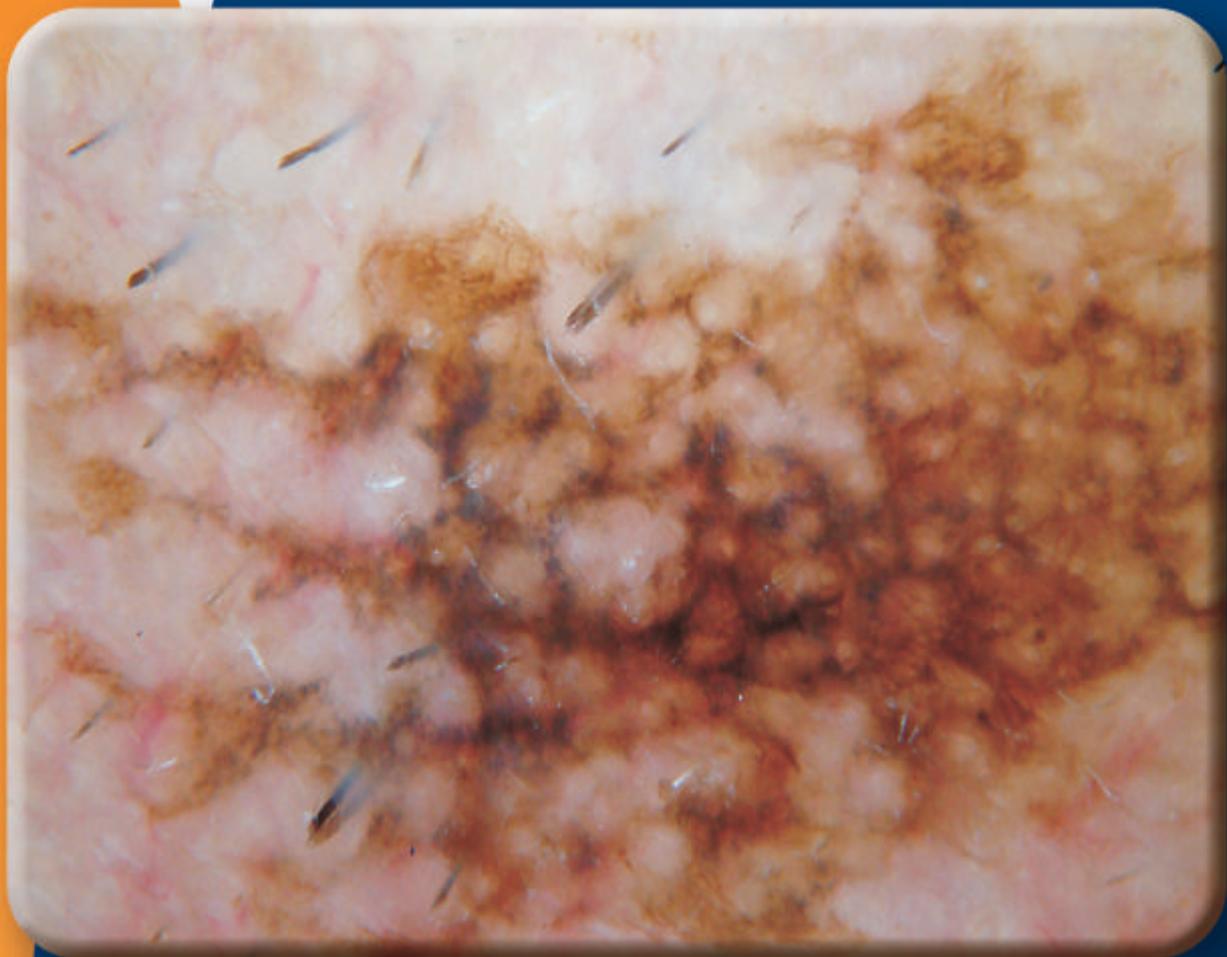




Trabalhos da
Sociedade Portuguesa
de **Dermatologia**
e **Venereologia**

Volume 69 - Número 1 - Janeiro / Março de 2011



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
Clarisse 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 Prof. Vieira de Almeida, nº38
Lj. A - Bloco B - Piso 0
1600-371 LISBOA
Telf.: 21 757 81 35

SOCIEDADE PORTUGUESA DE DERMATOLOGIA E VENEREOLOGIA

PRESIDENTES HONORÁRIOS

Aureliano da Fonseca

A. Poiares Baptista

CORPOS GERENTES - BIÉNIO 2009-2010

DIRECÇÃO

Presidente

Américo Manuel da Costa Figueiredo

Vice-Presidente

Jorge Alberto dos Santos Cardoso

Secretário Geral

Manuel Sacramento Marques

Tesoureiro

Paulo Jorge Varela Cerqueira Fernandes

Vogal

José Carlos Faria Fernandes

MESA DA ASSEMBLEIA GERAL

Presidente

Filomena Maria Moreira de Azevedo

Secretária

Maria de Lourdes Almeida dos Santos Ferreira

Secretário

José Pedro Gaspar dos Reis

CONSELHO FISCAL

Presidente

António Augusto Guerra Massa

Vogal

Elvira Augusta Felgueira Leonardo Fernandes Bártolo

Vogal

Maria Margarida Deus da Silva Anes

Capa: "Dermatoscopia de lesões pigmentadas"

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

Informações aos Autores

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

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

INFORMAÇÕES AOS AUTORES

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

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

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

3. **Preparação do manuscrito:**

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

4. **Organização do Manuscrito**

a - Na primeira página indicar:

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

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

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

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

b - Resumo (2ª e 3ª páginas)

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

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

c - Palavras Chave (4ª página)

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

d - Texto

O texto deverá ser estruturado da forma tradicional:
i) artigo original: introdução; doentes / material e métodos; resultados; comentários ou discussão.
ii) caso clínico: introdução; descrição do(s) caso(s); comentário ou discussão.

e - Referências / Bibliografia

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

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

Informações aos Autores

Modelos:

(1) Artigo:

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

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

(2) Capítulo do livro:

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

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

EDITORIAL

Gabriela Marques Pinto 9

EDUCAÇÃO MÉDICA CONTÍNUA

Imunopatogénese da Psoríase

Filipa Osório, Sofia Magina, Filomena Azevedo 11

ARTIGOS ORIGINAIS

Tratamento da Psoríase em Idade Pediátrica – Parte I: Tratamento Tópico

Maria João Cruz, Sofia Magina, Teresa Baudrier, Filomena Azevedo 25

Dermatoscopia de lesões pigmentadas

Nuno Menezes 33

ARTIGOS DE REVISÃO

Utilização *Off-label* de Terapêutica Biológica em Dermatologia – Experiência Clínica de 5 Anos

Filipa Diamantino, Sara Lestre, Pedro Ponte, Ana Ferreira, Ana Fidalgo, Maria João Lopes 49

Dermatofitias no Distrito de Braga – Estudo Retrospectivo dos Últimos 11 Anos (1999 – 2009)

Joana Rocha, Maria Luz Duarte, Pedro Oliveira, Celeste Brito 69

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

***Chlamydia Trachomatis* numa Consulta de Infecções Sexualmente Transmissíveis – Estudo Retrospectivo de 4 Anos (2006 – 2009)**

Rodrigo Araújo Carvalho, Cândida Fernandes, Raquel Santos, Ana Rodrigues, Jorge Cardoso 79

DERMATOLOGIA CIRÚRGICA

Reconstrução Cirúrgica do Lábio Superior após Exérese Tumoral

João Goulão, Constança Furtado 87

Reconstrução Cirúrgica do Lábio Inferior – Apresentação de 2 Casos

Victoria Guiote, Ricardo Vieira 91

CASOS CLÍNICOS

Eritrodermia: Primeira Manifestação de Défice Imunitário Congénito

Filipa Diamantino, João Farela Neves, Maria João Lopes 97

Índice

Necrose Gorda do Recém-nascido <i>Rubina Alves, Isabel Freitas, Isabel Santos, Ana Afonso, Jorge Cardoso</i>	103
Pseudoxantoma Elástico <i>Inês Leite, Ana Moreira, Rosário Varandas, António Couceiro, Armando Baptista, Eduarda Osório Ferreira</i>	107
Hipersensibilidade Imediata a Insulina Humana, Análogos de Insulina e a Antibióticos Beta-lactâmicos – Um Caso Clínico <i>Pedro Andrade, Luísa Barros, Rosa Mascarenhas, Margarida Gonçalo</i>	111
Penfigóide Bolhoso Secundário à Furosemida <i>Maria João Cruz, Teresa Baudrier, Olga Ferreira, Filomena Barreto, Filomena Azevedo</i>	117
Imunoglobulina G Endovenosa na Dermatite Atópica – Um Caso Clínico <i>Sofia Luz, Susana Lopes da Silva, Vera Monteiro Torres, Amélia Spínola Santos, Anabela Lopes, Elisa Pedro, Manuel Pereira Barbosa</i>	121
Tinha do Couro Cabeludo por <i>Trichophyton Violaceum</i> em Adulto com Lúpus Discóide <i>Filipa Ventura, Joana Gomes, Maria da Luz Duarte, José Carlos Fernandes, Celeste Brito</i>	129
BOLSAS E PRÉMIOS	
Bolsas e Prémios atribuídos	133
ARQUIVO	
Subespecialidade de Dermatopatologia – Ordem dos Médicos <i>Comissão de Avaliação da Criação da Subespecialidade de Dermatopatologia</i>	135
Exposição Fotográfica do Prof. Aureliano da Fonseca <i>A. Poiares Baptista</i>	137
Medalhas de Dermatologistas <i>A. Poiares Baptista</i>	139
REUNIÕES DA SPDV	
11º Congresso Nacional de Dermatologia e Venereologia Lisboa, 19 a 21 de Novembro de 2010 (<i>Programa e Resumos das Comunicações</i>)	147

EDITORIAL

<i>Gabriela Marques Pinto</i>	9
-------------------------------------	---

CONTINUOUS MEDICAL EDUCATION

Psoriasis Immunopathogenesis

<i>Filipa Osório, Sofia Magina, Filomena Azevedo</i>	11
--	----

ORIGINAL ARTICLES

Psoriasis Treatment in Pediatric Age – Part I: Topical Treatment

<i>Maria João Cruz, Sofia Magina, Teresa Baudrier, Filomena Azevedo</i>	25
---	----

Pigmented Lesions Dermoscopy

<i>Nuno Menezes</i>	33
---------------------------	----

REVIEW ARTICLES

Off-label Use of Biologic Agents in Dermatology – 5-Year Clinical Experience

<i>Filipa Diamantino, Sara Lestre, Pedro Ponte, Ana Ferreira, Ana Fidalgo, Maria João Lopes</i>	49
---	----

Dermatophytoses in Braga – A Retrospective Study of the Last 11 Years (1999 – 2009)

<i>Joana Rocha, Maria Luz Duarte, Pedro Oliveira, Celeste Brito</i>	69
---	----

GROUP FOR THE STUDY AND INVESTIGATION OF SEXUALLY TRANSMITTED DISEASES

Chlamydia Trachomatis in a Sexually Transmitted Disease Clinic – Four Years Retrospective Study (2006 – 2009)

<i>Rodrigo Araújo Carvalho, Cândida Fernandes, Raquel Santos, Ana Rodrigues, Jorge Cardoso</i>	79
--	----

SURGICAL DERMATOLOGY

Upper Cutaneous Lip Reconstruction after Tumour Excision

<i>João Goulão, Constança Furtado</i>	87
---	----

Surgical Lower Lip Reconstruction – 2 Case Reports

<i>Victoria Guiote, Ricardo Vieira</i>	91
--	----

CASE REPORTS

Erythrodermia: The First Manifestation of Combined Immunodeficiency

<i>Filipa Diamantino, João Farela Neves, Maria João Lopes</i>	97
---	----

Subcutaneous Fat Necrosis of the Newborn

<i>Rubina Alves, Isabel Freitas, Isabel Santos, Ana Afonso, Jorge Cardoso</i>	103
---	-----

Contents

Pseudoxanthoma Elasticum	
<i>Inês Leite, Ana Moreira, Rosário Varandas, António Couceiro, Armando Baptista, Eduarda Osório Ferreira</i>	107
Type 1 IgE Mediated Allergy to Human Insulin and Insulin Analogues in Association with Hypersensitivity to β-Lactam Antibiotics – A Case Report	
<i>Pedro Andrade, Luísa Barros, Rosa Mascarenhas, Margarida Gonçalo</i>	111
Furosemide-Induced Bullous Pemphigoid	
<i>Maria João Cruz, Teresa Baudrier, Olga Ferreira, Filomena Barreto, Filomena Azevedo</i>	117
Intravenous Immunoglobulin G therapy in Atopic Dermatitis – A Case Report	
<i>Sofia Luz, Susana Lopes da Silva, Vera Monteiro Torres, Amélia Spínola Santos, Anabela Lopes, Elisa Pedro, Manuel Pereira Barbosa</i>	121
Trichophyton Violaceum Infection of Scalp in an Adult with Discoid Lupus	
<i>Filipa Ventura, Joana Gomes, Maria da Luz Duarte, José Carlos Fernandes, Celeste Brito</i>	129
SCHOLARSHIPS AND PRIZES	
Scholarships and Prizes Granted	133
ARCHIVE	
Subspecialty of Dermatopathology – Ordem dos Médicos	
<i>Comissão de Avaliação da Criação da Subespecialidade de Dermatopatologia</i>	135
Photographic Exhibition of Prof. Aureliano da Fonseca	
<i>A. Poiares Baptista</i>	137
Medals of Dermatologists	
<i>A. Poiares Baptista</i>	139
ABSTRACTS OF SPDV MEETINGS	
11 th National Congress of Dermatology and Venereology Lisbon, November 19-21, 2010 (Program and Abstracts of Oral Presentations)	147

Neste primeiro número de 2011 dos “Trabalhos da SPDV”, queria começar por desejar a todos os colegas um auspicioso ano – na esperança que não se concretizem as anunciadas desgraças desta nossa eterna e famigerada “crise” – e deixar um voto particular de incentivo aos colegas que integram a nova Direcção da SPDV para o biénio 2011/2012, a quem agradeço o convite e a confiança em mim depositada para continuar a editar esta Vossa Revista.

Este número dos “Trabalhos” integra um artigo de Educação Médica Contínua em que se discute o estado actual do conhecimento relativamente à “Imunopatogénese da Psoríase” e se divulgam as “Normas de Boa Prática para o Tratamento da Psoríase em Idade Pediátrica – Parte I: Tratamento Tópico”, elaboradas por colegas do Serviço de Dermatologia e Venereologia do Hospital de São João e da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto; no próximo número da Revista será publicada a Parte II deste artigo, onde será abordado o tratamento sistémico da psoríase neste grupo etário.

Mantemos, como tem sido habitual, capítulos específicos dedicados aos estudos do Grupo para o Estudo e Investigação das Doenças Sexualmente Transmissíveis (GEIDST) e aos trabalhos sobre Dermatologia Cirúrgica, agradecendo mais uma vez aos colegas que continuam a colaborar nestas secções da Revista através do envio periódico de artigos.

Também não posso deixar de agradecer ao Professor Poiares Baptista que continua incansável na sua preciosa colaboração no Arquivo da nossa Sociedade, na preservação e divulgação da história da nossa Especialidade e que para mim (e tenho a certeza que também para muitos de Vós) constitui um estímulo constante à actividade científica e associativa da dermatovenereologia; o seu exemplo incentiva-me e dá-me novo alento, naquelas horas de desânimo em que se torna maior a tentação em desistir desta tarefa a que me propus (já lá vão mais de 12 anos.....) de manter viva e de boa saúde esta nossa Revista.

Por último, chamava a atenção para o facto de no presente número dos “Trabalhos da SPDV” serem publicados apenas os resumos das comunicações orais apresentadas no 11º Congresso Nacional de Dermatologia e Venereologia, que decorreu em Lisboa em Novembro último; dado o elevado número de trabalhos apresentados neste Congresso e a limitação do espaço gráfico, os resumos referentes aos casos clínicos e aos trabalhos apresentados sob a forma de poster serão publicados no próximo número da Revista.

Cordiais saudações,
Gabriela Marques Pinto

IMUNOPATOGÉNESE DA PSORÍASE

Filipa Osório¹, Sofia Magina^{1,2}, Filomena Azevedo¹

¹Serviço de Dermatologia e Venereologia, Hospital de São João EPE; ²Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

RESUMO – A psoríase é uma doença comum, cujo tratamento tem evoluído a par de novas descobertas sobre a sua patogénese. Assim torna-se importante o estudo dos mecanismos moleculares e imunológicos envolvidos com vista à melhor compreensão do tratamento actual e de potenciais alvos terapêuticos.

Nesta publicação pretendemos rever o estado actual do conhecimento relativamente à patogénese da psoríase. Descreve-se o papel proposto para o sistema imunológico, os queratinócitos e a microvasculatura. O sistema imunológico é presentemente considerado o modulador patogénico primário, descrevendo-se a função de linfócitos T e outros tipos celulares, citocinas, quimiocinas e mecanismos contra-reguladores. Tratando-se de um distúrbio de etiologia genética e ambiental, fazemos referência aos polimorfismos genéticos associados e à relação com a expressão de microRNAs.

PALAVRAS-CHAVE – Psoríase; Imunopatogénese; Polimorfismo genético.

PSORIASIS IMMUNOPATHOGENESIS

ABSTRACT – Psoriasis is a common disease, whose treatment has evolved with new discoveries on its pathogenesis. Thus it becomes important to study the involved molecular and immune mechanisms to best understand current treatment and potential therapeutic targets.

In this paper we aim to review current knowledge on psoriasis pathogenesis. We describe the proposed role for the immune system, the keratinocytes and the microvasculature. The immune system is currently considered the primary pathogenic modulator and we describe T lymphocytes and other cell types role, cytokines, chemokines and counter-regulatory mechanisms. Known as a genetic and environmental disorder, we refer to associated genetic polymorphisms and the relation to the expression of microRNAs.

KEY-WORDS – Psoriasis; Immunopathogenesis; Genetic polymorphism.

Correspondência:

Dr.ª Filipa Osório

Serviço de Dermatologia e Venereologia

Hospital de São João

Alameda Hernâni Monteiro

4200-319 Porto

Tel.: 225512100

E-mail: filipaosorio@gmail.com

Educação Médica Contínua

INTRODUÇÃO

A psoríase é uma doença cutânea crónica comum que afecta 2% da população, com a prevalência variando de acordo com a raça e a localização geográfica¹. A psoríase está associada a um elevado grau de morbilidade, relacionada com a imagem corporal, implicações sistémicas da doença e efeitos laterais da terapêutica, condicionando a qualidade de vida dos indivíduos afectados.

Estudos em gémeos mostram 67% de concordância da doença em gémeos monozigóticos contra 18% nos gémeos dizigóticos². Esta falta de total concordância em gémeos monozigóticos sugere hereditariedade multifactorial e interacção entre a predisposição genética e o ambiente na etiopatogénese da doença.

CORRELAÇÃO CLÍNICO-PATOLÓGICA

Clinicamente, a psoríase manifesta-se tipicamente por lesões em placa eritematosas e descamativas, mais ou menos infiltradas (Fig. 1). A taxa mitótica dos queratinócitos basais está aumentada relativamente à pele normal. Consequentemente observa-se acantose, o que em associação ao infiltrado inflamatório dérmico contribui para a espessura global das lesões. O infiltrado inflamatório é composto principalmente por células dendríticas, macrófagos e células T na derme, e neutrófilos com algumas células T na epiderme³. Os microabcessos de Munro reflectem a acumulação de neutrófilos na epi-



Fig. 1 - Psoríase em placas.

derme. As escamas são o resultado da hiperproliferação epidérmica com maturação prematura de queratinócitos e queratinização incompleta com retenção dos núcleos no estrato córneo (paraqueratose). O eritema das lesões deve-se a um número aumentado de capilares tortuosos, que atingem a superfície cutânea através de um epitélio suprapapilar adelgado (Fig. 2).

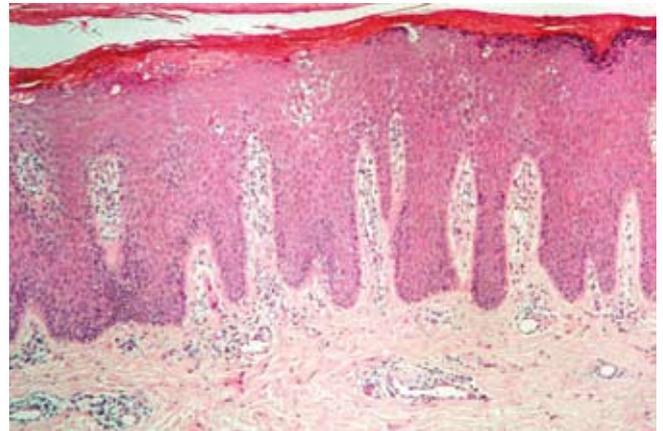


Fig. 2 - Histologia de lesão psoriática.

PATÓGENESE MULTIFACTORIAL

A patogénese da doença não se encontra completamente esclarecida mas parece haver uma contribuição multifactorial de sistema imunológico, queratinócitos e microvasculatura, tal como as alterações histológicas acima descritas fariam prever.

No passado a psoríase foi considerada um distúrbio primariamente queratinocitário, mas actualmente há evidência crescente de que as células imunológicas, particularmente as células T activadas, têm um papel primário na patogénese da doença⁴ (Quadro I).

Doença auto-imune é qualquer síndrome causada pela activação de células T ou B, na ausência de infecção corrente ou de outra causa evidente⁵. A psoríase enquadra-se nesta definição e há mesmo evidência de reactividade contra auto-antígenos como as queratinas 13 e 17 e a ribonucleoproteína nuclear heterogénea^{6,7}, mas actualmente prefere-se considerá-la um distúrbio inflamatório³.

MODELOS ANIMAIS DE PSORÍASE

Com excepção de alguns casos esporádicos em primatas, a psoríase atinge unicamente os humanos.

Quadro I

**EVIDÊNCIA DO PAPEL PATOGENÉTICO
PRIMÁRIO DO SISTEMA IMUNOLÓGICO
NA PSORÍASE**

- Actividade de fármacos anti-psoriáticos sobre o sistema imunológico
- Associação com outras doenças inflamatórias imunologicamente mediadas (artrite psoriática, doenças intestinais inflamatórias)
- Transplante de medula óssea: aparecimento de psoríase em receptores saudáveis quando os dadores têm psoríase e resolução da psoríase dos receptores quando os dadores são saudáveis
- Expressão aumentada de células do sistema imunológico, citocinas e quimiocinas na pele dos doentes psoriáticos
- Expansão clonal de células T nas lesões de psoríase
- Modelos animais

Assim, os modelos não humanos disponíveis fornecem apenas uma aproximação da doença. Os três tipos de modelos animais *in vivo* dependem habitualmente da utilização de ratos como hospedeiros e são baseados nos seguintes tipos experimentais: mutação espontânea, engenharia genética e xenotransplante⁸ (Quadro II).

Quadro II

MODELOS ANIMAIS DE PSORÍASE
Mutação espontânea
Engenharia genética

- Transgénicos
- Hipomórficos
- Knockout

Xenotransplante

A mutação espontânea em modelos de ratos tem resultado em fenótipos cutâneos inflamatórios e desca-mativos, mas que representam um conjunto limitado de características psoriáticas.

Há 2 grandes categorias de ratos geneticamente modificados: aqueles em que um elemento genético foi introduzido (ratos transgénicos) e aqueles em que um elemento genético foi removido (ratos *knockout*) ou atenuado (ratos hipomórficos). Na maioria dos casos, a modificação genética é direccionada para a epiderme através de promotores específicos. Estes modelos testam a hipótese de que a sobre-expressão de uma determinada citocina, factor de crescimento, molécula de adesão ou elemento de sinalização contribui para a doença cutânea inflamatória. A vantagem destes

modelos é a de que um determinado mediador ou via de sinalização podem ser estudados isoladamente. No entanto, não reflectem a rede patogénica complexa da psoríase, em parte devido às diferenças entre a pele humana e dos ratos. Estas diferenças incluem a espessura da epiderme, a extensão da epiderme interfolicular, a densidade de folículos pilosos, a diferente programação dos queratinócitos e a presença de células imunológicas não humanas⁹.

Na tentativa de ultrapassar estes problemas e desenvolver modelos de ratos humanizados, tem sido realizado o transplante de pele de doentes com psoríase para ratos imunodeprimidos. Os transplantes podem ser obtidos a partir de pele assintomática ou com lesões. Estes modelos podem ser usados na investigação de factores desencadeantes e de manutenção da doença, mecanismos de actuação de fármacos anti-psoriáticos conhecidos ou na validação do potencial de novos alvos terapêuticos.

A evidência da participação do sistema imunológico, particularmente das células T, na patogénese da psoríase provém da investigação realizada em modelos de xenotransplante como o SCID (imunodeficiência severa combinada) e o AGR 129 (ratos deficientes em receptores de IFN tipo I (A) e tipo II (G), *RAG-2^{-/-}*).

No modelo SCID, a injeção de linfócitos T activados de doentes psoriáticos, particularmente T CD4, em ratos transplantados com pele sã desses doentes induz o aparecimento de lesões psoriasiformes¹⁰. O modelo AGR 129 evidencia o papel dos linfócitos residentes cutâneos na patogénese da doença: os ratos imunodeficientes transplantados com pele sã de doentes psoriáticos desenvolvem lesões psoriasiformes de forma espontânea sem ser necessária a injeção de células T¹¹.

SISTEMA IMUNOLÓGICO INATO E ADAPTATIVO

O sistema imunológico é classicamente dividido em inato e adaptativo.

O sistema inato é aquele que responde de forma rápida à agressão mas tem um leque de respostas limitado e não tem memória. Depende da actividade de células dendríticas, macrófagos, neutrófilos e células T *Natural Killer* (NK).

O sistema adaptativo depende das células T e é responsável pela resposta a longo prazo, diversificada e com memória.

Ambos estão envolvidos na imunopatogénese da psoríase¹².

Educação Médica Contínua

ACTIVAÇÃO DE CÉLULAS T

De acordo com o paradigma actual, determinados antígenos (endógenos ou exógenos, de natureza ainda não esclarecida) são incorporados pelas células dendríticas cutâneas (apresentadoras de antígeno), que migram até aos gânglios linfáticos e interagem com células T *naive*. A apresentação antigénica depende primariamente da interacção do receptor do complexo major de histocompatibilidade, que contém o antígeno à superfície da célula dendrítica, com o receptor da célula T. No entanto, a activação T depende ainda de um processo de co-estimulação ou sinapse imunológica, de que são exemplos as interacções ICAM-1 (célula dendrítica) / LFA-1 (célula T), LFA-3 (célula dendrítica) / CD2 (célula T) e CD80 (célula dendrítica) / CD28 (célula T)¹²⁻¹⁴ (Fig. 3). O efalizumab e o alefacept são agentes anti-psoriáticos que bloqueiam este processo de co-estimulação. O efalizumab (que foi retirado do mercado) é um anticorpo monoclonal quimérico anti-LFA1¹⁵. O alefacept é uma proteína recombinante anti-CD2¹⁶.

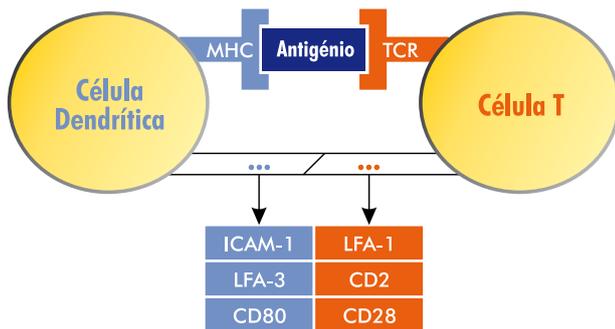


Fig. 3 - Apresentação antigénica e sinapse imunológica. CD: Cluster of differentiation; ICAM-1: Inter-cellular adhesion molecule-1; LFA-1: Lymphocyte function-associated antigen-1; LFA-3: Lymphocyte function-associated antigen-3; MHC: Major histocompatibility complex; TCR: T-cell receptor.

A análise dos receptores de células T de lesões de psoríase e artrite psoriática de diferentes localizações permite concluir que há expansão oligoclonal de células T, sugerindo estimulação antigénica específica^{7,18}. Entre os antígenos potencialmente envolvidos na activação T, salienta-se o papel do estreptococos beta-hemolítico do grupo A. A psoríase do tipo I é frequentemente precedida por uma infecção estreptocócica e as células T encontradas nas amígdalas e nas lesões de psoríase dos doentes infectados têm receptores anti-estreptococos

idênticos¹⁹. Neste contexto surgiu a hipótese de mimetismo molecular, baseada na existência de sequências homólogas entre Proteínas M estreptocócicas e queratinas da epiderme humana⁷.

Após activação pelas células apresentadoras de antígeno, as células T *naive* dão origem a células T memória efectoras, que proliferam e migram para a pele, desencadeando uma cascata de citocinas e quimiocinas e activação de outros tipos celulares. Uma vez desenvolvida a primeira lesão psoriática, a pele sã pode ser reactivada de uma forma muito mais rápida devido ao posicionamento estratégico destas células residentes, sem ser necessário o recrutamento de células em circulação²⁰.

ACTIVAÇÃO TH1 E TH17

Relativamente aos tipos de células T envolvidas no processo, até há alguns anos considerava-se que os linfócitos de tipo T *helper* 1 (Th1) eram as células chave, mas mais recentemente tem sido atribuído um papel crescente aos linfócitos de tipo T *helper* 17 (Th17)^{4,9}.

A produção de IL-12 pelas células dendríticas activadas é a principal responsável pela diferenciação Th1 enquanto que a produção de IL-23 induz à diferenciação Th17^{4,13,20} (Fig. 4). O ustecinumab é um anticorpo monoclonal humano cujo alvo é a subunidade p40 das interleucinas 12 e 23, explicando a sua actividade anti-psoriática²¹. A injeção intra-epidérmica de IL-23 leva ao desenvolvimento de acantose nos ratos, superior àquela que é provocada pela injeção de IL-12²². Atribui-se por isso uma importância crescente às células Th17 no desenvolvimento de lesões de psoríase.

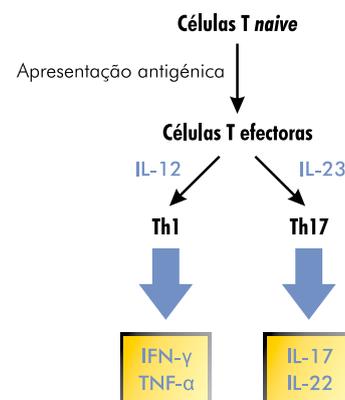


Fig. 4 - Activação das células T e diferenciação Th1 e Th17.

Globalmente, as células Th17 exercem os seus efeitos pela produção de IL-17 e IL-22, enquanto as células Th1 produzem IFN- γ e TNF- α ^{4,20}. A IL-22 actua fundamentalmente nos queratinócitos, promovendo a sua hiperproliferação bem como a expressão de peptídeos anti-microbianos, citocinas e quimiocinas^{23,24}. A IL-17 é mais pró-inflamatória e actua numa multiplicidade de células envolvidas no processo, promovendo a produção de citocinas e quimiocinas, fazendo com que mais linfócitos T, células dendríticas e macrófagos sejam recrutados²³. O IFN- γ partilha as funções das interleucinas 17 e 22. O TNF- α é produzido por uma grande variedade de células, nomeadamente células dendríticas e macrófagos, pelo que discutiremos a sua função mais à frente neste artigo. Quer o TNF- α quer o IFN- γ também têm propriedades anti-inflamatórias, o que pode explicar a indução de psoríase pelo tratamento com anti-TNF- α numa minoria de doentes²⁵.

MIGRAÇÃO DE CÉLULAS T EFECTORAS

Observam-se células T citotóxicas (CD8+) e células T helper (CD4+) nas lesões psoriáticas, estando a maioria das primeiras presentes na epiderme e a maioria das segundas na derme²⁶. As células T helper têm um papel preponderante na patogénese da doença e os modelos de xenotransplante em ratos demonstram que a injeção de células CD4+ (mas não de CD8+) induz psoríase nos enxertos de pele saudável de doentes psoriáticos²⁷.

A migração das células T memória efectoras (CD4+ ou CD8+) para a pele depende da presença de receptores de superfície específicos (Quadro III).

O *Cutaneous Lymphocyte Antigen* (CLA) e o *Lymphocyte Function Antigen-1* (LFA-1) são observados na maioria das células T que infiltram lesões psoriáticas¹³.

Quadro III

ALGUNS RECEPTORES DE SUPERFÍCIE DAS CÉLULAS T DE LESÕES PSORIÁTICAS E RESPECTIVOS LIGANDOS

Receptor da Célula T	Ligando	Localização do ligando
LFA-1	ICAM-1	Células dendríticas, Endotélio
VLA-1	Colagénio IV	Membrana basal
CD103	E-Caderina	Queratinócitos

CD, Cluster of differentiation; ICAM-1, Inter-cellular adhesion molecule-1; LFA-1, Lymphocyte function-associated antigen-1; VLA-1, Very late antigen-1

O CLA é tido como marcador cutâneo linfocitário. O LFA-1 (alvo terapêutico do efalizumab) interage com o *Intercellular Adhesion Molecule-1* (ICAM-1) presente nas células endoteliais, facilitando a migração dos linfócitos para fora dos vasos¹⁵.

O *Very Late Antigen-1* (VLA-1, integrina $\alpha 1\beta 1$) controla a migração de linfócitos T para a epiderme interagindo com o colagénio IV da membrana basal²⁸ e o CD103 (integrina $\alpha E\beta 7$) permite a sua retenção na epiderme ao ligar-se à E-caderina nos queratinócitos²⁹. O VLA-1 é expresso pelas células efectoras 4 a 6 semanas após a sua activação (daí a sua designação) e os anti-TNF- α diminuem a percentagem de células T circulantes VLA-1⁺²⁰.

QUIMIOCINAS

As quimiocinas são uma família de pequenas citocinas que induzem a quimiotaxia de células adjacentes que exprimem determinados receptores.

A expressão dos receptores CCR4 e CCR6 em simultâneo identifica as células Th17. Por outro lado, a expressão de CCR6 e CXCR3 identifica as células Th1 (bem como as células T helper que produzem simultaneamente IFN- γ e IL-17)³⁰.

A IL-17, produzida pelas células Th17, induz a produção pelos queratinócitos de quimiocinas como: CXCL1, CXCL3, CXCL5, CXCL6, CXCL8 (IL-8) que atraem neutrófilos para as placas psoriáticas (formando micro-abstractos de Munro); CCL20 (MIP3- α) que atrai células dendríticas e células T memória dotadas de receptores CCR6, incluindo mais células Th17²³.

O IFN- γ , produzido pelas células Th1, aumenta a expressão de quimiocinas CXCL9, CXCL10 (IP-10) e CXCL11 pelos queratinócitos, quimiocinas estas que atraem células com receptores CXCR3, por exemplo células Th1²³. As quimiocinas CCL2 (MCP1) e CCL5 (RANTES) também são ligandos CXCR3, atraindo predominantemente monócitos e células Th1³¹.

MECANISMOS IMUNOLÓGICOS CONTRA-REGULADORES

As células T reguladoras (Tregs) têm normalmente uma actividade inibitória sobre a função imunológica (Quadro IV). A sua actividade supressora é exercida de uma forma não antigénio específica, quer por contacto celular quer pela produção de citocinas inibidoras como a IL-10 e o *Transforming Growth Factor β 1* (TGF- β 1)¹².

Educação Médica Contínua

Quadro IV

CÉLULAS T REGULADORAS

- Defeito na actividade supressora: IL-10, TGF-beta1
- Modelos de psoríase em ratos CD18^{hypo}
- Actividade dependente de macrófagos e TNF-α

Nos indivíduos com psoríase não há alteração significativa da contagem destas células no plasma e há expressão aumentada nas lesões psoriáticas. No entanto, há um defeito na sua actividade supressora efectiva³². A disfuncionalidade das células T reguladoras leva a activação descontrolada das células T patogénicas e macrófagos com produção de TNF-α^{33,34}.

O CD18 é uma molécula co-estimuladora das Tregs. O hipomorfismo (baixa expressão) do CD18 em modelos de ratos está associado ao desenvolvimento de lesões psoriasiformes, ao provocar ausência de contacto efectivo entre a célula dendrítica e a células T reguladora e conseqüente ausência de produção TGF-β1³⁵. A depleção de macrófagos e/ou TNF-α leva à melhoria da inflamação psoriasiforme nos modelos animais^{33,36}.

A IL-10 (tipicamente associada à actividade T helper 2) está diminuída na psoríase mas a sua eficácia terapêutica em modelos animais tem sido moderada. A actividade anti-psoriática da IL-10 é mediada por efeitos nas células dendríticas e nas células T mas não nos queratinócitos³⁷.

CÉLULAS DENDRÍTICAS

A principal função das células dendríticas é a apresentação antigénica às células T.

As células dendríticas mais relevantes na patogénese da psoríase são as células de Langerhans, as células dendríticas plasmocitóides e as células dendríticas mielóides dérmicas^{13,38} (Quadro V).

As células dendríticas plasmocitóides parecem ser importantes no *triggering* inicial das lesões, produzindo quantidades importantes de IFN-α³⁹. Elas são activadas por complexos de catelicidina LL-37 (peptídeo antimicrobiano) e DNA autólogo através do receptor TLR9, o que pode explicar o mecanismo pelo qual o DNA autólogo se transforma num estímulo pró-inflamatório, quebrando a tolerância imunológica na psoríase⁴⁰.

Relativamente às células dendríticas mielóides dérmicas, parecem induzir a proliferação e diferenciação T (por exemplo, produzindo IL-23), bem como a prolifera-

Quadro V

TIPOS DE CÉLULAS DENDRÍTICAS E RESPECTIVAS FUNÇÕES

Células de Langerhans

Células Dendríticas Plasmocitóides (BDCA+)

- *Triggering* das lesões
- Produção de IFN-α

Células Dendríticas Mielóides Dérmicas (CD11c+)

- Proliferação de células T e queratinócitos
- Produção de IL-12 e IL-23: Diferenciação Th1 e Th17
- Subgrupo pró-inflamatório TIP-DC (*TNF and iNOS producing DCs*)

ção de queratinócitos (produzindo IL-20)³⁸. Também têm uma actividade pró-inflamatória e subgrupos especializados (*TIP-dendritic cells*) produzem TNF-α e síntese do óxido nítrico induzível³.

RECEPTORES TOLL-LIKE

Os receptores *Toll-like* (*Toll-like receptors*, TLRs) são importantes na função do sistema imunológico inato e podem ser encontrados no plasma ou ligados à membrana celular¹², nomeadamente de células dendríticas ou queratinócitos⁴¹. São *pattern recognition receptors* capazes de reconhecer antígenos exógenos como produtos microbianos ou antígenos endógenos como as Proteínas de Choque Térmico (*Heat Shock Proteins*, HSPs) e a fibronectina. Quer as HSPs, quer a fibronectina actuam via TLR4. As HSPs são sobre-expressas pelos queratinócitos de lesões psoriáticas, levando à maturação das células apresentadoras de antígeno. A fibronectina está presente na membrana basal da pele de doentes psoriáticos mas não na de indivíduos saudáveis e poderá estar envolvida na hiperproliferação dos queratinócitos¹².

Na pele de indivíduos normais são expressos os TLRs 1, 2 e 5, enquanto os TLRs 3 e 4 estão quase ausentes. Na pele psoriática há aumento dos TLRs 1 e 2 e diminuição do TLR5, enquanto os TLRs 3 e 4 se mantêm pouco expressos. O objectivo funcional desta alteração continua por esclarecer⁴².

A aplicação tópica do imiquimod (agonista TLR7 e TLR8) induz inflamação psoriasiforme da pele dependente do eixo IL-23/IL-17⁴³. O mRNA derivado do HIV e de outros vírus é um ligando natural do TLR7, corroborando o agravamento da psoríase no contexto da infecção HIV⁴⁴.

Os retinóides inibem os receptores TLR2, cuja expressão se encontra aumentada na pele psoriática¹².

TNF- α

O TNF- α é o alvo terapêutico de agentes anti-TNF- α como o adalimumab, o etanercept e o infliximab. O uso de anti-TNF- α no modelo de xenotransplante AGR previne o aparecimento de lesões psoriáticas¹¹.

É produzido por uma grande variedade de células nomeadamente células dendríticas, macrófagos, células Th1, células T NK, queratinócitos e células endoteliais¹².

Os seus efeitos são ubiqüitários¹² (Quadro VI). Assim se pode explicar a elevada eficácia dos fármacos anti-TNF- α .

Quadro VI

TNF- α : ALGUMAS DAS SUAS FUNÇÕES

- Produção de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias pelos linfócitos T, células dendríticas e macrófagos
- Hiperproliferação de queratinócitos
- Angiogénese
- Expressão de moléculas de adesão no endotélio (ICAM-1, E-selectina)

VIAS DE SINALIZAÇÃO INTRACELULAR

As citocinas exercem os seus efeitos activando determinadas vias de sinalização intra-celular (Quadro VII).

O IFN- α (produzido pelas células dendríticas plasmocitoides), o IFN- γ (linfócitos Th1, células T NK), a IL-12 e a IL-23 (células dendríticas dérmicas) activam a via dos JAK-STATs (*Janus Kinases and Signal Transducers and Activators of Transcription*)³.

O TNF- α (via receptores p55 e p75) bem como os TLRs activam a via do Nuclear Factor-kappaB (NF-k β)³.

Quadro VII

VIAS DE SINALIZAÇÃO INTRACELULAR

Citocina	Via de sinalização intracelular
IFN- α	JAK-STATs
IFN- γ	
IL-12	
IL-23	
TNF- α	NF-k β

JAK-STATs, *Janus Kinases and Signal Transducers and Activators of Transcription*; NF-k β , *Nuclear Factor-kappaB*

OUTRAS CÉLULAS DO SISTEMA IMUNOLÓGICO

Além dos linfócitos T e das células dendríticas, os macrófagos também são considerados fundamentais na patogénese da psoríase, como demonstram os modelos animais^{33,45}. São uma fonte importante de TNF- α . No entanto, a sua função exacta ainda permanece por esclarecer uma vez que a investigação científica não os tem distinguido das células dendríticas dérmicas, por partilharem muitas semelhanças¹³.

As células T NK são células T não convencionais ou linfócitos inatos. Têm uma diversidade limitada de receptores T e reconhecem glicolipídicos (em vez de polipeptídeos) no contexto da proteína CD1d do complexo major de histocompatibilidade (MHC não polimorfo classe I-like). Esta proteína é sobre-expressa pelos queratinócitos psoriáticos⁴⁶.

Relativamente aos mastócitos, sabe-se que infiltram as placas psoriáticas em desenvolvimento antes mesmo de macrófagos, linfócitos T ou neutrófilos, libertando grandes quantidades de TNF e outros mediadores pré-formados em minutos⁴⁷. Assim, a estabilização dos mastócitos com anti-histamínicos ou cromoglicato dissódico pode ser útil na prevenção das lesões psoriáticas⁴⁸.

Os neutrófilos são atraídos para os locais de lesão por quimiocinas como a IL-8, produzida em grande parte pelos queratinócitos, e produzem espécies reactivas de oxigénio e enzimas proteolíticas, envolvidas na destruição tecidual local e desregulação do crescimento e diferenciação dos queratinócitos²³. No entanto, a depleção de neutrófilos usando anticorpos neutralizantes não leva à diminuição significativa do PASI, sugerindo que o papel dos neutrófilos na manutenção da inflamação cutânea não é causal^{33,45}.

DOENÇA INFLAMATÓRIA LOCAL OU SISTÉMICA

Não há consenso sobre uma natureza predominantemente local ou predominantemente sistémica para a psoríase. No Quadro VIII são apresentados argumentos a favor de uma e de outra⁴⁹.

QUERATINÓCITOS

A par do sistema imunológico, os queratinócitos parecem ter um papel na patogénese da doença, o que é mais uma vez corroborado pelos modelos em ratos. No modelo de xenotransplante SCID a injeção de células imunológicas de doentes com psoríase in-

Educação Médica Contínua

Quadro VIII

ARGUMENTOS A FAVOR DE UMA DOENÇA DE NATUREZA PREDOMINANTEMENTE LOCAL OU SISTÊMICA

Local	Sistémica
98% das células T memória CLA+ estão presentes na pele normal.	As células T CLA+ têm de ser recrutadas da circulação.
Cerca de 2×10^{10} células T estão presentes na pele normal (o dobro das células T em circulação).	Cerca de 10^{10} células T estão presentes em circulação.
As células T residentes são suficientes para o desenvolvimento da doença no modelo animal AGR.	A injeção de linfócitos do sangue periférico é necessária para induzir lesões no modelo animal SCID.
Há um número aumentado de células dendríticas plasmocitóides na pele sã de doentes psoriáticos.	As células dendríticas plasmocitóides são recrutadas da circulação.
O efeito de terapêuticas dirigidas à recirculação é pequeno ou ausente nos ensaios clínicos.	Os inibidores pan-selectina são eficazes no modelo animal SCID.
A reacção inflamatória é restricta aos locais de traumatismo (fenómeno de Koebner).	A artrite é uma manifestação à distância de psoríase.
A imunossupressão local (p.e. corticoterapia) é uma terapêutica eficiente.	O transplante de medula óssea pode levar à resolução da psoríase.
Há persistência de placas inflamatórias estritamente localizadas durante semanas a meses.	Há exacerbações da doença, com disseminação das lesões inflamatórias.
A maioria dos doentes não apresenta outros distúrbios inflamatórios imunologicamente mediados ou comorbilidades inflamatórias.	Há associação estatisticamente significativa com outros distúrbios inflamatórios imunologicamente mediados (doença de Crohn, colite ulcerosa) e comorbilidades inflamatórias (doença cardiovascular, HTA, DM, obesidade e tabagismo).

AGR, ratos deficientes em receptores de IFN tipo I (A) e tipo II (G), RAG-2^{-/-}. CLA, *Cutaneous Lymphocyte Antigen*. SCID, *Severe Combined Immunodeficiency*

duz psoríase nos ratos transplantados com pele sã de psoriáticos mas não quando a pele provém de voluntários saudáveis¹⁰. Quando se suprime a expressão de genes que controlam a proliferação e a diferenciação de queratinócitos como os genes JunB e c-Jun (factores de transcrição da família AP-1 ou *Activator Protein 1*), os ratos desenvolvem lesões psoriasiformes e artrite destrutiva⁵⁰. A sobre-expressão de genes activadores da transcrição como o STAT 3 desencadeia acantose epidérmica⁵¹.

Os queratinócitos sofrem a influência de uma multiplicidade de citocinas, derivadas deles próprios ou de células do sistema imunológico: *Transforming Growth Factor-α* (TGF-α), *Keratinocyte Growth Factor* (KGF), anfirregulina, *Granulocyte Monocyte-Colony Stimulating Factor* (GM-CSF), *Fibroblast Growth Factor-10* (FGF-10), IL-6, IL-8, IL-15, IL-19, IL-20, entre outros³¹. O IFN-γ é uma citocina anti-proliferativa potente mas os queratinócitos exibem uma diminuição de sensibilidade ao IFN, resultando numa activação reduzida do STAT-1 e do *Interferon regulatory factor-1* (IRF-1), factores de transcrição que controlam o crescimento e a diferenciação⁵².

Os queratinócitos respondem produzindo uma grande diversidade de substâncias, algumas das quais são enumeradas no Quadro IX^{31,41}.

Quadro IX

SUBSTÂNCIAS PRODUZIDAS PELOS QUERATINÓCITOS

- Citocinas pro-inflamatórias: TNF-α, IL-1β e IL-6
- Quimiocinas: CXCL8 ou IL-8 (atrai neutrófilos)
- Indutores da proliferação queratinocitária: TGF-α, anfirregulina
- Factores angiogénicos
- Factores de crescimento do tecido conjuntivo
- Peptídeos antimicrobianos: proteínas S100 (S100A7 - psoríase, S100A8 - calgranulina A, S100A9 - calgranulina B, S100A12 e S100A15), beta-defensinas (hBD-2 e hBD-3), catelicidina LL37

Os peptídeos antimicrobianos constituem a primeira linha de defesa contra bactérias, fungos e vírus, participando no sistema imunológico inato. Têm também uma função quimiotática, imuno-reguladora, proliferativa de queratinócitos e angiogénica. São produzidas não só por queratinócitos como por células imunológicas residentes e estão aumentadas na psoríase podendo explicar a maior resistência da pele psoriática a infecções cutâneas. Aumentam em caso de traumatismo, podendo explicar o fenómeno de Koebner⁴¹.

MICROVASCULATURA

Além das alterações epidérmicas e de infiltrado inflamatório que se observam histologicamente na psoríase, há ainda alterações da microvasculatura. Os capilares estão dilatados e tortuosos, mais permeáveis. Há formação de novos capilares e de *high endothelial venules* e aumento da expressão do *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) – factor de crescimento angiogénico – e do ICAM-1 no endotélio – ligando do LFA-1 nos linfócitos T¹⁴.

A microvasculatura parece ter também um papel patogénico³ (Quadro X).

Quadro X

EVIDÊNCIA DO PAPEL PATOGENICO DA MICROVASCULATURA

- A sobre-expressão do gene VEGF induz lesões psoriasiformes em ratos
- Associação da psoríase com variantes do gene VEGF
- Eficácia de drogas anti-angiogénicas no tratamento da psoríase

VEGF, *Vascular Endothelial Growth Factor*

ETIOLOGIA MULTIFACTORIAL: GENÉTICA

Como já referimos, quer factores genéticos, quer factores ambientais assumem um papel na etiopatogénese da psoríase.

Inicialmente, estudos de *linkage* permitiram descobrir locus de susceptibilidade para a psoríase (*Psoriasis Susceptibility Locus*, PSORS), pela análise de marcadores genéticos comuns a familiares com a doença^{53,54}. Estão descritos pelo menos 12 locus de susceptibilidade, onde se encontram de uma forma geral genes que codificam activadores ou reguladores do sistema imunológico e genes cujos produtos estão envolvidos na proliferação e diferenciação epidérmica.

O PSORS1 está localizado no cromossoma 6p21⁵⁵. Há evidência significativa da associação da doença ao HLA-Cw6, que se situa no locus do PSORS1, dando credibilidade à imunopatogénese mediada por células T^{56,57}. A psoríase gutata está fortemente associada ao PSORS1, enquanto a psoríase vulgar (casos em indivíduos com idade superior a 50 anos) e a psoríase palmo-plantar não estão associadas ao PSORS1^{58,59}.

O PSORS3 está localizado no cromossoma 4q34 e contém um gene que regula a produção de IFN tipo 1. O PSORS4 está situado no complexo de diferenciação

epidérmica no cromossoma 1q21. O PSORS6 localiza-se no cromossoma 19p13 e contém o gene JunB, factor de transcrição que controla a diferenciação queratinocitária. O PSORS9 situa-se no cromossoma 4q31 e contém diversas proteínas relevantes imunologicamente, por exemplo a IL-15. Outras *linkages* estão menos bem caracterizadas⁵⁴.

Mais recentemente, o mapeamento do genoma humano providenciou marcadores que representam diferenças subtis no código genético entre indivíduos, os chamados *Single Nucleotide Polymorphisms* ou SNPs^{53,54}. Existe evidência significativa da associação à psoríase do HLA-Cw6 (PSORS1)^{56,57}, da IL-12B e do receptor da IL-23^{57,60,61}. O HLA está envolvido na apresentação antigénica às células T e as interleucinas 12 e 23 à diferenciação Th1 e Th17, respectivamente. Outros polimorfismos têm sido associados à psoríase, quer de outros genes envolvidos na função imunológica, quer de genes envolvidos na função queratinocitária: TNFAIP3 e TNIP1^{57,62} (envolvidos na regulação da activação pelo TNF), IL4 e IL13^{57,61,63} (diferenciação Th2), ZNF313 ou RNF114⁵⁷ (via da ubiquitina - regulação da activação T), PTPN22^{64,65} (sinalização T), LCE3B/3C^{66,67} (diferenciação dos queratinócitos), DEFB4⁶⁸ (codifica a beta-defensina 2, peptídeo anti-microbiano produzido pelos queratinócitos), CDKAL1^{64,69} (função desconhecida).

Ainda que o risco de doença atribuído pela genética seja substancial, apenas 35% da variação fenotípica da psoríase se deve a efeitos genéticos⁵⁵. Assim, a psoríase é tida como uma doença originada pela interacção entre factores genéticos e ambientais.

MICRORNAS

Verificou-se ainda que a psoríase apresenta um perfil específico de expressão de microRNAs (miRNAs)^{70,71} (Quadro XI). Os miRNAs são reguladores da expressão genética pós-transcrição, tratando-se de RNAs não codificantes que inibem a translação do RNA codificante em proteínas. Entre os miRNAs de expressão aumentada, o miR-203 e o miR-146a estão especificamente aumentados na psoríase, o primeiro sendo específico dos queratinócitos e o segundo derivado de leucócitos. O miR-21 está aumentado na psoríase e no eczema atópico e é observado tanto em células estruturais como em células inflamatórias. A expressão do miR-125b observado em órgãos de origem ectodérmica está diminuída quer na psoríase, quer no eczema atópico. Na psoríase a alteração da regulação genética mediada

Educação Médica Contínua

Quadro XI

PERFIL DE EXPRESSÃO DE MICRORNAS ASSOCIADOS À PSORÍASE

miRNA	Órgãos	Tipo de células	Psoríase	Eczema atópico
miR-203	Pele	Queratinócitos	↑	=
miR-146a	Todos	Imunológicas	↑	=
miR-125b	Todos	Estruturais	↓	↓
miR-21	Todos	Estruturais e Inflamatórias	↑	↑

pelos miRNAs pode contribuir para uma alteração do diálogo entre queratinócitos e células imunológicas da pele. Por exemplo, o miR-146a parece inibir a expressão de proteínas reguladoras da via de sinalização do TNF- α .

ETIOLOGIA MULTIFACTORIAL: AMBIENTE

A determinação ambiental é evidenciada pela associação da doença ao stress, a infecções como a infecção HIV e a infecção estreptocócica, ao traumatismo (fenómeno de Koebner), a hábitos tabágicos e ao tratamento com determinados fármacos, como o IFN- α , os bloqueadores- β , os anti-maláricos e o lítio^{3,20}.

Os mecanismos de agravamento por fármacos estão mal esclarecidos, à excepção do IFN- α , citocina naturalmente produzida pelas células dendríticas plasmocitóides durante o processo de activação dos linfócitos T. Relativamente aos bloqueadores- β , pensa-se que agravam a psoríase por activarem mastócitos, responsáveis pela libertação imediata de mediadores como o TNF- α . Os anti-maláricos parecem estar associados à activação de receptores *Toll-like*, envolvidos no reconhecimento antigénico (imunidade inata). O mecanismo de actuação do lítio é desconhecido¹³.

CONCLUSÃO

A psoríase é uma doença em cuja patogénese intervem factores genéticos e ambientais. A determinação genética é documentada pela associação a polimorfismos genéticos: HLA-Cw6, IL-12B, IL-23R. A componente ambiental é evidenciada pela associação da psoríase ao stress, a infecções, ao traumatismo, ao tabagismo e a fármacos.

Acredita-se que a doença se inicia pela estimulação por antigénios de natureza ainda desconhecida, endó-

genos e/ou exógenos. As células dendríticas cutâneas, apresentadoras de antigénio, migram até aos gânglios linfáticos, estimulando células T *naive* que se diferenciam em células T efectoras, com memória antigénica. As células T efectoras integram o *pool* de células imunológicas residentes da pele e são capazes de reconhecer o antigénio primário de uma forma mais rápida, desencadeando o aparecimento de lesões psoriáticas. São predominantemente células com uma diferenciação T1 ou T17, T1 se foram estimuladas pela citocina IL-12 e T17 se estimuladas pela IL-23. O anticorpo monoclonal ustecinumab exerce os seus efeitos inibindo estas citocinas. O mediador principal das células Th1 é o IFN- γ , enquanto que a IL-17 e a IL-22 são as principais responsáveis pelos efeitos das células Th17; IFN- γ , IL-17 e IL-22, entre muitas outras citocinas, desencadeiam efeitos quer ao nível do próprio sistema imunológico recrutando mais células inflamatórias, quer ao nível da epiderme, provocando alterações morfológicas de hiperplasia e diferenciação anormal e levando à produção de mais citocinas e quimiocinas pelos próprios queratinócitos que resultam num *feedback* positivo sobre o sistema imunológico. Os queratinócitos produzem ainda peptídeos antimicrobianos como as beta-defensinas, proteínas S100 e catelicidina LL37 que podem explicar a maior resistência dos doentes psoriáticos a infecções cutâneas. O TNF- α é um mediador produzido por uma multiplicidade de células envolvidas no processo, com a plêiade de efeitos referidos, explicando a eficácia conhecida da terapêutica anti-TNF- α (adalimumab, etanercept e infliximab).

Mas o tema da etiopatogénese da psoríase está longe de estar completamente esclarecido³. Qual é o peso relativo de factores genéticos e ambientais no desenvolvimento da doença? Queratinócitos e células imunológicas interagem na patogénese da doença, mas qual é o defeito primário? A psoríase preenche a definição de doença auto-imune já citada e são encontrados auto-anticorpos contra antigénios endógenos, mas será que o processo inflamatório tem uma causa auto-imune?

Qual é a relevância relativa de factores cutâneos e sistémicos na doença?

Prevê-se que estas e outras questões continuem a ser investigadas nos próximos anos e esperamos que essa investigação se traduza em avanços significativos no tratamento da doença.

BIBLIOGRAFIA

1. Christopher E: Psoriasis – epidemiology and clinical spectrum. *Clin Exp Dermatol* 26: 314-20 (2001).
2. Duffy DL, Spelman LS, Martin NG: Psoriasis in Australian twins. *J Am Acad of Dermatol* 29: 428-34 (1993).
3. Nestle F, Kaplan D, Barker J: Psoriasis. *N Engl J Med* 361: 496-509 (2009).
4. Di Cesare A, Di Meglio P, Nestle FO: The IL-23/Th17 axis in the immunopathogenesis of psoriasis. *J Invest Dermatol* 129(6): 1339-50 (2009).
5. Davidson A, Diamond B: Autoimmune Diseases. *N Engl J Med* 345(5): 340-50 (2001).
6. Jones DA, Yawalkar N, Suh KY, et al: Identification of autoantigens in psoriatic plaques using expression cloning. *J Invest Dermatol* 123(1): 93-100 (2004).
7. Gudmundsdottir AS, Sigmundsdottir H, Sigurgeirsson B, et al: Is an epitope on keratin 17 a major target for autoreactive T lymphocytes in psoriasis? *Clin Exp Immunol* 117(3): 580-6 (1999).
8. Gudjonsson JE, Johnston A, Dyson M, et al: Mouse models of psoriasis. *J Invest Dermatol* 127: 1292-308 (2007).
9. Lowes MA, Kikuchi T, Fuentes-Duculan J, et al: Psoriasis vulgaris lesions contain discrete populations of Th1 and Th17 T cells. *J Invest Dermatol* 128(5): 1207-11 (2008).
10. Wron-Smith T, Nickoloff BJ: Dermal injection of immunocytes induces psoriasis. *J Clin Invest* 98: 1878-87 (1996).
11. Boyman O, Hefti HP, Conrad C, et al: Spontaneous development of psoriasis in a new animal model shows an essential role for resident T cells and tumor necrosis factor-(alpha). *J Exp Med* 199: 731-6 (2004).
12. Gaspari A: Innate and adaptive immunity and the pathophysiology of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 54 (3 Suppl 2): S67-80 (2006).
13. Ghoreschi K, Weigert C, Röcken M: Immunopathogenesis and role of T cells in psoriasis. *Clin Dermatol* 25(6): 574-80 (2007).
14. Krueger G, Ellis C: Psoriasis – recent advances in understanding its pathogenesis and treatment. *J Am Acad Dermatol* 53(1 Suppl 1): S94-100 (2005).
15. Lebwohl M, Tying SK, Hamilton TK, et al: A novel targeted T-cell modulator, efalizumab, for plaque psoriasis. *N Engl J Med* 349: 2004-13 (2003).
16. Ellis CN, Krueger GG: Alefacept Clinical Study Group: Treatment of chronic plaque psoriasis by selective targeting of memory effector T lymphocytes. *N Engl J Med* 345(4): 248-55 (2001).
17. Lin WJ, Norris DA, Achziger M, et al: Oligoclonal expansion of intraepidermal T cells in psoriasis skin lesion. *J Invest Dermatol* 117: 1546-53 (2001).
18. Costello PJ, Winchester RJ, Curran SA, et al: Psoriatic arthritis joint fluids are characterized by CD8 and CD4 T cell clonal expansions appear antigen driven. *J Immunol* 117: 1296-301 (2001).
19. Diluvio L, Vollmer S, Besgen P, et al: Identical TCR beta-chain rearrangements in streptococcal angina and skin lesion of patients in psoriasis vulgaris. *J Immunol* 176: 7104-11 (2006).
20. Tonel G, Conrad C: Interplay between keratinocytes and immune cells - recent insights into psoriasis pathogenesis. *Int J Biochem Cell Biol* 41(5): 963-8 (2009).
21. Krueger GG, Langley RF, Leonardi C, et al: A human interleukin 12/23 monoclonal antibody for the treatment of psoriasis. *N Engl J Med* 356(6): 580-92 (2007).
22. Zheng Y, Danilenko DM, Valdez P, et al: Interleukin-22, a T(H)17 cytokine, mediates IL-23-induced dermal inflammation and acanthosis. *Nature* 445(7128): 648-51 (2007).
23. Nogales KE, Zaba LC, Guttman-Yassky E, et al: Th17 cytokines interleukin (IL)-17 and IL-22 modulate distinct inflammatory and keratinocyte-response pathways. *Br J Dermatol* 159(5): 1092-102 (2008).
24. Wolk K, Witte E, Wallace E, et al: IL-22 regulates the expression of genes responsible for anti-microbial defense, cellular differentiation, and mobility in keratinocytes: a potential role in psoriasis. *Eur J Immunol* 36: 1309-23 (2006).
25. Collamer AN, Guerrero KT, Henning JS, et al: Psoriatic skin lesions induced by tumor necrosis factor antagonist therapy: a literature review and potential mechanisms of action. *Arthritis Rheum* 59: 996-1001 (2008).
26. Prinz JC: Which T cells cause psoriasis? *Clin Exp Dermatol* 24: 291-5 (1999).
27. Nickoloff BJ, Wron-Smith T: Injection of pre-psoriatic skin with CD4+ T cells induces psoriasis. *Am J*

Educação Médica Contínua

- Patohol 155: 145-8 (1999).
28. Conrad C, Boyman O, Tonel G, et al: Alpha1beta1 integrin is crucial for accumulation of epidermal T cells and the development of psoriasis. *Nat Med* 13(7): 836-42 (2007).
 29. Pauls K, Schon M, Kubitzka RC, et al: Role of integrin alphaE(CD103)beta7 for tissue-specific epidermal localization of CD8+ T lymphocytes. *J Invest Dermatol* 117: 569-75 (2001).
 30. Acosta-Rodriguez EV, Rivino L, Geginat J, et al: Surface phenotype and antigenic specificity of human interleukin 17-producing T helper memory cells. *Nat Immunol* 8(6): 639-46 (2007).
 31. Albanesi C, De Pittà O, Girolomoni G: Resident skin cells in psoriasis: a special look at the pathogenetic functions of keratinocytes. *Clin Dermatol* 25(6): 581-8 (2007).
 32. Sugiyama H, Gyulai R, Toichi E, et al: Dysfunctional blood and target tissue CD4+CD25+ high regulatory T cells in psoriasis: mechanism underlying unrestrained pathogenic effector T cells proliferation. *J Immunol* 174: 164-73 (2005).
 33. Wang H, Peters T, Kess D, et al: Activated macrophages are essential in a murine model for T cell-mediated chronic psoriasiform skin inflammation. *J Clin Invest* 116(8): 2105-14 (2006).
 34. Clark RA, Kupper TS: Misbehaving macrophages in the pathogenesis of psoriasis. *J Clin Invest* 116: 2084-7 (2006).
 35. Wang H, Peters T, Sindrilariu A, et al: TGF-beta-dependent suppressive function of Tregs requires wild-type levels of CD18 in a mouse model of psoriasis. *J Clin Invest* 118(7): 2629-39 (2008).
 36. Wang H, Peters T, Sindrilariu A, et al: Key role of macrophages in the pathogenesis of CD18 hypomorphic murine model of psoriasis. *J Invest Dermatol* 129(5): 1100-14 (2009).
 37. Asadullah K, Sabat R, Friedrich M, et al: Interleukin-10: an important immunoregulatory cytokine with major impact on psoriasis. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 3(2): 185-92 (2004).
 38. Lowes M, Bowcock A, Krueger J: Pathogenesis and therapy of psoriasis. *Nature* 445: 866-73 (2007).
 39. Nestle FO, Conrad C, Tun-Kyi A, et al: Plasmacytoid dendritic cells initiate psoriasis through interferon- α production. *J Exp Med* 202: 135-43 (2005).
 40. Lande R, Gregorio J, Facchinetti V, et al: Plasmacytoid dendritic cells sense self-DNA coupled with antimicrobial peptide. *Nature* 449: 564-9 (2007).
 41. Büchau AS, Gallo RL: Innate immunity and antimicrobial defense systems in psoriasis. *Clin Dermatol* 25(6): 616-24 (2007).
 42. Baker BS, Ovigine JM, Powles AV, et al: Normal keratinocytes express Toll-like receptors (TLRs) 1, 2 e 5: modulation of TLR expression in chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 148: 670-9 (2003).
 43. Van der Fits L, Mourits S, Voerman JS, et al: Imiquimod-induced psoriasis-like skin inflammation in mice is mediated via the IL-23/IL-17 axis. *J Immunol*: 182(9): 5836-45 (2009).
 44. Heil F, Hemmi H, Hochrein H, et al: Species-specific recognition of single-stranded RNA via toll-like receptor 7 and 8. *Science* 303: 1529-31 (2004).
 45. Stratis A, Pasparakis M, Rupec RA, et al: Pathogenic role for skin macrophages in a mouse model of keratinocyte-induced psoriasis-like skin inflammation. *J Clin Invest* 116(8): 2094-104 (2006).
 46. Bonish B, Jullien D, Dutronc Y, et al: Over-expression of CD1d by keratinocytes in psoriasis and CD1d-dependent IFN-gama production by NKT cells. *J Immunol* 165: 4076-85 (2000).
 47. Schubert C, Christophers E: Mast cells and macrophages in early relapsing psoriasis. *Arch Dermatol Res* 277(5): 352-8 (1985).
 48. Pestelli E, Caproni M, Giomi B, et al: Cetirizine reduces the number of tryptase-positive mast cells in psoriatic patients: a double-blind controlled study. *Int J Tissue React* 23: 97-103 (2001).
 49. Boyman O, Conrad C, Tonel G, et al: The pathogenic role of tissue-resident immune cells in psoriasis. *Trends Immunol* 28(2): 51-7 (2007).
 50. Zenz R, Eferl R, Kenner L, et al: Psoriasis-like skin disease and arthritis caused by inducible epidermal deletion of Jun proteins. *Nature* 437: 369-75 (2005).
 51. Sano S, Chan KS, Carbajal S, et al: Stat3 links activated keratinocytes and immunocytes required for development of psoriasis in a novel transgenic mouse model. *Nat Med* 11(1): 43-9 (2005).
 52. Jackson M, Howie SE, Weller R, et al: Psoriatic keratinocytes show reduced IRF-1 and STAT-1 α activation in response to gamma-IFN. *FASEB J* 13: 495-502 (1999).
 53. Nair RP, Ding J, Duffin KC, et al: Psoriasis bench to bedside: genetics meets immunology. *Arch Dermatol* 145(4): 462-4 (2009).
 54. Zippin JH: The genetics of psoriasis. *J Drugs Dermatol*. 8(4): 414-7 (2009).
 55. Trembath RC, Clough RL, Rosbotham JL, et al: Identification of a major susceptibility locus on

- chromosome 6p and evidence for further disease loci revealed by a two stage genome-wide search in psoriasis. *Hum Mol Genet* 6(5): 813-20 (1997).
56. Nair RP, Stuart PE, Nistor I, et al: Sequence and haplotype analysis supports HLA-C as the psoriasis susceptibility 1 gene. *Am J Hum Genet* 78(5): 827-51 (2006).
 57. Nair RP, Duffin KC, Helms C, et al: Collaborative Association Study of Psoriasis: Genome-wide scan reveals association of psoriasis with IL-23 and NF-kappaB pathways. *Nat Genet* 41(2): 199-204 (2009).
 58. Asumalahti K, Ameen M, Suomela S, et al: Genetic analysis of PSORS1 distinguishes guttate psoriasis and palmoplantar pustulosis. *J Invest Dermatol* 120(4): 627-32 (2003).
 59. Allen MH, Ameen H, Veal C, et al: The major psoriasis susceptibility locus PSORS1 is not a risk factor for late-onset psoriasis. *J Invest Dermatol* 124(1): 103-6 (2005).
 60. Cargill M, Schrodi SJ, Chang M, et al: A large-scale genetic association study confirms IL12B and leads to the identification of IL23R as psoriasis-risk genes. *Am J Hum Genet* 80(2): 273-90 (2007).
 61. Duffin KC, Krueger GG: Genetic variations in cytokines and cytokine receptors associated with psoriasis found by genome-wide association. *J Invest Dermatol* 129(4): 827-33 (2009).
 62. Vereecke L, Beyaert R, van Loo G: The ubiquitin-editing enzyme A20 (TNFAIP3) is a central regulator of immunopathology. *Trends Immunol* 30(8): 383-91 (2009).
 63. Li Y, Chang M, Schrodi SJ, et al: The 5q31 variants associated with psoriasis and Crohn's disease are distinct. *Hum Mol Genet* 17(19): 2978-85 (2008).
 64. Li Y, Liao W, Chang M, et al: Further genetic evidence for three psoriasis-risk genes: ADAM33, CDKAL1, and PTPN22. *J Invest Dermatol* 129(3): 629-34 (2009).
 65. Smith RL, Warren RB, Eyre S, et al: Polymorphisms in the PTPN22 region are associated with psoriasis of early onset. *Br J Dermatol* 158(5): 962-8 (2008).
 66. De Cid R, Riveira-Munoz E, Zeeuwen PL, et al: Deletion of the late cornified envelope LCE3B and LCE3C genes as a susceptibility factor for psoriasis. *Nat Genet* 41(2): 211-5 (2009).
 67. Zhang XJ, Huang W, Yang S, et al: Psoriasis genome-wide association study identifies susceptibility variants within LCE gene cluster at 1q21. *Nat Genet* 41(2): 205-10 (2009).
 68. Hollox EJ, Huffmeier U, Zeeuwen PL, et al: Psoriasis is associated with increased beta-defensin genomic copy number. *Nat Genet* 40(1): 23-5 (2008).
 69. Wolf N, Quaranta M, Prescott NJ, et al: Psoriasis is associated with pleiotropic susceptibility loci identified in type II diabetes and Crohn disease. *J Med Genet* 45(2): 114-6 (2008).
 70. Sonkoly E, Wei T, Janson PC, et al: MicroRNAs: novel regulators involved in the pathogenesis of Psoriasis? *PLoS One* 2(7): e610 (2007).
 71. Bostjancic E, Glavac D: Importance of microRNAs in skin morphogenesis and diseases. *Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat* 17(3): 95-102 (2008).

Educação Médica Contínua

VERIFIQUE O QUE APRENDEU

- Que tipos de modelos animais são usados no estudo da psoríase?
- Descreva o paradigma actual de activação inicial das células T.
- Indique os principais tipos de células T envolvidas e as citocinas por eles produzidas bem como as citocinas que levam à sua diferenciação.
- Quais os principais mecanismos imunológicos de contra-regulação?
- Descreva os tipos de células dendríticas envolvidas e as funções que lhes são associadas.
- Enumere alguns dos inúmeros efeitos da citocina TNF- α .
- Reconheça a função imunológica inata dos queratinócitos e lembre alguns dos mediadores produzidos e seus respectivos efeitos. Qual o papel dos peptídeos anti-microbianos?
- Indique alguns dos polimorfismos genéticos associados à psoríase.
- Qual a função dos MicroRNAs?

BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

1. Albanesi C, De Pittà O, Girolomoni G: Resident skin cells in psoriasis: a special look at the pathogenetic functions of keratinocytes. *Clin Dermatol* 25(6): 581-8 (2007).
2. Büchau AS, Gallo RL: Innate immunity and antimicrobial defense systems in psoriasis. *Clin Dermatol* 25(6): 616-24 (2007).
3. Gaspari A: Innate and adaptive immunity and the pathophysiology of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 54(3 Suppl 2): S67-80 (2006).
4. Ghoreschi K, Weigert C, Röcken M: Immunopathogenesis and role of T cells in psoriasis. *Clin Dermatol* 25(6): 574-80 (2007).
5. Nair RP, Ding J, Duffin KC, et al: Psoriasis bench to bedside: genetics meets immunology. *Arch Dermatol* 145(4): 462-4 (2009).
6. Nestle F, Kaplan D, Barker J: Psoriasis. *N Eng J Med* 361: 496-509 (2009).
7. Nograles KE, Zaba LC, Guttman-Yassky E, et al: Th17 cytokines interleukin (IL)-17 and IL-22 modulate distinct inflammatory and keratinocyte-response pathways. *Br J Dermatol* 159(5): 1092-102 (2008).
8. Sonkoly E, Wei T, Janson PC, et al: MicroRNAs: novel regulators involved in the pathogenesis of Psoriasis? *PLoS One* 2(7): e610 (2007).
9. Tonel G, Conrad C: Interplay between keratinocytes and immune cells - recent insights into psoriasis pathogenesis. *Int J Biochem Cell Biol* 41(5): 963-8 (2009).
10. Wang H, Peters T, Kess D, et al: Activated macrophages are essential in a murine model for T cell-mediated chronic psoriasiform skin inflammation. *J Clin Invest* 116(8): 2105-14 (2006).

TRATAMENTO DA PSORÍASE EM IDADE PEDIÁTRICA – PARTE I: TRATAMENTO TÓPICO

Maria João Cruz¹, Sofia Magina^{1,2}, Teresa Baudrier¹, Filomena Azevedo¹

¹Serviço de Dermatologia e Venereologia do Hospital de São João; ²Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

RESUMO – A psoríase é uma doença inflamatória crónica, multissistémica e imunologicamente mediada. Cerca de um terço dos adultos acometidos refere início da doença antes dos 16 anos de idade, representando aproximadamente 4% de todas as dermatoses observadas em idade pediátrica. O diagnóstico precoce e a instituição de terapêutica adequada desempenham um papel fundamental na diminuição do impacto físico, emocional e social, bem como das co-morbilidades associadas. Na maioria dos casos a doença é limitada, sendo a terapêutica tópica suficiente para o seu controlo. Contudo, uma minoria das crianças apresenta um quadro grave e rapidamente progressivo que obriga à instituição de medicação sistémica. O recurso a estas terapêuticas, tanto tópicos como sistémicas, é limitado pelos riscos de toxicidade, pela baixa aceitação e ausência de estudos que validem e orientem a utilização da maioria destes fármacos em crianças. Este é o primeiro de 2 artigos onde se pretendem rever as opções terapêuticas tópicos (Parte I) e sistémicas (Parte II) disponíveis, assim como a sua eficácia e segurança em idade pediátrica.

PALAVRAS-CHAVE – Psoríase; Criança; Tópicos; Tratamento.

PSORIASIS TREATMENT IN PEDIATRIC AGE – PART I: TOPICAL TREATMENT

ABSTRACT – Psoriasis is a chronic inflammatory disorder, multisystem and immunologically mediated. Approximately one third of adults refer the age of onset before 16, representing about 4% of all dermatoses seen in pediatric age. The majority of cases are mild and adequately managed with topical medications. A minor subset of children present with severe, rapidly evolving disease that requires systemic therapy. The use of these therapies is limited by the risk of toxicity, the low acceptance and lack of studies to validate and guide the use of most of these drugs in children. This is the first of two articles which aim to review the topical (Part I) and systemic (Part II) treatment options available, as well as its safety and efficacy in children.

KEY-WORDS – Psoriasis; Child; Topics; Treatment.

Correspondência:

Dr.ª Maria João Cruz

Serviço de Dermatologia e Venereologia

Hospital de São João

Alameda Professor Hernâni Monteiro

4300-219 Porto

Tel: 225512193

Fax: 225512193

E-mail: mjmc@live.com.pt

Artigo Original

INTRODUÇÃO

Dados epidemiológicos

A psoríase é uma doença inflamatória crónica, multissistémica que pode ter início em qualquer idade e envolve principalmente pele e articulações, afectando cerca de 2% da população mundial^{1,2}. Apesar dos dados epidemiológicos disponíveis serem limitados, estima-se que um terço dos adultos acometidos apresente sinais e sintomas antes dos 16 anos de idade e que este diagnóstico represente cerca de 4% de todas as dermatoses observadas neste grupo etário^{3,4}.

Principais aspectos clínicos

O diagnóstico é essencialmente clínico, no entanto o seu reconhecimento pode representar um desafio nesta faixa etária uma vez que a sua apresentação pode diferir da dos adultos em relação à morfologia, à distribuição e à história natural^{1,5}. Em crianças com idade inferior a 2 anos a psoríase da região da fralda é a forma mais comum de doença⁶. Acima desta idade, a variante mais frequente é a psoríase em placas seguida da psoríase gutata^{7,8}. Na primeira o couro cabeludo é a região mais frequentemente atingida, correspondendo ao local de início da doença em 40 a 60% dos casos com idade inferior a 20 anos⁶. O envolvimento das flexuras e da face é também mais habitual em crianças, sendo as lesões, nestas localizações, mais refractárias ao tratamento. A psoríase artropática é rara e a sua apresentação clínica é idêntica à dos adultos, no entanto, as suas semelhanças com a artrite reumatóide juvenil podem dificultar o diagnóstico, em particular quando as queixas articulares antecedem as lesões cutâneas (20% dos casos). O envolvimento ungueal é reportado em cerca de 7-40% dos casos pediátricos, sendo o *pitting* ungueal a alteração mais comum⁷. As variantes eritodérmica e pustulosa são extremamente raras nesta faixa etária⁸.

A importância dos factores precipitantes

Os factores precipitantes ou de agravamento da psoríase diferem entre adultos e crianças o que pode explicar em parte as diferenças nas formas de apresentação. As crianças raramente se encontram expostas a fármacos ou ao álcool, no entanto, estão habitualmente mais sujeitas a traumatismos (fenómeno de Köebner) e infecções. É, hoje em dia, amplamente reconhecida a associação entre a infecção (orofaríngea ou perianal) por *Streptococcus beta-hemolíticos* do grupo-A de *Lancefield* e a psoríase gutata⁹. No entanto, não existem ainda dados que permitam concluir se o tratamento da

infecção (antibioterapia, amigdalectomia) tem influência no curso natural da doença¹⁰. Tem também sido sugerido por alguns autores que a psoríase que surge em idade mais precoce é mais frequentemente exacerbada pelo *stress*⁹.

TRATAMENTO

1. Considerações gerais

A abordagem terapêutica desta condição deve ser multidisciplinar contando com a participação de dermatologistas, pediatras e reumatologistas. O diagnóstico precoce e a instituição de terapêutica adequada são particularmente importantes no sentido de reduzir o impacto físico e psicossocial, bem como as comorbilidades associadas. Neste contexto, devemos lembrar que muitas vezes a adesão ao tratamento depende total ou parcialmente dos pais/responsáveis. Assim, proporcionar informação adequada e suporte social tanto ao doente como à família contribui para o êxito na adesão terapêutica e consequentemente para o controle adequado da doença. A educação deve reforçar a ideia da natureza crónica desta patologia, estabelecendo como objectivo terapêutico o controle e não a cura.

Apesar das diferenças clínicas, as opções terapêuticas são idênticas às dos adultos, contudo, não devemos esquecer que as crianças não são apenas “pequenos adultos”. Na maioria dos casos a doença é limitada, sendo a terapêutica tópica suficiente para o seu controlo. No entanto, uma minoria das crianças apresenta um quadro grave e rapidamente progressivo que obriga à instituição de medicação sistémica^{11,12}. O recurso à maioria das terapêuticas anti-psoriáticas é limitado não só pelo risco de toxicidade, mas principalmente pela ausência de estudos que validem e orientem a utilização da maioria destes fármacos em crianças. Até à data, ensaios clínicos controlados randomizados envolvendo crianças com idade inferior a doze anos foram relatados apenas para dois tratamentos tópicos (corticosteróides e calcipotriol) e um sistémico (etanercept)^{13,14}. A utilização das restantes opções terapêuticas em crianças tem como base a extrapolação dos resultados dos estudos realizados em adultos, estudos retrospectivos, estudos realizados em crianças no tratamento de outras patologias, casos clínicos e a experiência pessoal dos dermatologistas e reumatologistas pediátricos.

Finalmente, deve ter-se em conta as particularidades farmacoterapêuticas inerentes a este grupo etário que obrigam à adequação posológica dos fármacos. Existem diferenças dependentes da idade, do peso ou da

superfície corporal no que respeita à farmacocinética, em que uma maior área de superfície corporal corresponde a uma maior absorção sistémica dos tratamentos tópicos, o que significa maior risco de toxicidade.

2. Tratamento tópico

O tratamento tópico – administração de medicamento directamente sobre a lesão cutânea – permite minimizar possíveis efeitos laterais do tratamento em outros órgãos e na pele sã.

Como já foi referido anteriormente, na maioria dos casos pediátricos a doença é ligeira a moderada, limitada à pele, e por isso adequadamente controlada com tratamentos tópicos. Nas formas moderadas a graves, o tratamento local pode ser associado à fototerapia e/ou a terapêutica sistémica de forma a proporcionar um maior conforto ao doente e a acelerar a melhoria. Os emolientes deverão ser incluídos no plano terapêutico, quer como co-adjuvante, quer em alternância com os princípios activos, e nas fases de remissão.

Os agentes tópicos actualmente disponíveis são os corticosteróides, os análogos da vitamina D (calcitriol, calcipotriol e tacalcitol), os inibidores da calcineurina (tacrolimus e pimecrolimus), o ácido salicílico, o coaltar (alcatrão mineral) e a antralina (ou ditranol). O tazaroteno não se encontra disponível no nosso país (Quadro I)^{15,16}.

A monoterapia pode ser eficaz nos casos de doença focal ligeira, contudo, nos casos mais graves em que há benefício claro na utilização de mais do que um agente, recomendam-se as associações terapêuticas no sentido de simplificar o tratamento. Os esquemas terapêuticos devem ser tão simples quanto possível no sentido de evitar a interferência com as actividades quotidianas do doente e da família.

As pomadas são claramente mais eficazes que os cremes, mas alguns doentes, em particular os adolescentes, podem considerá-los cosmeticamente inaceitáveis. No sentido de aumentar a adesão terapêutica devemos considerar a preferência do doente, e estabelecer com ele um compromisso, por exemplo, recomendando pomadas para a noite e cremes ou emulsões para uso diurno¹⁶.

2.1. Corticosteróides

Os corticosteróides são agentes de primeira linha no tratamento da psoríase em todas as faixas etárias. Apresentam uma acção anti-inflamatória, anti-proliferativa (anti-mitótica), imunossupressora, vasoconstritora e anti-pruriginosa¹⁷. Dentro deste grupo farmacológico existem múltiplos princípios activos (divididos em classes consoante a potência – Quadro II).

Estes fármacos devem ser utilizados por períodos curtos, de forma intermitente, muitas vezes em com-

Quadro I

TRATAMENTO TÓPICO NA PSORÍASE: OPÇÕES TERAPÊUTICAS E PRINCIPAIS FORMULAÇÕES	
Princípio Activo	Formas de Apresentação e Concentrações Disponíveis em Portugal
Corticósteroides (ver Quadro II)	Pomada, creme, solução cutânea e capilar, emulsão, champô, espuma
Análogos da vitamina D	
• calcitriol	Pomada
• calcipotriol	Creme e solução cutânea (associação com betametasona - pomada)
• tacalcitol	Pomada
Inibidores da calcineurina	
• tacrolimus	Pomada (0,03 e 0,1%)
• pimecrolimus	Creme (1%)
Antralina	Creme (3%)
Coaltar	Champô (1 e 4%)
Ácido Salicílico	Solução cutânea (2%) e pomada (3%) (disponível apenas em associação com betametasona, clioquinol e triamcinolona)
Tazaroteno	Não disponível

Artigo Original

Quadro II

CLASSIFICAÇÃO DOS CORTICÓSTERÓIDES SEGUNDO O NÍVEL DE POTÊNCIA	
Nível de Potência	Substância Activa
Classe I - Fraca	Hidrocortisona
Classe II - Moderada	Aclometasona propionato Betametasona valerato Clobetasona Desonido Dexametasona valerato
Classe III - Forte	Betametasona valerato Betametasona dipropionato Diflucortolona valerato Fluocinolona acetonido Fluticasona proprionato Hidrocortisona butirato Metilprednisolona aceponato Mometasona furoato
Classe IV - Muito forte	Clobetasol proprionato

binção com outras terapêuticas tópicas ou mesmo sistêmicas. A potência do corticosteróide a utilizar é determinada pela localização das lesões. Corticosteróides de média potência são indicados para lesões do couro cabeludo, tronco e membros; já os de baixa potência são recomendados para lesões da face, das flexuras e da região genital. De forma geral, os corticoides de potência mais alta devem ser evitados em crianças. Após a melhoria clínica, deve tentar-se a substituição gradual por princípios activos de menor potência ou a sua combinação com agentes poupadores de corticosteróides (como análogos da vitamina D, inibidores da calcineurina, antralina)^{17,18}.

Os efeitos secundários dos corticosteróides tópicos dependem de vários factores, como potência do produto utilizado, localização anatómica em que vai ser aplicado, a idade do doente para além das variações individuais na susceptibilidade. No entanto, quando se obedece às normas de utilização, a probabilidade de reacções adversas é baixa. Os principais efeitos adversos reportados são atrofia cutânea, estrias, hipertricose, aumento do risco de infecção local, inibição do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e taquifilaxia^{17,19}.

2.2. Análogos da vitamina D

As propriedades da vitamina D sobre a pele incluem diminuição da proliferação e estimulação da diferenciação dos queratinócitos, para além da modificação da resposta imunológica.

Os análogos da vitamina D são metabolitos biologicamente activos com actividade anti-psoriática com-

parável aos corticosteróides tópicos de classe III, tendo a vantagem de se associarem a uma menor taxa de efeitos secundários²⁰.

Dentro deste grupo distinguem-se o calcitriol, o calcipotriol (ou calcipotrieno), e o tacalcitol. São considerados fármacos seguros, eficazes e bem tolerados no tratamento das formas leves a moderadas de psoríase, estando actualmente aprovada pela FDA a sua utilização em crianças com idade superior a 6 anos, no entanto, o uso em crianças de idade inferior também se encontra documentado^{17,20}.

A irritação local é o principal efeito adverso relatado, devendo a sua aplicação na face, flexuras e região genital ser desaconselhada. Outros efeitos laterais incluem prurido, eritema, ardor, foliculite e alterações da pigmentação. Embora não existam *guidelines* formais acerca da dose semanal recomendada em crianças, o uso de 45g/semana/m² parece não influenciar os níveis séricos do cálcio. Assim, são consideradas contra-indicações relativas à utilização destes fármacos as doenças com anormal metabolismo do cálcio e as terapêuticas indutoras de hipercalcemia. No entanto, se as normas de utilização forem respeitadas, os riscos de alteração do metabolismo fosfo-cálcico com os derivados da vitamina D por via tópica são excepcionais^{17,21}.

Alguns estudos realizados em adultos comprovam que quando utilizados em associação a outras terapêuticas, nomeadamente corticosteróides tópicos, PUVA e UVB de banda estreita permitem períodos de remissão mais prolongados. No entanto, estas combinações terapêuticas nunca foram estudadas em crianças. Salienta-se ainda que o ácido salicílico, o lactato de amónio e o valerato de hidrocortisona a 0,2% inactivam os análogos da vitamina D pelo que a sua combinação deve ser evitada.

2.3. Inibidores da calcineurina

O tacrolimus e o pimecrolimus são imunomoduladores tópicos que bloqueiam a enzima fosfatase calcineurina o que leva à inibição da produção da IL-2 e consequentemente à inibição da activação e proliferação dos linfócitos T¹⁷.

Nos últimos anos, estes fármacos têm sido utilizados com sucesso no tratamento de condições cutâneas inflamatórias crónicas. A sua actividade anti-inflamatória é equivalente à dos corticosteróides, com a vantagem de apresentarem menos efeitos secundários. Podem ser utilizados de forma contínua ou intermitente, no entanto, a combinação com fototerapia e exposição UVB deve ser evitada, devido ao risco aumentado de tumores cutâneos associados à exposição ultravioleta.

Os efeitos adversos mais frequentemente relatados incluem a sensação transitória de calor ou queimadura, prurido e foliculite^{17,22,23}.

O tacrolimus existe nas concentrações de 0,03% e 0,1% e o pimecrolimus na concentração de 1%. Tanto o tacrolimus a 0,03% como o pimecrolimus estão aprovados pela FDA como tratamento de segunda linha na dermatite atópica em crianças a partir dos 2 anos de idade²³. Na psoríase, esta terapêutica pode ser útil nas áreas mais sensíveis aos efeitos adversos dos outros anti-psoriáticos tópicos²².

2.4. Antralina

A antralina, também designada por ditranol, é um derivado sintético do antraceno utilizado no tratamento da psoríase desde há mais de 100 anos. Embora o seu mecanismo de acção seja especulativo, acredita-se que tenha um efeito citostático, reduzindo a síntese proteica e a actividade mitótica dos queratinócitos^{17,24}.

Está indicada na psoríase em placas, ungueal e do couro cabeludo, sendo contra-indicada nas formas eritrodérmica e pustulosa. Em baixas concentrações (0,05%), pode aplicar-se em todo o corpo por períodos de 1 a 12 horas. Para lesões em placa, pouco numerosas, preconiza-se a utilização de concentrações até 3% por um período de curta duração (10 minutos na primeira aplicação, sendo progressivamente aumentado nas aplicações seguintes até ao máximo de 1 hora)²⁴. Salienta-se que em Portugal só está disponível a formulação em creme a 3%.

A antralina apesar de ter um início de acção lento (geralmente várias semanas) quando comparado com os corticosteróides, é considerada altamente eficaz, induzindo períodos de remissão mais prolongados, sem risco de toxicidade sistémica. Pode ser utilizada em combinação com outros tratamentos tópicos ou fototerapia UVB induzindo respostas terapêuticas mais rápidas e prolongadas^{19,24}.

Este fármaco induz resposta anti-inflamatória dose-dependente na pele, sendo a concentração eficaz próxima da concentração irritativa. Assim, a sua utilização é limitada essencialmente pelos efeitos secundários, nomeadamente, eritema e sensação de queimadura pelo que a sua aplicação em locais mais sensíveis como rosto, pregas e região genital deve ser evitada. Em contacto com o ar, oxida progressivamente deixando manchas castanho-amareladas na pele e roupa, o que torna a sua utilização desagradável^{17,24}.

Existem estudos em crianças que comprovam a sua eficácia, demonstrando taxas de remissão superiores a 80% (em cerca de 4 meses), com efeitos secundários

ligeiros (irritação local) reportados em apenas 20% dos doentes. Assim, atendendo à eficácia e ao excelente perfil de segurança, alguns autores defendem a sua utilização nesta faixa etária como terapêutica de primeira linha²⁵.

2.5. Coaltar

Os alcatrões de uso dermatológico são de três tipos: coaltar, ictiol e óleo de cade.

O coaltar é utilizado desde há vários anos no tratamento da psoríase em placas pelas suas propriedades anti-mitótica, anti-inflamatória, anti-pruriginosa e queratolítica, com eficácia moderada. No entanto, a sua eficácia aumenta exponencialmente quando combinado com a radiação UVB (método de Goeckerman original ou modificado). Salienta-se ainda que o ácido salicílico facilita a sua absorção^{16,17}.

A utilização deste agente está contra-indicada nas variantes pustular e eritrodérmica.

Apesar de ser uma opção terapêutica eficaz, segura, bem tolerada e de baixo custo, tanto em adultos como em crianças, o seu odor desagradável limita a adesão terapêutica (particularmente em adolescentes).

É utilizado como tratamento de segunda linha, estando disponível em alguns países em concentrações variáveis (0,5 a 20%) com diversas formulações tópicas¹⁷. No entanto, no nosso país existe apenas sob a forma de champô.

De entre os efeitos colaterais a curto prazo destacam-se a foliculite, o eczema de contacto alérgico e irritativo e a fototoxicidade. Desta forma, a sua aplicação em zonas sensíveis como face, flexuras e região genital deve ser desaconselhada¹⁴.

O alto teor de hidrocarbonetos policíclicos aromáticos presentes no coaltar tem levantado a questão do risco de carcinogénese. Contudo, apesar de estudos *in vitro* e em animais demonstrarem claramente o seu potencial carcinogénico, estudos em doentes adultos com psoríase medicados com este princípio activo não demonstraram aumento da incidência de neoplasias^{14,17}.

2.6. Ácido salicílico

O ácido salicílico é utilizado como terapêutica coadjuvante na psoríase em placas pelo seu efeito queratolítico. Recomendado particularmente para lesões espessas e descamativas do couro cabeludo, palmas e plantas^{14,16}. Actualmente, no nosso país, encontra-se disponível apenas sob a forma de associações (principalmente com corticosteróides), em pomada ou solução cutânea.

O principal efeito adverso relatado é a irritação

Artigo Original

local, pelo que se desaconselha a sua aplicação nos locais mais sensíveis. Deve ser usado com cautela em crianças devido ao risco de salicilismo (intoxicação percutânea). Não existem estudos realizados na população pediátrica, contudo, a maioria dos autores considera prudente evitar a sua aplicação em crianças com idade inferior a 6 anos^{14,17}.

2.7. Tazaroteno

O tazaroteno é um retinóide tópico de 3^a geração aprovado pela FDA para o tratamento da psoríase em placas, em doentes com idade superior a 18 anos, e da acne, em doentes com idade superior a 12 anos^{14,17}.

De forma idêntica aos restantes retinóides, induz uma normal proliferação e diferenciação dos queratinócitos e reduz a inflamação epidérmica. Com apenas uma aplicação diária, é considerado tão eficaz como o calcipotriol e os corticosteróides tópicos de média potência. O seu principal efeito secundário é a irritação local dose-dependente pelo que a sua utilização deve ser limitada a placas espessas, evitando os locais mais sensíveis. No sentido de minimizar este efeito, recomendam-se a aplicação por curto período (10-60 min), utilização em dias alternados, ou a associação à corticoterapia tópica^{14,16}. Salienta-se ainda que, apesar de ser um retinóide de aplicação tópica o seu potencial teratogénico não deve ser esquecido, devendo a sua utilização ser acompanhada de medidas anticoncepcionais em qualquer mulher em idade fértil.

A sua eficácia encontra-se também demonstrada no tratamento da psoríase ungueal quer em adultos, quer em crianças²⁶.

CONCLUSÃO

Da extensa revisão da literatura podemos concluir que, tal como em adultos, os tratamentos tópicos mais frequentemente utilizados em idade pediátrica são os corticosteróides e os análogos da vitamina D, habitualmente em associação.

Aos inibidores da calcineurina tem sido reconhecida importância crescente, encontrando-se particularmente indicados no tratamento das áreas sensíveis onde a aplicação da maioria dos outros tópicos não é tolerada. Este grupo farmacológico é particularmente importante em idade pediátrica uma vez que a face, as flexuras e a região genital são locais mais frequentemente atingidos que em adultos.

Apesar da falta de estudos em crianças, a maioria dos autores considera a antralina e o coaltar opções

terapêuticas seguras, de baixo custo, eficácia elevada e boa tolerância que hoje em dia se encontram pouco valorizadas. A sua cosmeceuticidade desagradável é a principal causa da sua subutilização.

Nas crianças o uso de queratolíticos como o ácido salicílico deve ser limitado ao tratamento de lesões em localizações específicas como couro cabeludo, palmas e plantas, como tratamento co-adjuvante e com particular cautela devido ao risco de salicilismo.

Os retinóides tópicos (tazaroteno) parecem ser uma terapêutica promissora mas actualmente indisponível em muitos países.

Salienta-se ainda que a utilidade destas terapêuticas tópicas não se limita à eficácia individual de cada uma. A sua utilização em associação, de forma sequencial ou rotativa ou a sua combinação com terapêuticas sistémicas permite um aumento da eficácia e da tolerância e uma redução dos efeitos adversos.

BIBLIOGRAFIA

1. Menter A, Gottlieb A, Feldman SR, Van Voorhees AS, Leonardi CL, Gordon KB, Lebwohl M, Koo JY, Elmets CA, Korman NJ, Beutner KR, Bhushan R: Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol* 58(5): 826-50 (2008).
2. Borradori L, Bernard P: Psoriasis. *In Dermatology Vol.1, 2nd edition*, Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP (eds), Philadelphia, PA, Mosby, 2008, pp115-135.
3. Raychaudhuri SP, Gross J: A comparative study of pediatric onset psoriasis with adult onset psoriasis. *Pediatr Dermatol* 17(3): 174-8 (2000).
4. Beylot C: Specific aspects of psoriasis in children. *Rev Prat* 41(22): 2169-73 (1991).
5. Benoit S, Hamm H: Childhood psoriasis. *Clin Dermatol* 25(6): 555-62 (2007).
6. Howard R, Tsuchiya A.: Adult skin disease in the pediatric patient. *Dermatol Clin* 16(3): 593-608 (1998).
7. Lewkowicz D, Gottlieb AB: Pediatric psoriasis and psoriatic arthritis. *Dermatol Ther* 17(5): 364-75 (2004).
8. Tollefson MM, Crowson CS, McEvoy MT, Maradit Kremers H: Incidence of psoriasis in children: a population-based study. *J Am Acad Dermatol* 62(6): 979-87 (2010).

9. Park BS, Youn JI: Factors influencing psoriasis: an analysis based upon the extent of involvement and clinical type. *J Dermatol* 25(2): 97-102 (1998).
10. Wilson JK, Al-Suwaidan SN, Krowchuk D, Feldman SR: Treatment of psoriasis in children: is there a role for antibiotic therapy and tonsillectomy? *Pediatr Dermatol* 20(1): 11-5 (2003).
11. Silverberg NB: Pediatric psoriasis: an update. *Ther Clin Risk Manag* 5: 849-56 (2009).
12. Leman J, Burden D: Psoriasis in children: a guide to its diagnosis and management. *Paediatr Drugs* 3(9): 673-80 (2001).
13. Stähle M, Atakan N, Boehncke WH, Chimenti S, Daudén E, Giannetti A, Hoeger P, Joly P, Katsambas A, Kragballe K, Lambert J, Ortonne JP, Prinz JC, Puig L, Seyger M, Strohal R, van de Kerkhoff P, Sterry W: Juvenile psoriasis and its clinical management: a European expert group consensus. *J Dtsch Dermatol Ges* 2010 Aug 25 [Epub ahead of print].
14. Trueb RM: Therapies for childhood psoriasis. *Curr Probl Dermatol* 38: 137-59 (2009).
15. Pootrakul L, Kalb RE: The management of psoriasis in children and adolescents. *G Ital Dermatol Venerol* 145(2): 259-68 (2010).
16. Cordoro KM: Topical therapy for the management of childhood psoriasis: part I. *Skin Therapy Lett* 13(3): 1-3 (2008).
17. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, Gottlieb A, Koo JY, Lebwohl M, Lim HW, Van Voorhees AS, Beutner KR, Bhushan R: Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 3. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol* 60(4): 643-59 (2009).
18. Romiti R, Maragno L, Arnone M, Takahashi MD: Psoriasis in childhood and adolescence. *An Bras Dermatol* 84(1): 9-20 (2009).
19. De Jager ME, de Jong EM, van de Kerkhof PC, Seyger MM: Efficacy and safety of treatments for childhood psoriasis: a systematic literature review. *J Am Acad Dermatol* 62(6): 1013-30 (2010).
20. Oranje AP, Marcoux D, Svensson A, Prendiville J, Krafchik B, Toole J, Rosenthal D, de Waard-van der Spek FB, Molin L, Axelsen M: Topical calcipotriol in childhood psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 36: 203-8 (1997).
21. Darley CR, Cunliffe WJ, Green CM, Hutchinson PE, Klaber MR, Downes N: Safety and efficacy of calcipotriol ointment (Dovonex) in treating children with psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol* 135(3): 390-3 (1996).
22. Brune A, Miller DW, Lin P, Cotrim-Russi D, Paller AS: Tacrolimus ointment is effective for psoriasis on the face and intertriginous areas in pediatric patients. *Pediatr Dermatol* 24(1): 76-80 (2007).
23. Lin AN: Innovative use of topical calcineurin inhibitors. *Dermatol Clin* 28(3): 535-45 (2010).
24. De Jager ME, van de Kerkhof PC, de Jong EM, Seyger MM: Dithranol therapy in childhood psoriasis: unjustifiably on the verge of falling into oblivion. *Dermatology* 220(4): 329-32 (2010).
25. Zvulunov A, Anisfeld A, Metzker A: Efficacy of short-contact therapy with dithranol in childhood psoriasis. *Int J Dermatol* 33(11): 808-10 (1994).
26. Diluvio L, Campione E, Paternò EJ, Mordenti C, El Hachem M, Chimenti S: Childhood nail psoriasis: a useful treatment with tazarotene 0.05%. *Pediatr Dermatol* 24(3): 332-3 (2007).

DERMATOSCOPIA DE LESÕES PIGMENTADAS

Nuno Menezes

Serviço de Dermatologia e Venereologia do Centro Hospitalar de VN de Gaia/Espinho

RESUMO – A dermatoscopia é uma técnica de diagnóstico não invasiva que o Dermatologista possui. Diversos estudos demonstram que o seu uso por especialistas treinados aumenta a sensibilidade e especificidade diagnóstica das lesões pigmentadas em comparação com a simples inspeção clínica. Este artigo pretende fazer a descrição dos critérios dermatoscópicos adoptados pelo Grupo Português de Dermatoscopia, até à data, e sistematizar a abordagem diagnóstica de uma lesão pigmentada.

PALAVRAS-CHAVE – Melanoma; Nevos; Carcinomas.

PIGMENTED LESIONS DERMOSCOPY

ABSTRACT – Dermoscopy is a noninvasive technique that improves the diagnostic accuracy of many pigmented skin lesions. This article intent to describe the criteria approved by the Portuguese Dermoscopy Group, till to nowadays, and systematize the diagnostic approach for a pigmented lesion.

KEY-WORDS – Melanoma; Nevus; Nevi; Carcinoma.

Correspondência:

Dr. Nuno Noronha Menezes

Serviço de Dermatologia e Venereologia
Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho
Rua Conceição Fernandes
4434-502 Vila Nova de Gaia
Tel.: 227 865 100
E-mail: nuno.menezes.dermatologia@gmail.com

Artigo Original

INTRODUÇÃO

Como é do conhecimento geral nos últimos anos tem-se verificado um aumento acentuado da incidência de cancro cutâneo, de entre eles também do melanoma maligno^{1,2}. A ausência de opções curativas para o melanoma metastático torna mandatário o seu diagnóstico precoce e excisão atempada². Princípio idêntico deve ser aplicado aos cancros de pele não melanoma apesar do seu prognóstico mais favorável.

A dermatoscopia é uma técnica, de fácil utilização, que permite a visualização *in vivo* de lesões cutâneas com um acréscimo diagnóstico superior à inspecção clínica que varia entre os 5% e os 30% consoante o utilizador e a lesão que está a ser avaliada³⁻⁷.

Este artigo pretende fazer a definição dos critérios dermatoscópicos adoptados pelo Grupo Português de Dermatoscopia, até à data, e sistematizar a abordagem diagnóstica de uma lesão pigmentada consoante os algoritmos actualmente preconizados.

REVISÃO HISTÓRICA DA DERMATOSCOPIA

A introdução do termo diascopia deve-se a *Unna* em 1893, quando descreveu a sua utilização na avaliação de lesões de líquen plano e de lúpus eritematoso⁸. Nos anos 20, *Saphier* publicou diversos trabalhos baseados na descrição de lesões cutâneas após uso de um microscópio binocular com fonte de luz integrada, sendo o primeiro a usar a palavra dermatoscopia⁹. Nos anos 50, *Leon Goldman* foi o primeiro a usar esta técnica para a avaliação de lesões pigmentadas¹⁰. Nos anos 70, *MacKie* descreveu a utilidade da dermatoscopia na avaliação de margens cirúrgicas¹¹. Nas últimas décadas foram descritas várias estruturas só identificáveis com o auxílio da dermatoscopia o que conduziu à criação de diversos algoritmos diagnósticos. A simplicidade de utilização e o acréscimo de segurança diagnóstica obtido pelo uso deste técnica transformaram-na no “estetoscópio” do Dermatologista (Quadro I).

ASPECTOS FÍSICOS

A luz visível ao atingir a camada córnea ou é reflectida ou dispersa pela superfície cutânea tornando impossível a visualização das estruturas mais profundas. Este facto pode ser alterado quando se recorre ao uso de óleo de imersão ou com o uso de luz polarizada. Assim uma nova janela óptica se abre sendo possível a

Quadro I

MARCOS DA HISTÓRIA DA DERMATOSCOPIA

1663	<i>Johan Kolhaus</i>	Vasos da matriz ungueal
1879	<i>C. Hueter</i>	Capilares da mucosa labial
1878	<i>Abbe e Zeiss</i>	Óleo de imersão
1893	<i>G. Unna</i>	Diascopia c/óleo imersão
1921	<i>I. Saphier</i>	Dermatoscopia-capilares
1951/8	<i>L. Goldman</i>	Dermatoscópio portátil
1971	<i>Rona Mackie</i>	Diag. pré-operatório
1981	<i>Fritsch e Pechlaner</i>	Rede pigmentar
1987	<i>Pehamberger et al</i>	“pattern analysis”
1989	<i>Soyer et al</i>	Dermatosc. / Histologia
1994	<i>Stolz et al</i>	Método ABCD
1996	<i>Menzies S.</i>	Método “scoring”
1998	<i>Argenziano et al</i>	“7 point checklist”

visualização de estruturas dérmicas e da junção dermo-epidérmica¹².

CRITÉRIOS DERMATOSCÓPICOS

Como já referido a dermatoscopia permitiu a identificação de múltiplas estruturas invisíveis a olho nu o que originou o aparecimento de uma nova linguagem.

Por exemplo as cores visualizadas ao dermatoscópio variam com a localização dos diferentes cromóforos. Assim podemos observar cor negra, azul, castanha escura, castanha clara, cinza-azulado, vermelha e branca. O principal cromóforo cutâneo é a melanina que consoante a sua localização vai permitir a visualização de diversas cores. Cor negra quando temos melanina nas camadas superiores da epiderme, castanha escura ou clara se na epiderme e cor azul ou cinza-azulada se na derme. A cor vermelha normalmente corresponde a estruturas vasculares e a branca corresponde a áreas de regressão ou fibrose¹². A conjugação das cores com os critérios a seguir descritos é que permite uma correcta avaliação das lesões pigmentadas.

Os critérios dermatoscópicos adoptados pelo Grupo Português de Dermatoscopia, até à data, com base nos adoptados pelo “Consensus NetMeeting on Dermoscopy” em 2000, são os seguintes:

Rede pigmentar: Apresenta-se como uma colmeia ou uma rede, em que temos linhas pigmentadas e

áreas centrais hipopigmentadas. As áreas pigmentadas correspondem à melanina presente nos queratinócitos ou a melanócitos que estejam localizados no espaço interpapilar; e as áreas hipopigmentadas correspondem à projecção das papilas dérmicas na epiderme^{2,3}. Esta estrutura pode ser classificada com típica quando é uniforme, homogénea em cor e com bordos finos (Fig. 1), ou atípica quando é irregular quer no tamanho das áreas hipopigmentadas quer no tamanho das linhas pigmentadas (Fig. 2).



Fig. 1 - Rede pigmentar típica.

Glóbulos: São estruturas redondas ou ovais, bem delimitadas e com diâmetro maior que 0,1cm. Podem apresentar diversas cores e normalmente correspondem a melanócitos pigmentados ou a melanófagos na junção dermo-epidérmica (JDE)¹³ (Fig 3).

Pontos: São estruturas de pequenas dimensões (<0,1 cm) que podem apresentar diversas cores.

Quer os glóbulos quer os pontos podem aparecer em lesões malignas ou benignas, quando de tamanho regular e com distribuição e cor homogéneas são normalmente benignos quando aparecem em melanomas apresentam-se com tamanho e forma variável



Fig. 2 - Rede pigmentar atípica.

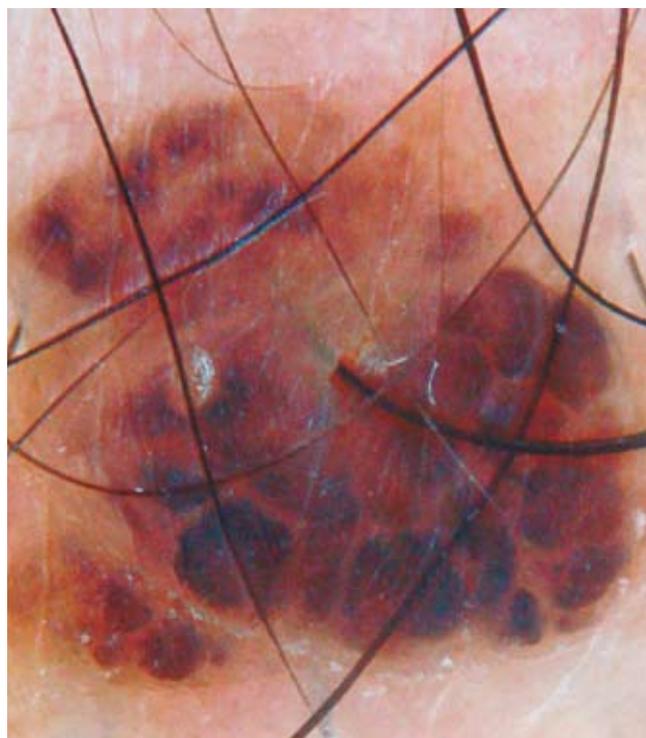


Fig. 3 - Glóbulos.

Artigo Original

e com distribuição assimétrica, estando presente normalmente só numa área da lesão, normalmente na periferia.



Fig. 4 - Pontos.

Estrias: Representam uma rede pigmentar alterada e interrompida, por vezes por ninhos de melanócitos de grandes dimensões. Podem estar distribuídas simetricamente à periferia da lesão (padrão em explosão estelar) frequente no nevo de Reed, ou de forma focal o que é típico de melanomas com crescimento superficial² (Fig. 5).

Áreas hiperpigmentadas: São áreas de pigmentação homogénea que escondem as restantes estruturas¹² (Fig. 6).

Áreas hipopigmentadas: São áreas sem estruturas detectáveis e são originadas pela ausência ou diminuição da intensidade da pigmentação da lesão, são originadas por fenómenos cicatriciais ou por fenómenos de regressão² (Fig. 7).

Véu azul-esbranquiçado: Área irregular e confluyente de pigmentação azulada com uma sobreposição de cor branca tipo vidro despolido que não ocupa a lesão por inteiro. Histologicamente corresponde a uma acumulação de células ricas em melanina em combinação com presença de ortoqueratose¹⁴ (Fig. 8).



Fig. 5 - Estrias.



Fig. 6 - Áreas hiperpigmentadas.

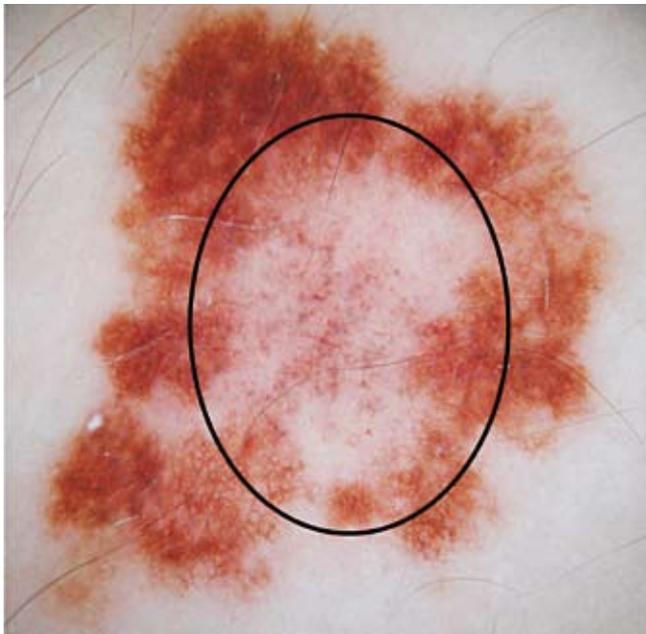


Fig. 7 - Áreas hipopigmentadas.

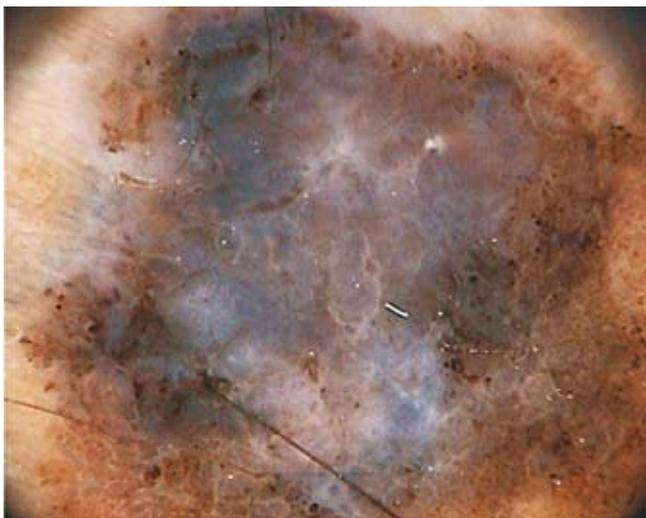


Fig. 8 - Véu azul-esbranquiçado.

Arquitectura vascular: As lesões pigmentadas por vezes revelam estruturas vasculares que se podem apresentar de diversas formas: ramificados, em vírgula, em ponto, em coroa, em gancho e lineares irregulares (Figs. 9-14)². A avaliação das estruturas vasculares exige pouca pressão sobre as lesões, daí serem mais facilmente observadas com dermatoscópios de luz polarizada. A sua correcta visualização é de extrema importância pois por si só pode ser diagnóstica (Quadro II).

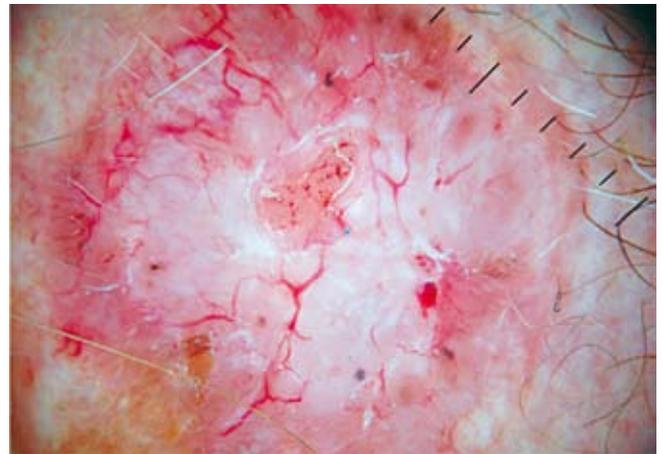


Fig. 9 - Vasos ramificados.

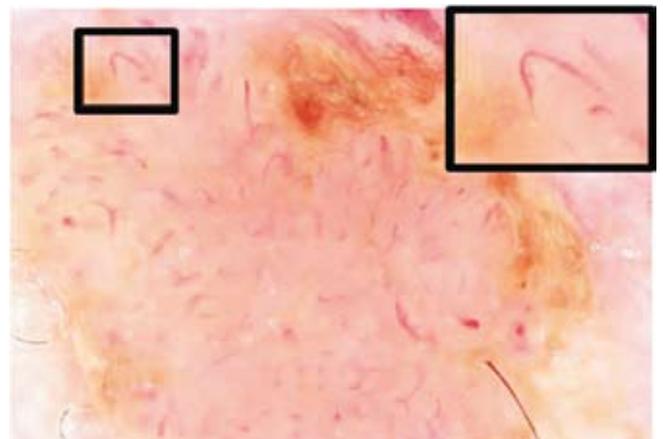


Fig. 10 - Vasos em vírgula (retirado de Arch Dermatol. 2004;140:1485-1489).



Fig. 11 - Vasos em ponto.

Artigo Original



Fig. 12 - Vasos em coroa.



Fig. 13 - Vasos em gancho.

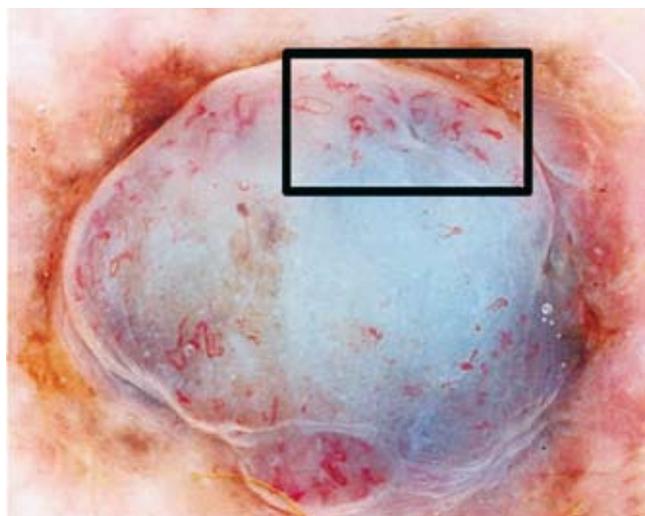


Fig. 14 - Vasos lineares irregulares (retirado de *Arch Dermatol.* 2004;140:1485-1489).

Pseudo-milia: São estruturas brancas ou amarelas maioritariamente observadas em queratoses seborreicas. Correspondem à presença de quistos intra-epidérmicos preenchidos por queratina. Podem também estar presentes em nevos congénitos¹⁷ (Fig. 15).

Pseudo-comedões: Correspondem à presença de queratina na epiderme superficial. Histologicamente correspondem a invaginações epidérmicas de queratina¹⁷ (Fig. 16).

Padrão cerebriforme: Presença de múltiplas fissuras preenchidas por queratina originando um aspecto similar a um cérebro² (Fig. 17).

Quadro II

ARQUITECTURA VASCULAR DAS LESÕES PIGMENTADAS (Adaptado de *Kreusch*^{15,16})

	Aspectos Morfológicos	Lesão
Vasos ramificados	Vasos espessos ramificados superficiais	Carcinoma Basocelular Pigmentado
Vasos em vírgula	Vasos curtos, espessos e curvilíneos	Nevo Intradérmico
Vasos em ponto	Pontos vermelhos	Melanoma superficial Queratoses actínicas Doença de Bowen
Vasos em coroa	Rodeiam o tumor e são finos	Hiperplasia sebácea
Vasos em gancho	Estão presentes na periferia normalmente rodeados por um halo esbranquiçado e têm a forma de gancho	Melanomas espessos Epiteliomas Queratoacantomas Queratoses Seborreicas
Vasos lineares irregulares	Correspondem a fenómenos de neovascularização	Melanoma

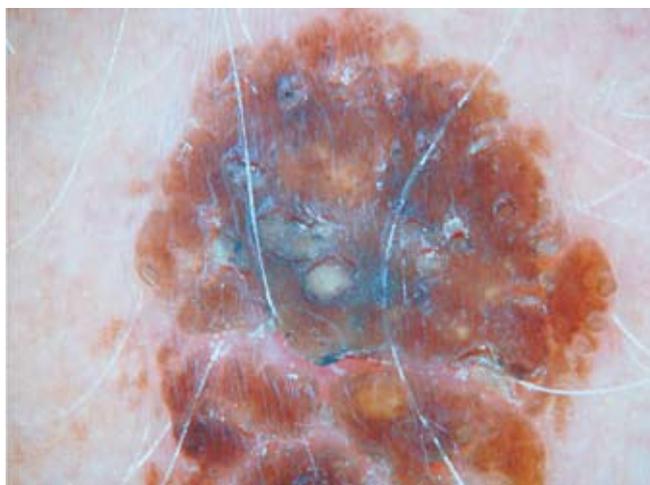


Fig. 15 - Pseudo-milia.



Fig. 16 - Pseudo-comedões.



Fig. 17 - Padrão cerebriforme.

Aspecto de impressão digital: Presente em queratoses seborreicas pouco espessas em que se observam pequenas linhas com distribuição paralela simulando uma impressão digital² (Fig. 18).

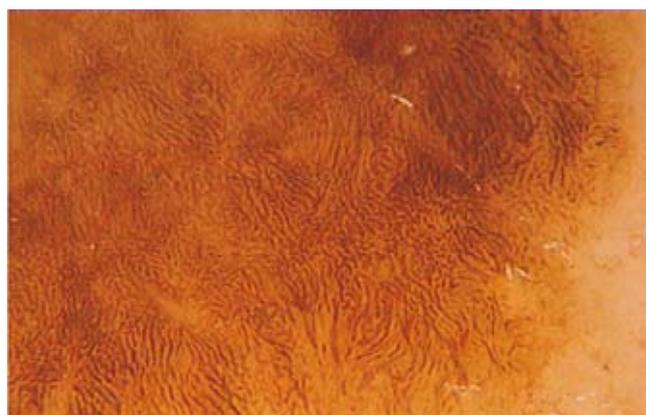


Fig. 18 - Aspecto de impressão digital.

Aspecto de dentada: Em queratoses seborreicas da face por vezes observa-se o terminar abrupto da pigmentação com o aparecimento de um bordo côncavo similar ao de uma dentada² (Fig. 19).

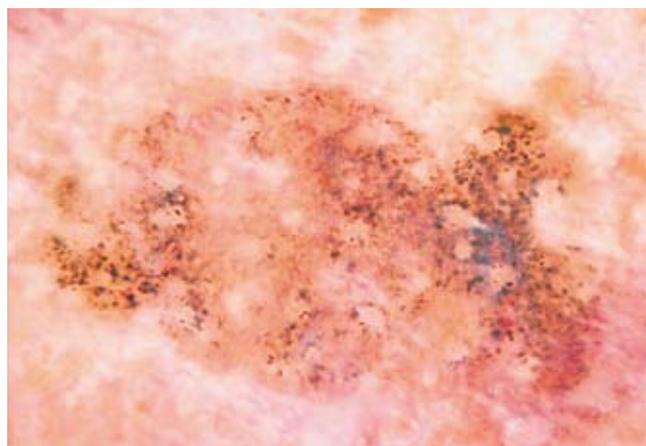


Fig. 19 - Aspecto de dentada.

Aspecto de folha: São aspectos por vezes presentes em carcinomas basocelulares em que na periferia se observam áreas castanhas ou cinza-azuladas que se organizam lembrando um trevo¹⁸ (Fig. 20).

Estruturas radiadas: Correspondem a projecções radiais de cor castanha ou cinza-azulada que se encontram num ponto central mais escuro. São extremamente sugestivas de carcinoma basocelular¹⁸ (Fig. 21).

Artigo Original

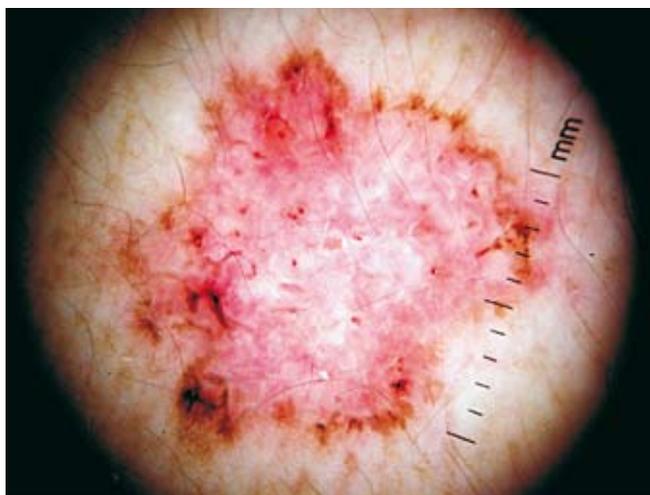


Fig. 20 - Aspecto de folha na periferia da lesão.



Fig. 21 - Estruturas radiadas.

Ninhos ovóides: São estruturas de grandes dimensões, maiores que os glóbulos, de estrutura grosseiramente redonda, sem relação com área pigmentada e por isso perfeitamente individualizáveis e normalmente de cor cinza-azulada¹⁸ (Fig. 22). Na ausência de rede de pigmento são altamente sugestivos de carcinoma basocelular.

Glóbulos múltiplos azul-cinzentos: São estruturas de cor cinza-azulada, bem delimitadas e de menor dimensão que os ninhos ovóides, normalmente múltiplos e que na ausência de rede de pigmento são altamente sugestivos de carcinoma basocelular¹⁸ (Fig. 23).



Fig. 22 - Ninhos ovóides.



Fig. 23 - Glóbulos múltiplos azul-cinzentos, lado esquerdo da lesão.

Lagos vasculares: São áreas bem delimitadas, arredondadas de cor vermelho-azulada normalmente sugestivas de angiomas¹⁹ (Fig. 24).

Área branca central: Placa branca central bem delimitada com rede central bem delimitada, normalmente sugestiva de dermatofibroma¹⁹ (Fig. 25).

Além dos critérios acima descritos, há a realçar a existência de critérios específicos consoante a localização da lesão melanocítica. Assim são critérios específicos para a avaliação das lesões palmoplantares ou seguintes:

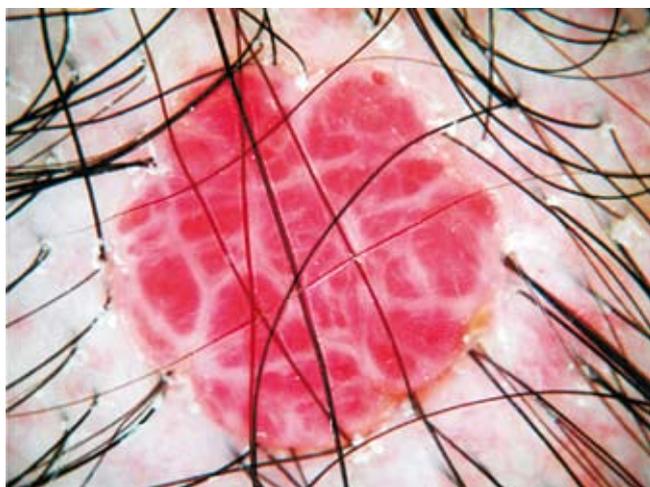


Fig. 24 - Lagos vasculares.



Fig. 25 - Área branca central.

Padrão paralelo às cristas: Banda de pigmento distribuída de forma paralela nas cristas da pele acral. Na presença deste padrão deve-se pensar em melanoma²⁰ (Fig. 26).

Padrão paralelo aos sulcos: Banda de pigmento distribuída de forma paralela nos sulcos da pele acral, de forma genérica com uma espessura mais fina que o padrão paralelo às cristas. As saídas das glândulas écrinas não estão envolvidas por pigmento. É o padrão mais frequentemente presente nos nevos acrais²⁰ (Fig. 27).

Padrão em grelha: padrão similar ao anterior com a presença de pequenas linhas perpendiculares a unir a linhas presentes nos sulcos²⁰ (Fig. 28).



Fig. 26 - Padrão paralelo às cristas (retirado de *dermoscopy.org*).



Fig. 27 - Padrão paralelo aos sulcos.

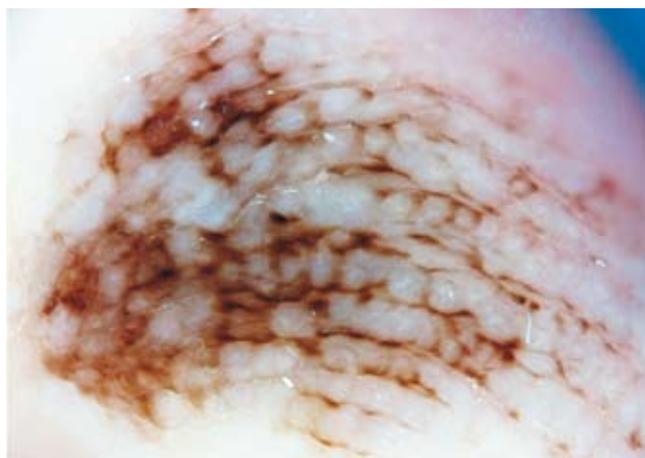


Fig. 28 - Padrão em grelha (retirado de *dermoscopy.blogspot.com*).

Artigo Original

Padrão fibrilar: Múltiplas linhas finas de direcção oblíqua²⁰ (Fig. 29).



Fig. 29 - Padrão fibrilar.

Outra região anatómica com padrões próprios é a pele da face, o que se deve à diminuição da espessura da pele e presença de papilas dérmicas de menor dimensão. São critérios específicos das lesões faciais, os seguintes:

Pseudo-rede pigmentar: Traduz a interrupção da pigmentação pelas saídas foliculares, difere da verdadeira rede de pigmento pelo facto de as áreas hipopigmentadas serem arredondadas e não losânicas¹⁹ (Fig. 30).

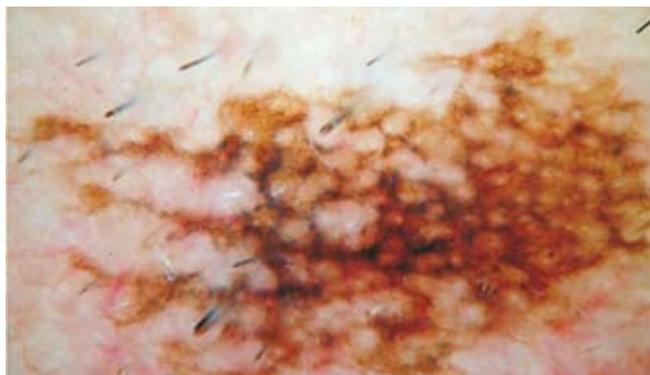


Fig. 30 - Pseudo-rede pigmentar.

Grânulos peri-foliculares: Presença de pontos individualizados perifoliculares (Fig. 31).

Estruturas romboidais: Resultam da união dos grânulos perifoliculares e definem-se como um contorno completo da saída folicular (Fig. 31).

Pigmentação peri-folicular assimétrica: Traduz assimetria da lesão, com distribuição de pigmento de forma assimétrica em redor dos folículos (Fig. 31).

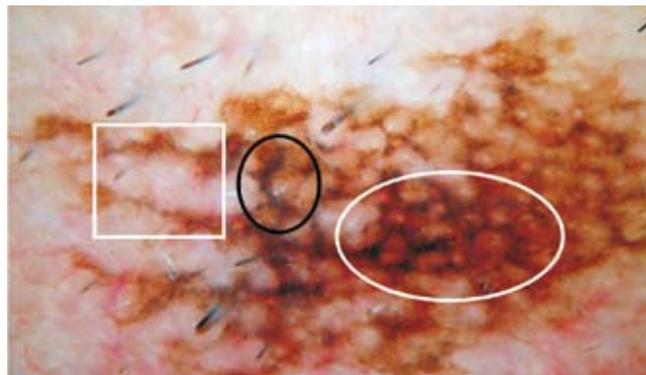


Fig. 31 - Estruturas romboidais (quadrado branco); Grânulos peri-foliculares (círculo branco); Pigmentação peri-folicular assimétrica (círculo preto).

Consoante a/as estrutura/as predominante/es podem-se definir padrões (Quadro III).

Quadro III

PADRÕES DERMATOLÓGICOS	
Padrões	Estrutura Predominante
Padrão reticular	Rede pigmentar
Padrão globular	Glóbulos e pontos
Padrão em empedrado	Glóbulos
Padrão em explosão estelar	Estrias com distribuição homogénea na perifeira
Padrão azul homogéneo	Área hiperpigmentada azul
Padrão composto	Presença de mais de uma estrutura

APLICAÇÃO DIAGNÓSTICA

Segundo o Consenso do “Netmeeting” a abordagem diagnóstica de uma lesão pigmentada deve ser feita em duas etapas. Na primeira faz-se o diagnóstico diferencial entre lesão melanocítica e não melanocítica, segundo os critérios referenciados no Quadro IV²¹.

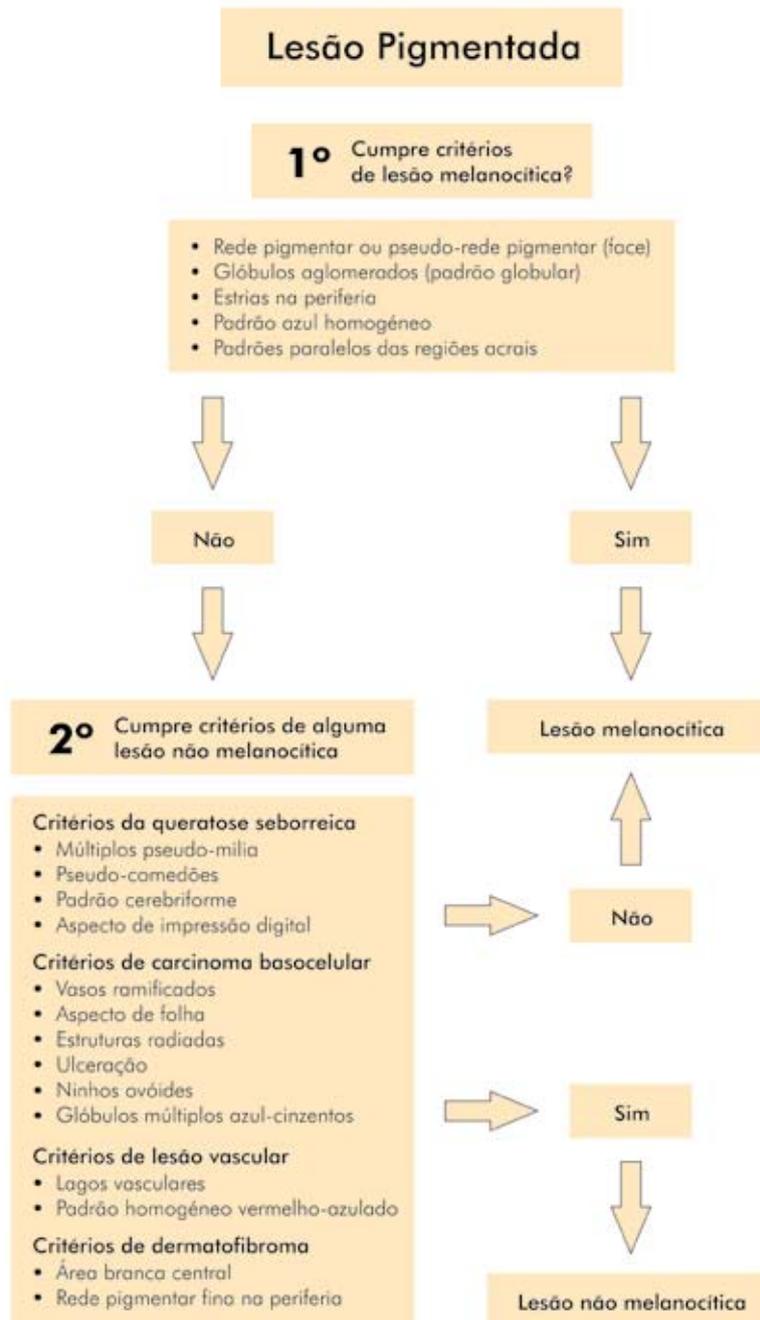
Na segunda etapa decide-se em relação à benignidade ou malignidade da lesão melanocítica. Existem 5 algoritmos criados para o efeito^{2,12}.

Análise de padrões

Todas as lesões pigmentadas apresentam padrões

Quadro IV

ALGORITMO PARA O DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL ENTRE LESÃO MELANOCÍTICA E NÃO MELANOCÍTICA
(Adaptado de *Carrera et al.*⁵)



Artigo Original

mais ou menos típicos, o seu reconhecimento permite o seu diagnóstico. O Quadro V descreve os padrões típicos das lesões pigmentadas²².

Regra do ABCD

Descrita em 1983 por Stolz baseia-se na avaliação de critérios como a presença de assimetria lesional e em quantos eixos ela se verifica, avaliação da presença de término abrupto do bordo lesional, avaliação das cores presentes e do diâmetro da lesão. Consoante a classificação obtida a lesão terá maior ou menor probabilidade de ser maligna. O resultado final da classificação pode variar entre 1 e 8,9 sendo que valores superiores a 5,45 são altamente sugestivos de melanoma e entre 4,75 e 5,45 devem ser considerados suspeitos e portanto recomendadas para exereses²³ (Quadro VI).

7-point checklist

Descrita em 1998 por Argenziano. Consiste na avaliação da presença de 7 critérios diagnósticos na lesão em questão, 3 considerados *major* e 4 *minor*. Cada critério *major* implica 2 pontos e cada *minor* 1, qualquer lesão com mais de 3 pontos deve ser considerada melanoma²⁴ (Quadro VII).

Método de Menzies

É o único método que engloba critérios que excluem a presença de melanoma e que são a favor da presença de melanoma. São critérios de exclusão a presença de só uma cor e de simetria. Depois há 9 critérios altamente sugestivos de melanoma, a presença de um deles deve-nos alertar para o diagnóstico²⁵ (Quadro VIII).

Quadro V

ANÁLISE DE PADRÕES SEGUNDO PEHAMBERGER²²

Lentigo simples	Nevo junctional	Nevo Composto	Nevo Intradérmico	Nevo Azul	Melanoma Maligno	Nevo Atípico	Queratose Seborreica	Angioma	CBC pigmentado
Rede pigmentar simétrica e sem interrupções	Rede pigmentar simétrica e sem interrupções	Rede pigmentar simétrica e sem interrupções	Sem critérios para lesão melanocítica	Padrão azul homogéneo	Cor e estruturas heterogéneas	Rede pigmentar irregular e com interrupções	Sem critérios de lesão melanocítica	Sem critérios de lesão melanocítica	Sem critérios de lesão melanocítica
Bordo regular mais claro na periferia	Bordo regular mais claro na periferia	Bordo regular mais claro na periferia	Sem rede pigmentar	Sem rede pigmentar	Heterogenicidade de cor e estruturas	Aberturas da rede irregulares	Normalmente sem rede pigmentar	Sem rede pigmentar	Aspecto de folha
Pontos pretos em cima da rede pigmentar	Rede pigmentar com aberturas irregulares	Rede pigmentar com aberturas irregulares	Glóbulos castanhos	Bem delimitada	Rede pigmentar irregular	Bordos irregulares	Pseudo-milia	Lagos vasculares vermelhos ou vermelho-azulados	Telangiectasias
Glóbulos castanhos ou pretos centrais	Glóbulos castanhos	Glóbulos castanhos	Cor homogénea	Véu esbranquiçado possível	Bordos irregulares com margens abruptas	Heterogenicidade das cores	Pseudo-comedões	Bordo abrupto	Vasos ramificados
Cor homogénea	Cor homogénea	Aparência papular simétrica	"Pseudo-rede"	Sem "pseudo-rede"	Áreas hipopigmentadas	Véu cinza-esbranquiçado	Superfície verrucosa		Glóbulos múltiplos azul-cinzentos
		Todos os critérios de lesão melanocítica	Vasos em vírgula		Véu azul-esbranquiçado ou avermelhado	Ausência de critérios para melanoma	Bordo abrupto		
		Possibilidade de cor heterogénea			Vermelho homogéneo		Cor cinza-acastanhada opaca		
					Estrias assimétricas				
					Vasos em ponto e em gancho				

Quadro VI

REGRA DO ABCD DE STOLZ ²³				
		Pontos	Valor Relativo	Intervalos Parciais Possíveis
Assimetria	Simetria completa	0	1,3	0-2,6
	Assimetria num eixo	1	0,1	
	Assimetria nos 2 eixos	2	0,5	
Bordo	8 segmentos, 1 ponto por cada término abrupto	0-8		0-0,8
Cor	1 ponto por cada cor	1-6		0,5-3,0
	Branca			
	Vermelha			
	Castanho claro			
	Castanho escuro			
	Preto			
	Cinza-azulado			
Estruturas	1 ponto por estrutura	1-5	0,5	0,5-2,5
	Rede pigmentar			
	Áreas homogéneas			
	Pontos			
	Glóbulos			
	Estrias			
			Intervalo de valores possível: 1-8,9	

Quadro VII

7-POINT CHECKLIST DE ARGENZIANO ²⁴		
Crítérios		Pontuação
Crítérios major	Rede pigmentar atípica	2
	Véu azul-esbranquiçado	2
	Padrão vascular atípico	2
Crítérios minor	Estrias de distribuição irregular	1
	Pigmentação heterogénea	1
	Pontos/Glóbulos assimétricos	1
	Áreas hipoigmentadas	1

Quadro VIII

MÉTODOS DE MENZIES ²⁵	
Crítérios Negativos	Crítérios Positivos
Simétrica completa da pigmentação	Véu azul-esbranquiçado
Presença de uma só cor	Pontos castanhos múltiplos
	Estrias
	Padrão explosão estelar
	Despigmentação tipo cicatriz
	Glóbulos/pontos negros periféricos
	Múltiplas cores (>5)
	Múltiplos pontos azuis/cinzentos
	Rede pigmentar espessada

CASH

De todos os algoritmos foi o mais recentemente descrito e baseia-se na avaliação da cor, arquitectura,

Artigo Original

simetria dos padrões e homogeneidade. Assim as lesões melanocíticas benignas tendem a ter menos cores e arranjo arquitetural mais uniforme, maior homogeneidade e maior simetria²⁶.

Quando comparados não se verificam diferenças estatisticamente significativas quanto à sensibilidade mas quanto à especificidade o uso do CASH ou da regra do ABCD implica maior especificidade que os outros métodos sendo por isso mesmo provável resultarem em biopsias desnecessárias²⁷.

CONCLUSÃO

O aumento da incidência verificada para os cancros cutâneos, tornou necessário o aparecimento de novos meios auxiliares de diagnóstico para o seu correcto diagnóstico precoce. A dermatoscopia é sem dúvida um auxiliar precioso no diagnóstico de lesões pigmentadas permitindo em segundos e com a ajuda de critérios estabelecidos o aumento da acuidade diagnóstica do seu utilizador. Para o diagnóstico de melanoma verifica-se quando usada correctamente um aumento da sensibilidade diagnóstica em comparação com a inspecção clínica de cerca de 20 a 25%. Não é só para o melanoma que se verifica este aumento por exemplo no diagnóstico de nevos juncionais verifica-se um aumento de 10%, no nevo de Spitz de 37%, nas queratoses seborreicas o aumento é de 15%, de 26% nos carcinomas basocelulares e de 17% nos angiomas²⁸.

O aumento da certeza diagnóstica perante uma lesão pigmentada não é a única vantagem da dermatoscopia. Esta técnica pode também ser utilizada para definir locais de biopsia em lesões suspeitas de grande dimensão, bem como permitir sugerir ao patologista locais de corte da peça. A presença de certas estruturas dermatoscópicas permitem in vivo estimar a profundidade da lesão, no caso de melanomas, e assim orientar a definição das margens cirúrgicas a adoptar, a saber: presença de rede de pigmento atípico, estrias, véu azul-esbranquiçado e padrão vascular atípico²⁸.

A grande vantagem no então é a diminuição de exereses desnecessárias que segundo *Argenziano* está estimada em 40%²⁹.

BIBLIOGRAFIA

1. Bronzera SJ, Fenske NA, Verez IR: Epidemiology of malignant melanoma, worldwide incidence and etiologic factors. *Semin Surg Oncol* 9: 165-7 (1993).
2. Braun RP, Rabinovitz H, Oliviero M, Kopf AW, Saurat JH, Thomas L: Dermatoscopie des lésions pigmentées (full text in English on www.e2med.com/ad). *Ann Dermatol Venereol* 129: 187-202 (2002).
3. Mayer J: Systematic review of the diagnostic accuracy of dermatoscopy in detecting malignant melanoma. *Med J Aust* 167: 206-10 (1997).
4. Menzies SW, Crotty KA, Ingvar C, McCarthy WH: An atlas of surface microscopy of pigmented skin lesions. Sydney, McGraw-Hill Book Company, 2003.
5. Binder M, Schwarz M, Winkler A, Steiner A, Kaidler A, Wolff K, et al.: Epiluminescence microscopy. A useful tool for the diagnosis of pigmented skin lesions for formally trained dermatologists. *Arch Dermatol* 131: 286-91 (1995).
6. Binder M, Puspoeck-Schwarz M, Steiner A, Kittler H, Muellner M, Wolff K, et al.: Epiluminescence microscopy of small pigmented skin lesions: short-term formal training improves the diagnostic performance of dermatologists. *J Am Acad Dermatol* 36: 197-202 (1997).
7. Westerhoff K, McCarthy WH, Menzies SW: Increase in the sensitivity for melanoma diagnosis by primary care physicians using skin surface microscopy. *Br J Dermatol* 143: 1016-20 (2000).
8. Unna PG: Diaskopie der Hautkrankheiten. *Berliner Klin Wochenschr* 42: 1017-21 (1893).
9. Saphier J: Die Dermatoskopie. *Arch Dermatol* 128: 1-19 (1920).
10. Goldman L: Some investigative studies of pigmented nevi with cutaneous microscopy. *J Invest Dermatol* 16: 407-26 (1951).
11. MacKie RM: An aid to the preoperative assessment of pigmented lesions of the skin. *Br J Dermatol* 85: 232-8 (1975).
12. Braun RP, Rabinovitz H, Oliviero M, Kopf AW, Saurat JH: Dermoscopy of pigmented skin lesions. *J Am Acad Dermatol* 52: 109-21 (2005).
13. Guilloid JF, Skaria AM, Salomon D, Saurat JH: Epiluminescence videomicroscopy: black dots and brown globules revisited by stripping the stratum corneum. *J Am Acad Dermatol* 36 (3 Pt 1): 371-7 (1997).
14. Massi D, De Giorgi V, Carli P, Santucci M: Diagnostic significance of the blue hue in dermoscopy of melanocytic lesions: a dermoscopic-pathologic study. *Am J Dermatopathol* 23: 463-9 (2001).
15. Kreuzsch J, Rassner G: Standardisierte aufflichtmikroskopische Unterscheidung melanozytischer und nichtmelanozytischer Pigmentmale. *Hautarzt* 42: 77-83 (1991).

16. Kreusch J, Koch F: Auflichtmikroskopische Charakterisierung von Gefassmustern in Hauttumoren. *Hautarzt* 47: 264-72 (1996).
17. Braun RP, Rabinovitz H, Krischer J, Kreusch J, Oliviero M, Naldi L, et al.: Dermoscopy of pigmented seborrheic keratosis. *Arch Dermatol* 138: 1556-60 (2002).
18. Menzies SW, Westerhoff K, Rabinovitz H, Kopf AW, McCarthy WH, Katz B: Surface microscopy of pigmented basal cell carcinoma. *Arch Dermatol* 136: 1012-6 (2000).
19. Carrera C, Zaballos P, Puig S, Malvehy J, Mascaró-Galy J, Palou J: Correlación histológica en dermatoscopia; lesiones melanocíticas y no melanocíticas. Criterios dermatoscópicos de nevus Melanocíticos. *Med Cutan Iber Lat Am* 32(2): 47-60 (2004).
20. Saida T, Miyazaki A, Oguchi S, Ishihara Y, Yamazaki Y, Murase S, Yoshikawa S, Tsuchida T, Kawabata Y, Tamaki K: Significance of Dermoscopic Patterns in Detecting Malignant Melanoma on Acral Volar Skin. *Arch Dermatol* 140: 1233-8 (2004).
21. Argenziano G, Soyer HP, Chimenti S, Talamini R, Corona R, Sera F, et al.: Dermoscopy of pigmented skin lesions: results of a consensus meeting via the Internet. *J Am Acad Dermatol* 48: 679-93 (2003).
22. Pehamberger H, Steiner A, Wolff K: In vivo epiluminescence microscopy of pigmented skin lesions. I. Pattern analysis of pigmented skin lesions. *J Am Acad Dermatol* 17: 571-83 (1987).
23. Stolz W, Riemann A, Cagnetta AB, Pillet L, Abmayr W, Ho" lzel D, et al.: ABCD rule of Dermoscopy: a new practical method for early recognition of malignant melanoma. *Eur J Dermatol* 4: 521-7 (1994).
24. Argenziano G, Fabbrocini G, Carli P, De Giorgi V, Sammarco E, Delfino M: Epiluminescence microscopy for the diagnosis of doubtful melanocytic skin lesions. Comparison of the ABCD rule of dermatoscopy and a new 7-point checklist based on pattern analysis. *Arch Dermatol* 134: 1563-70 (1998).
25. Menzies SW, Ingvar C, McCarthy WH: A sensitivity and specificity analysis of the surface microscopy features of invasive melanoma. *Melanoma Res* 6: 55-62 (1996).
26. Henning JS, Dusza SW, Wang SQ, Marghoob AA, Rabinovitz HS, Polsky D, Kopf AW: The CASH (color, architecture, symmetry, and homogeneity) algorithm for dermoscopy. *J Am Acad Dermatol* 56(1): 45-52 (2007).
27. Henning JS, Stein JA, Yeung J, Dusza SW, Marghoob AA, Rabinovitz HS, Polsky D, Kopf AW: CASH algorithm for dermoscopy revisited. *Arch Dermatol* 144(4): 554-5 (2008).
28. Zaballos P, Carrera C, Puig S, Malvehy J: Criterios dermatoscópicos para el diagnóstico del melanoma. *Med Cutan Iber Lat Am* 32(1): 3-17 (2004).
29. Argenziano G, Soyer HP, Chimenti S, Argenziano G, Ruocco V: Impact of dermoscopy on the clinical management of pigmented skin lesions. *Clin Dermatol* 20(3): 200-2 (2002).

Artigo Original

Anexo I

CORRELAÇÃO ENTRE A DERMATOSCOPIA E A HISTOLOGIA (Adaptado de Carrera et al¹⁹)

Critério Dermatoscópico	Descrição	Correlação Histológica
Cor/Pigmentação	Gradiente de castanhos, negro, cinza, azul, vermelho, branco ou amarelo	Melanina a diversas profundidades, hemoglobina, fibrose ou queratina
Rede pigmentar	Rede castanha escura ou negra sobre um fundo castanho claro	Melanina na junção dermoepidérmica (interpapilar)
Pseudo-rede pigmentar	Pigmentação facial sem presença de rede verdadeira mas com interrupção pelos óstios foliculares	Melanina dermoepidérmica em locais com atrofia das cristas epidérmicas por elastose e com abundantes saídas foliculares
Rede pigmentar invertida (frequente no melanoma e no nevo de Spitz)	Malha formada por orifícios pigmentados com linhas claras	Ninhos pigmentados de grandes dimensões nas papilas dérmicas e cristas epidérmicas alongadas
Glóbulos castanhos	Estruturas redondas castanhas (>0,1 mm)	Agregados de grânulos de melanina ou melanócitos pigmentados
Pontos azuis-cinza	Pontos azuis-cinza	Melanofagia
Áreas hiperpigmentadas	Áreas pigmentadas difusas e bem delimitadas	Melanina densa superficial ou nos melanócitos
Véu azul-esbranquiçado	Área focal azul-acizentada coberta por um véu branco originado imagem tipo vidro desfocado	Orto e paraqueratose sobre ninhos densos tumorais pigmentados dérmicos
Padrão paralelo aos sulcos	Linhas de pigmentação paralelas aos sulcos na região acral. Cristas com os orifícios de saída das glândulas écrinas sem pigmentação	Melanina nos sulcos profundos da região palmoplantar
Padrão paralelo às cristas	Linhas grossas pigmentadas com linhas finas hipopigmentadas entre elas na pele acral	Melanina nas cristas da pele palmoplantar invadindo as glândulas écrinas.
Fissuras	Espaços tipo cratera entre estruturas papilomatosas verrucosas	Espaços entre as massas tumorais com disposição papilomatosa nas lesões verrucosas
Pseudomilia	Estruturas pequenas branco-amarelas brilhantes	Pseudoquistos ou inclusões de queratina epidérmicas
Pseudocomedões	Estruturas redondas negras ou castanhas com aspecto de comedão aberto	Saídas foliculares dilatadas ou invaginações da epiderme preenchidas por queratina
Lagos vasculares	Áreas bem delimitadas redondas, vermelho-azuladas	Espaços vasculares dilatados na derme papilar
Vascularização	Pequenos vasos individualizados com morfologia característica (ramificados, em gancho, em ponto ou em vírgula)	Neoangiogénese tumoral
Estruturas Radiadas	Estruturas que lembram os raios de uma roda de bicicleta. Projecções negras ou castanhas a partir de um ponto central. Sem presença de rede pigmentar	Crescimento radial de cordões basalóides pigmentados
Aspecto de Folha	Projecções bulbosas em forma de folha sem presença de rede pigmentar e separadas da área central do tumor	Agregados tumorais basalóides na derme superficial
Ninhos ovóides	Estruturas ovaladas azuladas ou cinza sem relação com a área central do tumor	Agregados tumorais basalóides na derme superficial
Glóbulos múltiplos azuis-cinzentos	Estruturas >0,1 cm azuladas e múltiplas	Agregados tumorais basalóides na derme superficial
Área branca central	Placa branca central bem delimitada com rede pigmentar delicada periférica	Proliferação fibrohistiocitária do dermatofibroma rodeada por epiderme acantósica e pigmentada

UTILIZAÇÃO OFF-LABEL DE TERAPÊUTICA BIOLÓGICA EM DERMATOLOGIA – EXPERIÊNCIA CLÍNICA DE 5 ANOS

Filipa Diamantino, Sara Lestre, Pedro Ponte, Ana Ferreira, Ana Fidalgo, Maria João Lopes
Serviço de Dermatologia, Hospital de Santo António dos Capuchos, Centro Hospitalar de Lisboa Central

RESUMO – Introdução: Nos últimos anos, a terapêutica biológica expandiu de forma expressiva as opções terapêuticas disponíveis em Dermatologia. Ainda que o seu uso esteja apenas aprovado no tratamento da psoríase e psoríase atropática, a utilização *off-label* em diversas dermatoses inflamatórias tem sido descrita de forma crescente na literatura. **Métodos:** Efectuou-se um estudo retrospectivo dos doentes com dermatoses (que não a psoríase) tratados com terapêutica biológica entre Janeiro de 2005 e Dezembro de 2009, no nosso Serviço. Foram analisados os dados clínicos, as terapêuticas efectuadas, a eficácia e o perfil de segurança. **Resultados:** Foram incluídos 15 doentes e tratadas 7 diferentes patologias dermatológicas resistentes às terapêuticas convencionais. O etanercept foi utilizado em 4 casos: 3 doentes com Esclerodermia sistémica (2 doentes interromperam a terapêutica antes das 12 semanas por efeitos adversos graves; no 3º doente verificaram-se bons resultados) e um doente com granuloma elastolítico, no qual se registou uma boa resposta clínica. O infliximab foi utilizado com sucesso em 4 doentes (3 casos de doença de Behçet e 1 de pitiríase rubra pilar). O adalimumab foi utilizado num caso de dermatose pustulosa subcórnea com excelentes resultados. O efalizumab foi ineficaz em 2 casos de dermite atópica. O rituximab foi utilizado em 5 doentes: 3 casos de pênfigo (com excelentes resultados terapêuticos) e 2 casos de dermite atópica (numa doente houve uma boa resposta, mas interrompeu a terapêutica após 1 semana de tratamento por gravidez e na 2ª doente não se observou qualquer melhoria significativa). **Conclusão:** A terapêutica biológica tem demonstrado eficácia no tratamento de várias dermatoses; no entanto a maioria da informação disponível na literatura é referente a casos isolados ou a pequenas séries de casos. Apesar da nossa experiência ser limitada, estes resultados parecem-nos promissores na terapêutica de determinadas dermatoses inflamatórias refractárias aos tratamentos convencionais.

PALAVRAS-CHAVE – Biológicos; Off-label; Etanercept; Infliximab; Adalimumab; Efalizumab; Rituximab; Dermite atópica; Esclerodermia; Doença de Behçet; Pênfigo; Granuloma elastolítico; Pitiríase rubra pilar; Dermatose pustulosa subcórnea.

OFF-LABEL USE OF BIOLOGIC AGENTS IN DERMATOLOGY – 5-YEAR CLINICAL EXPERIENCE

ABSTRACT – Introduction: In recent years, the development of numerous biologic agents extended the therapeutic armamentarium available to dermatologists. Although they are currently approved only for psoriasis, experience is being accumulated with its use in the treatment of different inflammatory skin diseases. **Methods:** This was a retrospective study of all patients treated in our department with biologic agents for skin disease other than psoriasis. We analyzed the clinical data, previous and concomitant treatments, efficacy and safety profile of these agents in this setting. **Results:** 15 patients were included with 7 different skin diseases resistant to conventional therapies. Etanercept was used in 4 cases: 3 patients with scleroderma (2 patients developed major side effects and had to interrupt treatment, while the third patient had a good response) and one patient with elastolytic granuloma. Four patients were treated successfully with infliximab (3 cases of Behçet's disease and 1 case of pytiriasis rubra pilaris). Adalimumab was used to treat a patient with subcorneal pustular dermatosis with excellent results. Efalizumab was ineffective in 2 cases of atopic dermatitis. Rituximab was used in 5 patients: 3 cases of pemphigus (with complete clinical improvement) and 2 patients with atopic dermatitis (1 patient had a good response but had to interrupt treatment because she become pregnant and in the other patient there wasn't any clinical improvement). **Conclusion:** Biologic immunomodulators have demonstrated efficacy in

Artigo de Revisão

the treatment of several dermatologic diseases; however, most of the available information are individual case reports or small case series. Despite our limited experience in this setting, these results seem promising in the treatment of some inflammatory skin diseases resistant to conventional therapies.

KEY-WORDS – *Biologics; Off-label; Etanercept; Infliximab; Adalimumab; Efalizumab; Rituximab; Atopic dermatitis; Scleroderma; Behçet's disease; Pemphigus; Elastolytic granuloma; Pityriasis rubra pilaris; Subcorneal pustular dermatosis.*

Correspondência:

Dr.ª Filipa Diamantino

Serviço de Dermatologia

Hospital de Santo António dos Capuchos

Alameda Santo António dos Capuchos

1150 - 314 Lisboa

Tel.: 213136300

Fax: 213136380

E-mail: filipadiamantino@hotmail.com

INTRODUÇÃO

Recentemente, os Dermatologistas assistiram à introdução no seu armamentário terapêutico de um crescente número de “modificadores da resposta biológica”, vulgarmente designados por “biológicos”.

O termo “biológicos” refere-se a um grupo de agentes farmacologicamente activos obtidos a partir de produtos de organismos vivos (microrganismos, animais, humanos) por métodos de engenharia biotecnológica. Nos últimos anos, o advento da tecnologia de DNA recombinante, que permitiu a produção em larga escala de proteínas com estrutura e função altamente específicas, aliado à melhor compreensão do complexo papel de diversas proteínas endógenas, conduziu ao aumento exponencial de novos fármacos no campo da terapia biológica^{1,2}.

Os fármacos biológicos podem ser estruturalmente idênticos a uma proteína endógena, substituindo-a ou aumentando a sua disponibilidade (como por exemplo, o interferão ou a imunoglobulina), ou direccionados para neutralizar determinados mediadores ou células específicas do sistema imunológico. Entre os últimos incluem-se dois tipos de agentes biológicos: os anticorpos monoclonais e as proteínas de fusão. O grupo a que pertence um fármaco ser inferido, em parte, pela nomenclatura: os primeiros têm o sufixo *-mab* e os segundos *-cept*. Os anticorpos monoclonais podem ser quiméricos (*-ximab*), humanizados (*-zumab*) ou humanos (*-umab*). As principais vantagens destes agentes

relacionam-se com o seu elevado grau de especificidade funcional, com menos efeitos extra-alvo terapêutico, comparativamente a outras moléculas terapêuticas clássicas que se associam a efeitos tóxicos intracelulares directos^{1,3}.

Na Dermatologia, a psoríase é a única entidade clínica na qual está aprovada o uso de fármacos biológicos. No entanto, ao longo dos últimos anos tem-se acumulado alguma experiência no uso destes fármacos no tratamento de determinadas dermatoses, nas quais não estando aprovados, a fisiopatologia sugere podem ser eficazes. Apesar desta crescente utilização, o ainda limitado número de casos descritos, por vezes relacionado com a raridade de algumas doenças, não permite a aprovação pelas entidades reguladoras, sendo o uso nestas situações feito em modalidade *off-label*³⁻⁵.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi efectuado um estudo retrospectivo dos doentes tratados com terapêutica biológica, por dermatoses inflamatórias que não a psoríase, refractárias às terapêuticas convencionais, entre Janeiro de 2005 e Dezembro de 2009, no nosso Serviço. Procedeu-se à avaliação dos dados demográficos, clínicos, terapêuticas prévias e concomitantes, dose, duração e resposta ao fármaco biológico, efeitos adversos e descontinuação permanente ou temporária do tratamento.

Artigo de Revisão

A resposta clínica e ocorrência de efeitos adversos foram revistas, dependendo do fármaco biológico em uso, a cada 4-8 semanas. Antes do início do tratamento, e em cada visita, foi realizada avaliação laboratorial que incluiu hemograma completo, ureia, creatinina, ionograma, enzimas hepáticas, perfil lipídico, anticorpos antinucleares e PCR. Foi efectuado, previamente à introdução de terapêutica biológica, rastreio de infecções virais (hepatite B e C e VIH) e de tuberculose latente por meio de prova de Mantoux e radiografia de tórax. Nos doentes com critérios de tuberculose latente foi iniciada profilaxia com Isoniazida durante 9 meses, tendo cumprido um período de tratamento mínimo de dois meses antes do início do biológico.

Uma vez que a terapêutica biológica foi proposta em situações clínicas nas quais não está aprovada, foi obtido o consentimento informado dos doentes e a aprovação pela Comissão de Ética do nosso hospital, antes da sua introdução.

RESULTADOS

Doentes

Neste estudo retrospectivo foram incluídos 15 doentes, 12 (80%) do sexo feminino e 3 (20%) do sexo masculino, com uma idade média de 42 anos (idades compreendidas entre os 16 e 64 anos) (Quadro I).

Quadro I

CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DA POPULAÇÃO ESTUDADA E DISTRIBUIÇÃO POR PATOLOGIA

Doentes	
Número total de doentes	15
Sexo masculino (n/%)	3 (20%)
Sexo feminino (n/%)	12 (80%)
Idade média, anos (min-máx)	42 (16-64)
Patologias	
Dermite atópica	3
Esclerodermia	3
Pênfigo	3
Doença de Behçet	3
Pitíriase rubra pilar	1
Granuloma anular elastolítico	1
Dermatose pustulosa subcórnea	1

Patologias estudadas e agentes biológicos

No grupo de doentes analisados foram utilizados cinco agentes biológicos em modalidade *off-label* para o tratamento de sete diferentes dermatoses.

De entre os 15 doentes, a distribuição por patologia foi a seguinte: 3 doentes tinham esclerodermia, 3 doença de Behçet, 3 pênfigo, 3 dermite atópica, 1 pitíriase rubra pilar, 1 granuloma anular elastolítico e 1 dermatose pustulosa subcórnea (Gráfico 1).

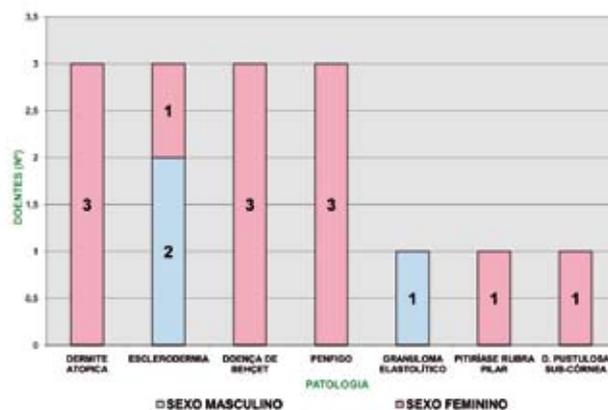


Gráfico 1 - Distribuição por patologia e sexo (n=15).

Os agentes biológicos utilizados foram o etanercept em 4 doentes, infliximab em 4, adalimumab em 1, efalizumab em 2 e rituximab em 5 (Gráfico 2).

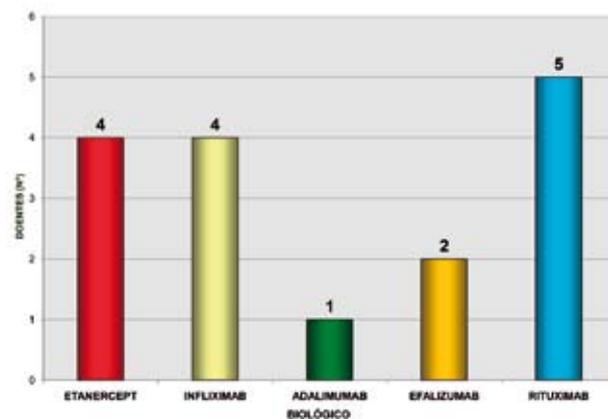


Gráfico 2 - Distribuição por agente biológico utilizado (n=15).

Artigo de Revisão

Etanercept

O Etanercept foi utilizado em 3 doentes com esclerodermia sistémica e num doente com granuloma elastolítico.

Etanercept no tratamento de esclerodermia sistémica (Fig. 1)

Doente 1: Doente 64 anos, sexo masculino, com diagnóstico de esclerodermia com 4 anos de evolução, caracterizada clinicamente por esclerose cutânea do tronco e membros e envolvimento pulmonar e renal. Foram instituídas múltiplas terapêuticas prévias, incluindo metotrexato, ciclosporina, corticóides sistémicos, fotoquimioterapia (PUVA), inibidores da enzima de conversão da angiotensina e rocalterol, com benefício mínimo no quadro cutâneo. Foi iniciado tratamento com etanercept 25 mg duas vezes por semana, em monoterapia. Após 24 semanas de tratamento assistiu-se a diminuição do

grau de endurecimento cutâneo e melhoria da mobilidade articular. O tratamento foi mantido de forma contínua ao longo dos últimos cinco anos, com estabilização da situação clínica. Não se registaram efeitos adversos.

Doente 2: Doente 49 anos, sexo masculino, com quadro de esclerodermia sistémica com 2 anos de evolução, tendo realizado terapêutica prévia com penicilamina, corticoterapia, metotrexato e PUVA. A doença manteve um progressivo agravamento, motivo pelo qual foi decidida a introdução de etanercept na dose de 50 mg duas vezes por semana. O etanercept foi suspenso às 6 semanas por uma infecção respiratória grave intercorrente. O curto tempo de tratamento não permitiu objectivar qualquer resposta clínica.

Doente 3: Doente 31 anos, sexo feminino, com quadro de esclerodermia sistémica progressiva com 3 anos de evolução caracterizado por esclerose cutânea, ulcerações digitais, fenómeno de Raynaud e envolvimento



Fig. 1 - Doentes com esclerodermia tratados com etanercept.

Artigo de Revisão

mento esofágico, pulmonar e cardíaco, sem resposta a múltiplas terapêuticas prévias como hidroxicloroquina, metotrexato, imunoglobulina humana endovenosa, nifedipina, pentoxifilina e iloprost. Foi iniciada terapêutica com etanercept 25mg duas vezes por semana associada a hidroxicloroquina e pentoxifilina. Este agente biológico foi interrompido após 12 semanas, por pielonefrite a *Pseudomonas aeruginosa*.

Etanercept no tratamento de granuloma anular elastolítico (Fig. 2)

Doente do sexo masculino, 64 anos, com lesões de granuloma anular elastolítico na face e de granuloma anular no tronco, com 8 meses de evolução, sem resposta a hidroxicloroquina, corticoterapia tópica e oral, tacrolimus tópico e medidas de fotoproteção. O eta-

nercept foi iniciado na dose de 50 mg duas vezes por semana, reduzida às 12 semanas para 25 mg duas vezes por semana. Verificou-se remissão clínica completa após 8 semanas. O tratamento com etanercept foi mantido durante 24 meses, tendo ocorrido recidiva das lesões de granuloma anular clássico localizadas no tronco e membros aos 18 meses. Nos 2 anos que se seguiram à suspensão do fármaco, não se verificaram recidivas nas áreas fotoexpostas. Não se registaram quaisquer efeitos adversos.

Infliximab

O infliximab foi utilizado no tratamento de 3 doentes com doença de Behçet (DB) e numa doente com pitíriase rubra pilar.



Fig. 2 - Doente com granuloma elastolítico tratado com etanercept.

Artigo de Revisão

Infliximab no tratamento de doença de Behçet (Fig. 3)

Doente 1: Doente do sexo feminino, 16 anos de idade, com úlceras orais recorrentes com 8 anos de evolução e aftose bipolar desde os 12 anos. O diagnóstico de DB foi apoiado pela positividade do teste da patergia e do HLA-B51. Tratava-se de uma doente já submetida a múltiplas terapêuticas tópicas (analgésicos, corticóides, sucralfato, pimecrolimus) e sistémicas (colchicina, corticóides e pentoxifilina). Apesar da terapêutica contínua com colchicina na dose de 2mg/dia durante 1 ano, verificou-se um agravamento clínico caracterizado por úlceras genitais persistentes e crises aftosas orais mais frequentes. Foi iniciado tratamento com infliximab em monoterapia, na dose de 5mg/Kg administrado nas semanas 0, 2 e 6 (fase de indução) e posteriormente, de 8 em 8 semanas (fase de manutenção). Verificou-

se uma rápida resposta clínica à terapêutica biológica instituída, com resolução parcial e total das úlceras à 2^a e 6^a semanas de tratamento, respectivamente. Actualmente, encontra-se clinicamente estabilizada na 78^a semana de terapêutica com infliximab (8/8 semanas). O tratamento tem sido bem tolerado, sem registo de efeitos adversos⁶.

Doente 2: Doente do sexo feminino, 56 anos de idade, com ulcerações orogenitais recorrentes, artralgias e lesões nodulares dolorosas dos membros inferiores associadas a elevada morbilidade, com 16 anos de evolução. Foi medicada com pentoxifilina, anti-inflamatórios não esteróides, dapsona, colchicina, corticoesteróides sistémicos, interferão-alfa e talidomida. Dos fármacos referidos apenas a talidomida permitiu uma regressão clínica duradoura das lesões. No entanto, após um ano de terapêutica com este fármaco, o desenvolvimento de

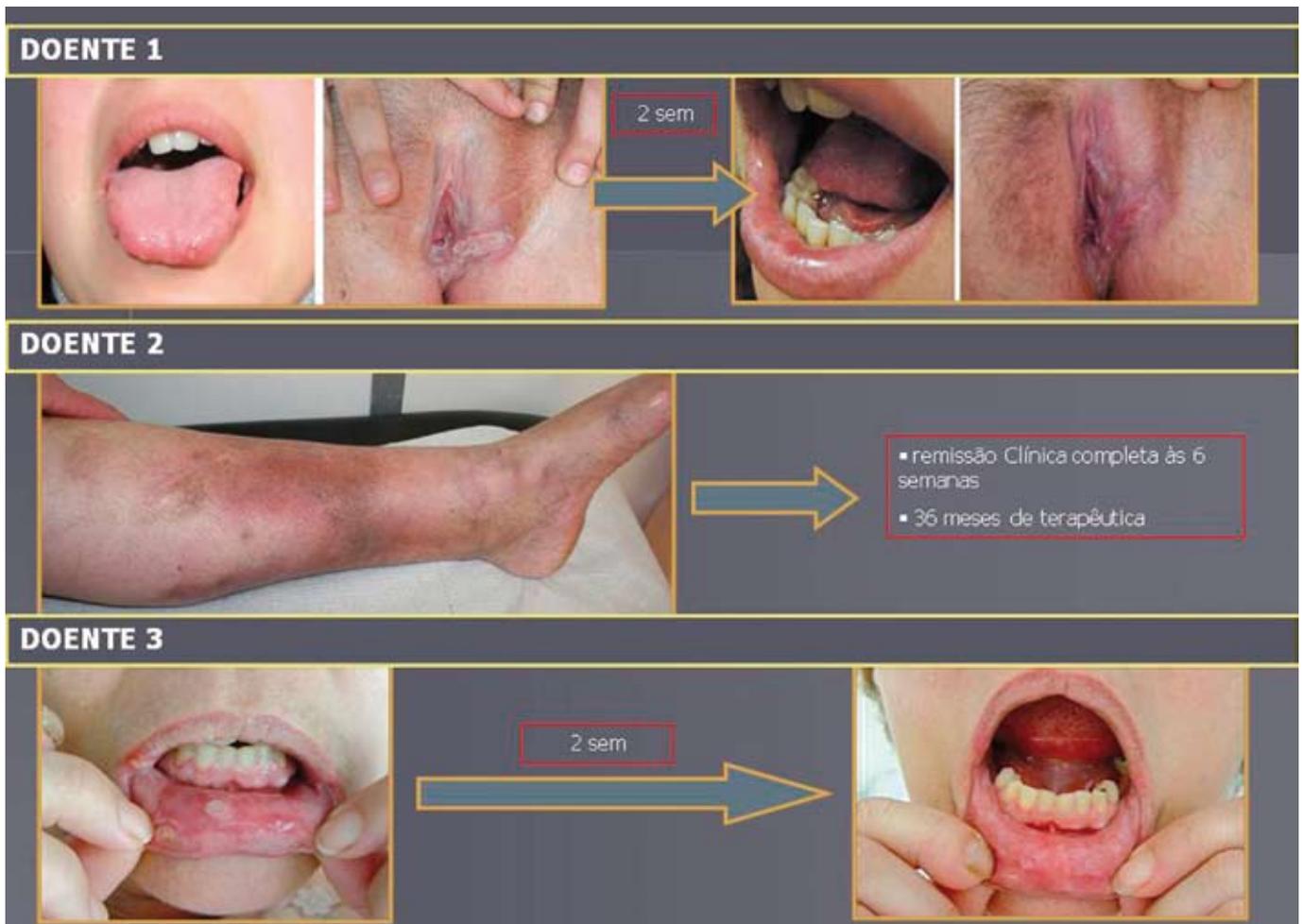


Fig. 3 - Doentes com doença de Behçet tratadas com infliximab.

Artigo de Revisão

neuropatia periférica obrigou à sua interrupção, com consequente reagravamento clínico. Foi iniciada terapêutica com infliximab na dose de 5 mg/Kg, no esquema habitualmente utilizado na psoríase. Observou-se uma rápida resposta clínica, com regressão total das lesões à 6ª semana de tratamento. Após 2 anos de monoterapia com infliximab, a doente mantém-se clinicamente estável. Não se registaram efeitos adversos⁶.

Doente 3: Doente do sexo feminino, 50 anos de idade, com o diagnóstico de DB desde os 40 anos. O diagnóstico clínico foi apoiado pela presença de aftose orogenital, pela positividade do teste da patergia e HLA-51. A aftose orofaríngea era refractária à terapêutica tópica, colchicina, pentoxifilina, corticoesteróides sistémicos e dapsona. O início de terapêutica com infliximab, na dose de 5 mg/Kg e no esquema posológico já descrito, foi acompanhado por uma melhoria clínica significativa, evidente à 2ª semana de tratamento com regressão completa das úlceras orofaríngeas. O desenvolvimento de abscessos dentários recorrentes a partir

da 14ª semana de tratamento conduziu à interrupção definitiva da terapêutica biológica após a 5ª infusão. Desde então verificou-se um ligeiro agravamento da aftose oral, controlada com colchicina 1 mg/dia, pentoxifilina 400mg 12/12h e tratamento tópico (sucalfato e corticóides)⁶.

Infliximab no tratamento de pitiríase rubra pilar (Fig. 4)

Doente do sexo feminino, 16 anos de idade, com pitiríase rubra pilar juvenil tipo III com 13 anos de evolução. A dermatose caracterizava-se por um envolvimento cutâneo extenso, com lesões na face e queratodermia plantar que condicionavam um importante compromisso psicossocial. Tinha efectuado desde os 3 anos de idade tratamento tópico com queratolíticos, derivados da vitamina D, corticoesteróides e retinóides, assim como, desde os 12 anos, múltiplos ciclos terapêuticos com isotretinoína e PUVA, sem melhoria clínica mantida. Dada a resistência às terapêuticas prévias foi

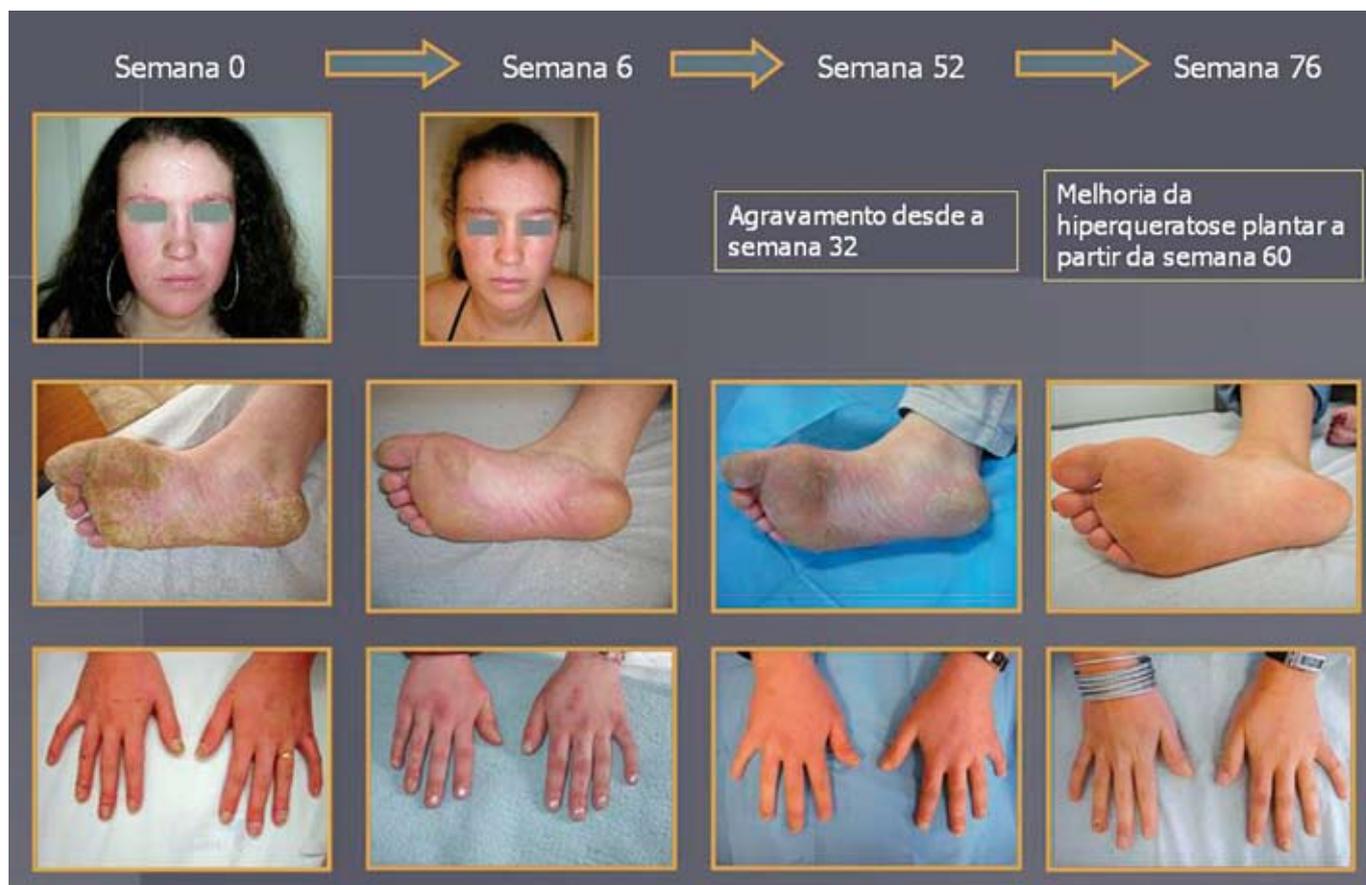


Fig. 4 - Doente com pitiríase rubra pilar tratada com infliximab.

Artigo de Revisão

iniciado tratamento com Infliximab 5mg/kg, em esquema idêntico ao preconizado na psoríase (indução semana 0, 2 e 6; manutenção 8/8 semanas). Verificou-se uma melhoria clínica rápida e significativa a partir das 4 semanas de tratamento. No entanto, a partir das 32 semanas (8 meses), assistiu-se à perda progressiva de resposta ao longo das infusões seguintes. Foi aumentada a frequência dos ciclos, (inicialmente para 6 semanas e posteriormente para 4 semanas) e associada isotretinoína 20mg 3x/semana, durante 24 semanas, com boa resposta. Verificou-se uma melhoria sustentada após as 60 semanas, com retorno ao esquema posológico habitual. A doente está actualmente no 20º mês de tratamento, sem registo de intercorrências ou efeitos adversos relacionados com a medicação.

Adalimumab (Fig. 5)

Adalimumab no tratamento de dermatose pustulosa subcórnea

O adalimumab foi utilizado no tratamento de uma doente com dermatose pustulosa subcórnea (DPSC).

Tratava-se de doente, sexo feminino, 43 anos, com DPSC com 3 anos de evolução. Desde o estabelecimento inicial do diagnóstico a doença caracterizou-se por um curso clínico recorrente, sendo apenas parcial e temporariamente controlada pelas diversas terapêu-

ticas, nomeadamente dapsona, sulfassalazina e corticoesteróides tópicos. Por reagravamento clínico, foi iniciado ciclo terapêutico com acitretina e deflazacort com melhoria parcial do quadro clínico. Duas semanas depois foi iniciado adalimumab (dose de indução de 80mg na semana 0, seguido de 40mg quinzenalmente a partir da semana 1). Após quatro semanas a dermatose entrou em remissão. Ao longo de oito semanas as doses de deflazacort e acitretina foram reduzidas até à sua suspensão. Nos últimos 12 meses a doente manteve-se assintomática, estando desde há 9 meses em monoterapia com adalimumab. O tratamento foi bem tolerado, sem desenvolvimento de efeitos adversos⁷.

Efalizumab

O efalizumab foi utilizado no tratamento de 2 doentes com dermatite atópica (DA).

Efalizumab no tratamento de dermatite atópica (Fig. 6)

Doente 1: Doente do sexo feminino, 40 anos, com dermatite atópica grave com lesões disseminadas com 20 anos de evolução, refractária às terapêuticas tópicas (corticoesteróides e inibidores da calcineurina), corticoterapia sistémica, PUVA e ciclosporina. Foi iniciado efalizumab associado, inicialmente a ciclosporina durante 6 meses, que foi posteriormente substituída por metotrexato (15mg/semana). Por difícil controlo do quadro



Fig. 5 - Doente com dermatose pustulosa subcórnea tratada com adalimumab.



Fig. 6 - Doentes com dermatite atópica tratadas com efalizumab.

clínico, iniciou fototerapia (UVB-TL01) ao 6º mês de tratamento com efalizumab, com melhoria moderada, que permitiu a suspensão do metotrexato. A fototerapia foi mantida durante 26 sessões (2 meses), altura a partir da qual, manteve tratamento com efalizumab na dose de 1mg/kg semanal, corticoesteróides tópicos e emolientes. No entanto, após 2 meses, verificou-se um reagramento clínico com lesões de eczema disseminadas, que conduziu a suspensão do fármaco biológico 12 meses após o seu início. Não se registaram efeitos adversos durante o período de tratamento.

Doente 2: Doente sexo feminino, 23 anos, com dermatite atópica grave com 2 anos de evolução, sem resposta às terapêuticas tópicos (corticoestróides tópicos e inibidores da calcineurina) e sistêmicas (corticoesteróides, ciclosporina e fototerapia com UVB TL 01) convencionais. Iniciou tratamento e monoterapia com efalizumab na dose de 1 mg/kg semanal, que manteve durante 3 meses. Após este período de tempo, o efalizumab foi suspenso por agravamento da doença.

Rituximab

O rituximab foi utilizado no tratamento de 2 doentes com dermatite atópica (DA) e em 3 doentes com pênfigo.

Rituximab no tratamento de dermatite atópica

Doente 1: Refere-se à doente já descrita como Doente 1 no tópico anterior “Efalizumab no tratamento de dermatite atópica”. Trata-se de doente com DA grave resistente às terapêuticas tópicos e sistêmicas convencionais e ao efalizumab. Após suspensão deste fármaco, manteve agravamento da dermatose com lesões disseminadas, com extenso envolvimento da face e prurido intenso. Iniciou rituximab, na dose de 1 g, em perfusão endovenosa, duas infusões quinzenais. Após este ciclo terapêutico não foi objectivada qualquer melhoria do quadro clínico, motivo pelo qual foi suspenso. Não foram registados efeitos secundários durante o tratamento ou no período de *follow-up* (18 meses).

Doente 2: (Fig. 7) Doente do sexo feminino, 30 anos, com DA grave desde a infância, previamente tratada com corticoesteróides e inibidores da calcineurina tópicos.

Artigo de Revisão



Fig. 7 - Doente 2 com dermatite atópica tratada com rituximab.

cos, corticoesteróides sistémicos, ciclosporina, micofenolato de mofetil e PUVA. Todas estas terapêuticas apenas conseguiam uma melhoria clínica parcial e temporária, sem resultados consistentes a longo prazo. Foi proposto início de tratamento com rituximab na dose de 1g, em perfusão endovenosa, em duas infusões quinzenais. No entanto, apenas realizou a primeira infusão do ciclo, uma vez que antes da segunda, o resultado de teste de gravidez foi positivo (o teste realizado antes da primeira infusão tinha sido negativo), motivando a interrupção do tratamento. A ecografia obstétrica realizada situou a data da concepção 13 dias antes da primeira infusão, pelo que a doente foi seguida durante toda a gestação numa unidade de gravidez de alto risco. A doente teve uma gravidez sem outras intercorrências e um parto por cesariana às 36 semanas de dois gémeos monozigóticos, saudáveis. Após a primeira infusão

de rituximab verificou-se uma melhoria significativa da DA, traduzida por uma diminuição do prurido e diminuição do número de episódios de agravamento. A doente manteve-se clinicamente estável durante 10 meses, altura em que se observou um agravamento da doença. Foi realizado um segundo ciclo terapêutico de rituximab, com rápido controlo do prurido, assim como do número e extensão das lesões. A dermatose tem-se mantido estável nos últimos 10 meses. Os seus filhos, actualmente com 15 meses de idade, são saudáveis, com um normal desenvolvimento psico-motor.⁸

Rituximab no tratamento de pênfigo (Fig. 8)

Doente 1: Doente do sexo feminino, 62 anos, com diagnóstico de pênfigo foliáceo desde há 8 anos, refractário a múltiplas terapêuticas prévias (corticoterapia sistémica, tacrolimus tópico, azatioprina, ciclosporina,

Artigo de Revisão

imunoglobulina humana em alta dose e plasmáferese). Iniciou rituximab 375mg/m² semanalmente, num total de 4 semanas. Após este primeiro ciclo terapêutico observou-se uma melhoria do quadro clínico, permitindo a redução progressiva da corticoterapia sistémica com remissão completa 6 semanas após início do rituximab. Os ciclos foram repetidos após 10, 19 e 33 meses, em alturas de reagravamento clínico (embora de menor gravidade), que permitiram um eficaz controlo. Nos dois últimos surtos de agravamento apenas foram realizadas 2 infusões, quinzenais. Ao longo dos últimos 6 meses tem-se mantido em remissão completa. Não se registaram efeitos adversos⁹.

Doente 2: Doente do sexo feminino, 28 anos, com o diagnóstico de pênfigo foliáceo desde há 4 anos. A dermatose caracterizava-se pela presença de lesões

eritematosas, algumas esboçando formação de crosta, exuberantes localizadas às áreas seboreicas da face, com agravamento progressivo e com a exposição solar. Inicialmente houve uma boa resposta à terapêutica com corticoesteróides orais, hidroxycloquina e tacrolimus. No entanto, após 1 ano verificou-se um contínuo agravamento, com bolhas e erosões generalizadas. Foi necessário associar-se ao corticoesteróide oral, azatioprina e imunoglobulina intravenosa (Ig ev), apenas conseguindo-se um controlo parcial da doença. Iniciou rituximab na dose de 375mg/m² em perfusão endovenosa, semanal, durante 4 semanas, associado a ciclos mensais de Ig ev que manteve durante 6 meses. Esta terapêutica permitiu a suspensão dos imunossuppressores com remissão clínica completa 4 semanas após a 1^a infusão de rituximab. Após 23 meses de *follow-up* houve



Fig. 8 - Doentes com pênfigo tratados com rituximab.

Artigo de Revisão

uma recaída que foi eficazmente controlada com ciclos mensais de Ig ev. Não há registo de efeitos adversos.

Doente 3: Doente do sexo feminino, 56 anos, com diagnóstico de pêfigo vulgar desde há 10 anos, caracterizando por um marcado envolvimento da mucosa oral com extensas úlceras orofaríngeas. As terapêuticas sistêmicas prévias (corticoesteróide sistémico, azatioprina e ciclofosfamida) resultaram apenas numa melhoria clínica parcial. Foi decidido início de tratamento com rituximab endovenoso na dose de 375mg/m², semanalmente durante quatro semanas. Oito semanas após o início de rituximab verificou-se uma completa remissão das lesões. Ao fim de 12 meses houve um agravamento que foi rápida e eficazmente controlado com um novo ciclo de rituximab. Ao longo dos últimos 9 meses a doente tem estado assintomática, sem qualquer terapêutica. O tratamento foi bem tolerado, sem desenvolvimento de efeitos adversos.

DISCUSSÃO

Neste estudo, os fármacos biológicos foram utilizados em modalidade *off-label* no tratamento de quinze doentes com dermatoses refractárias às terapêuticas convencionais. A opção por cada um dos agentes terapêuticos foi baseada no modo de acção conhecido do fármaco e no benefício esperado, tendo em conta a fisiopatologia da doença em causa. Estas decisões foram também apoiadas por séries de casos ou casos clínicos isolados, descritos na literatura em que a sua utilização havia demonstrado resultados prometedores.

Etanercept

O Etanercept é uma proteína de fusão totalmente humanizada constituída pelo domínio extracelular do receptor-2 do factor de necrose tumoral (TNF) humano fundida ao domínio Fc da IgG1 humana. Liga-se exclusivamente ao TNF- α solúvel, impedindo a ligação desta citocina ao seu receptor¹. Foi o primeiro biológico a ser aprovado para o tratamento de psoríase e artrite psoriática. A sua utilização está igualmente aprovada na artrite reumatóide, artrite reumatóide juvenil e espondilite anquilosante¹⁰. O fármaco é administrado por via subcutânea na dose de 25 ou 50mg bissemanal, com posterior redução da dose às 12 semanas para 25mg bissemanal ou 50 mg semanal^{11,12}. É um fármaco geralmente bem tolerado, sendo as reacções cutâneas no local da injeção, o efeito secundário mais frequente. Tal como para os restantes biológicos

anti-TNF- α , existe um risco aumentado de reactivação de tuberculose latente, desenvolvimento de linfomas ou doenças desmielinizantes ou agravamento de insuficiência cardíaca¹³.

Utilização *off-label* na esclerodermia sistémica

A esclerodermia é uma doença auto-imune caracterizada pela fibrose progressiva da pele e órgãos internos. A patogénese desta doença não está completamente esclarecida. Vários factores de crescimento e citocinas libertados pelas células inflamatórias que infiltram os tecidos afectados desempenham um papel central ao estimularem os fibroblastos e, consequentemente, uma acumulação excessiva de colagénio¹⁴. O TNF- α , particularmente, promove uma activação do endotélio e proliferação dos fibroblastos, via TGF- β . Foi demonstrado nos doentes com esclerodermia níveis aumentados local e sistemicamente de TNF- α , estando estes valores correlacionados com a actividade da doença^{15,16}.

Os agentes anti-TNF α são eficazes e frequentemente utilizados no tratamento de várias doenças inflamatórias, sendo sugerido na literatura um potencial papel na esclerodermia^{17,18}. O maior estudo envolveu 10 doentes, tratados durante 6 meses, em que 4 melhoraram do ponto de vista cutâneo e das úlceras digitais¹⁹.

Na nossa casuística, em 3 doentes com esclerodermia, num caso obteve-se uma boa resposta clínica. Em 2 doentes desenvolveram-se efeitos secundários graves que motivaram a suspensão do fármaco após um curto período de tempo, não tendo sido possível objectivar qualquer melhoria. Desta forma, os nossos resultados não foram conclusivos. Salienta-se ainda a ocorrência de infecções graves em dois dos 3 doentes.

Assim, a evidência clínica disponível indica que os anti-TNF α podem ser benéficos na esclerodermia, no entanto, deverão ser usados criteriosamente, até que mais estudos definam a relação risco-benefício no uso do etanercept nesta patologia³.

Utilização *off-label* no granuloma anular

O granuloma anular é uma dermatose granulomatosa, benigna e frequentemente auto-limitada caracterizada pelo aparecimento de placas anulares localizadas nas extremidades. A forma generalizada, menos comum, tem uma idade de aparecimento mais tardia e uma pior resposta à terapêutica²⁰. O granuloma anular elastolítico é uma variante, distinguida clinicamente pela localização das lesões em áreas fotoexpostas e histologicamente pela presença de destruição de fibras elásticas e elastofagocitose^{21,22}.

Os fármacos anti-TNF- α têm sido utilizados com bons resultados no tratamento de várias dermatoses granulomatosas, dados apoiados por modelos experimentais que verificaram que o TNF- α é a citocina central na formação dos granulomas³⁻⁵.

Os dados disponíveis na literatura relativos à eficácia do etanercept no tratamento do granuloma anular generalizado são inconsistentes. Encontramos a descrição de um caso em que o recurso ao etanercept permitiu uma melhoria significativa e mantida²³, porém, a experiência de outros autores foi menos bem sucedida²⁴. Numa revisão recente de efeitos adversos cutâneos associados à utilização de anti-TNF- α , há referência ao desenvolvimento de lesões de granuloma anular²⁵.

No nosso doente, obtivemos uma ótima resposta clínica, com remissão clínica completa das lesões de granuloma anular elastolítico e parcial das de granuloma anular clássico.

Infliximab

O infliximab é um anticorpo monoclonal IgG1 homem-murino quimérico que se liga e inibe com elevada afinidade o TNF- α solúvel e transmembranar. Além de prevenir a ligação do TNF- α ao seu receptor, activa a lise das células que expressam o TNF- α transmembranar através de mecanismos citotóxicos dependentes do complemento e de anticorpos. Está aprovado para o tratamento de doença de Crohn, colite ulcerativa, artrite reumatóide, espondilite anquilosante, psoríase e artrite psoriática. Na maioria destas doenças, a dose preconizada é de 3-5mg/Kg, à semana 0, 2 e 6 (fase de indução), seguida de infusões 8/8 semanas (fase de manutenção). É habitualmente bem tolerado, sendo o efeito adverso mais frequente o desenvolvimento de reacções infusionais, em cerca de 10% dos doentes. Tal como para os outros fármacos biológicos anti-TNF- α existe um risco aumento de ocorrência de tuberculose latente, linfomas, doenças desmielinizantes e agravamento de insuficiência cardíaca³⁻⁵.

Utilização off-label na doença de Behçet

A doença de Behçet (DB) é uma doença inflamatória multisistémica, crónica e recidivante. A ulceração oral e genital recorrente é o sintoma mais comum, presente em 80% dos doentes. O diagnóstico é essencialmente clínico e baseado nos critérios propostos pelo *International Study for Behçet's disease*, em que além da ulceração oral recorrente (critério obrigatório) se associam, pelo menos 2 dos seguintes 4: ulceração genital, lesões cutâneas, lesões oculares e teste da patergia positivo.

O envolvimento dos sistemas gastrointestinal, neurológico, cardiovascular ou articular, apesar de menos frequente, tem um importante impacto na morbidade e mortalidade da doença²⁶.

Os avanços recentes no conhecimento da imunopatogénese da DB permitiram compreender a importância do aumento da produção de citocinas Th1 e em particular do TNF- α ²⁷. Estes dados levaram à utilização dos agentes anti-TNF- α no tratamento das diferentes manifestações da DB, apoiando o papel desta citocina na patogénese da doença e o benefício da sua inibição²⁸.

A experiência clínica no tratamento da aftose orogenital com anti-TNF- α é ainda um pouco limitada, restringindo-se a alguns relatos de casos²⁹⁻³⁷. Entre os três anti-TNF- α disponíveis, o infliximab tem sido o fármaco mais utilizado. Nos casos publicados na literatura de doentes com DB, tratados com infliximab pelas manifestações mucocutâneas, todos tinham ulceração orogenital grave e resistente aos tratamentos convencionais. Em todos os casos, o infliximab destacou-se pela sua rapidez de acção, conduzindo à remissão clínica completa 7 dias a 6 semanas após o início do tratamento. Os períodos de remissão clínica após a suspensão do tratamento têm-se revelado muito variáveis (semanas a meses)^{30,31,35}. Por outro lado, nos casos em que foi efectuada uma administração regular (com intervalos entre 6 e 8 semanas), verificou-se a manutenção da remissão durante o período de tratamento^{29,32,34,36}. O benefício do infliximab nas manifestações mucocutâneas da DB, tem sido evidenciado também, indirectamente, em doentes tratados com este fármaco para controlar manifestações sistémicas da doença (oculares, gastrointestinais ou neurológicas) em que simultaneamente se verificou melhoria das ulcerações orogenitais³⁸⁻⁴⁰. No entanto, o tratamento com antagonistas do TNF- α não é universalmente eficaz, existindo casos publicados na literatura de falência terapêutica⁴¹.

A nossa experiência apoia os dados disponíveis na literatura que mostram que o infliximab é uma terapêutica eficaz, a considerar em casos graves, resistentes às terapêuticas convencionais, permitindo um rápido controlo da doença.

Utilização off-label na pitiríase rubra pilar

A pitiríase rubra pilar (PRP) é uma dermatose papulodescamativa rara, de etiologia desconhecida. Foram descritas 5 variantes clínicas que se distinguem pela idade de início, distribuição das lesões e duração da doença. Os tipos I e II ocorrem em adultos e representam a maior parte dos casos de PRP; os tipos III a V são juvenis⁴².

Artigo de Revisão

As modalidades terapêuticas preconizadas, como os retinóides sistémicos, metotrexato, PUVA, ciclosporina ou azatioprina, têm respostas muito variáveis e são de eficácia limitada na doença extensa⁴³.

Embora a PRP tipo III tenha habitualmente uma resolução espontânea após 1 a 3 anos, a nossa doente tinha uma forma grave e prolongada da doença, sem resposta às terapêuticas convencionais. O início de infliximab resultou numa excelente resposta clínica inicial, seguida de uma perda de resposta a partir das 32 semanas de tratamento, com estabilização clínica após a associação de isotretinoína.

Recentemente foram descritos vários casos tratados com sucesso com infliximab, em doentes com doença resistente ou com efeitos adversos aos tratamentos clássicos. Na revisão bibliográfica efectuada, identificamos 17 casos tratados com infliximab⁴⁴⁻⁵¹, dezasseis⁵² com óptima e rápida resposta ao tratamento. Estes resultados, aliados ao facto da doença partilhar diversas características clínico-patológicas com a psoríase sugerem que o TNF- α possa ser um importante mediador na fisiopatologia desta dermatose e o infliximab uma opção na PRP grave, resistente a outras terapêuticas.

Adalimumab

O adalimumab é um anticorpo monoclonal IgG1 anti-TNF- α , humano, recombinante. Tem elevada afinidade e especificidade para o TNF- α , com capacidade para inibir a forma solúvel e ligada à membrana, prevenindo desta forma a sua interacção com os receptores de superfície celular p55 e p75⁵³. É administrado por via subcutânea, na dose de 40mg, após uma dose de carga de 80mg. Está aprovado para o tratamento da psoríase, artrite psoriática, artrite reumatóide e espondilite anquilosante^{3,5}.

Utilização *off-label* na dermatose pustulosa subcórnea

A dermatose pustulosa subcórnea (DPSC) é uma doença rara, crónica e recorrente, de patogénese não completamente esclarecida e cuja classificação nosológica é ainda algo controversa⁵⁴. O TNF- α , sintetizado e libertado pelos monócitos, com capacidade para activar os neutrófilos parece ser um dos principais mediadores etiopatogénicos. Esta hipótese é corroborada por estudos que demonstraram aumento dos níveis séricos e nas pústulas de TNF- α em indivíduos com DPSC⁵⁵.

A dapsona, considerada classicamente como terapêutica de primeira linha, tem associado uma toxicidade hematológica significativa, com risco de ocorrência

de metahemoglobinemia ou anemia hemolítica. Na sua ineficácia ou em doentes intolerantes aos seus efeitos adversos, são habitualmente consideradas outras opções, tais como os corticoesteróides ou retinóides sistémicos, fototerapia ou ciclosporina.

Vários trabalhos recentemente publicados na literatura suportam a eficácia dos fármacos anti-TNF α no controlo da DPSC. Na revisão bibliográfica efectuada encontramos 2 casos eficazmente tratados com Infliximab^{56,57} e 3 com etanercept^{58,59}. O adalimumab, através da inibição do TNF- α , diminui a infiltração neutrofilica na epiderme, o que explica a sua eficácia nesta dermatose. O nosso caso corrobora a utilização destes fármacos na DPSC, tendo sido o primeiro eficazmente tratado com Adalimumab⁷.

Efalizumab

O efalizumab é um anticorpo monoclonal humanizado recombinante IgG1 que se liga ao CD11a, a subunidade alfa do antigénio 1 associado à função leucocitária (LFA-1). O LFA-1 é uma molécula de adesão do linfócito T que se liga à molécula de adesão intercelular 1 (ICAM-1) das células apresentadoras de antigénio; desta activação resulta a activação e a migração de linfócitos T da circulação para derme e epiderme. A ligação do efalizumab ao CD11a inibe as interacções do linfócito T às células apresentadoras de antigénio, destabilizando a sinapse imunológica e bloqueando a migração dos linfócitos T para a pele⁶⁰. A dose habitual é de 1mg/Kg semanal, após uma dose inicial de 0,7mg/Kg, por via subcutânea.

O efalizumab foi desenvolvido especificamente para o tratamento de psoríase, única indicação para a qual estava aprovado. Recentemente foi determinada a suspensão da sua comercialização pelas entidades reguladoras devido ao desenvolvimento de leucoencefalopatia multifocal progressiva em doentes sob tratamento com este fármaco¹¹.

Utilização *off-label* na dermite atópica

A dermite atópica (DA) caracteriza-se pelo seu curso crónico e recorrente, sendo por vezes difícil o seu adequado controlo a longo prazo. Os tratamentos tópicos habituais (corticoesteróides e inibidores da calcineurina) são insuficientes nas formas mais graves da doença e nestas, os agentes sistémicos imunossuppressores (corticoesteróides, ciclosporina, metotrexato, azatioprina, micofenolato mofetil) estão associados ao desenvolvimento de potencial toxicidade com o seu uso continuado. Sendo a DA uma dermatose inflamatória

com uma base imunológica complexa, parecia provável que pudesse ser adequadamente tratada com recurso às novas terapêuticas biológicas⁶¹. De entre estas, existem na literatura, desde 2006, relatos de alguns casos de sucesso tratados com efalizumab⁶²⁻⁶⁵. No entanto, quando foram efectuados estudos envolvendo um maior número de doentes, os resultados não foram tão encorajadores. Num estudo em que foram incluídos 10 doentes com DA tratados com efalizumab, em 6 assistiu-se a uma melhoria clínica evidente⁶⁴ e num outro com 11 doentes apenas em 2 ocorreu melhoria clínica, tendo o tratamento sido suspenso nos outros 9 por progressão ou agravamento da doença⁶⁶.

Na nossa doente, o efalizumab não foi eficaz.

Rituximab

O rituximab, um anticorpo monoclonal quimérico anti-CD20 que induz a depleção das células B, foi o primeiro anticorpo aprovado para o tratamento de uma neoplasia. Actualmente está aprovado para o tratamento do linfoma de células B CD20+ folicular ou difuso refractário à quimioterapia. Associado ao metotrexato, também está indicado na artrite reumatóide em doentes que não respondem às terapêuticas habituais, incluindo os anti-TNF- α ^{3,4}.

A molécula CD20 é um antigénio transmembrar expresso na superfície das células B, mas não nos plasmócitos ou células indiferenciadas. Como os plasmócitos e percursoros hematopoiéticos são poupados, as concentrações de imunoglobulina são mantidas e o número de células B é restabelecido após cada ciclo por maturação de células pré-B, após 6 a 9 meses. O objectivo do tratamento com o rituximab não é, portanto, o de reduzir as concentrações de anticorpos, mas sim, alterar a resposta imunológica ao mudar e renovar as células memória CD20+⁶⁷.

A posologia habitualmente utilizada é de 375mg/m² administrado por infusão intravenosa, semanalmente, ao longo de 4 semanas ou de 1g/Kg em duas infusões espaçadas de duas semanas. Tem um bom perfil de segurança, sendo o efeito adverso mais frequente reacções alérgicas ligeiras à primeira infusão^{3,4}.

Utilização off-label na dermite atópica

A dermite atópica (DA) é uma doença inflamatória cutânea crónica, caracterizada clinicamente por lesões eritematodescamativas e prurido intenso.

A reacção inflamatória na DA é complexa e orquestrada por várias células do sistema imunológico. Ao contrário das células T, pouco se sabe ainda acerca do

papel na patogénese da DA das células B, também presentes, embora em menor número, no infiltrado inflamatório dérmico⁶⁸. Os linfócitos B, além da produção de anticorpos, também são células apresentadoras de antigénios, activadoras dos linfócitos T e células dendríticas e produtoras de citocinas⁶⁹. Assim, a redução das células B na pele dos doentes com DA resultará numa diminuição da activação e recrutamento dos linfócitos T. Baseado neste premissa, foi recentemente efectuado um estudo prospectivo envolvendo 8 doentes, que avaliou os efeitos da depleção das células B pelo rituximab em doentes com DA⁶⁹. Todos os doentes melhoraram clinicamente, sendo esta melhoria acompanhada por uma diminuição dos valores séricos e cutâneos de células B, com apenas uma discreta redução nas concentrações sanguíneas de IgE. Os autores concluem que a eficácia do rituximab se deve não só à redução no título de anticorpos, mas também, da perda da função imunomoduladora e de apresentação de antigénios das células B.

Nos nossos dois casos foi utilizado o rituximab para o tratamento de doentes com dermatite atópica grave, resistente às terapêuticas convencionais, os resultados foram inconclusivos. Numa doente o rituximab foi totalmente ineficaz, enquanto na outra doente tratada permitiu um bom controlo da doença. O uso durante a gravidez, apesar de não intencional, não se associou a complicações no desenvolvimento do bebé⁸.

Apesar dos dados disponíveis na literatura, assim como a nossa experiência num caso, apontarem o rituximab como um fármaco promissor no tratamento da dermite atópica, são necessários ensaios controlados para o estabelecimento do perfil de eficácia e segurança nestes doentes.

Utilização off-label no pênfigo

As doenças bolhosas autoimunes caracterizam-se por erupções vesiculobolhosas da pele e/ou membranas mucosas secundárias a anticorpos dirigidos contra antigénios na superfície celular dos queratinócitos envolvidos nas ligações intercelulares. Os autoanticorpos são dirigidos contra moléculas de adesão intercelular dos desmossomas, as desmogleínas (Dsg)⁷⁰. Os clones de linfócitos B secretores de anticorpos anti-Dsg são assim, centrais na patogénese destas dermatoses. Com base no sucesso obtido no tratamento de outras dermatoses auto-imunes e na hipótese que a depleção de células B resultaria numa diminuição na produção dos anticorpos causadores de doença, desde 2002 que o rituximab tem sido utilizado no tratamento de casos de pênfigo resistentes às terapêuticas convencionais.

Artigo de Revisão

Verificou-se uma correlação entre a diminuição dos valores dos autoanticorpos anti-Dsg e a melhoria clínica nos doentes tratados, suportando a teoria proposta⁷¹. No entanto, ainda permanece por esclarecer se o rituximab exerce o seu efeito terapêutico apenas pela redução dos autoanticorpos patológicos ou se a sua acção também está relacionada com a inibição da activação das células T dependente das células B⁷².

Ao longo dos últimos anos foi-se acumulando uma larga experiência e actualmente, são numerosos os casos descritos na literatura de doentes com pênfigo tratados com rituximab⁷³⁻⁷⁵. Numa revisão efectuada com 136 casos descritos na literatura, em 95% tinha ocorrido, pelo menos, uma resposta parcial e, em 2/3 destes, uma total resolução das lesões⁷⁴. Numa outra meta-análise foram compilados todos os casos encontrados na *PubMed* de dermatoses bolhosas auto-imunes tratados com rituximab até 2007⁷⁰. Foram incluídos 71 doentes, dos quais em 67 (94,4%) verificou-se uma melhoria completa ou parcial. Na maioria dos casos a resposta ao tratamento foi rápida com melhoria dos sintomas dentro de 1 a 2 semanas após a primeira infusão e remissão completa entre o 1º e 9º mês. A resposta foi mais tardia nos doentes em que existia um atingimento preferencial das membranas mucosas. Ocorreram 6 mortes, das quais 5 em doentes com mau prognóstico (4 doentes com pênfigo paraneoplásico e 1 com doença do enxerto-contrá-hospedeiro) e em 1 doente com pênfigo vulgar e múltiplas co-morbilidades associadas. Em 10 doentes verificaram-se efeitos adversos.

Em todos os nossos doentes ocorreu uma resolução completa das lesões mucocutâneas, em média 6 semanas após a primeira perfusão, mantendo-se a doença controlada com baixas doses de imunossuppressores.

A associação de rituximab e imunoglobulina (Ig) utilizada num dos nossos casos descritos (Doente 2) também se encontra documentada na literatura. *Ahmed et al*⁷⁶ efectuaram um estudo prospectivo que envolveu 11 doentes com pênfigo vulgar resistente às terapêuticas convencionais tratados com rituximab e Ig ev. Nove doentes atingiram uma remissão completa, sem recorrências após um período médio de *follow-up* de 31 meses. Estes resultados sugerem um possível efeito sinérgico entre os 2 fármacos.

CONCLUSÃO

A introdução dos novos fármacos biológicos expandiu de forma expressiva as opções terapêuticas disponíveis em Dermatologia. A escolha do agente biológico

deve ser adaptada tendo em conta o mecanismo de acção do fármaco no contexto da fisiopatologia da doença em questão. Uma vez que o perfil de segurança destes fármacos parece ser muito mais favorável do que o dos medicamentos imunossuppressores convencionais, os biológicos podem assumir-se como uma alternativa valiosa para muitos doentes.

No entanto, apesar das características atractivas que estes novos fármacos parecem oferecer, a sua utilização deve ser criteriosa, uma vez que para a maioria das doenças cutâneas (que não a psoríase) em que têm sido usados, a experiência acumulada ainda não é vasta, baseando-se apenas em relatos de casos isolados ou pequenas séries de casos. Além do mais, a maioria dos autores tende a relatar apenas os casos de sucesso terapêutico, enviesando, de certa forma, os resultados obtidos em revisões da literatura.

Assim, a utilização dos agentes biológicos no tratamento das diferentes dermatoses mencionadas ao longo deste artigo só poderá ser claramente definida com a realização de ensaios clínicos que estabeleçam o protocolo de tratamento mais adequado e que avaliem a sua eficácia a curto e a longo prazo, comparando-os com as terapêuticas convencionais.

REFERÊNCIAS

1. Breathnach SM, Smith CH, Chalmers RJC, Hay RJ: Systemic therapy. In: Burns T, Breathnach S, Cox Neil, Griffiths C, eds. *Rook's Textbook of Dermatology*, 8th ed, West Sussex; Wiley-Blackwell, 2010, pp 60.1-60.12.
2. Nickoloff BJ, Stevens SR: What we have learned in dermatology from the biologic therapies? *J Am Acad Dermatol* 54 (3 Suppl 2): S143-51 (2006).
3. Graves JE, Nunley K, Heffernan MP: Off-label uses of biologics in dermatology: rituximab, omalizumab, infliximab, etanercept, adalimumab, efalizumab, and alefacept (part 2 of 2). *J Am Acad Dermatol* 56: 55-79 (2007).
4. Díaz-Ley, Guhl G, Fernández-Herrera: Off-label use of biologic agents in the treatment of dermatosis, part 2: Etanercept, Efalizumab, Alefacept, Rituximab, Daclizumab, Basiliximab, Omalizumab and Cetuximab. *Actas Dermosifiliogr* 99: 5-33 (2008).
5. Díaz-Ley, Guhl G, Fernández-Herrera: Off-label use of biologic agents in the treatment of dermatosis, part 1: infliximab and adalimumab. *Actas Dermosifiliogr* 98: 657-78 (2007).
6. Lestre S, Trindade F, Martins A, Baptista J, Feio A,

- Lopes MJ: Doença de Behçet – infliximab no tratamento das manifestações mucocutâneas. *Acta Reumatol Port* 34: 633-40 (2009)
7. Diamantino F, Dias Coelho JM, Ferreira AM, Fidalgo AI: Subcorneal pustular dermatosis treated successfully with adalimumab. *Eur J Dermatol* 20 (4): 512-4 (2010).
 8. Ponte P, Lopes MJ: Apparent safe use of single dose rituximab for recalcitrant atopic dermatitis in the first trimester of a twin pregnancy. *J Am Acad Dermatol* 63: 355-6 (2010).
 9. Serrão VV, Martins A, Páris FR, Lopes MP: Successful treatment of recalcitrant pemphigus foliaceus with rituximab. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 22: 768-70 (2008).
 10. Gottlieb AB, Matheson RT, Lowe N, et al.: A randomized trial of etanercept as monotherapy for psoriasis. *Arch Dermatol* 139: 1627-32 (2003).
 11. Pathriana D, Ormerod Ad, Saiag P, Nast A, Bos JD, Burmester G-R et al: European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 23 (2): 5-70 (2009).
 12. Smith CH, Anstey AV, Barker JNWN, Burden AD, Chalmers RJG, Chandler DA et al.: British Association of Dermatologist's guidelines for biologic interventions for psoriasis 2009. *Br J Dermatol* 161: 987-1019 (2009).
 13. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ et al.: Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA* 46: 3151-8 (2006).
 14. Yamamoto T: Scleroderma – pathophysiology. *Eur J Dermatol* 19: 14-24 (2009).
 15. Hasegawa M, Fujimoto M, Kikuchi K, Takehara K: Elevated serum tumor necrosis factor-alpha levels in patients with early stages of systemic sclerosis. *J Rheumatol* 24: 663-5 (1997).
 16. Scala E, Palotta S, Frezzolini A et al.: Cytokine and chemokine levels in systemic sclerosis: relationship with cutaneous and internal organ involvement. *Clin Exp Immunol* 138: 540-6 (2004).
 17. Koca S, Isik A, Ozercan I, et al.: Effectiveness of etanercept in bleomycin-induced experimental scleroderma. *Rheumatol* 47: 172-5 (2008).
 18. Tutuncu Z, Morgan GJ; Kavanaugh A: Anti-TNF therapy for other inflammatory conditions. *Clin Exp Rheumatol* 20: S146-51 (2002).
 19. Ellman MH, MacDonald PA, Hayes FA: Etanercept as a treatment for diffuse scleroderma: a pilot study. *Arthritis Rheum* 43:s392 (2000).
 20. Burns DA: Necrobiotic disorders. In: Burns T, Breathnach S, Cox Neil, Griffiths C, eds, *Rook's Textbook of Dermatology*, 8th ed, West Sussex, Wiley-Blackwell, 2010, pp60.1-60.12.
 21. Limas C: The spectrum of primary cutaneous elastolytic granulomas and their distinction from granuloma annulares: a clinicopathological analysis. *Histopathology* 44: 277-82 (2004).
 22. Muller FB, Grth W: Annular elastolytic giant cell granuloma: a prodromal stage of mid-dermal elastolysis? *Br J Dermatol* (2007).
 23. Shupack J, Siu K: Resolving granuloma annulare with etanercept. *Arch Dermatol* 142: 394-5 (2006).
 24. Kreuter A, Altmeyer P, Gambichler T: Failure of etanercept therapy in disseminated granuloma annulares. *Arch Dermatol* 142 (9): 1236-7 (2006).
 25. Exarchou SA, Voulgari PV, Markatseli TE, Zioga A, Drosos AA: Immune-mediated skin lesions in patients treated with anti-tumour necrosis factor alpha inhibitors. *Scand J Rheumatol* 38(5): 328-31 (2009).
 26. International Study Group criteria for Beçhet's disease: Criteria for diagnosis of Beçhet's disease. *Lancet* 335: 1078-80 (1990).
 27. Turan B, Gallati H, Erdi H, Gurler A et al.: Systemic levels of T cell regulatory cytokines IL-10 and IL-12 in Beçhet's disease: soluble TNFR-75 as a biological marker of disease activity. *J Rheumatol* 24: 128-32 (1997).
 28. Sfrikakis P, Markomichelakis N, Assas-Khalil S, et al.: Anti-TNF therapy in the management of Beçhet's disease – review and basis for recommendations. *Rheumatology* 46: 736-41 (2007).
 29. Robertson LP, Hichling P: Treatment of recalcitrant orogenital ulceration of Beçhet syndrome with infliximab. *Rheumatol* 40: 473-4 (2001).
 30. Goosens PH, Verburg RJ, Bredveld FC: Remission of Beçhet's syndrome with tumour necrosis factors-blocking therapy. *Ann Rheum Dis* 40: 473-4 (2001).
 31. Haugeberg G, Velken M, Johnsen V: Successful treatment of genital ulcers with infliximab in Beçhet's disease. *Ann Rheum Dis* 63: 744-5 (2004).
 32. Connolly M, Armstrong S, Buckley DA: Infliximab for severe orogenital ulceration in Beçhet's disease. *Br J Dermatol* 153: 1073-5 (2005).
 33. Melikoglu M, Fresko I, Mat C, et al.: Short-term trial of etanercept in Beçhet's disease: a double blind, placebo controlled study. *J Rheumatol* 32: 98-105 (2005).

Artigo de Revisão

34. Estrach C, Mpofu S, Moots RJ: Behçet's disease syndrome: response to infliximab after failure of etanercept. *Rheumatology* 41: 1213-4 (2002).
35. Almozni G, Ben-Chetrit: Infliximab for the treatment of resistant oral ulcers in Behçet's disease: a case report and review of the literature. *Clin Exp Rheumatol* 35: S99-102 (2007).
36. Gulli S, Arrigo C, Bocchino L, et al.: Remission of Behçet's disease with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy: a case report. *BMC Musculoskelet Disord* 4: 19 (2003).
37. Olivieri I, D' Angelo S, Padula A, Leccese P, Menillo GA: Successful treatment of recalcitrant genital ulcers of Behçet's disease with adalimumab after failure of infliximab and etanercept. *Clin Exp Rheumatology* 27: S112 (2009).
38. Travis SP, Czajkowski M, McGovern DP, Watson RG, Bell AL: Treatment of intestinal Behçet's syndrome with chimeric tumour necrosis factor alpha antibody. *Gut* 49: 725-8 (2001).
39. Ohno S, Nakamura S, Hori S, Shimakawa M, et al.: Efficacy, safety, and pharmacokinetics of multiple administration of infliximab in Behçet's disease with refractory uveoretinitis. *J Rheumatology* 31: 1362-8 (2004).
40. Sarwar H, McGrath H Jr, Espinoza LR: Successful treatment of long-standing neuro-Behçet disease with infliximab. *J Rheumatol* 32: 181-3 (2005).
41. Yucel AE, Kart-Koseoglu H, Akova YA, Demirhan B, et al.: Failure of infliximab treatment and occurrence of erythema nodosum during therapy in two patients with Behçet's disease. *Rheumatology* 43: 394-6 (2002).
42. Griffiths WA: Pityriasis rubra pilaris. *Clin Exp Dermatol* 5: 105-12 (1980).
43. Albert MR, Mackool BT: Pityriasis rubra pilaris. *Int J Dermatol* 38: 1-11 (1999).
44. Liao WC, Mutasim DF: Infliximab for the treatment of adult-onset pityriasis rubra pilaris 141: 423-5 (2005).
45. Manoharan S, White S, Gumparthy K: Successful treatment of type I adult-onset pytiriasis rubra pilaris with infliximab 47: 124-9 (2006).
46. Alexis AF, Strober BE: Off-label dermatologic uses of anti-TNF- α therapies. *J Cutan Med Surg* 9: 296-30 (2005).
47. Ruiz-Genao DP, Lopez-Estebanz JL, Naz-Villalba E et al.: Pytiriasis rubra pilaris successfully treated with infliximab. *Acta Derm Venereol* 87: 552-3 (2007).
48. Ruzetti M, Saraceno R, Carboni I et al.: Type III juvenile pityriasis rubra pilaris: a successful treatment with infliximab. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 22: 117-8 (2008).
49. Müller H, Gattringer C, Zelger B et al.: Infliximab monotherapy as first-line treatment for adult-onset pityriasis rubra pilaris: case report and review of the literature on biologic therapy. *J Am Acad Dermatol* 59: S65-70 (2008).
50. Barth D, Harth W, Treudler R, Simon JC: Successful treatment of pytiriasis rubra pilaris (type 1) under combination of infliximab and methotrexate. *J Dtsch Dermatol Ges* 7: 1071-3 (2009).
51. Garcovich S, Di Giampetruzzi AR, Antonelli G et al.: Treatment of refractory adult-onset pityriasis rubra pilaris with TNF-alpha antagonists: a case series. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 24(8): 881-4 (2010).
52. Lu R, George SJ, Hsu S: Pytiriasis rubra pilaris: failure of combination treatment with acitretin and infliximab. *Dermatol Online J* 30: 12-8 (2006).
53. Calabrese BF, Wong HK: Molecular differences in anticyclocine therapies. *Clin Exp Rheumatol* 21: 241-8 (2003).
54. Cheng S, Edmonds E, Ben-Gashir M, Yu RC: Subcorneal pustular dermatosis: 50 years on. *Clin Exp Dermatol* 33: 229-33 (2008).
55. Grob JJ, Mege JL, Capo C, et al.: Role of tumor necrosis factor-alpha in Sneddon-Wilkinson subcorneal pustular dermatosis. A model of neutrophil priming in vivo. *J Am Acad Dermatol* 25: 944-7 (1991).
56. Bonifati C, Trento E, Cordiali Fei P, Muscardin L, Amantea A, Carducci M: Early but not lasting improvement of recalcitrant subcorneal pustular dermatosis (Sneddon-Wilkinson disease) after infliximab therapy: relationships with variations in cytokine levels in suction blister fluids. *Clin Exp Dermatol* 30 (6): 662-5 (2005).
57. Voigtländer C, Luftl M, Schuler G, Hertl M: Infliximab (anti-tumor necrosis factor alpha antibody): a novel, highly effective treatment of recalcitrant subcorneal pustular dermatosis (Sneddon-Wilkinson disease). *Arch Dermatol* 137: 1571-4 (2001).
58. Berk DR, Hurt MA, Mann C, Sheinbein D: Sneddon-Wilkinson disease treated with etanercept: report of two cases. *Clin Exp Dermatol* 34: 347-51 (2009).
59. Bedi MK: Successful treatment of long-standing, recalcitrant subcorneal pustular dermatosis with etanercept. *Skinmed* 6 (5): 245-7 (2007).
60. Jullien D, Prinz JC, Langley RGB: T-cell modulation for the treatment of chronic plaque psoriasis with

Artigo de Revisão

- efalizumab: mechanism of action. *Dermatology* 208: 297-306 (2004).
61. Bremmer MS, Bremmer SF, Baig-Lewis S, Simpson EL: Are biologics safe in the treatment of atopic dermatitis? A review with a focus on immediate hypersensitivity reactions. *J Am Acad Dermatol* 61: 666-76 (2009).
 62. Weinberg JM, Siegfried EC: Successful treatment of severe atopic dermatitis in a child and an adult with the T-cell modulator efalizumab. *Arch Dermatol* 142: 555-8 (2006).
 63. Hassan AS, Kaelin U, Braathen LR, Yawalkar N: Clinical and immunopathologic findings during treatment of recalcitrant atopic eczema with efalizumab. *J Am Acad Dermatol* 56: 217-21 (2007).
 64. Siegfried EC: Long-term follow-up of a child treated with efalizumab for atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 143: 1077-8 (2007).
 65. Takiguchi R, Tofte S, Simpson B, Harper E et al.: Efalizumab for severe atopic dermatitis: a pilot study in adults. *J Am Acad Dermatol* 56: 222-7 (2007).
 66. Ibler K, Dam TN, Gniadecki R, Kragballe K: Efalizumab for severe refractory atopic eczema: retrospective study on 11 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 24: 837-9 (2010).
 67. Johnson PW, Glennie MJ: Rituximab: mechanisms and applications. *Br J Cancer* 85: 1619-23 (2001).
 68. Simon D, Vassina E, Yousefi S, et al.: Inflammatory cell numbers and cytokine expression in atopic dermatitis after topical pimecrolimus treatment. *Allergy* 60: 944-51 (2005).
 69. Simon D, Hösli S, Kostlina G, Yawalkar N, Simon HU: Anti-CD20 (rituximab) treatment improves atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol* 121: 122-8 (2008).
 70. Peterson JD, Chan LS: Effectiveness and side effects of anti-CD20 therapy for autoantibody-mediated blistering skin diseases: a comprehensive survey of 71 consecutive patients from the initial use to 2007. *Ther Clin Risk Manag* 5: 1-7 (2009).
 71. Salopek TG, Logsetty S, Tredget EE: Anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) for the treatment of recalcitrant, life-threatening pemphigus vulgaris with implications in the pathogenesis of the disorder. *J Am Acad Dermatol* 47: 785-8 (2002).
 72. Niedermeir A, Wörl P, Bartch S, Schuler G, Hertl M: Delayed response of oral pemphigus vulgaris to rituximab treatment. *Eur J Dermatol* 16: 266-70 (2006).
 73. Schimdt E, Hennig K, Mengede C, Zillikens D, Kromminga A: Immunogenicity of rituximab in patients with severe pemphigus. *Clin Immunol* 132: 334-41 (2009).
 74. Schmidt E, Goebeler M, Zillikens D: Rituximab in severe pemphigus. *Ann N Y Acad Sci* 1173: 683-91 (2009).
 75. Leuci S, Levine D, Zhang J, Razzaque A: Response in patients with pemphigus vulgaris to rituximab therapy. *Basis of biology of B cells. G Ital Dermatol Venereol* 144: 379-409 (2009).
 76. Ahmed AR, Spigelman Z, Cavacini LA, Posner MR: Treatment of pemphigus vulgaris with rituximab and intravenous immune globulin. *N Engl J Med* 355: 1772-9 (2006).

DERMATOFITIAS NO DISTRITO DE BRAGA – ESTUDO RETROSPECTIVO DOS ÚLTIMOS 11 ANOS (1999 – 2009)

Joana Rocha¹, Maria Luz Duarte¹, Pedro Oliveira², Celeste Brito¹

¹Serviço de Dermatologia, Hospital de Braga, Braga; ²Departamento de Produção e Sistemas, Escola de Engenharia, Universidade do Minho, Braga

(Agradecimento à Dr.ª Hortênsia Sequeira pela colaboração e disponibilidade)

RESUMO – Objectivos: Avaliar a prevalência das micoses superficiais, agentes etiológicos envolvidos e características epidemiológicas da população da consulta de Dermatologia do Hospital de Braga, observada por dermatofítia, nos últimos 11 anos; analisar a distribuição de espécies em relação ao grupo etário e área cutânea envolvida; comparar os resultados com estudos anteriores referentes à mesma área geográfica. **Material e Métodos:** Exame micológico directo e cultura de 5825 amostras colhidas em doentes observados na consulta do Serviço de Dermatologia do Hospital de Braga, entre Janeiro de 1999 e Dezembro de 2009, com suspeita clínica de dermatofítia. **Resultados:** Durante o período em estudo, das 5825 colheitas realizadas em doentes com suspeita clínica de infecção fúngica, foi identificada a presença de dermatófito em 1143 (19,6%). A apresentação clínica da infecção por dermatófito mais frequente foi a *tinea corporis* (44,8%). Globalmente, o agente etiológico mais frequentemente isolado foi o *Trichophyton rubrum* (43%), tendo sido também o principal agente na *tinea cruris* (73,5%), *tinea ungueum* (74,8%), *tinea pedis* (72,7%) e *tinea manuum* (57,7%). O *T. mentagrophytes* var. *granulare* foi o segundo agente mais frequentemente isolado, e a principal causa de *tinea corporis* (38%) e *tinea barbae* (76,9%). O *Mycrosporum canis* foi o agente mais frequente na *tinea capitis* (67,1%). **Discussão:** As infecções por dermatófitos são frequentemente observadas na prática clínica. Vários trabalhos têm constatado diferenças etiológicas em diferentes regiões e ao longo dos anos, provavelmente relacionadas com hábitos de vida distintos. Os nossos resultados são globalmente concordantes com os resultados relatados noutros trabalhos efectuados em Portugal.

PALAVRAS-CHAVE – Infecções fúngicas superficiais; Dermatófitos; Epidemiologia.

DERMATOPHYTOSSES IN BRAGA – A RETROSPECTIVE STUDY OF THE LAST 11 YEARS (1999 – 2009)

ABSTRACT – Objectives: To determine the prevalence of aetiological agents of dermatophytoses and epidemiologic characteristics of patients observed at the Dermatology Department of Hospital de Braga; to analyze the most frequent species, according to age and site of infection, and to compare our results with previous published studies. **Material and Methods:** Direct microscopy and culture of 5825 samples from patients with suspected superficial mycoses, observed between January 1999 and December 2009, at the Dermatology Department of Hospital de Braga. **Results:** Over this period, out of 5825 samples, dermatophytes were isolated in 1143 (19,6%). The most common type of infection was *tinea corporis* (44,8%). The most frequent dermatophyte was *Trichophyton rubrum* (43%), being the main cause of *tinea cruris* (73,5%), *tinea ungueum* (74,8%), *tinea pedis* (72,7%) and *tinea manuum* (57,7%), followed by *T. mentagrophytes* var. *granulare*, the dominant specie in *tinea corporis* (38%) and *tinea barbae* (76,9%). *Mycrosporum canis* was the most frequent agent in *tinea capitis* (67,1%). **Discussion:** Dermatophytoses are common in clinical practice. The distribution of dermatophytes varies in different geographical areas and over time, depending on several factors. Our results are similar to those found in other Portuguese published studies.

KEY-WORDS – Superficial fungal infections; Dermatophytes; Epidemiology.

Artigo de Revisão

Correspondência:

Dr.ª Joana Rocha
Hospital de Braga
Apartado 2242
4710-965 Braga
Tel.: 966572264
Fax: 253613334
E-mail: joanacgomesrocha@hotmail.com

INTRODUÇÃO

As infecções fúngicas estão entre as doenças infecciosas mais frequentes na prática clínica da Dermatologia. As dermatofitias, ou tinhas, são infecções fúngicas superficiais causadas por fungos com grande afinidade para as estruturas queratinizadas da epiderme, cabelos e unhas – os dermatófitos – que se dividem em três géneros (*Epidermophyton*, *Tricophyton* e *Microsporum*), e que podem ter origem antropofílica, zoofílica ou geofílica. Os antropofílicos estão quase exclusivamente relacionados com o homem, raramente infectando outros animais. Os zoofílicos infectam mais frequentemente os animais, podendo ocasionalmente infectar o homem, e os geofílicos encontram-se no solo, associados a material queratinizado em decomposição, podendo infectar tanto animais como seres humanos. Estão identificadas mais de quarenta espécies de dermatófitos, mas a maioria das dermatofitias é provocada por apenas algumas destas espécies.

O quadro clínico das dermatofitias depende essencialmente da localização anatómica, mas também do estado reaccional do hospedeiro, factores ambientais locais, produtos metabólicos dos fungos e virulência da espécie, observando-se todas as formas de transição entre descamação discreta e reacção inflamatória exuberante. O mesmo quadro clínico pode ser provocado por diferentes espécies de dermatófitos, e a mesma espécie pode ocasionar quadros clínicos diferentes. As espécies zoofílicas e geofílicas tendem a ocasionar quadros clínicos mais inflamatórios e as antropofílicas, habitualmente, cursam com quadros que tendem à cronicidade. Alguns dados sugerem alguma susceptibilidade genética a determinados tipos de infecção por dermatófitos¹.

Vários estudos epidemiológicos têm investigado a prevalência e etiologia das micoses superficiais na população em diferentes países. Em Portugal, o tema também tem despertado a atenção, com publicação de trabalhos de revisão. O padrão epidemiológico

dos agentes envolvidos tem variado ao longo dos anos e em diferentes áreas geográficas do nosso país. As diferenças epidemiológicas regionais relacionam-se especialmente com as espécies mais prevalentes. Este facto pode dever-se a razões de ordem climática ou demográfica. Viagens a áreas endémicas, modificação dos hábitos sociais, maior acessibilidade a balneários e piscinas, contacto com animais domésticos e uso de calçado oclusivo são também responsáveis por estas variações.

O reconhecimento da evolução epidemiológica das espécies fúngicas mais frequentes é importante, em termos de saúde pública, para a detecção de dermatófitos responsáveis por endemias ou epidemias. O estudo comparativo da distribuição das diferentes espécies de dermatófitos nas diferentes regiões do país assume extrema importância para o desenvolvimento de uma Medicina preventiva.

OBJECTIVOS

O nosso trabalho pretende avaliar a prevalência das micoses superficiais, agentes etiológicos envolvidos e características epidemiológicas da população da consulta de Dermatologia do Hospital de Braga observada por dermatofítia, nos últimos 11 anos, analisar a distribuição de espécies em relação ao grupo etário e área cutânea envolvida e comparar os resultados com estudos anteriores referentes à mesma área geográfica.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram analisados os resultados dos exames micológicos directo e cultura de 5825 amostras colhidas em doentes observados na consulta do Serviço de Dermatologia do Hospital de Braga, entre Janeiro de 1999 e Dezembro de 2009, com suspeita clínica de dermatofítia.

Para a colheita de escamas utilizou-se uma lâmina romba e para a colheita de cabelos uma pinça de epilação. As colheitas efectuaram-se na periferia das lesões. Nas unhas, retirou-se material para análise por raspagem da região ungueal afectada.

O material assim colhido foi acondicionado entre duas lâminas, que foram envolvidas em papel não poroso, com a identificação e idade do doente, local da colheita e outras informações consideradas importantes, tais como eventual contacto com animais ou proveniência de país tropical.

O material colhido foi submetido a exame micológico directo e cultura. Para a realização do exame directo (entre lâmina e lamela) foi utilizado KOH a 20% como clarificador (10, 30 e 60 minutos, para cabelos, escamas e unhas respectivamente). A cultura foi efectuada em tubos contendo meio de Sabouraud, adicionado de cloranfenicol (40µL/mL) e cicloheximida (0,5mg/mL) (Mycobiotic agar, Difco®), e seguida de incubação em estufa própria a 24°C. Sempre que justificado, houve recurso a meios de cultura especiais para identificação da espécie isolada, nomeadamente testes nutricionais, e foram realizadas culturas a 37°C quando havia história de contacto com gado bovino. As culturas foram observadas semanalmente e consideradas negativas

após 4 semanas de não crescimento no local de inóculo. Assim, as espécies foram identificadas com base nas características morfológicas macro e microscópicas das colónias, necessidades nutritivas e estimulação do crescimento pela temperatura.

Para a análise estatística dos resultados foram usados os testes *t-Student* e de *Qui-quadrado*, tendo sido considerada significância estatística para $p < 0,05$.

RESULTADOS

Durante o período em estudo, das 5825 colheitas realizadas em doentes com suspeita clínica de infecção fúngica, foi identificada a presença de dermatófito em 1134, o que corresponde a 19% de culturas positivas (Fig. 1). Destes, 16,2% tiveram exame micológico directo negativo (Fig. 2).

O número total de casos/ano foi, ao longo dos últimos 11 anos, proporcional ao número total de amostras colhidas. O número total de casos não tem variado de forma significativa ao longo dos anos (Fig. 3).

Verificamos predomínio não significativo do sexo feminino (51%) em relação ao sexo masculino (49%) (Fig. 4).

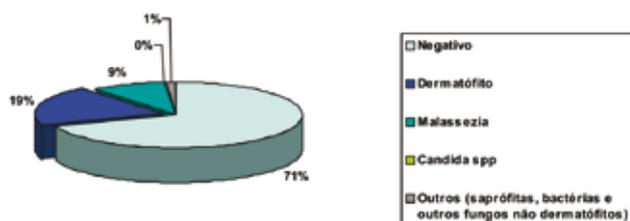


Fig. 1 - Total de exames efectuados (n=5825 colheitas); identificada a presença de dermatófito em 1134 (19%).

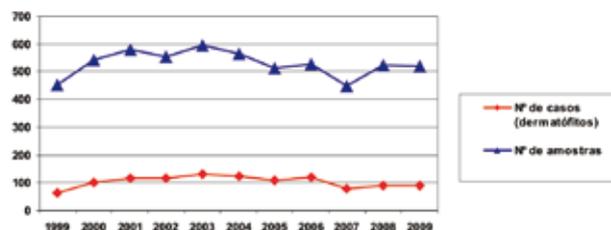


Fig. 3 - Número total de amostras colhidas e isolamentos ao longo dos anos.

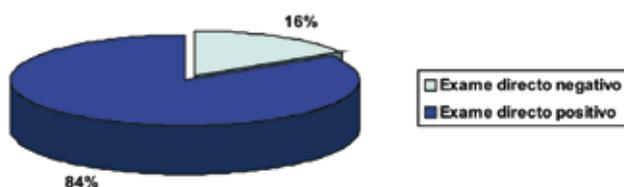


Fig. 2 - Resultado do exame micológico directo dos doentes com cultura positiva.

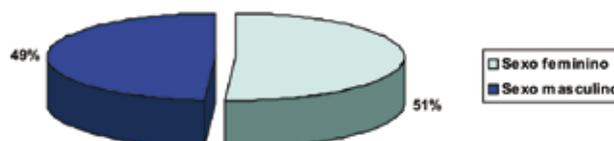


Fig. 4 - Distribuição dos doentes por sexo.

Artigo de Revisão

A idade dos doentes variou entre os 4 meses de vida e os 90 anos. Na Fig. 5 está representada a distribuição dos casos por grupo etário. A maioria dos casos ocorreu na idade adulta, com 67,1% dos isolamentos em indivíduos com mais de 16 anos. Não encontramos diferença estatisticamente significativa entre os sexos em nenhum grupo etário.

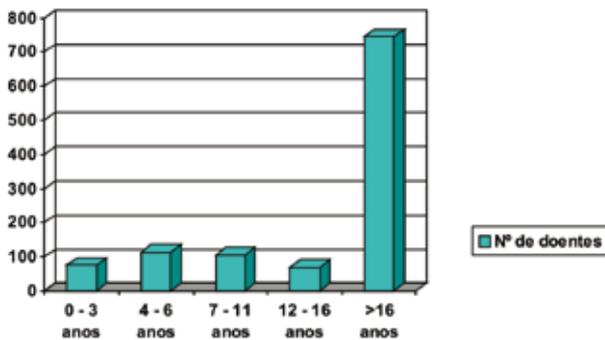


Fig. 5 - Distribuição dos doentes por grupo etário.

Globalmente, a apresentação clínica mais frequente da infecção por dermatófito foi a *tinea corporis* (44,8%), seguida da *tinea capitis* e *tinea pedis*. Estas localizações destacaram-se em relação às restantes que tiveram percentagens de envolvimento inferior a 10% (Fig. 6).

As áreas afectadas diferiram consoante a idade (Quadro I), prevalecendo na infância e adolescência a infecção da pele glabra e do couro cabeludo, e nos adultos a infecção da pele glabra e dos pés. Em todos os grupos etários houve registo de casos de tinea da pele glabra. A tinea do couro cabeludo constituiu

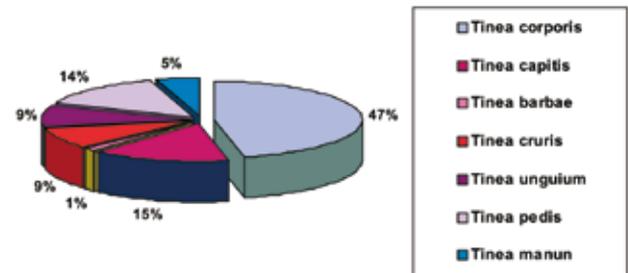


Fig. 6 - Formas clínicas.

a apresentação mais frequente na infância, e em 92% dos casos decorreu em idade inferior aos 11 anos ($p < 0,05$). Esta localização foi rara no adulto. A tinea dos pés, 3ª localização mais frequente, foi detectada na grande maioria dos casos a partir da adolescência ($p < 0,05$).

Identificaram-se 13 espécies diferentes de dermatófitos, representadas na Figura 7 por ordem de frequência. O *T. rubrum* foi a espécie mais frequentemente isolada (43,7%), seguida do *T. mentagrophytes var. granular* (25%) e do *M. canis* (20,6%), sendo que estas 3 espécies totalizaram 89,3% dos isolamentos.

As Figs. 8 e 9 e os Quadros II e III relacionam as várias espécies com o sexo e a idade dos indivíduos atingidos e as diferentes localizações da infecção.

Quando é feita a análise da distribuição das espécies por sexo (Fig. 8), encontramos diferença estatisticamente significativa, nomeadamente em relação às 3 espécies mais frequentes. Assim, o *T. rubrum* foi mais frequente no sexo masculino e o *T. mentagrophytes var. granular* e o *M. canis* foram mais frequentes no sexo feminino.

Quadro I

LOCALIZAÇÃO DA INFECÇÃO DE ACORDO COM A IDADE						
Localização	0-3 anos	4-6 anos	7-11 anos	12-16 anos	> 16 anos	Total
Pele glabra	27	43	57	41	345	513
C. cabeludo	48	62	41	3	10	164
Barba	0	0	0	0	13	13
Virilhas	0	1	0	9	87	97
Mãos	0	2	1	3	46	52
Pés	0	3	2	7	143	155
Unhas	0	2	2	5	102	102
Total	75	113	103	68	737	1096

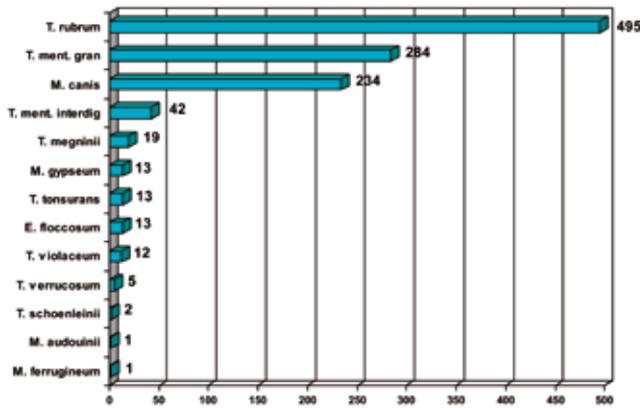


Fig. 7 - Frequência das espécies isoladas.

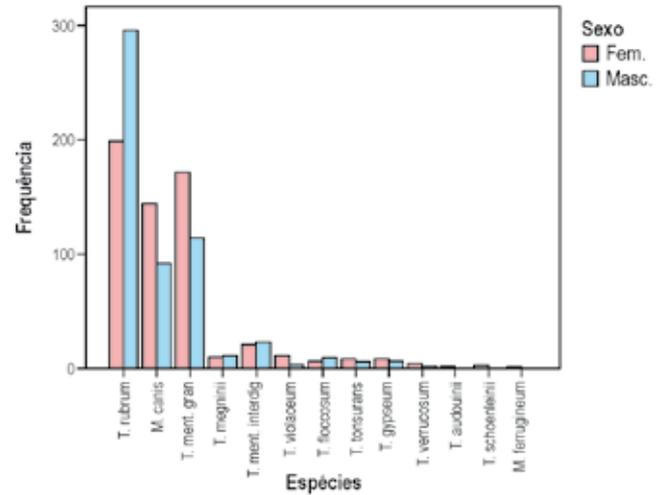


Fig. 8 - Frequência das espécies isoladas de acordo com o sexo.

A distribuição dos diferentes dermatófitos pelos diversos grupos etários (Quadro II) também revelou diferenças estatisticamente significativas, nomeadamente quanto à maior frequência de espécies zoofílicas na infância e adolescência, e de espécies antropofílicas na idade adulta. O *M. canis* surgiu em todas as idades, mas foi a espécie mais frequente até aos 11 anos. Neste grupo etário, o segundo agente mais frequente foi o *T. ment. gran*. Dos 11 aos 16, como na idade adulta, predominou o *T. rubrum*, sendo o segundo agente mais frequente o *M. canis* no primeiro grupo e o *T. ment.*

gran. no segundo. O *T. ment. interdig*, *T. megninii* e *E. floccosum* foram isolados muito mais frequentemente na idade adulta, registando-se casos esporádicos em idade inferior aos 16 anos.

Estas diferenças mantêm-se se analisarmos o grupo de doentes do sexo masculino e feminino de forma independente (Fig. 9).

Quadro II

ESPÉCIES ISOLADAS DE ACORDO COM A IDADE						
Espécie	0 – 3 anos	4 – 6 anos	7 – 11 anos	12–16 anos	> 16 anos	Total
<i>T. rubrum</i>	3	11	8	28	429	479
<i>T. ment. gran.</i>	33	31	34	15	169	282
<i>M. canis</i>	39	62	50	20	59	230
<i>T. ment. interdig.</i>	0	0	1	1	40	42
<i>T. megninii</i>	1	1	1	1	14	18
<i>E. floccosum</i>	0	0	0	1	12	13
<i>T. tonsurans</i>	0	3	6	0	4	13
<i>M. gypseum</i>	0	2	1	2	8	13
<i>T. violaceum</i>	0	2	4	1	5	12
<i>T. verrucosum</i>	0	0	0	0	4	4
<i>T. schoeleinii</i>	0	0	1	0	1	2
<i>M. audouinii</i>	0	1	0	0	0	1
<i>M. ferrugineum</i>	0	1	0	0	0	1

Artigo de Revisão

Quadro III

ESPÉCIES ISOLADAS DE ACORDO COM A IDADE								
Espécie	<i>Tinea corporis</i>	<i>Tinea capitis</i>	<i>Tinea barbae</i>	<i>Tinea cruris</i>	<i>Tinea manum</i>	<i>Tinea pedis</i>	<i>Tinea ungueum</i>	Total
<i>T. rubrum</i>	164	6	3	83	30	117	83	486
<i>T. ment. gran.</i>	204	27	10	4	16	12	6	279
<i>M. canis</i>	107	114	0	1	2	4	1	229
<i>T. ment. interdig.</i>	3	0	0	1	0	25	13	28
<i>T. megninii</i>	14	1	0	1	1	0	1	18
<i>T. violaceum</i>	5	7	0	0	0	0	0	13
<i>E. floccosum</i>	5	0	0	7	0	1	0	13
<i>T. tonsurans</i>	4	7	0	0	1	0	0	13
<i>M. gypseum</i>	9	2	0	0	2	0	0	12
<i>T. verrucosum</i>	3	1	0	0	0	0	0	4
<i>M. audouinii</i>	0	1	0	0	0	0	0	2
<i>T. schoeleinii</i>	1	1	0	0	0	0	0	1
<i>M. ferrugineum</i>	0	1	0	0	0	0	0	1

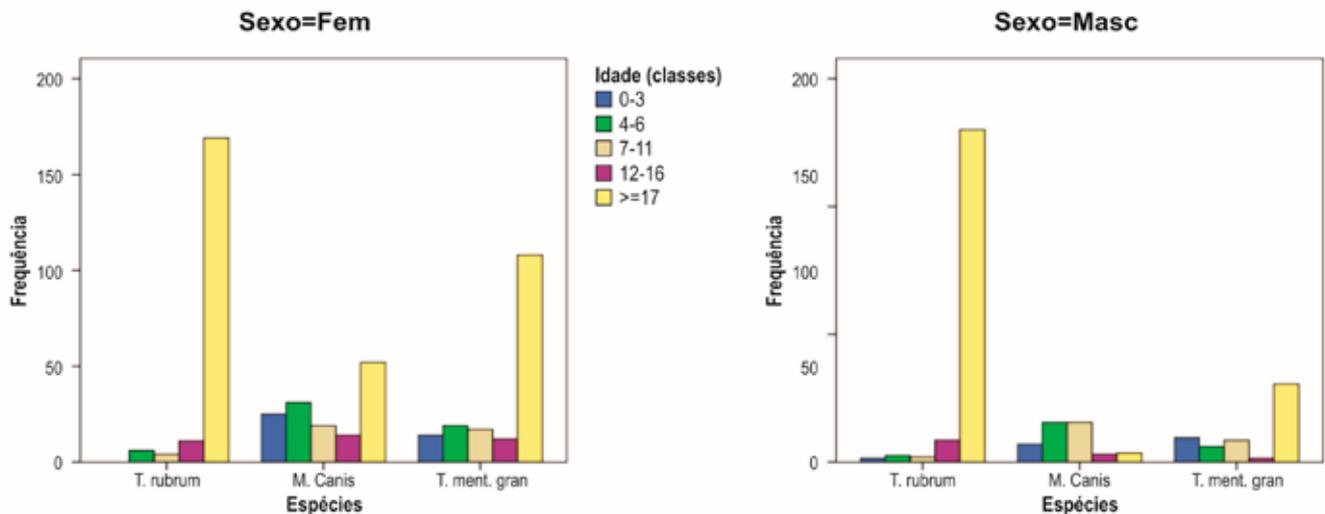


Fig. 9 - Espécies mais frequentemente isoladas, de acordo com o sexo e a idade.

A análise da distribuição das espécies mais frequentes, de acordo com a apresentação clínica (Quadro III), revelou diferenças estatisticamente significativas. Assim, o *T. rubrum* foi o principal agente na *tinea cruris* (73,5%), *tinea ungueum* (74,8%), *tinea*

pedis (72,7%) e *tinea manuun* (57,7%). O *T. mentagrophytes var. granulare* foi a principal causa de *tinea corporis* (38%) e *tinea barbae* (76,9%). No couro cabeludo predominou o *M. canis* (67,1% dos casos), seguido do *T. ment. gran.* (15,9%). O *T. violaceum* e

o *T. tonsurans* foram, cada um, responsáveis por 7 isolamentos. Foram raros os casos de *tinea capitis* por *T. rubrum*. Dos 10 casos de tinha do couro cabeludo registados em doentes com idade superior a 16 anos, 8 eram do sexo feminino e 6 foram causados por *M. canis*.

Na tinha dos pés, 3ª localização mais frequente nesta série, foi isolado o *T. rubrum* na grande maioria dos casos, seguido do *T. ment. interdig.* Esta foi, aliás, a localização mais frequente desta espécie.

O *T. ment. interdig.* foi o segundo agente mais frequente na *tinea ungueum* e, esta, a segunda localização mais frequente desta espécie.

Na *tinea manum*, o 2º agente mais frequentemente isolado foi o *T. ment. gran.*

O *T. megninii* foi isolado praticamente apenas na idade adulta e com igual frequência em ambos os sexos. A sua apresentação mais frequente foi a *tinea corporis*. Registou-se um caso de *tinea ungueum* por esta espécie, não tendo sido isolado em nenhum caso de tinha da barba. Nesta localização predominou o *T. ment. gran.* seguido do *T. rubrum*. Nenhum outro agente foi isolado nesta localização.

O *E. floccosum* foi o 2º agente mais frequente na *tinea cruris* (8 dos 13 isolamentos deste agente). Foi mais frequente no sexo masculino e todos os casos ocorreram na idade adulta.

A baixa frequência das espécies menos vezes isoladas impede uma análise estatística valorizável dos dados. O *T. verrucosum*, *M. audouinii*, *T. schoeuleinii* e *M. ferrugineum* foram globalmente responsáveis por apenas 8 isolamentos.

A Fig. 10 mostra a distribuição das espécies mais frequentes ao longo dos anos, revelando claramente variações no predomínio relativo das espécies mais relevantes. Da análise da figura, verificamos que:

1. O *T. rubrum* se tem mantido, ao longo dos anos, o agente mais frequente;
2. O *M. canis*, segundo agente mais frequente até 2002, tem vindo a diminuir progressivamente na sua frequência desde essa data;
3. Depois de um período relativamente estável, o *T. ment. interdig.*, aumentou a sua frequência nos últimos anos, atingindo em 2009 o 3º lugar na lista dos mais frequentes;
4. Ocorreu diminuição lenta da frequência do *T. megninii*, 3º agente há 20 anos e actualmente responsável por menos de 2% dos isolamentos;
5. Ocorreu progressivo aumento da frequência do *T. ment. gran.* até 2004, mantendo-se em segundo lugar de forma sustentada desde 2003.

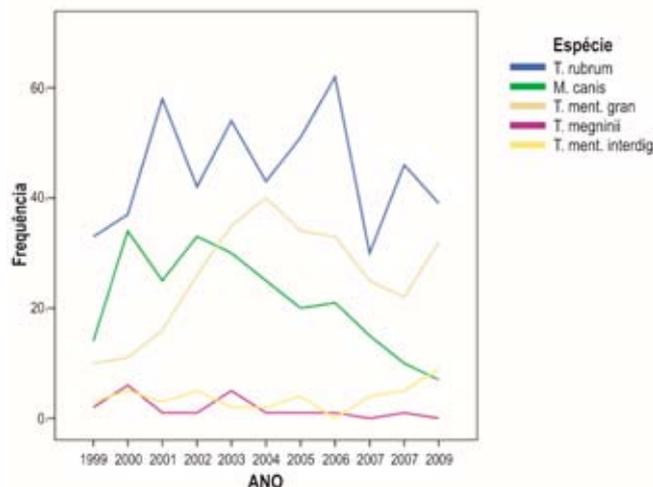


Fig. 10 - Evolução ao longo dos anos da frequência das espécies mais frequentemente isoladas.

No sentido de tentar explicar esta ascensão, procurámos estudar algumas características demográficas de uma amostra de 45 doentes (do total de 284 casos), seleccionados aleatoriamente, com infecção pelo *T. ment. gran.* Eram casos não relacionados, provenientes de diferentes áreas de residência. Verificámos que, destes, sensivelmente metade residia em área urbana, tanto em Braga como em cidades vizinhas, e encontramos casos isolados tanto em freguesias na periferia da cidade como em freguesias do centro da cidade. A maioria destes casos (38) apresentava em comum a história de contacto próximo com diferentes animais. Dos 45 casos, 32 referiam especificamente contacto com coelhos, na maioria das vezes em pequenas explorações familiares.

DISCUSSÃO

Os nossos resultados aproximam-se dos obtidos em trabalhos anteriores, nomeadamente quanto à frequência das diversas localizações das dermatofitias e quanto à manifesta selectividade de certas espécies em relação a essas localizações, à idade e ao sexo do doente.

A localização da infecção por dermatófito mais frequente na idade adulta foi a *tinea corporis* (44,8%). Na população pediátrica, foi mais frequente a *tinea capitis* (43% dos casos com idade inferior a 16 anos) ($p < 0,05$).

Artigo de Revisão

O *T. rubrum*, foi o agente etiológico mais frequentemente isolado (43,7%) e o principal agente da *tinea cruris* (73,5%), *tinea ungueum* (74,8%), *tinea pedis* (72,7%) e *tinea manun* (57,7%). Foi mais frequente no homem e em idades superiores a 16 anos ($p < 0,05$). Constatamos que o predomínio desta espécie se tem mantido ao longo dos anos. Esta predominância é equiparável à relatada noutros trabalhos de autores portugueses, embora com frequências variáveis²⁻⁵. Na nossa região, como noutras do país, verificou-se aumento da sua frequência nas décadas de 80 e 90^{5,6}. Desde então, embora com variação ondulante ao longo dos anos, a sua frequência anual rondou os 43%. Este valor reduz a diferença registada em relação a outros trabalhos nacionais. Na área de Lisboa, a frequência de infecção por *T. rubrum* ronda os 50% desde a década de 80⁵. Os resultados aqui apresentados estão de acordo com a maioria das revisões publicadas referentes a outros países europeus e aos EUA^{7,8}, com referência ao aumento da frequência do *T. rubrum* em meio urbano. Este facto tem sido relacionado com grandes aglomerados populacionais, movimentos sociais, frequência de lugares públicos como piscinas, balneários e ginásios, acompanhando o crescimento urbano. O seu tipo de infecção, caracteristicamente pouco inflamatória, poderá favorecer a sua evolução crónica e a sua disseminação.

O *T. ment. gran.* foi o segundo agente mais frequentemente isolado na nossa série, tendo sido responsável por 25% das culturas positivas. Foi mais frequente no sexo feminino ($p < 0,05$) e o principal agente de *tinea corporis* (38%) e *tinea barbae* (76,9%), embora tenha distribuição ubíqua. Ocorreu em todas as idades e foi a segunda espécie mais frequente em menores de 16 anos. Nesta faixa etária, a sua frequência foi superior à encontrada por autores de outros hospitais do Norte do país⁹⁻¹¹. Conforme já sugerido noutro trabalho realizado na nossa área geográfica⁶, confirmámos uma frequência crescente deste agente nos últimos anos. Foi responsável por 9,6% dos isolamentos ao longo das décadas de 80 e 90⁶, e actualmente é responsável por um quarto dos isolamentos. Na maioria dos trabalhos referentes à área de Lisboa, a sua frequência não vai além dos 6-8%⁵, embora varie de acordo com a localização. No entanto, foi o principal agente numa revisão do Hospital do Desterro publicada em 2007¹². O aumento sustentado da frequência desta espécie traduz a alteração mais relevante ocorrida, nos últimos anos, no perfil dermatofítico da área de Braga o que, na nossa série, provavelmente está relacionado com o contacto com coelhos, em pequenas explorações familiares. As espécies zoofílicas podem esporadicamente ser trans-

mitidas ao homem, sendo os animais domésticos fonte crescente de infecção nos meios urbanos. Actualmente, poderá tratar-se de uma situação endémica na nossa região, com tradução epidemiológica evidente.

O *M. canis*, 3^ª espécie mais frequentemente isolada nesta série, foi o principal agente na *tinea capitis* (67,1%). Predominou no sexo feminino e foi mais frequentemente isolado até aos 11 anos de idade ($p < 0,05$). A infecção pelo *M. canis* tem sido relacionada com a presença, cada vez mais frequente no meio urbano, de animais domésticos, e disseminação facilitada pelo contacto interpessoal em escolas. Os nossos resultados estão de acordo com outros trabalhos realizados noutros hospitais do Norte do país: o *M. canis* foi o principal agente de *tinea capitis* na população pediátrica no Hospital Geral de Santo António^{9,10} e no Hospital de S. João¹¹. Trabalhos referentes à região de Lisboa apresentam resultados mais variáveis: nalgumas séries o *M. canis* foi o 3^º¹³ e 4^º^{9,3} agente mais frequente na *tinea capitis*; são espécies mais frequentes o *T. tonsurans*, tanto na idade adulta¹³ como na idade pediátrica¹⁴, o *M. audouinii*^{3,15} na população pediátrica e o *T. ment. gran.*¹². Noutros trabalhos, o *M. canis* foi também o mais frequente seguido do *M. audouinii*⁵ e do *T. violaceum*⁴. Todos estes trabalhos referem o declínio do *M. canis* na *tinea capitis* e a importância do *M. audouinii* como principal agente na raça negra. Na nossa série, dos 164 casos de *tinea capitis*, 7 foram causadas por *T. tonsurans* e apenas 1 pelo *M. audouinii*. Na região de Lisboa, assumem particular importância, como agentes de *tinea capitis*, agentes antropofílicos de importação, o que está relacionado com o aumento do número de imigrantes provenientes de países de língua oficial portuguesa, que residem na sua grande maioria na área metropolitana de Lisboa. Este dado será, na nossa opinião, determinante nesta discussão. O número de indivíduos de raça negra observado na consulta hospitalar na nossa região é limitado, embora tenha aumentado nos últimos anos. No entanto, na nossa série de casos a raça não foi uma variável incluída pelo ainda reduzido número de casos, o que impede uma análise estatística valorizável. Será um dado a incluir de forma sistemática em trabalhos futuros em Braga, e, a confirmar-se esta tendência, poderemos vir a verificar alteração no nosso perfil dermatofítico da *tinea capitis*. Actualmente, na nossa população, os agentes zoofílicos mantêm relevância epidemiológica nesta localização. Noutros países europeus, o *M. canis* é a espécie predominante na *tinea capitis*¹⁶. Nos EUA, como nalguns países da América Latina, o *T. tonsurans* é o principal agente de *tinea capitis*⁸. O aumento desta espécie tem sido atribuído à sua fácil transmissão a partir de emigrantes da América Central

e do Sul à população autóctone de raça negra¹⁷. É um fungo frequente em alguns países da América Latina, mas raro na Europa.

O *T. ment. interdig.* foi o 4º agente isolado correspondendo a 3,7% do total dos isolamentos; foi o 2º agente da *tinea pedis* (16%) e da *tinea ungueum* (12,5%). De acordo com os dados publicados anteriormente, correspondia a 7,6% dos isolamentos⁶, verificando-se portanto diminuição progressiva da sua frequência na nossa região ao longo dos anos.

O *T. megninii* foi o 5º agente mais frequente (1,7% do total dos isolamentos). A sua localização mais frequente foi a pele glabra. Embora seja habitualmente isolado em áreas descobertas da pele, unhas das mãos e barba, registámos apenas 1 caso de *tinea ungueum* e nenhum caso de *tinea barbae* por este agente. Na nossa região, era responsável por 13% dos isolamentos na década de 80 (3º agente mais frequente), sendo o principal agente da *tinea barbae* nos anos 80 e 90^{6,18}. Actualmente, é responsável por menos de 2% dos isolamentos. Noutras revisões, o seu decréscimo tem vindo a ser registado desde o início dos anos 70⁵.

Relativamente aos dados publicados em 2000¹⁸ e 2005⁶, verificámos também diminuição da frequência do *T. violaceum* (1,1%), *E. floccosum* (1,1%, embora seja o 2º agente de *tinea cruris*, com 7,2% dos casos) e *T. tonsurans* (1,1%). O *T. verrucosum*, *T. schoenleinii* e *M. audouinii* mantêm frequências que não vão além dos 0,4%; foram isolados na pele glabra e couro cabeludo. Alguns autores sugerem a melhoria das condições sociais e de higiene como causas para a diminuição da frequência destas espécies. No entanto, se tal for atribuído unicamente à melhoria das condições sanitárias, com uma maior facilidade de acesso a serviços médicos e a terapêuticas eficazes, fica por explicar a persistência ou aumento de outras espécies como o *M. canis*, *T. mentrophytes* e *T. rubrum*, em relação às quais estes factores parecem não interferir. Poderão estar também envolvidos fenómenos de regressão espontânea ou outras causas que nos são desconhecidas, tal como acontece, por vezes ciclicamente, com agentes de outras afecções⁵.

CONCLUSÃO

As infecções por dermatófitos assumem especial importância pela sua elevada prevalência e contagiosidade.

Vários trabalhos têm constatado diferenças etiológicas em diferentes regiões do país, e ao longo dos

anos, provavelmente relacionadas com hábitos de vida distintos. A modificação dos hábitos sociais, com maior acessibilidade a piscinas e balneários, o aumento do número de animais domésticos e o uso de calçado oclusivo têm contribuído para o aumento das dermatofitias e para a modificação epidemiológica das espécies actualmente encontradas.

O conhecimento da ecologia e epidemiologia das espécies, das modalidades habituais de transmissão e dos principais aspectos do quadro clínico são importantes para a suspeita clínica e compreensão da história natural das dermatofitias. Estudos sistemáticos, realizados com metodologia idêntica, permitem-nos comparar resultados, sendo importantes para o conhecimento do panorama dermatofítico do país, avaliar tendências epidemiológicas e prevenir a transmissão e disseminação destas infecções.

Na nossa revisão das dermatofitias no distrito de Braga, os resultados são globalmente concordantes com os resultados relatados noutros trabalhos efectuados por autores nacionais. Assim, o *T. rubrum* assume-se como espécie mais frequentemente isolada, o *T. ment. gran.* mantém-se sustentadamente como o 2º agente mais frequente, verificando-se progressivamente diminuição da variabilidade das espécies identificadas.

REFERÊNCIAS

1. Weitzman I, Summerbell RC: The dermatophytes. Clin Microbiol Ver 8: 240-59 (1995).
2. Velho R, Moreno A, Cortesão J, Martins M, Matos J, Poiares Batista A: Tinhas: estudo nosológico (1983-1985). Trab Soc Port Dermatol Venereol 1: 19-26 (1987).
3. Rocha MM: Dermatofitias: Diagnóstico laboratorial (1981-1989). Trab Soc Port Dermatol Venereol 48(4): 231-7 (1990).
4. Guerra Rodrigo F: Micoses superficiais. Trab Soc Port Dermatol Venereol 55(4): 277-302 (1998).
5. Cabrita J, Sequeira H: Dermatofitos em Portugal (1982-1988). Trab Soc Port Dermatol Venereol 48: 31-8 (1990).
6. Pereira T, Duarte ML, Sousa Basto A: Dermatofitias no distrito de Braga: Revisão de 22 anos (1983-2004). Trab Soc Port Dermatol 63(4): 50-62 (2005).
7. Borman AM, Campbel CK, Johnson EM: Analysis of the dermatophyte species isolated in the British Isles between 1980 and 2005 and review of world dermatophyte trends over the last three decades. Med Mycol 45(2): 131-41 (2007).

Artigo de Revisão

8. Panackal AA, Halpern EF, Watson AJ: Cutaneous fungal infections in the United States: Analysis of the National Ambulatory Medical Care Survey (NAMCS) and National Hospital Ambulatory Medical Care Survey (NHAMCS), 1995-2004. *Int J Dermatol* 48: 704-12 (2009).
9. Machado S, Velho G, Selores M, Lopes V, Amorim ML, Amorim J, Massa A: Micoses superficiais na Consulta de Dermatologia Pediátrica do Hospital Geral de Santo António – revisão de 4 anos. *Trab Soc Port Derm Ven* 60(1): 59-63 (2002).
10. Lobo I, Velho G, Machado S, Lopes V, Ramos H; Selores M: Micoses superficiais na Consulta de Dermatologia Pediátrica do Hospital Geral de Santo António – revisão de 11 anos. *Trab Soc Port Derm Ven* 66(1): 53-7 (2008).
11. Cunha AP, Barros AM, Alves S, Pereira M, Santos P, Mota A, Azevedo F, Resende C: Micoses cutaneas superficiais em crianças – revisão de 5 anos. *Trab Soc Port Derm Ven* 62(3): 371 (abstract) (2004).
12. Dias Coelho J, Rocha-Paris F, Galhardas C, Barata Feio A: Estudo retrospectivo dos fungos patogénicos isolados no departamento de Micologia do Hospital do Desterro em 2006 e no 1º trimestre de 2007. *Trab Soc Port Derm Ven* 65(4): 481-6 (2007).
13. Marques Pinto G, Farinha M, Rodrigues A, Cabeças M, Medeiros M, Lacerda e Costa M: Tinhas do couro cabeludo – revisão de 5 anos (1984-1988). *Trab Soc Port Derm Ven XLVII* (3): 181-9 (1989).
14. Marques Pinto G, Tapadinhas C, Moura C, Medeiros M, Lacerda e Costa M: Tinhas em crianças. Revisão de 5 anos: 1988-1992. *Trab Soc Port Derm Ven LII* (1): 17-28 (1994).
15. Serrano P, Furtado C, Anes I, Costa I: Micoses superficiais numa consulta de Dermatologia Pediátrica – revisão de 3 anos. *Trab Soc Port Derm Ven* 63(3): 341-8 (2005).
16. Reichert-Penetrat S, Contet-Audonnet N, Barbaud A, et al: Epidemiology of dermatophytoses in children living in northeast France: a 5-year study. *Pediatr Dermatol* 19(2): 103-5 (2002).
17. Rasmussen JE: The epidemiology of tinea capitis. *Pediatr Dermatol* 2: 229-31 (1985).
18. Duarte ML, Macedo C, Estrada I, Sousa Basto A: Panorama etiológico das dermatofitias no distrito de Braga: Revisão de 15 anos (1983-1998). *Trab Soc Port Dermatol Venereol* 58(1): 55-61 (2000).

CHLAMYDIA TRACHOMATIS NUMA CONSULTA DE INFECÇÕES SEXUALMENTE TRANSMISSÍVEIS – ESTUDO RETROSPECTIVO DE QUATRO ANOS (2006-2009)

Rodrigo Araújo Carvalho, Cândida Fernandes, Raquel Santos, Ana Rodrigues, Jorge Cardoso
Serviço de Dermatologia e Venereologia, Hospital de Curry Cabral

RESUMO – A infecção genital por *Chlamydia trachomatis* (Ct) é frequentemente assintomática e quando não tratada precocemente constitui um problema major de saúde pública. Os autores realizaram um estudo cujo objectivo foi determinar a prevalência de infecção genital por Ct numa consulta de Infecções Sexualmente Transmissíveis (ISTs) e realizar uma análise de diferentes variáveis. Para tal foi realizado um estudo retrospectivo dos doentes com diagnóstico de infecção por Ct confirmado por técnica de amplificação de ácidos nucleicos, observados na consulta de ISTs do Serviço de Dermatologia e Venereologia do Hospital Curry Cabral entre Janeiro de 2006 e Dezembro de 2009. Encontrou-se uma prevalência de infecção de 10,5% (81 doentes com infecção genital por Ct em 771 indivíduos testados). Na população com infecção por Ct foram encontradas diferenças com significado estatístico entre o sexo masculino e feminino na idade média dos doentes (homens=28,9 vs mulheres=24,3) $p=0,018$; no número de parceiros sexuais nos últimos 6 meses (homens=3,32 vs mulheres=1,50) $p=0,009$; e no tempo em semanas decorrido entre o início dos sintomas e o diagnóstico (homens=2,65 vs mulheres=6,64) $p=0,032$. Os doentes com co-infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH) tinham um maior número de parceiros sexuais nos últimos 6 meses do que os não VIH $p=0,003$. Assim, existem diferenças demográficas, comportamentais e clínicas entre o sexo masculino e feminino e entre a população VIH e não VIH. Além disso, a elevada prevalência de infecção por Ct justifica os programas de diagnóstico precoce instituídos.

PALAVRAS-CHAVE – *Chlamydia trachomatis*; Infecção genital; Infecção sexualmente transmissível.

CHLAMYDIA TRACHOMATIS IN A SEXUALLY TRANSMITTED DISEASE CLINIC – FOUR YEARS RETROSPECTIVE STUDY (2006-2009)

ABSTRACT – *Chlamydia trachomatis* (Ct) is often responsible for an asymptomatic genital infection and represents a major public health problem when untreated. The authors objective was to determinate the Ct genital infection prevalence in a Sexual transmitted infections (STIs) clinic, and to perform an analysis of different variables. It was a retrospective study of all the patients with a Ct infection, observed in the STIs clinic of the Dermatology and Venereology department of Curry Cabral Hospital, between January 2006 and December 2009. The diagnosis was confirmed by Nucleic acid amplification technique. An infection prevalence of 10,5% was found (81 patients with infection in 771 tested). In the 81 infected patients, statistic differences were found in the medium age between male and female patients (male=28,9 vs female=24,3) $p=0,018$; in the number of different sexual partners in the last 6 months (men= 3,32 vs female=1,5) $p=0,009$; and in the time in weeks between the beginning of symptoms and the diagnosis (male=2,65 vs female=6,64) $p=0,032$. The patients with Human immunodeficiency virus (HIV) co-infection had a superior number of different sexual partners in the last 6 months comparing with the non HIV $p=0,003$. We concluded that in our patients there were demographic, behavioral and clinical differences between male and female, and between HIV and non HIV. Besides that, the elevated prevalence that was found reinforces the importance of the programs instituted for early diagnosis of Ct infection.

KEY-WORDS – *Chlamydia trachomatis*; Genital infection; Sexual transmitted infection.



GEIDST

Correspondência:

Dr. Rodrigo Araújo Carvalho
 Serviço de Dermatologia
 Hospital de Curry Cabral
 Rua da Beneficência 1069-166 Lisboa
 Tel./Fax: 217924274
 E-mail: rodrigoaraujocarvalho@gmail.com

INTRODUÇÃO

A *Chlamydia trachomatis* (Ct) é a infecção de transmissão sexual (ISTs) bacteriana de maior prevalência no mundo ocidental estimando-se, segundo dados da Organização Mundial de Saúde, a ocorrência de 89 milhões de novos casos por ano em todo o mundo¹. É responsável por diferentes entidades clínicas, sendo os serovars A, B, B1 e C associados ao tracoma, os serovars D a K a infecção genital, e os serovars L1 a L3 ao Linfogranuloma venéreo (LGV). A infecção genital tem a particularidade de ser frequentemente assintomática e quando não tratada precocemente é uma das principais causas de infertilidade, gravidez ectópica e doença inflamatória pélvica, constituindo assim um problema major de saúde pública². Por outro lado, à semelhança de outras ISTs, é co-factor da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH), com o qual partilha vias de transmissão e factores de risco, aumentando entre duas a cinco vezes a probabilidade de transmissão deste vírus³.

Nos últimos anos, tem existido uma evolução significativa na sensibilidade e especificidade dos métodos utilizados para o diagnóstico laboratorial da infecção genital por Ct⁴, particularmente úteis nesta patologia em que uma abordagem exclusivamente semiológica é insuficiente para o seu diagnóstico, controlo e quebra da cadeia de transmissão⁵. Simultaneamente, existe na comunidade científica um aumento crescente das evidências que favorecem a realização da pesquisa de infecção genital por Ct em indivíduos assintomáticos^{5,6}. No entanto, permanece por esclarecer se esta deve ser realizada de forma sistemática ou direccionada para populações específicas^{5,7}. A morbidade associada às ISTs, assim como o seu papel na transmissão do VIH são o motivo pelo qual recomendações europeias⁸ defendem que a todos os doentes que recorram a uma consulta de IST seja efectuada por rotina, entre outros, a pesquisa de infecção por Ct.

Assim, com o presente estudo, os autores procu-

raram em primeiro lugar determinar a prevalência de infecção genital por Ct numa consulta de ISTs na área da grande Lisboa. Procuraram ainda realizar uma análise descritiva retrospectiva de variáveis demográficas, comportamentais e clínicas dos doentes com infecção genital por Ct e pesquisar a ocorrência de eventuais diferenças estatisticamente significativas das variáveis estudadas entre o sexo masculino e feminino e entre a população VIH e não VIH.

METODOLOGIA

Para a realização do presente estudo retrospectivo, procedeu-se à consulta dos processos clínicos dos doentes observados na Consulta de ISTs do Serviço de Dermatologia do Hospital Curry Cabral entre Janeiro 2006 e Dezembro 2009. O diagnóstico de infecção por Ct foi confirmado em todos os casos, após pesquisa por técnica de amplificação de ácidos nucleicos realizada na urina, exsudado uretral, cervical ou anal (BD ProbeTec™ ET).

Foram determinadas as prevalências de infecção por Ct e, para os doentes com infecção, foram ainda pesquisadas diferenças entre o sexo masculino e feminino e entre a população VIH e não VIH.

Os dados demográficos, comportamentais e clínicos dos doentes com infecção por Ct que foram avaliados incluíram sexo, idade, orientação sexual, número de parceiros nos 6 meses anteriores ao diagnóstico, sintomatologia, tempo de evolução dos sintomas e existência de co-infecção por VIH ou por outra IST.

Os testes de Wilcoxon-Mann-Whitney e o de χ^2 foram utilizados averiguar o significado estatístico das diferenças encontradas entre o sexo masculino e feminino e entre a população VIH e não VIH. Foram consideradas estatisticamente significativas, todas as comparações com *p* inferior ao valor de significância de 5%. O resultado destes testes estatísticos foi obtido com o recurso ao programa informático SPSS® 16.0 para o Windows XP®.

RESULTADOS

Durante o período em causa foi realizada a pesquisa de infecção por *Ct* em 771 indivíduos, que foi diagnosticada em 81 doentes (10,5%). Quando se procedeu ao cálculo da prevalência de infecção por *Ct* em diferentes grupos, constatou-se a existência de uma prevalência de 10,7% no sexo masculino Vs 10% no sexo feminino; 18,2% na população com idade inferior a 25 anos Vs 8% na população com idade igual ou superior a 25 anos; 10,7% na população heterossexual Vs 10% na população MSM; 7,4% na população com 1 ou menos parceiros sexuais nos 6 meses anteriores Vs 14,6% na população com mais de 1 parceiro sexual; 10,4% na população VIH negativa Vs 11,6% na população VIH positiva (Quadro I).

Dos 81 doentes com diagnóstico confirmado de *Ct*, 63 eram do sexo masculino e 18 do sexo feminino, com um ratio M:F 3,5:1. A idade no média no sexo masculino era de 28,90 anos (mínima de 17 e máxima de 53 anos), significativamente superior à do sexo feminino que era de 24,33 anos (mínima de 14 e máxima de 52 anos), $p < 0.05$. Em média, o número de parceiros sexuais nos 6 meses anteriores ao diagnóstico foi significativamente superior no sexo masculino (3,32) do que no sexo feminino (1,50), $p < 0.05$. Quando foram analisadas as variáveis clínicas, constatou-se que em ambos os sexos a maioria dos doentes apresentava sintomatologia, sem diferença estatisticamente significativa entre o sexo masculino e feminino, $p > 0.05$. Assim, no sexo feminino documentava-se cervicite em 61% dos doentes ($n=11$)

enquanto que os restantes 39% ($n=7$) eram assintomáticos. No sexo masculino documentava-se uretrite em 76% dos doentes ($n=48$), proctite em 6% ($n=4$) e 18% ($n=11$) eram assintomáticos. Quando existiam sintomas, o tempo médio de evolução foi significativamente superior no sexo feminino (6.64 semanas) do que no sexo masculino (2,65 semanas), $p < 0.05$. No que respeita a outras ISTs concomitantes (não VIH) na data do diagnóstico da infecção por *Ct*, existiam em 61% dos casos ($n=11$) do sexo feminino e em 46% dos casos ($n=29$) do sexo masculino, $p > 0.05$ (Quadro II). No total, a maioria destes casos correspondiam a infecção pelo Vírus do Papiloma Humano ($n=20$) e *Neisseria gonorrhoeae* ($n=13$). Co-infecções menos frequentemente encontradas incluíram Sífilis recente ($n=3$), Vírus Herpes simplex tipo 2 ($n=3$) e Vírus da Hepatite B ($n=1$).

Dos 81 doentes com diagnóstico confirmado de *Ct*, 7% ($n=6$) tinham co-infecção pelo VIH. A idade no média na população VIH era de 32,33 anos (mínima de 20 e máxima de 47 anos), enquanto que na população não VIH era de 25,53 anos (mínima de 15 e máxima de 53 anos), $p > 0.05$. Em média o número de parceiros sexuais nos 6 meses anteriores ao diagnóstico foi significativamente superior na população VIH (4,00) do que na população não VIH (2,83), $p < 0.05$. Em ambos os grupos a maioria dos doentes apresentava sintomatologia, presente em 90% ($n=4$) da população VIH e em 69% ($n=59$) da população não VIH, $p > 0.05$. No que respeita a outras ISTs concomitantes (não VIH), existiam em 90% ($n=4$) dos doentes VIH e em 48% ($n=36$) dos doentes não VIH, $p > 0.05$ (Quadro III).

Quadro I

PREVALÊNCIA DE INFECÇÃO GENITAL POR CHLAMYDIA TRACHOMATIS POR GRUPO			
Grupo		N	Prevalência (%)
Sexo	Masculino	61/570	10,7
	Feminino	20/201	10,0
Idade	<25 anos	34/187	18,2
	≥ 25 anos	47/584	8,0
Orientação sexual	Hetero	68/661	10,3
	MSM	13/110	11,8
Nº parceiros sexuais nos últimos 6 m	≤ 1	32/435	7,4
	> 1	49/336	14,6
Co-infecção VIH	VIH -	73/702	10,4
	VIH +	8/69	11,6

Quadro II

VARIÁVEIS DEMOGRÁFICAS, COMPORTAMENTAIS E CLÍNICAS POR SEXOS NOS DOENTES COM INFECÇÃO GENITAL POR *CHLAMYDIA TRACHOMATIS*

Variáveis	Sexo Masculino	Sexo Feminino	p
Idade média - anos	28,90 (\pm 1,17)	24,33 (\pm 2,13)	0,018 ^a
Nº médio de parceiros sexuais nos últimos 6 m	3,32 (\pm 0,79)	1,50 (\pm 0,19)	0,009 ^a
Presença de sintomatologia	82% (52/61)	61% (11/20)	0,104 ^b
Tempo evolução sintomas - meses	2,65 (\pm 0,37)	6,64 (\pm 2,64)	0,032 ^a
Presença de ISTs concomitantes (não VIH)	46% (29/61)	61% (11/20)	0,295 ^b

a - T. W. M. Whitney; b - T. χ^2

Quadro III

VARIÁVEIS DEMOGRÁFICAS, COMPORTAMENTAIS E CLÍNICAS EM DOENTES VIH (+) VS DOENTES VIH (-) NOS DOENTES COM INFECÇÃO GENITAL POR *CHLAMYDIA TRACHOMATIS*

Variáveis	Doentes VIH (+)	Doentes VIH (-)	p
Idade média - anos	32,33 (\pm 4,23)	27,53 (\pm 1,07)	0,221 ^a
Nº médio de parceiros sexuais nos últimos 6 m	4,00 (\pm 1,41)	2,83 (\pm 5,81)	0,002 ^a
Presença de sintomatologia	69% (59/75)	90% (4/6)	0,610 ^b
Presença de ISTs concomitantes (não VIH)	48% (36/75)	90% (4/6)	0,432 ^b

a - T. W. M. Whitney; b - T. χ^2

DISCUSSÃO

No presente estudo, encontrou-se uma prevalência global de infecção por Ct de 10,5% (81/771). As limitações inerentes de uma amostra proveniente de doentes que recorreram a uma consulta de DSTs, não permitem a generalização dos dados obtidos para a população em geral. No entanto, existem na literatura publicados inúmeros estudos de prevalência de infecção por Ct, e alguns deles foram levados a cabo em populações com características sobreponíveis a esta. *Cornelis A.*⁹ e colaboradores encontraram uma prevalência base de infecção por Ct de 13,8% (491/3568) num período de 30 meses numa consulta de DSTs em Denver, nos Estados Unidos da América. Já em território nacional, um estudo epidemiológico levado a cabo na consulta de DSTs do centro de Saúde da Lapa10, encontra uma prevalência de 7,9% (173/2180) entre 2005 e 2006. Do mesmo modo, as prevalências encontradas no nosso estudo não oscilam muito quando comparadas entre sexos, orientação sexual e co-infecção com o VIH (Quadro I). Além disso, estes valores encontrados estão dentro do esperado quando comparados com estudos que analisam as mesmas variáveis. Assim, *Benn PD*¹¹ e

colaboradores reportam uma prevalência de infecção por Ct de 11% em 599 MSMs (no nosso estudo é de 11,8% - 13/110). Já em populações com VIH conhecido, *Iwuji CC*¹² e colaboradores reportam 9% de infecção por Ct em 218 doentes VIH, enquanto *Srifeungfung S*¹³ e colaboradores reportam 9,7% de infecção por Ct em 824 doentes VIH (no nosso estudo é de 11,6% - 8/69).

A prevalência de infecção por Ct encontrada foi superior nos adultos jovens (18,2% - 34/187). Assim, *Borges da Costa J*¹⁴ e colaboradores encontraram em 2007, numa clínica de ISTs em Lisboa, uma associação significativa entre infecção e mulheres jovens. Também *Richey C*¹⁵ e colaboradores encontraram uma prevalência mais elevada (19,7%) nos indivíduos com idade inferior a 25 anos, dados estes que se repetem em diferentes publicações. A prevalência de infecção por Ct foi também mais elevada nos indivíduos com número recente superior de diferentes parceiros sexuais (14,6% - 49/336), números estes que estão igualmente de acordo com o que tem sido publicado nos últimos anos¹⁶.

Dos 81 doentes com diagnóstico confirmado de Ct no presente estudo, constatou-se que no sexo masculino a idade média e o número de parceiros sexuais nos últimos 6 meses, eram significativamente superiores quando

comparados com o sexo feminino. No entanto, esta diferença reflecte provavelmente aquela que é encontrada quando se avaliam as diferenças demográficas e comportamentais entre sexos dos utentes de uma consulta de DSTs^{17,18}. Do mesmo modo, quando foram analisadas as variáveis clínicas, constatou-se que em ambos os sexos a maioria dos doentes apresentava sintomatologia, reflectindo provavelmente as características específicas desta população de utentes da consulta de DSTs, já que a infecção por Ct na população em geral é caracterizada por ser na maioria das vezes assintomática.

Por fim, constatou-se que nos 81 doentes com diagnóstico confirmado de Ct, o número de parceiros sexuais nos últimos 6 meses era significativamente superior na com população com co-infecção VIH. Assim, têm-se multiplicado relatos que constataam um aumento recente dos comportamentos de risco na população VIH, quer por um fenómeno descrito na literatura anglo-saxónica como “*prevention fatigue*”, que pode estar associado a um optimismo excessivo em relação à terapêutica anti-retroviral e a uma menor preocupação na transmissão do vírus¹⁹⁻²¹.

CONCLUSÃO

A prevalência global de infecção por Ct encontrada na presente revisão está de acordo com aquilo que tem sido descrito em outros estudos levados a cabo em populações comparáveis. Ao mesmo tempo, também aqui se encontra uma elevada prevalência de infecção nos adultos jovens, o que parece justificar os programas instituídos de diagnóstico precoce.

Por outro lado, podemos afirmar que nos doentes com diagnóstico de infecção por Ct do presente estudo, parecem existir algumas diferenças significativas do ponto de vista demográfico, comportamental e clínico entre o sexo masculino e feminino, que reflectem provavelmente as diferenças que existem na população que recorre a uma consulta de DSTs.

Por fim, o diagnóstico de infecção por Ct torna-se importante também na população VIH, onde o aumento recente dos comportamentos de risco parece uma realidade.

REFERÊNCIAS

1. Gerbase A, Rowley J, Heymann D et al.: Global prevalence and incidence estimates of selected curable STDs *Sex Transm Infect* 74: S12-4 (1998).
2. Simms I: Epidemiology of chlamydia trachomatis. In *International Handbook of Chlamydia*. Moss T (ed.), UK, Alden Press, 2008, pp 2-7.
3. Fleming DT, Wasserheit J: A comprehensive review of the influence of traditional STD on HIV transmission and implications for HIV prevention. *Sex Transm Infect* 75: 3-17 (1999).
4. Puolakkainen M, Hiltunen-Back E, Reunala T et al.: Comparison of performances of two commercially available tests, a PCR assay and a ligase chain reaction test, in detection of urogenital Chlamydia trachomatis infection. *J Clin Microbiol* 36: 1489-93 (1998).
5. Costa JB: Rastreamento de infecções sexualmente transmissíveis em indivíduos assintomáticos. *Trab Soc Port Dermatol Venereol* 68: 117-21 (2010).
6. Kamwendo F, Forslin L, Bodin L, Danielsson D: Programmes to reduce pelvic inflammatory disease - the Swedish experience. *Lancet* 351 (Suppl III): 25-8 (1998).
7. Boag F, Kelly F: Screening for Chlamydia trachomatis. *Br Med J* 316: 1474 (1998).
8. Radcliffe K: European STD Guidelines. *Int J STD & AIDS* 12(suppl 3): S2-102 (2001).
9. Cornelis A et al.: Incidence and Repeat Infection Rates of Chlamydia trachomatis Among Male and Female Patients in an STD Clinic. *Sex Transm Dis* 29(2): 65-72 (2002).
10. Santo I, Azevedo J, Cardoso J: A consulta de doenças sexualmente transmissíveis do centro de saúde da Lapa. Caracterização da população utente e padrão epidemiológico das IST *Trab Soc Port Dermatol Venereol* 65(3): 365-74 (2007).
11. Benn PD, Rooney G et al.: Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae infection and the sexual behaviour of men who have sex with men *Sex Transm Infect* 83: 106-12 (2007).
12. Iwuji CC, Reeves I, Nambiar K, Richardson D: Diagnostic utility of urethral smears in predicting urethral chlamydia in HIV-infected men. *Int J STD AIDS* 19(11): 741-3 (2008).
13. Srifeungfung S, Roongpisuthipong A et al.: Prevalence of Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae in HIV-seropositive patients and gonococcal antimicrobial susceptibility: an update in Thailand. *Jpn J Infect Dis* 62(6): 467-70 (2009).
14. Borges da Costa J, Azevedo J, Santo I: Sexually transmitted infections and related sociodemographic factors in Lisbon's major Venereology Clinic: a descriptive study of the first 4 months of 2007. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 24(7): 811-4 (2010).



GEIDST

15. Richey C, Macaluso M, Hook et al.: Determinants of reinfection with *Chlamydia trachomatis*. *Sex Transm Dis* 26: 4–11 (1999).
16. Sternberg M, Markowitz L et al.: Screening of males for *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* infections at STD clinics in three US cities - Indianapolis, New Orleans, Seattle. *Int J STD AIDS* 15: 822 -8 (2004).
17. Hser YI: Cocaine use and high-risk sexual behavior among STD clinic patients. *Sex Transm Dis* 26: 82-6 (1999).
18. Benotsch E et al.: HIV Risk Behavior in Male and Female Russian Sexually Transmitted Disease Clinic Patients. *Int J Behav Med* 13: 26-33 (2006).
19. Dukers NHTM, Goudsmit J, de Wit JBF et al.: Sexual risk behaviour relates to the virological and immunological improvements during highly active antiretroviral therapy in HIV-1 infection. *AIDS* 15: 369-78 (2001).
20. Van de Ven P, Prestage G, Crawford J et al.: Sexual risk behaviour increases and is associated with HIV optimism among HIV-negative and HIV-positive gay men in Sydney over the four-year period *AIDS* 14: 2952-3 (2000).
21. Dodds JP, Nardone A, Mercey DE et al.: Increase in high risk sexual behaviour among homosexual men, London 1996-8: cross sectional, questionnaire study. *BMJ* 320: 1510-11 (2000).

RECONSTRUÇÃO CIRÚRGICA DO LÁBIO SUPERIOR APÓS EXÉRESE TUMORAL

João Goulão, Constança Furtado
Serviço de Dermatologia, Hospital Garcia de Orta, EPE, Almada

RESUMO – A reconstrução da porção cutânea do lábio superior, após exérese cirúrgica de um tumor maligno, pode ser efectuada por várias técnicas. No entanto, para se atingir uma reconstrução ideal, deverá balancear-se o intuito cirúrgico curativo com a preservação funcional e cosmética do órgão.

Os autores descrevem, com um caso clínico ilustrativo, um retalho de avanço V-Y bilateral, muito útil no encerramento de defeitos cutâneos de médias/grandes dimensões do lábio superior.

PALAVRAS-CHAVE – Subunidades estéticas da face; Sulcos naturais da face; Retalho de avanço V-Y.

UPPER CUTANEOUS LIP RECONSTRUCTION AFTER TUMOUR EXCISION

ABSTRACT – Upper cutaneous lip reconstruction after the excision of a malignancy can be accomplished in several ways. The principles of an ideal upper lip reconstruction must accomplish an adequate balance between surgery with curative intention, functional competence preservation and acceptable cosmetic result.

Herein the authors describe, with an illustrative case, a bilateral (or opposing) V-Y advancement flap, which is very useful in reconstructions of medium-large defects of upper cutaneous lip.

KEY-WORDS – Aesthetic subunits of the face; Natural grooves of the face; V-Y advancement flap.

Correspondência:

Dr. João Goulão
Serviço de Dermatologia
Hospital Garcia de Orta
Av. Torrado da Silva
2801-951, Almada
Tel: 212940294
Fax: 212957004

Dermatologia Cirúrgica

INTRODUÇÃO

O conceito de reconstrução cirúrgica respeitando as subunidades cosméticas, divide o lábio superior em duas subunidades laterais e uma central constituída pelo filtro^{1,2}. A subunidade lateral é delimitada internamente pela crista do filtro, superiormente pela columela, vestibulo e pé da asa nasal, externamente pela prega nasolabial e inferiormente pelo bordo vermelho do lábio superior². Ao respeitar este princípio das subunidades estéticas conseguem-se obter resultados cosméticos muito mais aceitáveis.

CASO CLÍNICO

Um homem de 77 anos de idade foi-nos orientado com o diagnóstico de basalioma morfeiforme do lábio superior, comprovado histologicamente. Foi efectuada exérese e o defeito cirúrgico resultante media cerca de 2,0x3,0cm de diâmetro e envolvia $\geq 50\%$ do lábio superior direito, incluindo uma porção da columela, vestibulo nasal, filtro e bordo vermelho do lábio (Fig. 1).

Como encerrar este defeito?



Fig. 1

TÉCNICA CIRÚRGICA

Sob anestesia local com lidocaína a 1% com adrenalina, o tumor foi excisado circularmente com uma margem de 5mm. Desenhou-se um retalho bilateral de avanço V-Y a partir dos bordos do defeito e com um tamanho 1,5 a 2 vezes superior ao diâmetro dele. As

incisões dos retalhos foram feitas ao longo das pregas nasolabiais, abaixo da columela e vestibulos nasais e ao longo do bordo vermelho do lábio. Após dissecação romba dos tecidos subcutâneos, os retalhos foram gentilmente avançados, até ao defeito. Os cantos dos retalhos foram excisados circularmente para se adaptarem ao defeito cirúrgico circular. Os retalhos foram encerradas por planos com vycril 4.0 para os tecidos subcutâneos e nylon 5.0 para a pele. Como precaução, para evitar a formação de hematomas, deixaram-se dois drenos por baixo dos retalhos – abocats nº 16 (Fig. 2).



Fig. 2

O doente foi reavaliado ao fim de dois dias para remover os dois drenos e novamente ao fim de uma semana para remoção da sutura. O exame histopatológico confirmou basalioma morfeiforme, tendo a exérese sido completa.

Ao 3º mês de "follow-up" o doente foi novamente reavaliado e o resultado cosmético perfeitamente aceitável, com preservação do lábio, e as cicatrizes sobre os sulcos e fronteiras das subunidades cosméticas. Nota-se apenas um discreto eclabio do lábio superior, mas desprezado pelo doente (Fig. 3).

DISCUSSÃO

São variadas as abordagens de reconstrução desta área cutânea do lábio superior. A cicatrização por 2ª intenção não seria uma boa opção, pois no processo de contracção da ferida, poderia ocorrer distorção da margem livre do lábio. O encerramento primário,

Dermatologia Cirúrgica



Fig. 3

limita-se a defeitos inferiores a 1cm de diâmetro para evitar distorção do lábio³. Fazer um enxerto de toda a subunidade cosmética seria outra opção, mas as diferenças de coloração, textura e, neste caso concreto de um homem, a ausência de pêlos provocaria um resultado cosmético inaceitável. Quanto aos retalhos locais, o nasogeniano de transposição foi excluído, porque violava o sulco nasogeniano e provocaria assimetria facial¹, para além do efeito alçapão do retalho. Se o defeito fosse inferior a 2cm, poder-se-ia equacionar um retalho malar bilateral de Bernard-Burrow ou Dieffenback². Neste caso, os autores consideraram efectuar um retalho de avanço triangular de Burow's⁴ ou um de avanço V-Y bilateral. Optaram por este último, pois sendo bilateral, o resultado cosmético final seria mais simétrico, substitui-se pele por pele local com as mesmas características e, em particular no homem, que tem

os pêlos do bigode. Este retalho, para além de conter pêlos, estes têm a mesma orientação para baixo, que os restantes pêlos do lábio superior⁵.

CONCLUSÕES

- O segredo de uma reconstrução cirúrgica, baseia-se na percepção do que é normal e na determinação do que falta, quer do ponto de vista anatómico e estético⁶.
- As incisões cirúrgicas devem ser colocadas sobre as pregas faciais normais e fronteiras cosméticas para diminuir a sua visibilidade⁶.
- A pele da face deve ser substituída por pele facial⁶.
- Se for necessário um maior avanço dos retalhos, estes podem ser dissecados até aos músculos faciais subjacentes.
- As porções proximais dos retalhos podem ser desengordurados, se necessário, para se adaptarem ao defeito cirúrgico de forma a criar um melhor contorno final.
- O retalho de avanço V-Y bilateral é uma opção muito válida, quer funcional, quer estética na reconstrução do lábio superior.

BIBLIOGRAFIA

1. Martin TJ, Zhang Y, Rhee JS: Options for Upper Lip Reconstruction: A Survey-Based Analysis. *Dermatol Surg* 34: 1652-8 (2008).
2. Yih W-Y, Howerton DW: A Regional Approach to Reconstruction of the Upper Lip. *J Oral Maxillofac Surg* 55: 383-9 (1997).
3. Ray TL, Weinberger CH, Lee PK: Closure of Large Surgical Defects on the Cutaneous Upper Lip Using an Island Pedicle Flap. *Dermatol Surg* 36: 931-4 (2010).
4. Oberemok S, Eliezri Y, Desciak E. Burow's Wedge Flap Revisited. *Dermatol Surg* 31: 210-6 (2005).
5. Baker SR: Advancement flaps. In Baker SR (eds), *Local Flaps in Facial Reconstructive Surgery*, Philadelphia, Mosby, 2007, pp 157-188.
6. Menick FJ: Facial Reconstruction with Local and Distant Tissue: The Interface of Aesthetic and Reconstructive Surgery. *Plast Reconstr Surg* 102: 1424-33 (1998).

RECONSTRUÇÃO CIRÚRGICA DO LÁBIO INFERIOR – APRESENTAÇÃO DE 2 CASOS

Victoria Guiote, Ricardo Vieira
Serviço de Dermatologia, Hospital Santo André, Leiria

RESUMO – A correcção cirúrgica de grandes defeitos do lábio inferior representa um grande desafio terapêutico para o cirurgião dermatológico, sendo importante conciliar a excisão radical do tumor com a preservação funcional e cosmética da área operada. Apresentam-se dois casos clínicos: o caso 1 corresponde a uma doente de 65 anos com carcinoma espinhocelular que atingia mais de um terço do lábio inferior. Procedeu-se à excisão radical do tumor e encerramento do defeito com recurso a retalho de Karapandzic (retalho miocutâneo pediculado de deslizamento-rotação); o caso 2 diz respeito a uma doente de 78 anos com carcinoma espinhocelular do lábio inferior de grandes dimensões, com atingimento da comissura, excisado com margem de segurança, tendo o defeito cirúrgico sido encerrado através de retalho de Abbé-Estlander (retalho de trasposição miocutâneo-mucoso). O resultado funcional e cosmético foi bom em ambos os casos. Apresentamos estes dois casos pela difícil abordagem cirúrgica, assim como pelo bom resultado obtido, com preservação da funcionalidade do lábio.

PALAVRAS-CHAVE – Carcinoma espinhocelular; Retalho de Karapandzic; Retalho de Abbé-Estlander.

SURGICAL LOWER LIP RECONSTRUCTION – 2 CASE REPORTS

ABSTRACT – The correction of large surgical defects of the lower lip is challenging to the dermatological surgeon. It is important to associate a radical excision of the tumour with a good functional and cosmetic outcome. The authors report two cases. The case 1 is concerning to a 65-year-old patient with squamous cell carcinoma affecting over than one third of the lower lip. After tumour excision, the defect was closed with a Karapandzic flap (advanced-rotation pedicle myocutaneous flap). The case 2 respects to a 78-year-old-patient with a large squamous cell carcinoma of the lower lip involving the oral comissure. The defect resultant from radical excision of the tumour was reconstructed by an Abbé-Estlander flap (myocutaneous and mucous transposition flap). The cosmetic and functional outcome was good in both cases. The authors report these two cases because of its difficult surgical management, emphasizing the good results achieved with preservation of the functionality of lower lip.

KEY-WORDS – Squamous cell carcinoma; Karapandzic flap; Abbé-Estlander flap.

Correspondência:

Dr. ^a Victoria Guiote

Serviço de Dermatologia

Hospital Santo André

Rua das Olhalvas

Olhalvas-Pousos

2410-197 Leiria

Tel.: 244817000

E-mail: viviguiote@yahoo.es

Dermatologia Cirúrgica

INTRODUÇÃO

O lábio inferior, em virtude principalmente da exposição actínica crónica, representa uma área de localização frequente de tumores malignos, em particular do carcinoma espinhocelular. Após a correcção cirúrgica destes tumores, é importante realizar um procedimento reconstrutivo que restaure a integridade funcional e cosmética do lábio. Em tumores que ocupem menos de um terço do lábio, a reconstrução do defeito passa quase sempre pela realização duma sutura directa ou plastia em V-W. Porém, perante tumores que atingem mais de um terço do lábio, há que fazer recurso de retalhos locais ou à distância, representando o retalho de Karapandzic¹ e o retalho de Abbé-Eastlander (e suas modificações) duas opções válidas².

CASO CLÍNICO

Caso 1: Doente de 65 anos com lesão tumoral com 6 meses de evolução no lábio inferior (Fig. 1). Tratava-se de um tumor infiltrado, com ulceração, ocupando mais de um terço do lábio inferior, sendo sugestivo do ponto de vista clínico e histopatológico de carcinoma espinhocelular. Procedeu-se à excisão radical do tumor e encerramento do defeito com recurso a retalho de Karapandzic (Figs. 2 e 3) (retalho mio-cutâneo pediculado de deslizamento - rotação), um retalho que mobiliza mucosa, músculo e pele do lábio não envolvido pelo tumor, sendo baseado num pedículo neurovascular que

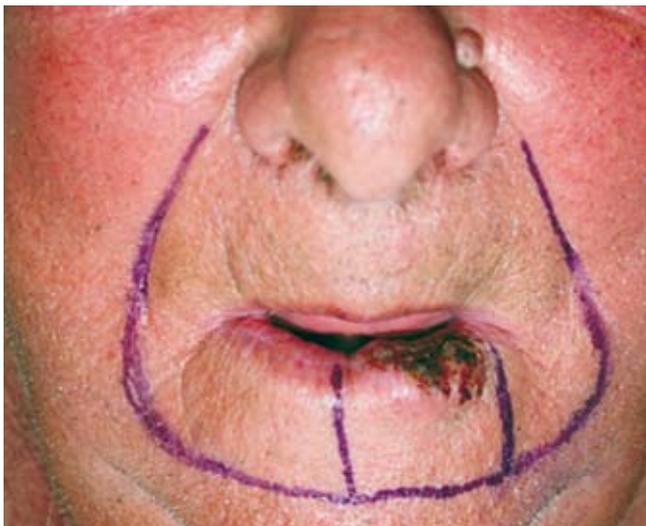


Fig. 1



Fig. 2



Fig. 3

preserva a vascularização e enervação da porção de lábio mobilizada (Fig. 4). O resultado cosmético e funcional foi bom (Figs. 5 e 6).

Caso 2: Mulher de 78 anos que apresentava lesão tumoral com 12 meses de evolução no lábio inferior (Fig. 7). Tratava-se de nódulo friável, infiltrado e parcialmente ulcerado, com aspectos clínicos e histológicos sugestivos de carcinoma espinhocelular. A lesão foi excisada com margem de segurança, com posterior encerramento através de retalho de Abbé-Eastlander (Figs. 8 e 9) (retalho de transposição mio-cutâneo-mucoso), consistindo num retalho composto (mio-cutâneo-mucoso) formado por um segmento cuneiforme de espessura

Dermatologia Cirúrgica



Fig. 4



Fig. 7



Fig. 5



Fig. 8



Fig. 6



Fig. 9

Dermatologia Cirúrgica

total do lábio superior transposto para o defeito do lábio inferior, com manutenção de um estreito pedículo. O resultado cosmético e funcional também pôde ser considerado bom (Figs. 10 e 11).



Fig. 10



Fig. 11

DISCUSSÃO

Sem prejuízo da radicalidade da excisão do tumor, a preservação funcional e cosmética do lábio é extremamente importante para a qualidade de vida do doente com carcinoma espinhocelular do lábio. Há diversos métodos cirúrgicos descritos, de acordo com o tipo e dimensão do defeito labial. Para reconstruções estáticas, refiram-se os retalhos de rotação baseados no lábio re-

sidual (Gillies-Millard, Karapandzic³, McGregor⁴, etc.), retalhos de deslizamento da pele envolvente (retalho de deslizamento geniano, Bernard-Burow-Webster⁵⁻⁷, etc.) e retalhos de trasposição naso-labial (Burns, Fujimori⁸, etc.). Para reconstruções dinâmicas existem o retalho de Abbé² e suas modificações (Burget⁹, Stein, Kazanjian e Roopenian, entre outros), o retalho de Estlander e suas modificações, assim como retalho miocutâneo do depressor *anguli oris* (Tobin-O'Daniel¹⁰, Yotsuyanagi).

Em 1974, Karapandzic³ descreve um retalho miocutâneo pediculado de deslizamento - rotação, destinado, nesta descrição pioneira, para defeitos extensos do lábio inferior, embora na prática também possa ser utilizado, na forma inversa, em reconstruções do lábio superior.

Nos casos de defeitos grandes do lábio que atingem a comissura oral, a reconstrução é mais difícil, sendo o retalho de Abbé-Estlander² (retalho de trasposição miocutâneo-mucoso) uma opção válida.

Em ambos os casos, o resultado funcional do procedimento reconstutivo deve ser avaliado segundo o tamanho do estoma oral, a preservação da competência oral e a expressividade facial do doente. Um doente operado que mantenha uma boa funcionalidade do lábio não deve apresentar sialorreia, deve conseguir usar devidamente a prótese dentária (se for esse o caso) e mastigar num espaço de tempo semelhante ao pré-operatório. A simetria da comissura oral e a projecção do lábio são, por sua vez, os aspectos cosméticos mais relevantes^{1,11}.

Nos dois casos apresentados, salienta-se o bom resultado funcional e cosmético obtido, apesar da difícil abordagem cirúrgica.

BIBLIOGRAFIA

1. Ethunandan M, Macpherson DW, Santhanam V: Karapandzic flap for reconstruction of lip defects. *J Oral Maxillofac Surg* 65: 2512-7 (2007).
2. Yamauchi M, Yotsuyanagi T, Ezoe K, Yokoi K, Urushidate S: Estlander flap combined with and extended upper lip flap technique for large defects of lower lip with oral commissure. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 62(8): 997-1003 (2009).
3. Karapandzic M: Reconstruction of lip defects by local arterial flaps. *Br J Plast Surg* 27: 93-7 (1997).
4. McGregor IA: Reconstruction of the lower lip. *Br J Plast Surg* 36: 40-7 (1983).
5. Macintosh RB: Sliding block resection and reconstruction in cases of carcinoma the lower lip. *J Oral Surg* 38: 417-24 (1980).

Dermatologia Cirúrgica

6. Webster RC, Coffey RJ, Kelleher RE: Total and partial reconstruction of the lower lip with innervated muscle-bearing flaps. *Plast Reconstr Surg* 25: 360-71 (1960).
7. Fries R: Advantage of a basic concept in lip reconstruction after tumour resection. *J Maxillofac Surg* 1: 13-8 (1973).
8. Fujimori R: "Gate flap" for the total reconstruction of the lower lip. *Br J Plast Surg* 33: 340-5 (1980).
9. Burget GC, Menick FJ: Aesthetic restoration of one-half the upper lip. *Plast Reconstr Surg* 78: 583-93 (1986).
10. Tobin GR, O'Daniel TG: Lip reconstruction with motor and sensory innervated composite flaps. *Clin Plast Surg* 17: 623-32 (1990).
11. Zide M, Fuselier C: The partial-thickness cross-lip flap for correction of postoncologic surgical defects. *J Oral Maxillofac Surg* 59: 1147-53 (2001).

ERITRODERMIA: PRIMEIRA MANIFESTAÇÃO DE DÉFICE IMUNITÁRIO CONGÉNITO

Filipa Diamantino¹, João Farela Neves², Maria João Lopes¹

¹Serviço de Dermatologia, Hospital de Santo António dos Capuchos, Centro Hospitalar de Lisboa Central; ²Unidade de Infeciologia, Departamento de Pediatria, Hospital de Dona Estefânia, Centro Hospitalar de Lisboa Central

RESUMO – A Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro associada a transfusão (DEH-AT) é uma complicação rara da transfusão de hemoderivados não irradiados que afecta habitualmente indivíduos pertencentes a grupo de risco, nomeadamente crianças com imunodeficiência congénita. Caracteriza-se por um envolvimento cutâneo, gastrointestinal e hematológico, sendo habitualmente fatal.

Descreve-se um caso DEH-AT atenuada que constituiu o indício para o diagnóstico de uma imunodeficiência combinada. A doença manifestou-se com rash característico mas não apresentou envolvimento digestivo ou hematológico, provavelmente pela corticoterapia concomitante. Tal facto permitiu a sobrevivência da criança e o diagnóstico de uma imunodeficiência combinada. O diagnóstico definitivo de DEH-AT pode ser difícil uma vez que as manifestações clínicas e histológicas mimetizam, com frequência, outras situações, tais como toxidermia ou doença viral.

PALAVRAS-CHAVE – Doença do enxerto contra hospedeiro; Pós-transfusional; Imunodeficiência; Eritrodermia.

ERYTHRODERMIA: THE FIRST MANIFESTATION OF COMBINED IMMUNODEFICIENCY

ABSTRACT – Transfusion-associated graft-versus-host disease (TA-GVHD) is a rare complication of transfusion of nonirradiated blood components. It usually affects children in high-risk groups, including those who have primary immunodeficiencies (PIDs). It usually presents with skin, hepatic, digestive, and hematologic involvement and is normally fatal. We report a case of a nonlethal, attenuated, TA-GVHD which was the clue to the diagnosis of combined immunodeficiency. The disease was marked by the presence of a severe rash but lacked all the other usual manifestations and wasn't fatal due to the fact that this child was under high-dose corticotherapy. This led to the survival of this child and allowed the diagnosis of a combined immunodeficiency.

The definitive diagnosis of GVHD can be problematic because the clinical and histological features can mimic other conditions such as drug eruptions, viral rash or eczema.

KEY-WORDS – Graft versus host disease; Posttransfusion; Immunodeficiency; Erythrodermia.

Correspondência:

Dr.ª Filipa Diamantino

Serviço de Dermatologia

Hospital de Santo António dos Capuchos

Alameda Santo António dos Capuchos

1150 - 314 Lisboa

Tel.: 213136300

Fax: 213136380

E-mail: filipadiamantino@hotmail.com

Caso Clínico

INTRODUÇÃO

Os dermatologistas desempenham um importante papel na avaliação e abordagem dos doentes com doença do enxerto contra hospedeiro (DEH). De todos os órgãos que podem ser afectados, a pele é o mais precoce e frequentemente atingido. A DEH ocorre principalmente após transplante de células pluripotenciais alogénicas, podendo no entanto, dever-se ao enxerto de linfócitos exógenos (maternos ou pós-transfusionais)¹. A DEH associada a transfusão (DEH-AT) é uma complicação rara e frequentemente fatal. Ocorre especialmente em grupos de risco, incapazes de eliminar o enxerto residual de linfócitos de hemoderivados não irradiados (Quadro I)². Apesar de ser uma síndrome bem definida o diagnóstico de DEH-AT é frequentemente tardio devido à inespecificidade das manifestações clínicas e ausência de suspeição clínica.

Quadro I

FACTORES DE RISCO PARA DEH-AT	
Risco significativamente aumentado	Ausência de risco
<ul style="list-style-type: none"> • Receptores de transplante de células pluripotenciais/medula autólogo • Receptores de transplante de células pluripotenciais/medula alogénico • Doença de Hodgkin • Neoplasias de células B (Linfoma Não Hodgkin, Mieloma Múltiplo, Macroglobulinemia de Waldenstrom, LLA) • Terapêutica com cladribina, fludarabina • Transfusões de granulócitos em crianças • Transfusões intrauterinas • Doações de sangue de familiares • Imunodeficiências congénitas 	<ul style="list-style-type: none"> • Recém-nascidos saudáveis • Doentes com SIDA • Leucemia aguda não submetida a transplante • Anemia aplásica

CASO CLÍNICO

Doente do sexo masculino, hospitalizado aos sete meses de idade na Unidade de Cuidados Intensivos (UCIP) do Hospital de Dona Estefânia por insuficiência respiratória global secundária a bronquiolite por Adenovírus complicada por pneumonia a *Streptococcus pneumoniae*.

Ao segundo e sétimo dias de internamento, sob corticoterapia sistémica com hidrocortisona 4mg/Kg/dose,

foi submetido a transfusões de concentrado eritrocitário (CE) não irradiado, por anemia grave. Sete dias após a última transfusão inicia erupção maculopapular eritematosa morbiliforme, inicialmente localizada ao tronco e raiz dos membros, com posterior generalização e atingimento palmo-plantar, acompanhada de esfoliação cutânea (Figs. 1 a 3). O restante exame objectivo era normal e laboratorialmente apenas se destacava linfopenia ($1,49 \times 10^9/L$). Foi colocada hipótese diagnóstica de toxidermia, descontinuados os fármacos potencialmente responsáveis e iniciada metilprednisolona 3mg/Kg/dia. Realizou-se biópsia cutânea cujo exame histopatológico mostrou presença de infiltrado linfocitário perivascular superficial, paraqueratose focal discreta, degenerescência hidrópica da basal e queratinócitos necróticos na epiderme (Fig. 4).

Após três semanas, mantém alterações cutâneas, com fraca resposta às medidas terapêuticas instituídas. O quadro infeccioso foi complicado de sépsis e diarreia crónica a rotavírus.

Seis semanas após o início do quadro, dada a exuberância e características do exantema, associado ao desenvolvimento de várias infecções graves causadas tanto por vírus como bactérias, desde a admissão, que levantavam a suspeição de défice imunitário, foi ponderada a hipótese de doença do enxerto contra hospedeiro associada a transfusão (DEH-AT). Foi levado a cabo exaustivo estudo imunológico (Quadro II), que comprovou a presença de uma imunodeficiência combinada. A pesquisa de quimerismo demonstrou a presença de linfócitos exógenos em circulação, que se confirmou, posteriormente, pertencerem ao dador dos CE transfundidos. Este facto, associado às manifestações clínicas (rash cutâneo característico, mas sem envolvimento digestivo, hepática e hematológico) e achados histopatológicos compatíveis, na presença de um hospedeiro imunodeficiente, permitiu estabelecer o diagnóstico de DEH-AT atenuada. Foi iniciada terapêutica com ciclosporina (35mg, PO, 12/12 horas), mantendo-se corticoterapia sistémica, com melhoria lenta e gradual do quadro cutâneo (Fig. 5). Esta terapêutica permitiu uma diminuição lenta e progressiva da corticoterapia, com excelentes resultados e resolução completa das manifestações cutâneas (Fig. 6).

DISCUSSÃO

A DEH pode ocorrer quando linfócitos antigénicamente distintos são enxertados num hospedeiro incapaz de originar uma resposta competente contra esse

Caso Clínico



Fig. 1, 2 e 3 - Erupção maculopapular eritematosa morbiliforme generalizada com atingimento palmo-plantar, acompanhada de esfoliação cutânea.

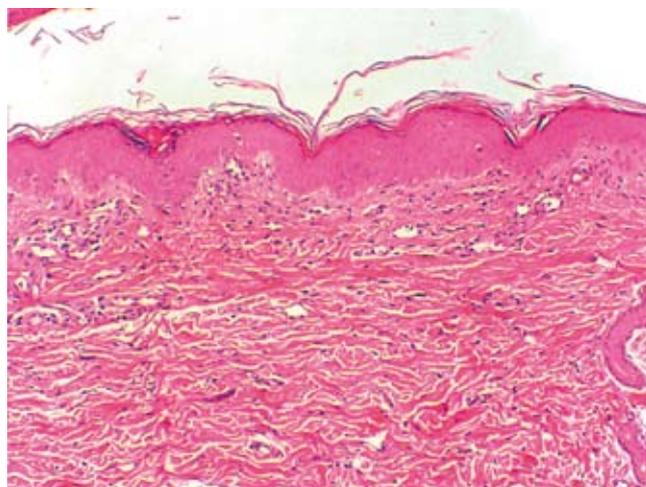


Fig. 4 - Alterações histopatológicas: infiltrado linfocitário perivascular superficial, paraqueratose focal discreta, degenerescência hidrópica da basal e queratinócitos necróticos na epiderme.



Fig. 5 - Melhoria do quadro cutâneo após início de ciclosporina.

enxerto³. A doença foi primeiramente reconhecida em adultos, associada a transplante alogênico de medula óssea, e só mais tarde foi descrita após transfusão de produtos sanguíneos. Apesar dos primeiros casos descritos de DEH-AT se restringirem a doentes imunodeprimidos, receptores imunocompetentes também podem desenvolver DEH-AT se receberem transfusão de doadores HLA semelhantes⁴.

Para que se inicie uma DEH o enxerto tem que conter células imunologicamente competentes que têm a capacidade de proliferar sem rejeição por parte do

Caso Clínico

Quadro II

ESTUDO IMUNOLÓGICO		
Teste laboratorial	Resultado	Valor de referência
Imunoglobulinas séricas		
• IgG (mg/mL)	4,64	3.3-6.2
• IgM (mg/mL)	0.38	0.2-0.8
• IgA (mg/mL)	< 0.2	0.5-1.3
• IgE (mg/mL)	17	<30
Títulos de vacinas		
• Tétano (UI/mL)	0.95	>0.15
• Difteria (UI/mL)	0.12	>0.15
• Isohemaglutinina A e B	<8	>16
Populações linfocitárias		
• CD3+ céls/μL	660	215-3066-3413
• CD4+ céls/μL	418	1360-3066
• CD4CD45RA (%)	60	75-90
• CD8+ céls/μL	231	560-1803
• CD19+ céls/μL	385	811-1792
• CD16+56+ céls/μL	55	164-801
Proliferação de linfócitos		
• Fitohemaglutinina	3164 + 511	
• Concanavalina A	2755 + 527	
• Reportório Vβ RCT	normal	



Fig. 6 - Completa resolução das manifestações cutâneas.

dador imunocomprometido. Na fisiopatologia da DEH, os linfócitos T do dador desempenham um papel central, ao reconhecerem os antígenos de histocompatibilidade *major* e *minor* do receptor e iniciando uma série de reacções de citotoxicidade contra células de vários órgãos do dador (pele, sistema gastrointestinal, fígado

e medula óssea)^{5,6}. O número de linfócitos no sangue transfundido parece ser importante para o desenvolvimento de DEH-AT, sendo 1×10^7 linfócitos/kilograma de peso, o valor mínimo. As unidades de concentrado eritrocitário, leucocitário, plaquetas ou sangue total habitualmente transfundidas, contêm valores superiores⁷. O método mais eficaz para reduzir o risco de DEH-AT é a irradiação dos produtos sanguíneos que inactiva os linfócitos, ficando preservada a função dos eritrócitos, plaquetas e neutrófilos. A dose recomendada de radiação é entre os 25-50 Gy^{3,8}. No entanto, por rotina não é efectuada a irradiação dos produtos sanguíneos transfundidos, uma vez que este procedimento diminui a semi-vida de prateleira dos hemoderivados. Assim, a transfusão de produtos irradiados está indicada apenas em casos em que existe um risco aumentado de desenvolvimento de DEH-AT (Quadro I).

A DEH-AT ocorre habitualmente 4 a 21 dias após a transfusão. A manifestação clínica inicial é febre, seguida após 24 a 48 horas de uma erupção cutânea maculopapular eritematosa não específica no tronco e face. Esta erupção dissemina rapidamente para as extremidades e em casos graves, progride para eritrodermia. Histopatologicamente caracteriza-se por vacuolização das células da camada basal, presença de queratinócitos apoptóticos adjacentes a linfócitos, exocitose de células mononucleares e espongiose focal¹. Outras manifestações incluem diarreia, náuseas, vômitos e elevação das enzimas hepáticas, acompanhada de hepatomegalia, icterícia e hiperbilirrubinemia. Também a medula óssea é afectada, ocorrendo hipoplasia, aplasia, infiltração histiocítica ou eritrolinfogocitose. O atingimento da medula óssea é característico da DEH-AT, uma vez que na DEH por transplante de medula óssea, as células da medula e os linfócitos responsáveis pelas manifestações da DEH têm a mesma origem, de forma que a medula não é reconhecida como imunologicamente diferente^{1,3,9}.

A DEH-AT tem um curso rápido e fulminante, na maioria dos casos um mês após o seu início, independentemente das medidas terapêuticas empregues: corticoesteróides, metotrexato, ciclosporina ou imunoglobulina. A elevada taxa de mortalidade (96 a 100%) resulta da aplasia medular e, secundariamente, de infecções graves com evolução para sépsis e hemorragias^{6,8}.

No caso descrito, a DEH-AT caracterizou-se pela presença de uma erupção cutânea grave, mas sem a presença das outras manifestações clínicas habituais. Os autores especulam que esta forma de apresentação frustrada e não fatal deveu-se ao facto do doente se encontrar sob corticoterapia pela doença respiratória, no momento da transfusão.

É necessário um elevado índice de suspeição para o diagnóstico de DEH, uma vez que a presença de uma erupção cutânea morbiliforme associada a disfunção hepática e gastrointestinal e pancitopenia é mais facilmente interpretado como septicemia, infecção viral ou toxidermia⁹. O estabelecimento do diagnóstico de DEH-AT é primeiramente de exclusão. A associação temporal a uma transfusão deve alertar para esta hipótese diagnóstica^{6,8}.

A hipótese de toxidermia foi afastada uma vez que se continuou a verificar um agravamento clínico apesar de descontinuados os fármacos potencialmente responsáveis e iniciada terapêutica adequada. No nosso doente a afirmação do diagnóstico de DEH-AT baseou-se no facto de se tratar de um hospedeiro imunodeficiente, em que pesquisa de quimerismo demonstrou a presença de linfócitos exógenos em circulação, que se confirmou, posteriormente, pertencerem ao dador dos CE transfundidos, com manifestações cutâneas características e alterações histopatológicas compatíveis.

Infelizmente, na maioria dos casos a rápida deterioração clínica do doente oferece uma limitada oportunidade para se estabelecer o diagnóstico, obrigatoriamente de exclusão, em vida. São raríssimos os casos descritos na literatura de sobrevivência de doentes com DEH-AT¹⁰⁻¹².

REFERÊNCIAS

1. Shiohara T, Kano Y: Lichen planus and lichenoid dermatoses. *In* Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP (eds), *Dermatology*, 1^ª ed, 2003, pp190-4.
2. Schroeder ML: Transfusion-associated graft versus-host disease. *Br J Hematol* 117: 275-87 (2002).
3. Berger RS, Dixon SL: Fulminant transfusion-associated graft-versus-host disease in a premature infant. *J Am Acad Dermatol* 20: 945-50 (1989).
4. Agbaht K, Altintas N, Topeli A, Gokoz O, Ozcebe O: Transfusion-associated graft-versus-host disease in immunocompetent patients: case series and review of the literature. *Transf* 47: 1405-11 (2010).
5. Brubaker DB: Immunopathogenic mechanisms of posttransfusion graft-vs-host disease. *Proc Soc Exp Biol Med* 202: 122-47 (1993).
6. Sanders MR, Graeber JE: Posttransfusion graft-versus-host disease in infancy. *J Pediatr* 177: 159-63 (1990).
7. Tawfik N, Jimbow Kowichi: Acute graft-vs-host disease in an immunodeficient newborn possibly due to cytomegalovirus infection. *Arch Dermatol* 25: 1685-8 (1989).
8. Le Blanc MH: Transfusion-associated graft-versus-host disease. *J Am Acad Dermatol* 22: 1121-2 (1990).
9. Rubeiz N, Taher A, Salem Z, Gharzuddine W, Kibbi AG: Posttransfusion graft-versus-host disease in two immunocompetent patients. *J Am Acad Dermatol* 28: 862-5 (1993).
10. Hutchinsnson K, Kopko PM, Muto KN, et al.: Early diagnosis and successful treatment of a patient with transfusion-associated GVHD with autologous peripheral blood progenitor cell transplantation. *Transfusion* 42: 1567-72 (2002).
11. Yasukawa M, Shinozaki F, Hato T, et al.: Successful treatment of transfusion-associated graft-versus-host disease. *Br J Haematol* 86: 831-6 (1994).
12. Mori S, Matsushita H, Ozaki K, et al.: Spontaneous resolution of transfusion-associated graft-versus-host disease. *Transfusion* 35: 431-5 (1995).

NECROSE GORDA DO RECÉM-NASCIDO

Rubina Alves¹, Isabel Freitas², Isabel Santos³, Ana Afonso⁴, Jorge Cardoso²

¹Serviço de Dermatologia, Hospital Central do Funchal; ²Serviço de Dermatologia, Hospital Curry Cabral, Lisboa;

³Serviço de Pediatria, Maternidade Alfredo da Costa, Lisboa

RESUMO – A Necrose Gorda do Recém-nascido (NGRN) é uma panniculite rara, autolimitada, que surge em recém-nascidos de termo, nas primeiras semanas de vida. A sua patogénese permanece desconhecida mas parece estar relacionada com situações de stress, que levam à hipoperfusão e cristalização do tecido adiposo, causando necrose e inflamação granulomatosa. O caso clínico descrito representa uma NGRN apenas com envolvimento cutâneo. O provável factor precipitante associado foi o parto por cesariana.

PALAVRAS-CHAVE – Necrose gorda; Recém-nascido; Panniculite.

SUBCUTANEOUS FAT NECROSIS OF THE NEWBORN

ABSTRACT – Subcutaneous fat necrosis of the newborn (SCFN) is an uncommon disorder characterized by panniculitis, that usually runs a self-limited course and occurs in healthy and full-term newborn. The exact pathogenesis of subcutaneous fat necrosis of the newborn is not known, but it is postulated that cold or stress-induced injury to immature fat results in the development of solidification and necrosis; a granulomatous infiltrate forms subsequently. The present case report represents a SCFN limited to cutaneous involvement. The probable causal factor was delivery by cesarean.

KEY-WORDS – Fat necrosis; Newborn; Panniculitis.

Correspondência:

Dr.ª Rubina Alves

Serviço de Dermatologia

Av. Luís de Camões nº57

9004-514 Funchal

Tel.: 291705600

Fax: 291742545

Caso Clínico

INTRODUÇÃO

A Necrose Gorda do Recém-nascido (NGRN) é uma paniculite rara, autolimitada, que surge em recém-nascidos de termo, nas primeiras semanas de vida¹⁻⁵. Caracteriza-se pela presença de nódulos ou placas eritematosas, firmes, bem circunscritas, assintomáticas localizadas preferencialmente nos braços, tronco e nádegas.

A sua patogénese permanece desconhecida mas pensa-se que pode estar relacionada com stress fetal ou neonatal, que por sua vez levam à hipoperfusão e cristalização do tecido adiposo causando necrose e inflamação granulomatosa^{1,3}. Factores de risco associados com esta patologia incluem parto prolongado, hipóxia perinatal (aspiração de mecónio, placenta prévia), hipotermia e pré-eclâmpsia e diabetes gestacional¹⁻⁵.

CASO CLÍNICO

Os autores reportam o caso clínico de um recém-nascido do sexo feminino, raça negra, 28 dias de vida, referenciada à consulta de Dermatologia Pediátrica por placas eritematosas bilaterais de aparecimento súbito, 78h após o nascimento. O exame dermatológico mostrou placas eritematosas, sob as quais se palparam nódulos de consistência elástica, de bordos bem delimitados, indolores à palpação, localizadas na superfície pósterio-externa de ambos os braços (Figs. 1 e 2). Não

se observaram outras alterações no exame objectivo nem sintomatologia associada, nomeadamente febre, anorexia, vómitos, ou irritabilidade.

O parto ocorreu por cesariana às 38 semanas e 6 dias de gestação, com índices de Apgar 9/10 ao 1' e 10 minutos. O peso ao nascimento era 3650g e medida de 50 cm.

Durante a gestação não se registaram intercorrências, nomeadamente, pré-eclâmpsia, hipertensão ou diabetes gestacional.

Foi efectuada biópsia cutânea puncional de uma das lesões do braço direito, durante a qual se verificou liquefacção do tecido adiposo.

O exame histopatológico mostrou uma epiderme e derme sem alterações relevantes; na hipoderme observa-se necrose dos adipócitos com formação de cristais intracelulares e infiltrado granulomatoso com células gigantes multinucleadas e de corpo estranho (Figs. 3 e 4).

As avaliações laboratoriais realizadas não mostraram nenhuma alteração, nomeadamente nos níveis plasmáticos de cálcio.

Não foi efectuada qualquer tratamento uma vez que se trata de uma patologia cutânea autolimitada, sem envolvimento sistémico.

O seguimento teve a duração de 8 meses, com a realização de exames analíticos cujos valores encontraram-se sempre dentro dos parâmetros normais. As lesões cutâneas tiveram redução gradual com desaparecimento aos 6 meses.



Fig. 1 e 2 - Observam-se placas eritematosas, sob as quais se palparam nódulos de consistência elástica, de bordos bem delimitados, localizadas na superfície pósterio-externa de ambos os braços.

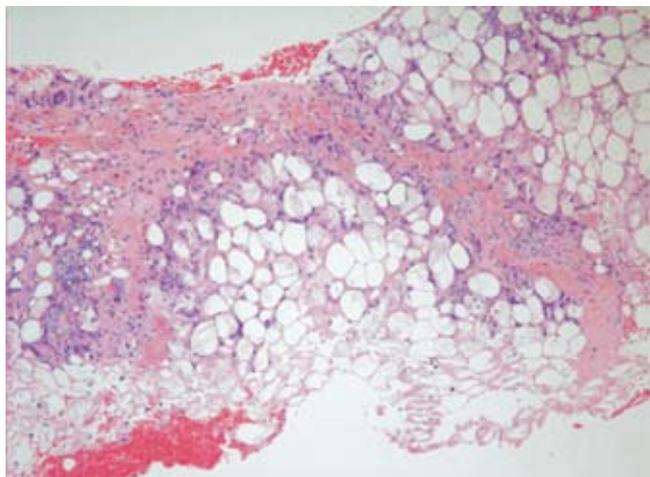


Fig. 3 - Na hipoderme, presença de necrose dos adipócitos e infiltrado granulomatoso com células gigantes multinucleadas e de corpo estranho (H&E).

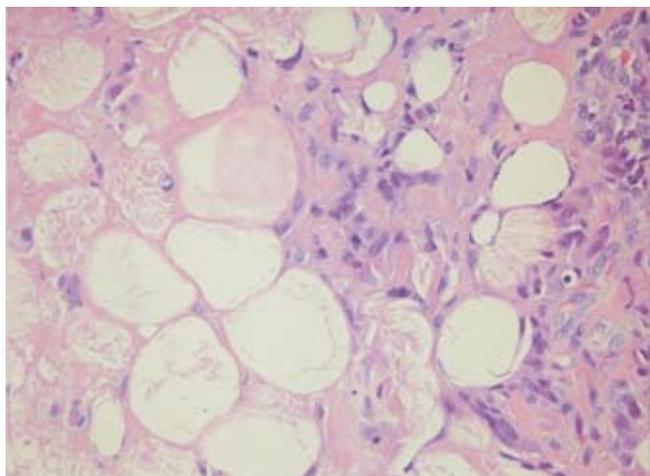


Fig. 4 - Necrose dos adipócitos com formação de cristais intracelulares (H&E).

CONCLUSÃO

O caso clínico descrito representa uma NGRN apenas com envolvimento cutâneo. O provável factor precipitante associado foi o parto por cesariana.

As lesões cutâneas da NGRN surgem nas primeiras semanas de vida^{2,3} e, maioritariamente, têm resolução espontânea nos primeiros 6 meses de vida, sem necessidade de tratamento.

Alguns casos podem ser complicados por hipercalcemia (mais frequentemente), trombocitopenia ou por ou-

tras alterações metabólicas^{2,4}. Estas alterações, por vezes assintomáticas, podem ter a sua primeira manifestação 1 a 4 meses após o início das lesões cutâneas.

O diagnóstico é clínico e a confirmação histopatológica faz-se pela presença de adipócitos com fendas radiais intracelulares associada a um infiltrado granulomatoso com células gigantes de corpo estranho.

O principal diagnóstico diferencial faz-se com o escleredema neonatal. Esta patologia surge, na sua maioria, em recém-nascidos prematuros com patologias graves associadas, tais como, patologia respiratória, insuficiência cardíaca ou obstrução intestinal⁵. Clinicamente, caracteriza-se por edema e endurecimento cutâneo generalizado. As palmas, plantas e escroto estão poupadas. O seu prognóstico é reservado associado com taxa de mortalidade elevada.

Ao contrário do escleredema neonatal, o prognóstico da NGRN é, na ausência de patologia associada, favorável com regressão das lesões cutâneas em semanas ou, na sua maioria, até um período de 6 meses⁵. Alguns casos descritos cursaram com atrofia subcutânea no local das lesões iniciais⁵.

Em todos os casos de NGRN deve ser efectuada uma avaliação laboratorial seriada com doseamento de níveis de cálcio total e ionizado assim como uma avaliação sistemática de sinais clínicos de hipercalcemia, nomeadamente irritabilidade, anorexia e obstipação⁵.

BIBLIOGRAFIA

1. Ladoyanni E, Moss C, Brown RM, Ogboli M: Subcutaneous fat necrosis in a newborn associated with asymptomatic and uncomplicated hypercalcemia. *Pediatr Dermatol* 26(2): 217-9 (2009).
2. Mahe E, Girszyn N, Hadj-Rabia S, et al.: Subcutaneous fat necrosis of the newborn: a systematic evaluation of risk factors, clinical manifestations, complications and outcome of 16 children. *Br J Dermatol* 156: 709-15 (2007).
3. Burden AD, Krafchik BR: Subcutaneous fat necrosis of the newborn: a review of 11 cases. *Pediatr Dermatol* 16: 384-7 (1999).
4. Hicks MJ, Levy ML, Alexander H, Flaitz CM: Subcutaneous fat necrosis of the newborn and hypercalcemia: case report and review of the literature. *Pediatr Dermatol* 10: 271-6 (1993).
5. Thao Tran J, Sheth AP: Complications of subcutaneous fat necrosis of the newborn: a case report and review of the literature. *Pediatr Dermatol* 20: 257-61 (2003).

PSEUDOXANTOMA ELÁSTICO

Inês Leite¹, Ana Moreira¹, Rosário Varandas², António Couceiro³, Armando Baptista¹, Eduarda Osório Ferreira¹
Serviços de ¹Dermatologia e Venereologia, ²Oftalmologia e ³Anatomia Patológica do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho E.P.E.

RESUMO – O Pseudoxantoma Elástico (PXE) é uma doença rara do tecido conjuntivo caracterizada por calcificação e fragmentação progressivas das fibras elásticas da pele, da membrana de Bruch da retina e do sistema cardiovascular. Descrevemos o caso de um doente de oito anos com manifestações cutâneas típicas e alterações oculares precoces – pigmentação em *peau d'orange* do pólo posterior da retina.

PALAVRAS-CHAVE – Pseudoxantoma elástico; *Peau d'orange*.

PSEUDOXANTHOMA ELASTICUM

ABSTRACT – *Pseudoxanthoma elasticum (PXE)* is a rare connective tissue disorder characterized by the progressive calcification and fragmentation of the elastic fibres of the skin, the Bruch's membrane of the retina and the cardiovascular system. We report a case of an eight year old boy presenting with typical cutaneous manifestations and early ocular findings – *peau d'orange* pigmentation of the retina's posterior pole.

KEY-WORDS – *Pseudoxanthoma elasticum*; *Peau d'orange*.

Correspondência:

Dr.ª Inês Leite

Serviço de Dermatologia e Venereologia
Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho, E.P.E.
Rua Conceição Fernandes
4434 Vila Nova de Gaia
E-mail: leitehome@sapo.pt

Caso Clínico

INTRODUÇÃO

O Pseudoxantoma Elástico (PXE) ou Síndrome de Gronblad-Strandberg é uma doença hereditária do tecido conjuntivo que afecta essencialmente a pele, a retina e o sistema cardiovascular. Tem uma prevalência estimada de 1:25.000 a 1:100.000 e estudos recentes apontam para uma transmissão unicamente autosómica recessiva¹. Resulta de uma mutação no gene *ABCC6*, mapeado no cromossoma 16 e que codifica uma proteína transmembranar ligada ao ATP – MRP6 (*Multidrug resistance associated protein 6*). A expressão desta proteína é encontrada no fígado e rim, sugerindo que o PXE é uma doença primariamente metabólica com envolvimento secundário das fibras elásticas².

O PXE caracteriza-se por calcificação e fragmentação progressivas das fibras elásticas – elastorrexia – da pele, da membrana de Bruch da retina e do sistema cardiovascular.

As manifestações extra-cutâneas determinam a morbilidade e a mortalidade dos doentes.

O diagnóstico precoce é muito importante na medida em que podem ser aconselhadas medidas profilácticas a estes doentes no sentido de retardar complicações retinianas e/ou cardiovasculares.

Descreve-se um caso de um menino de 8 anos com alterações oculares precoces num contexto clínico de PXE.

CASO CLÍNICO

Doente do sexo masculino, de 8 anos, raça caucasiana, filho de pais não consanguíneos, enviado à Consulta de Dermatologia Pediátrica por pápulas amareladas, de consistência elástica e limites imprecisos confluindo em placas no pescoço e axilas (Figs. 1 e 2), conferindo à pele das pregas um aspecto laxo e redundante. Estas alterações evoluíam desde há 8 meses. O doente não referia queixas sistémicas e o restante exame físico era normal, incluindo a tensão arterial e a auscultação cardíaca. Os pulsos arteriais periféricos eram palpáveis bilateralmente e simétricos.

A biopsia cutânea de lesão axilar revelou a nível da derme reticular e na coloração com hematoxilina-eosina a presença de fibras elásticas espessadas, tortuosas e fragmentadas (Fig. 3). A sua calcificação foi demonstrada pela coloração de Von Kossa (Fig. 4), confirmando o diagnóstico de PXE.

Os exames laboratoriais realizados, incluindo o hemograma, os níveis de cálcio e fósforo, os lipídeos séricos e o sedimento urinário, não revelaram alterações.



Fig. 1 - Pápulas amareladas no pescoço.



Fig. 2 - Pele redundante da prega axilar.

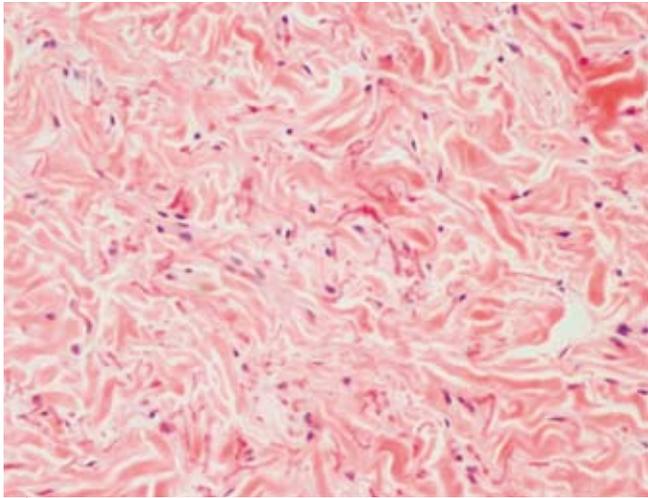


Fig. 3 - Biópsia cutânea axilar: fibras elásticas fragmentadas e tortuosas na derme reticular (H&E).

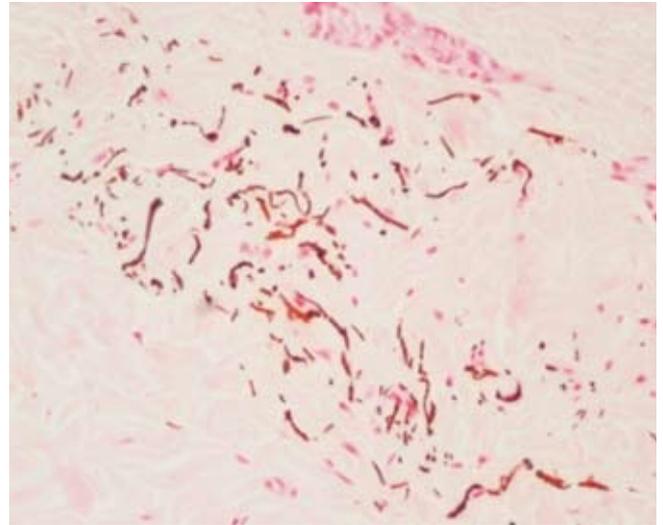


Fig. 4 - Calcificação das fibras elásticas (Von Kossa).

O doente realizou electrocardiograma, ecocardiograma e eco-doppler aorto-ilíaco e carotídeo que foram normais.

O exame oftalmológico revelou um pontuado difuso de todo o pólo posterior da retina, mais acentuado na região temporal, aspecto este conhecido como *peau d'orange* (Fig. 5).

Foram aconselhadas medidas profiláticas enquadradas num estilo de vida saudável incluindo uma ingestão moderada de cálcio e lipídios associada a exercício físico mas evitando desportos de contacto pelo risco de traumatismo craniano e possível hemorragia

retiniana. Foi dada a indicação para evitar a toma de anti-inflamatórios não esteróides (AINE's) e aspirina pelo risco de hemorragia digestiva.

DISCUSSÃO

O diagnóstico de PXE é realizado com base nos critérios *major* e *minor* definidos em 1994 (Quadro I)³.

As alterações retinianas mais frequentemente encontradas nos doentes com PXE, ocorrendo raramente em crianças, são as estrias angióides que correspondem a rupturas da membrana de Bruch, de disposição

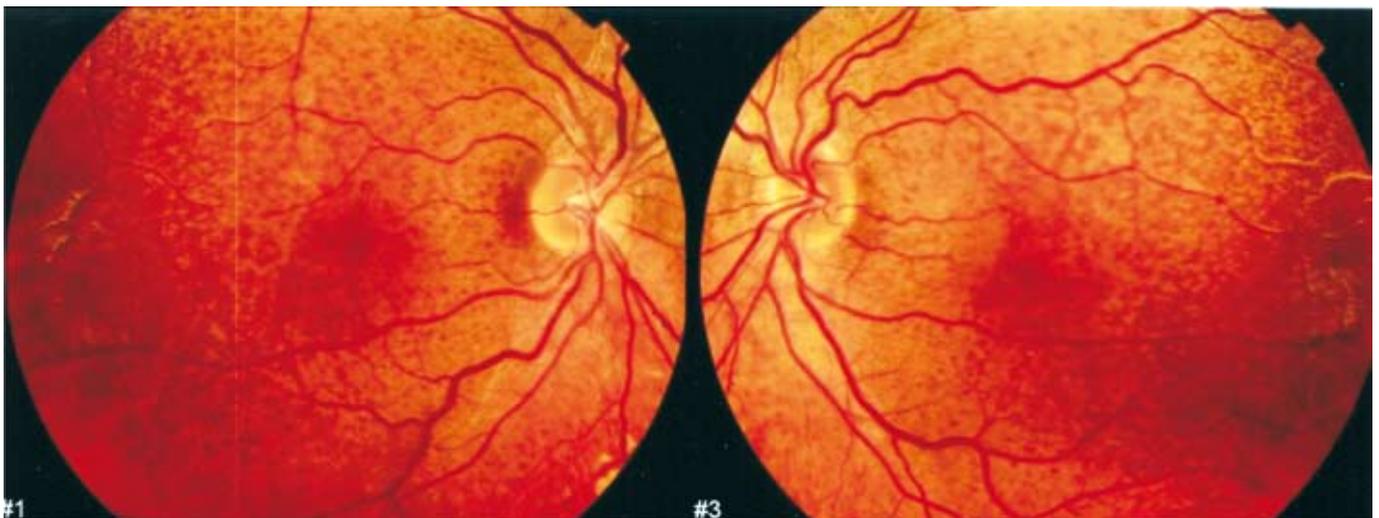


Fig. 5 - Pigmentação *peau d'orange* do pólo posterior da retina.

Caso Clínico

Quadro I

CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO DE PXE DEFINIDOS EM 1994⁽³⁾

CRITÉRIOS *major*

- Alterações cutâneas características – pápulas amareladas nas pregas cutâneas
- Histopatologia característica da pele lesional – fibras elásticas fragmentadas e tortuosas e calcificação dessas mesmas fibras demonstrada pela coloração de Von Kossa
- Doença ocular característica – estrias angioides, *peau d'orange* ou maculopatia – em adultos > 20 anos

CRITÉRIOS *minor*

- Histopatologia característica de pele não lesional
- História familiar positiva em parentes de 1º grau

radiaria ou concêntrica a partir da papila óptica. As estrias angioides podem complicar-se com neovasos coróides, provocando hemorragias retinianas e perda grave da acuidade visual.

Os achados histopatológicos de PXE em pele aparentemente normal constituem critério *minor* de diagnóstico³. No entanto, um estudo prospectivo que incluiu a avaliação, durante 3 anos, de 18 doentes com estrias angioides concluiu que a biopsia cutânea de pele aparentemente sã não será relevante no estudo destes doentes. Um exame dermatológico minucioso revelou achados cutâneos característicos de PXE em todos os doentes nos quais era feito o diagnóstico desta patologia⁶.

A claudicação intermitente é o sintoma cardiovascular mais frequentemente encontrado, ocorrendo em cerca de 30% dos doentes². No entanto, existe um risco cardiovascular aumentado estando descritos eventos como o enfarte agudo do miocárdio, prolapso da válvula mitral e acidente vascular cerebral, mesmo em adolescentes^{2,4}.

A hemorragia gastrointestinal pode ocorrer por calcificação dos vasos da mucosa³.

Laube S et al² sugerem um plano de acompanhamento com avaliação oftalmológica a cada 6-12 meses, avaliação cardiológica anual (com medição de TA, auscultação cardíaca e palpação de pulsos periféricos), exames laboratoriais anuais (hemograma, ferritina, lípidos séricos e análise sumária de urina). Deverá ser evitada a toma de AINE's e a terapêutica com estrogénios; o uso de aspirina deve ser criterioso pelo risco/benefício a nível cardiovascular². Tem sido discutida a

correlação positiva entre a ingestão elevada de cálcio e a gravidade das manifestações clínicas⁵. Os doentes com PXE devem adquirir um estilo de vida saudável incluindo a ingestão moderada de lipídeos, a prática regular de exercício físico (evitando desportos de contacto pelo risco de hemorragia retiniana) e evitar fumar².

Neste doente são encontrados os três critérios *major* para o diagnóstico.

Em crianças, não é necessário estar presente o último critério *major* descrito para se estabelecer o diagnóstico de PXE. Salientamos os achados retinianos precoces neste menino de 8 anos e a importância do seu despiste sistemático nestes doentes.

O diagnóstico de PXE é com frequência realizado nas 2ª e 3ª décadas de vida. É relevante salientar quer a importância das alterações cutâneas características, quer alertar para a necessidade do despiste e diagnóstico precoces das alterações oculares características, bem como de outras manifestações de envolvimento extracutâneo (cardiovascular ou gastrointestinal), determinantes do prognóstico do PXE².

BIBLIOGRAFIA

1. Christen-Zach S, Huber M, Struck B et al.: Pseudoxanthoma elasticum: evaluation of diagnostic criteria based on molecular data. *Br J. Dermatol* 155: 89-93 (2006).
2. Laube S, Moss C: Pseudoxanthoma elasticum. *Arch Dis Child* 90(7): 754-6 (2005).
3. Lebowitz M, Neldner K, Pope FM et al.: Classification of pseudoxanthoma elasticum: Report of a consensus conference. *J Am Acad Dermatol* 30: 103-7 (1994).
4. Nishida H, Endo M, Koyanagi H, et al.: Coronary artery bypass in a 15-year-old girl with pseudoxanthoma elasticum. *Ann Thorac Surg*;49: 483-5 (1990).
5. Hamamoto Y, Nagai K, Yasui H, et al.: Hyperrreactivity of pseudoxanthoma elasticum-affected dermis to vitamin D3. *J Am Acad Dermatol* 42: 685-7 (2000).
6. SJ Brown, SJ Talks, SJ Nedham et al. Pseudoxanthoma elasticum: biopsy of clinically normal skin in the investigation of patients with angioid streaks. *Br J. Dermatol* 157: 748-51 (2007).

HIPERSENSIBILIDADE IMEDIATA A INSULINA HUMANA, ANÁLOGOS DE INSULINA E A ANTIBIÓTICOS BETA-LACTÂMICOS – UM CASO CLÍNICO

Pedro Andrade¹, Luísa Barros², Rosa Mascarenhas³, Margarida Gonçalo¹

¹Serviço de Dermatologia e Venereologia e ²Serviço de Endocrinologia, Hospitais da Universidade de Coimbra, EPE;

³Serviço de Dermatologia, Hospital Distrital da Figueira da Foz, EPE

RESUMO – A insulina é um agente terapêutico indispensável para o controlo da *diabetes mellitus*. Os efeitos adversos da sua administração, em particular fenómenos de hipersensibilidade, são raros, particularmente após o desenvolvimento de preparações de insulina humana recombinante, no entanto podem originar reacções graves.

Apresentamos o caso de um doente de 69 anos, diabético do tipo 2, referenciado por episódios recorrentes de lesões urticariformes nos locais de administração subcutânea de insulina Humalog® Mix 25, surgindo minutos após as injecções e regredindo espontaneamente ao fim de horas. Esta situação evoluía desde há um ano, após início de insulino-terapia. O doente não referia outra sintomatologia e negava alergias medicamentosas, à excepção de reacção generalizada não especificada na infância após administração de penicilina intramuscular.

Foram realizados *prick tests* com diversos tipos de insulina humana e análogos, todos com reacções positivas. Os testes epicutâneos com as Séries Básica, de Veículos e de Metais revelaram reacção positiva ao nitrato de prata, sem relevância actual. Observou-se elevação dos níveis de IgE sérica (312 UI/ml) e as provas RAST foram positivas para as insulinas humana, bovina e porcina (classe 3) e para os antibióticos beta-lactâmicos (classe 2). Após suspensão da insulino-terapia não houve recorrência das lesões cutâneas, obtendo-se perfil glicémico razoável com nova combinação de antidiabéticos orais.

A hipersensibilidade imediata a análogos de insulina é rara, exigindo um diagnóstico precoce e a suspensão do tratamento, podendo representar um desafio terapêutico importante e requerer uma abordagem multidisciplinar.

PALAVRAS-CHAVE – Hipersensibilidade imediata; IgE; Urticária; Prick tests; Insulina humana; Análogos de insulina; Penicilina; Antibióticos beta-lactâmicos.

TYPE 1 IG-E MEDIATED ALLERGY TO HUMAN INSULIN AND INSULIN ANALOGUES IN ASSOCIATION WITH HYPERSENSITIVITY TO BETA-LACTAM ANTIBIOTICS – A CASE REPORT

ABSTRACT – Insulin, a crucial therapeutic agent for diabetes mellitus, has been rarely associated with hypersensitivity events, particularly after introduction of recombinant human insulin analogs. The authors describe the case of a 69-year-old type-2 diabetic patient presenting with recurrent urticariform lesions on the sites of subcutaneous injection of Humalog® Mix 25 insulin, arising minutes after the administration and regressing spontaneously within hours. This condition had started one year before, soon after starting insulin analogues due to insufficient disease control with oral antidiabetic drugs. The patient denied any other symptoms and had no known allergies, except an unspecific generalized cutaneous reaction after intramuscular penicillin in childhood.

Prick tests revealed positive reactions to all tested human insulins and insulin analogues. Patch tests with the Portuguese Baseline, Metal and Excipient Series were negative, except a non relevant reactivity to silver nitrate. Serum IgE was moderately increased (312 UI/ml) and RAST tests were reported as class 3 for human, bovine and porcine insulins, and class 2 for beta-lactam antibiotics. No further recurrence of cutaneous lesions was observed after insulin suspension and a reasonable glycaemic control was achieved with complex oral anti-diabetic agent combinations.

Caso Clínico

Type 1 IgE-mediated allergy to insulin analogues is rare and eventually severe, demanding a precocious diagnosis and suspension of the treatment. In many diabetic patients this might represent a significant therapeutic challenge, and a multidisciplinary approach is therefore recommended.

KEY-WORDS – *Incontinencia pigmenti, Genodermatosis; Blaschko.*

Correspondência:

Dr. Pedro Andrade

Serviço de Dermatologia e Venereologia

Hospitais da Universidade de Coimbra

Praceta Mota Pinto

3000-075 Coimbra

Tel: 239400420 / 963065343

Fax: 239400490

E-mail: pedro.andrade@portugalmail.com

INTRODUÇÃO

A insulina é um fármaco de extrema importância no tratamento da *diabetes mellitus*, sendo indispensável para a sobrevivência dos doentes diabéticos de tipo 1 e fundamental para o controlo da doença em muitos diabéticos de tipo 2. Desde a sua introdução nos circuitos comerciais na década de 20, a proteína tem sido alvo de uma investigação alargada e é hoje em dia uma das moléculas biológicas mais extensivamente estudadas. Inicialmente de origem animal, a generalidade das insulinas utilizadas hoje em dia são proteínas recombinantes da insulina humana obtidas por manipulação genética de bactérias como a *Escherichia coli*. As insulinas humanas, como são conhecidas, são estruturalmente muito próximas da insulina endógena e permitiram reduzir drasticamente a frequência de reacções adversas observadas em doentes sujeitos a insulinoterapia, em particular fenómenos de hipersensibilidade imediata. Mais recentemente surgiram os análogos da insulina, que resultam de pequenas modificações da cadeia de aminoácidos por engenharia genética, com vista a obtenção de diferentes características farmacocinéticas e funcionais. São exemplos de análogos de acção curta as insulinas lispro e aspártico, e de análogos de acção longa as insulinas detemir e glargina. As reacções alérgicas a insulina humana ou aos análogos de insulina são, hoje em dia, raras, mas não menos graves que outrora. Além de interferir de forma transitória ou persistente com a actividade biológica da molécula, e, por conseguinte, com a sua eficácia terapêutica precipitando episódios de hiper ou hipoglic-

cémia, podem também desencadear uma sequência de eventos graves e potencialmente letais, como o choque anafilático. A associação a hipersensibilidade a outras moléculas não aparentadas, como os antibióticos beta-lactâmicos, não é rara.

CASO CLÍNICO

Observámos um doente caucasiano, do sexo masculino, de 69 anos de idade, diabético tipo 2 desde há 6 anos, referenciado à consulta externa de Dermatologia por episódios recorrentes de lesões papulosas eritematosas grosseiramente circulares, com 1-2cm de diâmetro, por vezes com halo periférico esbranquiçado, pruriginosas, surgindo minutos após a administração subcutânea de insulina pré-misturada *Humalog® Mix 25* (combinação de análogos de insulina lispro e lisproprotamina) no local da injeção, e desaparecendo espontaneamente sem lesão residual ao fim de horas (Fig. 1). Por vezes, outras lesões urticariformes surgiam à distância do local das injeções desencadeantes. Este quadro clínico evoluía há cerca de um ano, tendo surgido pouco após a introdução de insulinoterapia por controlo glicémico insuficiente e intolerância hepática a alguns antidiabéticos orais. Segundo o doente o quadro manifestara-se inicialmente por discreto prurido no local das injeções, tendo surgido progressivamente as lesões de urticária, com intensidade e duração crescentes, não havendo, no entanto, outra sintomatologia associada. Apesar disso, o doente apresentava um bom controlo glicémico sob insulinoterapia (com glicemias



Fig. 1 - Lesão urticariforme abdominal em local de prévia administração de insulina Humalog® Mix 25. Superiormente, à esquerda, observa-se uma pequena lesão semelhante de evolução sincrónica não relacionada directamente com a injeccção.



Fig. 2 - Teste de provocação com 2U de Humalog® Mix 25 no braço direito, com desenvolvimento de pápula eritematosa com 7mm de diâmetro aos 20 minutos após injeccção.

capilares entre 70 e 160mg/dl), sem necessidade de alteração da dose total diária com a progressão da dermatose. A suspeita inicial de reacção adversa ao metal das agulhas subcutâneas de administração já tinha justificado a alteração das mesmas, não tendo induzido qualquer melhoria.

Para além da *diabetes mellitus*, o doente apresentava obesidade de grau 1 (índice de massa corporal 31), hipertensão arterial, dislipidemia e hiperplasia benigna da próstata, estando medicado regularmente desde há vários anos com telmisartan e hidroclorotiazida (80/12,5mg, *per os*, *id*), atorvastatina (20mg *per os*, *id*), triflusal (300mg *per os*, *id*), finasterida (5mg *per os*, *id*) e omeprazol (20mg *per os*, *id*). Não havia referência a introdução recente ou ocasional de outros fármacos. O doente negava antecedentes de atopia ou urticária, referindo apenas episódio único de erupção cutânea generalizada de tipo não especificado na infância após administração intramuscular de penicilina, interpretado na altura como sendo de natureza alérgica, justificando a evicção de antibióticos beta-lactâmicos desde então. Desconhecia outras alergias medicamentosas.

Perante a hipótese clínica de hipersensibilidade imediata a análogos de insulina, realizámos teste de provocação com injeccção subcutânea na região deltoideia direita de 2U da combinação pré-misturada de análogos de insulina utilizada regularmente pelo doente (Humalog® Mix 25), que desencadeou, ao fim de alguns minutos, o aparecimento de pápula eritematosa pruriginosa no local de administração, semelhante às lesões apresentadas pelo doente (Fig. 2). Na sequência deste resultado, realizámos *prick tests* a nível da face ventral de ambos os antebraços utilizando diversas for-

mulações comerciais de insulinas humanas e análogos de insulina (*tal qual*), solução de histamina (Merck®) a 10mg/ml (controlo positivo) e soro fisiológico isotónico (controlo negativo). Aos 20 e aos 60 minutos as leituras do controlo positivo revelaram pápulas de 5mm e 7mm de diâmetro, respectivamente. Foi, assim, considerado como limiar de positividade para os restantes testes a presença de induração com diâmetro superior ou igual a 3mm aos 20 minutos após teste. Todas as insulinas humanas (Actrapid® e Humulin®) e análogos de insulina testados (lispro - Humalog®; detemir - Levemir®; glargina - Lantus®) induziram pápulas urticariformes (Fig. 3), por vezes com esboço de pseudópodes e com diâmetros entre 3 e 9mm aos 20 e 60 minutos (Quadro I).

Os níveis séricos de IgE total revelaram valores três vezes superiores ao normal (312 UI/ml). O doseamento das IgE específicas para as insulinas humana, bovina e suína por RAST (*radioallergosorbent tests*) revelou valores de 13,2KU/L, 16,0KU/L e 14,3KU/L, respectivamente, enquadráveis na classe 3. Foram adicionalmente doseadas as IgE séricas específicas para os antibióticos beta-lactâmicos, revelando valores de classe 2 para a penicilina G (1,0 KU/L), a penicilina V (0,94 KU/L), a ampicilina (0,87 KU/L) e a amoxicilina (0,72 KU/L), e de classe 0 para o cefaclor (0,08 KU/L). Os testes epicutâneos de leitura retardada com a Série Básica alargada do Grupo Português para o Estudo das Dermatites de Contacto (GPEDC), as Séries de Metais e de Veículos dos Hospitais da Universidade de Coimbra – EPE e as diferentes insulinas humanas/análogos de insulina, com aplicação dos alergenos em oclusão em Finn Chambers® sob fita adesiva Scanpor® (Epitest Ltd Oy), não revelaram reacções positivas em D2 ou D3.

Caso Clínico

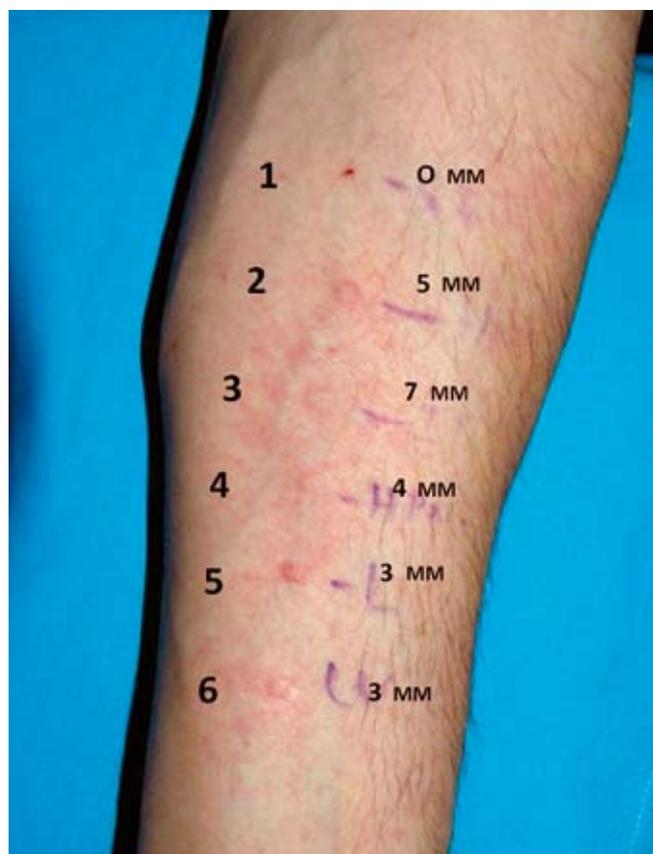


Fig. 3 - Aspecto parcial dos prick tests (antebraço esquerdo) com insulinas e análogos de insulina aos 20 minutos: 1- Controlo positivo de histamina (10mg/ml); 2- Controlo negativo de cloreto de sódio (0,9%); 3- Humalog® Mix 25; 4 - Humulin® NPH; 5 - Lantus®; 6 - Levemir®.

A confirmação do diagnóstico de hipersensibilidade imediata do tipo 1 mediada por IgE simultaneamente para a insulina humana e para os diversos análogos de insulina justificou a referência imediata a uma consulta de Endocrinologia, onde foi suspensa a insulino-terapia e iniciado esquema alternativo de associação de antidiabéticos orais (gliclazida 30mg id e metformina 1000mg 2id). Não houve recorrência das lesões cutâneas desde então, obtendo-se um controlo glicémico razoável nos três meses consequentes, com valores de glicose em jejum variando entre 100 e 200mg/dl e de hemoglobina glicosilada (HbA1c) de 7,2%. Apesar disso, tratando-se de um doente diabético de elevado risco com diversas comorbilidades metabólicas e cardiovasculares associadas, a eficácia terapêutica foi considerada insuficiente pelo que o doente foi proposto para iniciar protocolo de dessensibilização à insulina humana por via subcutânea.

Quadro I

RESULTADOS DOS PRICK TESTS COM DIFERENTES INSULINAS HUMANAS E ANÁLOGOS DE INSULINA AOS 20 E 60 MINUTOS, CONSIDERANDO COMO POSITIVAS AS REACÇÕES COM INDURAÇÃO DE DIÂMETRO SUPERIOR OU IGUAL A 3MM. NC: NÃO CONSIDERADO (POR GRATTAGE SOBRE O LOCAL)

	Induração (mm)	
	20 min	60 min
Cloreto de sódio (0,9%)	0	0
Histamina (10mg/ml)	5	7
Humalog® Mix 25 (Lilly)	7	NC
Humulin® Regular (Lilly)	6	9
Humulin® NPH (Lilly)	4	6
Lantus® (Sanofi-Aventis)	3	5
Levemir® (Novo Nordisk)	3	7
Humulin® M3 (Lilly)	5	NC
Actrapid® (Novo Nordisk)	8	NC

DISCUSSÃO

A hipersensibilidade de tipo 1 (IgE-mediada) a insulina é uma entidade rara em doentes diabéticos do tipo 2, particularmente após o desenvolvimento recente das insulinas humanas e seus análogos, resultantes de manipulação genética¹⁻³. Estes preparados representam hoje em dia a quase totalidade das formulações de insulina disponíveis no mercado, sendo muito menos imunogénicos do que as precedentes insulinas bovina ou porcina^{1,3}, obtidas a partir de tecido pancreático animal. A hipersensibilidade é, na maioria dos casos, dirigida contra diferentes determinantes antigénicos da proteína recombinante, ausentes na proteína endógena³, ou contra aditivos do preparado comercial, como o sulfato de protamina, o zinco, ou o metacresol, entre outros^{1,4}.

Na maioria dos casos, apresenta-se sob a forma de lesões urticariformes que surgem de forma quase imediata habitualmente nos locais de administração de insulina, podendo por vezes afectar áreas de prévias administrações de insulina, à distância, pelo facto de poderem persistir a nível da derme resíduos cristalizados do fármaco⁵. Em alguns casos poderá não haver lesões cutâneas evidenciáveis mas apenas sensação de prurido local após as injeções. Como qualquer reac-

ção de hipersensibilidade imediata, poderá associar-se a quadros mais graves com sintomatologia sistémica, em particular angioedema, dispneia, hipotensão ou choque anafilático, potencialmente fatais^{1,3,6}. Por outro lado, a ligação da IgE específica à insulina administrada poderá, em teoria, promover a inativação da molécula ou potenciar a sua degradação, podendo ser responsável por uma diminuição da sua eficácia terapêutica e um aumento progressivo das doses necessárias para um controlo estável da doença. Por esse motivo, os sintomas descritos não deverão ser desvalorizados e qualquer suspeita clínica deverá ser cuidadosamente investigada. Perante a confirmação do diagnóstico, a suspensão ou modificação da insulino-terapia será a regra, devendo impor-se nestes casos uma abordagem multidisciplinar. A utilização de anti-histamínicos H1 poderá ser uma alternativa temporária para alívio sintomático³, no entanto não é, no nosso entender, adequada para controlo definitivo da doença perante um cenário de re-exposição contínua e, na maioria dos casos, vitalícia, particularmente em casos de agravamento progressivo do quadro ou em caso de sintomatologia acompanhante. Nos casos de hipersensibilidade a insulina humana, a utilização de análogos de insulina tem sido considerada como uma alternativa segura e eficaz^{3,7-10}. No entanto, ao longo dos últimos anos têm sido descritas várias situações de hipersensibilidade imediata para vários análogos de insulina, por vezes de forma simultânea, demonstrando assim o seu potencial imunogénico^{3,11-14}, que é, segundo alguns autores, superior ao da insulina humana¹⁵. O caso presente é, tanto quanto sabemos, o primeiro em que se observa hipersensibilidade imediata do tipo 1 mediada por IgE não só para a insulina humana (Actrapid® e Humulin®) mas também para três análogos de insulina distintos – lispro (Humalog®), glargina (Lantus®) e detemir (Levemir®) – confirmando o potencial alergénico dos análogos de insulina de acção rápida e lenta e estabelecendo uma ligação entre os fenómenos imunológicos dirigidos contra estes e a insulina humana.

No caso descrito, apesar de um controlo razoável da glicemia capilar após suspensão da insulino-terapia, o elevado risco da doença, a hipersensibilidade dirigida a todas as insulinas testadas (incluindo as insulinas de acção rápida, inviabilizando a sua utilização segura em caso de descompensação aguda da diabetes), a história prévia de intolerância a alguns anti-diabéticos orais e a associação a múltiplas co-morbilidades justificaram a proposta para inclusão num protocolo de dessensibilização à insulina. Esta imunoterapia específica é baseada na exposição a quantidades regularmente

crescentes de insulina subcutânea, sob monitorização em meio hospitalar, com vista a indução de tolerância imunológica às doses terapêuticas do fármaco^{1,3}. Recentemente, protocolos alternativos de imunoterapia por exposição subcutânea contínua^{1,4} ou intravenosa¹⁶ têm sido descritos com bons resultados. Apesar de não isenta de potenciais complicações, a imunoterapia por re-exposição controlada é habitualmente bem tolerada e eficaz, permitindo a reintrodução de insulino-terapia em doentes diabéticos graves com baixo risco de recorrência de sintomatologia^{1,3}.

Finalmente, nestes casos não é raro observar a presença de IgE específica contra outros alérgenos, em particular antibióticos beta-lactâmicos^{2,3,17}, podendo, em alguns casos, estar associados a fenómenos clínicos de hipersensibilidade contra aqueles fármacos. No caso descrito, apesar dos níveis séricos de IgE específica (classe 2) serem, em termos absolutos, insuficientes para o diagnóstico definitivo de alergia a penicilina, consideramos serem relevantes, atendendo à descrição de um episódio clínico compatível ocorrido há várias décadas após administração de penicilina, e à conseqüente evicção do fármaco e moléculas relacionadas desde então, facto que poderia explicar os baixos títulos observados. Por outro lado, é interessante observar a ausência de reactividade cruzada com as cefalosporinas.

REFERÊNCIAS

1. Akinci B, Yener S, Bayraktar F, Yesil S: Allergic reactions to human insulin: a review of current knowledge and treatment options. *Endocrine* 37: 33-9 (2010).
2. Caruso C, Alonzi C, Gaeta F, Viola M, Romano A: Same-patient allergy to ampicillin and human insulin. *Allergy* 64: 1105-7 (2009).
3. Heinzerling L, Raile K, Rochlitz H, Zuberbier T, Worm M: Insulin allergy: clinical manifestations and management strategies. *Allergy* 63: 148-55 (2008).
4. Radermecker RP, Scheen AJ: Allergy reactions to insulin: effects of continuous subcutaneous insulin infusion and insulin analogues. *Diabetes Metab Res Rev* 23: 348-55 (2007).
5. Wessbecher R, Kiehn M, Stoffel E, Moll I: Management of insulin allergy. *Allergy* 56: 919-20 (2001).
6. Scheer BG, Sitz KV: Suspected insulin anaphylaxis and literature review. *J Ark Med Soc* 97: 311-3 (2001).

Caso Clínico

7. Airaghi L, Lorini M, Tedeschi A: The insulin analog aspart: a safe alternative in insulin allergy. *Diabetes Care* 24: 2000 (2001).
8. Kumar D: Lispro analog for treatment of generalized allergy to human insulin. *Diabetes Care* 20: 1357-9 (1997).
9. Lluch-Bernal M, Fernandez M, Herrera-Pombo JL, Sastre J: Insulin lispro, an alternative in insulin hypersensitivity. *Allergy* 54: 186-7 (1999).
10. Panczel P, Hosszufalusi N, Horvath MM, Horvath A: Advantage of insulin lispro in suspected insulin allergy. *Allergy* 55: 409-10 (2000).
11. Barranco R, Herrero T, Tornero P, Barrio M, Frutos C, Rodriguez A et al: Systemic allergic reaction by a human insulin analog. *Allergy* 58: 536-7 (2003).
12. Durand-Gonzalez KN, Guillausseau N, Pecquet C, Gayno JP: Glargine insulin is not an alternative in insulin allergy. *Diabetes Care* 26: 2216 (2003).
13. Takata H, Kumon Y, Osaki F, Kumagai C, Ariti K, Ikeda Y et al: The human insulin analogue aspart is not the almighty solution for insulin allergy. *Diabetes Care* 26: 253-4 (2003).
14. Blumer IR: Severe injection site reaction to insulin detemir. *Diabetes Care* 29: 946 (2006).
15. Sola-Gazagnes A, Pecquet C, M'Bemba J, Larger E, Slama G: Type I and type IV allergy to the insulin analogue detemir. *Lancet* 369: 637-8 (2007).
16. Asai M, Yoshida M, Miura Y: Immunologic tolerance to intravenously injected insulin. *N Engl J Med* 354: 307-9 (2006).
17. Jegasothy BV: Allergic reactions to insulin. *Int J Dermatol* 19: 139-41 (1980).

PENFIGÓIDE BOLHOSO SECUNDÁRIO À FUROSEMIDA

Maria João Cruz¹, Teresa Baudrier¹, Olga Ferreira^{1,3}, Filomena Barreto², Filomena Azevedo¹

¹Serviço de Dermatologia e Venereologia e ²Serviço de Anatomia Patológica, Hospital de São João, EPE; ³Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

RESUMO – O penfigóide bolhoso (PB) é uma dermatose adquirida auto-imune, caracterizada pelo aparecimento de bolhas e vesículas subepidérmicas. Na maioria dos casos é considerada uma doença idiopática que afecta predominantemente a população idosa, no entanto, é agora amplamente reconhecida a sua associação com estímulos físicos, tumores, outras doenças autoimunes e medicamentos. O PB iatrogénico é uma complicação extremamente rara mas bem documentada da administração sistémica de múltiplos fármacos. Os autores descrevem o caso clínico de um PB secundário à furosemida no sentido de alertar para necessidade de um alto índice de suspeição no diagnóstico de uma complicação rara mas grave de um fármaco tão amplamente utilizado.

PALAVRAS-CHAVE – Penfigóide bolhoso; Furosemida.

FUROSEMIDE-INDUCED BULLOUS PEMPHIGOID

ABSTRACT – Bullous pemphigoid (BP) is an acquired autoimmune disease characterized by subepidermal vesicles and bullae. The etiology for BP is mostly idiopathic with the highest occurrence in elderly patients, however, it is now well-accepted that BP can be triggered by or associated with physical stimuli, malignancies, other autoimmune disorders and drugs. Drug-induced BP is a very rare complication of systemic therapy with several medications. The authors report a case of a furosemide-induced BP in order to highlight the importance of keeping an open mind about a rare, yet important complication of a widely used drug.

KEY-WORDS – Bullous pemphigoid; Furosemide.

Correspondência:

Dr.^a Maria João Cruz

Serviço de Dermatologia e Venereologia

Hospital de São João

Alameda Professor Hernâni Monteiro

4300-219 Porto

Tel: 225512193

Fax: 225512193

E-mail: mjmc@live.com.pt

Caso Clínico

INTRODUÇÃO

O penfigóide bolhoso é uma dermatose vesicobolhosa adquirida, crónica, auto-imune caracterizada histologicamente pela formação de bolhas subepidérmicas e infiltrado inflamatório rico em eosinófilos, e imunologicamente pela deposição de auto-anticorpos e complemento ao longo da membrana basal epidérmica. Os antigénios implicados nesta patologia são o BP 230 (BPAG 1) e o BP 180 (BPAG 2), constituintes normais dos hemidesmossomas que promovem a junção dermo-epidérmica¹.

O penfigóide bolhoso atinge essencialmente idosos sendo a sua etiologia até à data desconhecida. No entanto, é agora reconhecida em alguns casos, a sua associação com estímulos físicos, tumores, outras doenças autoimunes e medicamentos¹. Da extensa lista de fármacos implicados fazem parte a D-penicilamina, a sulfassalazina, a sulfapiridina, alguns anti-hipertensores como o enalapril e o captopril, beta-bloqueantes (metoprolol), diuréticos (furosemida, espironolactona) antibióticos (ciprofloxacina, amoxicilina), quimioterápicos e neurolépticos. De todos estes o mais frequentemente descrito em associação a esta dermatose bolhosa é a furosemida².

CASO CLÍNICO

Descreve-se o caso clínico de uma mulher de 51 anos, com síndrome nefrótico secundário a glomerulosclerose segmentar focal, medicada desde há 10 anos com lisinopril 20mg diário, prednisolona 5 mg em dias alternados e paracetamol esporadicamente, que iniciou furosemida 120mg/dia por edema periférico exuberante. Dez dias após o início desta terapêutica verificou o aparecimento de lesões maculopapulares eritematosas e confluentes, pruriginosas, distribuídas de forma simétrica pelas pernas, com progressão ascendente. A doente atribuiu este quadro à furosemida pelo que decidiu suspender o fármaco, verificando resolução espontânea e completa das lesões ao fim de uma semana.

Alguns dias após, e devido ao agravamento de edema periférico, reiniciou furosemida 160mg/dia, por recomendação do seu médico assistente. Uma semana depois notou o reaparecimento do rash maculopapular nos membros inferiores que evoluiu com o aparecimento de bolhas tensas, motivo pelo qual foi enviada à consulta de Dermatologia.

Ao exame objectivo observavam-se múltiplas vesí-

culas e bolhas tensas com conteúdo seroso em base eritematosa, dispersas pelo dorso dos pés e face anterior de ambas as pernas (Fig. 1). O sinal de Nikolsky bem como o sinal de Asboe-Hansen foram positivos. Não havia atingimento das mucosas e do restante exame objectivo salientava-se apenas o intenso edema periférico. Analiticamente destacavam-se: hemoglobina 9.3g/dL, hematócrito 24%, albumina 18.3g/L, ureia 78mg/dL, creatinina 1.04mg/dL, com clearance de 76mL/min, velocidade de sedimentação 81mm/h. Os restantes exames complementares de diagnóstico incluindo telerradiografia torácica e ecografia abdominal não demonstravam alterações significativas.



Fig. 1 - Múltiplas vesículas e bolhas tensas de conteúdo seroso, na face anterior das pernas.

Foram realizadas duas biopsias cutâneas: no exame histopatológico observou-se bolha subepidérmica com infiltrado eosinofílico, compatível com o diagnóstico de PB (Fig. 2). A imunofluorescência directa revelou deposição linear de IgG e C3 ao longo da membrana basal epidérmica (Fig. 3) e o *immunoblotting* identificou como antigénio responsável a proteína BP180.

A terapêutica com furosemida foi imediatamente suspensa, tendo iniciado programa de hemodiálise e tratamento com prednisolona oral 80mg/dia em desmame, que foi suspensa 4 semanas depois, após resolução das lesões (Fig. 4). Ao fim de um ano de seguimento não se verificaram recorrências.

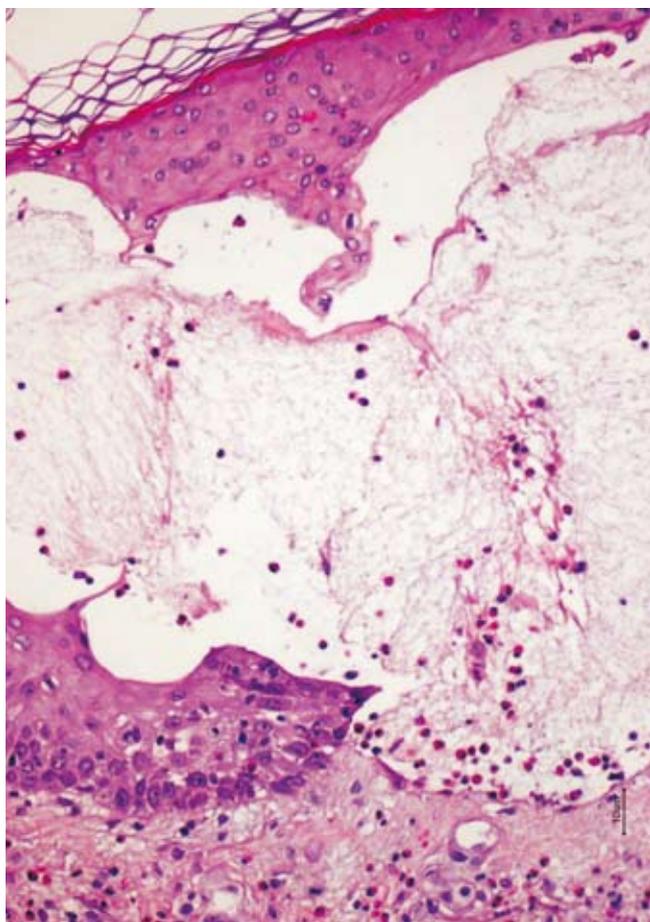


Fig. 2 - Exame histopatológico: bolha subepidérmica com infiltrado eosinofílico, compatível com o diagnóstico de Penfigóide bolhoso (H&E).

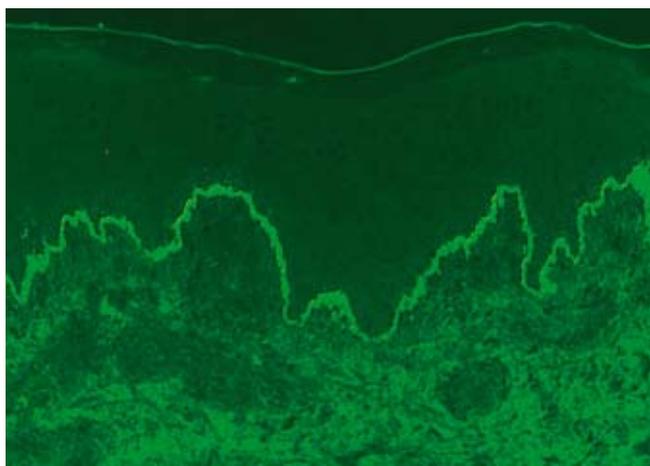


Fig. 3 - Imunofluorescência directa: deposição linear de IgG e C3 ao longo da membrana basal epidérmica.



Fig. 4 - Resolução completa das lesões dos membros inferiores.

DISCUSSÃO

O primeiro caso descrito de penfigóide bolhoso secundário a fármacos, que foi também o primeiro associado à furosemida, foi reportado em 1969 por *Ebringer et al*³. Desde então, o número crescente de casos reportados permitiu concluir que esta condição não se correlaciona com a dose ou a duração do fármaco (podendo ir de apenas 1 dia até vários anos)⁴. Existem características realçadas por alguns autores que quando presentes favorecem o diagnóstico de penfigóide bolhoso secundário a fármacos, nomeadamente: a idade mais jovem de aparecimento das lesões, a distribuição das lesões predominantemente em regiões acrais, as lesões em alvo nas palmas e plantas, o sinal de Nikolsky positivo, a melhoria rápida após suspensão do fármaco sem necessidade de corticoterapia ou beneficiando de um ciclo curto, a ausência de recorrência das lesões e a maior densidade do infiltrado eosinofílico na derme^{2,4}.

Caso Clínico

É actualmente aceite que os fármacos actuam como agentes precipitantes em indivíduos geneticamente susceptíveis, no entanto, o mecanismo patológico preciso que leva ao aparecimento das lesões continua por esclarecer. Possíveis mecanismos incluem o dano autoimune provocado pelo fármaco sobre as moléculas da lâmina lúcida conferindo-lhes propriedades antigénicas, a modificação da resposta imune através diminuição da expressão dos linfócitos T supressores e o consequente aumento da expressão dos linfócitos B produtores dos auto-anticorpos, nomeadamente os anticorpos anti-membrana basal e ainda, a indução directa pelo fármaco da separação dermo-epidérmica, independente de mecanismos imunológicos^{2,5}.

O curso da doença não é uniforme, podendo identificar-se duas variantes. Pode cursar como doença aguda, auto-limitada com rápida resolução após a suspensão do fármaco, com ou sem corticoterapia. A outra é uma variante crónica que se assemelha à forma clássica da doença sendo precipitada pela ingestão do fármaco. A suspensão deste não leva à resolução das lesões e frequentemente é necessária a corticoterapia sistémica para controlar a progressão da doença^{4,6}.

Na nossa doente a relação temporal entre o início da terapêutica com furosemida e o desenvolvimento das lesões, e a rápida resolução do quadro após a suspensão do fármaco, sugerem não só a relação causa efeito como também a presença da variante aguda da doença. O aparecimento das lesões nesta idade (mais jovem que o habitual), o sinal de Nikolsky positivo e o

envolvimento preferencial de áreas pendentes também favorece a etiologia farmacológica.

Este caso salienta a importância de uma anamnese detalhada e da necessidade de um alto índice de suspeição no diagnóstico de uma complicação rara mas grave de um fármaco tão amplamente utilizado como a furosemida.

REFERÊNCIAS

1. Borradori L, Bernard P. Pemphigoid Group. In *Dermatology Vol.1, 2nd edition*, Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP (eds), Philadelphia, PA: Mosby, 2008, pp431-445.
2. Lee JJ, Downham TF 2nd: Furosemide-induced bullous pemphigoid: case report and review of literature. *J Drugs Dermatol* 5(6): 562-4 (2006).
3. Ebringer A, Adam WR, Parkin JD: Bullous hemorrhagic eruption associated with furosemide. *Med J Aust* 1: 768-71 (1969).
4. Baz K, Ikizoglu G, Kaya TI, Koca A: Furosemide-induced bullous pemphigoid. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 16(1): 81-2 (2002).
5. Bastuji-Garin S, Joly P, Picard-Dahan C, Bernard P, Vaillant L, Pauwels C, Salagnac V, Lok C, Roujeau JC: Drugs associated with bullous pemphigoid. A case-control study. *Arch Dermatol* 132(3): 272-6 (1996).
6. Vassileva S: Drug-induced pemphigoid: bullous and cicatricial. *Clin Dermatol* 16(3): 379-87 (1998).

IMUNOGLOBULINA G ENDOVENOSA NA DERMATITE ATÓPICA – UM CASO CLÍNICO

Sofia Luz¹, Susana Lopes da Silva¹, Vera Monteiro Torres², Amélia Spínola Santos¹, Anabela Lopes¹, Elisa Pedro¹, Manuel Pereira Barbosa¹

¹Serviço de Imunoalergologia do Centro Hospitalar Lisboa Norte, Hospital de Santa Maria; ²Assistente Hospitalar Graduada de Dermatologia

RESUMO – Apresenta-se o caso de um jovem de 25 anos, raça caucasiana, com diagnóstico de dermatite atópica desde os 7 anos de idade com agravamento a partir dos 18 anos. Foi medicado com anti-histamínicos orais, corticóides tópicos, ciclos de corticoterapia sistémica em altas doses e fototerapia com raios ultra violeta A combinada com psoraleno (PUVA), sem melhoria evidente e com agravamento clínico com a redução da dose de corticóides sistémicos. Foi referenciado à consulta de Imunoalergologia aos 25 anos, onde se fizeram vários reajustes terapêuticos sem sucesso antes de iniciar terapêutica com imunoglobulina G polivalente por via endovenosa. Descreve-se a evolução clínica do doente sob terapêutica com imunoglobulina G endovenosa e discute-se o papel desta no tratamento da dermatite atópica.

PALAVRAS-CHAVE – Dermatite atópica; Imunoglobulina G endovenosa.

INTRAVENOUS IMMUNOGLOBULIN G THERAPY IN ATOPIC DERMATITIS – A CASE REPORT

ABSTRACT – We present the case of a 25 year old Caucasian man with atopic dermatitis since the age of 7 that increased severity after 18 years old. He was medicated with anti-histamines, topical steroids, cycles of high dosage systemic corticotherapy and ultraviolet A phototherapy combined with psoralen (PUVA), without significant improvement and recurrent worsening each time there was a attempt to taper oral corticotherapy dosage. Several therapy adjustments were made without success before intravenous immunoglobulin G therapy. We present the clinical evolution of this patient under intravenous immunoglobulin G therapy and discuss this therapy's role in the treatment of atopic dermatitis.

KEY-WORDS – Atopic dermatitis; Intravenous immunoglobulin G.

Correspondência:

Dr.ª Sofia Pinto Luz

Vivenda Ângela Maria, 505
Abuxarda, 2755-029 Cascais
Tel.: 91 6399922
E-mail: spluz@netcabo.pt

Caso Clínico

INTRODUÇÃO

A dermatite atópica é uma doença inflamatória crónica pruriginosa da pele que afecta cerca de 20% das crianças e 6% dos adultos¹. A sua evolução clínica caracteriza-se por uma fase aguda com predomínio de lesões eritemato-descamativas com prurido e uma fase crónica caracterizada por fenómenos de liquenificação e escoriação². Ocorre também perda da função barreira da pele e aumento da susceptibilidade a infecções cutâneas³.

O tratamento da dermatite atópica inclui evicção dos factores irritantes, hidratação cutânea/emolientes, anti-histamínicos orais, corticóides tópicos, inibidores da calcineurina tópicos e em casos mais graves corticoterapia oral, ciclosporina A e terapia com raios ultravioleta³. Em alguns casos, a dermatite atópica pode ser refractária à terapêutica convencional, outros doentes podem sofrer efeitos adversos da corticoterapia e/ou da imunossupressão prolongadas. Nestes casos, vários autores propõem tratamento com imunoglobulina G endovenosa. Diversos estudos provam haver benefícios importantes do uso de imunoglobulina G endovenosa (IGE) em monoterapia em crianças e como terapêutica co-adjuvante em adultos¹.

CASO CLÍNICO

Doente do sexo masculino de 28 anos, raça caucasiana, escritor. Com 25 anos, foi referenciado pelo dermatologista assistente à consulta de imunoalergologia, por dermatite atópica corticodependente.

Até aos 7 anos de idade apresentava, xerose cutânea acentuada e crises recorrentes de pieira com periodicidade aproximadamente bimensal. A partir dos 7 anos verificou-se resolução do quadro respiratório e aparecimento de lesões eritemato-descamativas pruriginosas de predomínio na face, pescoço, pregas de flexão dos cotovelos, dorso das mãos e regiões popliteias. Desde esta idade foi medicado por períodos com antihistamínicos orais, corticoterapia tópica, ciclos de corticoterapia sistémica e fototerapia com raios ultra violeta A combinada com psoraleno (PUVA) sem melhoria. Depois dos 18 anos registou-se agravamento do quadro clínico, mantendo as lesões a mesma localização, mas tornando-se mais frequentes e resistentes à terapêutica. Aos 24 anos, o doente efectuou corticoterapia sistémica inicialmente com prednisolona na dose de 65mg/dia (1mg/kg/dia). Quando tentada a redução da dose havia agravamento das lesões cutâneas.

À data da primeira consulta de imunoalergologia,

apresentava lesões eritemato-descamativas pruriginosas não exsudativas na face, pescoço, pregas de flexão dos cotovelos, dorso das mãos e região popliteia. O doente negava factores desencadeantes ou de agravamento, como alimentos, medicamentos ou aplicação de terapêutica tópica, negava ainda calendário de agravamento assim como queixas sugestivas de alergia respiratória (rinite ou asma brônquica). Não salientava outros antecedentes pessoais relevantes, destacando-se nos antecedentes familiares, pai com rinite alérgica e asma brônquica. Habitava uma moradia com jardim, com alguma humidade, sem alcatifas, com facilidade na acumulação de pó doméstico, usava almofadas de esponja e tinha 1 gato. Tinha cuidados diários de hidratação cutânea e encontrava-se medicado com: deflazacort (15mg em dias alternados), levocetirizina (5mg/dia) e tacrolimus 0,1% tópico (2 vezes por dia), nos períodos de exacerbação.

Efectuou testes cutâneos em picada que se revelaram positivos para *Dermatophagoides pteronyssinus* (15mm), *Dermatophagoides farinae* (13mm), *Euroglyphus maynei* (9mm), *Glyciphagus destructor* (5mm), pêlo de gato (7mm), mistura de gramíneas (15mm), *Parietaria judaica* (9mm) e *Olea europea* (11mm), com diâmetro de pápula para histamina de 4mm. Analiticamente apresentava 8880 leucócitos/ μ l, com eosinofilia (16,3%; 1,45cel/ul); Ig E total 10530 KU/L; IgEs específicas para *Dermatophagoides pteronyssinus* > 100 KU/L, *Dermatophagoides farinae* > 100 KU/L, *Lolium perenne* 31,1KU/L, *Parietaria judaica* 33,7KU/L. Fez também testes cutâneos em picada para alimentos que foram negativos. Na primeira consulta foi proposta evicção alergénica, hidratação cutânea, manutenção da terapêutica com deflazacort 15mg em dias alternados e da levocetirizina 5mg/dia que já efectuava, adicionou-se cetirizina 10mg/dia e suplementação com probióticos (*Lactobacillus rhamnosus* e *acidophilus*), manteve os ciclos de tacrolimus 0,1% tópico em períodos de agravamento. Após 2 meses de terapêutica sem melhoria, adicionou-se ebastina 20mg/dia. Perante a manutenção do quadro clínico, iniciou IGEV, na dose de 1g/Kg, dividido em 2 dias consecutivos, de 4/4 semanas.

Sob terapêutica com IGEV e completando 8 ciclos, verificou-se uma boa resposta, com diminuição franca das áreas de lesão, do prurido cutâneo, redução da Ig E total para 8 346KU/L e melhoria evidente da qualidade de vida (Quadro I).

Para além das medidas gerais de hidratação e evicção alergénica, o doente encontra-se actualmente medicado com deflazacort 3mg em dias alternados associado a 2 anti-histamínicos repartidos ao longo do dia (ebastina 20mg/dia e cetirizina 10mg/dia).

DISCUSSÃO

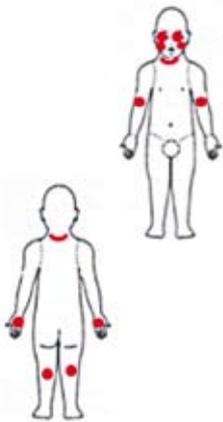
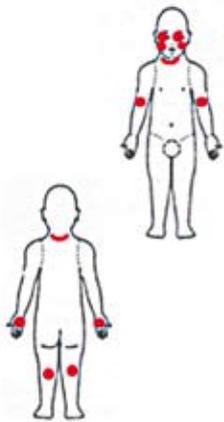
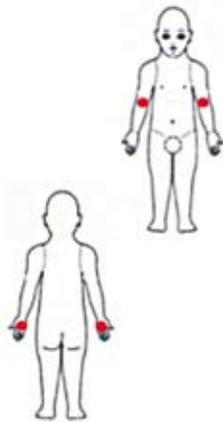
A dermatite atópica geralmente melhora com a evicção alérgica e terapêutica tópica (hidratação e corticoterapia ou tacrolimus), no entanto alguns casos necessitam de terapêuticas de segunda linha⁴. A história clínica deste doente, com agravamento progressivo e corticodependência levou ao uso da IGEV como terapêutica alternativa. Os resultados foram excelentes, com

melhoria clínica evidente (redução do score cutâneo) e redução progressiva das doses de corticoterapia sistêmica (Quadro I). Planeia-se para este doente, parar a corticoterapia sistêmica, aumentar gradualmente o intervalo entre as administrações de imunoglobulina e ponderar início de imunoterapia específica para ácaros.

Embora não preconizada no último consenso sobre diagnóstico e tratamento da dermatite atópica, da Academia Europeia de Dermatologia e Venereologia³, a

Quadro I

EVOLUÇÃO CLÍNICA, LABORATORIAL E TERAPÊUTICA DO DOENTE

		1º ciclo	4º ciclo	8º ciclo
Localização das lesões				
Sintomas subjectivos	Interferência com o sono	4	2	0
	Prurido	6	2	2
Sintomas objectivos	Eritema	3	3	2
	Edema	2	0	0
	Escoriações	2	1	0
	Exsudação	3	0	0
	Liquenificação	1	2	2
SCORAD TOTAL		55	32	20
Dados laboratoriais	Eosinófilos	1,45 cel/ul	-	0,9 cel/ul
	Ig E total	10 530	-	8 346
Terapêutica	Medidas de evicção	✓	✓	✓
	Hidratação/Emoliente	✓	✓	✓
	Probiótico	✓	✓	✗
	Deflazacort	15 mg em dias alternados	6 mg em dias alternados	3 mg em dias alternados
	Levocetirizina 5mg dia	✓	✓	✗
	Cetirizina 10 mg dia	✓	✓	✓
	Ebastina 20 mg dia	✓	✓	✓
	Tacrolimus tópico	✓	✗	✗
Corticóide tópico sos	✓	✗	✗	

Caso Clínico

administração de IGEV em doentes com dermatite atópica já mostrou benefícios em alguns casos publicados¹. Revendo a literatura (pesquisa em base de dados PubMed em Maio 2010), encontramos a descrição de 10 crianças e 30 adultos com dermatite atópica tratados com IGEV¹. Todas as crianças foram tratadas em monoterapia – apenas com IGEV (4 crianças na dose de 0,4g/Kg durante 5 dias consecutivos em apenas 1 ciclo de terapêutica, 5 crianças na dose de 2g/Kg/ mês durante 3 ciclos e 1 criança com síndrome de Wiskott-Aldrich em que se utilizou a dose de 1g/Kg em 1 ciclo isolado). Na avaliação do grupo pediátrico, os autores verificaram que 9 crianças mostraram melhoria clínica^{5,6}, sendo que a criança que não melhorou tinha síndrome de Wiskott-Aldrich⁷, o que poderá estar relacionado com particularidades da imunopatologia do eczema neste contexto. Dos 30 adultos (todos tratados com IGEV na dose de 2g/Kg/mês, variando entre 6 a 11 ciclos), 13 foram tratados em regime de monoterapia e 17 com IGEV como terapêutica co-adjuvante. Destes últimos 10 mostraram redução franca dos scores cutâneos^{2,4,8}. Quanto aos 7 indivíduos em terapêutica co-adjuvante que não melhoraram, os autores explicam o facto de estarem apenas medicados com prednisolona 7mg/dia (baixa dose de corticoterapia oral)⁹. Nos adultos tratados em monoterapia, os resultados não favorecem o uso de IGEV^{9,10}.

O único estudo randomizado¹⁰, concluiu que os resultados não apoiavam o uso da IGEV no tratamento da dermatite atópica. No entanto, foram incluídos apenas 9 doentes adultos, os quais fizeram unicamente 1 ciclo de IGEV na dose de 2mg/Kg em monoterapia¹⁰.

Tal como na maioria dos doentes adultos tratados com IGEV como terapêutica co-adjuvante descritos na literatura, o nosso doente obteve melhoria clínica, laboratorial e diminuição significativa da dose de corticoterapia oral.

A IGEV pode trazer algumas vantagens ao tratamento da dermatite atópica, nomeadamente no controlo da doença e na redução da dose de corticoterapia tópica e sistémica.

É importante referir, que a terapêutica com IGEV é habitualmente bem tolerada, sendo os efeitos secundários da IGEV geralmente auto-limitados, incluindo mais frequentemente cefaleias, mialgias, náuseas/vómitos ou febre nas 24 horas após a administração. Estão descritos raros casos de meningite asséptica relacionada com o uso de IGEV em altas doses¹. Outros dados a ter em conta são os custos elevados deste tipo de terapêutica e o risco de transmissão de doenças infecciosas, apesar de actualmente as taxas de infecção na população sob

terapêutica de substituição com IGEV serem similares às taxas de infecção da população normal¹⁰.

CONCLUSÕES

Apesar de existirem algumas limitações inerentes aos estudos publicados, o uso de IGEV pode ser uma abordagem terapêutica em monoterapia em crianças com dermatite atópica resistente e como terapia co-adjuvante em adultos.

O caso descrito é um exemplo de um jovem adulto, tratado com IGEV como terapêutica co-adjuvante em quem se obteve uma melhoria evidente.

São necessários estudos, duplamente cegos, controlados com placebo, com maior número de doentes e de maior duração, para se chegar a conclusões seguras sobre a eficácia e segurança, a curto e longo prazo, da terapêutica com IGEV na dermatite atópica resistente.

REFERÊNCIAS

1. Jolles S, Hughes J: Use of IGIV in the treatment of atopic dermatitis, urticária, scleromyxedema, pyoderma gangrenosum, psoriasis and pretibial myxedema. *International Immunopharmacology* 6: 579-91 (2006).
2. Gelfand EW, Landwehr LP, Esterl B, Mazer B: Intravenous immune globulin: an alternative therapy in steroid-dependent allergic diseases. *Clin Exp Immunol* 104 (suppl 1): 61-6 (1996).
3. Darsow U, Wollenberg A, Simon D, Taieb A, Werfel T, Oranje A, Gelmetti C, Svensson A, Deleuran M, Calza AM, Giusti F, Lübke J, Seidenari S, Ring J: European Task Force on Atopic Dermatitis/EADV Eczema Task Force. ETFAD/EADV eczema task force 2009 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 24(3): 317-28 (2010).
4. Jolles S, Sewell C, Webster D, Ryan A, Heelan B, Waite A, et al.: Adjunctive high-dose intravenous immunoglobulin treatment for resistant atopic dermatitis: efficacy and effects on intracellular cytokine levels and CD4 counts. *Acta Derm Venereol* 83: 433-7 (2003).
5. Kimata H: High-dose gammaglobulin treatment for atopic dermatitis. *Arch Dis Child* 70: 335-6 (1994).
6. Huang JL, Lee WY, Chen LC, Kuo ML, Hsieh K: Changes of serum levels of interleukin-2, intercellu-

- lar adhesion molecule-1, endothelial leukocytes adhesion molecule-1 and Th1 and Th2 cell in severe atopic dermatitis after intravenous immunoglobulin therapy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 84: 345-52 (2000).
7. Weiss SJ, Schuval SJ, Bonagura VR: Eczema and thrombocytopenia in an 8-month-old infant boy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 78: 179-82 (1997).
 8. Jolles S, Hughes J, Rustin M: The treatment of atopic dermatitis with adjunctive high-dose intravenous immunoglobulin: a case report of three patients and review of the literature. *Br J Dermatology* 142: 551-4 (2000).
 9. Wakim M, Alazard M, Yajima A, Speights D, Saxon A, Stiehm ER: High-dose intravenous immunoglobulin in atopic dermatitis and hyper-Ig E syndrome. *Ann Allergy Asthma Immunol* 81: 153-8 (1998).
 10. Paul C, Dubertret L: A randomized controlled evaluator-blinded trial of intravenous immunoglobulin in adults with severe atopic dermatitis. *Br J Dermatology* 147: 518-22 (2002).
 11. Akdis CA, Akdis M, Bieber T, Bindslev-Jensen C, Boguniewicz M, Eigenmann P, et al.: Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology/ American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/Practall Consensus Report. *J Allergy Clin Immunol* 118: 152-69 (2006).

TINHA DO COURO CABELUDO POR *TRICHOPHYTON VIOLACEUM* EM ADULTO COM LÚPUS DISCÓIDE

Filipa Ventura, Joana Gomes, Maria da Luz Duarte, José Carlos Fernandes, Celeste Brito
Serviço de Dermatologia e Venereologia, Hospital de Braga

RESUMO – A tinha do couro cabeludo é uma infecção causada por dermatófitos. Os fungos mais frequentemente implicados no Hospital de Braga são o *Microsporum canis* e o *Trichophyton mentagrophytes* var. *granulare*. Trata-se de uma infecção frequente em crianças mas rara nos adultos. O *Trichophyton violaceum* é um dermatófito antropofílico raro nos países desenvolvidos.

Descreve-se o caso clínico de uma mulher adulta, com história de lúpus discóide, com tinha do couro cabeludo por *Trichophyton violaceum*.

PALAVRAS-CHAVE – Adulto; Tinha do couro cabeludo; *Trichophyton violaceum*.

TRICHOPHYTON VIOLACEUM INFECTION OF SCALP IN AN ADULT WITH DISCOID LUPUS

ABSTRACT – *Tinea capitis* is a dermatophyte infection of the scalp. The most frequent pathogens in the Hospital de Braga are *Microsporum canis* and *Trichophyton mentagrophytes* var. *granulare*. It is a common infection in children but rare in adults.

A case of an adult woman with discoid lupus and a *Trichophyton violaceum* infection of scalp is reported.

KEY-WORDS – Adult; Dermatophyte infection of the scalp; *Trichophyton violaceum*.

Correspondência:

Dr.ª Filipa Ventura

Serviço de Dermatologia

Hospital de Braga

Apartado 2242

4701-965 Braga

Tel: 919450375

Fax: 253613334

E-mail: filipamanuelventura@hotmail.com

Caso Clínico

INTRODUÇÃO

A tinha do couro cabeludo é uma infecção dermatofítica frequente em crianças mas rara em adultos (3 – 5% dos casos)^{1,2}. Pode ser causada por qualquer dermatófito excepto o *Epidermophyton floccosum* e o *Trichophyton concentricum*³. O *Microsporum canis* é o principal agente em todo o mundo enquanto o *Trichophyton tonsurans* é o mais implicado nos EUA³.

Os fungos mais frequentemente implicados no Hospital de Braga são dermatófitos zoofílicos, o *Microsporum canis* e o *Trichophyton mentagrophytes* var. *granulare*, responsáveis por 95% dos casos.

CASO CLÍNICO

Doente do sexo feminino, de 76 anos, polimedicada, referenciada ao Serviço de Dermatologia por agravamento de lupus discóide do couro cabeludo, diagnosticado há 10 anos. Ao exame objectivo observavam-se, na região do vértex, placas eritematosas com pústulas e crostas em área de alopecia cicatricial (Fig. 1). A doente estava medicada com Plaquinol 400mg/dia e Doxiciclina 100mg/dia, sem evidência de melhoria. Efectuou-se zaragatoa das pústulas para cultura de bactérias que foi negativa e biopsia cutânea que revelou tinha do couro cabeludo.

Foi colhida amostra de cabelos e escamas para exame micológico. O exame directo, com hidróxido de potássio a 20%, revelou a presença de hifas sep-



Fig. 1 - Pústulas e crostas sobre placas eritematosas em área de alopecia cicatricial.

tadas e um parasitismo endotrix. Em cultura (em Mycobiotic® agar, à temperatura de 25°C) observou-se um crescimento lento de colónias pequenas, glabras e de tonalidade creme. Após 21 dias surgiu, na frente e no verso, pigmento violeta (Fig. 2). O exame microscópico da colónia mostrou hifas septadas, hialinas e sem produção de conídios (Fig. 3). Os critérios macro e micromorfológicos, bem como a positividade na prova com tiamina (Fig. 4), permitiram a identificação de um *Trichophyton violaceum*.

A doente foi medicada com Terbinafina 250mg/dia, ciclopiroxolamina 1% solução e cetoconazol champô, verificando-se rápida melhoria do quadro clínico.



Fig. 2 - Colónias de cor violeta em Mycobiotic® agar.



Fig. 3 - Micromorfologia da colónia: presença de hifas septadas, hialinas, distorcidas e ramificadas; clamidiocónidios intercalares e terminais com ausência de macro e microcónidios.

DISCUSSÃO

Os padrões de distribuição geográfica, a incidência e a etiologia das dermatofitoses vão sofrendo alterações com o tempo devido a factores como as condições socioeconómicas, hábitos sociais e culturais, migrações, viagens, alterações climáticas e terapêuticas antifúngicas⁴. Em Portugal, como em outros países europeus, os dermatófitos zoofílicos, nomeadamente o *Microsporum canis*, são os principais responsáveis pelas tinhas do couro cabeludo.

A tinha do couro cabeludo ocorre particularmente em crianças. Após a puberdade, factores imunológicos e hormonais, bem como a actividade fungistática dos ácidos gordos de cadeia longa do sebo e a colonização por *Malassezia spp.* parecem reforçar a resistência da queratina à invasão por dermatófitos^{2,3,5,6}.

O *Trichophyton violaceum* é um dermatófito antropofílico raro nos países desenvolvidos cuja incidência tem vindo a aumentar devido à ocorrência cada vez mais frequente de fenómenos de emigração^{4,5}. A forma clínica mais frequentemente associada a este dermatófito é a tinha do couro cabeludo⁴. Os cabelos são invadidos segundo um padrão endotrix⁵⁻⁷. Por se tratar de um agente antropofílico provoca, geralmente, uma menor resposta inflamatória e tem uma evolução mais crónica, simulando muitas vezes uma dermite seborreica. No caso que descrevemos, perante os antecedentes



Fig. 4 - Crescimento estimulado em meio com tiamina.

da doente, um agravamento do lúpus discóide parecia a hipótese mais provável. No entanto, a evolução desfavorável após a instituição da terapêutica ditou a necessidade de uma investigação laboratorial que levou ao diagnóstico de tinha do couro cabeludo por *Trichophyton violaceum*.

Espécies antropofílicas podem ser responsáveis pela ocorrência de epidemias familiares e/ou escolares, salientando-se o facto da existência de portadores assintomáticos, o que reforça a importância da vigilância epidemiológica e adopção de medidas sanitárias preventivas^{4,5,8}.

Assim, salientamos deste caso a baixa incidência de tinha do couro cabeludo nos adultos e o facto do *Trichophyton violaceum* ser hoje um fungo pouco frequente em Portugal. É importante manter um elevado índice de suspeição clínica e fazer a correcta identificação laboratorial do agente em casos de adultos com lesões descamativas do couro cabeludo.

Caso Clínico

REFERÊNCIAS

1. Gianni C, Betti R, Perotta E, Crosti C: Tinea capitis in adults. *Mycoses* 38: 329-31 (2005).
2. Duarte AF, Moreira E, Santos P, et al.: Tinha capitis por *Trichophyton rubrum* em adulto com psoríase. *Trab Soc Port Dermatol Venereol* 65(2): 241-3 (2007).
3. Rebollo N, López-Barcenas AP, Arenas R. Tiña de la cabeza. *Actas Dermosifiliogr* 99: 91-100 (2008).
4. Sánchez BM, Barrosa PO, Muiños EL, et al.: Tinea capitis causada por *Trichophyton violaceum* en el Área Sanitaria de Ferrol (España). *Med Cutan Iber Lat Am* 37(5): 233-4 (2009).
5. Rodrigues GS, Pereira EF, Oliveira FM, Cruz RB. Tinea capitis em adulto por *Trichophyton violaceum* no Brasil: relato de um caso e revisão da literatura. *An Bras Dermatol* 83(6): 544-8 (2008).
6. Gallego FJA, Ruiz AIB, Nebreda MG, et al.: Tinea capitis en el adulto por *Trichophyton violaceum*. Presentación de un caso. *Ver Iberoam Micol* 19: 120-2 (2002).
7. Yu J, Chen W, Wan Z, Li RY: Adult tinea capitis due to *Trichophyton violaceum* in China. *Mycopathologia* 157: 49-52 (2004).
8. Juncosa T, Aguilera P, Jaen A, et al.: *Trichophyton violaceum*: un patógeno emergente. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 26: 502-4 (2008).

Bolsas e Prémios Atribuídos

PRÉMIOS ATRIBUÍDOS PELA SPDV DURANTE O ANO DE 2010

1. BOLSA JUVENAL ESTEVES, BOLSA DE INVESTIGAÇÃO DA SPDV

Patrocínio Laboratório MSD

Para o melhor projecto de investigação em Dermatologia Básica, Clínica ou Epidemiologia

Júri: F. Menezes Brandão, Paulo L. Filipe, Ricardo Vieira

- Título do projecto: **“Cardiovascular risk factors in patients with psoriasis: is there a genetic link? Can we predict who will be at risk of developing cardiovascular comorbidities?”**
Coordenado pelo **Dr. Tiago Torres**
Serviço de Dermatologia, Hospital Geral de Santo António, Porto

2. PRÉMIO AUGUST STIEFEL

Patrocínio Laboratório Stiefel/GSKP

Para o melhor trabalho de Dermatologia publicado por um sócio da SPDV em qualquer revista científica nos 2 anos que antecederam o Congresso

Júri: Hugo S. Oliveira, Paulo Varela, Manuel Sacramento Marques

- **“Epicutaneous patch testing in drug hypersensitivity syndrome (DRESS)”** F Santiago, M Gonçalo, R Vieira, S Coelho, A Figueiredo; Contact Dermatitis 2010: 62: 47-53
Felicidade Santiago e cols. - Hospitais da Universidade de Coimbra

3. PRÉMIO BERNARDINO ANTÓNIO GOMES

Patrocínio Bayer/Intendis

Melhor trabalho publicado nos Trabalhos da SPDV durante o ano de 2009

Júri: Gabriela Marques Pinto, Sofia Magina, Luís Soares de Almeida

- **Melhor artigo:** “Cirurgia Micrográfica de Mohs no Dermatofibrosarcoma Protuberans – Experiência do Centro de Dermatologia Médico-Cirúrgica de Lisboa” Trab SPDV, Vol 67; nº 1 - Janeiro/Março 2009
Ricardo Coelho e cols.
- **Melhor caso clínico:** “Sarcoidose Cutânea Associada a Tratamento com Interferão alfa e Ribavirina em Doente com Hepatite C Crónica” - Trab SPDV, Vol 67; nº 3 - Julho/Setembro 2009
Sónia Fernandes e cols.

4. PRÉMIO PARA MELHORES TRABALHOS APRESENTADOS NA REUNIÃO DA PRIMAVERA DA SPDV – Gaia, 2010

Patrocínio Laboratórios La Roche Posay

- **Melhor Comunicação:** “Leiomiomatose cutânea: Estudo clínico e genético de 9 famílias”. **David Serra e cols.** - Hospitais da Universidade de Coimbra
- **Melhor Caso Clínico:** “Acrodermatite enteropática: singularidade de caso clínico”. **Felicidade Santiago e cols.** - Hospitais da Universidade de Coimbra
- **Melhor Poster:** “Síndrome de Parry-Romberg: possível associação com Borreliose de Lyme”. **Filipa Ventura e cols.** - Hospital de São Marcos, Braga

5. PRÉMIO PARA MELHORES TRABALHOS APRESENTADOS NA 11º CONGRESSO NACIONAL DE DERMATOLOGIA – Lisboa 2010

Patrocínio Laboratórios La Roche Posay

- **Melhor Comunicação:** “Melanoma maligno associado a nevo melanocítico – revisão clinicohistológica”
¹Joana Gomes; ²J. Parente; ³L. Ferreira; ³I. Viana; ³E. Vale
¹Serviço de Dermatologia, Hospital de Braga; ²Serviço de Dermatologia, Hospital de Santarém, EPE; ³Centro de Dermatologia Medico-Cirúrgica de Lisboa
- **Melhor Caso Clínico:** “Protoporfiria eritropoiética: caracterização de uma família portadora de uma nova mutação no gene FECH”
^{1,2}Paulo Morais; ^{1,2}A. Mota; ¹T. Baudrier; ^{1,2}O. Ferreira; ³F. Trigo; ⁴R. Cerqueira; ⁴A. Palmeiro; ⁴P. Tavares; ¹F. Azevedo
¹Serviço de Dermatologia e Venereologia, Hospital de S. João, Porto; ²Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto; ³Instituto Português de Oncologia do Porto, Porto; ⁴Centro de Genética Clínica, Porto
- **Melhor Poster:** “Cytokines and growth factors in Portuguese psoriatic patients – relation with PUVA and NB-UVB therapy”
^{1,2,3}S. Coimbra; ^{4,5}H. Schönenberger de Oliveira; ⁶F. Reis; ^{1,2}L. Belo; ⁰S. Rocha; ⁰A. Quintanilha; ⁴Figueiredo; ⁶F. Teixeira; ^{1,2}E. Castro; P. Rocha-Pereira
¹Serviço de Bioquímica, Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, Porto; ²Instituto de Biologia Molecular e Celular (IBMC) da Universidade do Porto, Porto; ³Centro de Investigação das Tecnologias da Saúde (CITS) – Instituto Politécnico da Saúde Norte, CESPU, Gandra-Paredes; ⁴Serviço de Dermatologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra, Coimbra; ⁵Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Coimbra; ⁶Instituto de Farmacologia e Terapêutica Experimental, IBILI, Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Coimbra; ⁷Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar (ICBAS) da Universidade do Porto, Porto; ⁸Centro de Investigação em Ciências Saúde (CICS) da Universidade da Beira Interior, Covilhã



ORDEM DOS MÉDICOS

COMISSÃO DE AVALIAÇÃO DA CRIAÇÃO DA SUBESPECIALIDADE DE DERMATOPATOLOGIA

SUBESPECIALIDADE DE DERMATOPATOLOGIA

(Experiência acumulada – «Grandfather's clause»)

A candidatura para a obtenção do Diploma em Dermatopatologia segundo a «experiência acumulada» (grandfather's clause) indicada na alínea b) do capítulo IV da proposta aprovada pela comissão para a criação da subespecialidade e enviada em 13 de Janeiro de 2010, ao Conselho Nacional Executivo, tem que obedecer aos seguintes requisitos:

1. Ter pelo menos 5 anos, de exercício na actividade de estudo e diagnóstico histopatológico das afecções cutâneas.
2. Ter um número mínimo de 2000 exames anuais, sendo cerca de 20% referentes a patologia cutânea inflamatória.
3. Ter tido participação em actividades científicas médicas, nacionais e/ou internacionais, se possível com apresentação de comunicações ou publicações de artigos, no âmbito da Dermatopatologia.
4. Participar ou ter participado no ensino da Dermatopatologia, nomeadamente a médicos dos internatos de Anatomia Patológica e/ou de Dermatologia e Venereologia.
5. A candidatura deve ser acompanhada pelo curriculum vitae.
6. A apreciação da candidatura deve ser efectuada por um júri constituído por 4 membros, dois por cada especialidade, nomeados pelas respectivas direcções dos colégios. Dois dos membros nomeados, um de cada especialidade, devem ter pertencido à Comissão que elaborou a proposta para a criação da subespecialidade. Contudo, será desejável que os dois restantes sejam independentes desta mesma comissão.
7. A obtenção do Diploma por este processo só será possível durante um período transitório até 2 anos após a criação da Subespecialidade.

Qualificação em Dermatopatologia

I - Justificação e condições para a criação da Subespecialidade de Dermatopatologia

A Dermatopatologia é a área da ciência médica que aborda o diagnóstico histológico das doenças com expressão cutânea. O seu exercício deve ser fundado numa boa correlação anatomo-clínica e num intercâmbio de informações entre clínicos e patologistas. É fundamental que estes últimos tenham conhecimentos do foro clínico, e que os Dermatologistas tenham conhecimentos do foro da Anatomia Patológica, para uma correcta e sólida elaboração do diagnóstico final.

É nossa convicção que a Anatomia Patológica e a Dermatologia beneficiarão, quer do ponto de vista académico quer prático, com a colaboração de Anátomo-Patologistas e Dermatologistas para a **formação específica em Dermatopatologia**.

O objectivo da criação da subespecialidade será garantir que os médicos que exercem Dermatopatologia tenham formação adequada nas duas áreas, por forma a assegurar um nível mais elevado de qualidade e exigência no exercício desta área, tendo como único e principal objectivo o doente.

A criação desta subespecialidade deverá ser feita através da definição e elaboração de programas de formação específicos que tenham a concordância dos Colégios de ambas as especialidades.

II - Formação:

-Destina-se a Dermatologistas e Anátomo-Pathologistas que já completaram o treino nas respectivas especialidades e que tenham mantido contacto com a dermatopatologia durante o tempo de internato e/ou período após o mesmo.

-os programas de treino desta subespecialidade devem ser feitos em articulação entre os Colégios de Anatomia Patológica e Dermatovenereologia para que se adquira uma qualidade uniforme de formação e sejam identificados os centros com capacidade formativa.

- deve ser dirigida e supervisionada por um Dermatopatologista qualificado (Patologista ou Dermatologista) ou, inicialmente e na ausência destes, por Patologistas e/ou Dermatologistas que reconhecidamente tenham tempo de experiência relevante e qualidade científica (*grandfather's clause*).
- deve ser efectuado em clínicas universitárias, hospitais ou centros dermatológicos (ou, preferencialmente, de forma articulada em estágios complementares em mais do que um destes), que tenham idoneidade reconhecida pela Ordem dos Médicos, nas especialidades de Anatomia Patológica e Dermatovenereologia.
- deve dar treino na interpretação dos resultados obtidos por técnicas complementares como a histoquímica, imunofluorescência, imunohistoquímica, citogenética, biologia molecular e microscopia electrónica.
- deve ter a duração de 2 anos (a tempo inteiro). Os Dermatologistas deverão permanecer pelo menos 6 meses num Serviço de Anatomia Patológica a praticar patologia cirúrgica geral e os patologistas um igual período de tempo a praticar Dermatologia.
- o período de formação deve terminar com um exame teórico-prático.

III – Centros de formação/treino em Dermatopatologia:

Serviços de Anatomia Patológica e Dermatovenereologia, com idoneidade reconhecida pela Ordem dos Médicos, com as seguintes características:

- **Laboratório de Anatomia Patológica:**
 - Espaço e equipamento técnico para: histologia de rotina, histoquímica, imunofluorescência, imunohistoquímica e acesso fácil a técnicas moleculares.
 - **Pessoal:**
 - Médicos com qualificação em Dermatopatologia, devendo haver um Dermatopatologista por cada três formandos.
 - Técnicos qualificados
 - **Espécimes:**
 - Um número mínimo de 2000 amostras de pele por ano (incluindo casos referenciados e casos de consulta), sendo pelo menos 500 de patologia inflamatória.
 - **Coleções organizadas de lâminas**
 - **Equipamento:**
 - Microscópios de projecção ou microscópios de observação múltipla.
- Equipamento informático
- **Sala de reuniões.**
 - **Biblioteca com livros de texto e periódicos ou acesso fácil aos mesmos.**

IV – Obtenção do Diploma em Dermatopatologia:

- a) Exame teórico-prático, que deve ser precedido de uma avaliação positiva na fase formativa e efectuado por um júri constituído por Dermatopatologistas, que inclua Anátomo-patologistas e Dermatologistas.
- b) Experiência acumulada (*grandfather's clause*) – Esta cláusula aplica-se a Anátomo-patologistas e Dermatologistas com experiência relevante e acumulada em Dermatopatologia mediante a aprovação curricular por ambos os Colégios. A obtenção do Diploma por este processo só será possível durante um período transitório, até 2 anos após a criação da Subespecialidade.
- c) Emissão do diploma:
Ordem dos Médicos – Colégios das especialidades.

Lisboa, 13 de Novembro de 2009

A Comissão da Criação da Subespecialidade de Dermatopatologia

Prof. Doutor António Vasco Beltrão Póiares Baptista (Coordenador)
Dr. Fernando Henrique Pires Pardal de Oliveira
Dra. Maria Joaquina Madalena de Palma Mendonça da Costa Rosa
Dra. Ana Maria Marques de Almeida Afonso
Dra. Esmeralda Maria Seco do Vale
Dra. Maria Isabel Gomes Martins Ruas de Faro Viana
Prof. Doutor Óscar Eduardo Henriques Correia Tellechea

EXPOSIÇÃO FOTOGRÁFICA DO PROF. AURELIANO DA FONSECA

A. Poiars Baptista

De 15 a 31 de Outubro passado teve lugar no Porto, na sede regional da Ordem dos Médicos, uma exposição de fotografias da autoria de Aureliano da Fonseca, Professor aposentado de Dermatologia e Venereologia das Faculdades de Medicina da Universidade do Porto (1955-1977) e da Universidade do Estado de S. Paulo, em Campinas, no Brasil (1977-1985).

É bem conhecida, de entre os dermatologistas, a alta qualidade das fotografias clínicas que o Professor Aureliano da Fonseca sempre apresentava nas reuniões da Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia e nos múltiplos eventos em que participava. Recordamos que, em 1967, obteve o 1º prémio no concurso internacional da fotografia "La peau lésée", promovido pelo Laboratório Ciba por ocasião do XII Congresso Internacional de Dermatologia realizado em Munique, com a fotografia de um melanoma maligno plantar (doente apresentado na reunião da SPDV, em Coimbra, a 26 de Novembro de 1967 e cuja fotografia foi publicada nos "Trabalhos"- Março 1968) e que, em 1993, ganhou igualmente o VI concurso de Fotografia Dermatológica da SPDV.

As fotografias, num total de 220, com as dimensões de 25x35cm, agrupavam-se em dois temas: - "Fotografias de Dermatopatias (Para observação de médicos)" e "Fotografias de Ocasão (Olhei – Gostei – Fotografei)".

As fotografias da patologia cutânea, formando um conjunto de 140, abrangiam uma extensa variedade de entidades clínicas muito expressivas seja pelos pormenores morfológicos seja pela intensidade lesional, algumas delas pelas suas dimensões exuberantes e já raramente observadas (volumosos carcinomas basocelulares, extensos lúpus eritematoso fixo, lúpus tuberculoso, tinha favosa,...), muitas vezes sublinhadas e valorizadas pelo aspecto da pele circundante ou pela expressão do doente (Fig. 1).



Fig. 1

Arquivo

As “Fotografias de Ocasão”, um conjunto de 80, foram para mim uma muito agradável surpresa. As qualidades das fotografias clínicas também aqui estão presentes: a notável qualidade técnica, o enquadramento das imagens, as cores, a expressividade dos temas. Estes são de uma extrema diversidade (Fig. 2), desde paisagens (Rio Douro, Ria de Aveiro, Veneza, Findar do dia, Porto com nevoeiro,...), objectos dos mais variados (Seixos, Melões e Balança, Louça rústica, Casca de árvore, Folhas de Outono,...), figuras humanas (Vagabundo, Dormindo a Seta, O Papa João Paulo, Pescadores conversando,...), animais (Corvos na montanha, Urso a descansar, Araras vermelhas,...), cidades e povoações (Varandas de Miragaia, Ribeira-Porto, A noite do cais de Gaia e Ribeira,...) e muitos outros.



Fig. 2

Relembremos, a propósito desta exposição, o escrito do Professor Juvenal Esteves sobre o “registo fotográfico como método de estudo científico, clínico e pedagógico”. Afirmar que o emprego da imagem fotográfica na dermatologia “adquire valor documental praticamente insubstituível, que por vezes se sobrepõe à própria realidade” e “revela factos, valoriza pormenores e perpetua-os, permitindo fácil comparação no espaço e no tempo”. Mais acrescenta que constitui como objectivo principal “a acentuação do motivo, a eliminação de todo o acessório, concentrando-se nele, preenchendo com ele a quase totalidade da imagem, tornando assim a leitura imediata e alcançando portanto elevado grau de eficácia quanto à informação que nela se transmite e com fidelidade ao pensamento que a motivou. Temos assim neste caso o exemplo da linguagem perfeita em virtude da escolha do assunto adequado e de excelência na execução”. Afirmar também “que o carácter artístico nunca se deve sobrepor ao valor científico da imagem, mas aquele pode ser utilizado para a acentuação da ênfase” (*“Trabalhos da SPDV”, Ano XXVI, nº 1, 56-58, 1968*).

Estas considerações aplicam-se totalmente ao trabalho fotográfico de longos anos do Professor Aureliano da Fonseca, não apenas no domínio da patologia cutânea que já bem conhecíamos, mas também nas “Fotografias de ocasião”.

Deve ser sublinhado que a selecção e a preparação das fotografias expostas foi da total responsabilidade do autor, o que bem demonstra que, no seu caso, os anos não tem anos...

Estamos bem certos que o seu extenso e valioso arquivo iconográfico dermatológico, ao qual devemos também juntar as “fotografias de ocasião” focando os mais variados temas, é já parte da história da dermatologia portuguesa.

Felicitemos o Professor Aureliano da Fonseca, ilustre Colega e Presidente Honorário da SPDV.

A. Poiães Baptista

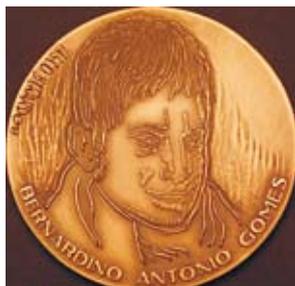
MEDALHAS DE DERMATOLOGISTAS

A. Poiares Baptista

As medalhas comemorativas na Medicina são tradicionais, quer relacionadas com eventos, acontecimentos ou datas significativas, quer homenageando ou perpetuando a memória de personagens que tiveram posição de relevo ou que marcaram uma época.

Acontece que, por circunstâncias fortuitas, possuo um conjunto de 15 medalhas referentes a dermatologistas, na sua maioria franceses, a grande parte dos quais faz parte da história da nossa especialidade pelo muito que contribuíram para o seu enriquecimento e desenvolvimento. Por este motivo, julgamos haver algum interesse divulgá-las, acompanhadas de uma fotografia e do resumo dos principais dados curriculares justificativos da homenagem prestada.

É o rememorar de alguns a quem muito devemos...



BERNARDINO ANTÓNIO GOMES

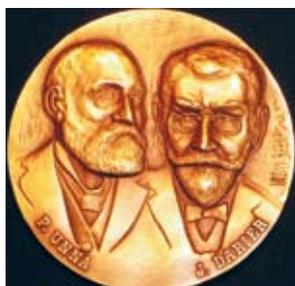
(1768-1823)

Patrono da Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia.

Formado em Coimbra em 1793, alista-se na Armada em 1797, logo seguindo para o Brasil onde permanece até 1800, estudando as plantas medicinais e algumas doenças tropicais. Pugnou pelo estudo e tratamento das doenças cutâneas.

Publicou as seguintes obras: "Ensaio sobre a cinchonina e sua influência na virtude da quina e d'outras cascas" (1812), "Memorias sobre as Boubas" (1815), "Carta aos médicos portugueses sobre a elephantíase" (1820), "Ensaio Dermosographico ou succinta e systematica descripção das doenças cutâneas, conforme os princípios e observações dos Doutores Willan e Bateman, com indicação dos respectivos remédios aconselhados por estes celebres authores, e alguns outros". (1820, 1823), "Memória sobre os meios de diminuir a elephantiase em Portugal e de aperfeiçoar o conhecimento e a cura das doenças cutâneas" (1821), "Memória sobre a casca da raiz da romeira" (1823).

(Autor da medalha: Vasco Berardo)



PAUL GERSON UNNA

(1850-1929)

Natural de Hamburgo, estudante de medicina em Heidelberg e em Strasbourg, aprendeu a dermatologia em Viena com Hebra, Kaposi e Auspitz.

Radicado na sua terra natal, em 1881, aí instalou uma clínica que granjeou grande fama. Espírito independente, original, conhecedor da física e química, trabalhador incansável, estudou a estrutura e fisiologia cutânea normal e

Arquivo

patológica, recorrendo a novas técnicas, algumas pessoais. Descreve a camada granulosa da epiderme, individualiza a entidade nosológica dermite seborreica (Doença de Unna), introduz na terapêutica o ictiol e a resorcina e o tratamento das úlceras de perna com a conhecida "bota de Unna", etc.

Em 1907 a Universidade de Hamburgo atribuiu-lhe o título de professor e, em 1919, a título pessoal, a cátedra.

Publica o histórico livro "Histopathologie der Hautkrankheiten" (1894) e as obras "Pathologie und therapie des Eczemas"(1903), "Histologischen Atlas zur Pathologie der Haut"(1906), "Die Praxis der Hautkrankheiten" (1906), "Biochemie der Haut"(1913).

Teve uma enorme plêiade de colaboradores e de alunos de renome. "Foi o mais completo representante da dermatologia morfológica" (Darier).

(Medalha do Collegium Dermato-Pathologicum - Club Unna-Darier, 1979. Autor: Vasco Berardo)

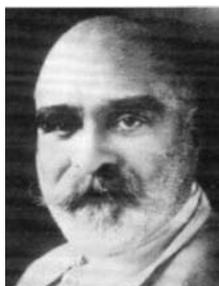
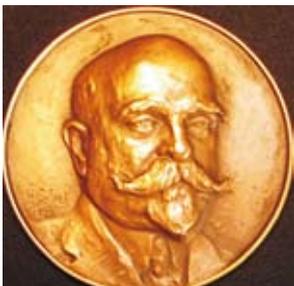


JEAN DARIER
(1856-1938)

Nascido em Budapeste (Hungria), de família francesa protestante exilada no séc. XVIII por revogação do édito de Nantes. Licenciado em 1885, em Paris, foi chefe de serviço no St. Louis (1909-1922) e professor no Colégio de França, sucessor de Ranvier. Presidente de Honra do IX Congresso Internacional de Dermatologia, em Budapeste (1935). Um dos grandes nomes da história da dermatologia moderna.

Afecções por si individualizadas: - "Disqueratose folicular - Doença de Darier"(1889), "Pseudoxantoma elástico"(1896), "Sarcoidose de Darier-Roussy" (forma hipodérmica de sarcoidose)(1904), "Eritrodermia simétrica progressiva e simétrica de Darier-Gottron"(1911), "Eritema anular centrifugo" (1917), "Hidradenomas eruptivos de Darier-Jacquet", "Dermatofibrosarcoma protuberans de Darier-Ferrand (1924).

Publicou um "Précis de Dermatologie"(1909, 4 edições), e foi o principal promotor do tratado, em 8 volumes, a "Nouvelle Pratique Dermatologique" (editores Sabouraud, Gougerot, Milian, Pautrier, Ravaut, Sézary, Clement Simon) (1936).



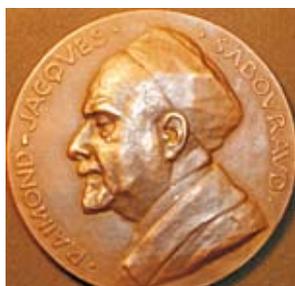
LUCIEN LOUIS HUÉDELO
(1863-1955)

Licenciado em Paris (1890). Em 1899 é sucessor de Darier no Hospital Broca e de 1919 a 1928, chefe de serviço no Hospital St. Louis.

Dedicado sobretudo ao estudo e tratamento da sífilis, criou os primeiros dispensários antivenéreos (1914). Foi um grande defensor da terapêutica anti-sifilítica pelo bismuto.

Fundador do Sindicato Nacional dos Dermatologistas e Venereologistas (1928).

Pianista reputado.



RAYMOND SABOURAUD
(1864-1938)

Natural de Nantes, licencia-se em 1894, em Paris. Ingressa no laboratório de bacteriologia do Hospital St. Louis, dedicando-se ao estudo da micologia, aplicando os princípios da bacteriologia.

Diferencia os dermatófitos segundo critérios clínicos e laboratoriais apoiado em culturas em meio sólido de gelose glucosada e peptona (meio de Sabouraud).

É considerado o fundador da micologia médica.

Publicações: "Les teignes" (1910), "Contribution à l'étude de la trichophytie humaine" Ann Derm Syph (1892, 1893, 1894), "Dermatoses parasitaires d'origine végétales" capítulo de "Nouvelle Pratique Dermatologique (1936).

Musicólogo e pintor amador, foi escultor de nomeada. Executou os bustos de Brocq, Jeanselme, Darier e A. Civatte (Museu do Hospital St. Louis).



JOSEPH NICOLAS
(1868-1960)

Nascido em Lyon, licenciado em 1895, professor agregado na Faculdade de Medicina de Lyon em 1903, professor titular de 1908 a 1937.

Dedicou particular atenção às doenças venéreas ("Traitement des maladies vénériennes" - 1909).

Em 1913 descreve, com a colaboração de Maurice Favre, a entidade "Linfogranuloma inguinal" ou "venéreo", a conhecida "doença de Nicolas-Favre". Publicou os livros "Higiene de la peau et du cuir chevelu" (1911) e "La tuberculose cutanée et tuberculides" (1934).

Sucedeu-lhe Maurice Favre (1876-1955) então professor de Anatomia Patológica.



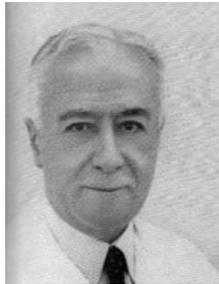
GASTON AUGUSTE MILIAN
(1871-1945)

Formado em 1898, chefe de clínica de Alfred Fournier em 1901, nomeado chefe de serviço no Hospital St. Louis em 1919.

Arquivo

Consagra toda a sua actividade à sífilis. Era de carácter difícil. Dizia-se ser um “sifilofobo” pois atribuía à sífilis numerosas doenças cutâneas. Preconizava o tratamento contínuo da sífilis alternando o 914-mercúrio-bismuto com o tratamento oral com mercúrio-arsénio pentavalente-iodeto de potássio. A gonorreia era tratada com o permanganato de potássio.

Livros publicados: “Traité de la Syphilis” (1906), “Syphilis” - capítulo da “Nouvelle Pratique Dermatologique” (1936).



LUCIEN MARIE PAUTRIER
(1876-1959)

Natural da região de Marselha, formou-se em 1903, em Paris. Assistente de Louis Brocq é nomeado professor em Estrasburgo, logo após a reunificação da Alsácia. Ali permaneceu, com excepção do período da ocupação nazi em que foi professor em Lausanne (Suíça).

Personalidade bem marcada, empreendedor, excelente conferencista, imprimiu à dermatologia alsaciana grande brilho com organização de cursos, reuniões e congressos. Promoveu a construção de novo edifício para a clínica.

Dedicou particular atenção a numerosas afecções publicando várias monografias: sarcoidose (doença de Besnier-Boeck-Schaumann), tuberculose cutânea, líquen plano, doença de Paget, doenças do colagénio,... (De sublinhar que sempre afirmou que os chamados “micro-abcessos de Pautrier” haviam sido descritos por Darier).

De vasta cultura, fundou a Sociedade do Amigos da Musica, promoveu os Círculos de Música de Estrasburgo, encontros de escritores, etc.

Doutor “honoris causa” em Coimbra, Gand e Montreal.

“Deixou a recordação de um grande humanista e protector das artes e letras, de um reputado dermatologista e de um professor notável” (E. Grosshans).



ACHILLES CIVATTE
(1877-1956)

Natural de Sisteron, de uma longa geração de médicos, formou-se em Paris em 1906, com a tese, tornada clássica, sobre a “Parapsoriasis”, sob a orientação de L. Brocq, então o dermatologista de maior prestígio.

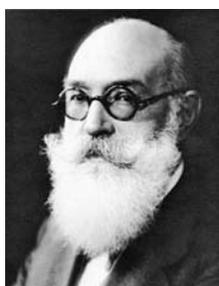
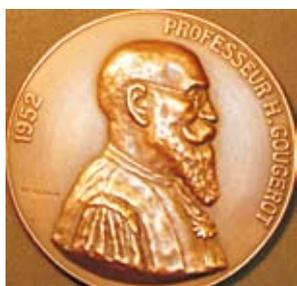
Não desejou prosseguir na carreira hospitalar ou universitária. Colaborador e assistente de Darier no Colégio de França e no Hospital St. Louis (Laboratório de Histopatologia Cutânea, por si criado). Estagiara com P. G. Unna, em Hamburgo.

Personalidade pouco expansiva, “de geste rare et parole rare”, excelente pedagogo, preciso na caracterização e descrição, deixou o seu nome ligado ao diagnóstico, sobretudo histopatológico, de varias entidades nosológicas: - parapsoríases, poiquilodermia reticulada e pigmentada da face e pescoço (doença de Civatte), dermatite herpeti-

forme, eritema polimorfo, pênfigos, lúpus eritematoso, líquen plano (corpos hialinos de Civatte), eczema (vesícula primordial).

É uma das figuras históricas da dermatopatologia. Foi presidente da Sociedade Francesa de Dermatologia (1938-1939) e eleito, em 1964, membro Titular da Académie Nationale de Médecine.

Livros publicados: "Pathologie Générale Dermatologique. Physiologie de la Peau" (capítulos da "Nouvelle Pratique Dermatologique", 1936), "Précis de Dermatologie" – J. Darier, A. Civatte, A. Tzanck (5ª edição, 1947), "Histopathologie Cutanée" (1957).



HENRI GOUGEROT
(1881-1955)

Licenciado em 1908, foi, decorridos dois anos, professor agregado da Faculdade de Medicina de Paris. Em 1921 é médico dos Hospitais de Paris e de 1928 a 1951, professor titular da Cadeira das Doenças Cutâneas e Sifilíticas, no Hospital de St. Louis. De alta estatura, sublinhada por uma longa barba, falava pausadamente com tom grave; tinha uma notável memória.

Da sua extensa obra científica, ressaltam trabalhos sobre esporotricose, hipodermítes (termo por si criado), dermoepidermítes microbianas, o primeiro caso de alergia cutânea (1922), as vasculites leucocitoclásicas (doença trisintomática de Gougerot), a papilomatose papulosa e reticulada de Gougerot-Carteaud, a dermite livedóide de Gougerot e Blum, o conceito de "dermatose invisível".

Livros publicados: "Le traitement de la Syphilis en clientèle" (1914, 4 edições), "La dermatologie en clientèle. L'indispensable en Dermatologie" (1917, 6 edições). Alcançou grande prestígio. Na cerimónia de homenagem jubilar, em Julho de 1952, participaram 35 professores estrangeiros, de 15 países.

A medalha comemorativa é de autoria do seu colega e amigo, François d'Hérain.

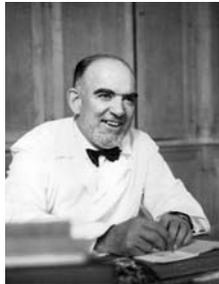
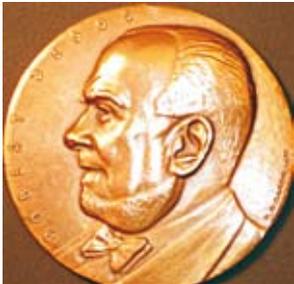


ADOLPHE DUPONT
(1898-1982)

Natural de Namur (Bélgica), licenciado em 1925, estagiou longamente no laboratório de histopatologia cutânea do H. St. Louis, com A. Civatte, com quem manteve sempre estreita colaboração e amizade.

Professor agregado, em 1951, e de 1955 a 1968 professor titular na Universidade Católica de Louvain. De personalidade ponderada, atencioso, de sólidos conhecimentos, participou com grande frequência nas actividades da dermatologia francesa. Em 1964, apresentou em Paris a "Tesarismose cutânea pela polivinilpirrolidona" (Doença de Dupont-Lachapelle).

Bom pintor e desenhador. São conhecidas as numerosas caricaturas de colegas.



ROBERT DEGOS
(1904-1987)

Um dos nomes mais prestigiosos da dermatologia mundial da 2ª metade do século XX. Descendente de 5 gerações de médicos da região de Bordéus, licencia-se em Paris (1933). Médico dos hospitais em 1939, é nomeado chefe de serviço e professor agregado no Hospital de St. Louis em 1946; de 1952 a 1975 foi professor titular.

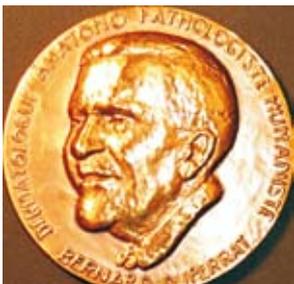
Personalidade bem marcada, expansiva, activa, acolhedora, franco, possuidor de um enorme sentido clínico, de grande capacidade de exposição e de sentido pedagógico, dominava o panorama da dermatologia francesa e internacional. De 1962 a 1967 foi Presidente do Comité Internacional de Dermatologia.

A "Clínique des Maladies Cutanées et Syphilitiques de la Faculté de Médecine de Paris", desenvolvida pelo seu mestre Gougerot, destacava-se dos restantes 4 serviços de dermatologia do Hospital de St. Louis, por ser o mais completo e o mais activo. De destacar a sua actividade diária, com a observação regular dos doentes hospitalizados, a consulta semanal de uma dezena de doentes seleccionados, a sessão semanal de histopatologia e as frequentes palestras. O ensino era permanente, "era um formidável instrumento do saber clínico", servido por diversos colaboradores (J. Civatte, R. Touraine, S. Belaich, L. Schnitzler, J. Hewitt, A. Carteau, ...).

A Clínica era uma das mais prestigiosas referências da dermatologia europeia, justificando o elevado número de estagiários estrangeiros e a frequente visita de outros colegas de renome.

Descreveu a "Papulose atrofante maligna" - Doença de Degos" (1952), a "Genodermatose em cocarde" (1941), a "Doença de Dowling-Degos (Dermatose pigmentar reticulada das pregas)" (1954), a "Parapsoriase úlcero-necrótica hipertérmica (Degos-Duperrat)" (1960), o "Acantoma de células claras" (1962), o "Elastoma em toalha do nariz" (1966), a "Pigmentação macular eruptiva idiopática" (1976).

Publicou "Dermatologie" (col. E. Lortat Jacob, 1939, 9 edições), "Photographies dermatologiques" (col. E. Lortat-Jacob, 1952) e o notável "Traité de Dermatologie" (1953-1980), em 3 volumes, com "mises à jour" anuais (col. J. Civatte, S. Bélaich).



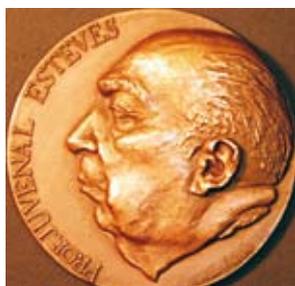
BERNARD DUPERRAT
(1908-1982)

Natural de Dijon, licenciado em Paris, em 1938. Chefe do laboratório de histopatologia cutânea no Hospital St. Louis (1940), chefe de serviço no mesmo hospital (1952).

Professor agregado em 1953 é, em 1962, nomeado professor titular na 2ª cadeira recém-criada.

De baixa estatura, extrovertido, de fácil palavra, de humor irónico, gostava de ensinar e de discutir. As suas consultas e sessões semanais de histopatologia tinham lugar numa pequena sala, em ambiente agradável e muito frequentado.

Publicou a monografia "Le Lupus Érythémateux Disséminé" (1959) e um "Précis de Dermatologie" (1106 páginas, 1959), que bem reflecte a sua personalidade.



JUVENAL ESTEVES
(1909-1996)

Licenciado em Lisboa em 1935, depois médico no Hospital do Desterro no serviço de Sá Penella. Em 1949, estagia em Zurique, no serviço de Guido Miescher onde elabora a tese doutoral ("Acerca da histopatologia dos epitelomas cutâneos"). Professor agregado da Faculdade de Medicina de Lisboa, em 1950, extraordinário em 1952 e catedrático em 1960.

Elemento fundador da Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia (1942). De forte personalidade, exerceu grande influência na vida e orientação da dermatologia nacional, a nível hospitalar, assistencial e universitário, com decisiva acção no ensino pré e pós-graduado, na difusão da especialidade, nas campanhas sanitárias de luta anti-leprosa e das tinhas, no apoio a novos centros.

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

Publicou os compêndios "Micologia Médica" (col. J. D. Cabrita, G. Nobre) (1977), "Dermatologia" (col. A. Poiares Baptista, F. Guerra Rodrigo, M. Marque Gomes) (1980, 2 edições) e os livros "Memória no Tempo" (1987), "Medicina, cultura e evolução social" (1990), "Anamnesis. Memória e História. Figuras e factos da Medicina Portuguesa, 1930-1980" (1992).

(Autor da medalha: Joaquim Correia)



JEAN CIVATTE
(1922-...)

Filho de Achilles Civatte seguiu a tradição familiar, sendo a 8ª geração de médicos. Natural de Paris, licenciado em 1948, foi assistente de anatomia patológica na Faculdade e, em 1966, médico dos hospitais sucedendo a seu mestre R. Degos, até 1990.

Alto, de carácter reservado, persistente na acção, manteve a actividade e o prestígio da clínica tendo criado novos sectores (alergologia, fotobiologia, doenças do couro cabeludo).

Exerceu as funções de Secretário-geral da Sociedade Francesa (1976-1991), de Presidente do Comité Internacional de Dermatologia e da Liga Internacional das Sociedades de Dermatologia (1982-1987) e foi Presidente do XX Congresso Mundial em Paris (2002). Durante anos foi responsável pelas clássicas Jornadas Dermatológicas de Paris e redactor-chefe dos "Annales de Dermatologie et Vénéréologie". É Presidente Honorário da Sociedade desde 1973, Doutor "honoris causa" em Coimbra e Salónica e desde 1990, é membro titular da Académie Nationale de Médecine.

Dedicou particular atenção à dermatopatologia, sendo numerosos os trabalhos publicados: -"Acantoma de células claras"(col. R. Degos, J. Delort, A. P. Baptista), "acroelastoidose", "adenoma erosivo do mamilo", "adenoma tubular apócrino", etc. Participou na elaboração da "Histological typing of skin tumours", da OMS (1974). Em 1979, com 6 outros colegas estrangeiros, funda o "Collegium Dermatopathologicum" (Club Unna-Darier).

Publicou o livro "Histopathologie cutanée" (1967, 1982, 520 páginas).



SOCIEDADE
PORTUGUESA DE
DERMATOLOGIA
E VENEREOLOGIA



19 a 21 de Novembro de 2010
HOTEL SANA LISBOA

PROGRAMA

Dia 19 de Novembro (6ª Feira)

- 09h00m SIMPÓSIO – Do Diagnóstico à Terapêutica em Infecções Sexualmente Transmissíveis** (Sala Alfama)
Moderadores: Jorge Cardoso, Elvira Bárto
- 09h00m Sessão de Comunicações** (Sala Castelo VIII)
Moderadores: Ricardo Vieira, João Goulão
- 11h00m Dermatologia nos Países de Língua Portuguesa**
Moderadores: M Marques Gomes, Luna Azulay
- 14h20m Interface Medicina Familiar / Dermatologia** (Sala Alfama)
Moderadores: Manuela Selores, Vasco Maria
- 14h15m Sessão de Casos Clínicos** (Sala Castelo VIII)
Moderadores: Alberto Mota, Lourdes Ferreira
- 16h00m Cerimónia de Abertura e Entrega de Prémios**
Moderadores: Saudade Gonçalo, Manuel Marques Gomes, Carlos Resende
- 16h15m Conferência Plenária – “A Lusofonia”**
Adriano Moreira (Academia de Ciências, Lisboa)
- 16h45m Cocktail de Boas Vindas**
- 17h30m Simpósio Satélite – Leo Farmacêuticos**
“Psoríase – Uma Doença Que Não Nos Sai Da Cabeça”
Leonor Girão, Pedro Ponte

Dia 20 de Novembro (Sábado)

- 09h00m Terapêutica Médica em Dermatologia** (Sala Alfama)
Moderadores: Américo Figueiredo, Luís Soares de Almeida
- 09h00m Sessão de Casos Clínicos** (Sala Castelo VIII)
Moderadores: Ana Ferreira, Vasco Sousa Coutinho
- 11h20m Terapêutica Oncológica em Dermatologia** (Sala Alfama)
Moderadores: João Amaro, Filomena Azevedo
- 11h20m Sessão de Comunicações** (Sala Castelo VIII)
Moderadores: Gabriela Marques Pinto, Mª São José Marques
- 14h15m Terapêutica do Foto-Envelhecimento** (Sala Alfama)
Moderadores: Antonio Picoto, Campos Lopes
- 14h15m Sessão de Casos Clínicos** (Sala Castelo VIII)
Moderadores: Martinha Henrique; José C F Fernandes
- 16h00m Sessão Plenária: A Importância da Dermatopatologia na Decisão Terapêutica**
Moderador: Óscar Tellechea
Esmeralda Vale (Centro Médico Dermato-Cirúrgico, Lisboa)

Reuniões da SPDV

17h00m Simpósio Satélite – Pfizer (Sala Alfama)

Moderador: Gabriela Marques Pinto

Use Of Biologics In The Long-Term Treatment Of Psoriasis

Robert Strohal (Head, Department of Dermatology And Venerology, Federal University Teaching Hospital, Feldkirch, Feldkirch, Austria)

A Realidade Clínica no Tratamento da Psoríase

Moderador: Vasco Serrão

Painel De Debate: Osvaldo Correia; Ana Ferreira; Paulo Ferreira; Paulo Varela

18h15m Assembleia Geral Eleitoral (Sala Castelo VIII)

20h30m Jantar De Confraternização – Cortesia: Laboratórios Edol

Dia 21 de Novembro (Domingo)

09h00m APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DE TRABALHOS SELECIONADOS

Moderadores: Osvaldo Correia, Manuel Sacramento Marques, Margarida Gonçalo

5 Posters (3min. Apresentação+2 Min. Discussão)

5 Comunicações (7min. Apresentação + 3 Min. Discussão)

11h30m SIMPÓSIO – O Que Há De Novo?

Moderadores: Clárisse Rebelo, F. Menezes Brandão

No Diagnóstico Genético E Perspectivas Terapêuticas

Purificação Tavares, Cgc Genetics, Porto

Em Terapêutica Médica

Alberto Mota, Hospital S. João Epe, Porto

Em Terapêutica Cirúrgica

Ricardo Vieira, Hospitais Da Universidade De Coimbra, Coimbra

Em Terapêutica Biológica

Ana Ferreira, Centro Hospitalar De Lisboa Central, Lisboa

13h00m Encerramento Do Congresso

COMUNICAÇÕES

CRIOCIRURGIA NO TRATAMENTO DE NEOPLASIAS CUTÂNEAS MALIGNAS NÃO-MELANOMA PERIUCULARES

Ermelindo Tavares¹, J. C. Almeida Gonçalves, J. Aranha¹

¹Serviço de Dermatologia e Venereologia, Hospital de Santarém

Introdução: As neoplasias cutâneas malignas perioculares (NCMP) são maioritariamente não-melanoma, sendo o basalioma o tipo mais comum. A criocirurgia constitui uma das várias modalidades terapêuticas usadas na abordagem destes tumores, sendo técnica segura, eficaz e de baixo custo.

Objetivos: Caracterizar a população de doentes com NCMP, diagnosticados e tratados no nosso serviço entre 1988 e 2004.

Material e métodos: Revisão dos processos clínicos e análise estatística das variáveis idade, sexo, profissão, fototipo, características do tumor, modalidades terapêuticas, resultado oncológico, estético e funcional e *follow up*. Exclusão dos casos de invasão da carúncula lacrimal e CBC morfeiformes.

Resultados: Foram tratados 78 tumores primários, em 78 doentes, 30 (38,5%) homens e 48 (61,5%) mulheres, com idade média de 75,5 anos, maioritariamente do fototipo 2 (68%) e com história de exposição solar crónica (98,7%). À data do diagnóstico, as lesões tinham evolução média de 5,1 anos e diâmetro médio de 1,3cm. Observaram-se 76 (97,4%) basaliomas e dois (2,6%) carcinomas espinocelulares, sendo que o basalioma nodular constituiu o subtipo predominante (55,1%). Metade das neoplasias situava-se no canto interno do olho (CIO). Sessenta e sete (86%) neoplasias pertenciam ao estágio I e sete (9%) ao estágio II. A criocirurgia segmentada foi a técnica utilizada em nove (11,5%) casos, a convencional em 17 (21,8%) e a fraccionada em 52 (66,7%). O *follow up* médio foi de 5 anos, tendo-se registado duas recidivas. Dois (2,6%) doentes desenvolveram ectrópio e nos restantes os resultados funcionais e estéticos foram bastante aceitáveis. A taxa de mortalidade por tumores foi nula e a de cura de 97,4%.

Conclusão: Registámos predomínio de basalioma nodular, no CIO, em mulheres idosas, com história de exposição UV crónica e fototipo baixo. Obtivemos bons resultados funcionais e estéticos e taxa de cura aos 5 anos de 97%.

MELANOMA CUTÂNEO PRIMÁRIO – ESTUDO RETROSPECTIVO DE 11 ANOS (1999-2009)

Filipa Ventura¹, D. Gomes², A. P. Vieira¹, F. Pardal³, P. Oliveira⁴, C. Brito¹

¹Serviço de Dermatologia e Venereologia, Hospital de Braga; ²Serviço de Radioterapia, Instituto Português de Oncologia, Porto; ³Serviço de Anatomia Patológica, Hospital de Braga; ⁴Departamento de Estatística, Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Porto

Introdução: A incidência de melanoma cutâneo tem aumentado ao longo dos anos, representando um dos tumores malignos mais comuns em idade jovem.

Objetivo: Análise das características epidemiológicas, clínicas e histológicas e avaliação do tratamento e evolução do melanoma cutâneo.

Métodos: Estudo retrospectivo baseado na revisão dos processos clínicos dos doentes com melanoma cutâneo, diagnosticados no Serviço de Dermatologia, entre Janeiro de 1999 e Dezembro de 2009. Análise estatística descritiva e inferencial dos dados obtidos.

Resultados: Dos 129 doentes com diagnóstico de melanoma cutâneo, 82 (64%) eram do sexo feminino e 47 (36%) do sexo masculino. A idade média à data do diagnóstico foi de 57 anos (11 a 90 anos). Os membros inferiores representaram a localização anatómica mais afectada (33%), predominantemente no sexo feminino, seguido do tronco (30%), local de eleição no sexo masculino. Relativamente aos subtipos histológicos verificaram-se as seguintes frequências: melanoma de extensão superficial 56,6%, lentigo maligno melanoma 26,4%, melanoma acral lentiginoso 8,5%, melanoma nodular 6,2%, melanoma spitzóide 1,5% e melanoma tipo animal 0,8%. O índice de Breslow médio foi de 2,53 (SD 2,62). O índice de Breslow e a presença de ulceração correlacionam-se de forma estatisticamente significativa com a ocorrência de metastização e de mortalidade.

Reuniões da SPDV

Conclusão: Durante o período estudado observou-se um aumento da incidência de melanoma cutâneo mas uma diminuição da metastização e da mortalidade, provável consequência da sua detecção precoce, o que reforça a importância das campanhas de prevenção primária. Confirmou-se a importância do índice de Breslow e a presença de ulceração como factores de prognóstico.

MICROSCOPIA CONFOCAL DO CARCINOMA BASOCELULAR

Inês Leite, N. Menezes, R. Guedes, E. Osório Ferreira, A. Baptista

Serviço de Dermatologia e Venereologia do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/ Espinho

Introdução: A microscopia confocal (MC) permite obter imagens da pele não invasivas, de alta resolução, in vivo. No entanto, a biopsia de pele ainda é o método padrão no diagnóstico do carcinoma basocelular (CBC). Existem vários critérios de diagnóstico do CBC por MC. Nesta revisão foram seleccionados e descritos aqueles usados com maior frequência.

Materiais e métodos: Os autores realizaram uma revisão de 20 casos de CBC em 18 doentes submetidos a MC (ViVaScope® 1500); 100% das lesões foram submetidas a dermatoscopia e confirmadas histologicamente.

Resultados: Foram observados 14 (78%) doentes do sexo masculino e 4 do sexo feminino (22%) com idades compreendidas entre os 39 e os 78 anos (idade média: 64,4 anos). Relativamente à localização das lesões observou-se a seguinte distribuição: 9 na cabeça, 8 no tronco, 2 nos membros superiores e 1 no pescoço. Foram analisados os cortes horizontais e, dos seis critérios de diagnóstico utilizados, em 16 lesões (80%) foram observadas células dendríticas, em 15 (75%) vasos canaliculares/lineares, em 12 (60%) silhuetas tumorais, em 12 (60%) células redondas brilhantes (infiltrado inflamatório), em 10 (50%) polarização dos núcleos alongados das células tumorais no mesmo eixo e em 7 (35%) espaços em fenda entre estruturas.

Discussão: A presença de células dendríticas e de vasos canaliculares/lineares foram os critérios de diagnóstico mais frequentes nesta revisão. A importância das células dendríticas tem sido destacada nos CBC pigmentados, facto observado pelos autores. A sensibilidade e a especificidade destes critérios têm sido estudadas, apoiando a possibilidade de a MC poder substituir futuramente, pelo menos em alguns casos, a necessidade de biopsia invasiva. Os autores fazem uma revisão da literatura e salientam o papel da MC como método rápido e não invasivo de diagnóstico/evidência de cura e de monitorização de recidiva após tratamento.

REVISÃO RETROSPECTIVA DE 7 ANOS DE UMA CONSULTA MULTIDISCIPLINAR DE LINFOMAS CUTÂNEOS

Ana Oliveira^{1,3}, Rosário Alves^{1,3}, Margarida Lima^{2,3}, Manuela Selores¹

¹Serviço de Dermatologia, ²Serviço de Hematologia Clínica e ³Consulta Multidisciplinar de Linfomas Cutâneos, Hospital de Santo António - Centro Hospitalar do Porto

A Consulta Multidisciplinar de Linfomas Cutâneos (CMLC) do nosso hospital foi criada em 2003 e tem uma periodicidade semanal. Está certificada desde 2004 e é realizada por uma médica especialista de Dermatologia e por uma médica especialista de Imunohemoterapia. Recebe doentes adultos com suspeita de linfoma cutâneo, de envolvimento cutâneo por doença hemato-oncológica ou de mastocitose, provenientes da instituição ou referenciados por outros hospitais. Neste trabalho apresentamos uma análise retrospectiva dos doentes seguidos na CMLC, desde o seu início. Para isso consultamos os dados disponíveis no sistema informático hospitalar e revimos a informação clínica dos doentes. Na CMLC foram efectuadas, entre 2003 e 2010, 1852 consultas, das quais 169 primeiras consultas e 1683 consultas de seguimento. O número de primeiras consultas / ano oscilou entre 20 e 32 (mediana 21). A maioria dos doentes (95%) residia no Norte do País (60.2% no Distrito do Porto). Efectuamos uma revisão clínica detalhada de 153 casos (16 foram excluídos por informação insuficiente). Desses, 93 eram homens e 60 mulheres, com idade média de 58 anos. A maioria (71.9%) tinha sido referenciada por Serviços do CHP/HSA (nomeadamente pelo Serviço de Dermatologia, 81.8%) e 13.1% tinham sido referenciados por outro hospital. Os diagnósticos distribuíam-se da seguinte forma: 94 (61.4%) linfomas T (micoses fungóides – 76.6%, síndromes de Sézary – 8.5%, outros linfomas T – 12.8%) e, 22 (14.4%) linfomas B (maioritariamente

linfomas B de grandes células – 40.1% e linfomas B de zona marginal – 36,3% dos casos), 16 (10.5%) mastocitoses e 21 (13.7%) relativas a outras patologias. Analisamos, em cada caso, as manifestações clínicas, o estadiamento da doença na data de admissão, os tratamentos efectuados, o tempo de seguimento na consulta e o estadiamento actual da doença e comparamos os dados com aqueles que se encontram descritos na literatura.

LINFOMAS CUTÂNEOS PRIMÁRIOS DE CÉLULAS B - CASUÍSTICA DA CONSULTA MULTIDISCIPLINAR DE LINFOMAS CUTÂNEOS DO CENTRO HOSPITALAR DO PORTO

Aristóteles Rosmaninho¹, R. Alves^{1,2}, M. Lima^{2,3}, M. Selores¹

¹Serviço de Dermatologia, ²Consulta Multidisciplinar de Linfomas Cutâneos e ³Serviço de Hematologia Clínica, Centro Hospitalar do Porto, EPE-HSA

Os linfomas de células B representam cerca de 25% dos linfomas cutâneos primários. Segundo a classificação da WHO-EORTC podem ser divididos em dois grupos, de acordo com o seu comportamento clínico: os tumores com comportamento clínico indolente, representados pelo linfoma B da zona marginal e pelo linfoma B do centro folicular e os tumores com comportamento clínico intermédio, representados pelo linfoma B difuso de grandes células B (tipo perna e não perna) e pelo linfoma B de grandes células intravascular. Apesar das suas características clínicas, histológicas e imunofenotípicas serem bem conhecidas, o estadiamento e a terapêutica destes tumores ainda não está padronizado. Foram propostos vários sistemas para o seu estadiamento, sendo que o mais recente é o proposto pela ISCL/EORTC. O trabalho tem como objectivo a caracterização clínico-patológica, prognóstica e terapêutica dos linfomas cutâneos primários de células B da Consulta Multidisciplinar de Linfomas Cutâneos (CMLC) do Hospital de Santo António, Centro Hospitalar do Porto, com base na classificação WHO-EORTC e no sistema de estadiamento TNM proposto pela ISCL/EORTC. Para tal, efectuamos a análise retrospectiva de 23 linfomas cutâneos primários de células B observados na CMLC entre 2003 e 2010. A colheita de dados foi efectuada através da consulta dos processos clínicos e foram analisadas as seguintes variáveis: sexo, idade, tempo de evolução, características e localização das lesões, classificação do linfoma (WHO-EORTC), estadiamento (ISCL/EORTC), terapêutica, resposta ao tratamento e evolução da doença. Os resultados da nossa série foram comparados com os dados existentes na literatura.

MEDIDAS DE PREVENÇÃO EM DOENTES COM MASTOCITOSE – PROTOCOLO

Joana Parente, M. J. Silva

Serviço de Dermatologia e Venereologia, Hospital de Santarém EPE

As mastocitoses são um grupo heterogéneo de doenças caracterizadas por um aumento de mastócitos residentes num ou mais órgãos. Todos os doentes com mastocitose estão em risco de desenvolver episódios de anafilaxia em múltiplas situações, visto que os mastócitos são os principais mediadores celulares deste processo. Pretende-se neste trabalho apresentar um protocolo destinado à prevenção da anafilaxia nos doentes com mastocitose submetidos a anestesia geral e local e à realização de exames radiológicos contrastados. O protocolo contempla a adopção de medidas gerais de aplicação universal nos doentes com mastocitose e de medidas específicas relacionadas com os procedimentos referidos. No primeiro grupo estão incluídas normas gerais de evicção de agentes físicos, fármacos, alimentos e de factores de stress emocional que reconhecidamente podem precipitar reacções anafiláticas. No capítulo das medidas específicas relacionadas com a realização de procedimentos anestésicos, estas devem ser aplicadas em todos os doentes e incluem uma preparação meticulosa de todo o acto anestésico, com particular ênfase para a definição dos fármacos a utilizar, forma e tempo de administração. No âmbito da utilização dos produtos de contraste utilizados em exames radiológicos devem preferir-se os de baixo peso molecular e a sua utilização deve obedecer igualmente a uma preparação pré-definida. Existindo diversos agentes capazes de provocar reacções anafiláticas e outras complicações graves na mastocitose submetidos a anestesia e à administração de produtos de contraste, é indispensável que o seu reconhecimento e prevenção se façam de forma atempada. Este facto justifica a proposta de elaboração deste protocolo para a sua abordagem.

DERMATOSES NEONATAIS COM NECESSIDADE DE CUIDADOS INTENSIVOS: CASUÍSTICA DE 13 ANOS NUMA UNIDADE DE CUIDADOS INTENSIVOS NEONATAIS

Paulo Morais^{1,3}, L. Peralta², G. Rocha^{2,3}, S. Magina^{1,3}, C. Lisboa¹, A. Mota¹, H. Guimarães²

¹Serviço de Dermatologia e Venereologia e ²Serviço de Neonatologia/Unidade de Cuidados Intensivos, Hospital de S. João, Porto; ³Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Introdução: Embora a patologia cutânea neonatal seja habitualmente de carácter benigno e auto-limitado, é possível, por vezes, observar-se dermatoses potencialmente fatais, com envolvimento de outros órgãos e/ou associações sindrómicas, as quais determinam a necessidade de observação em Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais (UCIN).

Objectivos: Avaliar as características clínicas das diferentes doenças cutâneas que justificaram o internamento numa UCIN.

Métodos: Revisão dos processos clínicos dos recém-nascidos (RNs) portadores de dermatose que motivou internamento numa UCIN, nos últimos 13 anos (Janeiro/97 a Dezembro/09).

Resultados: Identificaram-se 25 RNs, M/F=1/1,5, com idade gestacional mediana de 37 semanas (27–41) e mediana do peso ao nascimento nos 2314g (730-3650). Sete (28%) apresentavam restrição de crescimento intra-uterino e 10 (40%) eram pré-termos. As patologias foram divididas em 5 grupos principais: dermatoses bolhosas (n=7), ictioses (n=5), aplasia cutis (n=5), lesões vasculares (n=4) e outras doenças (n=4). Observou-se consanguinidade em 3 casos. Em 7 doentes foi possível efectuar a caracterização genética da dermatose, incluindo: 3 anomalias cromossómicas numéricas (trisomia 13) e 4 mutações [genes LMNA (dermatopatia restritiva), CX26/GJB2 (síndrome KID), NEMO (incontinência pigmentar) e COL7A1 (epidermólise bolhosa distrófica)]. Em 4 doentes (16%) foram observadas associações dismórficas, mas um estudo genético normal. Oito crianças (32%) foram ventiladas mecanicamente. Houve 5 (20%) casos fatais, a maioria (4) no período neonatal. A permanência na UCIN variou entre 2 e 212 dias (mediana: 12 dias).

Conclusões: Algumas patologias cutâneas requerem cuidados intensivos ou especiais no período neonatal. A associação a anomalias congénitas major ou a condições genéticas potencialmente fatais obrigam a abordagem multidisciplinar. No caso de associação sindrómica, dismórfica ou anomalia genética, o seguimento a longo prazo é frequentemente necessário. A caracterização genética, quando possível, é essencial para um futuro aconselhamento genético, entre outros aspectos. A patologia cutânea constituiu 0,53% das causas de admissão na UCIN no período estudado.

DERMATOSES DA GRAVIDEZ OBSERVADAS NUM SERVIÇO DE URGÊNCIA – AVALIAÇÃO DE 85 CASOS

Ana Maria Calistru¹, Cármen Lisboa^{1,2}, Ana Nogueira¹, Heberto Bettencourt³, Filomena Azevedo¹

¹Serviço de Dermatologia e Venereologia, Hospital de São João, Porto; ²Faculdade de Medicina, Universidade do Porto; ³Serviço de Anatomia Patológica, Hospital de São João, Porto

Introdução e Objectivo: As dermatoses da gravidez representam um grupo heterogéneo e ainda não completamente definido de patologias cutâneas. O presente trabalho tem como objectivo a avaliação do tipo, frequência e características clínicas das dermatoses nas grávidas que recorreram ao Serviço de Urgência (SU).

Métodos: Estudo das dermatoses nas grávidas e puérperas observadas por Dermatologia no SU no período 2006-2010.

Resultados: Incluíram-se 78 grávidas e 7 puérperas com idade média de 29,7 anos, a maioria primigestas (61,2%) e portadores de feto único (97,6%). Foram diagnosticadas dermatoses específicas de gravidez em 29 (34,1%) casos, 2/3 deles com início no 3º trimestre de gestação, e outras dermatoses em 56 doentes, metade dos quais teve início no 2º trimestre de gravidez. As dermatoses de gravidez observadas foram: pápulas e placas urticariformes pruriginosas de gravidez (PPUP) (n=16), prurigo de gravidez (n=8), penfigóide gestacional (n=4) e foliculite pruriginosa de gravidez (n=1). Em 5 casos registou-se agravamento no puerpério. O prurido moderado a intenso constituiu uma queixa constante. Na maioria das doentes os sintomas foram controlados utilizando corticóides tópicos de média/alta potência, antihistamínicos orais e emolientes. As doentes com penfigóide gestacional foram tratadas com corticóide sistémico. Em 56 das 85 grávidas observaram-se outro tipo de dermatoses incluindo: eczema atópico (n=12), pitiríase rosada (n=12), infecções cutâneas (n=5), dermatite de contacto, granuloma piogénico, psoríase, pustulose exantemática aguda. Nas dermatoses com apresentação atípica a biópsia ajudou na caracterização da doença. Em 42 casos analisou-se o estado dos recém-nascidos, com registo de parto pré-termo e baixo peso ao nascimento em 3 casos.

Discussão: De acordo com a literatura, a PPUP constituiu a dermatose específica da gravidez mais frequente, seguida por prurigo. Nas grávidas com lesões cutâneas exuberantes ou atípicas, o estudo laboratorial e histológico e imprescindível para o diagnóstico específico, permitindo abordagem terapêutica adequada e avaliação dos riscos fetais.

TINHAS DO COURO CABELUDO: ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO E RETROSPECTIVO DE 392 CASOS

Sara Lestre, C. Galhardas, M. Apetato

Serviço de Dermatologia, Hospital dos Capuchos, Centro Hospitalar de Lisboa Central

Introdução: A tinha do couro cabeludo (TCC) é a infecção fúngica mais frequente em crianças. Estudos recentes realizados em Portugal, têm sugerido que existem diferenças epidemiológicas regionais importantes, particularmente no que diz respeito aos fungos infectantes responsáveis pelas TCC.

Objectivo: Caracterização epidemiológica das TCC diagnosticadas no Serviço de Dermatologia do Hospital dos Capuchos.

Métodos: Foi efectuada uma análise retrospectiva dos resultados das culturas realizadas em doentes com suspeita de TCC, no Laboratório de Micologia do Hospital dos Capuchos durante o período compreendido entre Janeiro de 2008 e Junho de 2010. Foi também efectuada a caracterização demográfica da população estudada.

Resultados: Foram analisadas 631 amostras, sendo a cultura positiva em 392 casos (62%). Destas, 61,5% e 38,5% correspondiam a doentes do sexo masculino e sexo feminino, respectivamente. A idade média foi de 5,2 anos. A maioria dos doentes era de raça negra (81%). Foram isoladas 7 espécies de dermatófitos: 61,5% das culturas positivas foram da responsabilidade de *Microsporum (M) audouinii*, 29,1% de *Trichophyton (T) soudanense*, 5,6% de *T. tonsurans*; 2% de *M. canis*, 2% de *M. ferrugineum*, 0,5 % de *T. violaceum* e 0,2% de *T. mentagrophytes*. Em 4 casos (1%), observaram-se infecções mistas por *M. audouinii* e o *T.soudanense*. Verificou-se que a TCC por *M. audouinii* e *T. soudanense* atingia maioritariamente indivíduos de raça negra (78% e 95%, respectivamente). Observou-se ainda um predomínio do sexo masculino nas TCC por *M. audouinii* (68%), não se verificando qualquer prevalência de género naquelas associadas a *T. soudanense*.

Conclusões: Das 631 culturas realizadas, verificou-se positividade em 62% das amostras. Verificou-se um claro predomínio de espécies antropofílicas, sendo o *M. audouinii* e o *T.soudanense* responsáveis por cerca de 90% das TCC. Nestes casos, observou-se uma elevada proporção de indivíduos de raça negra, facto que poderá justificar parcialmente estes resultados.

DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA TUBERCULOSE LATENTE EM DOENTES COM PSORÍASE SUBMETIDOS À TERAPÊUTICA COM ANTAGONISTAS DO FACTOR DE NECROSE TUMORAL-ALFA

Ermelindo Tavares¹, S. Silva², J. Parente¹, J. M. Carvalho³, C. Martins¹, J. A. Dores¹, J. Aranha¹, M. J. Silva¹, M. S. J. Marques¹

¹Serviço de Dermatologia e Venereologia e ²Serviço de Pneumologia, Hospital de Santarém; ³Centro de Diagnóstico Pneumológico, Santarém

Introdução: O TNF α desempenha um papel importante na defesa imunológica contra o *Mycobacterium tuberculosis* e, como tal, o risco de reactivação da tuberculose latente (TBL) aumenta com a terapêutica anti-TNF α . Desta forma, torna-se crucial diagnosticar e tratar os casos de TBL antes do início deste tipo de tratamento.

Objectivos: Determinar a prevalência da TBL em doentes com psoríase submetidos à terapêutica com antagonistas do TNF α , entre 2006 e 2009. Avaliar o tipo de tratamento anti-bacilar instituído e as suas complicações.

Material e métodos: Revisão de processos clínicos e registo de dados clínicos, epidemiológicos, factores de risco para hepatotoxicidade e efeitos adversos. Constituíram exames de screening o teste de Mantoux (TM), a radiografia torácica (RxT) e, em casos especiais, o quantiFERON[®].

Resultados: Quarenta e cinco doentes foram incluídos neste estudo retrospectivo, sendo que 27 (60%) tinham psoríase artropática e 18 (40%) psoríase vulgar. Apenas quatro (8,9%) tinham factor de risco epidemiológico conhecido para a

Reuniões da SPDV

tuberculose. O TM e o RxT foram usados em todos e o quantiFERON® em seis. A TBL foi confirmada em 18 (40%) casos, 16 (88,9%) do sexo masculino e dois (11,1%) do feminino. Todos foram tratados com isoniazida durante nove meses. A elevação transitória das transaminases hepáticas ocorreu em quatro (22,2%), não se tendo registado casos de hepatotoxicidade. A totalidade completou o regime instituído. O período médio entre o início da isoniazida e a terapêutica anti-TNF α foi de dois meses. Vinte e um (46,7%) receberam adalimumab, 17 (37,8%) etanercept e sete (15,5%) infliximab. Nenhum doente desenvolveu tuberculose activa.

Conclusão: A TBL foi diagnosticada em mais de 1/3 dos doentes com psoríase candidatos à terapêutica biológica, predominantemente do sexo masculino. Todos completaram o esquema terapêutico instituído sem complicações relevantes.

EFEITOS LATERAIS DO TRATAMENTO COM BIOLÓGICOS ANTI-TNF ALFA NA PSORÍASE: REVISÃO DE 5 ANOS

Ana Nogueira¹, F. Osório¹, S. Magina^{1,2}, F. Azevedo¹

¹Dermatologia e Venereologia, Hospital São João, EPE, Porto; ²Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Introdução: A era dos biológicos revolucionou a terapêutica da psoríase. Todavia, as preocupações com a segurança a longo prazo são prementes. O objectivo deste trabalho foi rever os efeitos laterais dos anti-TNF alfa que motivaram interrupção temporária ou definitiva da terapêutica.

Material e métodos: Estudo retrospectivo com revisão dos processos dos doentes da consulta a efectuar terapêutica com anti-TNF alfa entre 2005 e 2010. Excluíram-se os doentes que participaram em ensaios clínicos.

Resultados: Foram incluídos 70 doentes com psoríase em placas, 39 dos quais com artrite, com idade média de $48,4 \pm 12,1$ anos. 56 doentes fizeram um anti-TNF alfa, 13 fizeram dois e um doente fez três. O tempo médio de *follow-up* (FU) foi de 86 semanas (7-279). Ocorreram complicações major em 5,7% dos doentes e efeitos laterais minor em 22,8%. Nos doentes tratados com etanercept (n= 47, FU 12-279 semanas) houve um caso de tuberculose pulmonar às 144 semanas que levou à suspensão definitiva do fármaco. Como efeitos laterais minor registaram-se 2 abscessos perianais, 2 infecções respiratórias, 1 abscesso dentário, 1 infecção cutânea por *Aspergillus fumigatus*, 1 sífilis secundária e 1 herpes zoster. Uma doente apresentou gamopatia monoclonal de significado indeterminado. Nos doentes tratados com adalimumab (n= 26, FU 7-126 semanas), houve um caso de tuberculose disseminada às 11 semanas e uma toxidermia com eritrodermia às 6 semanas, motivando suspensão definitiva do fármaco. Registaram-se ainda 3 infecções respiratórias, 1 candidose esofágica e 1 herpes zoster. Nos doentes tratados com infliximab (n=8, FU 38-133 semanas), registou-se 1 pancreatite aguda litiásica às 37 semanas e 1 apendicite aguda. A maioria das complicações minor ocorreu no primeiro ano de tratamento.

Conclusões: Os agentes anti-TNF alfa são fármacos relativamente seguros. Contudo, o risco de tuberculose é preocupante e deve ser equacionado durante todo o curso da terapêutica.

PSORÍASE INDUZIDA/DESENCADEADA POR ANTI-TNF-ALFA: TRÊS CASOS CLÍNICOS E REVISÃO DA LITERATURA

Sónia Fernandes¹, R. Alves², C. Amaro¹, C. Fernandes¹, G. Marques Pinto¹, A. Afonso³, J. Cardoso¹

¹Serviço de Dermatologia e Venereologia, Hospital Curry Cabral, Lisboa; ²Serviço de Dermatologia e Venereologia, Hospital Central do Funchal; ³Serviço de Anatomia Patológica, Hospital Curry Cabral, Lisboa

No grupo dos fármacos inibidores do factor de necrose tumoral alfa (anti-TNF α) – adalimumab, etanercept e infliximab – estão incluídos agentes imunossupressores aprovados para utilização na psoríase artropática e na psoríase em placas, moderada ou grave refractária às terapêuticas sistémicas clássicas, assim como no tratamento da doença inflamatória intestinal crónica, artrite reumatóide, espondilite anquilosante e artrite idiopática juvenil. Apesar da sua eficácia e segurança no controlo da psoríase, com a crescente utilização nos últimos anos têm aumentado significativamente as descrições de casos de psoríase «de novo» ou exacerbada pelas novas terapêuticas biológicas. Os autores apresentam três casos clínicos de doentes com psoríase de início durante a terapêutica com anti-TNF α instituída no contexto de

doenças reumáticas inflamatórias e doença de Crohn e revêem os casos similares publicados na literatura, salientando a sua abordagem terapêutica. São discutidos os possíveis mecanismos envolvidos na contribuição dos anti-TNF α para a fisiopatogénese da psoríase «de novo» ou agravamento de psoríase prévia, bem como os dados que apoiam uma relação causal. Apesar da eficácia e vantagens terapêuticas dos anti-TNF α excederem muitas vezes os possíveis efeitos cutâneos adversos, a morbilidade inerente não pode ser depreciada, destacando-se a importância do Dermatologista no seu diagnóstico e terapêutica.

SÍNDROME DE STEVENS-JOHNSON E NECRÓLISE EPIDÉRMICA TÓXICA – CASUÍSTICA DE 11 ANOS

Ana Brinca, P. Andrade, M. M. Brites, M. Gonçalo, A. Figueiredo

Serviço de Dermatologia e Venereologia, Hospitais da Universidade de Coimbra

Introdução: O síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e a Necrólise Epidérmica Tóxica (NET) são dermatoses mucocutâneas pouco frequentes, potencialmente fatais, na grande maioria secundárias à administração de fármacos.

Objectivo: Caracterização dos casos de SSJ e NET hospitalizados no nosso Serviço no período de Junho/2000 a Junho/2010.

Material e métodos: Realizou-se um estudo retrospectivo usando os códigos do ICD-9-CM. Foram avaliados: sexo, idade, tempo de internamento, comorbilidades, desencadeante suspeito, tempo até ao diagnóstico, clínica, percentagem de superfície corporal afectada, alterações analíticas, tratamento e evolução.

Resultados: Incluíram-se 38 doentes (28 mulheres e 10 homens), com idade média de 58,5 anos (intervalo: 14-88 anos); 26 com SSJ, 4 com síndrome de sobreposição e 8 com NET. O envolvimento das mucosas oral, ocular e genital estava presente em 35, 30 e 13 doentes, respectivamente; com envolvimento de apenas uma área mucosa em 7 e de pelo menos duas nos restantes 31. Foi identificado um fármaco como provável desencadeante em 81,6% dos doentes: alopurinol em 35.49%, antibiótico em 25.8%, anticonvulsivante em 19.35% e anti-inflamatório não esteróide em 9.68%. Constatou-se uma associação positiva entre desfecho fatal e idade superior a 50 anos ($p < 0,01$) e estado de imunossupressão ($p < 0,02$). Dos 5 doentes que faleceram, 3 tinham NET e 2 SSJ.

Conclusões: Os fármacos foram a principal causa mais provável. Não verificámos relação estatística entre prognóstico e uso de corticosteróides, antecedente de neoplasia ou maior tempo até ao diagnóstico.

TESTES EPICUTÂNEOS EM ERITEMAS PIGMENTADOS FIXOS – REVISÃO DE 20 ANOS

Pedro Andrade, M. Gonçalo, A. Figueiredo

Serviço de Dermatologia e Venereologia, Hospitais da Universidade de Coimbra

Introdução: O eritema pigmentado fixo (EPF) é um padrão incomum de toxidermia. A confirmação da imputabilidade dos fármacos não é, muitas vezes, fácil. A utilização dos testes epicutâneos pode ser muito útil, consistindo numa alternativa segura que pode evitar a prova de reintrodução do fármaco suspeito.

Objectivos: Para além da caracterização demográfica da população com EPF, foi objectivo dos autores apurar o valor diagnóstico dos testes epicutâneos na confirmação da imputabilidade dos fármacos suspeitos e no estudo de reacções cruzadas entre moléculas similares.

Material e Métodos: Foi realizada uma análise retrospectiva de todos os doentes com diagnóstico clínico de EPF sujeitos a testes epicutâneos entre os anos de 1989 e 2009 (20 anos). Todos os fármacos suspeitos e moléculas aparentadas foram testados em oclusão (Finn chambers[®]) em pele sã e pele lesional, com leituras em D2/D3 e D1/D2 (respectivamente).

Resultados: Foram testados 52 doentes com EPF. A idade média do grupo foi 53 anos; 67,3% dos doentes eram mulheres. Em 95% dos casos houve suspeita clínica de AINE. Os testes epicutâneos foram positivos em 21 doentes (40,4%), sendo 20 reactivos a AINE (nimesulide, piroxicam e etoricoxib) e 1 a um antihistamínico (cetirizina). Todos os testes com antibióticos, paracetamol, alopurinol e outras moléculas foram negativos, mesmo em casos de elevada suspeição clínica. De todos os doentes reactivos ao piroxicam, 88,9% foram também reactivos ao tenoxicam e 22,2% ao meloxicam. O doente reactivo a cetirizina apresentou também reacção a levocetirizina e a hidroxizina.

Reuniões da SPDV

Conclusão: Os testes epicutâneos são úteis na confirmação da imputabilidade de fármacos em EPF, particularmente no caso de suspeita de AINE. A positividade simultânea dos testes com moléculas aparentadas traduz fenómenos de reactividade cruzada, relevantes para o *follow-up* dos doentes.

DERMATITE DE CONTACTO ALÉRGICA DE ETIOLOGIA PROFISSIONAL – ESTUDO RETROSPECTIVO DE 10 ANOS

Ofélia Pereira¹, M. Teixeira¹, M. Pereira¹, P. Norton^{2,3}, J. Rozeira¹

¹ Serviço de Dermatologia do Hospital Pedro Hispano, Matosinhos; ²Instituto Saúde Pública da Universidade do Porto; ³Serviço Saúde Ocupacional do Hospital Pedro Hispano, Matosinhos

Objectivos: Estabelecer as principais causas e alérgenos na dermatite de contacto alérgica (DCA) de origem profissional-ocupacional nos nossos doentes.

Material and métodos: Entre Julho de 1999 and Junho 2009, 1925 doentes (570 homens e 1355 mulheres) foram observados com suspeita de dermatite de contacto; 1070 (55,6%) tinham provas positivas às séries testadas. Cento e quarenta doentes tinham DCA de causa profissional, nomeadamente eczema das mãos. Todos os doentes foram testados com a série básica GPEDC, séries complementares e produtos próprios. Os testes foram aplicados em Finn chambers® em Scanpor®. As leituras foram efectuadas às 48 e 96 horas e eventualmente ao 7º dia, de acordo com os critérios do ICDRG. Foram registados os seguintes parâmetros: sexo, idade, atopia, relevância das provas positivas, localização da dermatite, causa e produtos causadores da sensibilização.

Resultados: 65 homens e 75 mulheres apresentavam DCA de origem profissional. Vinte e um (15%) doentes tinham antecedentes de atopia. O eczema atingia sobretudo as mãos (em 66,7% dos doentes exclusivamente). As principais profissões eram: Construção civil em 42; Trabalhadores de saúde em 14 casos; Cabeleireiras em 14; Manipuladores de alimentos em 13; Pessoal de limpeza - empregadas domésticas em 10; Metalurgia em 8; Outras profissões: 40 doentes. Os principais alérgenos na Construção civil: Dicromato de potássio em 28 doentes, M. tiurams em 10; Nos Trabalhadores de saúde: M. tiurams em 8 pacientes; em Cabeleireiras: p-Fenilenodiamina em 11, p-Toluenodiamina em 5 e Persulfato de amónia em 4; Manipuladores de alimentos: Dialildissulfureto em 11; Emp. domésticas: M. tiurams em 5.

Conclusões: A DCA de etiologia profissional-ocupacional foi mais frequente em Trabalhadores da construção civil, Trabalhadores de saúde, Cabeleireiras, Manipuladores de alimentos. Os alérgenos mais comuns e os sensibilizantes encontrados são consistentes com a literatura.

FOTOTERAPIA UVA-1 DE BAIXA DOSE NA ESCLERODERMIA: QUE BENEFÍCIO ESPERAR?

Neide Pereira, F. Santiago, H. Oliveira, A. Figueiredo

Serviço de Dermatologia e Venereologia, Hospitais da Universidade de Coimbra

Introdução: Os primeiros relatos da aplicação da fototerapia UVA-1 à esclerodermia remontam apenas a 1995, mas desde então vários estudos têm comprovado a sua eficácia nesta patologia.

Objectivos: Avaliar a eficácia e segurança da fototerapia UVA-1 de baixa dose em doentes com esclerodermia, procurando definir os sub-grupos que mais beneficiam com este tratamento.

Métodos: Análise retrospectiva dos processos clínicos e registo fotográfico dos doentes, com o diagnóstico clínico e/ou histológico de esclerodermia, submetidos a fototerapia UVA-1 de baixa dose (até 35 J/cm²) entre 2003 e 2010.

Resultados: Foram estudados 21 doentes (20 mulheres e 1 homem) com idades compreendidas entre 10-75 anos (média de 50). Os 18 doentes com morfeia realizaram um total de 29 tratamentos, com um número médio de 31 sessões/doente, dose média por sessão de 31 J/cm² e dose cumulativa média de 986,73 J/cm² (310- 1574) Os 3 doentes com esclerodermia sistémica realizaram um total de 5 tratamentos, com um número médio de 24 sessões/doente, dose média por sessão de 29 J/cm² e dose cumulativa média de 696 J/cm² (660-1645). O tempo médio de evolução da doença até à realização de fototerapia foi em média de 29 meses (6-144) e 15 doentes já tinham sido submetidos a outras terapêuticas sem sucesso. Utilizando o score cutâneo modificado de Rodnan, constatou-se no grupo dos doentes com morfeia uma

melhoria marcada em 72,2% e uma melhoria moderada em 22,2%, e no grupo da esclerodermia sistémica salienta-se um caso com remissão completa da esclerose cutânea.

Conclusões: A nossa experiência permite-nos concluir que a fototerapia UVA-1 de baixa dose é uma opção terapêutica bem tolerada e segura, com excelentes resultados em doentes com esclerodermia. Este tratamento constitui um contributo valioso para estes doentes, face às limitadas opções terapêuticas disponíveis.

SÍFILIS NUMA CONSULTA DE INFECÇÕES SEXUALMENTE TRANSMISSÍVEIS – ANÁLISE DE 880 DOENTES

Olga Ferreira¹, C. Lisboa^{1,2}, F. Magalhães Ramos², F. Azevedo¹

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

Objectivos: Estudo epidemiológico de doentes com sífilis observados na Consulta de Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST). Caracterização demográfica e clínica de doentes com sífilis co-infectados por VIH e de sífilis em homens que praticam sexo com homens (HSH).

Métodos: Análise de dados sócio-demográficos, clínicos e laboratoriais de doentes com sífilis entre os anos de 1998 e 2009.

Resultados: A análise incluiu 880 doentes com sífilis, 69,9%(n=615) eram do sexo masculino, dos quais 56 eram HSH e 545 heterossexuais. A idade variou entre 15 e 91 anos ($41,4 \pm 13,3$ anos). Em 56,6%(498/880) dos doentes foi feito o diagnóstico de sífilis recente e em 13,0%(114/880) verificou-se o diagnóstico de outras doenças venéreas (DV) concomitantes. Foram identificados 87 doentes com infecção VIH, 33 dos quais de novo. No grupo VIH observou-se rácio H:M de 13,5:1 (81 homens) e 32,2%(28/87) eram HSH. Verificou-se sífilis recente em 69,0%(60/87) dos doentes e outras DV concomitantes em 36,8%(32/87). Nos doentes com infecção VIH conhecida, constatou-se o diagnóstico de sífilis recente em 70,4%(38/54) e DV concomitante em 31,5%(17/54). Na população sem infecção VIH (752/880) observou-se rácio H:M 2,1:1, 3,7%(28/752) HSH e, proporcionalmente, menor número de doentes com sífilis recente (58,2%,n=438), assim como, outras DV (10,6%,n=80). Entre os HSH, foi feito diagnóstico de sífilis recente em 78,6%(44/56) dos casos, de DV concomitante em 26,8%(15/56) e de infecção VIH em 50,0%(28/56). Por outro lado, entre os homens heterossexuais verificou-se sífilis recente em 57,4%(313/545) dos casos, outra DV em 15,8%(86/545) e infecção HIV em 9,5%(52/545).

Discussão: Na nossa casuística foi observado maior número de IST de novo no grupo VIH, inclusivamente naqueles em que o diagnóstico já era conhecido. Nos HSH encontramos elevada prevalência de co-infecção VIH. Este estudo enfatiza a necessidade de campanhas de sensibilização dirigidas a grupos específicos, como os doentes com infecção VIH e os HSH.

AVALIAÇÃO DO CONHECIMENTO E COMPORTAMENTO SEXUAL NOS UTENTES DE UMA CONSULTA DE DOENÇAS SEXUALMENTE TRANSMISSÍVEIS

Ana Nogueira¹, C. Lisboa^{1,2}, F. Azevedo¹

¹Serviço de Dermatologia e Venereologia, Hospital S. João, EPE, Porto; ²Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Introdução: A caracterização dos conhecimentos e percepção dos doentes com infecções sexualmente transmissíveis (IST) é importante para desenvolver campanhas adequadas.

Objectivo: Avaliar os dados demográficos, comportamentais e conhecimento sobre IST nos doentes da consulta.

Métodos: Aos doentes que recorreram à consulta de IST foi solicitado que, no final, respondessem a um questionário de escolha múltipla e de resposta aberta para avaliar os dados demográficos, comportamentais e conhecimento sobre IST.

Resultados: Foram incluídos 73 doentes com IST: condiloma acuminado (n=36), sífilis (n=21), infecção VIH (n=14), herpes genital (n=9), uretrite (n=6), molusco contagioso (n=5), outras (n=8). Tinham mais de uma IST 23% dos doentes. A idade média foi de 35.5 ± 11.1 anos, 76% eram do sexo masculino, 68% eram solteiros ou divorciados e 71% eram heterossexuais. A maioria (46%) dos doentes tinha o secundário incompleto. Nos heterossexuais, para além do sexo vaginal, 49% referiu praticar regularmente sexo oral e 16% sexo anal. Apenas 1.6% dos doentes usa preservativo consistentemente no sexo oral. Foram reportados por 35% dos doentes mais de 10 parceiros ao longo da vida. Nos últimos 6 meses, 70.5%

Reuniões da SPDV

dos doentes tinha tido 0-1 parceiro e 16% referia contactos sexuais ocasionais. Quando solicitados para escrever as IST conhecidas, as mais mencionadas foram infecção HIV (69.9%), sífilis (34.2%) e herpes genital (21,9%). Apenas 43% dos doentes escreveu a IST que lhe foi diagnosticada. Apenas 62% se consideravam um possível vector de IST. Informariam o parceiro da sua IST 92% dos doentes. Dos 5 doentes que não informariam/não sabiam, 3 eram HIV positivos.

Conclusões: Salienta-se a baixa percepção dos doentes acerca do facto de terem uma IST e da sua contagiosidade. É ainda preocupante a proporção de doentes HIV positivos no grupo de doentes que não informaria o parceiro. Estes assuntos devem ser especificamente abordados na consulta.

COMUNICAÇÕES SELECIONADAS

IMPACTO DOS ANTAGONISTAS DO TNF-ALFA NO PERFIL LIPÍDICO EM DOENTES COM PSORÍASE EM PLACAS MODERADA A GRAVE

Sara Lestre, F. Diamantino, A. Fidalgo, A.. Ferreira

Serviço de Dermatologia, Hospital dos Capuchos, Centro Hospitalar de Lisboa Central

Introdução: O factor de necrose tumoral – alfa (TNF α) desempenha um papel central na inflamação crónica, estando associado a alterações do perfil lipídico, da resistência à insulina e da função endotelial. No entanto, em diversos estudos envolvendo doenças reumatológicas, os efeitos benéficos dos Anti-TNF- α no perfil lipídico têm mostrado resultados contraditórios. Em doentes com psoríase em placas moderada a grave, o impacto dos antagonistas do TNF α no perfil lipídico nunca foi estudado.

Objectivo: Avaliação do impacto da terapêutica com etanercept no perfil lipídico de doentes com psoríase moderada a grave. Avaliação da prevalência de comorbilidades como obesidade, hipertensão arterial, dislipidemia e doença cardíaca isquémica.

Métodos: Foi efectuado um estudo observacional, longitudinal e retrospectivo em doentes com psoríase tratados com etanercept durante um período igual ou superior a 24 semanas. Foram excluídos os doentes que iniciaram e/ou alteraram a dose de anti-diabéticos orais ou antilipidémicos durante o período do estudo assim como doentes sob terapêutica com retinóides orais nos 3 meses prévios ao início de etanercept. Foram avaliados dados demográficos e clínicos, hábitos tabágicos e alcoólicos, comorbilidades, terapêuticas concomitantes e dados laboratoriais no início da terapêutica e às 24 semanas (Colesterol total, C- LDL, C-HDL, triglicéridos, glicémia em jejum e PCR).

Resultados: Foram incluídos 45 doentes, 31 homens e 14 mulheres, com idade média de 43,7 anos. O PASI médio no início da terapêutica era 13,9. Existia envolvimento articular em 33% dos casos. As comorbilidades mais frequentes foram: hipercolesterolemia (40%), excesso de peso e/ou obesidade (28,9%), hipertensão arterial (20%) e hipertrigliceridemia (12,2%). Não se detectaram variações absolutas estatisticamente significativas no perfil lipídico, glicemia em jejum e PCR após 24 semanas de tratamento com etanercept.

Conclusões: O etanercept não parece influenciar de forma significativa o perfil lipídico, glicemia em jejum e PCR em doentes com psoríase em placas moderada a grave.

MELANOMA MALIGNO ASSOCIADO A NEVO MELANOCÍTICO – REVISÃO CLINICOHISTOLÓGICA

Joana Gomes¹, J. Parente², L. Ferreira³, I. Viana³, E. Vale³

¹Serviço de Dermatologia, Hospital de Braga; ²Serviço de Dermatologia, Hospital de Santarém, EPE; ³Centro de Dermatologia Medico-Cirúrgica de Lisboa

Objectivo: Determinar diferenças clínicas e histológicas entre melanomas malignos associados a nevo (MAN) e melanomas de novo (MN).

Material e métodos: Revisão retrospectiva clínica e histológica dos casos de melanoma diagnosticados e tratados no período de 2001 a 2009 num Serviço de ambulatório de Dermatologia.

Resultados: Foram incluídos no estudo um total de 397 melanomas, 52,6% do sexo feminino e 47,4% do masculino. Destes melanomas apenas 9,3% estavam histologicamente associados a nevo melanocítico, havendo um predomínio discreto de casos no sexo feminino (54%, $p=0,033$). Verificamos que no grupo dos MAN a média de idades foi ligeiramente inferior (56,5vs59,3 anos, $p=0,577$). O tronco foi a localização preferencial de todos os melanomas (42,1%, $p=0,005$). Quando dividimos as localizações por sexos, verificamos que no sexo feminino a principal localização foram os membros inferiores (35,4%, $p=0,009$), no entanto no grupo dos MAN o tronco continuou a ser a localização preferencial no sexo feminino (55%, $p=0,009$). Histologicamente o subtipo mais frequentemente associado a nevo foi o melanoma de extensão superficial. Os MAN eram menos espessos (1,42 vs 2,13 mm nos MN, $p=0,030$), sobretudo no sexo feminino (0,99mm, $p=0,031$). Em 43,2% dos casos estavam presentes características histológicas de nevo congénito e num caso características histológicas de nevo displásico. Em apenas 1 caso o melanoma teve origem na componente dérmica do nevo, em todos os outros teve origem na junção dermoepidérmica. Não se verificaram diferenças com significado estatístico no prognóstico entre os dois grupos, no entanto o índice de Breslow e a ulceração correlacionaram-se de forma estatisticamente significativa com a ocorrência de metastização.

Conclusões: A maioria dos melanomas surge de novo. No nosso estudo, o sexo feminino e a localização no tronco estavam associados aos melanomas associados a nevo. Os MAN tinham uma espessura inferior aos MN, sobretudo no sexo feminino.

CONSULTA DE GRUPO DE LINFOMAS CUTÂNEOS: EXPERIÊNCIA DE 14 ANOS

Mariana Cravo¹, F. Sachse¹, A. Almeida², I. Nolasco², J. Cabeçadas³, P. Gameiro⁴

¹Serviço de Dermatologia, ²Serviço de Hematologia, ³Serviço de Anatomia Patológica e ⁴Centro de Investigação de Patobiologia Molecular, IPOFG Lisboa

Introdução: Os linfomas primariamente cutâneos são uma patologia rara. O seu diagnóstico é por vezes difícil e o tratamento frequentemente complexo, envolvendo a colaboração de várias especialidades médicas e o apoio de diversas áreas laboratoriais, devendo, por isso, ser preferencialmente feito por equipas multidisciplinares.

Objectivos: Caracterização da população seguida numa Consulta de Grupo de Linfomas cutâneos (1996-2010).

Materiais e métodos: Análise retrospectiva de 240 doentes, seguidos desde Janeiro 1996 a Agosto 2010. Foram divididos por subtipo de linfoma cutâneo, segundo a classificação WHO-EORTC 2005/WHO 2008, avaliados os tratamentos efectuados, o estado à data da última observação, as causas de morte e a sobrevivência aos 5 anos.

Resultados: No total de 240 doentes, 166 (69.2%) tinham LNH-T, 66 (27.5%) LNH-B e 8 (3.3%) Neoplasia hematodérmica CD4+/CD56+. No grupo dos LNH-T, foram observados 103 doentes (62%) com Micosose Fungóide (MF), 27 (16%) com Síndrome de Sézary (SS), 18 (11%) com LNH-T CD30+ e 18 (11%) com outros tipos de LNH-T. Foram efectuados tratamentos dirigidos à pele em todos os doentes, em 116 casos coadjuvando tratamento sistémico. Faleceram 43 doentes (26%) com LNH-T, 6 (9%) com LNH-B e 7 (87.5%) com neoplasia hematodérmica CD4+/CD56+. A causa de morte foi directamente relacionada com a progressão da doença em 63% de LNH-T e em 16% de LNH-B. As sobrevivências aos 5 anos foram de 83%: LNH-T MF; 41%: LNH-T SS; 93%: LNH-T CD30+; 64%: LNH-T outros e 95%: LNH-B.

Conclusões: A maioria dos linfomas cutâneos é de células T, com uma proporção T/B de acordo com a literatura. Ao contrário dos LNH-B, a maioria dos doentes com LNH-T morreu por progressão de doença. Esta, no caso dos doentes com neoplasia hematodérmica CD4+/CD56+, foi indiferente às terapêuticas efectuadas. As sobrevivências nos LNH-T MF e CD30+ e nos LNH-B são sobreponíveis aos dados internacionais.

INFECÇÃO PÓS-OPERATÓRIA NA CIRURGIA MICROGRÁFICA DE MOHS SOB ASSEPSIA MÉDICA ESTUDO PROSPECTIVO DE 130 DOENTES.

Daniela Cunha, M. Tan, N. Sheth, R. Mallipeddi

Dermatological Surgery and Laser Unit, St John's Institute of Dermatology, Guy's and St Thomas Foundation Trust

Introdução: A instituição de assepsia cirúrgica reduziu significativamente a taxa de infecção pós operatória, conduzindo ao aumento do sucesso cirúrgico. Actualmente, a taxa de infecção pós-operatória em Dermatologia espera-se entre os 0.7

Reuniões da SPDV

e 2%. Na cirurgia micrográfica de Mohs (CMM) os doentes permanecem várias horas com um defeito cirúrgico aberto, sendo submetidos a uma cirurgia faseada, intercalada com saídas do bloco operatório para um ambiente não asséptico. A manutenção da assepsia cirúrgica é assim virtualmente impossível. Objectivos Avaliar a taxa de infecção pós-operatória em doentes submetidos a CMM sob assepsia médica, com reconstrução sob assepsia cirúrgica.

Material e métodos: Seleccionaram-se doentes de ambos os sexos e sem limite etário, de forma randomizada. Registaram-se os dados demográficos, localização do tumor, número de estadios, dimensão do defeito cirúrgico, duração da cirurgia e instituição de antibioterapia. Analisou-se a taxa de infecção aos 7-14 dias de pós-operatório.

Resultados: Incluíram-se 130 doentes com uma média de idade de 65.5 anos. Em 58.5% foram necessários 2 estadios cirúrgicos; o tempo médio de permanência hospitalar foi de 5 horas e os defeitos mediram em média 210mm. Em 36 casos foi instituída antibioterapia profiláctica; entre os restantes 94, registou-se apenas uma infecção pós-operatória. A taxa de infecção global foi assim de 1.1%.

Discussão: A assepsia cirúrgica é fundamental na prevenção da infecção pós-operatória. No entanto, na CMM o seu cumprimento rigoroso é impossibilitado pela própria natureza da técnica. O recurso à assepsia médica torna este procedimento mais rápido e flexível, tendo adicionalmente vantagens do ponto de vista económico. A reconstrução sob assepsia cirúrgica parece ser suficiente para assegurar uma taxa de infecção pós-cirúrgica global dentro do esperado

INFECÇÃO GENITAL POR *CHLAMYDIA TRACHOMATIS* NO CONTEXTO DE UMA CONSULTA DE VENEREOLÓGIA: ESTUDO DESCRITIVO RELATIVO AO PRIMEIRO SEMESTRE DE 2010

Ana Rita Travassos¹, J. Borges da Costa¹, J. Azevedo², I. Santo²

¹*Clínica Universitária de Dermatologia, Hospital de Santa Maria;* ²*Consulta de IST do Centro de Saúde da Lapa*

Introdução: A infecção genital por *Chlamydia trachomatis* (Ct) constitui a infecção sexualmente transmissível (IST) bacteriana mais frequentemente diagnosticada nos Estados Unidos e Reino Unido, com uma prevalência mais elevada na população com idade inferior a 25 anos. É frequentemente assintomática e, na ausência de tratamento, está associada a doença inflamatória pélvica, gravidez ectópica na mulher e infertilidade em ambos os sexos.

Objectivo: Caracterização epidemiológica de uma população observada numa consulta de Venereologia- primeiro semestre de 2010. Determinação da prevalência da infecção genital por Ct e avaliação dos factores associados à infecção.

Métodos: Todos os indivíduos que acederam à consulta de Venereologia no período de Janeiro-Junho de 2010, testados para Ct (urina, exsudado uretral/ vaginal) foram inseridos no estudo. Foram consideradas as variáveis sociodemográficas e o diagnóstico de outras IST nestes doentes. Os dados foram analisados com nível exacto de significância de 5%.

Resultados: Foram incluídos um total de 968 doentes (642 homens; 326 mulheres), o diagnóstico de Ct foi efectuado em 56 doentes, dos quais 75% eram assintomáticos. A infecção por Ct esteve estatisticamente associada aos indivíduos heterossexuais ($p=0,026$). Nas mulheres com infecção por Ct, foi encontrada uma relação estatisticamente significativa com infecção pelo vírus do papiloma humano e com o número de parceiros sexuais superior a um (últimos seis meses). A mediana das idades nos doentes com Ct foi de 26 anos: 32 anos nos homens e 25 anos nas mulheres, esta significativamente inferior à mediana das idades das mulheres Ct negativas ($p=0,03$).

Comentários: Os resultados deste estudo foram semelhantes aos encontrados noutras séries na literatura. Apesar do rastreio anual de Ct ser recomendado pelas guidelines internacionais para IST (CDC/IUSTI) para mulheres com menos de 25 anos, este não é realizado em Portugal, pelo que a sua implementação deverá ser uma medida a considerar.