrawal, job difficulties, unemployment and even suicide attempts.

In fact, these patients, upon evaluation by a generalist health related quality of life instrument (SF-36), were shown to score notably worse in all mental health domains than the general US population, patients with depression, diabetes and recent myocardial infarction.

The prevalence of BDD is estimated to be from 0,7-2,3% in the community to up to 12-13% in dermatology clinic patients. It often begins in adolescence and remains undiagnosed for many years until co morbidities fully express themselves such as obsessive compulsive disorder, eating and substance abuse disorders, major depressive disorder and suicidality and social anxiety disorder.

Like other somatoform disorders, BDD is often neglected and unrecognized by both dermatologists and psychiatrists who often view these patients as just vain or futile. This is unfortunate because the failure to recognize this entity may lead to further distress both to these demanding, never satisfied, noncompliant cosmetic patients and to the quality of the patient-doctor relationship, jeopardized to the point of confrontation and litigiousness.

REUNIÕES EUROPEIAS DE DERMATOLOGIA E VENEREOLOGIA

Do Secretariado da EADV recebemos o pedido de divulgação dos seguintes cursos de actualização em diferentes áreas da especialidade, destinados a Internos e a realizar no decurso do próximo ano:

For residents: <http://www.eadv.org/article.asp?AID=274>

- **Training Course Genodermatoses**
21-23 January 2009 in Salzburg, Austria
Application deadline: 12 November 2008
- **Training Course Psychodermatology**
13-17 July 2009 in Brussels, Belgium
Application deadline: 31 March 2009
- **Summer School Microbiology**
20-24 July 2009 in Vienna, Austria
Application deadline: 31 March 2009

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
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 - 7ºA
2750-384 Cascais

Ana Daniela Casimiro Cunha
Rua Bernardo Costa, 90 - 3.º Esq
2775 - 809 Carcavelos

Ana de Jesus Fraga
Azinhaga da Cidade, 30 - 1.º A
1750 - 063 Lisboa

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 - 6ºA
3030-325 Coimbra

Ana Maria Barata Feio Pereira Terrahe
Av. da República, 26 - 1º Esq.
2700-710 Amadora

Ana Maria Calisto
Alameda Professor Hernâni Monteiro -
Serv. Dermatologia
4200 - 319 Porto

Ana Maria Calistru
R. D. Miguel 511
4515-124 Foz de Sousa

Ana Maria de Lemos Dinis
Urbanização Quinta das Palmeiras, P. 5 , R/CA
8500-775 Portimão

Ana Maria Macedo Ferreira
Rua António Patrício, nº 14, 1º Esq.
1700-049 Lisboa

Ana Maria Moreno (Varela dos Santos)
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 nº10, 4º A Massamá
2745-712 Queluz

Ana Paula de Moura Marinho da Cunha
Avenida Fernão de Magalhães, 1050 - 3º Dto
4350-155 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, nº9-4º C
1050 Lisboa

Ana Paula M. Dias

Ana Paula Maio Gouveia
R. Um à Rua Direita de palma, n.º 8 - 6.º A
1600 Lisboa

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 -
Tavarede
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
4715 - 357 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

António Carreira Poças
Poppenrenther Str. 175-A
D-90765 Furth

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
Travessa Gandra, 4 - Padim da Graça
4710 Braga

Lista de Nomes e Moradas dos Membros da SPDV

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 - 2ºFrt.
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 - 4º Dto
1600-432 Lisboa

António Vasco Beltrão Poiães Baptista
Rua da Cumeada, 6-2ºA
3000-397 Coimbra

Aristóteles Rosmaninho
Largo Prof. Abel Salazar - Serv. Dermatologia
4099 - 001 Porto

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 - 8º Esq
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 - 3º Dto.
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 - Vilalva
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

Carlos Sousa

Carmen Maria Lisboa Silva
Rua Dr. Gabriel Cardoso de Miranda, nº 99 -
Couto
4780-194 Santo Tirso

Carolina Gouveia
R. João Freitas Branco, nº 15, 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

Clarisse 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

Constantino E. Orfanos
Berlim

Cristiana Maria Gama Lima de Macedo
Rua Custódia Vilas Boas, 4 - 3 Esqª
4700 - 374 Braga

Lista de Nomes e Moradas dos Membros da SPDV

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, 4ª A
2775-342 Parede

Cristina Isabel Martinez Silva Núncio
Rua Dr. José Carlos Moreira, 9
2780-123 Oeiras

Cristina Maria Félix Claro Amoedo
Rua Carlos Mardel, 98 -3ºD
1900-125 Lisboa

Cruces Prado

David Serra Fernandes
R. Francisco Lucas Pires, 54 - 2.º Dto Post
3030 - 489 Coimbra

Diaquino Pinto da Silva
Rua das Condominhas, 475
4150-223 Porto

Dilma Lopes Gonçalves Ribeiro Gomes Nicolau
Rua Damião de Gois, 470 - 7ºDto
4050-224 Porto

Eckhart Haneke

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

Elizabeth Baptista

Elvira Augusta Felgueira Leonardo Fernandes Bártolo
Praça Infante D. Henrique, 3 - 6ºEsq -
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

Ermelinda Nachiambo
Rua de Setúbal, nº 30 - 2º Esq - Rebelva
2775 - 544 Carcavelos

Esmeralda Ana Maria J. Dimas David
Angola

Esmeralda Maria Seco do Vale
Praçeta do Poder Local, nº 8 - 6ºEsq
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 - 2ºEsq
1800-310 Lisboa

Felicidade Louza Santiago
Rua D. João Peculiar 23
3030 - 359 Coimbra

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. Marginal, 6353 - São João Estoril
2765 - 605 Estoril

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 - 3ºEsq
1500 Lisboa

Fernando Manuel Guerra Rodrigo
Rua João Infante, Lote 3 - 7º A
2750-384 Cascais

Fernando Nunes
Avenida Estados Unidos América, 71 - 7ºEsq
1700 Lisboa

Filipa da Encarnação Roque Diamantino
Avenida D. João II, LT 1.13.01C - 8.º Frente
1990 - 087 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

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

Lista de Nomes e Moradas dos Membros da SPDV

Glória Maria Cardoso da Cunha Velho
Praceta das Camélias, 38 - 3ºCentro Frt
4430 Vila Nova de Gaia

Glória Maria Cardoso da Cunha Velho
Praça Artur Santos Silva, 80 - 3º Frente
4200-534 Porto

Guida Maria Mendes dos Santos
Rua Maria, nº 49 - 3º Dto
1170-210 Lisboa

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

Harold Gollnick
Berlim

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

Howard Maibach

Hugo David
Instituto Pasteur - Paris

Hugo Miguel Schönerberger 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 da Preciosa, n.º 268 - 6.1
4100 - 416 Ramalde-Porto

Inita Ramoska
Rua Miradouro do Sado, nº3 - 4º Dto
2900-500 Setúbal

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 - 3º A
1750-335 Lisboa

Isabel Maria Fonseca Mendes Correia da
Fonseca
Rua de S. Caetano, 6 BL B - 3.º B
1200 - 829 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 Núncio, 12 - R/c D
2660-273 Sto. António Cavaleiros

Joana Clara Gomes Rocha
Av. Dr. Profirio da Silva, 132
4715 - 044 Braga

Joana Maria Botelho Gomes
Rua Nova Esperança, n.º 6 - Gondizalves
4705 - 146 Braga

Joana Maria Botelho Gomes
Rua Nova Esperança nº 6, Gondizalves
4705-146 Braga

Joana Miguel Ramos Dias Coelho
Largo Rafael Bordalo Pinheiro, nº 29, 5º Dtº
1200-369 Lisboa

Joana Veiga Antunes
Avenida Prof. Egas Moniz - Serv. Dermatologia
1600 - 190 Lisboa

Joaninha Rosa
Anatomia Patológica IPO Lisboa
1099 - 023 Lisboa

João Abel Amaro
Rua António Lopes Ribeiro, n.º 8 , 6.º 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

João Emanuel Tiago Nunes Sequeira
Rua Brigadeiro Correia Cardoso, 31 - 1ºEsq A
3000 Coimbra

João José Goulão Dinis
Al. Fonte Velha Lt EA 13 B1A1, R/Ch Dto -
Qta da Beloura
2710 - 694 Sintra

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

Lista de Nomes e Moradas dos Membros da SPDV

Joaquim Fernando dos Santos Amado
Rua Joaquim Silva Torres, 267
4470 Vermoim - Maia

Joaquim Santos Rocha
Travessa da Barrosa nº 225 - 7º C
4400-042 Vila Nova de Gaia

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
Praceta Paulo VI, 36 3 TB - Urgezues
4810 - 508 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 Dores
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 Bivar 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

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

Keith Holland

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.º 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

Luiz Filipe Nunes de Oliveira Leite
Calçada da Ajuda, 82 - 1º
1300-015 Lisboa

Lista de Nomes e Moradas dos Membros da SPDV

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 Guimarães, 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 - 6º A
2910 Setúbal

Maria Alexandra Rosado Leitão Chaveiro
Rua António Quadros, nº 1, 9º A
1600-875 Lisboa

Maria Angela Trindade Pereira
Azinhaga da Carmelitas, 27 - 6º E
1600 - 419 Lisboa

Maria Angelina Almeida Mariano
Praceta Machado de Castro, Lote 3 - 4º 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

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 - 4º 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
Rua Comandante Joaquim Teotónio Segurado
32 - 3º Dto.
2750-779 Cascais

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, nº 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, nº 5
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 Matre de Carvalho
Av. Dos Plátanos, Lote 58, 3º B
2775-352 Parede

Lista de Nomes e Moradas dos Membros da SPDV

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 Direita, Calço da Furna, n.º 38
9500 -734 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, 2º C
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

Maria Isabel Vaz Crespo de Carvalho
Avenida Grão Vasco, 47 - R/c Dto
1500-336 Lisboa

Maria João Banha Alves da Mata Nunes Peres
R. Da Serrinha, Vila Serrinha, Vivenda 5
2950-288 Palmela

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 Marques da Cruz
Rua Estado da Índia, n.º 6 - 8.º D
2685 - 048 Sacavém

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 Gonçalves Gaspar Borrego
Ed. Planície, Bl. A, 3º Dto., R. Noel
2600-218 Vila Franca de Xira

Maria José Tomás Pacheco Medeiros Saavedra
Pinheiro
Av. D. Luís 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, n.º 795 - 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 Paço 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 - 4º 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

Lista de Nomes e Moradas dos Membros da SPDV

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
Urb. Quinta da Várzea Lote 18 - 4.ºA
3040 - 320 Coimbra

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 - 4ºD 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 - 5ºEsq
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

Marisa Isabel Carpinteiro André de Seabra e
Sousa
Rua Manuelzinho D'Arcolena, 31
1400 - 241 Lisboa

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 do Passal, 162
4430-875 Vila Nova de Gaia

Martinha Maria Rita da Silva Henrique
Rua Primavera, nº 2
2445- 593 Moita

Maurício C. Gomes Dias
Avenida Madame Currie, 16 - 3ºD
1070 - 167 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 Trincadeiras
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 - 1º Dto
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 - 4º Dto 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 Morais Pereira
Rua do Lugarinho, 303
4250-268 Porto

Olga Cristina Soares Ferreira
Rua Joege de Sena, 95 - 3º Andar
4435-045 Rio Tinto

Olga Pais Dias Pereira Ferreira
Rua Santo António, 16
4445-199 Alfena

Orlando Dias Martins
Av. Afonso Costa, 20, gal/dir.
1900-036

Oscar Eduardo Henriques Correia Tellechea
Rua Fonte do Frade - Fala
3040-167 Coimbra

Osvaldo 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 Morais Cardoso
Largo da Igreja, n.º 143 - 1.º Dto
4500 - 474 Silvalde - Espinho

Paulo Henrique Ramos dos Santos
Rua Nauilla 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

Lista de Nomes e Moradas dos Membros da SPDV

Paulo Jorge Varela Cerqueira Fernandes Rua Actor Soares Correia, 17, 3.2 4250 - 476 Porto	Ronald Marks Cardiff	Sara Bernarda da Piedade Turpin Rua Lauriano de Oliveira, n.º 54 - 3.º Dto 1885 - 050 Moscavide
Paulo Manuel Leal Filipe Estrada de Benfica, 707 - 7.º Dto. 1500-088 Lisboa	Rosa Cristina Correia Mascarenhas Rua da Liberdade, 53, 1.º 3080 - 168 S. Julião - Figueira da Foz	Sara Isabel Alcântara Lestrel Rua António Quadros, 3 - 8.º Dto 1600 - 875 Lisboa
Pedro Alexandre Fernandes da Ponte Av. Luis Bivar, nº 41, 5º Dtº 1050-141 Lisboa	Rosa Madureira Rua Prof. Barahona Fernandes, 6 1750 - 299 Lisboa	Saudade Rosa do Carmo Martins Gonçalves Trav. Rua António Nobre, nº 4 3000 - 051 Coimbra
Pedro António Masson Póiares Baptista Quinta da Loureira 3060-030 Ançã	Rosa Maria Mortágua Velho Rua das Azenhas de Baixo, 74 - Sta. Joana 3800 Aveiro	Serafim da Silva Aguiar Rua Alfredo Cunha, 225 - 2ºE 4450-023 Matosinhos
Pedro Jorge dos Santos Monteiro Torres Aldeamento das Encostas, nº 9 Quinta das Encostas, 9 2775-765 Carcavelos	Rubina Filipa Ascensão Alves Estrada Monumental, 364 - 3.º F 9000 - 100 Funchal	Sérgio Manuel Vieira dos Santos Seara Alves Rua Sacadura Cabral, Nº 48 - 2º 4780-422 Santo Tirso
Pedro Nuno dos Santos Serrano Rua David Mourão Ferreira, nº 5, 1º D 2825-148 Monte da Caparica	Rui Bastos Moçambique	Silvino Manuel Fidalgo Verde Rua D. Filipa de Vilhena, 4 - 1ºEsq 1000-135 Lisboa
Pedro Nuno Guerreiro de Sousa Viegas Av. Calouste Gulbenkian, 14 - 2.º Esq. 8000-072 Faro	Rui Carlos Tavares Bello Rua D. Francisco de Almeida, 23 2750-163 Cascais	Sofia Loureiro Marques de Vasconcelos Magina Rua Roberto Ivens 1336 - 9, 1 4450-251 Matosinhos
Raquel Aline Tavares Cardoso Rua São Teotónio, Qtª de Voimaraes, Lote 11, 5º Dto 3030-065 Coimbra	Rui Eduardo Martínez Sellés d'Oliveira Soares Rua Prof. Alfredo Sousa, Lote H 1 - 1º Dto 1600 - 188 Lisboa	Sónia Alexandra de Almeida Coelho Urbanização Casal da Eira - Lote 20 4ºC 3030-001 Coimbra
Raquel Maria Palma Guerreiro da Silva Rua Prof. Francisco Gentil, 8 - 2ºD 1600-624 Lisboa	Rui Jaime de Freitas Mendonça Rua D. Afonso Henriques, 901 E 2765-572 Estoril	Sónia Maria Ruivo Pimentel Av. Columbano Bordalo Pinheiro, 73, 4º Esq. 1070-061 Lisboa
Ricardo José David Costa Vieira Rua António Feliciano Castilho, Lote 5 - 6º B 3030-001 Coimbra	Rui Jorge Almada Ribeiro Avenida 9 de Abril, 100 - 1º 7100-500 Estremoz	Soter Albertino Aguiar Ramos Rua Manuel Bandeira, 117, 6º H. 61 4150-478 Porto
Ricardo Luís Azevedo de Oliveira Coelho Rua dos Remédios à Lapa, 9 1200 - 782 Lisboa	Rui Jorge Ramalho Bajanca Rua Ten. Cor. Ribeiro dos Reis, 8 - 8º Dto 1500-588 Lisboa	Sunita Rauto Dessai Hospital Reynaldo dos Santos - Serv. Dermat. (R. Doutor Luís C. Pereira) 2600 - 077 V. Franca de Xira
Rita Guedes R. Conceição Fernandes - Serv. Dermatologia 4430 Vila Nova de Gaia	Rui Manuel Severo Coelho Rua Joaquim de Almeida, 144 2780 Montijo	Teresa Afonso Aires Soares
Rita Mª. Rodrigues Teixeira de Castro Rua Bartolomeu Dias, 1 2780-811 Oeiras	Rui Manuel Simões Braga Themido Praçeta do Poder Local, nº 8 - 6º Esq 1675-155 Pontinha	Teresa Luisa Estanislau Correia Av. Estados Unidos da América, 80 - 7º Dtº 1700 Lisboa
Rodrigo José Araújo Carvalho R. José Ferrão Castelo Branco, n.º 11 - 1.º A 2770 - 098 Paço de Arcos	Rui Miguel Fernandes Silva Marcos Rua do Lagar, Lote 12 - Quinta da Ponte, Subserra 2600-843 S. João dos Montes	Teresa Maria Marques Pereira Cabral Ribeiro Rua Conde S. Bento, 131, 2º 4785-296 Trofa
Rolanda Carmen Rafael Manuel Moçambique	Sandra Paula Dutra Medeiros Rua Padre Américo, 15, 1º Esq 1600 Telheiras	Teresa Martine Baudrier da Silva Flores Correia Praceta João Augusto Ribeiro, nº 20, Habitação C - 7 4100 Porto

Lista de Nomes e Moradas dos Membros da SPDV

Tiago Castro Esteves
Rua do Lanço, 3
9060 - 000 Funchal

Tiago da Costa Ferreira Torres
Rua João Grave, n.º 50, 3.º Dto
4150 - 427 Porto

Valdemar Goulart Porto
Rua Padre Anchieta, n.º 12 - B, Tercena
2730-131 Barcarena

Vanda Guiomar Ribeiro de Oliveira
Av. Nossa Senhora do Rosário, 1212
2750 - 178 Cascais

Vasco Maria Pinto de Sousa Coutinho
Rua da Junqueira, 1 - 3º R
1300-342 Lisboa

Vasco Vieira Serrão Ferreira
Rua Prof. Henrique Vilhena, n.º 4, 6º Dtº
1600-622 Telheiras

Vera Maria dos Santos Monteiro Torres
Rua Prof. Simões Raposo, 2 - 6º F
1600 Lisboa

Virgílio da Costa
Rua de São Mamede 45 - 3º 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 - 1º
4150-574 Porto

ÍNDICE DE ASSUNTOS

Nº página

“Penso-Atado” Modificado	75
A Dermatologia Universitária	11
Agminado (<i>Nevo de Spitz em Área Hiperpigmentada – Dois Casos Clínicos</i>)	79
Angiosarcoma Cutâneo da Mama após Tratamento Conservador de Carcinoma da Mama	477
Avaliação do Prurido em Doentes Hemodialisados	557
Basocelular (<i>Carcinoma Nodular – Terapêutica Combinada com Interferão-α2b e Imiquimod 5%</i>)	489
Benzidamina (<i>Dermatite de Contacto Fotoalérgica à – Estudo de 8 Casos</i>)	35
Bolsas e Prémios atribuídos (2007/2008)	121
Bolsas e Prémios atribuídos (2008)	309
Bolsas e Prémios atribuídos (2008)	495
Bolsas e Prémios atribuídos (2008)	649
Canaliculi (<i>Pili de Apresentação Esporádica</i>)	471
Carcinoma Basocelular Nodular – Terapêutica Combinada com Interferão- α 2b e Imiquimod 5%	489
Carcinoma da Mama (<i>Angiosarcoma Cutâneo da Mama após Tratamento Conservador de</i>)	477
Celulite Moderada a Grave do Membro Inferior (<i>Imipenem-Cilastatina vs Clindamicina no Tratamento Hospitalar de Doentes com – Estudo Comparativo</i>)	43
Cera (<i>Figuras de de Doenças Cutâneas na Faculdade de Medicina de Coimbra</i>)	177
Cilastatina (<i>Imipenem- vs Clindamicina no Tratamento Hospitalar de Doentes com Celulite Moderada a Grave do Membro Inferior – Estudo Comparativo</i>)	43
Cirurgia da Unha	13
Cirúrgica (<i>Luva – Multifunções</i>)	613
Clindamicina (<i>Imipenem-Cilastatina vs no Tratamento Hospitalar de Doentes com Celulite Moderada a Grave do Membro Inferior – Estudo Comparativo</i>)	43
Considerações Anatómicas na Reconstrução do Pavilhão Auricular	445
Consulta de Dermatologia Pediátrica (<i>Micoses Superficiais na do Hospital Geral de Santo António – Revisão de 11 Anos: 1996-2006</i>)	53
Cushing (<i>Síndrome de e Supressão da Supra-Renal devido a Terapêutica Tópica com Esteróides na Psoríase</i>)	289
Defeitos Cirúrgicos da Parede Lateral do Nariz (<i>Retalho Triangular de Avanço Geniano para Reconstrução de</i>)	537
Defeitos de Média Dimensão da Perna (<i>Retalho Multilobado Bilateral. Experiência de 3 Casos</i>)	417
Dermatite de Contacto Fotoalérgica à Benzidamina – Estudo de 8 Casos	35
Dermatopatia Restritiva – Relato de um Caso e Breve Revisão da Literatura	619
Diagnóstico Laboratorial das Infecções Sexualmente Transmissíveis	59
DRESS (<i>Síndrome de Hipersensibilidade a Fármacos – 5 Anos de Experiência num Serviço de Dermatologia</i>)	541
Ectima Gangrenoso	115
Electrocoagulação Unipolar com Uma Mão	73
Eritrodermia Refractária – Caso Clínico Involgar	97
Erupção Purpúrica Exuberante numa Lactente	631
Esclerose Tuberosa com Envolvimento Pulmonar Atípico	259
Estudo Histopatológico (<i>Síndrome de Sweet</i>)	209
Etanercept após Reacção Adversa ao Infliximab	275
Figuras de Cera de Doenças Cutâneas na Faculdade de Medicina de Coimbra	177
Fotoalérgica (<i>Dermatite de Contacto à Benzidamina – Estudo de 8 Casos</i>)	35
Fotoquimioterapia Sistémica (<i>Telangiectasia Macularis Eruptiva Perstans – Resposta à Terapêutica com</i>)	297
Fototerapia UVA1 de Baixa Dose – Experiência do Serviço de Dermatologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra ..	565
Gangrenoso (<i>Ectima</i>)	115

Índice - Volume 66 (2008)

Gangrenoso (<i>Pioderma da Parede Abdominal após Cesariana</i>).....	245
Genitais (<i>Ulcerações</i>)	591
Glial (<i>Heterotopia Nasal</i>)	267
Glômicos (<i>Tumores – Revisão Anátomo-Clínica de 36 Casos</i>).....	221
Glômicos (<i>Tumores Múltiplos Hereditários Tratados com Laser Krypton</i>).....	87
Hemodialisados (<i>Avaliação do Prurido em Doentes</i>)	557
Henoch-Schönlein (<i>Púrpura de</i>).....	107
Heterotopia Glial Nasal.....	267
Histopatologia Cutânea (<i>Laboratório do Serviço de Dermatologia do Hospital de Santa Maria. Actividade de um Decénio - 1998-2007</i>)	575
Histopatológico (<i>Síndrome de Sweet – Estudo</i>)	209
HPV (<i>Tipagem -Vírus do Papiloma Humano – Experiência do Centro Hospitalar de Setúbal</i>)	581
Iconografia Dermatológica de outros tempos	367
Imipenem-Cilastatina vs Clindamicina no Tratamento Hospitalar de Doentes com Celulite Moderada a Grave do Membro Inferior – Estudo Comparativo	43
Imiquimod 5% (<i>Carcinoma Basocelular Nodular – Terapêutica Combinada com Interferão-α2b e</i>)	489
Índice – Volume 66 (2008)	663
Índice de Assuntos.....	663
Índice de Autores	667
Índice Geral	670
Infecção VIH (<i>Lesões Cutâneas como Primeira Manifestação de Linfoma Folicular Sistémico em Doente com</i>)	483
Infecções Sexualmente Transmissíveis (<i>Diagnóstico Laboratorial das</i>)	59
Infecções Sexualmente Transmissíveis (<i>Úlcera Mole Venérea numa Consulta de</i>).....	435
Infliximab (<i>Etanercept após Reacção Adversa ao</i>)	275
Infliximab (<i>Psoríase em Placas induzida pelo</i>)	279
Infliximab (<i>Queilite Granulomatosa Refractária – Resposta ao Tratamento com</i>).....	643
Infliximab no Tratamento da Psoríase – Revisão de 16 Casos.....	231
Interferão- α 2b (<i>Carcinoma Basocelular Nodular – Terapêutica Combinada com e Imiquimod 5%</i>)	489
Krypton (<i>Tumores Glômicos Múltiplos Hereditários Tratados com Laser</i>)	87
Laboratorial (<i>Diagnóstico das Infecções Sexualmente Transmissíveis</i>).....	59
Laboratório de Histopatologia Cutânea do Serviço de Dermatologia do Hospital de Santa Maria. Actividade de um Decénio (1998-2007)	575
Lactente (<i>Erupção Purpúrica Exuberante</i>)	631
Laser – Fundamentos e Indicações em Dermatologia	371
Laser Krypton (<i>Tumores Glômicos Múltiplos Hereditários Tratados com</i>)	87
Laugier-Hunziker (<i>Síndrome de – 2 Casos Clínicos</i>).....	251
Lesões Cutâneas como Primeira Manifestação de Linfoma Folicular Sistémico em Doente com Infecção VIH.....	483
Linfoma Folicular Sistémico (<i>Lesões Cutâneas como Primeira Manifestação em Doente com Infecção VIH</i>).....	483
Lista de Nomes e Moradas dos Membros da SPDV.....	653
Lupus Miliaris Disseminatus Faciei – Um Caso com Atingimento Preferencial do Péni	453
Luva Cirúrgica – Multifunções.....	613
Manchas Cor de Vinho do Porto. Revisão e Opções Terapêuticas	527
McGregor (<i>Retalho Inguinal de</i>)	303
Micoses Sistémicas Oportunistas – Manifestações Clínicas, Diagnóstico e Tratamento.....	509
Micoses Superficiais na Consulta de Dermatologia Pediátrica do Hospital Geral de Santo António – Revisão de 11 Anos (1996-2006)	53
Mucínose Folicular Generalizada com Boa Resposta a PUVAterapia.....	459

Índice - Volume 66 (2008)

Multilobado (<i>Retalho Bilateral em Defeitos de Média Dimensão da Perna. Experiência de 3 Casos</i>)	417
Nariz – Subunidades e Pontos de Referência	441
Nariz (<i>Retalho Triangular de Avanço Geniano para Reconstrução de Defeitos Cirúrgicos da Parede Lateral do</i>)	537
Nasal (<i>Heterotopia Glial</i>)	267
Nevo de Spitz Agminado em Área Hiperpigmentada – Dois Casos Clínicos.....	79
Notícias	313, 651
Onicomicoses	185
Orçamento para 2008	325
Parecer e Relatório do Conselho Fiscal (2007)	324
Pavilhão Auricular (<i>Considerações Anatômicas na Reconstrução do</i>).....	445
Pénis (<i>Lupus Miliaris Disseminatus Faciei – Um Caso com Atingimento Preferencial do</i>)	453
Pili Canaliculi de Apresentação Esporádica	471
Pioderma Gangrenoso da Parede Abdominal após Cesariana.....	245
Plastia em Z (<i>Rasgadura Completa do Lóbulo da Orelha – Reparação Cirúrgica com</i>)	409
Poroqueratose Genital	637
Poroqueratose linear generalizada	465
Programa de Acção para 2008	324
Prurido (<i>Avaliação em Doentes Hemodialisados</i>).....	557
Psoríase (<i>Infliximab no Tratamento da – Revisão de 16 Casos</i>).....	231
Psoríase (<i>Síndrome de Cushing e Supressão da Supra-Renal devido a Terapêutica Tópica com Esteróides</i>).....	289
Psoríase em Placas induzida pelo Infliximab	279
Púrpura de Henoch-Schönlein	107
PUVAterapia (<i>Mucínose Folicular Generalizada com Boa Resposta a</i>).....	459
Queilite Granulomatosa Refractária – Resposta ao Tratamento com Infliximab	643
Rasgadura Completa do Lóbulo da Orelha – Reparação Cirúrgica com Plastia em Z	409
Reacção Adversa (<i>Etanercept após ao Infliximab</i>)	275
Regulamento do Prémio Bernardino António Gomes	312
Regulamentos das Bolsas e Prémios (2008)	123
Relatório de Actividades de 2007	314
Relatório de Contas de 2007	322
Restritiva (<i>Dermatopatia – Relato de um Caso e Breve Revisão da Literatura</i>)	619
Retalho Inguinal de McGregor.....	303
Retalho Multilobado Bilateral em Defeitos de Média Dimensão da Perna. Experiência de 3 Casos	417
Retalho Triangular de Avanço Geniano para Reconstrução de Defeitos Cirúrgicos da Parede Lateral do Nariz.....	537
Reunião do Centro da SPDV (<i>Viseu, 11 e 12 de Abril de 2008</i>)	327
Reunião do Norte da SPDV (<i>Espinho, 16 e 17 de Novembro de 2007</i>)	137
Revisão Anátomo-Clínica de 36 Casos (<i>Tumores Glómicos</i>)	221
Schnitzler (<i>Síndrome de – Descrição de 7 Casos Clínicos e Revisão da Literatura</i>)	423
Síndrome de Cushing e Supressão da Supra-Renal devido a Terapêutica Tópica com Esteróides na Psoríase	289
Síndrome de Hipersensibilidade a Fármacos / DRESS – 5 Anos de Experiência num Serviço de Dermatologia.....	541
Síndrome de Laugier-Hunziker – 2 Casos Clínicos	251
Síndrome de Schnitzler – Descrição de 7 Casos Clínicos e Revisão da Literatura.....	423
Síndrome de Sweet – Estudo Histopatológico	209
Spitz (<i>Nevo de Agminado em Área Hiperpigmentada – Dois Casos Clínicos</i>).....	79
Supressão da Supra-Renal (<i>Síndrome de Cushing devido a Terapêutica Tópica com Esteróides na Psoríase</i>)	289
Sweet (<i>Síndrome de – Estudo Histopatológico</i>).....	209
Telangiectasia Macularis Eruptiva Perstans – Resposta à Terapêutica com Fotoquimioterapia Sistémica	297

Índice - Volume 66 (2008)

Tipagem HPV (<i>Vírus do Papiloma Humano</i>) – Experiência do Centro Hospitalar de Setúbal (CHS), EPE	581
Tuberosa (<i>Esclerose com Envolvimento Pulmonar Atípico</i>)	259
Tumores Glómicos – Revisão Anátomo-Clínica de 36 Casos	221
Tumores Glómicos Múltiplos Hereditários Tratados com Laser Kripton	87
Úlcera Mole Venérea numa Consulta de Infecções Sexualmente Transmissíveis	435
Ulcerações Genitais	591
Unha (<i>Cirurgia da</i>)	13
UVA1 (<i>Fototerapia de Baixa Dose – Experiência do Serviço de Dermatologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra</i>)..	565

ÍNDICE DE AUTORES (ARTIGOS)*

Nº página

Afonso A	279, 297
Aldir I	509
Alfaiate D	509
Alves R	465
Alves S	483
Amaro C	279, 297
André M	43
Anes M	581
Apetato M	231
Araújo Carvalho R	471
Azevedo F	87, 435, 453, 477, 483, 637
Baptista A	259, 459
Baptista J	251
Barata Feio A	251
Barbosa A	97
Barros AM	87
Bastos MJ	267
Baudrier T	87
Bernardo I	557
Boixeda P	527
Bordalo O	221
Borges da Costa J	107, 527
Borrego MJ	59
Brites MM	245, 423, 541, 565
Brito C	267
Caldas Lopes L	489
Campos Lopes	489
Canelas MM	303, 471 , 541
Cardoso J	279, 509
Cardoso JC	35, 209, 245, 303 , 471, 541
Caridade S	289
Catorze MG	371
Coelho J	231, 275
Coelho R	297, 557, 631, 643
Coelho S	245, 423
Cravo M	35, 185, 209, 423 , 541, 565
Cruz C	477
Cunha AP	87, 477
Cunha D	13
Diamantino F	251
Duarte AF	477
Duarte Freitas J	303
Duarte ML	289
Duarte Reis M	97
Encinas A	115
Fernandes C	509
Ferreira A	231, 275
Ferreira M	115

Índice - Volume 66 (2008)

Ferreira MA	59
Ferreira S	259
Fidalgo A	251
Figueiredo A	35, 245, 303, 423, 471, 541, 565
Filipe P	43, 107
Florindo C	59
Fonseca E	483
Freitas JP	97
Furtado A	459
Furtado C	409, 613
Garcia C	97
Gomes JP	59
Gonçalo M	35, 245, 423, 541
Gonçalves C	97
Gonçalves M	581
Goulão J	73, 75, 409, 441, 445, 537, 613
Gouveia C	43, 79, 97
Guimarães H	619
Inácio F	581
Koschnick M	73, 75
Lamarão P	13
Le Thi Thanh H	619
Lestre S	231, 275
Lisboa C	435, 453, 483, 637
Lobo I	53, 115, 465
Lopes JM	619
Lopes MJ	231
Lopes Pereira M	289
Lopes V	53
Luciano G	221
Machado S	53
Magina S	619
Mansinho K	509
Marques Gomes MA	43, 107, 527, 575
Marques Pinto G	279, 297
Martins A	489
Martins C	581
Matos C	289
Medeiros S	297, 591
Mendes C	581
Mendes MG	177
Menezes N	259, 459
Miguel Canelas M	35
Morais P	87, 619
Moreira E	435, 453, 477, 483, 637
Moreira I	483
Mota A	87
Mota G	459
Neto V	417, 643
Neves P	557
Nunes A	59

Índice - Volume 66 (2008)

Oliveira H	245, 565
Osório F	477
Osório Ferreira E	259
Paulino A	59
Pereira M	435
Peres MJ	581
Peres S	509
Pignatelli J	107
Pinto F	43
Poiars Baptista A	11, 177, 367
Ponte P	231, 441, 445 , 537
Ramos H	53
Rasteiro A	177
Rebelo C	631, 643
Reis JP	185, 209
Ribeiro MC	619
Rocha M	289
Rocha-Páris F	275
Rodrigues A	591
Rodrigues C	581
Rodrigues M	619
Rosa de Almeida J	441, 445, 537
Sanches M	115
Santiago F	541
Santos P	637
Selores M	53, 115, 465
Serra D	185
Soares de Almeida LM	79, 97, 107, 527, 575
Soares de Oliveira H	185
Sousa Coutinho V	79
Sousa J	631
Teixeira M	267, 465
Tellechea O	209
Trindade F	489
Vale E	221, 631, 643
Varela P	459
Velho G	53
Ventura F	267 , 289
Viana I	221
Viegas P	557, 631
Viegas S	59
Vieira AP	267
Vieira R	303, 423, 471, 541
Vieira RM	509
Vilarinho C	267
Wehnert M	619

Índice - Volume 66 (2008)

ÍNDICE GERAL

NÚMERO 1, 2008

A Dermatologia Universitária	
<i>A. Poiares Baptista</i>	11
Cirurgia da Unha	
<i>Daniela Cunha, Paulo Lamarão</i>	13
Dermatite de Contacto Fotoalérgica à Benzidamina – Estudo de 8 Casos	
<i>Maria Miguel Canelas, Mariana Cravo, José Carlos Cardoso, Margarida Gonçalo, Américo Figueiredo</i>	35
Imipenem-Cilastatina vs Clindamicina no Tratamento Hospitalar de Doentes com Celulite Moderada a Grave do Membro Inferior – Estudo Comparativo	
<i>Carolina Gouveia, M. André, P. Filipe, F. Pinto, M.A. Marques Gomes</i>	43
Micoses Superficiais na Consulta de Dermatologia Pediátrica do Hospital Geral de Santo António – Revisão de 11 Anos (1996-2006)	
<i>Inês Lobo, Glória Velho, Susana Machado, Virgínia Lopes, Helena Ramos, Manuela Selores</i>	53
Diagnóstico Laboratorial das Infecções Sexualmente Transmissíveis	
<i>M.J. Borrego, A. Paulino, M.A. Ferreira, A. Nunes, J.P. Gomes, C. Florindo, S. Viegas</i>	59
Electrocoagulação Unipolar com Uma Mão	
<i>João Goulão, M. Koschnick</i>	73
“Penso-Atado” Modificado	
<i>João Goulão, M. Koschnick</i>	75
Nevo de Spitz Agminado em Área Hiperpigmentada – Dois Casos Clínicos	
<i>Carolina Gouveia; L. M. Soares de Almeida; V. Sousa Coutinho</i>	79
Tumores Glómicos Múltiplos Hereditários Tratados com Laser Kriptón	
<i>Paulo Morais, Ana Paula Cunha, Teresa Baudrier, Alberto Mota, Ana Margarida Barros, Filomena Azevedo</i>	87
Eritrodermia Refractária – Caso Clínico Invulgar	
<i>Carolina Gouveia, M. Duarte Reis, C. Garcia, L. Soares de Almeida, C. Gonçalves, A. Barbosa, J. P. Freitas</i>	97
Púrpura de Henoch-Schönlein	
<i>João Borges da Costa, J. Pignatelli, Paulo Leal Filipe, L. Soares de Almeida, Manuel Marques Gomes</i>	107
Ectima Gangrenoso	
<i>Inês Lobo, Márcia Ferreira, Ana Encinas, Madalena Sanches, Manuela Selores</i>	115
Bolsas e Prémios atribuídos (2007/2008)	121
Regulamentos das Bolsas e Prémios (2008)	123
Reunião do Norte da SPDV	
Espinho, 16 e 17 de Novembro de 2007 (Programa e Resumos)	137

NÚMERO 2, 2008

Figuras de Cera de Doenças Cutâneas na Faculdade de Medicina de Coimbra <i>A. Poiães Baptista, A. Rasteiro, Marta G. Mendes</i>	177
Onicomicoses <i>David Serra, Hugo S. de Oliveira, Mariana Cravo, José Pedro Reis</i>	185
Síndrome de Sweet – Estudo Histopatológico <i>José Carlos Cardoso, Óscar Tellechea, José Pedro Reis, Mariana Cravo</i>	209
Tumores Glómicos – Revisão Anátomo-Clínica de 36 Casos <i>Gilda Luciano, Esmeralda Vale, Isabel Viana, Olívia Bordalo</i>	221
Infliximab no Tratamento da Psoríase – Revisão de 16 Casos <i>Sara Lestre, Pedro Ponte, Joana Dias Coelho, M^o João Lopes, Margarida Apetato, Ana Ferreira</i>	231
Pioderma Gangrenoso da Parede Abdominal após Cesariana <i>José Carlos Cardoso, Sónia Coelho, Margarida Gonçalo, Hugo Oliveira, Maria Manuel Brites, Américo Figueiredo</i>	245
Síndrome de Laugier-Hunziker – 2 Casos Clínicos <i>Filipa Diamantino, Juliana Baptista, Ana Fidalgo, Ana Barata Feio</i>	251
Esclerose Tuberosa com Envolvimento Pulmonar Atípico <i>Nuno Menezes, Susana Ferreira, Armando Baptista, Eduarda Osório Ferreira</i>	259
Heterotopia Glial Nasal <i>Filipa Ventura, C. Vilarinho, A. P. Vieira, M. J. Bastos, M. Teixeira, C. Brito</i>	267
Etanercept após Reacção Adversa ao Infliximab <i>Joana Dias Coelho, Sara Lestre, Filipa Rocha-Páris, Ana Macedo Ferreira</i>	275
Psoríase em Placas induzida pelo Infliximab <i>Cristina Amaro, Ana Afonso, Gabriela Marques Pinto, Jorge Cardoso</i>	279
Síndrome de Cushing e Supressão da Supra-Renal devido a Terapêutica Tópica com Esteróides na Psoríase <i>Sofia Caridade, Filipa Ventura, Catarina Matos, Manuela Rocha, M^o Luz Duarte, M^o Lopes Pereira</i>	289
Telangiectasia Macularis Eruptiva Perstans – Resposta à Terapêutica com Fotoquimioterapia Sistémica <i>Cristina Amaro, Sandra Medeiros, Ricardo Coelho, Ana Afonso, Gabriela Marques Pinto</i>	297
Retalho Inguinal de McGregor <i>José Carlos Cardoso, Ricardo Vieira, Maria Miguel Canelas, João Duarte Freitas, Américo Figueiredo</i>	303
Bolsas e Prémios atribuídos (2008)	309
Regulamento do Prémio Bernardino António Gomes	312
Notícias	313
Relatório de Actividades de 2007	314
Relatório de Contas de 2007	322
Parecer e Relatório do Conselho Fiscal (2007)	324
Programa de Acção para 2008	324
Orçamento para 2008	325
Reunião do Centro da SPDV Viseu, 11 e 12 de Abril de 2008 (Programa e Resumos)	327

Índice - Volume 66 (2008)

NÚMERO 3, 2008

Iconografia Dermatológica de outros tempos...	
<i>A. Poiares Baptista</i>	367
Laser – Fundamentos e Indicações em Dermatologia	
<i>M. Goreti Catorze</i>	371
Rasgadura Completa do Lóbulo da Orelha – Reparação Cirúrgica com Plastia em Z	
<i>J. Goulão, C. Furtado</i>	409
Retalho Multilobado Bilateral em Defeitos de Média Dimensão da Perna. Experiência de 3 Casos	
<i>Rodrigo Araújo Carvalho, Vítor Neto</i>	417
Síndrome de Schnitzler – Descrição de 7 Casos Clínicos e Revisão da Literatura	
<i>Mariana Cravo, Margarida Gonçalo, Ricardo Vieira, Maria Manuel Brites, Sónia Coelho e Américo Figueiredo</i>	423
Úlcera Mole Venérea numa Consulta de Infecções Sexualmente Transmissíveis	
<i>Elisabete Moreira, Carmen Lisboa, Marta Pereira, Filomena Azevedo</i>	435
Nariz – Subunidades e Pontos de Referência	
<i>J. Goulão, P. Ponte, J. Rosa</i>	441
Considerações Anatômicas na Reconstrução do Pavilhão Auricular	
<i>Pedro Fernandes da Ponte, João Goulão, José Rosa de Almeida</i>	445
Lupus Miliaris Disseminatus Faciei – Um Caso com Atingimento Preferencial do Pénis	
<i>Elisabete Moreira, Carmen Lisboa, Filomena Azevedo</i>	453
Mucinose Folicular Generalizada com Boa Resposta a PUVAterapia	
<i>Nuno Menezes, Paulo Varela, Antónia Furtado, Gioconda Mota, Armando Baptista</i>	459
Poroqueratose linear generalizada	
<i>Inês Lobo, Marta Teixeira, Rosário Alves, Manuela Selores</i>	465
Pili Canaliculi de Apresentação Esporádica	
<i>Maria Miguel Canelas, José Carlos Cardoso, Ricardo Vieira, Américo Figueiredo</i>	471
Angiosarcoma Cutâneo da Mama após Tratamento Conservador de Carcinoma da Mama	
<i>Elisabete Moreira, Ana Filipa Duarte, Ana Paula Cunha, Fernando Osório, Cândida Cruz, Filomena Azevedo</i>	477
Lesões Cutâneas como Primeira Manifestação de Linfoma Folicular Sistémico em Doente com Infecção VIH	
<i>Elisabete Moreira, Carmen Lisboa, Sérgio Alves, Ilídia Moreira, Elsa Fonseca, Filomena Azevedo</i>	483
Carcinoma Basocelular Nodular – Terapêutica Combinada com Interferão- α 2b elmiqumod 5%	
<i>Andréa Martins, Felicidade Trindade, Luísa Caldas Lopes, Campos Lopes</i>	489
Bolsas e Prémios atribuídos (2008)	495

NÚMERO 4, 2008

Micoses Sistémicas Oportunistas – Manifestações Clínicas, Diagnóstico e Tratamento <i>Susana Peres, Dulce Alfaiate, Isabel Aldir, Cândida Fernandes, Raquel Vieira, Jorge Cardoso, Kamal Mansinho</i>	509
Manchas Cor de Vinho do Porto. Revisão e Opções Terapêuticas <i>João Borges da Costa, Luís Soares de Almeida, Pablo Boixeda, Manuel Marques Gomes</i>	527
Retalho Triangular de Avanço Geniano para Reconstrução de Defeitos Cirúrgicos da Parede Lateral do Nariz <i>João Goulão, P. Ponte, J. Rosa</i>	537
Síndrome de Hipersensibilidade a Fármacos / DRESS – 5 Anos de Experiência num Serviço de Dermatologia <i>Felicidade Santiago, M. Manuel Brites, Mariana Cravo, José C. Cardoso, M. Miguel Canelas, Ricardo Vieira, Margarida Gonçalves, Américo Figueiredo</i>	541
Avaliação do Prurido em Doentes Hemodialisados <i>Ricardo Coelho, Pedro Viegas, Idalécio Bernardo, Pedro L. Neves</i>	557
Fototerapia UVA1 de Baixa Dose – Experiência do Serviço de Dermatologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra <i>Mariana Cravo, Hugo Oliveira, Maria Manuel Brites, Américo Figueiredo</i>	565
Laboratório de Histopatologia Cutânea do Serviço de Dermatologia do Hospital de Santa Maria. Actividade de um Decénio (1998-2007) <i>L. Soares de Almeida, M. A. Marques Gomes</i>	575
Tipagem HPV (Vírus do Papiloma Humano) – Experiência do Centro Hospitalar de Setúbal (CHS), EPE <i>M^o João Peres, Margarida Anes, Carla Rodrigues, Cidália Martins, Matilde Gonçalves, Camarinha Mendes, Filipe Inácio</i>	581
Ulcerações genitais <i>Sandra Medeiros, Ana Rodrigues</i>	591
Luva Cirúrgica – Multifunções <i>João Goulão, C. Furtado</i>	613
Dermatopatia Restritiva – Relato de um Caso e Breve Revisão da Literatura <i>Paulo Morais, Sofia Magina, Maria do Céu Ribeiro, Manuela Rodrigues, José Manuel Lopes, Huong Le Thi Thanh, Manfred Wehnert, Hercília Guimarães</i>	619
Erupção Purpúrica Exuberante numa Lactente <i>Ricardo Coelho, Pedro Viegas, Esmeralda Vale, João Sousa, Clarisse Rebelo</i>	631
Poroqueratose Genital <i>Elisabete Moreira, Carmen Lisboa, Paulo Santos, Filomena Azevedo</i>	637
Queilite Granulomatosa Refractária – Resposta ao Tratamento com Infliximab <i>Ricardo Coelho, Vítor Neto, Esmeralda Vale, Clarisse Rebelo</i>	643
Bolsas e Prémios atribuídos (2008)	649
Notícias	651
Lista de Nomes e Moradas dos Membros da SPDV	653
Índice – Volume 66 (2008)	
Índice de Assuntos	663
Índice de Autores	667
Índice Geral	670