



Bernardino António Gomes

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

Journal of the
**Portuguese Society
of Dermatology
and Venereology**

Volume 71 - Número 1 - Janeiro / Março de 2013



noreva

LABORATOIRES



IKLEN®

RUCINOL®

CUIDADOS
DESPIGMENTANTES



A EFICÁCIA DESPIGMENTANTE
RECONHECIDA MUNDIALMENTE



REVISTA DA SOCIEDADE PORTUGUESA DE DERMATOLOGIA E VENEREOLOGIA

Propriedade:

Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia

Redação, Administração e Secretariado:

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

Director: Prof. Dr. Américo Figueiredo

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

Editor Chefe: Dr.ª Gabriela Marques Pinto

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

Continuação de:

Trabalhos da Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia

Periodicidade / Periodicity:

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

Tiragem:

1400 Exemplares - Distribuição gratuita aos sócios

Depósito legal n.º24892/88

ISSN 2182-2395

eISSN-2182-2409

Isenta de Registo ERC ao abrigo do decreto regulamentar 8/99 de 9/6 art. 12 n.º1A

Composição e Impressão:**Sublinhado**

Publicações e Publicidade Unipessoal

R. Prof. Vieira de Almeida, n.º38 - Lj. A - Bloco B - Piso 0
1600-371 LISBOA

Telf.: 21 757 81 35 / geral@sublinhado.com

Impressa em acid free paper / Printed in acid free paper.

Editor:

Dra. Gabriela Marques Pinto
gmarquespinto@gmail.com

Editores anteriores:

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

CONSULTORES CIENTÍFICOS

Doutor Alan Menter (Division of Dermatology at Baylor University Medical Center Dallas, USA)

Professor Doutor Américo Figueiredo (Serviço de Dermatologia, Hospitais da Universidade de Coimbra - CHUC, EPE, Portugal)

Professora Doutora An-Goossens (Department of Dermatology, Katholieke Universiteit Leuven, Belgium)

Dr. António Massa (Serviço de Dermatologia, Hospital de Santo António - Centro Hospitalar do Porto, EPE, Portugal)

Dr. António Picoto (Centro de Dermatologia Médico-Cirúrgica de Lisboa, Portugal)

Dr. António Pinto Soares (Serviço de Dermatologia, Hospital de Santo António dos Capuchos - Centro Hospitalar Lisboa Central, Lisboa, Portugal)

Professor Doutor António Poiães Baptista (Serviço de Dermatologia, Hospitais da Universidade de Coimbra - CHUC, EPE, Portugal)

Dr. Armando Roseira (Serviço de Dermatologia, Hospital Pedro Hispano, Unidade Local de Saúde de Matosinhos, EPE, Portugal)

Dr. Artur Sousa Basto (Serviço de Dermatologia, Hospital de Braga, Universidade do Minho, Portugal)

Dr. Carlos Resende (Serviço de Dermatologia, Hospital São João - Centro Hospitalar de São João, EPE, Porto, Portugal)

Professor Doutor Christopher Griffiths (Faculty of Medical and Human Sciences, University of Manchester, United Kingdom)

Dr.ª Clarisse Rebelo (Serviço de Dermatologia, Hospital de Faro, EPE, Portugal)

Dr.ª Filomena Azevedo (Serviço de Dermatologia, Hospital São João - Centro Hospitalar de São João, EPE, Porto, Portugal)

Dr. Francisco Menezes Brandão (Serviço de Dermatologia, Hospital Garcia de Orta, EPE, Almada, Portugal)

Professor Doutor Giuseppe Argenziano (Department of Dermatology, Second University of Naples, Italy)

Dr. João Amaro (Serviço de Dermatologia, Instituto Português de Oncologia de Lisboa, Francisco Gentil, EPE, Portugal)

Dr. Jorge Cardoso (Serviço de Dermatologia, Hospital de Curry Cabral - Centro Hospitalar de Lisboa Central, Portugal)

Dr. Jorge Ocampo Candiani (Department of Dermatology, University Hospital, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, Mexico)

Dr. Lluís Puig (Servicio de Dermatología del Hospital de Sant Pau de Barcelona, Spain)

Dr.ª Manuela Capitão-Mor (Serviço de Dermatologia, Hospital Garcia de Orta, EPE, Almada, Portugal)

Dr.ª Manuela Selores (Serviço de Dermatologia, Hospital de Santo António - Centro Hospitalar do Porto, EPE, Portugal)

Dr.ª Margarida Gonçalo (Serviço de Dermatologia, Hospitais da Universidade de Coimbra - CHUC, EPE, Portugal)

Professor Doutor Omar Lupi (Departamento de Dermatologia, Policlínica Geral do Rio de Janeiro, Universidade Federal e Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Brazil)

Professor Doutor Óscar Tellechea (Serviço de Dermatologia, Hospitais da Universidade de Coimbra - CHUC, EPE, Portugal)

Professor Doutor Osvaldo Correia (Centro de Dermatologia Epidermis, Instituto CUF; Faculdade de Medicina, Universidade do Porto; Serviço de Dermatologia, Instituto Português de Oncologia do Porto, EPE, Portugal)

Professor Doutor Wolf-Henning Boehncke (Department of Dermatology of the Johann Wolfgang Goethe-University, Frankfurt, Germany)

SOCIEDADE PORTUGUESA DE DERMATOLOGIA E VENEREOLOGIA

PRESIDENTES HONORÁRIOS

Aureliano da Fonseca

A. Poiares Baptista

CORPOS GERENTES - BIÉNIO 2011-2012

DIRECÇÃO

Presidente

Américo Manuel da Costa Figueiredo

Vice-Presidente

Jorge Alberto dos Santos Cardoso

Secretário Geral

Manuel Sacramento Marques

Tesoureiro

Paulo Jorge Varela Cerqueira Fernandes

Vogal

José Carlos Faria Fernandes

MESA DA ASSEMBLEIA GERAL

Presidente

Filomena Maria Moreira de Azevedo

Secretária

Maria de Lourdes Almeida dos Santos Ferreira

Secretário

José Pedro Gaspar dos Reis

CONSELHO FISCAL

Presidente

António Augusto Guerra Massa

Vogal

Elvira Augusta Felgueira Leonardo Fernandes Bártolo

Vogal

Maria Margarida Deus da Silva Anes

Capa: "Larva migrans".

Proveniência: Dr^a. Guida Santos e cols., Serviço de Dermatologia, Hospital Santo António dos Capuchos, Centro Hospitalar de Lisboa Central, Lisboa, Portugal (Lesão serpiginosa do bordo interno do pé direito, imagem à direita); Dr. Vasco Coelho Macias e cols., Serviço de Dermatologia, Hospital de Curry Cabral, Centro Hospitalar de Lisboa Central, Lisboa, Portugal (Lesão no dorso do pé direito, imagem à esquerda).

Âmbito e Objectivos

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

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

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

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

A revista é publicada quatro vezes por ano.

Audiência

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

Patrocínios

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

Outras despesas são suportadas pela Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia.

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

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

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

The journal publishes 4 issues per year

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

Audience

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

Sponsors

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

Normas de Publicação/ Instruções aos Autores

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

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

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

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

Autoria

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

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

Autores são todos que:

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

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

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

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

Língua

Os artigos devem ser redigidos em português ou em inglês.

Conflitos de Interesse

O rigor e a exactidão dos conteúdos, assim como as opiniões expressas são da exclusiva responsabilidade dos Autores. Os Autores devem declarar potenciais conflitos de interesse. Os autores são obrigados a divulgar todas as relações financeiras e pessoais que possam enviesar o trabalho.

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

Essa informação não influenciará a decisão editorial mas antes da submissão do manuscrito, os autores têm que assegurar todas as autorizações necessárias para a publicação do material submetido.

Se os autores têm dúvidas sobre o que constitui um relevante interesse financeiro ou pessoal, devem contactar o editor.

Consentimento Informado e Aprovação Ética

Todos os doentes (ou seus representantes legais) que possam ser identificados nas descrições escritas, fotografias e vídeos deverão assinar um formulário de consentimento informado para descrição de doentes, fotografia e vídeos. Estes formulários devem ser submetidos com o manuscrito.

A Rev Soc Port Dermatol Venereol considera aceitável a omissão de dados ou a apresentação de dados menos específicos para identificação dos doentes. Contudo, não aceitaremos a alteração de quaisquer dados.

Os autores devem informar se o trabalho foi aprovado pela Comissão de Ética da instituição de acordo com a declaração de Helsínquia.

Consentimento Informado para Publicação de material identificável na Rev Soc Port Dermatol Venereol

O consentimento do doente para a publicação de informações sobre ele na Revista da Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia.

Por favor note que este formulário também está disponível em vários idiomas.

Nome da pessoa descrita no artigo ou mostrada na fotografia: _____

Objecto de fotografia ou artigo: _____

Número de manuscrito SPDV _____

Título do artigo: _____

Autor correspondente: _____

_____[inserir nome completo],
dou o meu consentimento para obter essa informação sobre mim /
MEU filho ou pupilo / meu parente [descrição círculo correcto]
relativa ao assunto acima ("a informação") para aparecer na Rev Soc
Port Dermatol Venereol.

Assinatura: _____

Data: _____

Normas de Publicação/ Instruções aos Autores

Copyright / Direitos Autorais

Quando o artigo é aceite para publicação é mandatório o envio via e-mail de documento digitalizado, assinado por todos os Autores, com a partilha dos direitos de autor entre autores e a Rev Soc Port Dermatol Venereol.

O(s) Autor(es) deve(m) assinar uma cópia de partilha dos direitos de autor entre autores e a Rev Soc Port Dermatol Venereol quando submetem o manuscrito, conforme minuta publicada em anexo:

Nota: Este documento assinado só deverá ser enviado quando o manuscrito for aceite para publicação.

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

Todos os Autores devem assinar

Data:

Nome (maiúsculas):

Assinatura:

Arbitragem Científica / Peer Review

Todos os manuscritos passam por avaliação do editor científico.

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

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

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

A aceitação final é da responsabilidade do editor científico.

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

Na avaliação, os artigos poderão ser:

- aceites sem alterações;
- aceites após modificações propostas pelos consultores científicos;
- recusados.

Apenas serão aceites manuscritos contendo material original que não estejam ainda publicados, na íntegra ou em parte, e que não estejam submetidos para publicação noutros locais.

Em todos os casos os pareceres dos revisores serão integralmente comunicados aos autores no prazo de 6 a 8 semanas a partir da data da recepção do manuscrito. Quando são propostas alterações, o autor deverá enviar via e-mail no prazo máximo de vinte dias, um e-mail ao editor respondendo a todas as questões colocadas e uma versão revista do artigo com as alterações inseridas destacadas com cor diferente.

Instruções aos Autores

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

Os manuscritos devem ser acompanhados de declaração de originalidade e de cedência dos direitos de propriedade do artigo, assinada por todos os Autores.

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

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

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

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

Normas de Publicação/ Instruções aos Autores

Os autores devem assegurar que todas as investigações envolvendo seres humanos foram aprovadas por comissões de ética das instituições a que pertencem os autores, e que a investigação tenha sido desenvolvida, de acordo com a Declaração de Helsínquia da World Medical Association (<http://www.wma.net>)

Se forem usadas fotografias de doentes, estes devem ter a identidade resguardada ou as fotografias devem ser acompanhadas por uma permissão escrita.

Detalhes de identificação devem ser omitidos, se não essenciais, mas nunca devem ser alterados ou falsificados na tentativa de manter o anonimato.

Devem ser sempre utilizados os nomes genéricos dos medicamentos, excepto quando nome comercial é particularmente relevante.

Estrutura – os textos devem ser organizados da seguinte forma:

Na primeira página:

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

- Título (sem autores)
- Resumo em **português** e **inglês**, que para os artigos originais deve ser estruturado da seguinte forma: Introdução, Material e Métodos, Resultados, Conclusões. O resumo dos artigos originais não deve exceder as 250 palavras e serão estruturados. O dos casos clínicos as 150 palavras.
- Palavras-chave em português e em inglês (Keywords) Um máximo de 5 palavras-chave, utilizando a terminologia que consta no *Medical Subject Headings (MeSH)*, www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html, deve seguir-se ao resumo.

Na terceira página e seguintes:

Educação Médica Contínua: Artigos sobre temas de grande interesse científico, dermatológico, visando a actualização. O artigo deve conter obrigatoriamente: Resumo estruturado. O texto não deve exceder as 3.500 palavras, excluindo ilustrações e referências.

Deve ter no mínimo 30 referências bibliográficas recentes, sendo permitidas no máximo 10 ilustrações. No final do texto deve ser incluído um teste com questões para avaliação do que aprendeu.

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

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

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

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

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

Artigos de Revisão: Destinam-se a abordar de forma aprofundada, o estado actual do conhecimento referente a temas de importância clínica. Artigos por convite da equipa editorial mas, excepcionalmente autores não convidados poderão submeter o projecto de artigo de revisão, que, julgado relevante e aprovado pelo editor, poderá ser desenvolvido e submetido às normas de publicação

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

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

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

Artigos de Infecções Sexualmente Transmissíveis, Artigos de Dermatologia Cirúrgica, Artigos de Dermatopatologia e Artigos de Dermatoscopia: são artigos originais, curtos, referentes a estas áreas da especialidade e de interesse particular para a dermatologia.

Normas de Publicação/ Instruções aos Autores

O texto deverá ser contínuo, sem divisões em secções e não deve exceder 1.600 palavras, excluindo ilustrações e referências. São permitidas o máximo de quatro ilustrações/Tabelas, e 30 referências bibliográficas.

Caso Clínico: O relato de um caso clínico com justificada razão de publicação (raridade, aspectos inusitados, evoluções atípicas, inovações terapêuticas e de diagnóstico, entre outras). As secções serão, Introdução, Caso Clínico, Discussão, Bibliografia.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Notas:

Não indicar mês da publicação.

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

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

Artigo:

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

1. Com menos de 6 autores

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

2. Com mais de 6 autores

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

Monografia:

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

1. Com Autores:

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

2. Com editor:

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

Capítulo de monografia:

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

Relatório Científico/Técnico:

Lugg DJ. *Physiological adaptation and health of an expedition in Antarctica: with comment on behavioural adaptation*. Canberra: A.G.P.S.; 1977. Australian Government Department of Science, Antarctic Division.

Normas de Publicação/ Instruções aos Autores

ANARE scientific reports. Series B(4), Medical science No. 0126

Documento electrónico:

1. CD-ROM

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

2. Resumo de um Artigo da Internet

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

3. Monografia da Internet

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

4. Homepage/Website

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

A exactidão e rigor das referências são da responsabilidade do Autor

Tabelas, Figuras, Fotografias:

A publicação de ilustrações a cores é gratuita.

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

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

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

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

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

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

Exemplo: Fig 1, Fig 2, Quadro 1

Devem ser acompanhadas da respectiva legenda, sucinta e clara.

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

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

Legenda das Figuras: Colocada por baixo da figura, gráfico e justificada à esquerda. Gráficos e outras figuras são habitualmente lidos de baixo para cima.

As imagens devem ser apresentadas em páginas separadas, em condições de reprodução, de acordo com a ordem em que são discutidas no texto. As imagens devem ser fornecidas independentemente do texto em formato JPEG ou TIFF.

Os manuscritos submetidos à revista devem ser preparados de acordo com as recomendações acima indicadas e devem ser acompanhados de uma carta de apresentação (*cover letter*).

Provas tipográficas – serão da responsabilidade do Conselho Editorial, se os Autores não indicarem o contrário. Neste caso elas deverão ser feitas no prazo determinado pelo Conselho Editorial, em função das necessidades editoriais da Revista. Os autores receberão as provas para publicação em formato PDF para correção e deverão devolvê-las num prazo de 48 horas.

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

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

DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO Bridic 125 mg, comprimidos. **COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA** Um comprimido contém 125 mg de brivudina.

FORMA FARMACÉUTICA Comprimido. **INFORMAÇÕES CLÍNICAS** Indicações, contraindicações, tratamento precoce do herpes zoster agudo em doentes adultos imunocompetentes. Toxicologia e modo de administração. Adultos: um comprimido de Bridic, uma vez por dia durante sete dias. O tratamento deve ser iniciado o mais cedo possível de preferência nos 72 horas seguintes do aparecimento das primeiras manifestações cutâneas (geralmente o início do resfri) ou 48 horas após o aparecimento das vesículas. Os comprimidos devem ser administrados todos os dias, aproximadamente à mesma hora do dia. Se os sintomas persistirem ou se agravarem após os 7 dias de tratamento, o doente deve ser avisado para consultar o médico. O medicamento está indicado em tratamentos de curta duração. Este tratamento reduz adicionalmente o risco de desenvolvimento de nevralgia pós-herpética em doentes acima dos 50 anos de idade, isto é, com a administração da posologia habitual, referida no parágrafo anterior (1 comprimido de Bridic, uma vez por dia, durante 7 dias). Após o primeiro ciclo de tratamento (7 dias) não deve ser iniciado um segundo ciclo. Doentes idosos: Não é necessário ajustamento posológico em doentes com mais de 65 anos de idade. Doentes com insuficiência renal ou hepática: Não se observou alteração significativa na exposição sistémica da brivudina como consequência da insuficiência renal ou hepática, pelo que não é necessário o ajustamento posológico em doentes com insuficiência renal moderada a grave, bem como em doentes com insuficiência hepática moderada a grave. **CONTRA-INDICAÇÕES:** Bridic não deve ser administrado em caso de hipersensibilidade à substância activa ou a algum dos excipientes. Doentes sujeitos a quimioterapia anti-tumoral. O uso de Bridic está contra-indicado em doentes submetidos a quimioterapia anti-tumoral, especialmente se tratados com 5-fluorouracilo (5-FU), incluindo também as preparações tóxicas, os pro-fármacos (como capecitabina, floxuridina, tegafur) e associações de medicamentos contendo estas substâncias activas ou outras 5-fluoropirimidinas. Doentes imunocomprometidos. O uso de Bridic está contra-indicado nos doentes imunocomprometidos tais como doentes sujeitos a quimioterapia anti-tumoral, terapia imuno-supressora ou terapia com flucitossina em miomas sistémicos graves. Crianças: A eficácia e a segurança do Bridic nas crianças não estão devidamente estabelecidas, pelo que o seu uso está contra-indicado. Gravidez e lactação. Bridic está contra-indicado durante a gravidez ou nas mulheres que estão a amamentar. **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE UTILIZAÇÃO:** Bridic e o 5-fluorouracilo, incluindo também as suas preparações tóxicas ou os pro-fármacos (como capecitabina, floxuridina, tegafur) ou associações de medicamentos contendo estas substâncias activas e outras 5-fluoropirimidinas (como a flucitossina) não devem ser administrados concomitantemente, devendo ser observado, no mínimo, um intervalo de 4 semanas antes do início de tratamento com as 5-fluoropirimidinas. Como precaução adicional, deverá existir uma monitorização da actividade enzimática da DPD antes do início de qualquer tratamento com fármacos 5-fluoropirimidinas, em doentes recentemente medicados com Bridic. **EFEITOS INDESEJÁVEIS:** Nos estudos clínicos a brivudina foi administrada a mais de 3900 doentes. O único potencial efeito adverso mais comum foi a náusea (21%). A incidência e o tipo dos potenciais efeitos adversos foram consistentes com os conhecidos com outros agentes nucleosídicos anti-viduais pertencentes à mesma classe. Os potenciais efeitos adversos da brivudina foram reversíveis e geralmente de intensidade ligeira a moderada. O quadro seguinte lista os potenciais efeitos adversos por órgão - sistema por ordem decrescente de incidência frequentes (1 - 10%), pouco frequentes (0,1 - 1%), raros (0,01 - 0,1%). Alterações sanguíneas e do sistema linfático. Pouco frequentes: granulocitopenia, eosinofilia, anemia, linfocitose, monocitose. Alterações metabólicas e da nutrição. Pouco frequentes: anorexia. Perturbações do foro psiquiátrico. Pouco frequentes: insónia. Alterações do sistema nervoso. Pouco frequentes: cefaleias, tonturas, vertigens, zombância. Alterações gastrointestinais. Frequentes: náuseas. Pouco frequentes: diarreia, vômitos, dor abdominal, diárréia, flatulência, obstipação. Alterações hepato-biliares. Pouco frequentes: fígado gorduroso, aumento das enzimas hepáticas. Raros: icterícia. Alterações cutâneas e dos tecidos subcutâneos. Pouco frequentes: Reacções alérgicas (prurido, rash, eritematoso, aumento de sudorese). Perturbações gerais e alterações no local de administração. Pouco frequentes: fadiga, fadiga. Experiência Pós-Comercialização. Foram relatados casos de sobreexposição e toxicidade aumentada do 5-FU ou outras 5-fluoropirimidinas devido à interacção com a brivudina incluindo casos fatais. Para mais informações deverá contactar o titular da autorização de introdução no mercado - Menarini International Operations Luxembourg S.A. Representante A. Menarini Portugal Farmacéutica, S.A.



Elevada
comodidade
posológica

APENAS
POR DIA
1 x 7 DIAS



Combater o
Herpes Zoster
nunca foi tão simples.

- POTENTE INIBIDOR DA REPLICAÇÃO VIRAL (VZ) ¹
- RESOLUÇÃO RÁPIDA DAS MANIFESTAÇÕES CUTÂNEAS ¹
- MAIOR PREVENÇÃO DA NEURALGIA PÓS-HERPÉTICA ¹

O risco relativo de NPH é 25% menor com Bridic (33% dos doentes) comparado com aciclovir (43% dos doentes) em doentes imunocompetentes com mais de 50 anos tratados para o Herpes Zoster ¹



A. MENARINI PORTUGAL FARMACÉUTICA, S.A.
Cidade de Porto, Edifício B, 1549-011, Portugal
Rua dos Holandeses 1230-031, Porto, Portugal
NIPC: 501 372 670. Tel: 210 935 500
E-mail: comercial@menarini.pt

A. MENARINI PORTUGAL

www.menarini.com

© 2009 Menarini. NCM Internacional, S. A. e A. Menarini Portugal Farmacéutica, S. A. Reservados todos os direitos. Para mais informações, por favor contactar a 210 935 500.

Guidelines for Authors

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Authorship

The Journal follows the ICJME criteria for authorship. Authorship credit should be based on 1) substantial contributions to conception and design, acquisition of

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

Language

Articles should be submitted in English or Portuguese language.

Conflicts of Interest

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

Informed Consent and Ethical Approval

All patients, who could be identified by the description of the clinical case/study/research, by photos or videos, should sign a consent form for description of clinical cases, photos or videos. Those forms (signed by patients or legal representatives) should be submitted with the manuscript.

The *Journal of the Portuguese Society of Dermatology and Venereology* accepts the omission of specific data, for protection of patients' confidentiality, but no alterations of data are acceptable.

Authors should state that the research was approved by the Ethical Committee of the institution, according to the Helsinki declaration.

Informed Consent for the Publication of identified material in the *Journal of the Portuguese Society of Dermatology and Venereology*

Informed Consent of the patient for the Publication of identified material, involving his/her person, in the *Journal of the Portuguese Society of Dermatology and Venereology*.

Please note that this form is also available in several languages.

Name of the person reported in the article or identified by the photo: _____

Object of the photo or video in the article: _____

Number of the manuscript of the Journal of the SPDV _____

Title of the article: _____

Correspondent author: _____

_____[include full name],
I give my consent to the publication of the information about me / my child / my relative / the person under my legal guardian [mark the correct affirmation with a circle] related to the above subject ("the information") to appear in the *Journal of the Portuguese Society of Dermatology and Venereology*.

Signature: _____

Date: _____

Guidelines for Authors

Copyright

When the manuscript is accepted for publication, all authors should send by email a digitalized document, signed by all authors, declaring the share of copyrights interests between the authors and the *Journal of the Portuguese Society of Dermatology and Venereology*.

Note: The signed document, declaring the share of copyrights interests between the authors and the *Journal of the Portuguese Society of Dermatology and Venereology*, should be send only when the manuscript is accepted for publication

Send with manuscript to The Editor:

The authors certify that the manuscript entitled _____ (ref. SPDV _____) is original, all data are based on their own research and that the manuscript does not violate copyright or privacy regulations. They further state that the manuscript hasn't been partly or totally published or submitted to publication elsewhere.

The authors declare that they hold total copyright for this paper and that they assume collective responsibility for its contents and also that any conflict of interest is acknowledged.

And submitting this paper, the authors share with the Journal of the Portuguese Society of Dermatology and Venereology all copyrights interests.

All authors must sign

Name (capitals):

Date:

Signature:

Peer-Review

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

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

Instructions to authors

Manuscripts not in accordance with the instructions

may be sent for modification before review by the editorial board.

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

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

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

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

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

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

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

Manuscripts should be organized as explained below:

Page 1

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

Page 2

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

Abstract in English and Portuguese structured as follows for the original articles: Introduction; Materials

and Methods; Results; Conclusions. The abstract should not exceed 250 words for original articles and 150 words for case reports. c) Keywords in English and Portuguese.

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

Page 3 and following pages

Original papers: The text of original papers should be presented with the following subtitles: Introduction (including Objectives), Materials and Methods, Results, Discussion, Conclusions, Acknowledgements, References, Tables and Figures.

Original papers should not exceed 4.000 words, excluding illustrations and references. Up to six Tables/Figures are allowed and 60 references.

Manuscripts reporting randomized controlled trials (RCTs) must follow the CONSORT statement. RCTs will not be considered without submission of a completed CONSORT checklist. Manuscripts reporting observational studies must follow the STROBE guidelines (cohort studies, case-control studies, cross-sectional studies). Observational studies will not be considered without submission of the relevant STROBE checklist.

Continuing Medical Education: Articles on themes that are of scientific and dermatological interest, which aim for up-to-date research. The article must contain: a structured abstract; at least 30 recent bibliographic references. Up to 10 Tables/ Figures are allowed. The text should not exceed 3.500 words, excluding illustrations and references. The end of the text should feature an assessment test of questions evaluating what you learn.

Review articles: Review articles will be commissioned by the editor. However, authors interested in presenting a review article are welcomed to contact the editor. This is an article elaborated by professionals with recognized experience in issues of special interest to Dermatology. Review articles should not exceed 4.000 words, excluding illustrations and references. There should be at least 50 and no more than 100 bibliographic references of recent papers. It must contain a Portuguese and an English language abstracts no longer than 350 words. Tables/Figures should be used.

Case report: This is a report of one or several cases, sufficiently justified to be published (rarity, unusual clinical aspects, atypical progression, diagnostic

and therapeutic innovations, among others). Subtitles for case reports should be: Introduction, Case report, Discussion, References.

A case report should not exceed 2.000 words and 25 bibliographic references. It should present illustrative figures. The number of Tables/Figures should not exceed six.

Editorials: Editorials will be requested by the editor and will be comments on important issues or on articles published in the journal. Editorials should not exceed 1.200 words, with a maximum of 15 bibliographic references and no tables or figures.

Letters: Letters to the editor must be a comment on a journal article or a short clinical study or case report. They cannot exceed 600 words, a maximum of eight bibliographic references and one table or one figure.

Memory: Original and concise article, written by invitation that approaches historical aspects of dermatologic interest, such as commemorations of outstanding events in the progress of medicine and particularly dermatology, biographies and commemorations regarding relevant personalities in national and international dermatology. The organization of the text is free, however it should not exceed 800 words, excluding illustrations and references that are limited to two and ten, respectively. It must be accompanied with an Abstract in Portuguese and in English with 250 words maximum each.

Sexually Transmitted Diseases Articles and Dermatologic Surgery Articles: Concise, short, original articles about these two subspecialties with interest to dermatology. The text should not exceed 1.600 words, excluding illustrations and references. A maximum of four Tables/Figures and 30 bibliographic references is permitted.

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

Abbreviations and Units of Measurement

Abbreviations must not be used in the Title or Abstract. The full term for which an abbreviation stands should precede the abbreviation's first use.

All measurements must comply with the International System of Units (SI). Temperatures should be given in degree Celsius (°C). Blood pressures should be given in millimeters of mercury (mmHg).

Guidelines for Authors

Trade Names

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

References

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

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

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

Examples:

Journal Article:

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

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

1. Less than 6 authors

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

2. More than 6 authors

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

Book:

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

1. With author:

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

2. With editor:

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

Chapter in Book:

Name(s) and initials of author(s) of chapter. Chapter title. In: Name(s) and initials of editor(s). Book title. City: Name of publisher, year of publication: pages.

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

Dissertation

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

Scientific and technical report

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

Online Document

1. CD-ROM

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

2. Online Book

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

3. Homepage/Website

Cancer-Pain.org [homepage on the Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc.; c2000-01 [updated 2002 May 16; cited 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.cancer-pain.org/>

Tables

Tables should be cited in the text with Arabian numerals. Each table should be double typed on a separate

sheet, have a title and contain no vertical rulers. Horizontal lines should be used only as separators between titles and subtitles. Explain all abbreviations at the bottom. The number of tables should be limited as described above.

Tables require a heading.

Figures

Figures must be referred to in the text and numbered in sequence with Arab numerals, in the order in which they have been first cited in the text.

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

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

The number of figures should be limited as described above.

Figures require a legend.

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

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

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

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

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

APROVADO

Único tratamento de 1ª linha a ultrapassar 1 ano de Sobrevivência Global (13,6 meses)^{1-3*}

O tratamento personalizado para o doente de Melanoma Metastizado com mutação BRAF^{V600}.

A pessoa na imagem está apenas a representar um doente com melanoma metastizado.

* aprovado em monoterapia.

Zelboraf 240 mg comprimidos revestidos por película. Embalagem com 60 comprimidos perfurados alumínio/alumínio com 56 comprimidos. Cada comprimido contém 240 mg de vemurafenib. Excipientes: croscarmellose sódica, sílica coloidal anidra, estearato de magnésio, hidroxipropilcelulose, ácido polivinílico, dióxido de titânio (E171), macrogol 3350, talco e óxido de ferro vermelho (E172). **Indicações terapêuticas:** Zelboraf é indicado em monoterapia para o tratamento de doentes adultos com melanoma metastizado ou metastático, positivo para a mutação BRAF^{V600}. **Posologia e modo de administração:** Antes de se administrar vemurafenib, os doentes devem ter confirmação que o seu tumor é positivo para a mutação BRAF^{V600} através de um teste validado. A dose é de 960 mg (4 comprimidos), duas vezes por dia. Zelboraf pode ser tomado com ou sem alimentos, mas deve ser evitada a administração consistente de ambas as doses com o estômago vazio. Os comprimidos devem ser engolidos inteiros com água. Os comprimidos de vemurafenib não devem ser misturados ou esmagados. O tratamento deve continuar até à progressão da doença ou desenvolvimento de toxicidade inaceitável. A gestão de reações adversas ou o prolongamento do intervalo QTc podem requerer a redução da dose, a interrupção temporária e/ou suspensão definitiva. Não são recomendados ajustes posológicos que resultem numa dose inferior a 480 mg, duas vezes por dia. Utilização em pediatria ainda não foi estabelecida. **Contraindicações:** Hipersensibilidade ao medicamento. **Advertências e precauções:** O vemurafenib não deve ser utilizado em doentes com melanoma maligno sem mutação do BRAF. Suspender o tratamento em caso de reações de hipersensibilidade (anafilaxia, síndrome de Stevens-Johnson, erupção cutânea generalizada, eritema ou hipotensão) ou dermatológicas (síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica) graves. Não se recomenda o início de tratamento em doentes com intervalo QTc >500 ms. O tratamento não é recomendado em doentes com anomalias in corrigíveis dos eletrólitos (incluindo magnésio), síndrome de QT longo ou em doentes tratados com medicamentos que prolongam o intervalo QT. Monitorizar o electrocardiograma (ECG) e os eletrólitos (incluindo magnésio) antes e após um mês de tratamento/modificação de dose. Monitorizar

frequentemente os doentes para reacções oftalmológicas. Realizar uma avaliação dermatológica antes do tratamento e monitorizar frequentemente durante o tratamento. Qualquer lesão da pele suspeita deve ser examinada, enviada para avaliação dermatológica e tratada segundo as recomendações do tratamento local. Nos doentes que desenvolveram carcinoma epidermoide cutâneo (CEC), recomenda-se a continuação do tratamento sem ajuste de dose e monitorização até 6 meses após a descontinuação de vemurafenib ou até ao início de outra terapêutica antineoplásica. Foram notificados casos de carcinoma epidermoide não cutâneo (CENC) com vemurafenib nos ensaios clínicos. A monitorização de CENC inclui a realização de um exame à cabeça e ao pescoço e de uma TC do tórax antes e durante o tratamento. Recomendam-se exames anuais e pélvicos (nas mulheres) antes e no final do tratamento ou quando considerado clinicamente indicado. A monitorização deve continuar até 6 meses após o tratamento com vemurafenib ou até ao início de outra terapêutica antineoplásica. Podem ocorrer novos melanomas primários. Nos ensaios clínicos, estes casos foram geridos com a excisão e os doentes continuaram o tratamento sem ajuste de dose. Monitorizar as enzimas hepáticas antes do tratamento e mensalmente durante o tratamento, ou como clinicamente indicado. Monitorizar cuidadosamente os doentes com compromisso hepático moderado a grave após as primeiras semanas de tratamento e monitorizar mensalmente o ECG durante os primeiros três meses. Utilizar com precaução em doentes com compromisso renal grave e monitorizar cuidadosamente. Os doentes devem ser aconselhados a evitar a exposição solar enquanto estão em tratamento e a usar vestuário protetor e um protetor solar UVA/UVB de largo espectro e um fator de FPS >30 quando estão no exterior. Considerar o ajuste de dose de medicamentos predominantemente metabolizados pelas vias CYP1A2 ou CYP3A4 antes do tratamento concomitante com vemurafenib. Evitar a administração concomitante de indutores potentes de gp-P, glucocorticóides e CYP3A4. Considerar a monitorização adicional do INR quando o vemurafenib é utilizado concomitantemente com a varfarina. **Efeitos indesejáveis:** Múltiplos frequentes: CEG, tussão, náusea, dor nas costas, diarreia, vómitos, náuseas, cefaleia, melão de fotossensibilidade, queratite actínica, erupção cutânea, erupção cutânea maculopapular, erupção papulosa, prurido, hiperqueratose, eritema, alopecia, pele seca, queimadura solar, artalgia, mialgia, dor nas extremidades, dor musculoesquelética, dorralgia, fadiga, pressão, edema periférico, astenia, gama-GT aumentada. Frequentes: fadiga, tonturas, novo melanoma primário, paralisia do 7º par craniano, tonturas, vertige, síndrome de eritrodorrea/palmoplantar, eritema reativo, queimadura solar, artrite, ALT aumentada, fosfatase alcalina aumentada, hematúria aumentada, diminuição da peso e prolongamento do intervalo QT. Pouco frequentes: CENC, neuropatia periférica, oclusão da veia da retina, vómitos, necrólise epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, AST aumentada. Para mais informação, consultar o RCM.

Representado em Portugal por Roche Farmacéutica Química, Lda., Estrada Nacional 249-1, 2720-413 Amadora, NC 500233510. Medicamento de receita médica restrita. Para mais informações deverá contactar a Roche Farmacéutica Química, Lda.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Chapman PB, et al. Updated overall survival (OS) results for BRIM-3, a phase III randomized, open-label, multicenter trial comparing BRAF inhibitor vemurafenib (vem) with dacarbazine (DTIC) in previously untreated patients with BRAF^{V600E}-mutated melanoma. Abstract # 5502 apresentado na ASCO Annual Meeting 2012, Chicago, EUA.
2. Avril MS, et al. Fostametinib compared with Dacarbazine in Patients With Disseminated Malignant Melanoma: A Phase IIIb Study. Journal of Clinical Oncology 2004;22:1118-1125.
3. Finn L, et al. Therapy for metastatic melanoma: the past, present and the future. BMC Medicina 2012; 10:23

EDUCAÇÃO MÉDICA CONTÍNUA

- Carcinoma de Células de Merkel – Normas de Orientação Clínica**
Vera Teixeira, Ricardo Vieira, Maria José Julião, Américo Figueiredo 23

ARTIGOS ORIGINAIS

- Segurança do Doente na Cirurgia do Melanoma**
João Borges-Costa, Luís Soares de Almeida, Isabel Fernandes, Elias Fortes, Manuel Sacramento Marques 35

- Tratamento da Hiperhidrose Primária com Toxina Botulínica – Experiência de 5 Anos**
João Alves, João Goulão, Francisco Menezes Brandão 41

- Fototerapia no Prurido Renal e no Prurido Associado à Infecção pelo VIH**
André Laureano, Gabriela Marques Pinto, Jorge Cardoso 49

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

- Condilomas Genitais e Associação com Cancro**
Nuno Vaz, João Borges-Costa, Manuel Sacramento Marques 59

- Evolução da Infecção por *Neisseria Gonorrhoeae* numa População da Consulta de DST do Centro de Saúde. da Lapa de 2007 a 2011**
Hugo Barreiros, Jacinta Azevedo, Irene Santo 65

CASOS CLÍNICOS

- Dermatose Neutrofílica do Dorso das Mãos – A Propósito de Dois Casos Clínicos**
Vasco Coelho Macias, José Labareda, Rui Themido, Isabel Viana 71

- Síndrome de Sweet – Relato de Caso e Revisão de como Investigar e Tratar**
Renata Pinto Fernandes Timbó, Aline Sarkis dos Santos, Carolina Degen Meotti, Fernanda da Fonseca Oliveira, Karen Elfrith Benicio Lira, Nathalia Freire da Silva, Nathalie Marques Silva, Paulo Henrique Cordeiro de Oliveira, Tábata de Fátima Carneiro Monteiro 79

- Dermatose Cinzenta Associada com Uso Oral de Antidepressivo**
Fred Bernardes Filho, Maria Victória Pinto Quaresma Santos, Felipe Nazareth de Matos Pinto de Carvalho, Paulo Henrique Cordeiro de Oliveira, Marco Antônio Bianco de Soto, Fernanda da Fonseca Oliveira, Franciely Silva, Carlos Gustavo Carneiro de Castro 85

- Xerose Cutânea Severa de Causa Endocrinológica – Caso Clínico**
Guida Santos, Lourdes Sousa 89

- Larva Migrans Cutânea – A Propósito de Um Caso Clínico**
Vasco Coelho Macias, Rodrigo Carvalho, Alexandra Chaveiro, Jorge Cardoso 93

- Larva Migrans Cutânea – A Propósito de Um Caso Típico**
Guida Santos, Alexandre João 97

Reacção Reversa Atípica em Paciente Multibacilar

*Gabriel Monteiro de Castro Chaves, Amanda Cohn Serra, Luiza Ferreira d'Almeida,
José Augusto da Costa Nery* 101

Lesões Cutâneas Reveladoras de Criptococose Sistémica num Doente VIH Positivo

Teresa Pinto Almeida, Aristóteles Rosmaninho, Isabel Amorim, Rosário Alves, Manuela Selores 105

Sífilis e Infecção pelo HIV: Efeito Prozona em um Paciente com Neurosífilis

*Érica Bertolace Slaibi, Fernanda Campos Amaral Figueiredo Nina, Nathalia Velihovetchi,
Mayara Lisboa Soares de Bastos, Karla Ronchini, José Augusto da Costa Nery, André Filipe Marcondes Vieira,
Márcia Belo* 111

Carcinoma Escamocelular em Úlcera de Marjolin Secundária a Hanseníase

Andrés Mauricio López Muñoz, Mariana Gardone Guimarães, José Augusto da Costa Nery 119

Basalioma Pigmentado da Vulva – Relevância do Diagnóstico Diferencial com Outras Lesões Pigmentadas Vulvares

David Pacheco, Ana Rita Travassos, Luís Soares-Almeida, Raquel Silva 123

Rosácea Ocular – Blefarite Incomum na Criança

*Fred Bernardes Filho, Maria Victória Pinto Quaresma Santos, Felipe Nazareth de Matos Pinto de Carvalho,
Carlos Gustavo Carneiro de Castro, Natália Monteiro Fernandez, Ana Rita Rocha, Renata Pinto Fernandes Timbó,
Denise Sulzer* 127

Infecção Cutânea e Pulmonar por *Mycobacterium Africanum*

Telma Francisco, Daniela Cunha, Raquel Vieira, Ana Afonso, Maria João Brito 131

CONTINUOUS MEDICAL EDUCATION

Merkel Cell Carcinoma – Clinical Practice Guidelines

Vera Teixeira, Ricardo Vieira, Maria José Julião, Américo Figueiredo 23

ORIGINAL ARTICLES

Patient Safety in Melanoma Surgery

João Borges-Costa, Luís Soares de Almeida, Isabel Fernandes, Elias Fortes, Manuel Sacramento Marques 35

Treatment of Primary Hyperhidrosis with Botulinum Toxin - 5 Years Experience

João Alves, João Goulão, Francisco Menezes Brandão 41

Phototherapy of Renal Pruritus and of Pruritus Associated with HIV Infection

André Laureano, Gabriela Marques Pinto, Jorge Cardoso 49

GROUP FOR THE STUDY AND INVESTIGATION OF SEXUALLY TRANSMITTED DISEASES

Genital Warts and Association with Cancer

Nuno Vaz, João Borges-Costa, Manuel Sacramento Marques 59

Gonococcal Infection in a Sexually Transmitted Infection Clinic. A Retrospective Study of Five Years: 2007-2011

Hugo Barreiros, Jacinta Azevedo, Irene Santo 65

CASE REPORTS

Neutrophilic Dermatitis of the Dorsal Hands – Report of two patients

Vasco Coelho Macias, José Labareda, Rui Themido, Isabel Viana 71

Sweet’s Syndrome – Case Report and Review of how to Investigate and Treat

Renata Pinto Fernandes Timbó, Aline Sarkis dos Santos, Carolina Degen Meotti, Fernanda da Fonseca Oliveira, Karen Elfrith Benicio Lira, Nathalia Freire da Silva, Nathalie Marques Silva, Paulo Henrique Cordeiro de Oliveira, Tábata de Fátima Carneiro Monteiro 79

Ashy Dermatitis Associated with Oral Antidepressants

Fred Bernardes Filho, Maria Victória Pinto Quaresma Santos, Felipe Nazareth de Matos Pinto de Carvalho, Paulo Henrique Cordeiro de Oliveira, Marco Antônio Bianco de Soto, Fernanda da Fonseca Oliveira, Franciely Silva, Carlos Gustavo Carneiro de Castro 85

Severe Cutaneous Dry Skin of Endocrine Origin – A Case Report

Guida Santos, Lourdes Sousa 89

Cutaneous Larva Migrans – A Case Report

Vasco Coelho Macias, Rodrigo Carvalho, Alexandra Chaveiro, Jorge Cardoso 93

Cutaneous Larva Migrans – A Typical Case Report

Guida Santos, Alexandre João 97

Contents

Atypical Reverse Reaction in a Multibacillary Patient

*Gabriel Monteiro de Castro Chaves, Amanda Cohn Serra, Luiza Ferreira d'Almeida,
José Augusto da Costa Nery* 101

Cutaneous Lesions Uncovering Systemic Cryptococcosis in an HIV Positive Patient

Teresa Pinto Almeida, Aristóteles Rosmaninho, Isabel Amorim, Rosário Alves, Manuela Selores 105

Syphilis and HIV Infection: Prozone Effect in a Patient with Neurosyphilis

*Érica Bertolace Slaibi, Fernanda Campos Amaral Figueiredo Nina, Nathalia Velihovetchi,
Mayara Lisboa Soares de Bastos, Karla Ronchini, José Augusto da Costa Nery, André Filipe Marcondes Vieira,
Márcia Belo* 111

Squamous Cell Carcinoma (Marjolin's Ulcer) Secondary to Hansen Disease

Andrés Mauricio López Muñoz, Mariana Gardone Guimarães, José Augusto da Costa Nery 119

Pigmented Vulvar Basal Cell Carcinoma – Relevance of the Differential Diagnosis in Other Pigmented Vulvar Lesions

David Pacheco, Ana Rita Travassos, Luís Soares-Almeida, Raquel Silva 123

Ocular Rosacea – Blepharitis Uncommon in Children

*Fred Bernardes Filho, Maria Victória Pinto Quaresma Santos, Felipe Nazareth de Matos Pinto de Carvalho,
Carlos Gustavo Carneiro de Castro, Natália Monteiro Fernandez, Ana Rita Rocha, Renata Pinto Fernandes Timbó,
Denise Sulzer* 127

Cutaneous and Pulmonary Infection by *Mycobacterium Africanum*

Telma Francisco, Daniela Cunha, Raquel Vieira, Ana Afonso, Maria João Brito 131

CARCINOMA DE CÉLULAS DE MERKEL – NORMAS DE ORIENTAÇÃO CLÍNICA

Vera Teixeira¹, Ricardo Vieira², Maria José Julião³, Américo Figueiredo⁴

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

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

³Assistente Hospitalar de Anatomia Patológica / Consultant, Pathology

⁴Professor Doutor e Director do Serviço de Dermatologia e Venereologia do Centro Hospitalar Universitário de Coimbra / Professor of Dermatology and Venereology and Head of the Dermatology Department
Hospitais da Universidade de Coimbra (Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, EPE), Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Portugal

RESUMO – Introdução: O carcinoma de células de Merkel (CCM) é considerado um tumor cutâneo raro, cuja incidência triplicou nos últimos 20 anos, em parte devido a uma maior acuidade diagnóstica. A taxa de mortalidade ultrapassa a do melanoma, com importante morbidade associada e metastização loco-regional. **Material e métodos:** Os autores reviram a literatura disponível com o intuito de fornecer normas de orientação clínica para o diagnóstico e tratamento do CCM. **Resultados:** Recentemente o *American Joint Committee on Cancer* elaborou um sistema de estadiamento (TNM), que divide o CCM em 4 estadios (I-IV) consoante o grau de agressividade da neoplasia. A cirurgia é a terapêutica de 1ª linha na abordagem do CCM, com margens cirúrgicas que variam entre 1-2cm, consoante as características do tumor primário. Actualmente é consensual o benefício da biopsia do gânglio sentinela, sendo o *status* do gânglio sentinela o factor prognóstico mais importante. A radioterapia adjuvante no leito tumoral e nas cadeias ganglionares regionais assume particular importância associada à linfadenectomia radical. Apesar de se tratar de um tumor quimiossensível, o estadio IV do CCM tem prognóstico reservado, sendo discutível o benefício da quimioterapia. **Conclusões:** É importante manter um baixo limiar de suspeita para o CCM no sentido de otimizar o tratamento deste tumor agressivo.

PALAVRAS-CHAVE – Carcinoma de células de Merkel; Biopsia de gânglio sentinela; Estadiamento; Normas de orientação clínica.

MERKEL CELL CARCINOMA – CLINICAL PRACTICE GUIDELINES

ABSTRACT – Introduction: Merkel cell carcinoma (MCC) is a rare cutaneous malignancy which incidence has tripled in the last 20 years, because of new pathologic techniques. Its mortality rates exceed those of melanoma, with significant associated morbidity and loco-regional metastasis. **Material and methods:** The authors reviewed the literature in order to provide clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of MCC. **Results:** Recently the American Joint Committee on Cancer has developed a staging system (TNM), which divides the MCC into 4 stages, depending on the degree of aggressiveness of the tumor. Surgery is the treatment of choice in the MCC approach, with surgical margins ranging between 1-2cm depending on the characteristics of the primary tumor. Currently consensus is the benefit of sentinel node biopsy, and the status of the sentinel node the most important prognostic factor. Adjuvant radiotherapy to the tumor bed and lymph node basis is of particular importance when associated with radical lymphadenectomy. Despite being sensitive to chemotherapy, stage IV MCC has a poor prognosis, with questionable benefit of chemotherapy. **Conclusions:** It is important to keep a low threshold of suspicion for the CCM, in order to optimize the treatment of this aggressive tumor.

KEY-WORDS – Carcinoma, Merkel cell; Sentinel lymph node biopsy; Neoplasm staging; Practice guidelines.

Educação Médica Contínua

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

No conflicts of interest.

Suporte financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

No sponsorship or scholarship granted.

Recebido/Received - Novembro/November 2012; Aceite/Accepted - Dezembro/December 2012

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

Correspondência:

Dra. Vera Teixeira

Serviço de Dermatologia e Venereologia

Centro Hospitalar de Coimbra

Praceta Mota Pinto

3000-075 Coimbra

Tel.: +351 239400400

Fax: +351 239400490

E-mail: vera.teixeira.derm@gmail.com

1. INTRODUÇÃO

Descrito pela primeira vez em 1972¹, o carcinoma de células de Merkel (CCM) é um tumor raro, agressivo, primariamente cutâneo e com diferenciação neuroendócrina. Caracteristicamente, tem uma alta taxa de recidiva local (22-35%)² e de metastização ganglionar (26-60%)²⁻³.

Nas últimas duas décadas a sua incidência triplicou e cerca de 1500 novos casos são diagnosticados a cada ano⁴⁻⁵. Este aumento da incidência tem sido atribuído a uma maior acuidade diagnóstica (uso rotineiro da coloração imuno-histoquímica CK-20) e ao envelhecimento da população.

Os factores epidemiológicos fortemente associados a este tumor são: idade superior a 65 anos, fototipo baixo, exposição solar crónica e imunossupressão⁴ (Tabela 1).

Tabela 1 - Principais factores de risco para carcinoma de células de Merkel

FACTORES DE RISCO PARA CARCINOMA DE CÉLULAS DE MERKEL

- Idade > 65 anos
- Fototipo I
- Exposição solar crónica
- Imunossupressão

O CCM atinge predominantemente indivíduos idosos de raça caucasiana (média de 74-76 anos) ou indivíduos mais novos se imunodeprimidos (transplantados, linfomas, VIH). O risco de CCM está particularmente aumentado nos doentes com outras neoplasias (mieloma múltiplo, leucemia linfocítica crónica, melanoma). De igual modo, os doentes VIH e os doentes transplantados têm um risco relativo aumentado em treze e dez vezes, respectivamente⁶⁻⁷.

2. PATOGÉNESE

A patogénese do CCM ainda não está completamente esclarecida, embora se saiba que a imunossupressão e a radiação ultravioleta desempenhem um papel importante².

A hipótese de o CCM derivar das células de Merkel localizadas nas camadas basais da epiderme e folículos pilosos é ainda controversa. As células de Merkel estão associadas aos mecanorreceptores nas papilas dérmicas e apresentam-se como células ovais, claras, com cerca de 10-15µm de diâmetro, núcleo lobulado e múltiplos pequenos nucléolos⁸⁻⁹. A favor desta hipótese é a semelhança entre as células de Merkel e as células tumorais do CCM, com grânulos densos citoplasmáticos delimitados por membrana e agregados paranucleares de filamentos intermédios com positividade imunohistoquímica para a CK-20. No entanto, a maioria dos CCM são intradérmicos, e apenas 10% dos CCM originam-se

Educação Médica Contínua

na epiderme. Uma hipótese alternativa seria a de estes tumores originarem-se de uma *stem cell* pluripotencial que adquire características neuroendócrinas durante a transformação maligna¹⁰.

Outros factores têm sido associados ao desenvolvimento de CCM: radiação ultravioleta, infecção pelo poliomavírus e imunossupressão. O provável papel da radiação ultravioleta na etiologia de alguns casos de CCM é apoiado pela localização preferencial das lesões em áreas foto-expostas. Cerca de 80% dos CCM localizam-se na cabeça, pescoço e membros. CCM tem sido descrito em doentes tratados com PUVA, com um risco aumentado em cerca de 6 vezes¹¹.

O poliomavírus das células de Merkel parece estar relacionado com o desenvolvimento de CCM e pode ser responsável por alguns casos de CCM que surgem nas áreas foto-protetidas.

Num estudo Finlandês, o DNA do poliomavírus foi detectado em 91 de 114 doentes ao longo de um período de 25 anos¹². Nos 22 controlos com outros tumores (glioblastomas ou melanoma) não foi detectado o poliomavírus. O comportamento dos CCM associado ao poliomavírus parece diferir dos CCM não associados ao poliomavírus. Nesse estudo, os CCM DNA+ tinham maior envolvimento dos membros, menos metastização regional e melhor sobrevida global.

3. CLÍNICA

A lesão primária do CCM não apresenta nenhuma característica patognómica e o diagnóstico diferencial clínico inclui carcinoma basocelular ou espinhocelular, quisto epidermoide, granuloma piogénico e melanoma acrómico.

A apresentação típica é um nódulo dérmico ou subcutâneo violáceo ou de tonalidade da cor da pele, brilhante, duro, indolor e de rápido crescimento. Raramente, a superfície cutânea pode estar ulcerada.

A mnemónica AEIOU tem sido usada para descrever as suas características clínicas e demográficas: assintomático, expansão rápida, imunossupressão, idade superior a 50 anos ("older") e exposição à radiação ultra-violeta. Cerca de 89% dos doentes têm pelo menos três destas características¹⁴.

4. DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO E DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O diagnóstico de CCM pode ser difícil à microscopia eletrónica convencional devido à sua semelhança com outros tumores de pequenas células pouco diferenciados (carcinoma de pequenas células do pulmão, linfoma, neuroblastoma, carcinoide metastático, melanoma acrómico, carcinoma dos ductos sudoríparos, histiocitose de células de Langerhans, sarcoma de Ewing)¹⁵. As técnicas de imunohistoquímica ou de microscopia eletrónica são geralmente necessárias para um diagnóstico definitivo (Tabela 2).

É composto por células basofílicas, pequenas, redondas a ovais, com núcleos hiper cromáticos e citoplasma escasso. Geralmente desenvolve-se na derme e estende-se ao tecido celular subcutâneo. Invasão vascular e perineural, elevada taxa mitótica são características frequentemente encontradas no CCM. A ulceração é rara e o atingimento epidérmico tem sido descrito em 5-30% dos tumores, quer sob a forma de epidermotropismo ou carcinoma *in situ*¹⁶⁻¹⁷.

Apesar de não ter relevância clínica, habitualmente consideram-se três padrões histológicos, sem implicações terapêuticas ou de prognóstico^{8,18}:

- **Tipo intermédio**, o mais comum (50%) – ninhos compactos de células de tamanho intermédio;
- **Tipo trabecular** – rede de trabéculas separadas por bandas de tecido conjuntivo; observado em associação com outros subtipos histológicos;

Tabela 2 - Diagnóstico diferencial imunohistoquímico do carcinoma de células de Merkel

TUMOR	CK 20	CK 7	NSE	NFP	S100	LCA	TTF1
CCM	+	-	+	+	-	-	-
Carcinoma de pequenas células do pulmão	-	+	+	-	-	-	+
Linfoma	-	-	-	-	-	+	-
Tumor neuroendócrino primitivo	-	-	+	Raramente +	-	-	-
Melanoma de pequenas células	-	-	+	-	+	-	-

CK 20: citoqueratina 20; CK 7: citoqueratina 7; NSE: neuroenolase específica; NFP: proteína dos neurofilamentos; S100: proteína S100; LCA: antígeno comum leucocitário; TTF1: factor 1 de transcrição tiroideia; +: marcação positiva; -: marcação negativa. Adaptado de Poulsen, M. Merkel-cell carcinoma of the skin. *Lancet Oncol* 2004; 5:593. Copyright© 2004 The Lancet.

Educação Médica Contínua

- **Tipo de pequenas células**, o mais raro – células hiper cromáticas distribuídas de forma difusa; este padrão histológico tem considerável *overlap* com o carcinoma de pequenas células do pulmão.

Na análise imunohistoquímica as células de Merkel têm propriedades quer epiteliais, quer neuroendócrinas. A imunoreactividade para os filamentos intermediários tais como as citoqueratinas distingue o CCM de outros tumores indiferenciados (Tabela 2). Tipicamente, o CCM cora positivamente com a CK-20 (89-100%), em padrão tipo borrão citoplasmático, paranuclear. No entanto, até cerca de 33% dos carcinomas de pequenas células do pulmão (CPCP) e 3-4% dos carcinomas de pequenas células extra-pulmonar coram positivamente com a CK-20.

A detecção imunohistoquímica de filamentos intermediários, factor 1 de transcrição tiroideia (TTF-1) e marcadores neuroendócrinos é útil na diferenciação do CCM do carcinoma de pequenas células metastático.

A CK-7 geralmente é expressa no carcinoma de pequenas células do pulmão, mas caracteristicamente negativa no CCM. A proteína dos neurofilamentos (NFP) tem expressão menos frequente nos CCM (63-100%) do que a CK-20. No entanto, assume importância na distinção do CCM dos CPCP, uma vez que é sempre negativa neste último. Por fim, o CCM é sempre negativo para a marcação da proteína S100 e antigénio comum leucocitário, facultando a distinção de melanoma e linfoma, respectivamente.

5. ESTADIAMENTO

Como abordagem inicial é fundamental realizar um exame físico completo, com investigação da pele e das cadeias ganglionares. É recomendado realizar ecografia das cadeias ganglionares regionais. Alguns autores recomendam ainda a realização de TAC toraco-abdominal, assim como crânio-encefálica quando a lesão está localizada na cabeça ou no pescoço. A utilidade da RMN ou PET deve ser enquadrada caso a caso.

Actualmente a presença ou ausência de envolvimento ganglionar é o factor preditivo de sobrevida mais importante¹⁹. Numa das maiores séries de doentes com CCM, que realizaram biopsia de gânglio sentinela (BGS) (251 doentes), foi estimada uma taxa de sobrevida aos 5 anos de 97% para os doentes com BGS negativa versus 52% nos doentes com BGS positiva³. Além disso, o *status* ganglionar é parte integrante do actual sistema de estadiamento, com importantes considerações prognósticas.

Vários estudos, em que avaliaram o uso da BGS em doentes sem adenopatias clinicamente palpáveis, reportaram uma taxa de positividade da BGS em 20-30%²⁰⁻²¹. O apoio das colorações imuno-histoquímicas, nomeadamente da CK-20, é fundamental na identificação de micrometástases de CCM.

Historicamente têm sido usados vários sistemas de estadiamento no CCM, com discrepâncias a nível da classificação da agressividade da neoplasia. Recentemente, os vários sistemas foram revistos e consolidados no sistema TNM da *American Joint Committee on Cancer* (AJCC)²².

Este sistema é apresentado em maior detalhe na Tabela 3, e de forma resumida:

- **Estadio I:** Tumor primário ≤ 2 cm, sem evidência de atingimento ganglionar;
- **Estadio II:** Tumor primário > 2 cm (T2 ou T3) ou tumor primário com atingimento do osso, músculo, fáscia ou cartilagem (T4);
- **Estadio III:** Qualquer tumor primário com atingimento ganglionar regional;
- **Estadio IV:** Metástases além dos gânglios linfáticos regionais, independentemente do tipo de tumor primário e do atingimento ganglionar.

Cerca de 70% dos doentes têm doença localizada ao diagnóstico (Estadio I e II), enquanto 25% têm atingimento das cadeias ganglionares regionais (Estadio III). A apresentação com doença metastática (Estadio IV) é relativamente rara (5% dos casos)^{2-3,23}. Apesar da doença metastática ser relativamente rara ao diagnóstico, um terço dos doentes pode desenvolver doença sistémica (fígado, osso, cérebro, pele).

6. TRATAMENTO

Os dois principais componentes da abordagem terapêutica do CCM são a cirurgia e a radioterapia (RT). O CCM é radiosensível e a RT tem sido usada como tratamento adjuvante à cirurgia. É recomendada uma abordagem terapêutica multidisciplinar²⁴ (Fig. 1).

6.1. Cirurgia

Como abordagem inicial, a cirurgia permanece o *gold-standard*. São recomendadas margens cirúrgicas de 1 cm para tumores com dimensões inferiores a 2 cm e margens de 2 cm naqueles tumores com mais de 2 cm^{3,25}. Quando anatomicamente não é possível cumprir estas recomendações, é proposto margem cirúrgica de 1cm ou abordagem cirúrgica segundo o método

Educação Médica Contínua

Tabela 3 - Sistema de estadiamento TNM do carcinoma de células de Merkel

SISTEMA DE ESTADIAMENTO TNM				
Tumor primário (T)				
Tx	Tumor primário não pode ser detectado			
TO	Sem evidência do tumor primário (p.e., doença ganglionar/metastática sem tumor primário associado)			
Tis	Tumor primário <i>in situ</i>			
T1	Tumor primário ≤2cm			
T2	2 cm ≥ Tumor primário ≤5cm			
T3	Tumor primário ≥5cm			
T4	Tumor primário atinge o osso, músculo, fáscia ou cartilagem			
Gânglios regionais (N)				
Nx	Gânglios regionais não podem ser avaliados			
N0	Sem metástases ganglionares			
cN0	Sem gânglios palpáveis (exame anatomo-patológico não realizado)			
pN0	Gânglios negativos ao exame anatomo-patológico			
N1	Gânglio(s) regionais com metástases			
N1a	Micrometástases ^I			
N1b	Macrometástases ^{II}			
N2	Metástases em trânsito ^{III}			
Metástases à distância (M)				
M0	Sem metástases à distância			
M1	Metástases à distância			
M1a	Metástases cutâneas, tecido subcutâneo ou gânglios linfáticos distantes			
M1b	Metástases pulmonares			
M1c	Metastização para outros órgãos			
ESTADIAMENTO ^{IV}				TAXAS DE SOBREVIDA ³
Estadio 0	Tis	N0	M0	100% aos 5 anos
Estadio IA	T1	pN0	M0	81 % aos 5 anos
Estadio IB	T1	cN0	M0	
Estadio IIA	T2/T3	pN0	M0	
Estadio IIB	T2/T3	cN0	M0	81 % aos 5 anos
Estadio IIC	T4	N0	M0	
Estadio IIIA	Qualquer T	N1a	M0	52% aos 5 anos
Estadio IIIB	Qualquer T	cN1/N1b/N2	M0	
Estadio IV	Qualquer T	Qualquer N	M1	11% aos 2 anos

Nota: cTNM corresponde à classificação clínica, pTNM à classificação patológica.

^IMicrometástases (N1a) são definidas como células tumorais isoladas no gânglio linfático. As micrometástases são diagnosticadas após biopsia do gânglio sentinela ou linfadenectomia electiva.

^{II}Macrometástases são definidas clinicamente como metástases ganglionares clinicamente detectáveis e confirmadas histologicamente.

^{III}Metástases em trânsito: lesões tumorais distintas do tumor primário e localizadas entre a lesão primária e os gânglios linfáticos regionais ou distante à lesão primária.

^{IV}Doentes com carcinoma de células de Merkel sem evidência de metástases ganglionares ou à distância são divididos em dois estadios: Estadio I se tumor primário ≤ 2 cm de tamanho e Estadio II se tumor primário ultrapassa os 2 cm. Posteriormente, os Estadios I e II são divididos em subestadios A e B consoante o método de avaliação ganglionar. Estadio II tem um subestadio adicional (IIC) para os tumores com invasão extracutânea (T4) e atingimento ganglionar negativo, independentemente desse status ganglionar ter sido determinado clinicamente ou histologicamente. O estadio III é também dividido em categoria A e B para os doentes com atingimento ganglionar microscópico ou clinicamente oculto (IIIA) e gânglios macroscopicamente atingidos (IIIB). O estadio IV não apresenta subgrupos. Adaptado de American Joint Committee on Cancer (AJCC) 2010. Cancer Staging Manual, Seventh Edition, Springer New

Educação Médica Contínua

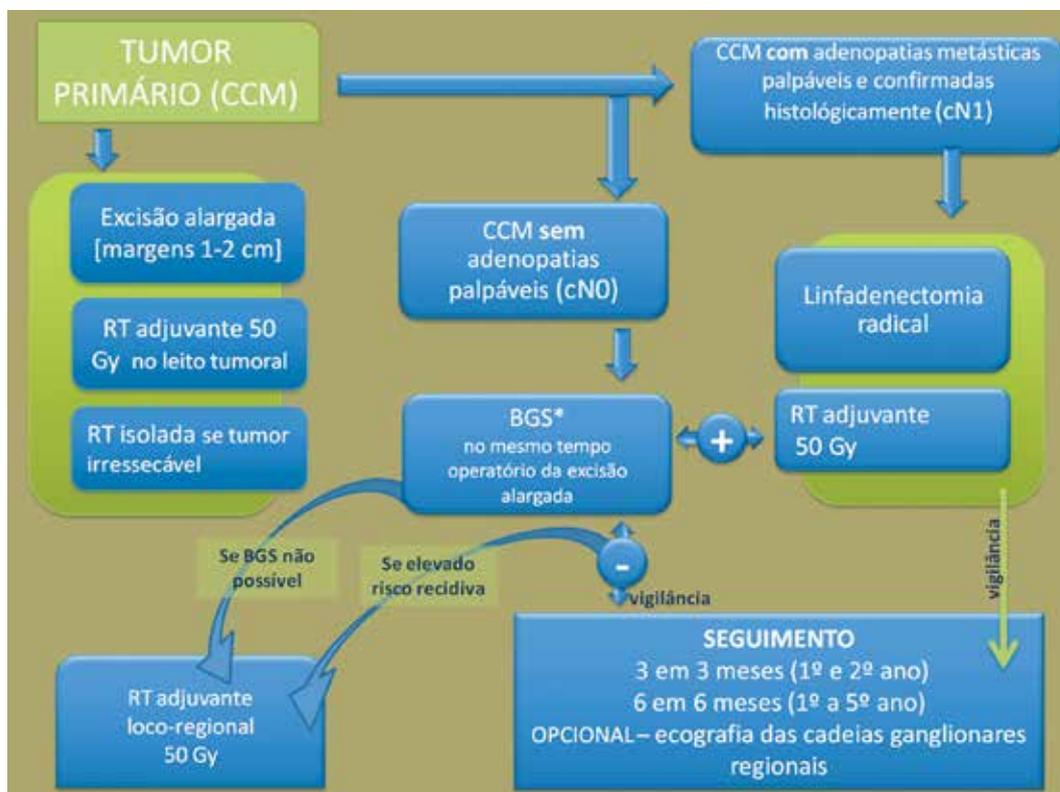


Fig. 1 - Algoritmo da abordagem multidisciplinar do carcinoma de células de Merkel.

de Mohs. A radioterapia é uma opção no controlo local da doença, quando não é possível obter margens cirúrgicas negativas.



Fig. 2 - Doente de 79 anos de idade com múltiplas metástases cutâneas de CCM (Estádio IV), cujo tumor primário não foi possível identificar.

A biopsia do gânglio sentinela geralmente realizada no mesmo tempo operatório do alargamento excisional. Quando existe atingimento ganglionar está recomendada linfadenectomia completa com posterior RT adjuvante. No entanto, não foi demonstrado que a linfadenectomia aumente a sobrevida global²⁶⁻²⁷.

6.2. Radioterapia

Actualmente o papel da RT é sobretudo como tratamento adjuvante à cirurgia, ou como terapêutica de 1ª linha nos casos inoperáveis ou quando o doente recusa cirurgia.

A realização de RT, direcionada à loca cirúrgica, após excisão do tumor primário mostrou diminuir a incidência de recidiva local em cerca de 3,7 vezes²⁸ e pode aumentar a sobrevida global²⁹. A dose habitual no tratamento de CCM localizado é 50 Gy com 3cm de margem e uma dose de reforço de 19Gy no leito tumoral.

A recomendação de RT adjuvante nas cadeias ganglionares regionais é ditada pelo *status* do gânglio sentinela. Existe evidência de que a cirurgia seguida de RT adjuvante nas cadeias ganglionares regionais diminui

Educação Médica Contínua

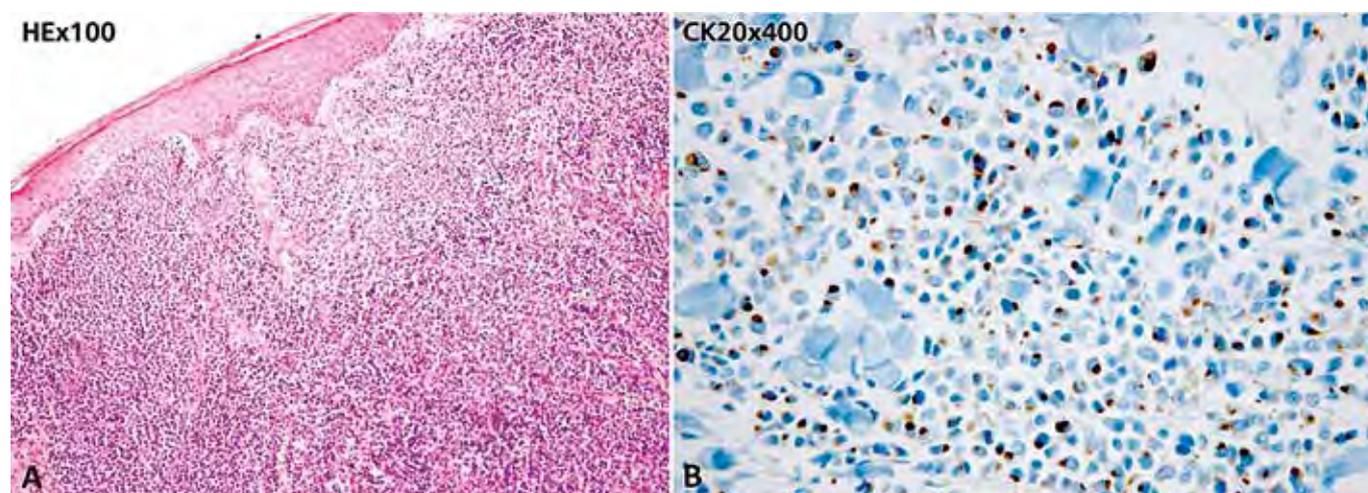


Fig 3 - (A) Infiltração nodular dérmica com ulceração e necrose superficial por neoplasia de células pequenas monótonas, com actividade mitótica elevada e hiper cromasia nuclear (referente à doente da Fig. 2). (B) Células neoplásicas CK-20 +, tipo borrão citoplasmático.

significativamente a taxa de recidiva a nível ganglionar e melhora a sobrevida²⁸⁻³⁰.

A RT pode ser considerada como opcional naqueles doentes com baixo risco de recidiva local, incluindo doentes imunocompetentes cujo tumor primário é inferior a 1cm e sem características histológicas de mau prognóstico, alargamento cirúrgico com margens negativas, e BGS negativa.

Se o gânglio sentinela for positivo, está recomendada radioterapia após a linfadenectomia radical. Doentes com risco aumentado de recidiva regional incluem aqueles com atingimento ganglionar macroscópico, múltiplos gânglios envolvidos ou com extensão extracapsular.

Nos casos em que não foi realizada BGS ou o valor preditivo da BGS pode ser questionável (p.e., drenagem linfática comprometida ou sem estudo imunohistoquímico), a RT das cadeias ganglionares regionais deve ser considerada, sobretudo nos tumores com dimensões superiores a 2cm. Devido à complexidade da BGS na cabeça e pescoço, deve ser considerada RT adjuvante mesmo nos casos de BGS negativos. Para lesões do tronco ou membros, cuja BGS foi negativa (H&E e estudo imunohistoquímico), a realização de RT poderá ser evitada.

Ou seja, em virtude do CCM ser um tumor radio-sensível, a RT adjuvante está recomendada, de um modo geral, em todos os doentes, excepto naqueles de baixo-risco. A medição desse risco é realizada com base nas características do doente (estado do sistema imunitário, estado geral), características do tumor

e ganglionares (tamanho do tumor primário, invasão linfo-vascular, profundidade da invasão, extensão extracapsular) e aspectos técnicos (drenagem linfática alterada, locais difíceis, margens atingidas, BGS não realizada). A morbilidade associada à RT, especialmente após linfadenectomia, deve ser sempre considerada com o risco de recidiva.

De referir ainda que a abordagem dos doentes com adenopatias palpáveis, confirmadas histologicamente como metastáticas, é idêntica à descrita para os doentes com BGS positiva.

6.3. Quimioterapia (QT)

O papel da QT no tratamento do CCM permanece duvidoso. Na ausência de metástases, a QT não aumenta a sobrevida global, devendo por isso, ser reservada para os casos com metástases à distância³¹. Nesses casos, apesar de haver resposta inicial favorável à QT na maioria dos doentes, também não foi demonstrado aumento da sobrevida³². A duração média de resposta são 8 meses. Os agentes mais frequentemente usados são escolhidos com base no comportamento biológico do CCM que é semelhante ao carcinoma de pequenas células do pulmão. Os dois regimes classicamente propostos são: associação de carboplatina e etoposido e a combinação de ciclofosfamida, doxorrubicina e vincristina³³⁻³⁴. O papel da cirurgia na abordagem das metástases à distância é limitado e sobretudo a título paliativo. Nos doentes idosos com doença avançada devem ser considerados, sobretudo, os cuidados paliativos.

Educação Médica Contínua

7. SEGUIMENTO E PROGNÓSTICO

É recomendada vigilância apertada após o tratamento, dado o elevado risco de recidiva ou de metastização. Apesar de a literatura não ser consensual, sugere-se a vigilância cada 3 meses durante os primeiros 2 anos e posteriormente de 6 em 6 meses mais 3 anos. A realização de ecografia das cadeias ganglionares regionais é opcional. TAC, RMN e PET devem ser consideradas numa base individual. As taxas globais de sobrevida aos 5 anos variam entre 30-64%, com cerca de 81% aos 5 anos no Estadio I e 11% nos doentes em Estadio IV aos 2 anos de seguimento^{28,35-39} (Tabela 3).

BIBLIOGRAFIA

1. Tokar C. Trabecular carcinoma of the skin. *Arch Dermatol.* 1972; 105:107.
2. Medina-Franco H, Urist MM, Fiveash J, Heslin MJ, Bland KI, Beenken SW. Multimodality treatment of Merkel cell carcinoma: case series and literature review of 1024 cases. *Ann Surg Oncol.* 2001; 8(3):204-8.
3. Allen PJ, Bowne WB, Jaques DP, Brennan MF, Busam K, Coit DG. Merkel cell carcinoma: prognosis and treatment of patients from a single institution. *J Clin Oncol.* 2005; 23(10):2300-9.
4. Hodgson NC. Merkel cell carcinoma: changing incidence trends. *J Surg Oncol.* 2005; 1; 89(1):1-4.
5. Lemos B, Nghiem P. Merkel cell carcinoma: more deaths but still no pathway to blame. *J Invest Dermatol.* 2007; 127(9):2100-3.
6. Engels EA, Frisch M, Goedert JJ, Biggar RJ, Miller RW. Merkel cell carcinoma and HIV infection. *Lancet.* 2002; 359(9305):497-8.
7. Kassem A, Technau K, Kurz AK, Pantulu D, Loning M, Kayser G, et al. Merkel cell polyomavirus sequences are frequently detected in nonmelanoma skin cancer of immunosuppressed patients. *Int J Cancer.* 2009; 125:356.
8. Ratner D, Nelson BR, Brown MD, Johnson TM. Merkel cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol.* 1993; 29:143.
9. Andea AA, Coit DG, Amin B, Busam KJ. Merkel cell carcinoma: histologic features and prognosis. *Cancer* 2008; 113:2549-58.
10. Hoeffler H, Denk H, Lackinger E, Helleis G, Polak JM, Heitz PU. Immunocytochemical demonstration of intermediate filament cytoskeleton proteins in human endocrine tissues and (neuro-) endocrine tumours. *Arch A Pathol Anat Histopathol.* 1986; 409:609.
11. Lunder EJ, Stern RS. Merkel-cell carcinomas in patients treated with methoxsalen and ultraviolet A radiation. *N Engl J Med.* 1998; 339:1247-48.
12. Feng H, Shuda M, Chang Y, Moore PS. Clonal integration of a polyomavirus in human Merkel cell carcinoma. *Science.* 2008; 319:1096.
13. Busam KJ, Jungbluth AA, Rektman N, Coit D, Pulitzer M, Bini J, et al. Merkel cell polyomavirus expression in Merkel cell carcinomas and its absence in combined tumors and pulmonary neuroendocrine carcinomas. *Am J Surg Pathol.* 2009; 33(9):1378-85.
14. Heath M, Jaimes N, Lemos B, Mostaghimi A, Wang LC, Peñas PF, et al. Clinical characteristics of Merkel cell carcinoma at diagnosis in 195 patients: the AEIOU features. *J Am Acad Dermatol.* 2008; 58(3):375-81.
15. Weedon D. *Skin pathology.* New York: Churchill Livingstone; 2002.
16. Skelton HG, Smith KJ, Hitchcock CL, McCarthy WF, Lupton GP, Graham JH. Merkel cell carcinoma: analysis of clinical, histologic, and immunohistologic features of 132 cases with relation to survival. *J Am Acad Dermatol.* 1997; 37(5 pt 1):734-9.
17. Mott RT, Smoller BR, Morgan MB. Merkel cell carcinoma: a clinicopathologic study with prognostic implications. *J Cutan Pathol.* 2004; 31:217-23.
18. Goessling W, McKee PH, Mayer RJ. Merkel cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2002; 20:588-98.
19. Lemos BD, Storer BE, Lyer JG, Phillips JL, Bichakjian CK, Fang LC, et al. Pathologic nodal evaluation improves prognostic accuracy in Merkel cell carcinoma: analysis of 5823 cases as the basis of the first consensus staging system. *J Am Acad Dermatol.* 2010; 63(5):751-61.
20. Hill AD, Brady MS, Coit DG. Intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy for Merkel cell carcinoma. *Br J Surg.* 1999; 86:518-521.
21. Messina JL, Reintgen DS, Cruse CW, Rappaport DP, Berman C, Fenske NA, et al. Selective lymphadenectomy in patients with Merkel cell (cutaneous neuroendocrine) carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 1997; 4:389-95.
22. Patricia Tai. *Merkel Cell Carcinoma.* In: Robert S Stern, June K Robinson, editors. *AJCC Staging Manual.* New York: Springer; 2009. p.325.
23. Ott MJ, Tanabe KK, Gadd MA, Stark P, Smith BL, Finkelstein DM, et al. Multimodality management

Educação Médica Contínua

- of Merkel cell carcinoma. *Arch Surg.* 1999; 134: 388-92.
24. Bichakjian CK, Lowe L, Lao CD, Sandler HM, Bradford CR, Johnson TM, et al. Merkel cell carcinoma: critical review with guidelines for multidisciplinary management. *Cancer.* 2007; 110(1):1-12.
 25. Swann MH, Yoon J. Merkel cell carcinoma. *Semin Oncol.* 2007; 34:51.
 26. Kokoska ER, Kokoska MS, Collins BT, Stapleton DR, Wade TP. Early aggressive treatment for Merkel cell carcinoma improves outcome. *Am J Surg.* 1997; 174(6):688-93.
 27. Haag ML, Glass LF, Fenske NA. Merkel cell carcinoma. Diagnosis and treatment. *Dermatol Surg.* 1995; 21(8):669-83.
 28. Lewis KG, Weinstock MA, Weaver AL, Otley CC. Adjuvant local irradiation for Merkel cell carcinoma. *Arch Dermatol.* 2006; 142(6):693-700.
 29. Veness MJ, Morgan GJ, Gebiski V. Adjuvant locoregional radiotherapy as best practice in patients with Merkel cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck.* 2005; 27(3):208-16.
 30. Mojica P, Smith D, Ellenhorn JD. Adjuvant radiation therapy is associated with improved survival in Merkel cell carcinoma of the skin. *J Clin Oncol.* 2007; 25(9):1043-7.
 31. Garneski KM, Nghiem P.J. Merkel cell carcinoma adjuvant therapy: current data support radiation but not chemotherapy. *Am Acad Dermatol.* 2007; 57(1):166-9.
 32. Voog E, Biron P, Martin JP, Blay JY. Chemotherapy for patients with locally advanced or metastatic Merkel cell carcinoma. *Cancer.* 1999 85(12):2589-95.
 33. Tai PT, Yu E, Winquist E, Hammond A, Stitt L, Tonita J, et al.. Chemotherapy in neuroendocrine/Merkel cell carcinoma of the skin: case series and review of 204 cases. *J Clin Oncol.* 2000; 18(12):2493-9.
 34. Poulsen MG, Rischin D, Porter I, Walpole E, Harvey J, Hamilton C, et al.. Does chemotherapy improve survival in high-risk stage I and II Merkel cell carcinoma of the skin? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006; 64(1):114-9.
 35. Veness MJ, Perera L, McCourt J, Shannon J, Hughes TM, Morgan GJ, et al. Merkel cell carcinoma: improved outcome with adjuvant radiotherapy. *Aust N Z J Surg.* 2005; 75:275-81.
 36. Morrison WH, Peters LJ, Silva EG, Wendt CD, Ang KK, Goepfert H. The essential role of radiation therapy in securing locoregional control of Merkel cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1990; 19:583-91.
 37. Pacella J, Ashby M, Ainslie J, Minty C. The role of radiotherapy in the management of primary cutaneous neuroendocrine tumors (Merkel cell or trabecular carcinoma): experience at the Peter MacCallum Cancer Institute (Melbourne, Australia). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1988; 14:1077-84.
 38. Wong KC, Zuletta F, Clarke SJ, Kennedy PJ. Clinical management and treatment outcomes of Merkel cell carcinoma. *Aust NZ J Surg.* 1998; 68:354-8.
 39. Yiengpruksawan A, Coit DG, Thaler HT, Urmacher C, Knapper WK. Merkel cell carcinoma. Prognosis and management. *Arch Surg.* 1991; 126:1514-9.

Educação Médica Contínua

VERIFIQUE O QUE APRENDEU

- Quais são os principais factores de risco para carcinoma de células de Merkel?
- Quais são os critérios do actual sistema de estadiamento da *American Joint Committee on Cancer*?
- Qual é o factor prognóstico mais importante?
- Quando está preconizado a realização de radioterapia?
- A quimioterapia aumenta a sobrevida global nos doentes com carcinoma de células de Merkel?

BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

1. Patricia Tai. Merkel Cell Carcinoma. In: Robert S Stern, June K Robinson, editors. *AJCC Staging Manual*. New York: Springer; 2009. p.325.
2. Bichakjian CK, Lowe L, Lao CD, Sandler HM, Bradford CR, Johnson TM, Wong SL. Merkel cell carcinoma: critical review with guidelines for multidisciplinary management. *Cancer* 2007; 110(1):1-12.
3. Hodgson NC. Merkel cell carcinoma: changing incidence trends. *J Surg Oncol*. 2005; 1; 89(1):1-4.
4. Kassem A, Technau K, Kurz AK, Pantulu D, Loning M, Kayser G, Stickele E. et al. Merkel cell polyomavirus sequences are frequently detected in nonmelanoma skin cancer of immunosuppressed patients. *Int J Cancer* 2009; 125:356.
5. Lemos BD, Storer BE, Lyer JG, Phillips JL, Bichakjian CK, Fang LC, Johnson TM, et al. Pathologic nodal evaluation improves prognostic accuracy in Merkel cell carcinoma: analysis of 5823 cases as the basis of the first consensus staging system. *J Am Acad Dermatol* 2010; 63(5):751-61.
6. Mojica P, Smith D, Ellenhorn JD. Adjuvant radiation therapy is associated with improved survival in Merkel cell carcinoma of the skin. *J Clin Oncol* 2007; 25(9):1043-7.

PROTECÇÃO MUITO ELEVADA
DAS PELES SENSÍVEIS



A Skin Cancer Foundation recomenda estes produtos como protectores UV eficazes.

NOVAS FÓRMULAS

TOQUE SECO



- Fotoestáveis
- Resistentes à água
- Sem parabenos

Avène 50+

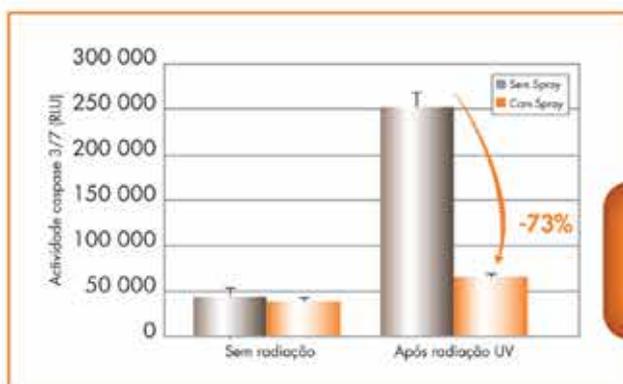
Os produtos Solares Avène 50+ foram reformulados para proporcionarem uma tripla protecção UVB-UVA eficaz, graças a uma associação exclusiva de ingredientes activos, fruto da Investigação Pierre Fabre:

- Um novo complexo fotoprotector, eficaz e estável ao longo do tempo,
- O Prétocoferyl, poderoso anti-oxidante, precursor da vitamina E anti-radicalar,
- A Água termal d'Avène, com propriedades suavizantes e dessensibilizantes. As suas novas texturas, incolores na aplicação, são rapidamente absorvidas.

Protecção eficaz contra os raios UV*

Estudos farmacológicos demonstraram que as novas fórmulas solares Avène 50+ protegem eficazmente a pele contra os efeitos nefastos da radiação solar

- Diminuição da citotoxicidade – Teste da viabilidade celular MTT (Méthyl Thiazol Tétrazolium)
- Redução da apoptose celular – Dosagem de caspase-3
- Diminuição das lesões do ADN – Dímeros de pirimidina



AVALIAÇÃO
DA APOPTOSE
CELULAR

Redução
da apoptose
celular
Dosagem de caspase-3

*Protecção celular demonstrada "in vitro" em epiderme reconstituída. Centro de Investigação e Desenvolvimento Pierre Fabre.

COSMÉTICA
ESTÉRIL

0% Conservantes
Parabenos
Perfume
Álcool

EAU THERMALE Avène

*Peles Hipersensíveis
e reactivas*

Peles intolerantes Creme



Textura ligeira
e rica

Eficácia e segurança

Enriquecido com um novo ingrediente activo – **Parcerine** – o Creme Peles Intolerantes diminui as reacções associadas à hipersensibilidade cutânea.

Formulado de acordo com o processo **Cosmética Estéril**, beneficia do sistema de abertura **D.E.F.I.** (**Dispositivo Exclusivo Fórmula Intacta**) que assegura a esterilidade da fórmula ao longo de toda a utilização, sem recurso a conservantes.

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


Pierre Fabre

Laboratoires dermatologiques
Avène
PARIS

SEGURANÇA DO DOENTE NA CIRURGIA DO MELANOMA

João Borges-Costa¹, MD, PhD; Luís Soares de Almeida², MD, PhD; Isabel Fernandes³, MD; Elias Fortes⁴, Manuel Sacramento Marques⁵, MD

¹Assistente Hospitalar de Dermatovenerologia, Serviço de Dermatologia, CHLN / Consultant of Dermatology, Dermatology Department, CHLN, Lisboa; Professor Auxiliar Convidado de Dermatologia da FML / Professor of Dermatology and Venereology

²Assistente Hospitalar Graduado de Dermatovenerologia, Serviço de Dermatologia, CHLN / Graduated Consultant of Dermatology, Dermatology Department, CHLN, Lisboa; Professor Auxiliar Convidado de Dermatologia da FML / Professor of Dermatology and Venereology

³Assistente Hospitalar de Oncologia do CHLN / Consultant of Oncology, CHLN, Lisboa

⁴Engenheiro Informático do Serviço de Sistemas de Informação do CHLN / Informatic Engineer of the Information Systems Department, CHLN, Lisboa

⁵Chefe de Serviço de Dermatologia e Venereologia e Diretor do Serviço de Dermatologia e Venereologia do CHLN / Consultant Chief of Dermatology and Venereology and Head of Dermatology Department, CHLN, Lisboa
Clínica Universitária de Dermatologia de Lisboa, Serviço de Oncologia e Serviço de Sistemas de Informação, Centro Hospitalar de Lisboa Norte, Hospital de Santa Maria, Lisboa, Portugal

RESUMO – Introdução: A promoção da segurança do doente é cada vez mais essencial na organização dos procedimentos na área da saúde. Os objetivos deste trabalho foram a deteção de potenciais falhas que podem ocorrer desde a marcação da excisão de um melanoma até às consultas de seguimento e propor/aplicar soluções. **Material e métodos:** Na análise das potenciais falhas na cirurgia do melanoma, recorremos a uma FMEA (*Failure Mode and Effect Analysis*). **Resultados:** As falhas encontradas que podem acarretar maior severidade para o doente foram a não comparência à cirurgia, excisão da lesão errada e não comparência à consulta pós cirurgia. Para prevenir a não entrega de resultados aos doentes e a perda assim da possibilidade de um tratamento eficaz ou de seguimento, recorreu-se a uma aplicação informática que alerta os clínicos quando há um resultado positivo para melanoma. **Conclusões:** É responsabilidade do dermatologista, em conjunto com outros profissionais, identificar as oportunidades e áreas onde a intervenção pode prevenir falhas no tratamento e seguimento dos doentes com melanoma.

PALAVRAS-CHAVE – Segurança do doente; Melanoma; Aplicações da informática.

PATIENT SAFETY IN MELANOMA SURGERY

ABSTRACT – Introduction: patient safety is a growing concern in healthcare management. The main objectives of our work were the detection of potentially avoidable errors in the treatment of patients with melanoma and search for solutions to improve patient safety. **Material and methods:** FMEA (*Failure Mode and Effect Analysis*) was used for analysis of the potentially avoidable errors in melanoma surgery. **Results:** Failure to attend surgery or post treatment follow up and wrong site surgery were the most potentially dangerous procedural errors found in melanoma treatment. An informatic application was used to improve communication between the laboratory and the clinician and to avoid both failures to deliver a positive result to the patient and loss of follow up. **Conclusions:** dermatologists, working together with other healthcare workers, must actively search for opportunities to improve patient safety during melanoma treatment.

KEY-WORDS – Patient safety; Melanoma; Role of informatics.

Artigo Original

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

No conflicts of interest.

Suporte financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

No sponsorship or scholarship granted.

Recebido/Received – Novembro/November 2012; Aceite/Accepted – Dezembro/December 2012

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

Correspondência:

Prof. Dr. João Borges da Costa

Clínica Universitária de Dermatologia de Lisboa

Hospital de Santa Maria

Av. Prof. Egas Moniz

1649-028 Lisboa

Tel.: +351 217805196

Fax: +351 217954447

E-mail: joaobc77@hotmail.com

INTRODUÇÃO

O melanoma é o cancro cutâneo com maior mortalidade e, nos países ocidentais, é ainda a neoplasia com maior aumento de incidência nas últimas décadas. Não existe terapêutica eficaz nos estadios avançados e a sobrevivência nestes, nomeadamente no estadio IV, é de apenas 5% aos 5 anos¹.

A dermatologia, à semelhança de especialidades como a radiologia e a anatomia patológica, é uma especialidade em que o diagnóstico é baseado no reconhecimento de padrões. O ratio de erro nestas especialidades é de 2-5%, o que é inferior à média de 10 a 15% para as outras especialidades^{2,3}. A percentagem de complicações para os procedimentos dermatológicos é inferior a 0,5%, aumentando para 1%, quando se usa anestesia local^{2,3}.

No sistema judicial dos Estados Unidos, o melanoma é o erro de diagnóstico mais frequente pelo qual os dermatologistas são acusados e também a condenação com valor de indemnização médio mais elevado⁴. Em Portugal, estas complicações não são notificadas, mas os prémios de seguros profissionais exigidos aos dermatologistas são inferiores aos das outras especialidades cirúrgicas e médico-cirúrgicas. Esta diferença

é, provavelmente, consequência do menor número de complicações da anestesia local em comparação com a anestesia geral (3-22% de complicações)⁵.

A percepção da justiça pelos doentes e profissionais de saúde como morosa e de difícil acesso é, provavelmente, uma das causas da baixa litigância na saúde no nosso país. Existem assim poucos estímulos ou pressões nas instituições de saúde para que se estude ou invista na segurança e na melhoria da prestação de cuidados aos doentes.

As queixas dos doentes, no entanto, têm aumentado e os profissionais de saúde estão também mais sensibilizados para estas questões. Leis, como a de 2007, sobre a responsabilidade extracontratual do estado, ajudam também a sensibilizar as instituições de saúde.

A direcção geral de saúde publicou já as orientações da Organização Mundial de Saúde de 2009⁵ para cirurgia segura, mas estas *check-lists* não são aplicáveis aos procedimentos dermatológicos, por serem com anestesia local, não haver administração de fármacos sistémicos ou perdas de sangue relevantes/retenção inadvertida de compressas.

Existem, no entanto, problemas comuns, como a infecção da ferida operatória e o risco de cirurgia do local errado.

A academia americana de dermatologia² identificou os problemas mais relevantes na segurança dos pacientes em dermatologia (Tabela 1), sendo pioneira na área da segurança do doente nesta especialidade.

Os objetivos deste trabalho foi detetar de forma sistemática potenciais falhas e minimizar os riscos decorrentes destas na trajetória do doente com melanoma, desde a referenciação para excisão do melanoma até às consultas de seguimento.

Tabela 1 - Problemas na segurança do doente na especialidade de dermatologia (adaptado de Elston DM et al, 2009)

ERROS E ATRASOS NO DIAGNÓSTICO	ERROS NA MEDICAÇÃO
Cirurgia no local errado	Falhas de supervisão
Identificação incorreta do paciente e das biopsias cutâneas	Problemas na comunicação entre os clínicos, laboratório e doentes

MATERIAL E MÉTODOS

Na análise das potenciais falhas na cirurgia do melanoma, recorremos a uma FMEA (*Failure Mode and Effect Analysis*). Esta é um instrumento⁶ cujo objetivo é, através da pesquisa de potenciais falhas em cada etapa da trajetória da doença e de propostas de ações para melhorar, aumentar a segurança e fiabilidade de um produto ou procedimento.

Não encontramos, até onde foi possível pesquisar na literatura, FMEA desenhadas para a trajetória do melanoma, pelo que adaptamos as existentes para cuidados de saúde⁶.

O índice de severidade varia entre 1 (mínima) e 10 (muito alta) e o índice de deteção entre 1 (certamente será detetado) e 10 (certamente não será detetado). Não temos, no entanto, dados na literatura sobre a ocorrência das falhas, o que impede o cálculo de índices de risco.

RESULTADOS

As potenciais falhas encontradas, ações recomendadas e identificação dos responsáveis pelas correções estão identificadas na Tabela 2. As falhas encontradas que podem acarretar maior severidade para o doente foram a não comparência à cirurgia, excisão da lesão errada e não comparência à consulta pós cirurgia. A informatização das marcações de cirurgia

dermatológica já está planeada no hospital, mas não foi ainda implementada.

Atuamos, com o objetivo de prevenir falhas na entrega de resultados positivos ao doente, na comunicação entre o laboratório de histopatologia e o clínico. Foi assim desenvolvida pela informática, com o apoio dos autores, uma aplicação que permite ao responsável pelo laboratório enviar uma mensagem com a informação relativa a um diagnóstico de melanoma ou de outra patologia com risco potencial para o doente para o ambiente de trabalho do software utilizado para pedir análises clínicas. Esta mensagem surge de forma que não permite que seja ignorada e está implementada desde Novembro de 2012. O seu principal objetivo é alertar o clínico, evitando assim que a não comparência do doente leve a não deteção de excisões incompletas, ausência de estadiamento ou de seguimento.

DISCUSSÃO

O melanoma foi escolhido para esta aplicação da FMEA por ser uma patologia onde o dermatologista pode ter maior impacto, quer no doente, quer na instituição de saúde.

O dermatologista tem papel central nesta neoplasia e vários estudos de análise económica já demonstraram um bom ratio de custo efectividade associado aos rastreios^{1,7} e às campanhas de educação⁸.

Esta aplicação da FMEA para identificar falhas tem várias limitações. Uma limitação importante é a falta de dados epidemiológicos em Portugal. Existem dados de efeitos adversos nas admissões hospitalares, 11,1%⁹, mas não para o ambulatório de dermatologia, existindo apenas os disponibilizados pela Academia Americana de Dermatologia. Estes podem, naturalmente, não refletir a nossa realidade e não permitem avançar para cálculo de índices de risco.

Este método de análise das falhas, no entanto, tem adquirido uma importância cada vez maior na área da saúde¹⁰ e tem ainda a vantagem de poder ser atualizado, de forma a incluir novas falhas potenciais.

É importante que as administrações das instituições de saúde e gabinetes de risco, para além de incentivar estes estudos, promovam também a segurança do doente. Esta será mais eficaz se tiver enfoque na abordagem do sistema e no envolvimento dos profissionais de saúde. É essencial também promover uma cultura de segurança que incentive a notificação dos efeitos adversos e que dê *feedback* sobre os resultados obtidos quer aos doentes, quer aos profissionais de saúde.

Artigo Original

Tabela 2 - Análise modal de falhas para a cirurgia do melanoma

ETAPA	FALHAS	EFEITO	SEV	CAUSA	POSSÍVEIS DETETORES	DET	ACÇÃO RECOMENDADA	RESPONSÁVEL PELA CORRECÇÃO
Marcação da cirurgia	Perda ou não entrega do papel de marcação	Atraso ou não realização de cirurgia	8	Má comunicação, esquecimento do médico ou do doente	Médico, doente, administrativo	5	Informatização dos pedidos de marcação	Médico, Informática
Preparação pré cirúrgica	Não paragem de anti-coagulantes ou agregantes	Protelamento da cirurgia	3	Má comunicação, esquecimento do doente	Médico, enfermeiro	3	Entrega de folheto com informação antes da cirurgia	Médico
Cirurgia	Excisão da lesão errada	Não tratamento	9	Falha de verificação dos registos clínicos, má comunicação	Médico, doente	6	Confirmar sempre com o doente e registos. Inclusão da localização da lesão no consentimento	Médico
Processamento das peças operatórias	Erro na identificação das biopsias	Entrega de resultado falso negativo para melanoma	7	Sobrecarga de trabalho, falta de verificação	Enfermeiro, técnicos do laboratório	5	Preencher sempre requisição após cada cirurgia, verificação sistemática das etiquetas clínicas	Enfermeiro
Infeção pós operatória	Má desinfecção na cirurgia ou pensos posteriores	Celulite/linfagite, má cicatrização	5	Idiopática ou má prática profissional	Doente e Enfermeiro	3	Cumprir guidelines e o primeiro penso ser feito pelo enfermeiro presente na cirurgia ou da mesma equipa de enfermagem	Médico, Enfermeiro
Consulta pós cirurgia	Não comparência do doente	Não deteção de excisão incompleta. Atraso na referenciação à oncologia e/ou para cirurgia do gânglio sentinela. Perda de seguimento	9	Má comunicação, esquecimento do doente	Médico, administrativo	8	Doente sair sempre da cirurgia com consulta marcada. Verificação sistemática de resultados não entregues aos doentes. Comunicação entre laboratório e clínico	Médico, Informática
Consultas de seguimento	Não comparência do doente	Perda de oportunidade de alterar hábitos de exposição solar. Não deteção de novas lesões	6	Má comunicação, esquecimento do doente	Médico, administrativo	7	Convocar doentes. Algoritmo informático que detete faltas às consultas de seguimento	Médico, Informática

Nota: sev= severidade e det= deteção

A não realização da cirurgia, excisão de lesão errada e não comparência à consulta pós cirurgia são as que têm maior consequência para o doente, nomeadamente mortalidade. A identificação incorrecta da lesão a excisar pelo dermatologista, em conjunto, com o doente ocorreu em 12% dos casos num estudo prospectivo¹¹. Esta percentagem subiu para 17%, quando a identificação era realizada apenas pelo doente. A excisão de lesão errada e a falha na identificação da

biopsia são as falhas com consequências médico-legais e de prestígio para os profissionais de saúde e para as instituições.

A infecção da ferida operatória representa 15% da infecção associada aos cuidados de saúde⁵. Na dermatologia, em contraste com outras especialidades cirúrgicas, não está, normalmente, associada a mortalidade, mas tem morbilidade e custos económicos. O penso é muitas vezes feito pelo próprio doente ou

por enfermeiros com pouca prática em enfermagem dermatológica. Após a cirurgia, é explicada e dada ao doente, preferencialmente escrita, informação sobre o penso, mas o *stress* associado a estas intervenções levam, naturalmente, a que o doente não perceba as indicações ou que fique posteriormente com dúvidas.

Se o primeiro penso for efectuado por enfermeiro da equipa, familiarizado com as cirurgias efectuadas na unidade, o doente beneficiará de mais uma oportunidade para esclarecer dúvidas, assim como de um tratamento mais adequado e possibilidade de detectar precocemente a infecção.

Os doentes, quer no sistema de saúde público, quer no sistema privado têm frequentemente a expectativa de que se houver um diagnóstico de cancro, os médicos/instituição de saúde não se esquecerá de os chamar. Existe também uma confiança injustificada quer do doente, quer do médico na capacidade da memória humana em não se esquecer da consulta ou de convocar os doentes com resultados positivos. É importante assim comunicar aos doentes a importância de não faltar às consultas e criar formas de verificação sistemática de resultados não entregues. Os administrativos e sobretudo a informática, com aplicações que permitam detectar faltas a consultas programadas podem aumentar as barreiras de segurança contra a ocorrência destas falhas.

O desenho das organizações tem assim impacto na segurança dos doentes e quanto maior for o número de defesas colocadas, mais segura será a atividade médica¹².

É necessário também atualizar periodicamente esta análise, para incorporar novas falhas que se detectem no futuro e incentivar a colaboração de todos os profissionais envolvidos para reportar falhas e identificar áreas a melhorar.

No contexto da situação económica actual, estas acções recomendadas têm a vantagem de não acarretarem mais custos, uma vez que consistem em melhorar os procedimentos já efectuados, utilizando os recursos existentes. Podem também ajudar a prevenir falhas, que tenham consequências judiciais.

Os doentes com neoplasias cutâneas devem ser seguidos de forma periódica, de acordo com as recomendações internacionais, para a detecção de recidivas ou novas lesões. Os doentes após algum tempo faltam a estas consultas por esquecimento ou por má comunicação da importância destas pelo médico. O desenho de um algoritmo informático que permitisse avisar os doentes, com o consentimento destes, das consultas programadas, permitiria um melhor seguimento e

prestação de cuidados de saúde ao doente. A instituição de saúde seria também beneficiada, por uma redução no número de faltas.

Estas falhas e acções recomendadas poderão ser utilizadas por outras especialidades, nomeadamente cirurgia plástica e cirurgia de ambulatório da cirurgia geral. Poderão ser ainda adaptadas, corrigindo-se os graus de gravidade/detecção a outras neoplasias cutâneas com maior prevalência na população, como o basalioma e o carcinoma espinocelular.

CONCLUSÕES

É responsabilidade do dermatologista, em conjunto com outros profissionais, identificar as oportunidades e áreas onde a intervenção pode prevenir falhas no tratamento e seguimento nos doentes com melanoma.

BIBLIOGRAFIA

1. Freedberg KA, Geller AC, Miller DR, Lew RA, Koh HK. Screening for malignant melanoma: a cost-effectiveness analysis. *J Am Acad Dermatol*, 1999; 41:738-45.
2. Elston DM, Taylor JS, Coldiron B, Hood AF, Read SI, Resneck JS, et al. Patient safety and the dermatologists. Part I. *J Am Acad Dermatol*, 2009; 61:179-90.
3. Elston DM, Stratman E, Johnson-Jahangir H, Watson A, Swiggum S, Hanke W. Patient safety. Part II. Opportunities for improvement in patient safety. *J Am Acad Dermatol*, 2009; 61:193-205.
4. Moshell NA, Parikh PD, Oetgen WJ. Characteristics of medical professional liability claims against dermatologists: data from 2704 closed claims in a voluntary registry. *J Am Acad Dermatol*, 2012; 66:78-85.
5. Organização Mundial de Saúde. Nova York: OMS; 2009. Orientações da OMS para cirurgia segura 2009. [consultado 2012 Setembro 15]. Disponível em <http://www.dgs.pt>.
6. Healthcare Failure Mode and Effects Analysis. (Veterans health administration national center for patient safety. Healthcare failure mode and effect analysis course materials. Santa Monica: HFMEA; 2012[consultado 2012 Agosto 27]. Disponível em www.patientsafety.gov.
7. Souza R, Mattedi A, Rezende M, Corrêa M, Duarte E. Estimativa do custo do tratamento do câncer de

Artigo Original

- pele tipo melanoma no Estado de São Paulo - Brasil. *An Bras Dermatol.* 2009; 84(3):237-43.
8. Cristofolini M, Bianchi R, Bio S, Decarli A, Hanau C, Micciolo R, et al. Analysis of the cost-effectiveness ratio of the health campaign for the early diagnosis of cutaneous melanoma in Trentino, Italy. *Cancer*, 1993; 71:370-74.
 9. Sousa P, Sousa Uva A, Serranheira F, Leite E, Nunes C. Segurança do doente – eventos adversos em hospitais portugueses: estudo piloto de incidência, impacto e evitabilidade. Lisboa: ENSP;2011. [consultado 2012 Agosto 27] Disponível em <http://www.ensp.unl.pt>.
 10. Crespo de Carvalho J, Ramos T. *Logística na Saúde*. 1ª ed. Lisboa: Edições Sílabo; 2009.
 11. Ke M, Moul D, Camouse M, Avram M, Carranza D, Soriano T, et al. Where is it? The utility of biopsy-site surgery. *Dermatol Surg.* 2010; 36:198-202.
 12. Fragata J. *Segurança dos doentes. Uma abordagem prática*. 1ª ed. Lisboa: Lidel; 2011.

TRATAMENTO DA HIPERHIDROSE PRIMÁRIA COM TOXINA BOTULÍNICA – EXPERIÊNCIA DE 5 ANOS

João Alves¹, João Goulão², Francisco Menezes Brandão³

¹Interno de Dermatovenerologia, Serviço de Dermatologia, Hospital Garcia de Orta / Resident of Dermatology, Dermatology Department, Hospital Garcia de Orta

²Assistente Hospitalar de Dermatovenerologia, Serviço de Dermatologia do Hospital Garcia de Orta / Consultant of Dermatology, Dermatology Department, Hospital Garcia de Orta

³Chefe de Serviço de Dermatologia e Venereologia e Diretor do Serviço de Dermatologia e Venereologia do Hospital Garcia de Orta / Consultant Chief of Dermatology and Venereology and Head of Dermatology Department, Hospital Garcia de Orta

Serviço de Dermato-Venereologia, Hospital Garcia de Orta, Almada, Portugal

RESUMO – Introdução: A hiperhidrose primária é frequente e tem impacto psico-social e profissional significativo. Muitos dos tratamentos disponíveis são ineficazes ou têm efeitos secundários consideráveis. A toxina botulínica tipo A (TXB-A) tem-se revelado uma terapêutica segura e eficaz nos doentes refractários à terapêutica convencional, embora com eficácia limitada no tempo. **Material e métodos:** Procedeu-se a estudo retrospectivo, com colheita de dados demográficos e clínicos, dos doentes com hiperhidrose axilar ou palmar tratados com TXB-A no nosso Serviço, no período entre Junho de 2007 e Junho de 2012. A gravidade da doença foi determinada pela “Hyperhidrosis Disease Severity Scale” (HDSS). Para delimitar a área a tratar utilizámos uma modificação do “minor’s iodine-starch test”. A TXB-A foi administrada numa dose de 50U/axila ou palma. **Resultados:** Foram tratados 16 doentes, 11 mulheres e 5 homens, com média de idades de 24 anos. Nove tinham hiperhidrose axilar e 7 palmar, com HDSS médio de 3,22 e 3,57, respectivamente. Verificou-se diminuição da sudação que se iniciou na 1.ª semana pós-tratamento, mantendo-se por 16 a 26 semanas. O HDSS na 4.ª semana pós-tratamento foi de 0,56 e 1,14 (doentes com hiperhidrose axilar e palmar, respectivamente). Num *follow-up* médio de 15 a 16 meses, não se verificaram efeitos secundários significativos. **Conclusões:** O tratamento com a TXB-A é relativamente fácil de executar e melhora substancialmente a qualidade de vida dos doentes. Na nossa experiência, a TXB-A mostrou-se eficaz e segura no tratamento da hiperhidrose primária.

PALAVRAS-CHAVE – Hiperhidrose; Toxina botulínica.

TREATMENT OF PRIMARY HYPERHIDROSIS WITH BOTULINUM TOXIN - 5 YEARS EXPERIENCE

ABSTRACT – Background: Primary hyperhidrosis is frequent and has significant psychological and socio-professional impact. Many of available treatments are ineffective or have considerable side effects. Botulinum toxin type A (BTX-A) has proven to be a safe and effective therapy in recalcitrant hyperhidrosis, albeit with limited efficacy on time. **Material and methods:** A retrospective study was performed, with demographic and clinical data of the patients with hyperhidrosis treated with BTX in our department in the period between June 2007 and June 2012. The severity of the disease was established by the Hyperhidrosis Disease Severity Scale. The hyperhidrotic area was identified by using a modification of the minor’s iodine-starch test. BTX-A was administered at a dose of 50U per axilla or palm. **Results:** Sixteen patients were treated, 11 women and 5 men, with an average age of 24 years. Nine had axillary and 7 had palmar hyperhidrosis, with an average HDSS of 3.22 and 3.57, respectively. In the first week after the treatment, there was a reduction of sweating that has remained for 16 to 26 weeks. In the fourth week after treatment, the HDSS was 0.56 and 1.14 (axillary and palmar hyperhidrosis patients, respectively). After a 15 to 16 months follow-up, there were no significant

Artigo Original

side effects. **Conclusions:** Treatment with BTX-A is relatively easy to perform and improves substantially the quality of life. In our experience, BTX-A proved to be an effective and safe therapy of primary hyperhidrosis.

KEY-WORDS – Botulinum toxins; Type A; Hyperhidrosis.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

No conflicts of interest.

Suporte financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

No sponsorship or scholarship granted.

Responsabilidades éticas e protecção de pessoas e animais / Ethical responsibilities and human and animal protections: Os autores declaram que para esta investigação não se realizaram experiências em seres humanos e/ou animais.

The authors declare that no experiences with humans or animals were undertaken for the present investigation.

Confidencialidade dos dados / Confidentiality agreement: Os autores declaram ter seguido os protocolos éticos acerca da publicação dos dados de doentes e que todos os doentes incluídos no estudo receberam informações suficientes e deram o seu consentimento informado por escrito para participar nesse estudo.

The authors declare that all ethical procedures related to the publication of patient's data were followed and that all patients included in the study were completely informed and gave a written informed consent to participate in the study.

Direito à privacidade e consentimento escrito / Privacy policy and informed consent: Os autores declaram que pediram consentimento aos doentes para usar as imagens no artigo.

The authors declare that patients gave written informed consent for the use of their photos in this article.

Recebido/Received – Setembro/September 2012; Aceite/Accepted – Outubro/October 2012

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

Correspondência:

Dr. João Alves

Serviço de Dermato-Venereologia
Hospital Garcia de Orta, Almada
Av. Torrado da Silva
2801-951, Almada, Portugal
E-mail: alves.joaovitor@gmail.com

INTRODUÇÃO

A hiperhidrose primária é definida por sudação excessiva visível nas axilas, palmas, plantas e região craniofacial, com pelo menos 6 meses de duração, e sem causa aparente. Associa-se a pelo menos 2 das seguintes características^{1,2}:

- Sudação bilateral e relativamente simétrica;
- Repercussão na actividade quotidiana (afecta a vida diária com potencial estigmatização social);
- Ocorre pelo menos uma vez por semana;
- Idade de início antes dos 25 anos de idade;

- História familiar positiva;
- Sem sudação focal durante o sono.

Apesar de a etiologia ser desconhecida, sabe-se que resulta da hiperestimulação das glândulas sudoríparas écrinas, pelas fibras colinérgicas do sistema nervoso autónomo³. Trata-se de uma patologia com significativo impacto emocional, social e profissional. Para averiguar a gravidade da doença e avaliar o impacto na qualidade de vida do doente pode ser utilizada a "Hyperhidrosis Disease Severity Scale" (HDSS) (Tabela 1)⁴. As opções terapêuticas têm incluído os sais de alumínio

Tabela 1⁴ - Escala de gravidade da hiperhidrose de acordo com a HDSS

PONTUAÇÃO	
1	○ meu suor nunca é percebido e nunca interfere com as minhas actividades diárias
2	○ meu suor é tolerável mas por vezes interfere com as minhas actividades diárias
3	○ meu suor é praticamente intolerável e frequentemente interfere nas minhas actividades diárias
4	○ meu suor é intolerável e interfere sempre nas minhas actividades diárias

tópicos, a iontoforese, os fármacos de acção sistémica como os beta-bloqueantes, benzodiazepinas ou anti-colinérgicos, as cirurgias locais e a simpatectomia. No entanto, enquanto uns cursam com efeitos secundários significativos, outros são ineficazes ou provocam hiper-sudorese compensatória⁵. A toxina botulínica do tipo A tem sido usada com eficácia e segurança no tratamento da hiperhidrose, evitando os efeitos adversos das outras terapêuticas. O seu mecanismo de acção consiste na inibição temporária da libertação de acetilcolina dos neurónios que enervam as glândulas sudoríparas². A principal limitação é a duração do efeito terapêutico que tem grande variabilidade interindividual (4 a 17 meses)^{3,4}. O “minor’s iodine-starch test” é uma ferramenta útil nos doentes com hiperhidrose. Pode ser usado antes, delimitando a área a tratar, ou depois do tratamento como medida de eficácia terapêutica⁶. A forma clássica deste teste é morosa devido à preparação da solução iodada, sendo necessário para além do amido, 2g de iodo em 10ml de óleo de rícino, mais álcool até perfazer 100ml⁷.

Neste trabalho, para além de avaliarmos a eficácia e segurança da TXA-A no tratamento da hiperhidrose palmar e axilar, pretendemos demonstrar a utilidade de uma pequena modificação do “minor’s iodine-starch test” que usamos no nosso Serviço.

MATERIAL E MÉTODOS

Procedeu-se a estudo retrospectivo dos doentes com hiperhidrose axilar ou palmar tratados com TXB-A no nosso Serviço, no período entre Junho de 2007 e Junho de 2012. Foram recolhidos dados demográficos e clínicos através da consulta dos processos clínicos e entrevista telefónica. Todos os indivíduos tratados tinham

hiperhidrose primária persistente bilateral, axilar ou palmar, refractária à terapêutica convencional, com pontuação superior ou igual a 3 na HDSS. A “Hyperhidrosis Disease Severity Scale” (HDSS) foi determinada antes e depois do tratamento (na 4.^a semana).

PROCEDIMENTO

Iniciamos o procedimento realizando o “minor’s iodine-starch test” modificado. Para efectuar esta técnica necessitamos de solução de iodopovidona, farinha de amido e pincel (Fig. 1). Após desinfecção da zona a tratar com solução de cloro-hexidina, aplica-se solução de iodopovidona (Fig. 2). Depois de bem seca a área,



Fig 1 - Material necessário.



Fig 2 - Aplicação de solução de iodopovidona na axila.

Artigo Original

aplica-se farinha de amido, removendo-se o excesso com o pincel. Ao fim de 1 a 5 minutos observa-se uma zona purpúrea, resultante da reacção do suor com o amido e iodo (Fig. 3). Essa zona colorida corresponde à zona de maior sudação e deverá ser delimitada para depois ser tratada com toxina botulínica (Fig. 4).



Fig. 3 - Área purpúrea, após reacção do iodo com o suor.



Fig. 4 - Delimitação com caneta dermatográfica da zona de maior sudação da axila.

Para preparar a administração da TXB-A diluem-se 100U em 4cc de soro fisiológico. De seguida administra-se TXB-A em injeção intradérmica 50U por axila ou palma (5U - 0,2cc - em cada injeção separadas por uma distância aproximada de 1cm). Na hiperhidrose palmar é efectuado previamente bloqueio periférico dos nervos mediano e ulnar com lidocaína a 1%. Na aplicação axilar não é realizada anestesia local por ser um procedimento tolerável.

RESULTADOS

No período compreendido entre Junho de 2007 e Junho de 2012 foram tratados 16 doentes, 11 mulheres e 5 homens, com média de idades de 24 anos. A pontuação inicial média na HDSS era de 3,22 nos doentes com hiperhidrose axilar e 3,57 nos doentes com hiperhidrose palmar. Todos os doentes notaram redução da sudorese, a maioria durante a primeira semana depois do tratamento (Tabela 2). Este foi bem tolerado, havendo apenas queixas de dor moderada na aplicação palmar. Registou-se como efeito adverso a diminuição transitória (2 meses) da sensibilidade palmar numa doente com hiperhidrose palmar. A pontuação média obtida pela HDSS na 4.ª semana pós-tratamento foi de 0,56 e 1,14, para os doentes com hiperhidrose axilar e palmar, respectivamente. O efeito terapêutico manteve-se em média durante 4 meses nos doentes com hiperhidrose palmar e 6 meses nos doentes com hiperhidrose axilar. Com um *follow-up* médio de 15 a 16 meses não se registaram outros efeitos secundários.

DISCUSSÃO

A hiperhidrose primária é uma doença funcional crónica cuja etiopatogenia ainda não está totalmente esclarecida. O "minor's iodine-starch test" tem utilidade no mapeamento das áreas com sudorese excessiva antes das injeções com toxina botulínica, apesar de não nos dar uma informação fidedigna da quantidade de suor produzido. A delimitação das áreas com maior sudorese aumenta a precisão e eficácia do tratamento e previne o desperdício da toxina. Para além disso, permite diferenciar os doentes com hiperhidrose que beneficiarão do tratamento daqueles com delírio de hipersudorese (doentes com botulinofilia, por exemplo)³. Com a modificação descrita (utilização da iodo-povidona em detrimento da solução iodada clássica), obtém-se a mesma informação adquirida com o teste clássico, com a vantagem de ser mais rápido e simples.

Para classificar a gravidade da doença e avaliar a eficácia da toxina botulínica no tratamento dos nossos doentes utilizámos a HDSS. Trata-se de um método de avaliação rápido e simples que tem por base a qualidade de vida afectada pela hipersudorese (Tabela 1). A doença é ligeira ou moderada quando se obtém 1 ou 2 pontos e grave quando se atinge 3 a 4 pontos⁴. Assim, todos os nossos doentes tinham à partida uma doença considerada grave. Deve ainda salientar-se que na nossa prática a toxina botulínica é apenas utilizada

Tabela 2 - Resultados com o tratamento com TXB-A nos doentes com hiperhidrose palmar e axilar

	N.º DE DOENTES	HDSS INICIAL	INÍCIO DO EFEITO (SEMANAS)	DURAÇÃO (SEMANAS)	HDSS NA 4.ª SEMANA	FOLLOW-UP (MESES)
Hiperhidrose axilar	9	3,22	1	26	0,56	16
Hiperhidrose palmar	7	3,57	1	16	1,14	15

após falência do tratamento convencional (pelo menos os sais de alumínio ou iontoforese). Postula-se que uma redução de 1 a 2 pontos na HDSS corresponde a uma diminuição de 50 a 80% da sudorese⁸. Tendo em conta a HDSS obtida nos nossos doentes depois do tratamento, verificou-se que, em média, houve uma redução da sudorese superior a 50%. Assim, os resultados obtidos na nossa série são sobreponíveis aos de outros estudos, confirmando a eficácia e segurança da toxina botulínica no tratamento da hiperhidrose. Trata-se de um tratamento relativamente fácil de executar, simples e eficaz. Melhora significativamente a qualidade de vida dos doentes e tem a vantagem de provocar menos hiperhidrose compensatória (efeito não constatado nos nossos doentes) quando comparado com o tratamento cirúrgico¹. Como se trata de uma toxina frágil é necessário manuseá-la com precaução, não devendo ser agitada antes da diluição, pelo risco de perder acção terapêutica⁷. A dose óptima a administrar ainda não está definida. As maiores desvantagens da sua utilização são o preço, a dor provocada pela aplicação e a duração de acção limitada. Outros efeitos adversos descritos são o prurido, cefaleias, mialgias, hiperhidrose compensatória da face e diminuição da força muscular nas mãos⁴. Recentemente, tem sido sugerido proceder à diluição da TXB-A em lidocaína em detrimento do soro fisiológico como forma de reduzir a dor provocada pela injeção⁹. De forma a reduzir os custos, nos doentes com necessidade de tratamentos repetidos, optamos por realizar a terapêutica no período primaveril, evitando assim a sudorese agravada pelos meses de verão. A perda de eficácia terapêutica é menos notada já que ocorrerá no Outono ou Inverno, altura de menor sudação.

Na nossa experiência, a maioria dos doentes mostraram-se muitos satisfeitos com este tratamento, havendo motivação e excelente adesão terapêutica, mesmo nos casos em que é necessário repetir o procedimento. Alguns dos efeitos adversos descritos na literatura, nomeadamente a hiperhidrose compensatória ou diminuição da força muscular nas mãos com limitação da preensão (no caso de aplicação palmar) não foram observados nos nossos doentes.

CONCLUSÕES

A utilização da TXB-A, à semelhança de outros estudos, mostrou-se eficaz e segura no tratamento da hiperhidrose primária, melhorando significativamente a qualidade de vida dos doentes tratados. A duração média do efeito terapêutico na nossa série foi de 4 a 6 meses (hiperhidrose palmar e axilar, respectivamente).

BIBLIOGRAFIA

1. Hornberger J, Grimes K, Naumann M, Glaser DA, Lowe NJ, Naver H, et al. Recognition, diagnosis, and treatment of primary focal hyperhidrosis. *J Am Acad Dermatol*. 2004; 51:274-86.
2. Lowe NJ, Glaser DA, Eadie N, Daggett S, Kowalski JW, Lai PY, et al. Botulinum toxin type A in the treatment of primary axillary hyperhidrosis: a 52-week multicenter double-blind, randomized, placebo-controlled study of efficacy and safety. *J Am Acad Dermatol*. 2007; 56:604-11.
3. Lowe N, Campanati A, Bodokh I, Cliff S, Jaen P, Kreyden O, et al. The place of botulinum toxin type A in the treatment of focal hyperhidrosis. *Br J Dermatol*. 2004; 151: 1115-22.
4. Hoorens I, Ongenaes K. Primary focal hyperhidrosis: current treatment options and a step-by-step approach. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012; 26:1-8.
5. Grunfeld A, Murray CA, Solish N. Botulinum toxin for hyperhidrosis: a review. *Am J Clin Dermatol*. 2009; 10:87-102.
6. Hexsel D, Rodrigues TC, Soirefmann M, Zechmeister-Prado D. Recommendations for performing and evaluating the results of the minor test according to a sweating intensity visual scale. *Dermatol Surg*. 2010; 36:120-2.
7. Akdeniz S, Harman M, Aluğlu U, Alp S. Axillary hyperhidrosis treated with botulinum toxin A exotoxin. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2002; 16:171-2.
8. Alvarez MA, Ruano J, Gómez FJ, Casas E, Baamonde C, Salvatierra A, et al. Differences

Artigo Original

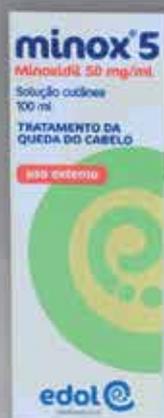
between objective efficacy and perceived efficacy in patients with palmar hyperhidrosis treated with either botulinum toxin or endoscopic thoracic sympathectomy. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012 (in press).

9. Valoud-Seyedi J, Simonart T. Treatment of axillary hyperhidrosis with botulinum toxin type A reconstituted in lidocaine or in normal saline: a randomized, side-by-side, double-blind study. *Br J Dermatol*. 2007; 156:986-9.

minox⁵

Minoxidil 50 mg/ml

**PARA CADA PROBLEMA HÁ
1 SOLUÇÃO...**



SOLUÇÃO
60 ml
100 ml
2 x 100 ml



SAÚDE prescreve-se em PORTUGUÊS  **saúde que se vê**

INFORMAÇÕES ESSENCIAIS COMPATÍVEIS COM O RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

NOME DO MEDICAMENTO Minox 5, 50 mg/ml, Solução cutânea | **COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA** Cada mililitro de solução cutânea contém 50 mg de minoxidil. Excipiente(s) com efeito conhecido: Propilenoglicol - 100 mg/ml Lista completa de excipientes: álcool isopropílico, propilenoglicol, ácido salicílico, etanol a 96%, água purificada. | **FORMA**

minox[®]5

Minoxidil 50 mg/ml

FARMACÉUTICA Solução cutânea. Solução límpida, incolor a ligeiramente amarelada, com odor característico a álcool. | **INDICAÇÕES TERAPÉUTICAS** Tratamento da calvície masculina e feminina, designada por alopecia androgénica. Tratamento da alopecia areata, vulgarmente conhecida por pelada.

POSOLOGIA E MODO DE ADMINISTRAÇÃO Minox 5 destina-se apenas a uso externo, para aplicação no couro cabeludo, duas vezes por dia (12/12h), no cabelo completamente seco. A dose por cada aplicação é de 1 ml de solução (corresponde a 30 gotas), qualquer que seja a área a tratar, espalhando o medicamento do centro para a periferia com os dedos. A dose diária recomendada é de 2 ml e não deve ser excedida pois corre o risco de provocar efeitos sistémicos. No caso de omitir uma dose, continue as aplicações normalmente sem duplicar a dose. O tratamento dura cerca de um ano, período ao fim do qual se observam os melhores resultados. A utilização de minoxidil a 5% deverá ser interrompida ao fim de 4 meses de utilização não se verificar crescimento capilar. Para continuar a obter melhoria e manter os benefícios conseguidos, as aplicações deverão ser mantidas duas vezes por dia após a fase de ataque que pode durar cerca de 6 meses. A terapêutica poderá ser iniciada com Minox 5, conforme critério e avaliação clínica da alopecia. A interrupção do tratamento poderá induzir um retorno ao estado de alopecia inicial ao fim de 3 a 4 meses. A experiência tem demonstrado que os resultados são tanto melhores quanto mais precoce é o início do tratamento, circunstância em que há maior número de folículos pilosos em condições de responder ao efeito do medicamento. Por outro lado, o estado do cabelo, a duração da alopecia e a área a tratar também parecem ter um papel relevante na obtenção de resultados cosmeticamente aceitáveis. População pediátrica Minox 5 não se destina para utilização em crianças.

CONTRAINDICAÇÕES Minox 5 está contraindicado em: - Indivíduos com hipersensibilidade à substância ativa (minoxidil) ou a qualquer dos excipientes. - Doentes com hipertensão arterial ou doença cardiovascular, nomeadamente insuficiência coronária (possíveis efeitos sistémicos se ocorrer absorção significativa) - Indivíduos com psoríase do escalo, dermatite seborreica, queimadura solar, irritação ou abrasão no couro cabeludo. - Gravidez e aleitamento. **População pediátrica** Não é indicada a utilização de Minox 5 em crianças e indivíduos com menos de 18 anos.

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE UTILIZAÇÃO Sempre que se observe reação no local de aplicação, nomeadamente irritação ou prurido, foliculites ou descamação deve ser consultado um dermatologista. No caso de reação grave deve ser imediatamente lavado o couro cabeludo e não voltar a aplicar sem contactar previamente o médico. Caso o Minox 5 atinja acidentalmente zonas sensíveis (olhos) estas devem ser lavadas imediatamente com água fria corrente e abundante. Se a irritação persistir deve consultar-se o médico. Devido ao facto do tratamento com minoxidil poder provocar retenção de líquidos, recomenda-se precaução em doentes com história de insuficiência cardíaca, disfunção ventricular ou hipertensão e em doentes com edema pré-existente devido a outra etiologia. A utilização da solução cutânea de minoxidil deve ser interrompida, até contactar o médico, se ocorrerem palpitações, dores no peito, tonturas ou cefaleias. Deve manter-se vigilância clínica apropriada nos doentes idosos e nos doentes com disfunção renal, hepática ou cardíaca, que estejam a aplicar minoxidil. Sintomas isquémicos podem ser agravados pelo uso de minoxidil em indivíduos com doença coronária arterial. Nos estudos clínicos os efeitos sistémicos cardiovasculares, durante o tratamento com minoxidil tópico vs placebo (6 meses), foram avaliados e a pressão arterial não sofreu alterações, no entanto houve aumento da frequência cardíaca e débito cardíaco. Foi relatado em alguns estudos clínicos, de longa duração, que algumas mulheres desenvolveram hipertricose difusa. Esta deverá ser avaliada para confirmar a sua persistência. A terapêutica deverá ser interrompida se forem detetados resultados anormais persistentes. Os riscos de sintomas sistémicos estão aumentados com a frequência das doses, desta forma a aplicação de doses para além do recomendado pode originar sintomas sistémicos. O uso de minoxidil tópico não é recomendado em mulheres que pretendam engravidar porque existe risco de hipertricose no recém-nascido. O propranolol pode causar irritação cutânea.

INTERAÇÕES FARMACODINÂMICAS E OUTRAS FORMAS DE INTERAÇÃO Interações farmacodinâmicas: A aplicação concomitante de minoxidil e corticoides tópicos pode aumentar o efeito do minoxidil. A vaselina, pelo seu efeito oclusivo, pode aumentar a absorção do minoxidil. Retinóides tópicos nomeadamente tretinoína e isotretinoína aumentam a absorção cutânea devido ao aumento da permeabilidade do estrato córneo. A absorção percutânea do minoxidil é tripla quando aplicada juntamente com tretinoína, o que pode originar um efeito sinérgico. No entanto, a segurança e a eficácia da terapia combinada de minoxidil e retinóides requer um estudo mais aprofundado. A administração de minoxidil tópico e antralina, com propriedades irritantes, origina um efeito sinérgico que pode ser útil no tratamento de alopecia areata extensa e resistente. Minoxidil sistémico pode aumentar o risco de toxicidade do minoxidil tópico se forem usados ao mesmo tempo, sendo que indivíduos tratados com terapêutica concomitante devem ser monitorizados. Interações farmacocinéticas: - O efeito do minoxidil na farmacocinética de outros fármacos: Em estudos sobre interações medicamentosas, o minoxidil tópico não parece ter efeitos clinicamente importantes na farmacocinética de outros fármacos. No entanto, tendo em conta a possibilidade de absorção sistémica, pode ocorrer potenciação da hipotensão ortostática em pacientes sob terapêutica por guanetidina e betanidina. - O efeito de outros fármacos na farmacocinética do minoxidil: A farmacocinética do minoxidil tópico, dada a sua baixa absorção, não parece ser afetada de forma clinicamente relevante por outros fármacos, no entanto a presença de antralina pode favorecer a absorção sistémica de minoxidil, tendo em conta que altera a permeabilidade da pele devido às suas propriedades irritativas.

EFEITOS INDESEJÁVEIS Os seguintes efeitos indesejáveis relacionados com o fármaco minoxidil foram reportados: **Frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$):** reações adversas mais frequentemente observadas nos estudos clínicos foram reações dermatológicas menor. Pele - Couro cabeludo: Prurido, secura, descamação; Irritação e dermatite irritativa; Sensação de queimadura; Hipertricose difusa reversível (face, sobrancelha, ovidos, braços). **Pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$):** Pele - Couro cabeludo: Eczema, foliculite, eritema local; Exacerbação da dermatite seborreica; Dermatite alérgica de contacto. Corporais: Edema (retenção de líquidos e de sal). Aparelho cardiovascular: Palpitações, dores no peito (angina), taquicardia; Alteração do eletrocardiograma (ECG); Aumento da frequência cardíaca; Aumento do débito cardíaco; (Nota: não foi estabelecida relação causal ao nível dos efeitos cardiovasculares e da aplicação tópica de minoxidil). **Raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$):** Pele - Couro cabeludo: Dermatite alérgica de contacto; Alopecia, alterações capilares. Sistema nervoso: Cefaleias, fraqueza, tonturas, vertigens, astenia, Delírio, ansiedade. Aparelho reprodutor/urinário: Infecções urinárias, cálculo renal; Disfunção sexual; Olhos: Perturbações visuais (diminuição acuidade visual); Conjuntivites. Ovidos: Sensação de zumbidos, otite externa. (Nota: não foi estabelecida relação causal ao nível dos efeitos no sistema nervoso, aparelho reprodutor, urinário e olhos e da aplicação tópica de minoxidil). Sinais e sintomas de absorção sistémica: Dores no peito (angina), batimento cardíaco irregular e acelerado, hipotensão, nevrite, edema, vasodilatação. Na eventualidade de ocorrerem efeitos colaterais sistémicos, aconselha-se a suspensão do fármaco. (v. 09.2013) Para mais informações deverá contactar o titular da Autorização de Introdução no Mercado: Laboratório Edol - Produtos Farmacêuticos, S.A. Av. 25 de Abril, | nº6 2795-195 Linda-a-Velha | Portugal

Minox[®] 5 Solução Cutânea 60 ml (5478763) MNSRM C - N/C | Minox[®] 5 Solução Cutânea 100 ml (4999793) MNSRM C - N/C | Minox[®] 5 Solução Cutânea 2 x 100 ml (6355773) MNSRM C - N/C

FOTOTERAPIA NO PRURIDO RENAL E NO PRURIDO ASSOCIADO À INFECÇÃO PELO VIH

André Laureano¹, Gabriela Marques Pinto², Jorge Cardoso³

¹Interno de Dermatovenerologia, Serviço de Dermatologia, Hospital de Curry Cabral – Centro Hospitalar de Lisboa Central / Resident of Dermatology, Dermatology Department, Hospital de Curry Cabral – Centro Hospitalar de Lisboa Central

²Assistente Hospitalar Graduado de Dermatovenerologia, Serviço de Dermatologia do Hospital de Curry Cabral – Centro Hospitalar de Lisboa Central / Graduated Consultant of Dermatology, Dermatology Department, Hospital de Curry Cabral – Centro Hospitalar de Lisboa Central

³Chefe de Serviço de Dermatologia e Venereologia e Diretor do Serviço de Dermatologia e Venereologia do Hospital de Curry Cabral – Centro Hospitalar de Lisboa Central / Consultant Chief of Dermatology and Venereology and Head of Dermatology Department, Hospital de Curry Cabral – Centro Hospitalar de Lisboa Central
Serviço de Dermato-Venereologia, Hospital de Curry Cabral – Centro Hospitalar de Lisboa Central, Lisboa, Portugal

RESUMO – Introdução e Objectivos: A fototerapia (UVB isolados ou em combinação aos UVA) tem-se revelado eficaz no tratamento do prurido grave que complica, frequentemente, a doença renal crónica (DRC) ou a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH). Pretendemos neste estudo avaliar a eficácia e segurança das radiações UVA e UVB de banda-larga, combinadas, no tratamento do prurido refractário associado à DRC e à infecção pelo VIH.

Material e métodos: Para tal foi efectuado um estudo retrospectivo e descritivo de 83 doentes (55 com prurido renal e 28 com infecção pelo VIH), que efectuaram 3 sessões/semana de UVAB. Os UVB foram administrados na dose inicial de 20 a 30mJ/cm² (70% da DEM), aumentados em 30mJ/cm² por sessão, na ausência de eritema, até à regressão do prurido. As doses iniciais e subsequentes de UVA foram calculadas de acordo com o fototipo, não se ultrapassando a dose máxima de 6J/cm². **Resultados:** Os doentes com prurido renal (33 homens e 22 mulheres) tinham em média 57,7 anos de idade, duração da DRC de 8,7 anos e do prurido de 27,8 meses; realizaram, em média 11,1 sessões de fototerapia com doses cumulativas de UVA de 22,9J/cm² e de UVB de 1900mJ/cm²; verificou-se melhoria do prurido após 5 sessões e alívio completo no final do ciclo; todos os doentes continuavam assintomáticos após período médio de 11,2 meses. Os doentes com infecção VIH (18 homens e 10 mulheres) apresentavam, em média, idade de 40,8 anos, seropositividade conhecida há 2,5 anos, prurido generalizado com duração de 13,4 meses e contagem de CD4 de 177 células/μL; efectuaram, em média, 12,1 sessões de fototerapia, 24,3J/cm² de UVA e 2000mJ/cm² de UVB; em 21 doentes constatou-se diminuição do prurido após 5 sessões de UVAB e regressão completa no final do ciclo, permanecendo assintomáticos após período médio de 13,4 meses. Não ocorreram efeitos secundários, excepto pigmentação moderada e eritema ligeiro e transitório. Nos doentes com infecção pelo VIH não se detectou agravamento da imunossupressão. **Conclusão:** Estes resultados apoiam a eficácia e segurança da fototerapia combinada no controlo do prurido associado à DRC e à infecção pelo VIH, podendo o tratamento de um maior número de doentes confirmar as suas potenciais vantagens em relação aos UVA ou UVB utilizados isoladamente.

PALAVRAS-CHAVE – Prurido; Infecção por VIH; Fototerapia.

PHOTOTHERAPY OF RENAL PRURITUS AND OF PRURITUS ASSOCIATED WITH HIV INFECTION

ABSTRACT – Introduction and Objectives: Phototherapy (UVB alone or in combination with UVA) has been used successfully in the treatment of severe pruritus associated with chronic kidney disease (CKD) and human immunodeficiency virus (HIV) infection. This study was performed to evaluate the efficacy and safety of a combination of broad band (BB)

Artigo Original

- UVB and UVA in the control of intractable renal and HIV pruritus. **Material and methods:** Eighty three patients (55 with renal pruritus and 28 associated with HIV infection) were included in this retrospective study. Light treatments with UVAB were given three times a week. The initial UVB dose was 20 to 30mJ/cm² (70% of the MED) increased by 30 mJ/cm² at each subsequent session, until erythema or relief of pruritus was obtained. The initial and subsequent UVA doses were selected based on the skin type and the upper limit was set at 6J/cm². **Results:** The 55 patients with renal pruritus (33 males and 22 females) had a mean age of 57,7 years, a mean duration of CKD of 8,7 years and pruritus for a mean of 27,8 months; they received an average of 11,1 treatments, 22,9J/cm² of UVA and 1900mJ/cm² of UVB; the patients reported appreciable relief of pruritus after 5 treatments and complete resolution at the end of the phototherapy course; the patients were still in remission after a mean follow-up period of 11,2 months. The 28 patients with HIV infection (18 males and 10 females) had a mean age of 40,8 years, were discovered to be seropositive for a mean period of 2,5 years, generalized itch for 13,4 months and a mean CD4 cell count of 177 cells/μL; they received an average of 12,1 treatments, 24,3J/cm² of UVA and 2000mJ/cm² of UVB; 21 patients reported appreciable relief of pruritus after 5 treatments with complete resolution at the end of the phototherapy course and still in remission after a mean follow-up period of 13,4 months. The only side-effects reported were moderate hyperpigmentation and slight erythema. No deleterious effects on immune function were detected in the HIV-infected patients. **Conclusion:** The results suggest that combined BB-UVB and UVA is efficacious and safe in the control of intractable renal and HIV pruritus.

KEY-WORDS – AIDS-related opportunistic infections; HIV infections; Pruritus; Ultraviolet therapy.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

No conflicts of interest.

Suporte financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

No sponsorship or scholarship granted.

Responsabilidades éticas e protecção de pessoas e animais / Ethical responsibilities and human and animal protections: Os autores declaram que para esta investigação não se realizaram experiências em seres humanos e/ou animais.

The authors declare that no experiences with humans or animals were undertaken for the present investigation.

Confidencialidade dos dados / Confidentiality agreement: Os autores declaram ter seguido os protocolos éticos acerca da publicação dos dados de doentes e que todos os doentes incluídos no estudo receberam informações suficientes e deram o seu consentimento informado por escrito para participar nesse estudo.

The authors declare that all ethical procedures related to the publication of patient's data were followed and that all patients included in the study were completely informed and gave a written informed consent to participate in the study.

Direito à privacidade e consentimento escrito / Privacy policy and informed consent: Os autores declaram que pediram consentimento aos doentes para usar as imagens no artigo.

The authors declare that patients gave written informed consent for the use of their photos in this article.

Recebido/Received – Dezembro/December 2012; Aceite/Accepted – Janeiro/January 2013

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

Correspondência:

Dr. André Laureano

Serviço de Dermatologia e Venereologia

Hospital de Curry Cabral – Centro Hospitalar de Lisboa Central

Rua da Beneficência n^o8

1069-166 Lisboa, Portugal

E-mail: andré.oliveira@sapo.pt

INTRODUÇÃO

O prurido generalizado, intenso e refractário às terapêuticas tópicas e sistémicas habituais (Fig. 1), constitui uma complicação habitual quer da doença renal crónica (DRC) onde pode ocorrer em 40 a 60% dos doentes¹, quer da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH), secundário a outras dermatoses ou como manifestação primária da mesma². Em ambas, o prurido moderado a grave é um factor reconhecido de agravamento da morbidade.



Fig 1 - Escalada terapêutica no prurido renal (ISRS - inibidores selectivos da recaptção da serotonina).

A incidência do prurido renal aumenta com a deterioração da função renal, constituindo um marcador independente de mortalidade nos doentes em hemodiálise³.

Na infecção pelo VIH o prurido pode ser uma manifestação precoce ou surgir em estádios tardios da doença, isolado ou complicando diferentes dermatoses².

A etiopatogenia do prurido nestas situações está ainda mal esclarecida e, conseqüentemente, o mecanismo de acção das terapêuticas disponíveis é também pouco claro⁴.

O prurido renal poderá ser o resultado de uma multiplicidade de mecanismos complexos, nomeadamente xerose, hipervitaminose A, acumulação de iões divalentes (fósforo, cálcio, magnésio), redução do número de glândulas sebáceas e sudoríparas, padrão anormal de inervação cutânea, aumento do número de mastócitos na derme, hiperparatiroidismo com aumento do produto fósforo-cálcio, aos quais se associa uma possível redução do limiar do prurido. A falta de correlação entre estes factores e a gravidade do prurido renal sugere que outros factores possam estar implicados. A hipótese inflamatória tem sido igualmente proposta, considerando que a síndrome urémica é uma doença inflamatória sistémica e o prurido renal a sua manifestação cutânea, constituindo uma base para a explicação do benefício da fototerapia^{1,5,6}.

A patogenia do prurido idiopático associado ao VIH encontra-se também pouco esclarecida, podendo estar envolvidos mecanismos como a elevação do nível sérico de IgE, a desgranulação dos basófilos e mastócitos, a elevação da substância P pelos nervos periféricos infectados pelos VIH e/ou a diminuição da função de barreira da epiderme (Fig. 2)^{2,6,7}.



Fig 2 - Possíveis mecanismos fisiopatológicos do prurido renal e do prurido associado à infecção pelo VIH.

Em algumas dermatoses que respondem às radiações UV, como o eczema atópico, a fototerapia combinada tem-se revelado mais eficaz que qualquer destes dois tipos de radiação utilizados isoladamente^{8,9}. Pretendemos no presente estudo, avaliar a eficácia e segurança da fototerapia combinada (UVAB) no tratamento do prurido crónico idiopático associado quer à DRC, quer à infecção pelo VIH.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi efectuado um estudo retrospectivo de 83 doentes, 55 com prurido renal e 28 com infecção pelo VIH, tratados na Consulta de Fototerapia do Hospital de Curry Cabral ao longo de um período de 17 anos (1994 – 2011). Todos os doentes apresentavam prurido generalizado há mais de 6 meses, de intensidade moderada a grave, resistente às terapêuticas tópicas e sistémicas habituais. Foram suspensos todos os anti-pruriginosos 1 a 2 semanas antes do início do período de estudo. Tendo em conta a gravidade das doenças subjacentes ou associadas, foram mantidas as restantes terapêuticas em curso. Em caso de terapêutica com fármacos de potencial fotossensibilizante, as doses de radiação foram administradas de acordo e aumentadas mais lentamente.

Foram excluídas contra-indicações para a fototerapia, assim como dermatoses primárias ou outras doenças sistémicas potencialmente indutoras de prurido

Artigo Original

generalizado. Todos os doentes com prurido renal apresentavam um grau de DRC igual ou superior a 4.

Todos os doentes foram submetidos, previamente ao início de cada ciclo, a avaliação laboratorial e oftalmológica; antes de cada sessão de fototerapia foram graduadas e registadas as intensidades do eritema, da pigmentação e do prurido (0-ausente; 1-mínimo; 2-moderado; 3-intenso).

Em todos os casos, foram efectuadas três sessões semanais de fototerapia combinada (UVA e UVB de banda-larga), respeitando as normais de protecção ocular e dos genitais externos masculinos. Nos doentes com prurido renal as radiações foram administradas imediatamente antes ou após as sessões de hemodiálise, para conveniência dos doentes com esta modalidade de substituição renal.

Como fonte de irradiação utilizou-se uma cabine Waldmann UV 7001K (UVA+UVB de banda larga) equipada com 27 lâmpadas emissoras de radiação UVA (comprimento de onda 320 a 410nm, máximo 365nm) e 13 lâmpadas emissoras de UVB (285 a 350nm), que permitem o microprocessamento electrónico das doses.

A dose inicial de UVB administrada foi 70% da dose de eritema mínimo (DEM), aumentada em 20 a 30mJ/cm² em cada sessão subsequente, na ausência de eritema e até à regressão completa do prurido.

A dose inicial de UVA foi calculada tendo em conta o fototipo de Fitzpatrick: 2J/cm² nos doentes com fototipo igual ou inferior a II e de 1J/cm² nos doentes com fototipo igual ou superior a III; nas sessões seguintes, as doses de UVA foram aumentadas em 1J/cm² por cada 10mJ/cm² de UVB, ajustadas ao grau de pigmentação e não ultrapassando a dose máxima de 6J/cm².

O estudo incluiu a descrição de vários parâmetros: sexo, idade e raça dos doentes; duração do prurido e da doença subjacente (DRC ou seropositividade para o VIH em anos); terapêuticas anteriores ou em curso (da doença associada, incluindo terapêuticas de substituição renal, e do prurido); alterações laboratoriais (incluindo ureia e creatinina séricas, nos doentes com prurido renal, e contagem de células CD4+ nos doentes com prurido associado à infecção pelo VIH); lesões cutâneas (morfologia e distribuição por área de superfície cutânea); intensidade e características do prurido; resposta à fototerapia; efeitos secundários; recidivas e duração do *follow-up*.

RESULTADOS

Os 55 doentes com prurido renal, 33 homens e 22 mulheres, 53 caucasóides e 2 de raça negra (51

doentes com fototipo III, 2 com fototipo IV e 2 com fototipo VI) apresentavam idade média de 57,7 anos (idade compreendida entre 27 a 86 anos de idade) e todos negavam exposição solar habitual, profissional ou recreativa.

A duração média da DRC, à data de início da fototerapia, era de 8,7 anos (variando entre 1 e 59 anos). A DRC estava maioritariamente relacionada com processos de glomerulonefrite crónica, em 23 doentes, nefropatia diabética em 15, nefrosclerose não discriminada em 9, doença renal poliquística em 5, não tendo sido possível identificar a sua causa em 3 doentes (Fig. 3).

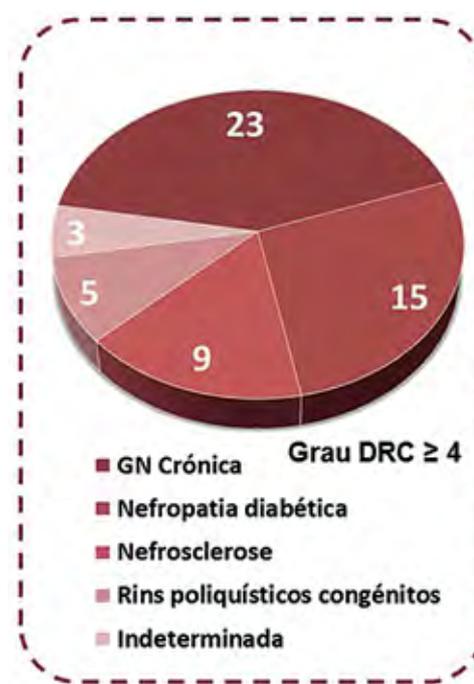


Fig. 3 - Etiologia da doença renal crónica.

Das doenças associadas, destacou-se diabetes *mellitus* em 15 doentes, hipertensão arterial em 7, insuficiência cardíaca em 7, hepatite crónica B e C em 2, doença hepática colestática (1 doente) e úlcera péptica (1 doente).

Do ponto de vista laboratorial, detectaram-se as alterações habituais da DRC, destacando-se, em todos os doentes, a elevação da ureia e creatinina séricas, com valores médios de 152 e 8,0mg/dL, respectivamente. Ainda, anemia normocítica e normocrómica em 40 doentes (valor médio de hemoglobina de 9,9g/dL), hipercaliémia em 11 doentes (média 6,0mEq/L) e hiperparatiroidismo secundário em 5 doentes.

A observação oftalmológica evidenciou angiosclerose em 5 doentes, cataratas em 4, tendo sido normal nos restantes.

No que respeita à terapêutica de substituição renal, 47 dos 55 doentes estavam a efectuar hemodiálise trisemanal, 3 estavam em programa diário de diálise peritoneal e 3 tinham sido submetidos a transplante renal. Um dos doentes em hemodiálise tinha sofrido rejeição do enxerto.

Nenhum doente referia melhoria significativa do prurido com a diálise ou após o transplante renal.

Os doentes já tinham efectuado múltiplas terapêuticas antipruriginosas tópicas e sistémicas, sem melhoria sintomática. Nomeadamente, emolientes, dermocorticóides e hidroxizina, em todos os doentes, cetirizina em 8, oxazepam e prometazina em 5, terfenadina em 4 e doxepina em 3 doentes.

O prurido renal tinha a duração média de 27,8 meses (variando entre 6 e 120 meses). Em todos os doentes o prurido tinha surgido apenas após a confirmação diagnóstica da DRC e, em média, 5,1 anos mais tarde (entre 2 meses a 35 anos). Em 37 dos 50 doentes em diálise, o prurido tinha-se iniciado já no decurso deste programa terapêutico, entre 2 meses e 6 anos.

Não se verificou alteração da intensidade do prurido com a continuidade da diálise em 46 doentes. Eram frequentes as crises paroxísticas de prurido generalizado durante e após as sessões de hemodiálise.

O prurido era, em todos os casos, generalizado, mais intenso no dorso, nádegas e superfície de extensão dos braços; moderado em 22 doentes e intenso em 33 (com grau mais avançado de DRC).

Na observação dermatológica salientava-se a presença, em todos os doentes, de pele descamativa, hiperpigmentação difusa, habitualmente observada na DRC, e lesões de coceira dispersas pelo tegumento, atingindo, em média, 11,3% da superfície cutânea (Fig. 4).

Nos 17 doentes com DRC mais grave e prurido mais intenso observavam-se também múltiplas lesões de prurigo nodular.

Dos doentes com DRC, 53 necessitaram, durante o período de estudo, de apenas de um ciclo de fototerapia combinada para controlo do prurido, 1 doente de 2 ciclos e outro de 3. A duração média de cada ciclo foi de 30 dias (8 a 110 dias), tendo sido realizados, em média, 11,1 sessões de fototerapia nesse período de tempo. A dose média máxima de UVA administrada foi de 2,5J/cm² (1,5 a 6J/cm²) e a dose cumulativa média necessária para regressão sintomática foi de 22,9J/cm² (7,5 a 80,5J/cm²).



Fig 4 - Morfologia e extensão das lesões cutâneas nos doentes com prurido renal.

Em relação aos UVB, efectuou-se a dose média máxima de 250mJ/cm² (90 a 390mJ/cm²) e a dose média cumulativa de 1900mJ/cm² (300 a 7970mJ/cm²) (Fig. 5).



Fig 5 - Fototerapia UVAB no prurido renal e associado ao VIH: duração, número de sessões, dose média máxima e cumulativa de UVA e UVB.

Verificou-se, em todos os casos, melhoria acentuada do prurido após 5 sessões de fototerapia de UVAB.

Artigo Original

À data da conclusão do ciclo, verificou-se alívio significativo em 26 doentes e completo em 29.

Após 5 sessões, as lesões de coceira atingiam cerca de 50% da superfície cutânea lesada inicialmente. No final do ciclo tinham regredido completamente em metade dos doentes, ocupando menos de 20% da área cutânea inicial nos restantes. Recomendou-se a aplicação diária de emolientes em todos os casos.

Todos os doentes continuavam assintomáticos ou referiam apenas prurido ligeiro após um período médio de *follow-up* de 11,2 meses (2 a 65 meses) (Fig. 6).



Fig. 6 - Benefícios da fototerapia combinada UVAB no tratamento do prurido (a, b – prurido renal; c – prurido associado à infecção pelo VIH).

Não ocorreram efeitos secundários significativos, para além de pigmentação moderada em 41 doentes e eritema ligeiro e transitório em 2 doentes. A reavaliação laboratorial e oftalmológica, após conclusão do ciclo, foi sobreponível.

Dos 28 doentes com infecção VIH, 18 homens e 10 mulheres, 25 de raça caucasóide e 3 de raça negra (25 com fototipo III e 3 com fototipo VI), apresentavam, em média, idade de 40,8 anos (27 a 70 anos) e seropositividade conhecida há 2,5 anos (1 mês a 6 anos) para o VIH-1 (em 27 doentes) ou VIH-2 (1 doente).

No que respeita à avaliação laboratorial prévia

ao início da fototerapia, destacava-se uma contagem média de CD4 de 177 células/ μ L (18 a 632 células/ μ L). A quantificação da carga viral foi determinada em 13 doentes, tendo sido indetectável em 7. A observação oftalmológica foi normal em todos os casos.

Em todos os doentes já tinham sido prescritos emolientes e antihistamínicos orais sem melhoria do prurido; negavam igualmente alteração da sua intensidade com as restantes terapêuticas efectuadas, nomeadamente anti-retrovirais em 14 doentes, e cotrimoxazol em 7 doentes.

Todos os doentes referiam, à data de início da fototerapia, prurido intenso, generalizado e incapacitante, com duração média de 13,4 meses (6 a 42 meses).

Em 12 doentes o início do prurido antecedeu o diagnóstico da infecção pelo VIH. Em 13 doentes, o início do prurido ocorreu, em média, 31,5 meses (2 a 94 meses) após o diagnóstico da infecção.

Todos os doentes apresentavam xerose cutânea difusa e lesões de coceira, atingindo em média 12,6 % da superfície cutânea. Em 15 doentes era igualmente possível a observação de lesões de prurigo nodular na superfície de extensão dos membros (Fig. 7).



Fig. 7 - Lesões de prurigo nodular na superfície de extensão dos membros inferiores em doente com prurido associado à infecção pelo VIH.

Nos doentes com prurido associado ao VIH, 22 necessitaram de apenas 1 ciclo e 6 de 2 ciclos, durante um período total médio de 29 dias (10 a 80 dias), tendo sido efectuadas, em média, 12 sessões de fototerapia combinada.

A dose média máxima de UVA administrada foi de $2,1\text{J}/\text{cm}^2$ (1,5 a $4,5\text{J}/\text{cm}^2$) e a dose cumulativa média necessária para regressão sintomática foi de $24,3\text{J}/\text{cm}^2$ (9,0 a $64,5\text{J}/\text{cm}^2$). Em relação aos UVB, efectuou-se a dose média máxima de $230\text{mJ}/\text{cm}^2$ (90 a $390\text{mJ}/\text{cm}^2$) e a dose média cumulativa de $2000\text{mJ}/\text{cm}^2$ (450 a $7250\text{mJ}/\text{cm}^2$) (Fig. 5).

Constatou-se franca diminuição do prurido após 5 sessões de UVAB em 21 doentes, com regressão completa no final do ciclo em 12 e alívio significativo em 9 doentes, permanecendo assintomáticos após um período médio de *follow-up* de 13,4 meses (Fig. 6).

Verificou-se recorrência do prurido, em média 10 meses após conclusão do primeiro ciclo, em 6 doentes, todos com lesões iniciais de prurigo e mais imunossuprimidos (contagem média de células CD4 $87,3$ de células/ μL). Nestes doentes, a duração média do primeiro ciclo foi de 36,2 dias, com dose média cumulativa de UVA de $36,7\text{J}/\text{cm}^2$ e de UVB de $1800\text{mJ}/\text{cm}^2$. Foi efectuado segundo ciclo terapêutico com duração média de 35 dias, dose média cumulativa de UVA de $19,4\text{J}/\text{cm}^2$ e de UVB de $1900\text{mJ}/\text{cm}^2$, com rápida e sustentada melhoria em 3 deles.

Não se identificaram efeitos secundários da fototerapia, para além de hiperpigmentação moderada em 18 doentes. Salienta-se a ausência de parâmetros clínicos ou laboratoriais de agravamento da imunossupressão, nomeadamente variação na contagem das células CD4 após a conclusão do ciclo de fototerapia UVAB.

DISCUSSÃO

Os UVB foram utilizados pela primeira vez em 1975, por Saltzer e Grove, no tratamento de 8 doentes com prurido renal grave, então com resultados promissores. Nos últimos 35 anos continuaram a ser utilizados frequentemente, particularmente quando outras terapêuticas são incapazes de controlar o prurido associado à DRC¹⁰⁻¹².

A eficácia dos UVA no tratamento do prurido renal foi avaliada por Hindson e col. em 9 doentes com DRC¹³. Neste estudo não se observou eritema e todos os doentes referiam algum alívio sintomático 24 horas após a exposição aos UVA. Apesar de a resposta não ter sido tão marcada como a verificada com os UVB, a maior margem de segurança dos UVA torna a

fototerapia com este tipo de radiação prática e segura. Acresce-se ainda o possível efeito placebo dos UVA no prurido crónico dos hemodialisados, conforme evidenciado no estudo de Taylor e col.¹⁴.

Os UVB de banda-larga são considerados eficazes no tratamento do prurido renal. Os UVB de banda-estreita, apesar de menos eritemogénicos e com favorável perfil de segurança, carecem ainda de um número superior de estudos e randomizados, que evidenciem claramente uma eficácia terapêutica superior à dos UVB de banda-larga^{15,16}.

Os resultados do nosso estudo favorecem a utilização combinada de UVA e UVB de banda-larga no tratamento do prurido associado à DRC. Constatámos a diminuição significativa do prurido apenas com 5 sessões de UVAB e regressão sintomática acentuada ou completa no final do ciclo. Os doentes permaneceram assintomáticos após um período médio de *follow-up* de 11,2 meses.

A duração média a que submetemos os nossos doentes com prurido renal foi semelhante à relatada pela maioria dos autores, mas a dose média máxima de UVB necessária para a regressão completa do prurido foi inferior à referida em alguns estudos que efectuaram apenas UVB¹⁷. É possível que a associação de radiação UVA, nos esquemas de fototerapia combinada UVAB, tenha alguma actividade sinérgica ou efeito placebo adicional, permitindo de algum modo, reduzir a dose máxima de UVB necessária à regressão sintomática. Os UVA nas doses utilizadas não provocam habitualmente eritema, e a pigmentação que induzem não é de grau suficiente para reduzir a eficácia dos UVB. Em conclusão, é possível que a associação dos UVA aos UVB de banda-larga na fototerapia combinada permita não só potenciar a acção dos UVB, mas também alargar a margem de segurança deste método terapêutico. No entanto, deve ser considerado o risco carcinogénico das radiações UV numa população de doentes transplantados ou candidatos a transplante renal, logo potencialmente expostos a medidas terapêuticas imunossupressoras crónicas¹⁸.

Não se encontrou qualquer relação entre a gravidade ou persistência do prurido e as características demográficas da população estudada, etiologia da DRC, terapêutica de substituição dialítica ou duração da diálise.

Nos 21 doentes com infecção pelo VIH verificou-se diminuição acentuada do prurido após 5 sessões de UVAB, com resposta significativa ou completa no final do primeiro ciclo. Verificou-se a recorrência do prurido, em média após 10 meses, em 6 doentes mais imunossuprimidos.

Artigo Original

O tratamento do prurido associado à infecção pelo VIH é particularmente difícil e acarreta risco de potencial agravamento da imunossupressão, conforme demonstrado em alguns estudos *in vitro* que revelaram que as radiações UV têm capacidade de reduzir o número e função das células do sistema imunitário, alterar o DNA celular, favorecendo a inclusão do gene viral, induzindo deste modo a proliferação do VIH^{9,20}. No entanto, não se demonstrou, até à data, qualquer influência negativa das radiações UVA ou UVB na função imunitária destes doentes²¹⁻²².

No presente estudo também não detectámos evidência clínica ou laboratorial de agravamento da imunossupressão pela fototerapia combinada. Deste modo, desde que utilizada criteriosamente, esta pode constituir uma boa alternativa terapêutica nestes doentes, particularmente os menos imunossuprimidos. No entanto, apesar de segura, é recomendável a monitorização da contagem das células CD4 e carga viral, antes, durante e após a conclusão da terapêutica.

Tal como referido anteriormente, a fisiopatologia, quer do prurido renal, quer do prurido associado à infecção pelo VIH, é complexa e pode incluir vários mecanismos. O que se encontra em concordância com a acção terapêutica dos UVB a nível sistémico e dos UVA, possivelmente a nível local. Os UVB atenuam o desenvolvimento das células Th1, diminuindo consequentemente a síntese de IL-2 e as citocinas pró-inflamatórias sistémicas. Por outro lado, induzem a apoptose dos mastócitos da derme e redução da libertação de histamina, diminuem a síntese de substância P como resultado da redução das fibras nervosas epidérmicas e inibem a acumulação de iões divalentes na pele (Fig. 8)^{9,17}.

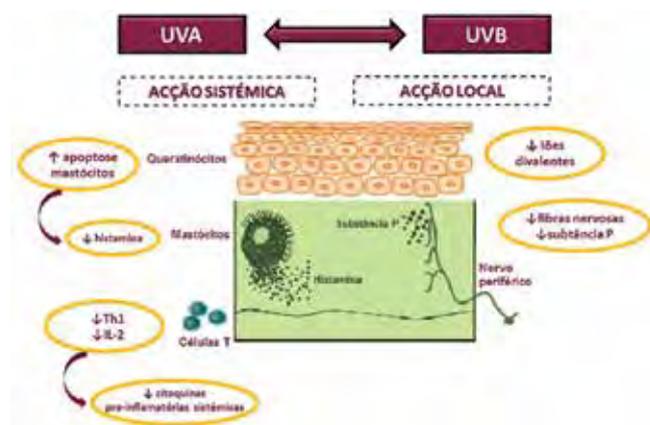


Fig. 8 - Possíveis mecanismos de acção das radiações UVA e UVB no tratamento do prurido.

No que respeita ao prurido renal, os presentes resultados não contrariam a possibilidade dos UV inativarem uma ou mais substâncias circulantes associadas à DRC, podendo deste modo a remissão sintomática ter uma duração semelhante ao intervalo de tempo decorrido entre o início da DRC e as primeiras queixas de prurido, o que está de acordo com os resultados propostos por Shultz e col. A sua eficácia poderá ainda dever-se à produção de um fotoproducto com actividade antipruriginosa^{6,11,12}.

CONCLUSÃO

Os resultados deste trabalho apoiam a eficácia e segurança da associação das radiações UVAB no controlo do prurido associado quer à DRC quer à infecção pelo VIH.

O tratamento de um maior número de doentes poderá então vir a reforçar o seu interesse nestas duas situações clínicas, assim como as potenciais vantagens da fototerapia combinada UVAB em relação aos UVA ou UVB utilizados isoladamente.

BIBLIOGRAFIA

1. Schwartz IF, Laina A. Management of Uremic Pruritus. *Semin Dial.* 2000; 3:177-80.
2. Serling SL, Leslie K, Maurer T. Approach to Pruritus in the Adult HIV-Positive Patient. *Semin Cutan Med Surg.* 2011; 30(2):101-6.
3. Wang H, Yosipovitch G. New insights into the pathophysiology and treatment of chronic itch in patients with end-stage renal disease, chronic liver disease, and lymphoma. *Int J Dermatol.* 2010; 49:1-11.
4. Metz M, Stander S. Chronic pruritus – pathogenesis, clinical aspects and treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010; 24:1249-60.
5. Berger T, Steinhoff M. Pruritus and Renal Failure. *Semin Cutan Med Surg.* 2011; 30(2):99-100.
6. Pinto GM. Fototerapia no prurido renal e no prurido associado à infecção pelo VIH. *Trab Soc Port Dermatol Venereol.* 1996; 4:235-48.
7. Akaraphanth R, Lim HW. HIV, UV and immunosuppression. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 1999; 15:28-31.
8. Tey HL, Yosipovitch G. Targeted Treatment of Pruritus: a look into the future. *Br J Dermatol.* 2011; 165:5-17.

9. Weichenthal M, Schwarz T. Phototherapy: How does UV Work? *Photodermatol Photoimmunol.* 2005; 260-6.
10. Murphy M, Carmichael AJ. Renal Itch. *Clin Exp Dermatol.* 2000; 25:103-6.
11. Gilchrist BA, Stren R, Steinman TL, Brown RS, Arndt KA, Anderson WW. Clinical features of pruritus among patients undergoing maintenance hemodialysis. *Arch Dermatol.* 1982; 118:154-6.
12. Saltzer EI. Relief from uremic pruritus: a therapeutic approach. *Cutis.* 1975; 16:298-9.
13. Hindson C, Taylor A, Martin A, Downey A. UVA light for relief of uraemic pruritus. *Lancet.* 1981; 1:215.
14. Taylor R, Taylor AE, Diffey BL, Hindson TC. A placebo-controlled trial of UVA phototherapy for the treatment of uraemic pruritus. *Nephron.* 1983; 33:14-6.
15. Ko MJ, Yang JY, Wu Hy, Hu FC, Chen SI, et al. Narrowband ultraviolet B phototherapy for patients with refractory uraemic pruritus: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol.* 2011; 165:633-9.
16. Seckin D, Demircay Z, Akin O. Generalized pruritus treated with narrowband UV. *Int J Dermatol.* 2007; 46:367-70.
17. Rivard J, Lim HW. Ultraviolet Phototherapy for Pruritus. *Dermatol Ther.* 2005; 18:344-54.
18. Greaves MW. Itch in systemic disease: therapeutic options. *Dermatol Ther.* 2005; 18:323-327.
19. Lim HW, Vallurupalli S, Meola T, Soter NS. UVB phototherapy is an effective treatment for pruritus in patients infected with HIV. *J Am Acad Dermatol.* 1997; 37:414-17.
20. Breuer-McHam J, Marshall G, Adu-Oppong A, Goller M, Mays S, Berger T, et al. Alterations in HIV expression in AIDS patients with psoriasis or pruritus treated with phototherapy. *J Am Acad Dermatol.* 1999; 40:48-60.
21. Stern RS, Mills DK, Krell K, Zmudzka BZ, Beer JZ, et al. HIV-positive patients differ from HIV-negative patients in indications for and type of UV therapy used. *J Am Acad Dermatol.* 1998; 39:48-55.
22. Zmudzka B, Miller SA, Jacobs ME, Beer JZ. Medical UV Exposures and HIV Activation. *Photochem Photobiol.* 1996; 64(2):246-53.
23. Gelfand JM, Rudikoff D, Lebwohl M, Klotman ME. Effect of UV-B Phototherapy on Plasma HIV Type 1 RNA Viral Level: a Self-Controlled Prospective Study. *Arch Dermatol.* 1998; 134:940-5.

desconfortos
cutâneos

vermelhidões
da pele do bebé

pele
gretada

descamação
localizada

LA ROCHE-POSAY
LABORATOIRE DERMATOLOGIQUE

NOVO

CICAPLAST BAUME B5

Com água termal de La Roche-Posay

BÁLSAMO REPARADOR APAZIGUANTE

1 EFICÁCIA REPARADORA

[MADECASSOSIDE]

Acelera a reparação epidérmica

[COBRE + ZINCO]

Agentes purificantes

[MANTEIGA DE CAREI + GLICERINA]

Relipidante e hidratante

2 EFICÁCIA APAZIGUANTE

[PANTENOL 5%]

Apazigua intensamente as sensações de desconforto

TESTADO SOB CONTROLO DERMATOLÓGICO E PEDIÁTRICO
BEBÉS, CRIANÇAS, ADULTOS
SEM LANOLINA, SEM PERFUME, SEM PARABENOS
NÃO OLEOSO, NÃO COLANTE, SEM MARCAS BRANCAS

LA ROCHE-POSAY
LABORATOIRE DERMATOLOGIQUE

CICAPLAST BAUME B5

Avec de l'eau thermale de La Roche-Posay

BAUME REPARATEUR APAISANT

PANTHENOL + MADECASSOSIDE

AGENTS ANTIBACTERIENS / ANTIBACTÉRIEN

SOOTHING REPAIRING BALM

CONDILOMAS GENITAIS E ASSOCIAÇÃO COM CANCRO

Nuno Vaz¹, João Borges-Costa², Manuel Sacramento Marques³

¹Interno do Internato Complementar de Dermatologia e Venereologia / Resident of Dermatology and Venereology, Clínica Universitária Dermatológica de Lisboa, Hospital Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa Norte

²Assistente Hospitalar Graduado de Dermatovenerologia, Serviço de Dermatologia, CHLN / Graduated Consultant of Dermatology, Dermatology Department, CHLN, Lisboa; Professor Auxiliar Convidado de Dermatologia da FML / Professor of Dermatology and Venereology; Unidade de Microbiologia do Instituto de Higiene e Medicina Tropical, Lisboa

³Chefe de Serviço de Dermatologia e Venereologia e Diretor do Serviço de Dermatologia e Venereologia do CHLN / Consultant Chief of Dermatology and Venereology and Head of Dermatology Department, CHLN, Lisboa
Clínica Universitária de Dermatologia de Lisboa, Centro Hospitalar de Lisboa Norte, Hospital de Santa Maria, Lisboa, Portugal

RESUMO – A infeção pelo Vírus do Papiloma Humano (VPH) constitui uma das infeções sexualmente transmissíveis mais comuns, mas é frequentemente assintomática e transitória. Contudo, as infeções anogenitais pelo VPH podem ter consequências clínicas importantes, tendo sido comprovado o papel deste vírus no desenvolvimento do cancro do colo do útero. Mais recentemente, tem sido implicado também noutros cancros anogenitais, como é o caso dos cancros anais, vulvares, vaginais e do pénis, bem como em cancros não-anogenitais, como os cancros da cabeça e pescoço.

Os condilomas genitais constituem lesões benignas e representam a manifestação clínica mais frequente da infeção anogenital pelo VPH, sendo causados, na maioria dos casos, por tipos de VPH de baixo risco oncogénico. No entanto, são cada vez mais as evidências epidemiológicas que associam estas lesões tanto a neoplasias malignas anogenitais, como a neoplasias com outras localizações.

PALAVRAS-CHAVE – Infeções por papilomavírus; Condilomas genitais; Cancro.

GENITAL WARTS AND ASSOCIATION WITH CANCER

ABSTRACT – Infection with human papillomavirus (HPV) is one of the most common sexually transmitted infections, but is frequently asymptomatic and transitory.

Nevertheless, HPV anogenital infections can have serious clinical consequences, and its role in the development of cervical cancer has already been established. Recently, it has also been implicated in other anogenital cancers, such as the anal, vulvar, vaginal and penile cancer, as well as nonanogenital cancers, like head and neck cancers.

Genital warts are benign lesions and represent the most common clinical presentation of HPV anogenital infection. Although they are most often associated with non-oncogenic HPV types, increasing evidence suggests an association between these lesions and both anogenital and nonanogenital malignant neoplasms.

KEY-WORDS – Papillomavirus infections; Condylomata acuminata; Neoplasms.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

No conflicts of interest.

Suporte financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

No sponsorship or scholarship granted.

Recebido/Received – Outubro/October 2012; Aceite/Accepted – Dezembro/December 2012

Correspondência:

Dr. Nuno Vaz

Clínica Universitária de Dermatologia de Lisboa
Hospital de Santa Maria
Av. Prof. Egas Moniz
1649-028 Lisboa
Tel: +351 217805196
Fax: +351 217954447
E-mail: nunobvaz@gmail.com

A infeção anogenital pelo Vírus do Papiloma Humano (VPH), na maior parte dos casos transmitida por contacto sexual¹, é a infeção sexualmente transmissível mais frequente. A maioria destas infeções é assintomática e transitória, contudo podem surgir lesões benignas, como os condilomas genitais, ou mesmo lesões displásicas ou neoplásicas da pele e/ou mucosas. A carcinogénese está associada, entre outros fatores, à integração do genoma viral no genoma do hospedeiro, o que não acontece nas lesões benignas, bem como à expressão das proteínas virais E6 e E7, que inativam, respetivamente, as proteínas oncosupressoras p53 e pRb, imortalizando os queratinócitos².

Estima-se que mais de 80% dos indivíduos terá contacto com o VPH ao longo da vida³, sendo a maior parte das infeções anogenitais adquiridas nos meses seguintes ao primeiro contacto sexual⁴. O estudo de Pista *et al* realizado recentemente e que envolveu mais de 2.000 mulheres portuguesas revelou uma prevalência de infeção anogenital por VPH de 19.4%, sendo a prevalência estimada na população de mulheres em Portugal de cerca de 12.7%⁵. Este estudo encontrou também uma prevalência maior entre as mulheres mais jovens, tendendo a diminuir com a idade, o que vai de encontro ao previamente observado para populações europeias⁶. Nos homens, pelo contrário, onde a infeção pelo VPH também acarreta uma morbilidade importante, a prevalência tende a ser estável ao longo da vida⁷.

Foram identificados mais de 100 tipos de VPH⁸, dos quais 30 a 40 infetam a pele e mucosas anogenitais⁹. Os vírus são classificados em alto ou baixo risco, consoante o seu potencial oncogénico. Os VPH 6 e 11, considerados de baixo risco, são responsáveis por cerca de 90% dos condilomas genitais¹⁰, estando também implicados no desenvolvimento de tumores de Buschke-Löwenstein¹¹, bem como na Papilomatose Respiratória Recorrente, uma doença rara mas potencialmente grave¹².

Os VPH de alto risco estão implicados tanto no desenvolvimento de neoplasias anogenitais intra-epiteliais

(onde se incluem as condições classicamente designadas por Papulose Bowenóide, Doença de Bowen e Eritroplasia de Queyrat¹³), como das invasivas, tendo sido identificados em praticamente 100% dos cancros do colo do útero¹⁴ (75% dos quais causados pelos VPH 16 e 18¹⁵), em aproximadamente 90% dos cancros anais, 50% dos cancros da vulva, vagina e pénis e em 26% de todos os carcinomas pavimento-celulares da cabeça e pescoço^{16,17}.

Apesar de corresponderem a lesões benignas e, na maior parte dos casos, associadas a tipos de VPH de baixo risco, a própria presença de condilomas genitais foi associada a um risco aumentado de neoplasias, invasivas e não-invasivas, sobretudo anogenitais, mas também em outras localizações¹⁸. Um estudo dinamarquês com um seguimento médio superior a 10 anos e envolvendo quase 50.000 indivíduos com o diagnóstico de condilomas genitais revelou uma incidência muito maior de cancros anogenitais e não anogenitais nesta população de doentes¹⁹, quando comparada com a população dinamarquesa em geral (Tabelas 1 e 2). A neoplasia anogenital que mais se associou à presença de condilomas genitais foi o cancro anal em homens, com uma Razão de Incidência Padronizada (RIP, calculada através do quociente entre o número de casos observados e o número de casos esperados) de 21.5 (IC 95%, 14.4-30.9), seguido do cancro da vulva (RIP 14.8, IC 95% 11.7-18.6), pénis (RIP 8.2, IC 95% 4.1-14.6), cancro anal em mulheres (RIP 7.8, IC 95% 5.4-11.0), vagina (RIP 5.9, IC 95% 2.2-12.9) e colo do útero (RIP 1.5, IC 95% 1.3-1.8). Verificou-se também

Tabela 1 - Cancros anogenitais que revelaram associação com condilomas genitais.

- Ânus
- Colo do útero
- Pénis
- Vagina
- Vulva

Tabela 2 - Cancros não anogenitais que revelaram associação com condilomas genitais.

- Bexiga
- Boca
- Carcinoma cutâneo baso-celular
- Carcinoma cutâneo pavimento-celular
- Faringe
- Laringe
- Linfomas Hodgkin
- Linfomas não-Hodgkin
- Pulmão

associação com outros cancros, tais como: cabeça e pescoço, nomeadamente os localizados nas amígdalas palatinas (RIP 4.6, IC 95% 3.1-6.6), boca (RIP 2.7, IC 95% 1.8-3.9) e laringe (RIP 2.5, IC 95% 1.6-3.7); pulmão (RIP 2.1, IC 95% 1.9-2.4); bexiga (RIP 1.4, IC 95% 1.1-1.8); cancros cutâneos não-melanoma, tanto os carcinomas pavimento-celulares (RIP 2.2, IC 95% 1.5-3.2), como os baso-celulares (RIP 1.3, IC 95% 1.1-1.4); linfomas não-Hodgkin (RIP 2.0, IC 95% 1.6-2.5) e ainda linfomas de Hodgkin (RIP 1.8, IC 95% 1.2-2.5). Estes resultados são concordantes com os encontrados num estudo semelhante previamente realizado na Suécia, com aproximadamente 11.000 indivíduos com o diagnóstico de condilomas genitais, incluindo as associações com os cancros de boca, pulmão, bexiga, cancro cutâneo não-melanoma e linfomas, apesar de não se ter demonstrado uma associação entre os condilomas genitais e o cancro do colo do útero (RIP 1.3, IC 95% 0.8-2.0), apenas com o carcinoma *in situ* do colo do útero (RIP 1.9, IC 95% 1.7-2.1). Os autores especulam que, nestas doentes submetidas a um seguimento mais apertado dada a existência de lesões anogenitais prévias, o excesso de diagnósticos e tratamentos desta lesão precursora poderá estar relacionado com a falta de associação dos condilomas genitais com neoplasias invasivas do colo do útero²⁰.

Relativamente aos cancros da cabeça e pescoço, uma proporção destes constitui também uma consequência indireta da infeção anogenital pelo VPH, estando sobretudo implicados os cancros da boca, faringe e laringe. Nas últimas décadas, tem-se assistido a uma estagnação ou mesmo diminuição da incidência dos cancros da cabeça e pescoço relacionados com o tabaco e/ou álcool, contudo tem-se verificado um aumento na incidência de determinados cancros orofaríngeos pouco diferenciados (nomeadamente, os das amígdalas palatinas e base da língua) e de cancro oral em indivíduos jovens, o que se pensa ser atribuído, pelo menos em parte, à prática crescente de sexo oral nestas faixas etárias²¹. A título de exemplo, o DNA do VPH 16

foi identificado em 72% dos carcinomas pavimento-celulares da orofaringe, tendo sido igualmente demonstrada, em termos epidemiológicos, uma associação destas neoplasias com comportamentos sexuais de risco, nomeadamente envolvendo um elevado número de parceiros em que se verificavam contactos sexuais oro-genitais, bem como o uso infrequente de preservativo masculino e história prévia de papilomas orais²².

No entanto, pensa-se que o aumento da incidência de linfomas nos doentes com condilomas genitais poderá dever-se à inclusão nestes estudos de doentes imunossuprimidos como, por exemplo, os submetidos a transplantes de órgãos sólidos sob tratamento imunossupressor, que apresentam simultaneamente tanto uma incidência maior de infeção pelo VPH, como de certas neoplasias malignas que não necessariamente anogenitais, como é o caso dos linfomas e dos cancros cutâneos não-melanoma²³. A associação com os cancros da laringe, pulmão e bexiga poderá estar relacionada com a associação entre a infeção pelo VPH e o tabagismo¹⁹.

Em conclusão, apesar da consequência clínica mais importante da infeção pelo VPH corresponder ao cancro do colo do útero, onde condiciona uma morbilidade e mortalidade muito relevantes, têm surgido cada vez mais evidências de que este vírus se encontra envolvido na patogénese de outros tipos de neoplasias. O aumento do risco oncológico entre os doentes diagnosticados com condilomas genitais, lesões normalmente causadas por VPH não-oncogénicos, poderá ser explicada por vários fatores: em primeiro lugar, os indivíduos com condilomas, uma vez que possuem uma maior prevalência de comportamentos sexuais de risco, encontram-se também expostos a co-infeções por tipos de VPH oncogénicos²⁴; em segundo lugar, o desenvolvimento destas lesões benignas pode refletir uma propensão individual para a persistência da infeção por VPH, o que constitui uma condição necessária para o desenvolvimento de lesões malignas; além disso, é conhecida a associação dos condilomas genitais com estados de imunossupressão e com o tabagismo, constituindo ambos fatores de risco para o desenvolvimento destas neoplasias²⁰; por último, a resposta imunológica inflamatória à infeção por qualquer tipo de VPH nos tecidos anogenitais pode, ela própria, favorecer a oncogénese²⁵. Embora rara, foi descrita inclusivamente transformação maligna direta de condilomas genitais, sobretudo em casos de longa duração dos mesmos²⁶.

Seria importante, portanto, um seguimento a longo prazo destes doentes, sobretudo os que estivessem imunossuprimidos. Nos indivíduos seropositivos para



GEIDST

o Vírus da Imunodeficiência Humana, foi sugerido um rastreio periódico a cada 6 meses para deteção precoce de neoplasia intra-epitelial anal (em ambos os sexos) e cervical, com análise citológica e anuscopia ou colposcopia de alta resolução, respetivamente²⁷.

A prevenção através da adoção de medidas como o uso de preservativo, que revelou conferir uma proteção parcial contra o VPH²⁸, ou a vacinação assume especial importância, sendo esta última indicada também nos doentes com imunossupressão, uma vez que se tratam de vacinas não-infecciosas e não-oncogénicas, constituídas apenas pela proteína estrutural L1 do VPH^{9,29}.

O possível desenvolvimento no futuro de vacinas terapêuticas, ou seja, indicadas para indivíduos com infeções (subclínica ou clínica) documentadas pelo VPH, poderá eventualmente melhorar o tratamento e prognóstico de doentes com lesões malignas ou pré-malignas secundárias à infeção por este vírus.

BIBLIOGRAFIA

1. Winer RL, Lee SK, Hughes JP, Adam DE, Kiviat NB, Koutsky LA. Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students. *Am J Epidemiol.* 2003; 157(3):218-26.
2. Boulet G, Horvath C, Vanden Broeck D, Sahebali S, Bogers J. Human papillomavirus: E6 and E7 oncogenes. *Int J Biochem Cell Biol.* 2007; 39(11):2006-11.
3. Koutsky L. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Am J Med.* 1997; 102(5A):3-8.
4. Winer RL, Feng Q, Hughes JP, O'Reilly S, Kiviat NB, Koutsky LA. Risk of female human papillomavirus acquisition associated with first male sex partner. *J Infect Dis.* 2008; 197(2):279-82.
5. Pista A, de Oliveira CF, Cunha MJ, Paixao MT, Real O. Prevalence of human papillomavirus infection in women in Portugal: the CLEOPATRE Portugal study. *Int J Gynecol Cancer.* 2011; 21(6):1150-8.
6. Franceschi S, Herrero R, Clifford GM, Snijders PJ, Arslan A, Anh PT, et al. Variations in the age-specific curves of human papillomavirus prevalence in women worldwide. *Int J Cancer.* 2006; 119(11):2677-84.
7. Giuliano AR, Lazcano-Ponce E, Villa LL, Flores R, Salmeron J, Lee JH, et al. The human papillomavirus infection in men study: Human papillomavirus prevalence and type distribution among men residing in Brazil, Mexico, and the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008; 17(8):2036-43.
8. Bernard HU, Burk RD, Chen Z, van Doorslaer K, Hausen Hz, de Villiers EM. Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments. *Virology.* 2010; 401(1):70-9.
9. Kahn JA. HPV vaccination for the prevention of cervical intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med.* 2009; 361(3):271-8.
10. De Vuyst H, Clifford G, Li N, Franceschi S. HPV infection in Europe. *Eur J Cancer.* 2009; 45(15):2632-9.
11. Zachow KR, Ostrow RS, Bender M, Watts S, Okagaki T, Pass F, et al. Detection of human papillomavirus DNA in anogenital neoplasias. *Nature.* 1982; 300(5894):771-3.
12. Green GE, Bauman NM, Smith RJ. Pathogenesis and treatment of juvenile onset recurrent respiratory papillomatosis. *Otolaryngol Clin North Am.* 2000; 33(1):187-207.
13. Majewski S, Jablonska S. Human papillomavirus-associated tumors of the skin and mucosa. *J Am Acad Dermatol.* 1997; 36(5 Pt 1):659-85.
14. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol.* 1999; 189(1):12-9.
15. Smith JS, Lindsay L, Hoots B, Keys J, Franceschi S, Winer R, et al. Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: a meta-analysis update. *Int J Cancer.* 2007; 121(3):621-32.
16. Insinga RP, Liaw KL, Johnson LG, Madeleine MM. A systematic review of the prevalence and attribution of human papillomavirus types among cervical, vaginal, and vulvar precancers and cancers in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008; 17(7):1611-22.
17. Kreimer AR, Clifford GM, Boyle P, Franceschi S. Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005; 14(2):467-75.
18. Henquet CJ. Anogenital malignancies and pre-malignancies. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011; 25(8):885-95.
19. Blomberg M, Friis S, Munk C, Bautz A, Kjaer SK. Genital warts and risk of cancer: a Danish study of nearly 50 000 patients with genital warts. *J Infect Dis.* 2012;205(10):1544-53.

20. Nordenvall C, Chang ET, Adami HO, Ye W. Cancer risk among patients with condylomata acuminata. *Int J Cancer*. 2006; 119(4):888-93.
21. Upile T, Jerjes W, Al-Khawalde M, Radhi H, Sudhoff H. Oral sex, cancer and death: sexually transmitted cancers. *Head Neck Oncol*. 2012; 4:31.
22. D'Souza G, Kreimer AR, Viscidi R, Pawlita M, Fakhry C, Koch WM, et al. Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. *N Engl J Med*. 2007; 356(19):1944-56.
23. Adami J, Gäbel H, Lindelöf B, Ekström K, Rydh B, Glimelius B, et al. Cancer risk following organ transplantation: a nationwide cohort study in Sweden. *Br J Cancer*. 2003;89(7):1221-7.
24. Gunter J. Genital and perianal warts: new treatment opportunities for human papillomavirus infection. *Am J Obstet Gynecol*. 2003; 189(3 Suppl):S3-11.
25. Shacter E, Weitzman SA. Chronic inflammation and cancer. *Oncology (Williston Park)*. 2002; 16(2):217-26.
26. Scholefield JH, Hickson WG, Smith JH, Rogers K, Sharp F. Anal intraepithelial neoplasia: part of a multifocal disease process. *Lancet*. 1992; 340(8830):1271-3.
27. Sanjosé S, Palefsky J. Cervical and anal HPV infections in HIV positive women and men. *Virus Res*. 2002; 89(2):201-11.
28. Winer RL, Hughes JP, Feng Q, O'Reilly S, Kiviat NB, Holmes KK, et al. Condom use and the risk of genital human papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med*. 2006; 354(25):2645-54.
29. Gross G. Impact of prophylactic human papillomavirus vaccines on dermatology and venereology. *G Ital Dermatol Venereol*. 2008; 143(4):259-65.



Advantan®

Aceponato de metilprednisolona

Eficácia no Eczema



A Força Tranquila

Nome do medicamento: Advantan. Composição: 0,1% de aceponato de metilprednisolona. Formas farmacêuticas: Creme, Pomada, Emulsão cutânea, Solução cutânea, injeções intracutâneas. Advantan Creme e Pomada: Dermite atópica, eczema endógeno, neurodermite, eczema de contato, dermatite seborreica, eczema vulgar, eczema infantil. Advantan Emulsão: Eczema endógeno agudo, ligeiro a moderado/dermatite de contato alérgica, dermatite de contato irritativa, eczema numular, eczema desidrosico, eczema vulgar e eczema atópico/dermatite atópica, neurodermite, eczema seborreico intensamente inflamado. Advantan Solução: Tratamento de dermatoses inflamatórias e pruriginosas do couro cabeludo, por exemplo, dermatite alopecia (eczema endógeno, neurodermite), eczema atóxico, eczema de contato, eczema numular, eczema vulgar. Posologia e modo de administração: Advantan Creme e Pomada: geralmente, aplica-se a formulação de Advantan apropriada para a situação da pele uma vez por dia em camada fina sobre as áreas afetadas da pele. Em geral, a duração da utilização não deve exceder 12 semanas nos adultos e 4 semanas nas crianças. Advantan Emulsão (aplicação, em camada fina, uma vez por dia nas áreas afetadas, reaplicando frequentemente). Em geral, a duração do tratamento não deve exceder as 2 semanas nos adultos. No eczema seborreico intensamente inflamado, as áreas afetadas na face não devem ser tratadas mais do que 1 semana. Por princípio, a duração do tratamento em crianças deve ser reduzida ao mínimo. Não recomendada a utilização em crianças com menos de 4 meses devido à falta de resultados de segurança. De a pele estar localmente durante um tratamento com Advantan Emulsão, recomenda-se a utilização de uma formulação Advantan neutra como co-tratamento. Advantan Solução (aplicação, em geral, uma vez por dia nas áreas afetadas, reaplicando frequentemente). Em geral, a duração do tratamento não deve exceder 4 semanas. Contraindicações: Creme, Pomada, Solução e Emulsão (obstrução biliar, glaucoma ou hipertensão na área a tratar, doenças virais por exemplo, sarampo, herpes zoster, caxumba, dermatite perioral e rosácea, cutânea após a vacinação na área a tratar, hiperemulsibilidade). Advantan Emulsão não deve ser utilizado nos olhos ou em locais abertos perfurados. Crianças com menos de 4 meses de idade, devido à falta de experiência. Doenças bacterianas e fúngicas da pele. Advantan®: Em zonas afetadas infectadas por bactérias não fúngica é necessária, adicionalmente, uma terapia antifúngica específica. Advantan não deve estar em contato com os olhos, feridas abertas e mucosas. Não se deve utilizar Advantan Emulsão em recém-nascidos. A duração do uso deve ser tão breve quanto possível no tratamento de lesões muito extensas. Não se deve aplicar o Advantan Emulsão em zonas de reatção. Tal como em corticóides sistémicos, poderá também haver desenvolvimento de glaucoma pela utilização de corticóides locais. Injeções cutâneas locais podem ser potencializadas pelo uso de glucocorticóides tópicos. Uma avaliação cuidadosa do benefício/risco é necessária no caso de crianças entre os 4 meses e os 3 anos de idade. Tal como acontece com todos os outros glucocorticóides, a utilização, não profissional pode encorajar a sintomatologia dãnica. A aplicação extensiva de corticosteróides tópicos a áreas extensas do corpo ou por períodos de tempo prolongados, em particular sob occlusão, aumenta significativamente o risco de efeitos secundários. Creme, contém álcool cetosteárico (pode causar reacções cutâneas locais) e hidróxido de alumínio (pode causar reacções cutâneas locais ou irritação ocular e das membranas mucosas). Efeitos indesejáveis: Creme, Pomada e Solução (prurido, eritema ou vermelhidão podem ocorrer em caso occlusão sob tratamento com Advantan. As seguintes reacções podem ocorrer quando forem aplicadas prolapso tipo de aplicação em grandes áreas do corpo (força de 10% ou mais) ou durante períodos de tempo prolongados (mais de 4 semanas): irritação local, lesão com atrofia da pele, intolerância, eritema, alterações acroformais da pele e efeitos sistémicos devido à absorção do corticóide. Emulsão (podem ocorrer irritação da pele, eczema, arbor, dor, prurido, pústulas, vesículas ou eritema no local de aplicação). Data de revisão do texto: Creme e Pomada (Fevereiro 2010), Solução (Maio 2010) e Emulsão (Julho 2010). Medicamentos Saneitas e Receita Médica: Creme, Pomada e Emulsão (regime de compartação: 37%); Solução (não compartação). Para mais informações deverá contactar o titular da autorização de introdução no mercado. LPTN/02/2013/0088



EVOLUÇÃO DA INFECÇÃO POR NEISSERIA GONORRHOEAE NUMA POPULAÇÃO DA CONSULTA DE DST DO CENTRO DE SAÚDE DA LAPA DE 2007 A 2011

Hugo Barreiros¹, Jacinta Azevedo², Irene Santo²

¹Interno do Internato Complementar de Dermatologia e Venereologia / Resident of Dermatology and Venereology, Serviço de Dermatologia e Venereologia / Department of Dermatology and Venereology, Hospital Garcia de Orta, Almada, Portugal

²Assistente Hospitalar de Dermatovenereologia, Chefe de Serviço de Medicina Geral e Familiar / Consultant of Dermatology and Venereology, Consultant Chief of General and Family Practitioner, Consulta de Doenças Sexualmente Transmissíveis / Outpatient Clinic of STDs, Centro de Saúde da Lapa, Lisboa, Portugal

RESUMO – Introdução: No final da década de 70 observou-se, na grande maioria dos países da Europa Ocidental, um decréscimo da incidência de gonorreia. Em meados dos anos 90, assistiu-se a um importante ressurgimento da doença nalguns países e, mais recentemente, a incidência tem aumentado nalgumas populações específicas, de maior risco. **Material e métodos:** Os autores analisam, retrospectivamente, os processos clínicos da população observada na consulta de Doenças Sexualmente Transmissíveis (DST) do Centro de Saúde da Lapa (C S Lapa), entre Janeiro de 2007 e Dezembro de 2011 (5 anos). Procedeu-se à caracterização epidemiológica, determinação da frequência da infecção por *Neisseria gonorrhoeae* (Ng), localização anatómica e avaliação dos factores sociodemográficos associados. **Resultados:** Durante o período em análise recorreram à consulta 9068 indivíduos e foram diagnosticados 386 (4.3%) casos de gonorreia (335 homens e 51 mulheres, com uma média de idades de 30 anos). Em 2007 ocorreram 66 casos de gonorreia, 57 em 2008, 106 em 2009, 67 em 2010 e 90 em 2011. A localização uretral foi a mais frequente, com 312 casos, seguindo-se a infecção do colo do útero em 51 mulheres e do recto em 30 homens. Verificaram-se apenas 2 casos de infecção gonocócica da orofaringe. As co-infecções foram frequentes, salientando-se 80 casos com *Chlamydia trachomatis* e 50 com infecção VIH. **Conclusões:** O número de infecções gonocócicas diagnosticadas na consulta de DST do CS da Lapa tem aumentado gradualmente ao longo da última década, com um pico de incidência em 2009. Importa, por isso, considerar a infecção por *N. gonorrhoeae* como um problema actual, longe da erradicação e que tem colocado novos desafios a nível do tratamento.

PALAVRAS-CHAVE – *Neisseria gonorrhoeae*; Infecções sexualmente transmissíveis; Factores sociodemográficos.

GONOCOCCAL INFECTION IN A SEXUALLY TRANSMITTED INFECTION CLINIC. A RETROSPECTIVE STUDY OF FIVE YEARS: 2007-2011

ABSTRACT – Introduction: In the late 70's gonococcal infection decreased in most Western European Countries. In the 90's there has been an important increase in the incidence of the disease, mostly in some higher risk groups. **Material and methods:** This is a retrospective study based in the population attending the STD Clinic of Centro de Saúde da Lapa, between January 2007 and December 2011 (5 years). We assessed epidemiological data, the prevalence of *Neisseria gonorrhoeae* infection and associated sociodemographic factors. **Results:** During the study period a total of 9068 patients attended the Clinic. Gonococcal infection was diagnosed in 386 (4.3%) patients (335 men and 51 women, median age of 30). In 2007 there were 66 cases of gonorrhoea, 57 cases in 2008, 106 cases in 2009, 67 cases in 2010 and 90 cases in 2011. The most frequent localization of infection was the urethra with 312 cases, followed by uterine cervix in 51 women and rectus in 30 men, with only 2 infections in the oropharynge. Co-infection was found with

GEIDST

Chlamydia trachomatis in 80 cases and HIV in 50 patients. **Conclusions:** Gonococcal infections diagnosed in the STD Clinic of Centro de Saúde da Lapa have gradually increased in the last decade, with most cases diagnosed in 2009. *N. gonorrhoeae* infection is a current problem, far from being eradicated and with new challenges regarding treatment.

KEY-WORDS – *Neisseria gonorrhoeae*; Sexually transmitted diseases.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

No conflicts of interest.

Suporte financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

No sponsorship or scholarship granted.

Responsabilidades éticas e protecção de pessoas e animais / Ethical responsibilities and human and animal protections: Os autores declaram que para esta investigação não se realizaram experiências em seres humanos e/ou animais.

The authors declare that no experiences with humans or animals were undertaken for the present investigation.

Confidencialidade dos dados / Confidentiality agreement: Os autores declaram ter seguido os protocolos éticos acerca da publicação dos dados de doentes e que todos os doentes incluídos no estudo receberam informações suficientes e deram o seu consentimento informado por escrito para participar neste estudo.

The authors declare that all ethical procedures related to the publication of patient's data were followed and that all patients included in the study were completely informed and gave a written informed consent to participate in the study.

Direito à privacidade e consentimento escrito / Privacy policy and informed consent: Os autores declaram que não aparecem dados de doentes neste artigo.

The authors declare that no patients' data are shown in this article.

Recebido/Received – Setembro/September 2012; Aceite/Accepted – Novembro/November 2012

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

Correspondência:

Dr. Hugo Barreiros

Serviço de Dermatologia e Venereologia

Hospital Garcia de Orta

Av. Torrado Silva

2805-267 Almada, Portugal

Tel.: +351 212727100

Fax: + 351 212957004

E-mail: hbarreiros@gmail.com

INTRODUÇÃO

A infecção gonocócica é causada pela bactéria *Neisseria gonorrhoeae* (Ng). Este agente foi isolado pela primeira vez em 1879 pelo dermatologista alemão *Albert Ludwig Sigesmund Neisser*¹ que, não tendo conseguido colocação como internista, acabou, por mero acaso, por trabalhar como assistente de *Oskar Simon*, conceituado dermatologista da época². *Albert Neisser* dedica-se de

início e quase exclusivamente às doenças venéreas e à lepra (ainda não conhecida como Doença de Hansen)³ e, aos 24 anos, identifica pela primeira vez o microorganismo responsável pela infecção gonocócica. Causa frequente de uretrites e cervicites, infecções que tiveram ao longo do tempo várias denominações, umas científicas outras mais populares, entre elas: uretrite gonocócica; gonorreia; blenorragia; blenorreia; esquentamento; gota matinal; gota militar; pingadeira; fogagem.

A *Neisseria gonorrhoeae* pertence à família das *Neisseriaceae*, tratando-se de um diplococo gram-negativo não flagelado e de localização intracelular nos polimorfonucleares nas fases iniciais da doença gonocócica. Este patógeno tem uma apetência especial pela mucosa uretral, facto que permite explicar o número elevado de casos referidos nesta localização. Estima-se que a incidência mundial ronde os 88 milhões de casos anuais, atingindo particularmente os países subdesenvolvidos⁴. Nos Estados Unidos são cerca de 800.000 casos/ano com um custo estimado de 1 bilião de dólares⁵.

No final da década de 70 observou-se, na grande maioria dos países da Europa Ocidental, um decréscimo da incidência de gonorreia. Em meados dos anos 90, porém, verificou-se um importante recrudescimento da doença nalguns países e, mais recentemente, um aumento da incidência nalgumas populações específicas, de maior risco para aquisição de infecções sexualmente transmissíveis (IST)⁶. A infecção é muito mais frequente nos homens do que nas mulheres, que são geralmente assintomáticas, nos jovens, ocorrendo 75% dos casos em indivíduos na faixa etária dos 15 aos 29 anos, e nos estratos socioeconómicos mais baixos. Na última década, o aumento da incidência foi mais acentuada nos homens que praticam sexo com homens (HSH)⁷.

A transmissão da infecção ocorre por relação sexual não protegida, com a possibilidade de infecção via genital-genital, genital-ororectal ou oro-genital. Outra possibilidade de transmissão é por via vertical, da mãe para o filho durante o parto⁸. A bactéria coloniza as mucosas (genito-urinárias, recto, faringe, conjuntivas). Após a inoculação pode ocorrer uma disseminação ascendente, responsável por complicações graves como a doença inflamatória pélvica (DIP)⁹ ou a epidídimo-orquite. Raramente ocorre uma disseminação por via hematogénea⁸. Além das complicações já referidas, a infecção gonocócica pode provocar gravidez ectópica e infertilidade (tanto feminina como masculina), e facilita a transmissão do vírus VIH (vírus da imunodeficiência humana)¹⁰.

OBJECTIVOS

Os autores analisam, retrospectivamente, a prevalência da infecção gonocócica na população observada na consulta de DST (Doenças Sexualmente Transmissíveis) do CS Lapa (Centro de Saúde da Lapa), entre Janeiro de 2007 e Dezembro de 2011. Avaliam-se os

factores sociodemográficos associados à infecção gonocócica, assim como a presença de co-infecções na altura do diagnóstico. Por último, comparam-se os resultados com estudo anterior¹¹ efectuado na mesma Consulta.

MATERIAIS E MÉTODOS

A pesquisa de *Neisseria gonorrhoeae* é efectuada sistematicamente nos doentes com sintomas, nos parceiros sexuais dos doentes com gonorreia e nas mulheres que vêm pela primeira vez à consulta. Os testes laboratoriais microbiológicos são realizados no Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge, a partir das amostras de exsudado cervical, uretral, anal e/ou orofaringe para cultura em meio de *Thayer-Martin* enriquecido (conservação com placas mantidas a 37°C em anaerobiose). Nos homens assintomáticos e em algumas mulheres a identificação de *Neisseria gonorrhoeae* é feita em amostras de urina por métodos de PCR (*Polymerase Chain Reaction*). São considerados critérios para definição de caso de infecção gonocócica a presença de diplococos intracelulares (em polimorfonucleares) no exame microscópico a fresco de esfregaço uretral corado pelo azul de metileno e/ou gonocultura positiva, ou PCR-Ng positiva.

Na análise retrospectiva dos processos, foram analisadas as variáveis sociodemográficas incluindo: género; idade; origem; escolaridade; orientação sexual; número de parceiros sexuais nos últimos 6 meses. Avaliou-se ainda a presença de outras IST na altura do diagnóstico e história de IST prévias.

RESULTADOS

Durante o período compreendido entre Janeiro de 2007 e Dezembro de 2011, recorreram à consulta 9068 indivíduos e foram diagnosticados 386 casos de gonorreia (335 homens - 86% - e 51 mulheres - 14%, com uma média de idades de 30 anos). A Fig. 1 ilustra o total de consultas e a sua distribuição por género em cada ano do período de estudo. A Fig. 2 exhibe o número de diagnósticos de gonorreia por ano e por género. De salientar o pico de incidência de infecções gonocócicas que se verificou em 2009. Em 2010 há um decréscimo de diagnósticos para valores semelhantes a 2007 e 2008, seguindo-se de um novo recrudescimento em 2011. A localização mais frequente de gonorreia (Fig. 3) foi a uretra com 312 infecções,

GEIDST

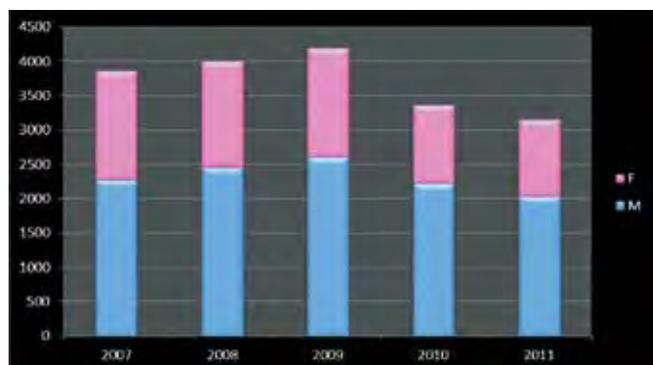


Fig. 1 - Total de consultas de 2007 - 2011 (distribuição por género).

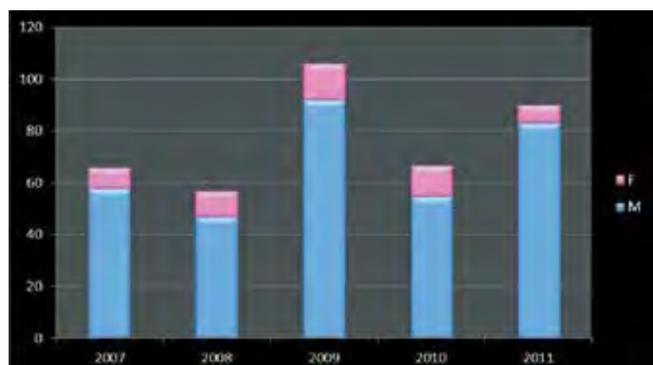


Fig. 2 - Diagnósticos de gonorreia 2007 - 2011 (distribuição por género).

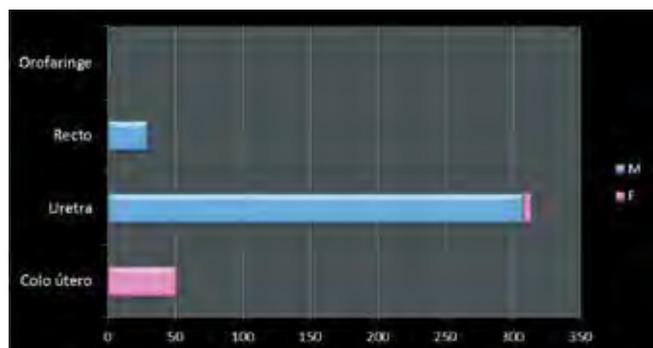


Fig. 3 - Localização das infecções de gonorreia.

seguida do colo do útero em 51 mulheres e recto em 30 homens, com apenas 2 infecções da orofaringe. Os grupos etários de infecção gonocócica são os inicialmente esperados para uma consulta de DST, dirigida a uma população sexualmente activa e as idades variaram entre os 14 e os 69 anos. Verificaram-se 49

casos para o grupo com idade inferior ou igual a 20 anos; 190 casos no grupo entre os 21-30 anos; 102 casos entre os 31-40 anos; 30 casos entre os 41-50; 11 casos entre os 51-60; e 5 casos em indivíduos com mais de 60 anos.

A Tabela I caracteriza os 386 doentes com diagnóstico de gonorreia quanto à origem, escolaridade, orientação sexual e número de parceiros nos últimos 6 meses. Ao analisar a origem dos doentes com infecção gonocócica destaca-se o facto de 158 (41%) não serem naturais de Portugal. A grande percentagem de imigrantes na consulta é não só um reflexo das mudanças verificadas no nosso país nas últimas décadas mas também resultado do facto de se tratar de uma consulta aberta, com acesso fácil aos imigrantes, incluindo os indocumentados. 292 doentes (76%) concluíram o ensino secundário ou superior, uma percentagem importante dos infectados (75%) referia mais do que um parceiro sexual nos últimos 6 meses. 48% (185) das infecções ocorreram em homens que praticam sexo com homens (HSH).

Tabela 1 - Caracterização dos indivíduos com infecção gonocócica

		M	F	TOTAL
País de Origem	Portugal	189	39	228
	Europa	19	1	20
	PALOP	54	8	62
	Brasil	64	3	67
	Outros	9	0	9
Escolaridade	Analfabeto	0	0	0
	Primário	68	24	92
	Secundário	145	18	163
	Superior	120	9	129
	Desconhecido	2	0	2
Orientação Sexual	Homo	127	0	127
	Hetero	150	50	200
	Bissexual	58	1	59
Nº de parceiros (6M)	0	3	0	3
	1	56	36	92
	2-4	195	12	207
	≥ 5	81	3	84

A Tabela 2 ilustra as IST diagnosticadas previamente ou concomitantes com a infecção gonocócica. Registaram-se 142 co-infecções, salientando-se 80 casos de infecção por *Chlamydia trachomatis*, 18 de sífilis recente e 16 de infecção VIH “de novo” (13 dos quais com teste VIH anterior negativo). 35 casos de gonorreia ocorreram em doentes com infecção VIH conhecida.

Tabela 2 - Antecedentes / co-infecção de DST em doentes com infecção gonocócica

		M	F	TOTAL
Antecedentes de DST	CT	34	3	37
	Gonorreia	51	4	55
	Sífilis	31	2	33
	Condilomas	12	1	13
	Herpes	11	0	11
	HIV	34	1	35
Co-infecção (outras DST)	CT	63	17	80
	Sífilis recente	18	0	18
	Sífilis ind.	6	0	6
	Condilomas	8	7	15
	Herpes	5	0	5
	Tricomoníase	0	2	2
	HIV	15	1	16
	Candidíase VV	0	4	4
	Vaginose	0	1	1

Verificou-se um número muito importante de casos em grupos específicos, nomeadamente os homens que praticam sexo com homens, com 48% dos casos e os indivíduos com mais de um parceiro sexual, reunindo 75% dos casos. Muito se tem debatido acerca das razões do recrudescimento da infecção nos últimos anos, sendo o aumento entre grupos populacionais específicos um facto globalmente aceite. Salienta-se o número elevado de co-infecção com *Chlamydia trachomatis* (80 casos - 21%), o que está de acordo com a literatura, pelo que é recomendado, nos doentes com uretrite e/ou cervicite, um regime terapêutico eficaz simultaneamente contra a gonorreia e a infecção por clamídia¹².

A importância das IST como factor de risco para a aquisição e transmissão de infecção pelo VIH tem sido reiterada a nível mundial. No nosso estudo 35 doentes com infecção gonocócica eram seropositivos para o VIH e, em 16 casos foi diagnosticada a infecção VIH (4%). Assim, em 51 doentes (13%) observou-se a associação VIH – gonorreia.

Compararam-se os resultados deste estudo com os de um estudo anterior¹¹ efectuado na mesma Consulta, no período compreendido entre 1998 e 2006. O nosso estudo vem dar sequência aos resultados nos cinco anos seguintes (2007 a 2011). A Fig. 4 junta os resultados de ambos os estudos ilustrando a evolução dos diagnósticos de gonorreia desde 1998 até 2011. De notar que o recurso a técnicas de pesquisa de *Neisseria gonorrhoeae* por métodos moleculares pode ter influenciado o número de diagnósticos nos últimos anos. Efectivamente, a pesquisa por estes métodos iniciou-se na Consulta em Julho de 2005, o que veio aumentar a sensibilidade permitindo também o diagnóstico de doentes assintomáticos.

DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

Os dados deste estudo não são representativos da população portuguesa, nem mesmo da cidade de Lisboa, dadas as características dos utentes da Consulta (população jovem, elevado nível educacional, grande percentagem de HSH).

Os nossos dados indicam uma prevalência elevada de infecção gonocócica (4.3%), particularmente em homens jovens. A média de idades dos doentes com gonorreia foi de 30 anos, 86% eram do sexo masculino, com um ratio homem-mulher 6.6:1. A infecção da uretra foi a mais frequente, correspondendo a 81% dos casos, o que está de acordo com a grande afinidade da bactéria para a mucosa uretral.

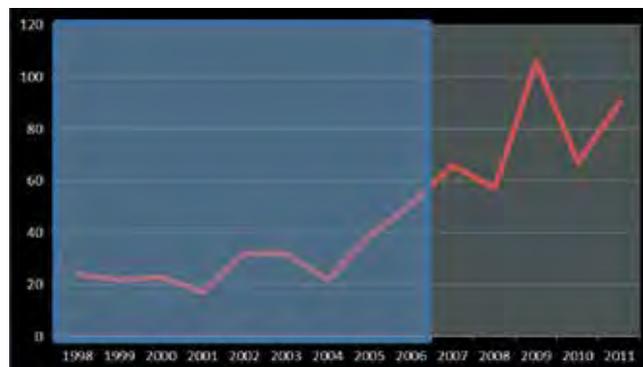


Fig 4 - Número de diagnósticos de gonorreia na Consulta de DST do CS Lapa de 1998 a 2011.

GEIDST

Actualmente não é possível um conhecimento fundamentado da incidência de infecção gonocócica em Portugal. Por um lado, se o recurso limitado a meios laboratoriais diferenciados não permite na maioria dos casos o diagnóstico etiológico, por outro, mesmo quando o diagnóstico é feito, o número de casos que são notificados é muito inferior ao número real.

O número de infecções gonocócicas diagnosticadas na consulta de DST do CS da Lapa tem vindo gradualmente a aumentar ao longo da última década, com pico de incidência em 2009. Importa, por isso, considerar a infecção por *N. gonorrhoeae* como um problema actual, longe da erradicação e que tem colocado novos desafios a nível do tratamento¹³⁻¹⁶.

BIBLIOGRAFIA

1. Neisser A. Ueber cine der Gonorrhoe eigentumliche Micrococcusform. Zentralblati flur die Medizinischen Wissenschaften. 1879; 17:497-500.
2. Oriel JD. Eminent venereologists. 1. Albert Neisser. Genitourin Med. 1989; 65:235-8.
3. Neisser A. Zur Aetiologie der Lepra. Breslauer Artze Zeitschrift. 1879; 1: 200-2, 214-5.
4. World Health Organization. Emergence of multi-drug resistant Neisseria gonorrhoeae – Threat of global rise in untreatable sexually transmitted infections. Disponível em: http://whqlibdoc.who.int/hq/2011/WHO_RHR_11.14_eng.pdf.
5. Institute of Medicine. The Hidden Epidemic: Confronting Sexually Transmitted Diseases. Committee on Prevention and Control of Sexually Transmitted Diseases. Washington: National Academy Press; 1977.
6. Van der Heyden JH, Catchpole MA, Paget WJ, Stroobant A. Trends in gonorrhoea in nine Western European countries, 1991-6. Sex Trans Infect. 2000; 76:110-6.
7. Centers for Disease Control and Prevention. STD Surveillance 2006: Trends in Reportable Sexually Transmitted Diseases in the United States, National Surveillance Data for Chlamydia, Gonorrhoea, and Syphilis. Disponível em: <http://www.cdc.gov>.
8. Swygard H, Sena AC, Leone P, Cohen MS. Gonorrhoea. In: Klausner JD, Hook III EW, editors. Sexually Transmitted Diseases. Blacklick: McGraw-Hill; 2007. p. 99-107.
9. McCormack WM. Pelvic inflammatory disease. N Engl J Med. 1994; 330:115-9.
10. Cohen MS, Hoffman IF, Royce RA, Kazembe P, Dyer JR, Daly CC, et al. Reduction of concentration of HIV-1 in semen after treatment of urethritis: implications for prevention of sexual transmission of HIV-1. Lancet. 1997; 349:1868-73.
11. 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. 2007; 65:365-74.
12. Guidelines for the management of sexually transmitted infections. WHP headquarters. 2003. Disponível em: www.euro.who.int.
13. Cole MJ, Unemo M, Hoffmann S, Chisholm SA, Ison CA, Van de Laar MJ. The European gonococcal antimicrobial surveillance programme, 2009. Euro Surveill. 2011; 16 pii: 19995.
14. Martin I, Sawatzky P, Allen V, Hoang L, Lefebvre B, Mina N, et al. Emergence and Characterization of Neisseria gonorrhoeae Isolates With Decreased Susceptibilities to Ceftriaxone and Cefixime in Canada: 2001-2010. Sex Transm Dis. 2012; 39:316-23.
15. Bolan GA, Sparling PF, Wasserheit JN. The emerging threat of untreatable gonococcal infection. N Engl J Med. 2012; 366:485-7.
16. Deresinski S. Cephalosporin-resistant gonorrhoea: it's just a matter of time. AIDS Alert. 2011; 26:115-6.

DERMATOSE NEUTROFÍLICA DO DORSO DAS MÃOS – A PROPÓSITO DE DOIS CASOS CLÍNICOS

Vasco Coelho Macias^{1*}, José Labareda²⁺, Rui Themido²⁺, Isabel Viana³⁺

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

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

³Chefe de Serviço, Diretora do Serviço de Dermatologia e Venereologia/ Consultant Chief, Head of Department of Dermatology and Venereology

*Serviço de Dermatologia e Venereologia, Hospital de Curry Cabral, Lisboa, Portugal

+Serviço de Dermatologia e Venereologia, Hospital Egas Moniz, Lisboa, Portugal

RESUMO – O conceito de dermatoses neutrofílicas engloba diversas entidades que partilham aspetos clínicos e histológicos. Recentemente descrita, a dermatose neutrofílica do dorso das mãos é uma patologia com etiologia desconhecida que se assemelha, clinicamente, a uma variante localizada da Síndrome de Sweet com lesões predominantemente localizadas no dorso das mãos e com presença variável de sintomas gerais acompanhantes. Do ponto de vista histológico é caracterizada por um denso infiltrado inflamatório neutrofílico, sendo variável a existência de achados de vasculite.

Os autores apresentam dois doentes com dermatose neutrofílica do dorso das mãos e discutem os aspetos clínicos, laboratoriais, histopatológicos e as opções terapêuticas desta entidade.

A dermatose neutrofílica do dorso das mãos é um conceito em evolução, que partilha diversos aspetos comuns com outras dermatoses neutrofílicas, sugerindo um espectro contínuo deste grupo de doenças.

PALAVRAS-CHAVE – Dermatose da mão; Síndrome de Sweet.

NEUTROPHILIC DERMATOSIS OF THE DORSAL HANDS – REPORT OF TWO PATIENTS

ABSTRACT – The concept of neutrophilic dermatoses encompasses several entities that share clinical and histological aspects. Recently described, neutrophilic dermatosis of the dorsal hands is a disease with unknown etiology that clinically resembles a localized variant of Sweet syndrome, with lesions predominantly located in the back of the hands and with variable presence of systemic symptoms accompanying. From the histological point of view, it is characterized by a dense neutrophilic inflammatory infiltrate with vasculitis aspects being inconsistent.

The authors present two patients with neutrophilic dermatosis of the dorsal hands and discuss its clinical, laboratory and histopathological aspects and therapeutic options available.

The neutrophilic dermatosis of the dorsal hands is an evolving concept, which shares many common aspects with other neutrophilic dermatoses, suggesting a continuous spectrum of this group of diseases

KEY-WORDS – Hand dermatoses; Sweet syndrome.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

No conflicts of interest.

Suporte financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

No sponsorship or scholarship granted.

Caso Clínico

Direito à privacidade e consentimento escrito / Privacy policy and informed consent: Os autores declaram que pediram consentimento ao doente para usar as imagens no artigo.

The authors declare that the patient gave written informed consent for the use of its photos in this article.

Recebido/Received – Dezembro/December 2012; Aceite/Accepted – Janeiro/January 2013

Correspondência:

Dr. Vasco Macias

Serviço de Dermatologia e Venereologia

Hospital de Curry Cabral

Rua da Beneficência, n8, 1069-166

Lisboa, Portugal

E-mail: vmcmacias@gmail.com

INTRODUÇÃO

O conceito de dermatoses neutrofílicas engloba um conjunto heterogéneo de entidades que partilham a presença de um infiltrado inflamatório rico em polimorfonucleares (neutrófilos).

A primeira descrição correspondente à Dermatose Neutrofílica do Dorso das Mãos foi elaborada em 1995 quando *Strutton et al*¹ descreveram uma série de 6 doentes com lesões cutâneas semelhantes às da Síndrome de Sweet localizadas apenas no dorso das mãos, predominantemente no bordo radial, com boa resposta à corticoterapia. A dermatose era acompanhada de febre e alterações analíticas, tais como leucocitose e neutrofilia. O exame histopatológico das lesões cutâneas, mostrava aspetos semelhantes aos encontrados na Síndrome de Sweet mas os autores salientavam a presença de vasculite, achado pouco frequente nessa síndrome pelo que propuseram a designação inicial de Vasculite Pustulosa das Mãos. Cinco anos depois, *Galaria et al*², descreveram mais 3 doentes com lesões cutâneas semelhantes mas sem sintomas sistémicos ou alterações analíticas associadas. O exame histopatológico das lesões cutâneas era semelhante ao descrito por *Strutton et al*¹ mas sem aspetos de vasculite. Estes autores salientavam ainda a boa resposta à corticoterapia associada a Dapsona, com rápida regressão e cura, sem cicatriz, das lesões cutâneas. Dada a ausência de vasculite no conjunto de doentes descritos, estes autores propuseram uma designação distinta, hoje utilizada, de Dermatose Neutrofílica do Dorso das Mãos.

Descrevemos os casos clínicos de dois doentes com Dermatose Neutrofílica do Dorso das Mãos.

CASO CLÍNICO 1

Doente do sexo feminino, 68 anos, raça Caucasóide, com história pessoal de valvuloplastia mitral, medicada em ambulatório com Varfarina, referia, desde há quatro semanas, dermatose inicialmente localizada no dorso do 3º dedo da mão esquerda, com posterior extensão com carácter aditivo para o dorso da mesma, constituída por placa eritematoviolácea bem delimitada, com superfície ulcerada e preenchida por tecido necrótico, com nódulo de aspeto esponjoso, vesículas, pústulas e bolhas de conteúdo sero-hemático à periferia (Fig. 1). A doente negava traumatismo, picada de



Fig. 1 - Aspeto clínico das lesões no dorso da mão esquerda (caso clínico 1).

Caso Clínico

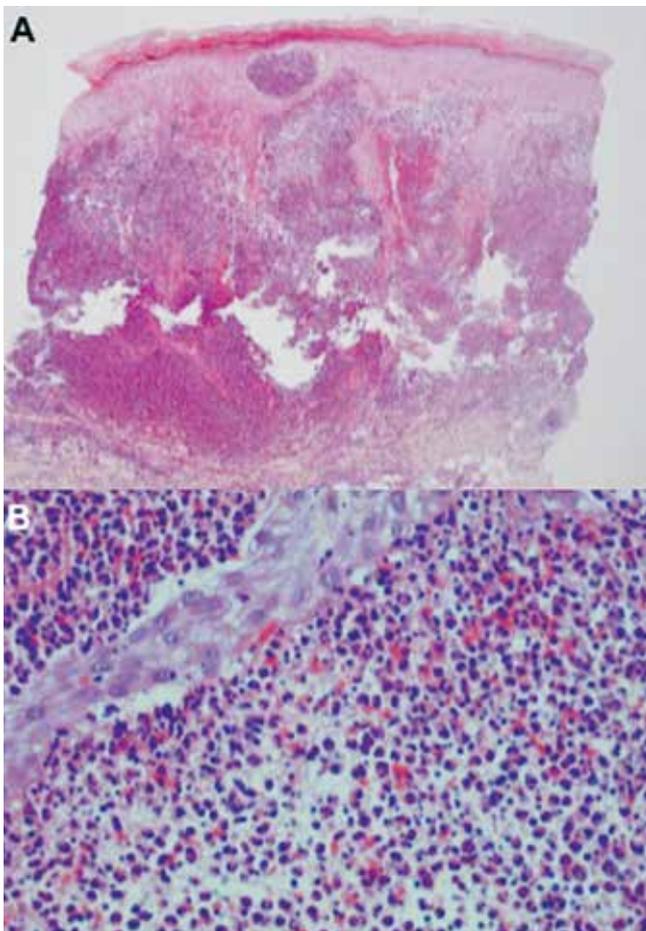


Fig 2 - Exame histopatológico das lesões cutâneas do caso clínico 1. A – presença de infiltrado inflamatório ocupando a derme papilar e reticular com presença de pústula intraepidérmica. B – infiltrado maioritariamente constituído por neutrófilos com abundante leucocitoclasia.



Fig 3 - Aspeto clínico das lesões após um mês de terapêutica com corticoides sistémicos e Dapsona (caso clínico 1).

artropode, introdução recente de fármacos ou aplicação prévia de tópicos. Negava ainda, para além de queixas alérgicas locais, queixas sistémicas, nomeadamente febre. Da avaliação analítica complementar era de destacar presença de leucocitose ($12.7 \times 10^9/L$) com neutrofilia (79%) e PCR 3.5mg/dL. A doente encontrava-se internada na enfermaria de Cirurgia Plástica onde já tinha sido submetida a antibioterapia de largo espetro e desbridamento cirúrgico com posterior enxerto cutâneo das lesões do 3º dedo, com cicatrização das mesmas (ausência de patergia). Dada a ausência de melhoria foi referenciada à consulta de Dermatologia onde foi efetuada uma biopsia cutânea das lesões cujo exame histopatológico revelou presença de infiltrado inflamatório denso, constituído por neutrófilos, ocupando a derme papilar e reticular, com presença de pústula intraepidérmica e leucocitoclasia (Fig. 2). Não se observavam aspetos de vasculite. As colorações especiais para micro-organismos foram negativas. A doente foi medicada com Prednisolona oral (60mg/dia com diminuição progressiva da dose) associado a Dapsona (75mg/dia) com resolução praticamente completa das lesões no espaço de um mês (Fig. 3).

CASO CLÍNICO 2

Doente do sexo masculino, 63 anos, raça Caucásoide, com história pessoal de insuficiência cardíaca a aguardar transplante cardíaco, diabetes *mellitus* e infeção pelo vírus da hepatite B, medicado em ambulatório com Omeprazol, Sinvastatina, Varfarina, Furosemda, Espironolactona e Bisoprolol. Referia dermatose com oito semanas de evolução, localizada no dorso de ambas as mãos, constituída por placas eritemato-violáceas, com ulceração central e bolhas de conteúdo seropurulento à periferia (Fig. 4). O doente estava assintomático e negava fatores precipitantes tais como traumatismo ou outros. Analiticamente não havia alterações a salientar. De forma semelhante ao doente anterior, já havia sido tentado tratamento prévio com antibioterapia mas, dada a ausência de melhoria, o doente foi referenciado à consulta de Dermatologia. O exame histopatológico das lesões cutâneas revelou um infiltrado inflamatório maioritariamente constituído por neutrófilos ocupando a derme papilar e reticular, conjuntamente com permeação da parede vascular por neutrófilos e focos de necrose fibrinoide, aspetos sugestivos de vasculite (Fig. 5). A presença de micro-organismos foi excluída através das colorações especiais.

Caso Clínico



Fig. 4 - Aspecto clínico das lesões do caso clínico 2. A – mão direita. B – mão esquerda.

Observou-se ótima resposta clínica à corticoterapia oral (40mg/dia com esquema de diminuição progressiva da dose) com regressão da dermatose em 2 meses (Fig. 6).

DISCUSSÃO

A Dermatose Neutrofílica do Dorso das Mãos é uma entidade rara, com cerca de 60 casos descritos na literatura. Afeta preferencialmente doentes do sexo feminino (69% dos casos)³ com média de idade de 62 anos⁴ e manifesta-se habitualmente por pápulas, placas, pústulas, bolhas e ulcerações geralmente limitadas ao dorso de uma ou de ambas as mãos, preferencialmente no bordo radial. O atingimento palmar ou de outras áreas do tegumento é pouco frequente³⁻⁶. A etiologia e fisiopatologia são desconhecidas, tendo sido proposta, à semelhança da Síndrome de Sweet, uma origem multifatorial: processo séptico; reação de hipersensibilidade a estímulo desconhecido e mecanismos relacionados com leucotaxia e citocinas⁵.

De forma semelhante a outras dermatoses neutrofílicas, as lesões cutâneas podem ser acompanhadas de manifestações sistémicas, mais frequentemente febre

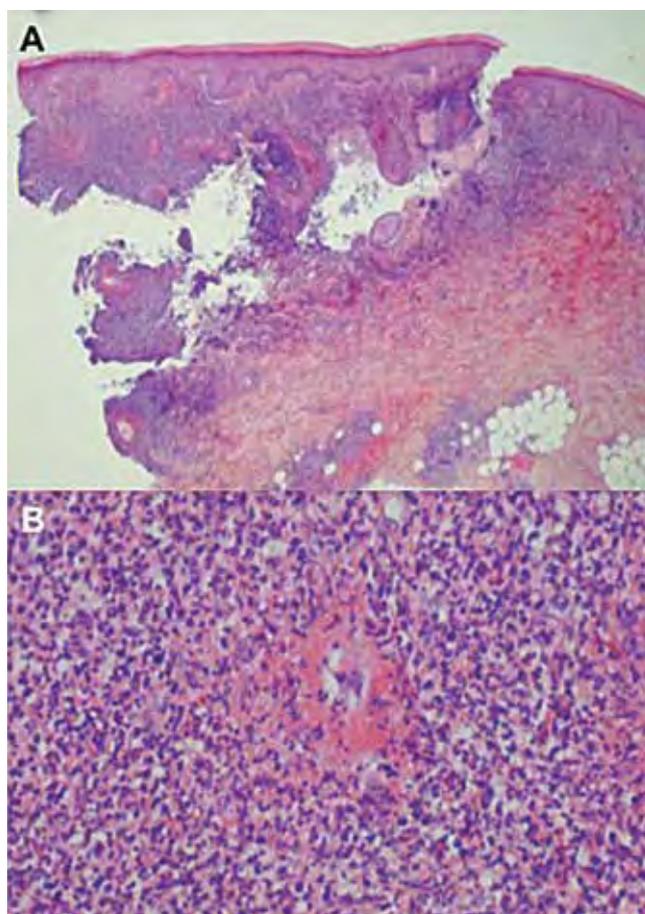


Fig. 5 - Exame histopatológico das lesões cutâneas do caso clínico 2. A – presença de infiltrado inflamatório ocupando a derme papilar e reticular. B – infiltrado maioritariamente constituído por neutrófilos. Notar permeação da parede vascular por neutrófilos e focos de necrose fibrinoide.



Fig. 6 - Aspecto clínico das lesões após dois meses de corticoterapia sistémica (caso clínico 2).

Caso Clínico

(em 33% dos doentes)^{3,5}, mal estar geral, artralguas ou adenopatias periféricas. A ocorrência de patergia é inconstante^{3,7} e, contrariamente ao pioderma gangrenoso, com o qual pode ser confundida, as lesões regredem sem cicatriz¹. Apesar de a maioria dos casos não cursar com alterações analíticas, um terço dos doentes pode ter leucocitose com neutrofilia, elevação da velocidade de sedimentação e elevação da proteína C reativa^{3,5}.

No exame histopatológico das lesões cutâneas, a presença de um infiltrado inflamatório constituído por neutrófilos ocupando a derme papilar e reticular, juntamente com espongiose, são achados constantes. Podem ainda ser observadas pústulas intraepidérmicas. As alterações de vasculite são encontradas em apenas 22%³ a 28%^{7,8} dos doentes e correspondem a vasculite sem substrato imunológico, resultante da libertação de produtos tóxicos pelos neutrófilos^{4,9}. Este facto explica, de acordo com o enunciado por Cohen¹⁰ e Malone¹¹, a maior prevalência de achados de vasculite no exame histopatológico de lesões mais antigas.

Desde os primeiros relatos, múltiplas associações foram descritas, sobretudo com neoplasias hematológicas (21% dos casos) e doenças inflamatórias intestinais (15% dos casos)³. Mais raramente foram descritas associações a neoplasias^{1,12}, infeções respiratórias¹³, vacinação⁶ e artrite seropositiva¹⁴. Estão ainda descritos casos associados à exposição a fármacos e outros químicos, nomeadamente lenalidomida¹⁵ e fertilizantes¹⁶.

No diagnóstico diferencial desta entidade devem ser consideradas, entre outras, infeções e outras dermatoses neutrofílicas; a localização pode também evocar o diagnóstico de Eritema *Elevatum Diutinum*, no entanto, nesta afeção, predominam os aspetos de vasculite leucocitoclásica e fibrose, com menor densidade de infiltrado inflamatório. Isto explica que, antes do diagnóstico, tal como aconteceu nos casos clínicos descritos, muitos destes doentes sejam submetidos a tentativas de tratamento com antibióticos e procedimentos cirúrgicos. O tratamento é baseado na administração de corticoides sistémicos, no entanto, a frequência das recidivas, torna útil a associação de Dapsona e Colchicina, também úteis como agentes poupadores de corticoides. A Ciclosporina, Azatioprina, Metotrexato, Indometacina e Minociclina são utilizados com menor frequência. Nos casos de envolvimento menos extenso, os corticoides tópicos e Tacrólimus tópico podem ser utilizados com bons resultados^{8,17}. Estão descritos casos raros de remissão espontânea¹⁶⁻¹⁸.

As semelhanças clínicas, laboratoriais e histológicas, as comorbilidades descritas e a boa resposta à corticoterapia, justificam a classificação nosológica da Dermatose

Neutrofílica do Dorso das Mãos como uma variante localizada da forma vesicobolhosa da Síndrome de Sweet, a qual, por sua vez, é dificilmente distinguível do Pioderma Gangrenoso atípico. Pelo exposto, diversos autores consideram estas várias entidades como diferentes manifestações de um espectro contínuo de doença. O conhecimento desta afeção é importante não só para evitar terapêuticas desnecessárias e eventuais manobras cirúrgicas mais ou menos agressivas – há um caso descrito de amputação¹⁹, como também para despoletar a investigação de eventuais doenças sistémicas associadas.

BIBLIOGRAFIA

1. Strutton G, Weedon D, Robertson I. Pustular vasculitis of the hands. *J Am Acad Dermatol.* 1995; 32:192-8.
2. Galaria NA, Junkins-Hopkins JM, Kligman D, James WD. Neutrophilic dermatosis of the dorsal hands: Pustular vasculitis revisited. *J Am Acad Dermatol.* 2000; 43:870-4.
3. Walling HW, Snipes CJ, Gerami P, Piette W. The relationship between neutrophilic dermatosis of the dorsal hands and sweet syndrome. *Arch Dermatol.* 2006; 142:57-63.
4. Brajor D, Cuny JF, Barbaud A, Schmutz JL. Dermatose neutrophilique des mains. *Ann Dermatol Venerol.* 2011; 138:673-6.
5. Byun JW, Hong WK, Song HJ, Han SH, Lee HS, Choi GS, et al. A case of neutrophilic dermatosis of the dorsal hands with concomitant involvement of the Lips. *Ann Dermatol.* 2010; 22:106-9.
6. Wolf R, Barzilai A, Davidovici B. Neutrophilic dermatosis of the hands after influenza vaccination. *Int J Dermatol.* 2009; 48:66-8.
7. DiCaudo DJ, Connolly SM. Neutrophilic Dermatoses (Pustular Vasculitis) of the Dorsal Hands. A Report of 7 Cases and Review of the Literature. *Arch Dermatol.* 2002; 138:361-5.
8. Weenig RH, Bruce AJ, McEvoy MT, Gibson LE, Davis MD. Neutrophilic dermatosis of the hands: four new cases and review of the literature. *Int J Dermatol.* 2004; 43:95-102.
9. Gilaberte Y, Coscojuela C, Garcia-Prats MD. Neutrophilic dermatosis of the dorsal hands versus pustular vasculitis. *J Am Acad Dermatol.* 2002; 46:962-3.
10. Cohen PR. Skin lesions of Sweet syndrome and its dorsal variant contain vasculitis. *Arch Dermatol.* 2002; 138:400-2.

Caso Clínico

11. Malone JC, Stone SP, Wills-Frank LA, Fearneyhough PK, Lear SC, Goldsmith LJ, et al. Vascular inflammation (vasculitis) in sweet syndrome: a clinicopathologic study of 28 biopsy specimens from 21 patients. *Arch Dermatol.* 2002; 138:345-9.
12. Cravo M, Cardoso JC, Tellechea O, Cordeiro MR, Reis JP, Figueiredo A. Neutrophilic dermatosis of the dorsal hands associated with hypopharyngeal carcinoma. *Dermatol Online J.* 2008; 14:14-5.
13. Curcó N, Pagerols X, Tarroch X, Vives P. Pustular vasculitis of the hands. Report of two men. *Dermatology.* 1998; 196:346-7.
14. Cook E, Epstein R, Miller R. A rare case of idiopathic neutrophilic dermatosis of the hands. *Dermatol Online J.* 2011; 17:11.
15. Hoverson AR, Davis MD, Weenig RH, Wolanskyj AP. Neutrophilic dermatosis (Sweet syndrome) of the hands associated with lenalidomide. *Arch Dermatol.* 2006; 142:1070-1.
16. Aydin F, Senturk N, Yildiz L, Canturk M, Turanli A. Neutrophilic dermatosis of the dorsal hands in a farmer. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2004; 18:716-7.
17. Kaur MR, Bazza MA, Ryatt KS. Neutrophilic dermatosis of the hands treated with indomethacin. *Br J Dermatol.* 2006; 155:1089-90.
18. Duquia RP, Almeida HL Jr, Vettorato G, Souza PR, Schwartz J. Neutrophilic dermatosis of the dorsal hands: acral sweet syndrome? *Int J Dermatol.* 2006; 45:51-2.
19. Cook-Norris RH, Youse JS, Gibson LE. Neutrophilic dermatosis of the hands: an underrecognized hematological condition that may result in unnecessary surgery. *Am J Hematol.* 2009; 84:60-1.

Tratamento Antiqueda

CYSTINE B6

A experiência dos Laboratórios Balleul
com cistina desde 1949.

O reconhecimento nos tratamentos e cuidados do cabelo.
Cistina, um elemento fundamental para o crescimento do cabelo e unhas.



* Estudo clínico sob controlo dermatológico realizado em 43 pacientes do Hospital de Saint Louis (Paris) ** Apreciação dos pacientes constatada às 12 semanas

CYSTINE B6 Bailleul Zinc

Suplemento alimentar

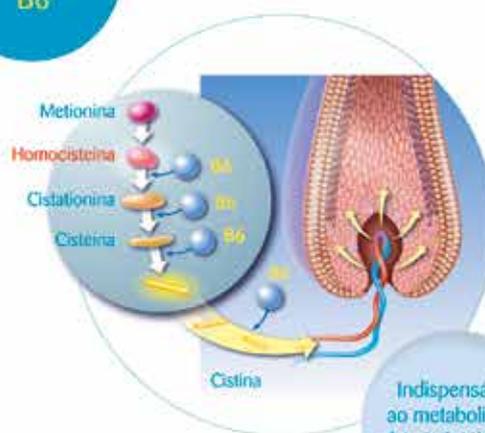
Crescimento do cabelo e unhas

CISTINA



Constituinte essencial da queratina do cabelo

VITAMINA B6



Indispensável ao metabolismo dos aminoácidos sulfurados

POSOLOGIA

4 comprimidos/dia

2000 mg
de Cistina

+

1,4 mg
de Vitamina B6

1 embalagem
(120 comprimidos) =
1 mês de tratamento



SÍNDROME DE SWEET - RELATO DE CASO E REVISÃO DE COMO INVESTIGAR E TRATAR

Renata Pinto Fernandes Timbó¹, Aline Sarkis dos Santos², Carolina Degen Meotti³, Fernanda da Fonseca Oliveira⁴, Karen Elfrith Benicio Lira⁵, Nathalia Freire da Silva⁶, Nathalie Marques Silva⁷, Paulo Henrique Cordeiro de Oliveira⁸, Tábata de Fátima Carneiro Monteiro⁹

¹Médica estagiária / Resident, Policlínica Geral do Rio de Janeiro; Graduada pela Faculdade de Medicina de Juazeiro do Norte, CE, Brasil

²Médica estagiária / Resident, Policlínica Geral do Rio de Janeiro; Graduada pela Universidade Severino Sombra, Vassouras, RJ, Brasil

³Médica especialista em Dermatologia / Specialist of Dermatology pela Sociedade Brasileira de Dermatologia, formada pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul; Residência na Instituição de ensino Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Brasil

⁴Acadêmica de Medicina / Medical Academic, Universidade do Grande Rio, RJ, Brasil

⁵Médica estagiária / Resident, Policlínica Geral do Rio de Janeiro / Resident of General Medicine; Graduada pela Universidade Gama Filho, RJ, Brasil

⁶Médica graduada / Medical Doctor, Fundação Osvaldo Aranha, Volta Redonda, RJ, Brasil

⁷Médica estagiária / Resident, Santa Casa de Misericórdia do Rio de Janeiro; Graduada pela Faculdade de Saúde e Ecologia Humana, Vespasiano, MG, Brasil

⁸Acadêmico de Medicina / Medical Academic, Universidade do Grande Rio, RJ, Brasil

⁹Médica graduada / Medical Doctor, Universidade Federal do Ceará, Brasil

Local onde o trabalho foi realizado / Study performed at Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Brasil

RESUMO – Introdução: A síndrome de Sweet é uma dermatose neutrofílica que apresenta lesões cutâneas agudas na forma de placas e nódulos eritemato edematosos. Outras alterações como febre, leucocitose periférica, artralgia, mialgia, cefaléia, acometimento ocular, oral e de órgãos internos podem ocorrer. O objetivo deste trabalho é discutir o quadro clínico, critérios diagnósticos, abordagem investigativa e possíveis tratamentos para esta enfermidade. **Caso Clínico:** Paciente, sexo feminino, 45 anos, branca, com síndrome de Sweet idiopática tratada com glicocorticóides. Ao exame, apresentava placas eritematosas, edematosas com pseudovesiculação na face, tronco, membros superiores e inferiores. O exame histopatológico mostrou intenso edema, infiltrado de neutrófilos, leucocitoclasia e extravasamento de hemácias na derme superior. **Discussão:** A síndrome de Sweet pode estar relacionada ao uso de medicamentos, gestação, inflamações, infecções e malignidades. As neoplasias mais frequentemente associadas são as hematológicas, em especial a leucemia mielóide aguda. Apesar de os glicocorticóides serem tratamentos de eleição na síndrome de Sweet, existem outras alternativas terapêuticas.

PALAVRAS-CHAVE – Síndrome de Sweet; Síndrome paraneoplásica; Dermatose neutrofílica.

SWEET'S SYNDROME - CASE REPORT AND REVIEW OF HOW TO INVESTIGATE AND TREAT

ABSTRACT – Introduction: Sweet's syndrome is a neutrophilic dermatosis with acute cutaneous lesions as erythematous edematous plaques and nodules. Other alterations include fever, peripheral leukocytosis, arthralgia, myalgia, cephalic and ophthalmic, oral cavity and internal organs involvement. The purpose of this article is to discuss the clinical condition of the patient, as well as the diagnostic criteria, the approach used to investigate possible associated conditions and the different forms of treatment. **Case Report:** It is about a 45-year old white woman with idiopathic Sweet's

Caso Clínico

syndrome treated with glucocorticoids. Physical examination revealed erythematous and edematous plaques with pseudovesicular appearance on the face, trunk, upper and lower limbs. Histopathology revealed edema, dense neutrophilic infiltrate, leukocytoclasia and extravasation of erythrocytes in the upper dermis. Discussion: Sweet's syndrome it might be related to the use of medication, pregnancy, inflammation, infection or malignancy. The most commonly associated neoplasias consist of hematological malignancies, particularly acute myeloid leukemia. Although glucocorticoids constitute the treatment of choice for Sweet's syndrome, other therapeutic options exist.

KEY-WORDS – Sweet syndrome; Paraneoplastic syndromes; Skin diseases.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

No conflicts of interest.

Suporte financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

No sponsorship or scholarship granted.

Direito à privacidade e consentimento escrito / Privacy policy and informed consent: Os autores declaram que pediram consentimento ao doente para usar as imagens no artigo.

The authors declare that the patient gave written informed consent for the use of its photos in this article.

Recebido/Received – Novembro/November 2012; Aceite/Accepted – Dezembro/December 2012

Correspondência:

Dra. Renata Pinto Fernandes Timbó

Rua da Passagem 90/410 – Botafogo

CEP: 22290-030 Rio de Janeiro, RJ.

Tel.: (21) 8178-5570

E-mail: renatynhafernandes@hotmail.com

INTRODUÇÃO

A síndrome de Sweet (SS), também conhecida como dermatose neutrofílica febril aguda, foi primeiramente descrita por *Robert Douglas Sweet*, em 1964¹. Rara e de etiologia desconhecida, caracteriza-se pelo aparecimento súbito de pápulas e placas elevadas e dolorosas que acometem principalmente extremidades, face, tórax e dorso^{1,2}. Pode estar associada a doenças inflamatórias, infecciosas e neoplásicas³. As manifestações extracutâneas podem acometer mucosas ocular e oral, ossos, sistema nervoso central, rins, intestinos, fígado, coração, pulmões, músculos e baço⁴. É uma doença com distribuição mundial que acomete 7 a 8 mulheres para 1 homem. As mulheres parecem ser mais acometidas pelas formas idiopática ou induzida por fármacos⁵. Nos casos com neoplasia associada ocorre distribuição igual entre os sexos. Não há predileção racial e seu pico de incidência ocorre entre a quarta a sétima década de vida^{5,6}. Atualmente esta

afecção tem despertado grande atenção, devido a sua crescente associação com doenças malignas, contribuindo assim para o diagnóstico precoce destas.

CASO CLÍNICO

Paciente do sexo feminino, 45 anos, branca, procurou atendimento por lesões de pele dolorosas com 4 dias de evolução. Negava uso de medicamentos, febre ou outros sintomas. Os exames apresentados mostraram leucocitose com neutrofilia e velocidade de hemossedimentação (VHS) aumentada. Ao exame, apresentava placas eritematosas, edematosas com pseudovesiculação na face, tronco, membros superiores e inferiores (Figs. 1, 2 e 3). Devido à hipótese de SS, foi solicitada biópsia de pele e exames laboratoriais. O exame histopatológico mostrou intenso edema, infiltrado de neutrófilos, leucocitoclasia e extravasamento de hemácias na derme superior (Fig. 4).

Caso Clínico



Fig 1 - Placa eritematosa na face.



Fig 3 - Pseudovesiculações no membro superior.



Fig 2 - Placas eritematoedematosas no dorso.

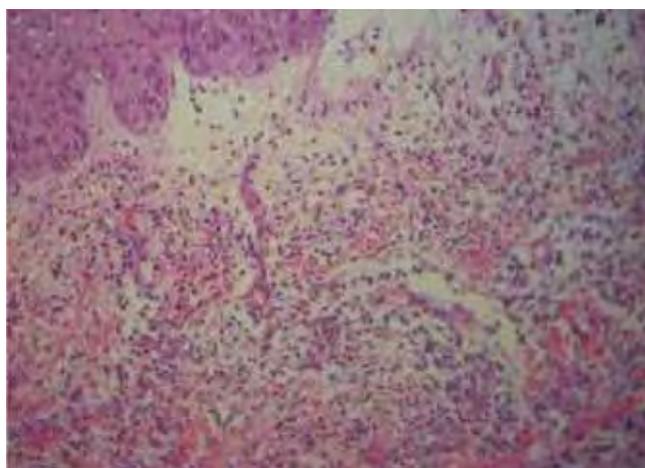


Fig 4 - Infiltrado de neutrófilos extravasamento de hemácias na derme superior.

Não foram observadas alterações na epiderme ou vasculite. Estes achados de dermatite neutrofilica são compatíveis com SS. Foi iniciado prednisona 60mg/dia durante 3 dias e após reduzida a dose para 40mg/dia. Na revisão após 5 dias observou-se melhora muito importante. Foi mantida a medicação por mais 9 dias. Após alguns dias sem usar a prednisona houve recidiva de algumas lesões. A prednisona foi reiniciada (40mg dia com redução gradual da dose para completar mais 20 dias de uso) juntamente com colchicina (0,5mg de 8 em 8 horas). Apresentou melhora importante, sendo a dose da colchicina reduzida e após 30 dias suspensa. No seguimento a paciente permaneceu assintomática, sem apresentar novas lesões. Os exames complementares foram normais (exame qualitativo de urina, transaminases, teste de

gravidez, sorologias para hepatites e HIV, radiografia de tórax, ecografia mamária e transvaginal, endoscopia digestiva alta e colonoscopia). O hemograma e VHS foram repetidos, mostrando valores dentro da normalidade.

DISCUSSÃO

Apesar da descrição original ser atribuída ao Dr. Robert Douglas Sweet, os seus critérios diagnósticos foram propostos por Su e Liu em 1986 e posteriormente revisados e modificados por Von den Driesch em 1994. Foram baseados nos achados clínicos, na histologia e nos exames laboratoriais. A doença é definida pela

Caso Clínico

presença de dois critérios maiores - aparecimento abrupto de placas ou nódulos eritematosos e dolorosos e infiltração dérmica neutrofilica sem sinal de vasculite - e de pelos menos dois critérios menores dentre os seguintes: febre acima de 38°C; infecção do trato respiratório ou do trato gastrointestinal anterior ao quadro ou associação com vacinação, doença inflamatória, neoplasias ou gestação; presença dos seguintes achados laboratoriais (três dos quatro): VHS acima de 20mm; proteína C reativa positiva; contagem de leucócitos acima de 8.000; mais de 70% de neutrófilos no hemograma e excelente resposta ao tratamento com corticoides ou iodeto de potássio⁷⁻⁹.

Alguns autores distinguem cinco formas de SS: idiopática ou clássica que contempla dois terços dos casos, parainflamatória, paraneoplásica, medicamentosa e (2%), enquanto outros (a maioria) englobam as formas parainflamatória e gravídica na idiopática^{9,10}.

A variante clássica ou idiopática afeta mais mulheres, sendo que o episódio inicial ocorre entre os 30 a 50 anos de idade. Quando associada à malignidade, afeta igualmente homens e mulheres. Os casos pediátricos representam apenas 8% do total, afetando igualmente ambos os sexos¹¹.

As lesões cutâneas típicas são pápulas ou nódulos eritematosos, edematosos, amolecidos, dolorosos e agudos, com tendência ao coalescimento, adquirindo uma forma de placas irregulares, bem delimitadas, que medem de 5mm a 12cm. A superfície das lesões é irregular, tendo sido comparada a um "relevô de montanhas". Podem ter aparência pseudovesiculosa (secundária ao edema pronunciado na derme superior) e localizam-se principalmente nas extremidades superiores, face e pescoço de maneira assimétrica^{4,12}. As lesões da paciente foram características da SS pela localização, aspecto, sintomatologia e achados histopatológicos.

A doença tem caráter agudo com pródromos (estado gripal) e um leque de manifestações extracutâneas que incluem cefaléia, artralgia, artrite, mialgia, conjuntivite, episclerite, úlceras orais e genitais, bem como pode atingir qualquer órgão, havendo casos descritos de envolvimento intestinal, pulmonar, renal, cardíaco, vascular, hepático, esplênico, pancreático, ósseo, muscular, articular, linfonodal, ocular e até mesmo do sistema nervo central (SNC). Geralmente febre e leucocitose acompanham as lesões cutâneas sugerindo inicialmente um processo séptico, mas os antibióticos pouco influenciam o curso da doença. A pronta resolução frente aos glicocorticóides sistêmicos constitui dado característico^{4,5,13}.

A histopatologia é caracterizada por infiltrado neutrofilico dérmico denso e difuso na derme. O infiltrado pode ser perivascular com leucocitoclasia e fragmentação dos núcleos dos neutrófilos, mas não há vasculite verdadeira. Ocasionalmente a epiderme apresenta espongiose. O edema na derme pode ser intenso^{6,11}.

Achados laboratoriais sugestivos incluem leucocitose periférica com neutrofilia e elevação do VHS ou da proteína C-reativa. Particularmente, nos casos em que a SS está associada à malignidade, leucopenia, anemia e trombocitopenia têm sido relatadas^{4,11}.

O diagnóstico diferencial é feito principalmente com eritema nodoso, eritema multiforme, eritema *elevatum diutinum*, farmacodermia, vasculite leucocitoclástica e granuloma eosinofílico facial^{4,14}.

A SS está relacionada a neoplasias em 20% dos casos, sendo que 85% destes estão associados a transtornos hematológicos e 15%, a tumores sólidos. Em relação às neoplasias hematológicas, é mais frequentemente observada a leucemia mieloide aguda; quanto aos tumores sólidos, 2/3 correspondem a carcinomas do trato geniturinário, sendo relatados também carcinomas de mama e do trato gastrointestinal^{5,7,11,15}. Certas peculiaridades são atribuídas à forma paraneoplásica. Diferente da idiopática, não tem predileção por sexo e as lesões cutâneas são mais graves, tendem a ser vesiculosas, bolhosas ou mesmo necróticas e ulcerativas. O envolvimento extracutâneo e a ausência de neutrofilia ocorrem em mais da metade dos casos, já as recorrências clínicas são mais frequentes e concomitantes com as recidivas tumorais^{4,8,10}.

Muitas vezes, a síndrome pode ser precedida por uma infecção de vias aéreas superiores (streptocócica), mais comum, ou do trato gastrointestinal (salmonelose e yersiniose). Outros agentes infecciosos menos frequentes, porém já citados, incluem: *Staphylococcus*, micobactérias, citomegalovírus, HIV, vírus da hepatite A, B e C e vacinação. Já foi descrita a associação da SS com doença inflamatória intestinal, doença de Behçet, eritema nodoso, artrite reumatóide, sarcoidose, policondrite recalcitrante, doença de Graves, tireoidite de Hashimoto^{5,11}.

Há relatos de SS como um efeito colateral do uso de drogas, como o ácido retinóico, sulfametoxazol-trimetoprim, radiocontraste, dipirona, hidralazina, furosemida, lítio, minociclina, quinolonas, carbamazepina, anticoncepcionais, diclofenaco, diazepam e fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF), sendo este último o agente mais comumente associado na SS induzida por fármaco. Nesse grupo há uma maior predileção pelo sexo feminino e o acometimento do tronco e dorso é mais frequente^{5,6}.

Caso Clínico

A paciente aqui descrita preenche os critérios diagnósticos. O quadro clínico e histopatológico são compatíveis com os critérios maiores, e os achados laboratoriais (neutrofilia, VHS elevado) e excelente resposta terapêutica ao glicocorticóide, com os menores. A paciente não apresentou febre, lembrando que este achado nem sempre está presente.

Na investigação de possível condição associada, recomenda-se anamnese minuciosa, incluindo questionamento sobre o uso de medicamentos, infecção prévia, sintomas que podem estar associados a neoplasias ou manifestações extracutâneas. O exame físico deve ser completo. Avaliação laboratorial deve ser feita com hemograma completo, VHS, teste de gravidez (para mulheres em idade fértil), exame qualitativo de urina e enzimas hepáticas^{16,17}. Outros exames complementares devem ser solicitados conforme suspeita clínica¹⁶. No caso da paciente optamos por realizar exames de imagem para avaliar possibilidade de neoplasia, além de manter o acompanhamento periódico mesmo após resolução das lesões. O seguimento dos pacientes é recomendado porque a SS pode preceder o diagnóstico de malignidade em meses a anos¹⁸.

A patogênese permanece incompletamente conhecida. A associação com infecções, doenças autoimunes, neoplasias e medicações sugere uma reação de hipersensibilidade. As citoquinas parecem ter um papel etiológico importante no desenvolvimento das lesões e dos sintomas da SS. Fator estimulador da colônia de granulócitos, fator estimulador da colônia de macrófagos, interferon-gama, interleucina-1, interleucina-3, interleucina-6, interleucina-8 são potenciais candidatas. A falta de regulação das citocinas é uma das teorias patogênicas da SS. Um desequilíbrio da secreção de citocinas pelas células T *helper* tem sido implicado, que poderia levar à ativação de neutrófilos e liberação de metabólitos tóxicos^{6,11,15}.

A resolução do SS dependerá do tratamento da patologia subjacente, se identificada, ou da descontinuação do medicamento que o desencadeou. Se idiopático, a remissão das lesões cutâneas poderá ocorrer, sem tratamento, em algumas semanas ou meses, sem cicatriz^{5,11}.

A corticoterapia sistêmica é considerada o tratamento padrão-ouro para a SS: prednisona ou prednisolona na dose inicial de 0,5-1,5mg/kg/dia, com redução gradual em duas a quatro semanas. A resposta é excelente, com rápida remissão tanto dos sintomas cutâneos como dos extracutâneos. Outras opções, consideradas como de primeira linha por alguns autores são o iodeto de potássio em comprimidos (900mg/dia)

e a colchicina (1.5mg/dia). Terapias sistêmicas de segunda linha incluem a indometacina (50-150mg/dia), clofazimina (100-200mg/dia), dapsona (100-200mg/dia) e ciclosporina (2-4mg/Kg dia). As lesões localizadas podem ser manejadas com corticóides tópicos de alta potência ou intralesionais^{5,11-13}. No caso relatado, a suspensão precoce do corticóide sistêmico levou à recidiva das lesões, que posteriormente apresentaram melhora com a reintrodução da medicação e introdução da colchicina.

A doença pode apresentar recorrências tanto nos pacientes tratados como nos que tiveram remissão espontânea. Em pacientes com SS associada a doenças malignas, as recidivas são mais comuns e podem ser um sinal inicial de recorrência da enfermidade de base^{5,9,11}.

É importante que os médicos em geral e os dermatologistas em particular saibam diagnosticar, investigar e tratar os pacientes com SS.

BIBLIOGRAFIA

1. Sweet RD. An acute febrile neutrophilic dermatosis. *Br J Dermatol.* 1964; 76:349-56.
2. Franco M, Giusti C, Malieni D, et al. Síndrome de Sweet associada a neoplasias. *An Bras Dermatol.* 2006; 81(5):473-82.
3. Elsner P, Hartmann AA, Lechner W. Sweet's syndrome associated with yersinia enterocolitica infection. *Dermatologica* 1986; 173(2):85-9.
4. Ribeiro LHS, Sampaio RF. Síndrome de Sweet. *Rev Bras Med.* 2010; 67(7):257-62.
5. Wojcik ASL, Nishimori FS, Santamaría JR. Síndrome de Sweet: estudo de 23 casos. *An Bras Dermatol.* 2011; 86(2):265-71.
6. Azulay RD, Azulay DR, Azulay-Abulafia L. *Dermatologia.* 5ª. Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2011.
7. Ramos IC, Wiering CT, Tebcherani AJ, et al. Síndrome de Sweet em cicatriz cirúrgica. *An Bras Dermatol.* 2006; 81(3):324-6.
8. Diamantino FER, Raimundo PM, Fidalgo AI. Síndrome de Sweet e policondrite recidivante reveladores de síndrome mielodisplásica. *An Bras Dermatol.* 2011; 86(4):173-7.
9. Cohen PR, Kurzrock R. Sweet's syndrome revisited: a review of disease concepts. *Int J Dermatol.* 2003; 42(10):761-78.
10. Coelho S, Gonçalves M, Cortesão E, et al. Síndrome

Caso Clínico

- de Sweet associada a doença mieloproliferativa. *Med Cutan Iber Lat Am.* 2007; 35(4):185-8.
11. Bonamigo RR, Razera F, Olm GS. Dermatoses neutrofílicas - Parte I. *An Bras Dermatol.* 2011; 86(1):11-27.
 12. Buck T, Gonzáles LM, Lambert WC, Schwartz RA. Sweet's syndrome with hematologic disorders: a review and reappraisal. *Int J Dermatol.* 2008; 47(8):775-82.
 13. Vaz JLP, Rosa MM, Lima CR, et al. Síndrome de Sweet – Relato de caso. *Cad Bras Med.* 2007; XX(1,2,3,4):19-22.
 14. Leitão J, Reis C, Malcata A, et al. Síndrome de Sweet – Afecção cutânea benigna ou sistêmica grave? *Med Int.* 1996; 3(1):24-8.
 15. Saavedra AP, Kovacs SC, Moschella SL. Neutrophilic dermatoses. *Clin Dermatol.* 2006; 24(6):470-81.
 16. Lebowitz MG, Heymann WR, Jones JB, et al. Treatment of Skin Disease: Comprehensive Therapeutic Strategies. In: Chachkin SL, Gelfand JM, James WD, editors. Sweet's syndrome. 3rd Ed. Amsterdam: Elsevier; 2010. p. 727-9.
 17. Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, et al. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. In: Cohen PR, Honigsmann H, Kurzrock R, editors. Acute Febrile Neutrophilic Dermatoses. 7th Ed. New York: McGraw-Hill; 2008. p. 289-95.
 18. Burns T, Breathnach S, Cox N. Rook's Textbook of Dermatology. In: Cox N, Jorizzo J, Bourke J, Savage C, editors. Vasculitis, Neutrophilic Dermatoses and Related Disorders. 8th Ed. Oxford: Wiley-Blackwell. 2010. p. 50-74.

DERMATOSE CINZENTA ASSOCIADA COM USO ORAL DE ANTIDEPRESSIVO

Fred Bernardes Filho, MD¹, Maria Victória Pinto Quaresma Santos, MD², Felipe Nazareth de Matos Pinto de Carvalho, MD³, Paulo Henrique Cordeiro de Oliveira⁴, Marco Antônio Bianco de Soto⁴, Fernanda da Fonseca Oliveira⁴, Francieli Silva⁴, Carlos Gustavo Carneiro de Castro, MD⁵

¹Pós Graduando de Dermatologia / Graduated in Dermatology, no Instituto de Dermatologia Professor Rubem David Azuly da Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro (IDPRDA - SCMRJ) - Rio de Janeiro (RJ), Brazil

²Pós Graduanda de Dermatologia / Graduated in Dermatology, no Instituto de Dermatologia Professor Rubem David Azuly da Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro (IDPRDA - SCMRJ) - Rio de Janeiro (RJ), Brazil

³Pós Graduando de Dermatologia / Graduated in Dermatology, na Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) - Rio de Janeiro (RJ), Brazil

⁴Acadêmicos de Medicina / Medical Academic, da Universidade do Grande Rio (UNIGRANRIO), Rio de Janeiro (RJ), Brazil

⁵Dermatologista Especialista / Specialist of Dermatology, pela Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD) e Associação Médica Brasileira (AMB)

Trabalho realizado em clínica particular / Study performed at a private clinic.

RESUMO – Dermatose cinzenta ou eritema discrômico persistente (EDP) é uma síndrome clínica de classificação controversa. A condição é rara no Brasil. Foi descrita inicialmente em El Salvador, mas também tem sido encontrada em vários países da América do Sul e em outras regiões do mundo. Sua etiologia é desconhecida, porém alguns autores acreditam que ela representa uma apresentação difusa de erupção medicamentosa fixa, enquanto outros a consideram como uma variante do líquen plano pigmentoso por apresentar achados histopatológicos semelhantes. Clinicamente apresenta-se com lesões na forma de numerosas máculas cinza de tamanhos variados. Não há tratamento eficaz até o momento, no entanto, os benefícios foram relatados com o uso de clofazimina. Neste relato de caso, os autores descrevem um caso de *ashy dermatosis* associada ao uso de inibidores específicos da recaptção da serotonina.

PALAVRAS-CHAVE – Dermatose cinzenta; Eritema; Hiperpigmentação; Líquen plano.

ASHY DERMATOSIS ASSOCIATED WITH ORAL ANTIDEPRESSANTS

ABSTRACT – Ashy dermatosis or erythema dyschromicum perstans (EDP) is a clinical syndrome with a controversial classification. The condition is rare in Brazil. It was initially reported in El Salvador but has also been found in several South American countries and in other regions of the world. Its etiology is unknown; however, some authors believe that it represents a diffuse presentation of fixed drug eruption, while others consider it to be a variant of lichen planus pigmentosus in view of the similar histopathological findings. Clinically, the condition presents with lesions in the form of numerous gray macules of varying sizes. There is no effective treatment to date; however, benefits have been reported with the use of clofazimine. In this report, the authors describe a case of *ashy dermatosis* associated with the use of serotonin-specific reuptake inhibitors.

KEY-WORDS – Skin diseases; Erythema; Hyperpigmentation; Drug eruptions; Lichen planus.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.
No conflicts of interest.

Caso Clínico

Suporte financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.
No sponsorship or scholarship granted.

Direito à privacidade e consentimento escrito / Privacy policy and informed consent: Os autores declaram que pediram consentimento ao doente para usar as imagens no artigo.

The authors declare that the patient gave written informed consent for the use of its photos in this article.

Recebido/Received – Novembro/November 2012; Aceite/Accepted – Dezembro/December 2012

Correspondência:

Dr. Fred Bernardes Filho

Rua Marquês de Caxias, 9 Centro

24030-050 Niterói, RJ, Brazil

Tel.: +55 21 25426658

Fax: + 55 21 25444459

E-mail: f9filho@gmail.com

INTRODUCTION

Ashy dermatosis or erythema dyschromicum perstans (EDP) is a hypermelanotic disorder first described by Ramirez in 1957. It is characterized by bluish-grey macules that develop on the skin of healthy individuals^{1,2}. It is a controversial entity, with some authors considering EDP to represent a variant of lichen planus pigmentosus in view of the overlapping clinical and histologic features of these two conditions. However, according to the literature, there are significant clinical differences between these two dermatoses, giving strength to the hypothesis that they represent two separate conditions^{3,4}.

Ashy dermatosis occurs predominantly in dark skinned individuals, principally women. It affects individuals of all ages. Most patients present with slowly progressing gray, brownish-gray or bluish-gray macules and patches. The presence of an active red border or a peripheral erythematous margin of 1-2mm in diameter is uncommon. The most commonly affected sites are the neck, face, trunk and proximal arms, with distribution being usually symmetric. No reticular pattern or pruritus is found with ashy dermatosis. Although the condition may clear up spontaneously, particularly in prepubertal children, the lesions usually follow a chronic and insidious course and persist for years in adults. Lichen planus pigmentosus is characterized by papules, a reticular pattern and occasional pruritus, with the lesions affecting sun-exposed and flexural areas. These two dermatoses are histologically similar; however, according to the literature, hyperkeratosis, hypergranulosis and lichenoid infiltrate are absent in ashy dermatosis²⁻⁶.

Fixed drug eruption is an acute drug reaction that improves following withdrawal of the causative drug, leaving a residual hyperpigmentation. Several drugs may induce fixed pigmented erythema, including chlorzoxanone, penicillin, acetylsalicylic acid, diclofenac, indomethacin, mefenamic acid, ibuprofen, nimesulide, clarithromycin, levamisole, phenobarbital and sulfamethoxazole-trimethoprim, among others⁷.

In ashy dermatosis, clinical differential diagnoses include, principally, a fixed drug eruption with multiple lesions and postinflammatory hyperpigmentation secondary to a lichenoid drug eruption, pityriasis rosea, small plaque parapsoriasis, Addison's disease, hemochromatosis, lichen planus and erythema multiforme. Less common conditions that should be included in a differential diagnosis are macular forms of urticaria pigmentosa, pinta and leprosy^{2,7}.

Up to the present date, a rigorous epidemiologic study examining potential triggers has yet to be performed. Furthermore, the possibility has been raised that some patients with multiple fixed drug eruptions may be misdiagnosed as having EDP, emphasizing the need to carefully review all medications, including over-the-counter drugs and herbal remedies.

CASE REPORT

A 60-year-old Latin-American woman presented at an outpatient clinic with dark spots on her abdomen that had been present for the preceding 8 months. The lesions had gradually progressed to her forehead, back,

Caso Clínico

arms and legs. The patient denied itching, numbness or scaling on the lesions. She also reported having been in treatment for hypothyroidism for the past 15 years and for depression for the past year. Depression was initially treated with fluoxetine, this medication being replaced by paroxetine hydrochloride after 6 months. The patient's family history revealed nothing of significance. Dermatological examination showed numerous confluent bluish-gray macules of varying sizes and shapes located on the patient's neck, abdomen, back and right arm (Figs. 1, 2 and 3). No peripheral erythematous ring was present in the lesions. The diagnostic hypotheses taken into consideration were fixed drug eruption, ashy dermatosis and lichen planus. An incisional biopsy was performed on a lesion located on the right arm. Histopathology revealed necrotic keratinocytes, pigmentary incontinence, melanophages and mild perivascular mononuclear infiltrate (Fig. 4). Based on the association of the clinical manifestations and histopathological findings, a diagnosis of *erythema dyschromicum perstans*



Fig 1 - Numerous confluent bluish-gray macules of varying sizes and shapes located on the neck.



Fig 2 - Numerous confluent bluish-gray macules of varying sizes and shapes located on the abdomen.



Fig 3 - Numerous confluent bluish-gray macules of varying sizes and shapes located on the arm.

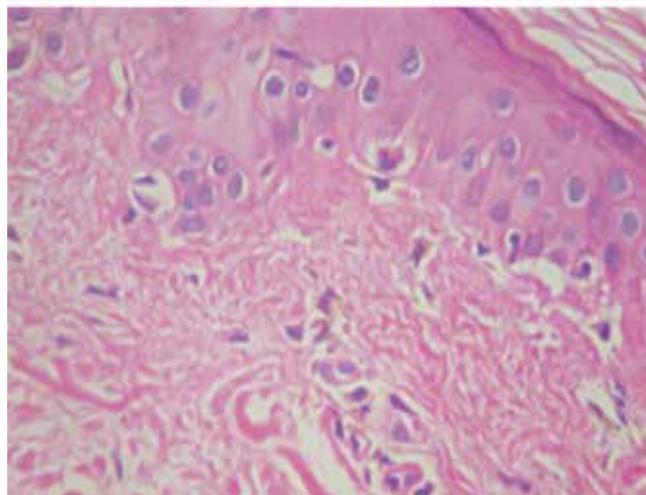
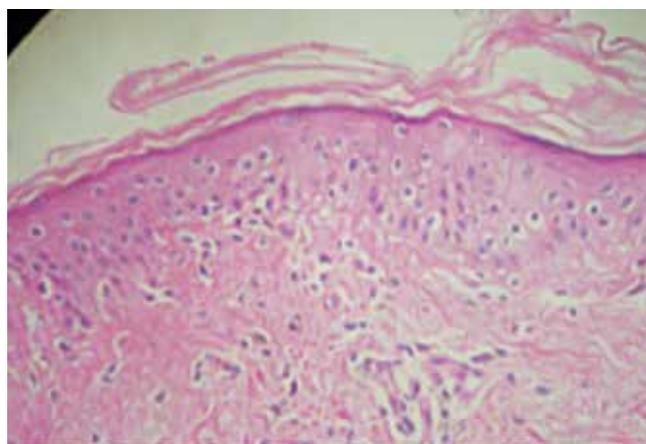


Fig 4 - Necrotic keratinocytes, pigmentary incontinence, melanophages and mild superficial perivascular mononuclear infiltrate.

Caso Clínico

was established. The patient was advised to discontinue the antidepressant, avoid exposure to the sun and use sunscreen regularly.

DISCUSSION

Ashy dermatosis is classified either as a non-infectious inflammatory disease or as acquired hyperpigmentation. Its etiology is unknown; however, associations with endocrinopathies, nematode infestations, exposure to pesticides, HIV infection, vitiligo and chronic hepatitis C, as well as an allergy to cobalt and to contrast agents used in radiology, have been reported. It has been associated with a wide variety of other diseases, and these diagnostic possibilities can be ruled out on clinical and histological grounds. Histological changes are non-specific, and include a thinned epidermis, basal cell vacuolization, colloid bodies, perivascular lymphohistiocytic infiltrate, pigmentary incontinence and melanophages.

In almost all cases, pigmentation is permanent, although a slight attenuation may occur over many months. In general, the treatments proposed in cases of EDP are unsuccessful and results are disappointing. They include protection from the sun, topical corticosteroids, retinoids and vitamin C, chemical peels, oral antibiotics, vitamin A, dapsona, antimalarial drugs, griseofulvin and corticosteroids^{2,5,7}. Based on a case series, clofazimine was reported to be successful for the treatment of EDP at a dose of 100mg three times per week for three to five months^{9,10}.

Considering the clinical history, dermatological examination and histopathology of this patient, the present report adds one more case to the group of fixed drug eruptions.

The low prevalence of this disease in Brazil, together with the use of antidepressive drugs as a possible triggering factor, constitute the two main features that make this case uncommon or unique in the medical literature.

REFERENCES

1. Azulay RD, Azulay DR. Discromias. Hiperdiscromias adquiridas. In: Azulay DR, editor. Dermatologia. 5ª Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2011. p.109-15.
2. Rapela A, Martins S, Bandeira V. Dermatose Cinzenta. *Bras Dermatol.* 1995; 70(5):437-40.
3. Vega ME, Waxtein L, Arenas R, Hojyo T, Dominguez-Soto L. Ashy dermatosis and lichen planus pigmentosus: a clinicopathologic study of 31 cases. *Int J Dermatol.* 1992; 31 (2):90-4.
4. Gaertner E, Elstein W. Lichen planus pigmentosus-inversus: Case report and review of an unusual entity. *Dermatol Online J.* 2012; 18(2):11.
5. Osswald SS, Proffer LH, Sartori CR. Erythema dyschromicum perstans: a case report and review. *Cutis.* 2001; 68:25-8.
6. Torrelo A, Zaballos P, Colmenero I, Mediero IG, Prada I, Zambrano A. Erythema dyschromicum perstans in children: a report of 14 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2005; 19:422-6.
7. Bolognia JL, Jorizzo JL, Rapini RP. Erythema dyschromicum perstans. In: Faltam os editors. *Dermatology.* 2ª Ed. Falta local de edição: editora; 2008. p. 178-9.
8. Tlougan BE, Gonzalez ME, Mandal RV, Kundu RV, Skopicki DL. Erythema dyschromicum perstans. *Dermatol Online J.* 2010; 16(11):17.
9. Piquero-Martíán J, Pérez-Alfonzo R, Abrusci V, Briceño L, Gross A, Mosca W, et al. Clinical Trial with clofazimine for Treating Erythema Dyschromicum Perstans. *Int J Dermatol.* 1989; 28:198.
10. Baranda L, Torres-Alvarez B, Cortes-Franco R, Moncada B, Portales-Perez DP, Gonzalez-Amaro R. Involvement of cell adhesion and activation molecules in the pathogenesis of erythema dyschromicum perstans (ashy dermatitis). The effect of clofazimine therapy. *Arch. Dermatol.* 1997; 133:325.

XEROSE CUTÂNEA SEVERA DE CAUSA ENDOCRINOLÓGICA – CASO CLÍNICO

Guida Santos¹, Lourdes Sousa²

¹Interna do Internato Complementar de Dermatologia e Venereologia/ Resident, Dermatology and Venereology, Serviço de Dermatologia e Venereologia, Hospital Santo António dos Capuchos - Centro Hospitalar de Lisboa Central, Lisboa, Portugal

²Assistente Hospitalar de Dermatologia e Venereologia / Consultant, Dermatology and Venereology, Serviço de Dermatologia e Venereologia do Hospital São Bernardo, Setúbal, Portugal

RESUMO – A xerose cutânea é um motivo frequente de consulta de dermatologia. O seu tratamento passa pela identificação da causa subjacente.

Os autores descrevem o caso clínico de um doente do sexo masculino, 49 anos, que recorre a consulta de dermatologia por xerose cutânea severa com início há cerca de 4 meses. Referia também prurido intenso, xerose bucal e cansaço fácil. Dos antecedentes pessoais destacava-se tireoidectomia total há 8 meses, estando apenas medicado com cálcio, sem hormonas tiroideias. À apresentação, o doente tinha voz grave, edema palpebral, macroglossia, xerose cutânea severa generalizada com áreas de eczema craquelé nos membros, hiperqueratose folicular dorsal, hiperlinearidade das linhas das mãos, tonalidade cutânea palmoplantar amarelada e bradicardia. Analiticamente, registava-se elevação das transaminases, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, elevação da TSH e diminuição da T3 e T4. Salienta-se este caso pela semiologia rica de uma causa endocrinológica iatrogénica de xerose cutânea severa.

PALAVRAS-CHAVE – Xerose cutânea; Hipotireoidismo.

SEVERE CUTANEOUS DRY SKIN OF ENDOCRINE ORIGIN – A CASE REPORT

ABSTRACT – Dry skin is a frequent reason for consultation in dermatology. Its treatment involves the identification of the underlying cause.

The authors describe the case of a 49-year-old male patient, who was referred to a dermatological consultation due to severe dry skin lasting for 4 months. He also reported intense pruritus, oral xerosis and asthenia. Eight months ago, the patient had been submitted to total thyroidectomy, and was taking since then only calcium without thyroid hormones. At presentation, the patient had a deep voice, eyelid edema, macroglossia, severe generalized xerosis with areas of eczema craquelé on the limbs, dorsal follicular hyperkeratosis, hiperlinearity of the hands, yellowish tint palmoplantar skin and bradycardia. Analytically, an elevation of transaminases, hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, high level of TSH and decreased T3 and T4 recorded. This case illustrates the rich semiology of a cause of an iatrogenic endocrinological cause of severe xerosis.

KEY-WORDS – Skin diseases; Thyroid hormones; Hypothyroidism.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

No conflicts of interest.

Suporte financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

No sponsorship or scholarship granted.

Caso Clínico

Direito à privacidade e consentimento escrito / Privacy policy and informed consent: Os autores declaram que pediram consentimento ao doente para usar as imagens no artigo. The authors declare that the patient gave written informed consent for the use of its photos in this article.

Recebido/Received – Novembro/November 2012; Aceite/Accepted – Dezembro/December 2012

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

Correspondência:

Dr.ª Guida Santos

Serviço de Dermatologia
Hospital Santo António dos Capuchos
Centro Hospitalar de Lisboa Central
Alameda Santo António dos Capuchos
1169-050 Lisboa
E-mail: guidadossantos@gmail.com

INTRODUÇÃO

A xerose cutânea é um motivo frequente de consulta de dermatologia e representa um espectro de sinais clínicos que incluem pele áspera, descamativa, fissuras e acentuação folicular¹. O seu tratamento passa pela identificação da causa subjacente sendo por vezes difícil distingui-la de uma forma adquirida de ictiose¹. A causa mais frequente é o envelhecimento, predominantemente a partir da 7ª década. A xerose tem um desenvolvimento insidioso e atinge inicialmente as pernas e é mais marcada nas superfícies extensoras². As endocrinopatias são uma das inúmeras causas de xerose. A etiologia da xerose no hipotiroidismo ainda não está bem esclarecida. Várias teorias têm sido postuladas tais como alterações citológicas das glândulas écrinas, diminuição de produção sebácea e diminuição de biossíntese de esteróis na epiderme¹.

CASO CLÍNICO

Doente do sexo masculino, 49 anos, raça congóide, que recorre a consulta de dermatologia por xerose severa com início inferior a 6 meses. Dos antecedentes pessoais destacava-se tireoidectomia total 8 meses antes. Referia estar medicado apenas com cálcio. Queixava-se de também prurido intenso, xerose bucal e cansaço fácil. À observação, o doente tinha voz grave, bradicardia, edema palpebral (Fig. 1), macroglossia (Fig. 2), xerose cutânea severa generalizada, eczema craquelé nos antebraços e pernas com algumas crostas (Fig. 3).



Fig. 1 - Edema facial incluindo palpebral.

Observava-se igualmente hiperqueratose folicular dorsal (Fig. 4), hiperlinearidade das linhas das mãos (Fig. 5) e tonalidade amarelada da pele (Fig. 6). Analiticamente, registavam-se alterações da função hepática com AST-49U/L, ALT-53 U/L, γ GT-77 U/L, marcada hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia (colesterol total: 511 mg/dL, triglicéridos 291mg/dL, colesterol HDL: 57mg/dL, colesterol LDL: 414mg/dL), hipotiroidismo com elevação da TSH: 57,94 μ U/mL, e diminuição da T3 livre (1,37pg/dL) e T4 livre (0,4ng/dL), normoparatiroidemia (64,9pg/

Caso Clínico

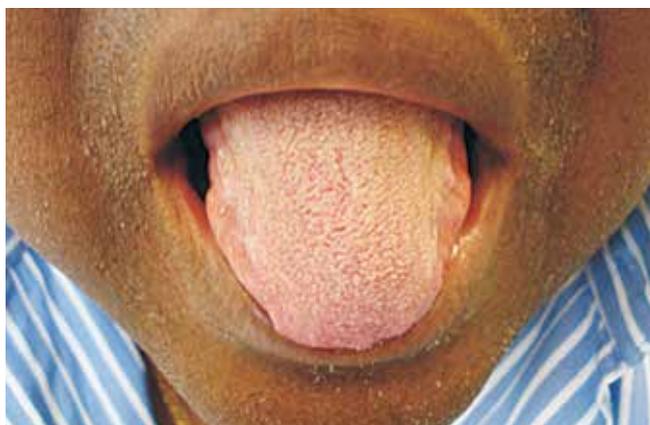


Fig 2 - Macroglossia.

mL), normocalcemia (9,45mg/dL), ligeiras elevações do magnésio (2,67mg/dL) e do fósforo (3,6mg/dL).

O doente efectuou um electrocardiograma que mostrou ritmo sinusal, sem bradicardia.

Perante este quadro cutâneo e analítico confirmou-se o diagnóstico de xerose cutânea secundária a hipotireoidismo. O doente provavelmente não cumpria a totalidade da medicação prescrita após a cirurgia. Foi referenciado a consulta com o seu médico assistente para terapêutica correctiva de hormonas deficitárias, tendo-se perdido o *follow-up* do doente.

DISCUSSÃO

Existem numerosas causas exógenas e endógenas de xerose cutânea: clima seco, inverno, exposição excessiva a água, detergentes, desnutrição, marasmo, insuficiência renal e hemodiálise, atopia entre outras³. A idade



Fig 3 - Xerose cutânea severa dos membros, eczema craquelé e escoriações (do braço à esquerda e da perna à direita).



Fig 4 - Hiperqueratose folicular.



Fig 5 - Hiperlinearidade das mãos.

avançada é a causa mais frequente de xerose cutânea. Com a idade também se regista mais frequentemente hipotireoidismo, principalmente nas mulheres². Por isso, colocar o diagnóstico de hipotireoidismo não é fácil devido aos sintomas serem inespecíficos, insidiosos e frequentemente atribuídos a outras causas ou ao próprio processo de envelhecimento². Rouquidão, voz grave, xerose cutânea, intolerância ao frio, astenia, obstipação, câibras, fraqueza muscular, sonolência, irregularidade menstrual, ganho ponderal, dificuldade de concentração e depressão são sintomas frequentes no hipotireoidismo².

O hipotireoidismo resulta da produção insuficiente ou mesmo nula de hormonas tiroideias pela tiróide. A forma mais frequente é o hipotireoidismo primário em que a disfunção ocorre a nível da glândula tiroideia⁴. No

Caso Clínico



Fig. 6 - Tonalidade amarelada da pele.

hipotiroidismo central (ou secundário ou terciário), a disfunção ocorre na hipófise, no hipotálamo ou na circulação portal. As causas mais frequentes de hipotiroidismo são: a tireoidectomia, doenças autoimunes, tratamento com iodo radioactivo e fármacos (amiodarona, octreotido, bexaroteno, dopamina).

As manifestações cutâneas da disfunção tiroideia dividem-se em 3 categorias: acção directa da hormona tiroideia na pele, manifestações cutâneas através da acção directa da hormona em tecidos extra-cutâneos e por disfunção autoimune. O efeito directo da hormona tiroideia realiza-se através do seu receptor (receptor da hormona tiroideia: TR). A hormona tiroideia exerce acção directa sobre os genes da queratina a nível nuclear⁵. O receptor da hormona tiroideia foi detectado nos queratinócitos, fibroblastos, glândulas sebáceas, endotélio, células de Schwann e em células do folículo piloso⁵.

O sinal mais característico do hipotiroidismo é o mixedema generalizado que resulta do depósito dérmico de mucopolissacáridos, mais especificamente ácido hialurónico e sulfato de condroitina e que ligam água tornando a pele edemaciada^{4,5}.

A pele no hipotiroidismo é áspera e coberta por descamação fina predominantemente nas superfícies extensoras das extremidades, podendo assemelhar-se a ictiose adquirida^{5,6}. Quando severa pode levar a fissuração (eczema "craquelé" ou asteatótico) e causar com frequência prurido. Embora a etiologia da xerose no hipotiroidismo não esteja totalmente esclarecida, pensa-se que decorre da diminuição da secreção das glândulas

écrinas. Outras teorias implicam também a diminuição da secreção da glândula sebácea e a diminuição da biossíntese de esteróis epidérmicos nomeadamente colesterol e esteróis de colesterol. No exame histopatológico observa-se epiderme fina mas não atrófica⁵.

O aumento de caroteno dérmico explica a tonalidade amarela da pele mais marcada nos sulcos nasogénianos, palmas e plantas. A pele fria e pálida resulta da diminuição da perfusão cutânea (por diminuição do metabolismo)⁵. O cabelo é seco, quebradiço, sem brilho e de crescimento lento. O mesmo sucede às unhas. Pode-se observar alopecia difusa ou parcial com perda do terço externo das sobrancelhas (madarose ou sinal de Hertog)⁵.

Outros achados cutâneos podem observar-se como atraso na cicatrização de feridas e púrpura devido à diminuição de factores da coagulação e/ou perda de fornecimento vascular por depósito de mucina. Devido a hiperlipidémia pode existir xantomatose.

Este caso mostra uma causa endocrinológica iatrogénica de xerose cutânea.

Salienta-se este caso pela variedade semiológica. Apesar da tireoidectomia ser um acto cirúrgico relativamente frequente, não se verificam estas repercussões orgânicas quando a terapêutica hormonal de substituição é realizada. A colheita da história clínica orientou-nos para o diagnóstico. Reconhecer precocemente os sinais de hipotiroidismo permite evitar progressão da doença, fracturas, complicações cardiovasculares e casos mais graves como o coma mixedematoso.²

BIBLIOGRAFIA

1. Heymann WR, Gans EH, Manders SM, Green JJ, Haimowitz JE. Xerosis in hypothyroidism: a potential role for the use of topical thyroid hormone in euthyroid patients. *Med Hypotheses*. 2001; 57(6):736-9.
2. Bensenor IM, Olmos RD, Lotufo PA. Hypothyroidism in the elderly: diagnosis and management. *Clin Interv Aging*. 2012; 7:97-111.
3. Norman RA. Xerosis and pruritus in the elderly: recognition and management. *Dermatol Ther*. 2003; 16(3):254-9.
4. Leonhardt JM, Heymann WR. Thyroid disease and the skin. *Dermatol Clin*. 2002; 20(3):473-81.
5. Safer JD. Thyroid hormone action on skin. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2012; 19(5):388-93.
6. Heymann WR. Cutaneous manifestations of thyroid disease. *J Am Acad Dermatol*. 1992; 26: 885-902.

LARVA MIGRANS CUTÂNEA – A PROPÓSITO DE UM CASO CLÍNICO

Vasco Coelho Macias¹, Rodrigo Carvalho², Alexandra Chaveiro², Jorge Cardoso³

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

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

³Chefe de Serviço, Diretor do Serviço de Dermatologia e Venereologia/ Consultant Chief, Head of Department of Dermatology and Venereology

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

RESUMO – A larva *migrans* cutânea representa uma das dermatoses mais frequentes nos turistas que regressam de países tropicais e sub-tropicais. O agente mais frequente é a larva *Ancylostoma braziliense* que habita no intestino de cães e gatos. Os humanos são afetados quando contactam com solo contaminado com os excrementos de animais infetados. Apresentamos o caso de uma professora, 39 anos de idade, natural e residente em Portugal que, após regressar de férias no Nordeste do Brasil, refere dermatose localizada à 4ª prega interdigital e porção adjacente do dorso dos pés, constituída por várias lesões eritematosas, pruriginosas, de trajecto serpiginoso, compatíveis com larva *migrans* cutânea. O quadro regrediu após terapêutica com Albendazol.

Devido à maior frequência de fluxos migratórios na atualidade, as dermatoses tropicais podem tornar-se mais frequentes nos países de clima temperado. Salienta-se a importância do aconselhamento dos turistas para a prevenção desta dermatose, nomeadamente através do uso de calçado protetor.

PALAVRAS-CHAVE – Larva *migrans*; Ancylostoma; Dermatoses tropicais.

CUTANEOUS LARVA MIGRANS – A CASE REPORT

ABSTRACT – Cutaneous larva migrans is one of the most frequent dermatoses among travelers returning from the tropics. *Ancylostoma braziliense*, a larva that resides in the intestines of infected dogs and cats, is the most frequent agent of the disease. Humans are affected when they contact with contaminated soil.

We present the case of a Portuguese 39-year-old teacher that after returning from vacation in northeastern Brazil, developed a skin eruption localized to the 4th interdigital fold and adjacent portion of the dorsum of the feet, consisting of multiple erythematous, pruritic and serpiginous cutaneous trails, suggestive of cutaneous larva migrans. Complete cure was achieved after Albendazole therapy.

Due to the increased frequency of migration flows, tropical dermatoses may become more common in temperate countries. We emphasize the importance of tourists counseling and the use of protective footwear to prevent this disease.

KEY-WORDS – Larva *migrans*; Ancylostoma; Skin.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

No conflicts of interest.

Suporte financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

No sponsorship or scholarship granted.

Direito à privacidade e consentimento escrito / Privacy policy and informed consent: Os autores declaram que pediram consentimento ao doente para usar as imagens no artigo.

The authors declare that the patient gave written informed consent for the use of its photos in this article.

Recebido/Received – Novembro/November 2012; Aceite/Accepted – Dezembro/December 2012

Caso Clínico

Correspondência:

Dr. Vasco Macias

Serviço de Dermatologia e Venereologia

Hospital de Curry Cabral

Rua da Beneficência, n8, 1069-166

Lisboa, Portugal

E-mail: vmcmacias@gmail.com

INTRODUÇÃO

As dermatoses constituem a terceira causa mais comum de morbidade entre os viajantes¹, o que significa que cerca de 8% destes podem ser atingidos^{2,3}. A larva *migrans* cutânea é uma das dermatoses mais frequentes nos turistas que regressam de países tropicais ou subtropicais⁴⁻⁶, nomeadamente países da Ásia, África e América Latina. O agente mais frequente é a larva *Ancylostoma braziliense*. As larvas *Ancylostoma caninum*, *Uncinaria stenocephala* e *Bunostomum phlebotomum* são agentes mais raramente envolvidos. Estes parasitas habitam no intestino de animais vertebrados, sobretudo cães e gatos, sendo os seus ovos eliminados nos excrementos do hospedeiro. Uma vez no solo, os ovos originam larvas que permanecem viáveis durante várias semanas. Ao contactarem com solos ou areias contaminadas com os excrementos de animais infetados, os humanos podem tornar-se hospedeiros acidentais devido à capacidade que as larvas têm de penetrar nas camadas superficiais da pele humana através da produção de hialuronidase⁷ ou através dos folículos pilosos e glândulas sudoríparas⁸. Após penetrarem a camada córnea, a cada dia, as larvas migram vários centímetros na epiderme, induzindo uma resposta inflamatória. Uma vez que não têm capacidade de completar o seu ciclo de vida nos humanos, os parasitas acabam por morrer após um período médio de oito semanas, sendo assim uma doença autolimitada⁹. Apesar de habitualmente a infeção estar limitada à pele, foram descritos casos de Síndrome de Löffler com disseminação hematológica¹⁰.

CASO CLÍNICO

Uma professora de 40 anos de idade, raça Caucasóide, natural e residente em Portugal, aparentemente saudável e sem medicação de ambulatório foi observada em consulta de Dermatologia por dermatose localizada à 4ª prega interdigital e porção adjacente do

dorso de ambos os pés, constituída por várias lesões serpiginosas, eritematosas e pruriginosas com crescimento progressivo ao longo dos dias (Figs. 1 e 2). A dermatose teve início cerca de três semanas após regressar de férias no Nordeste do Brasil. Negava outras queixas associadas e o exame objetivo não revelava outras alterações.



Fig. 1 - Aspeto clínico das lesões no dorso do pé direito.



Fig. 2 - Aspeto clínico das lesões no dorso do pé esquerdo.

Caso Clínico

Tendo em conta o contexto epidemiológico e a apresentação clínica das lesões admitiu-se como diagnóstico provável larva *migrans* cutânea. A doente foi medicada com Albendazol 400mg com resolução completa das queixas.

DISCUSSÃO

Devido à maior frequência de fluxos migratórios na atualidade, as dermatoses tropicais podem tornar-se mais frequentes nos países de clima temperado. A larva *migrans* cutânea exemplifica bem essa tendência, podendo atingir até cerca de 25% dos turistas que regressam de zonas tropicais¹¹. Apesar disso, Heukelbach, et al¹² demonstraram que muitas destas dermatoses continuam a ser ignoradas, uma vez que menos de 14% dos indivíduos que recorreram a uma consulta de viajante receberam informação sobre o risco de contraírem larva *migrans* cutânea.

Habitualmente as manifestações clínicas consistem em lesões lineares ou serpiginosas, eritematosas, com cerca de 3mm de largura, que podem progredir vários centímetros por dia. Estas lesões são tipicamente muito pruriginosas e localizam-se mais frequentemente nos pés, extremidades inferiores e região glútea; as mãos, cotovelos e peito são mais raramente atingidos. A foliculite e reações vesiculares/bolhosas são formas de apresentação mais raramente descritas. Apesar de variável, o período de incubação médio é cerca de 15.5 dias¹¹.

Tendo em conta o contexto epidemiológico e as manifestações clínicas singulares, o diagnóstico clínico da larva *migrans* cutânea torna-se simples. Analiticamente este quadro pode cursar com hipereosinofilia e aumento dos níveis de IgE¹³. Quando realizada, a biópsia cutânea pode mostrar a presença de larvas localizadas no canal folicular, estrato córneo ou na derme acompanhadas de um infiltrado inflamatório eosinofílico. O diagnóstico diferencial deve levar em consideração outras parasitoses como a larva *migrans* visceral, *Strongyloides stercoralis*, escabiose, miíase e outras patologias mais comuns como a dermatite de contato alérgica e urticária^{9,13}.

Apesar de habitualmente ter um curso benigno e ser autolimitada, o tratamento da larva *migrans* cutânea é justificado pelo alívio do prurido, diminuição da duração do quadro e evicção de potenciais complicações tais como impétigo, eczema ou disseminação hematológica^{9,14}.

Múltiplas opções terapêuticas foram descritas para a larva *migrans* cutânea. As modalidades físicas, como

a crioterapia ou excisão cirúrgica, são muitas vezes ineficazes uma vez que a larva habitualmente se situa 1 a 2cm para além das lesões cutâneas visíveis, no entanto mantêm-se como uma alternativa apropriada durante a gravidez⁹. O Tiabendazol tópico 10-15% tem revelado boa tolerabilidade e elevadas taxas de sucesso, no entanto tem o inconveniente de ser uma alternativa morosa (5 a 15 dias de aplicação) e de necessitar de três aplicações diárias, o que o torna menos adequado para doentes com múltiplas lesões^{14,15}. É ineficaz nas formas de foliculite provocada pela larva *migrans*. Diversas terapêuticas sistêmicas foram descritas: o Tiabendazol, na dose de 50mg/kg (máx 3g/dia), é pouco eficaz em toma única, no entanto apresenta taxas de cura superiores a 80% quando administrado em três a quatro dias consecutivos¹⁶. No entanto, os seus efeitos adversos (náuseas, vômitos, cefaleias e vertigens) limitam a sua utilização. O Albendazol é um fármaco bem tolerado, utilizado no tratamento de outras parasitoses intestinais, no entanto, diversos estudos ainda não conseguiram estabelecer a posologia ótima para o tratamento da larva *migrans* cutânea: taxas de cura de 100% foram descritas com a utilização de 400mg em dose única¹⁷, 400mg/dia durante três dias¹⁸ e cinco dias¹⁹ consecutivos. A Ivermectina, para além de ser bem tolerada, tem a vantagem de ser altamente eficaz na dose única de 12mg no adultos e 150g/kg nas crianças²⁰. O tratamento da foliculite pode necessitar de várias tomas únicas semanais¹⁵.

Através do presente caso clínico, os autores pretendem alertar para uma patologia que tenderá a tornar-se mais frequente na prática clínica, salientando a importância do aconselhamento dos turistas para a sua prevenção, nomeadamente através da evicção de praias com cães e gatos e uso de calçado de proteção, toalhas e cadeiras, de forma a evitar o contato direto com a areia ou solos contaminados. Destaca-se ainda a importância de adoção de programas de erradicação da doença nos países endémicos, nomeadamente através da administração de anti-helmínticos aos animais²¹.

BIBLIOGRAFIA

1. Monsel G, Caumes E. Recent developments in dermatological syndromes in returning travelers. *Curr Opin Infect Dis.* 2008; 21:495-9.
2. Freedman DO, Weld LH, Kozarsky PE, Fisk T, Robins R, von Sonnenburg F, et al. Spectrum of disease and relation to place of exposure among ill returned travelers. *N Eng J Med.* 2006; 354:119-30.

Caso Clínico

- O'Brien BM. A practical approach to common skin problems in returning travelers. *Travel Med Infect Dis*, 2009; 7:125-6.
- Caumes E, Carriere J, Guernonprez G, Bricaire F, Danis M, Gentillini M. Dermatitis associated with travel to tropical countries: a prospective study of the diagnosis and management of 269 patients presenting to a tropical disease unit. *Clin Infect Dis*. 1995; 20:542-8.
- Romano C, Albanese G, Gianni C. Emerging imported parasitoses in Italy. *Eur J Dermatol*. 2004; 14:58-60.
- Wilson ME, Chen LH. Dermatologic infectious diseases in international travelers. *Curr Infect Dis Rep*. 2004; 6:54-62.
- Hotez PJ, Narasimhan S, Haggerty J, Milstone L, Bhopale V, Schad GA, et al. Hyaluronidase from infective *Ancylostoma* hookworm larvae and its possible function as a virulence factor in tissue invasion and cutaneous larva migrans. *Infect Immun*. 1992; 60:1018-23.
- Celano G, Ruatti P. Larva migrans cutanea (creeping eruption). Osservazioni su un caso autoctono trattato con albendazolo. *Chron Dermatol*. 1996; 6:517-28.
- Blackwell V, Vega-Lopez F. Cutaneous larva migrans: clinical features and management of 44 cases in the returning traveller. *Br J Dermatol*. 2001; 145:434-7.
- Guill M, Odom R. Larva migrans complicated by Löffler's syndrome. *Arch Dermatol*. 1978; 114:1525-6.
- Tremblay A, MacLean JD, Gyorkos T, MacPherson DW. Outbreak of cutaneous larva migrans in a group of travellers. *Trop Med Int Health*. 2000; 5:330-4.
- Heukelbach J, Gomide M, Araújo F Jr, Pinto NS, Santana RD, Brito JR, et al. Cutaneous Larva Migrans and Tungiasis in International Travelers Exiting Brazil: An Airport Survey. *J Travel Med*. 2007; 14:374-80.
- Albanese G, Venturi C, Galbiati G. Treatment of larva migrans cutanea (creeping eruption): a comparison between albendazole and traditional therapy. *Int J Dermatol*. 2001; 40:67-71.
- Patel S, Sethi A. Imported tropical diseases. *Dermatol Ther*. 2009;22:538-49.
- Caumes E. Treatment of cutaneous larva migrans and *Toxocara* infection. *Fundam Clin Pharmacol*. 2003; 17:213-6.
- Jacksonville Dermatology Society. Creeping eruption treated with tiabendazole. *Arch Dermatol*. 1965; 91:427-9.
- Orihuela AR, Torres JR. Single dose of albendazole in the treatment of cutaneous larva migrans. *Arch Dermatol*. 1990; 126:398-9.
- Jones SK, Reynolds NJ, Oliwiecki S, Harman RR. Oral albendazole for the treatment of cutaneous larva migrans. *Br J Dermatol*. 1990; 122:99-101.
- Coulaud JP, Binet D, Voyer C, Samson C, Moreau G, Rossignol JF. Traitement du syndrome de Larva Migrans cutanée "larbish" par l'albendazole; à propos de 18 observations. *Bull Soc Path Exot*. 1982; 75:534-7.
- Bouchaud O, Houzé S, Schiemann R, Durand R, Ralaimazava P, Ruggeri C, et al. Cutaneous larva migrans in travelers: a prospective study, with assessment of therapy with ivermectin. *Clin Infect Dis*. 2000; 31:493-8.
- Heukelbach J, Mencke N, Feldmeier H. Editorial: Cutaneous larva migrans and tungiasis: the challenge to control zoonotic ectoparasitoses associated with poverty. *Trop Med Int Health*. 2002; 7:907-10.

LARVA MIGRANS CUTÂNEA - A PROPÓSITO DE UM CASO TÍPICO

Guida Santos¹, Alexandre João²

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

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

Serviço de Dermatologia e Venereologia, Hospital Santo António dos Capuchos, Centro Hospitalar de Lisboa Central, Lisboa, Portugal

RESUMO – A larva *migrans* cutânea é frequente em regiões tropicais e sub-tropicais e é causada pela migração de larvas de nemátodos na pele. O diagnóstico é efectuado essencialmente pelas características epidemiológicas da dermatose e pela sua semiologia clínica. Geralmente o tratamento é bem sucedido com albendazol ou ivermectina. Descreve-se o caso clínico de uma mulher de 54 anos que regressou de férias na Jamaica há cerca de 15 dias. A doente iniciou no local, uma pápula eritematosa, bem delimitada, com 2mm de largura no bordo externo do pé esquerdo, progredindo em trajecto serpiginoso pela planta até atingir o bordo interno do pé. Negava febre ou outros sintomas associados. Clinicamente a dermatose era muito sugestiva de larva *migrans* cutânea pelo que se instituiu terapêutica com albendazol.

O presente caso serve para relembrar uma dermatose pouco frequente em Portugal. Pretende-se também alertar para o reconhecimento precoce desta dermatose, que apesar de autolimitada é motivo de grande ansiedade para os doentes.

PALAVRAS-CHAVE – Larva *migrans*; Doenças da pele.

CUTANEOUS LARVA MIGRANS - A TYPICAL CASE REPORT

ABSTRACT – Cutaneous larva *migrans* is common in tropical and sub-tropical countries and is caused by the migration of nematode's larvae in the skin. The diagnosis is made primarily with the epidemiological characteristics of the dermatosis and its clinical semiology. Usually the treatment is successful with albendazole or ivermectin.

We describe the case of a 54-year-old woman returned from holidays in Jamaica 15 days ago. The patient had on site, a well delimited, 2mm wide erythematous papule on the external face of the left foot, progressing along the plant through a serpiginous track until reaching the internal face of the foot. She denied fever or other symptoms. Clinically the dermatosis was very suggestive of cutaneous larva *migrans* and the patient was treated with albendazole.

This case serves to remind an uncommon dermatosis in Portugal. It also intends to alert to the early recognition of this skin infestation. Although self-limiting, this disease is cause of great anxiety for the patients.

KEY-WORDS – Larva *migrans*; Skin diseases.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

No conflicts of interest.

Suporte financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

No sponsorship or scholarship granted.

Direito à privacidade e consentimento escrito / Privacy policy and informed consent: Os autores declaram que pediram consentimento ao doente para usar as imagens no artigo.

The authors declare that the patient gave written informed consent for the use of its photos in this article.

Recebido/Received – Novembro/November 2012; Aceite/Accepted – Dezembro/December 2012

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

Caso Clínico

Correspondência:

Dr.ª Guida Santos

Serviço de Dermatologia
Hospital Santo António dos Capuchos
Centro Hospitalar de Lisboa Central
Alameda Santo António dos Capuchos
1169-050 Lisboa
E-mail: guidadossantos@gmail.com

INTRODUÇÃO

A larva *migrans* cutânea (LMC) é uma infestação cutânea, auto-limitada, habitualmente provocada por parasitas de animais domésticos que infestam o ser humano acidentalmente. A maior parte dos casos diagnosticados em países industrializados refere-se a turistas que regressaram de áreas endémicas tropicais¹⁻⁵. O diagnóstico é clínico e baseado na história (com a referência a uma viagem para países endémicos) e no exame objectivo do doente com lesões cutâneas típicas. Os autores apresentam o caso clínico de uma mulher com essa infestação adquirida numa viagem à Jamaica.

CASO CLÍNICO

Mulher, caucasiana, de 53 anos de idade referenciada a Consulta de Dermatologia por lesão eritematosa muito pruriginosa no pé direito, com 15 dias de evolução que surgiu durante férias na Jamaica. A doente inicialmente notou, uma pápula eritematosa, bem delimitada, com 2mm de largura no bordo externo do pé esquerdo que progrediu em trajecto serpiginoso pela planta até atingir o bordo interno do pé (Fig. 1). Negava febre ou outros sintomas associados. Clinicamente a dermatose era muito sugestiva de LMC pelo que se instituiu terapêutica com albendazol em dose única de 400mg/semana (2 tomas). Registou-se regressão completa das lesões uma semana depois.

DISCUSSÃO

A larva *migrans* cutânea foi descrita pela primeira vez em 1874. É uma dermatose ubiqüitária e auto-limitada originada pela infestação por larvas de nemátodes que penetram e migram através da pele. As espécies mais frequentemente implicadas são o *Ancylostoma braziliense* e o *Ancylostoma caninum*, parasitas de gatos e cães, respectivamente. Existem outros parasitas animais (*Uncinaria stenocephala* e *Bunostomum phlebotomum*)



Fig. 1 - Lesão serpiginosa do bordo interno do pé direito.

e parasitas humanos (*Necator americanus*, *Ancylostoma duodenale* e *Strongyloides stercoralis*) que também podem originar a doença¹⁻⁵.

As regiões com maior prevalência desta dermatose são as Caraíbas seguidas do Sudeste asiático e América Central, sendo a infestação contraída com frequência por turistas que frequentam praias na Jamaica, Barbados, Brasil, Tailândia e México^{1,2}. Os parasitas adultos vivem no aparelho digestivo destes animais domésticos e produzem ovos que são eliminados nas fezes e depositados no solo. Em cerca de 7 dias, os ovos originam larvas em locais com condições de calor e humidade propícias (quentes e húmidos) como praias com vegetação próxima e parques infantis. Esta infestação ocorre quando as larvas penetram a pele através dos folículos pilosos, glândulas sudoríparas, fissuras cutâneas ou pele íntegra^{4,5}. Os pés são mais frequentemente afectados embora outros locais também possam ser atingidos como as coxas, períneo, braços, couro cabeludo e, raramente, mucosas¹⁻⁵. O ser humano é um hospedeiro acidental e de final de vida destes parasitas. As larvas são incapazes de completar o seu ciclo de vida e morrem após semanas ou meses. Por não possuírem colagenases que possibilitem atravessar a membrana

basal, as larvas ficam confinadas à epiderme e migram ao longo da junção dermo-epidérmica a uma velocidade de 1 a 2 centímetros por dia. As secreções das larvas libertam enzimas proteolíticas e desencadeiam a resposta inflamatória local que ocorre ao longo do trajecto de migração destes parasitas. A reacção inflamatória manifesta-se por uma pápula eritematosa inicial que progride para uma lesão linear, serpiginosa causando muito prurido, predominantemente nocturno. Raramente, e em infestações maciças, o *A. caninum* pode atingir a derme e por disseminação hematogénea desencadear, por envolvimento pulmonar, a Síndrome de Loeffler (eosinofilia pulmonar).

O diagnóstico é geralmente fácil e fundamentalmente clínico a partir da observação das lesões cutâneas típicas e de uma história de viagem recente a uma região endémica.

Alguns exames auxiliares de diagnóstico podem ser utilizados nos casos atípicos. A dermatoscopia manual permite, por vezes, a identificação da larva no seu trajecto. A biopsia cutânea raramente é necessária e os achados histopatológicos são inespecíficos mostrando dermatite espongiiforme com vesículas contendo neutrófilos e eosinófilos. Raramente consegue-se visualizar a larva no produto de biopsia devido ao facto da mesma se encontrar a alguns centímetros do trajecto visível^{2,3,6}.

Não obstante a possibilidade de resolução espontânea, o tratamento torna-se necessário de forma a diminuir a duração da doença, evitar prurido e evitar eventuais complicações.

O tratamento consiste na destruição da larva através de meios físicos (azoto líquido), fármacos por via sistémica (tiabendazol, albendazol, ivermectina) ou tópica (tiabendazol).

A crioterapia através do azoto líquido também está descrita mas está associada a taxas de recidiva relativamente altas para além de dolorosa. O tratamento tópico está indicado nas situações autolimitadas, com tiabendazol creme a 15% aplicado 2 vezes por dia durante 3 a 5 dias.

O fármaco de eleição, disponível em Portugal é o albendazol, anti-helmíntico heterocíclico de terceira geração, nas doses de 400mg/dia ou 10 a 15mg/Kg/dia nas crianças em toma única ou durante 3 dias consecutivos^{1,4,5,7}. Alguns autores preconizam tratamentos mais prolongados de 5 a 7 dias para evitar recidivas. Os efeitos laterais são mínimos e autolimitados, habitualmente ocorrem apenas em tratamentos prolongados e consistem em queixas digestivas, febre, elevação transitória das transaminases e alopecia reversível⁷. Não está recomendada em grávidas por risco de teratogenicidade.

A ivermectina (200mg/Kg em toma única) tem raros efeitos laterais⁸. O tiabendazol não está comercializado em Portugal (25 a 50mg/Kg/dia durante 2 a 4 dias). É eficaz mas está associado a muitos efeitos laterais como náuseas, vómitos, dor abdominal, anorexia, cefaleias e vertigens.

O prurido regride em cerca de 48 horas após o início do tratamento anti-helmíntico.

CONCLUSÕES

O presente caso serve para lembrar uma dermatose pouco frequente em Portugal. Pretende-se também alertar para o reconhecimento precoce desta dermatose, que apesar de autolimitada é motivo de grande ansiedade para os doentes. Medidas preventivas devem ser tomadas para destinos turísticos de risco desta infestação como por exemplo o uso de calçado em praias contaminadas e solos com excrementos de animais³⁻⁵.

REFERÊNCIAS

1. Davies HD, Sakuls P, Keystones JS. Creeping eruption. A review of clinical presentation and management of 60 cases presenting to a tropical disease unit. Arch. Dermatol. 1993; 129(5): 588-91.
2. Blackwell V, Vega-Lopez F. Cutaneous larva migrans: clinical features and management of 44 cases presenting in the returning traveler. Br J Dermatol. 2001; 145(3):434-7.
3. Criado PR, Belda W Jr, Vasconcellos C, Silva CS. Cutaneous larva migrans: a bad souvenir from the vacation. Dermatol Online J. 2012; 18(6):11.
4. Alves C, Proença V. Larva migrans cutânea – um caso de apresentação típica no viajante. Rev Port Med Geral Familiar; 2012; 28(2):50-2.
5. Ferreira C, Machado S, Selores M. Cutaneous Larva Migrans in children – case report. Nascer Crescer. 2003; 12(4):261-4.
6. Elsner E, Thewes M, Worret WI. Cutaneous larva migrans detected by epiluminescent microscopy. Acta Derm Venereol. 1997; 77(6):487-8.
7. Veraldi S, Rizzitelli G. Effectiveness of a new therapeutic regimen with Albendazol in cutaneous larva migrans. Eur J Dermatol. 1999; 9(5):352-3.
8. Bouchaud O, Houzé S, Schiemann R, Durand R, Ralaimazava P, Ruggeri C, et al. Cutaneous larva migrans in travelers: a prospective study, with assessment of therapy with ivermectin. Clin Infect Dis. 2000; 31(2):493-8.

INOVAÇÃO

PESQUISA L'ORÉAL

VICHY
LABORATOIRES

DERCOS NEOGENIC

Cuidado de "Renascimento" capilar



UM **NOVO** CONHECIMENTO

Os cientistas da pesquisa L'Oréal descobriram recentemente como despertar os bulbos em fase de inatividade, actuando no ambiente das células estaminais.

[STEMOXYDINE A 5%]

MOLÉCULA PATENTEADA

1ª molécula para favorecer o bom funcionamento das células estaminais, na origem de novos cabelos. Desperta os bulbos em fase de inatividade.

EFICÁCIA

+1700

NOVOS CABELOS EM 90 DIAS*

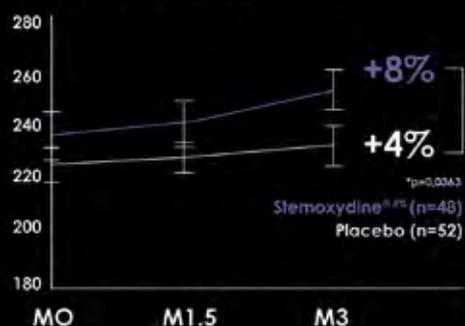


Antes do tratamento



Depois de 3 meses de tratamento

NÚMERO DE CABELOS/CM²



FÓRMULA NÃO COLANTE • ADAPTADO AO COURO CABELUDO SENSÍVEL
HIPOALERGÉNICO** • APLICAÇÃO COM CÂNULA DE MASSAGEM
Disponível em embalagens de 14 e 28 monodoses

*Estudo clínico realizado vs placebo em 101 indivíduos - valor médio para uma cabeleira alopecica

** Formulado para minimizar os riscos de alergia

REAÇÃO REVERSA ATÍPICA EM PACIENTE MULTIBACILAR

Gabriel Monteiro de Castro Chaves, MD; Amanda Cohn Serra, MD; Luiza Ferreira d'Almeida, MD; José Augusto da Costa Nery, MD, Doutorado e Chefe do Serviço de Hanseníase e DST / Professor and Consultant Chief of the Department of Hansen Disease and STDs, Instituto de Dermatologia Professor Rubem David Azulay Instituto de Dermatologia / Institute of Dermatology, Professor Rubem David Azulay, Santa Casa de Misericórdia do Rio de Janeiro, Brasil

RESUMO – A hanseníase é uma doença infectocontagiosa causada pelo *Mycobacterium leprae* que atinge preferencialmente pele e/ou nervos periféricos. Pode apresentar períodos de agudização denominados reações. Os dois tipos de reações hansênicas, tipo 1 ou reversa e tipo 2 ou eritema nodoso, refletem o processo inflamatório imunomediado, envolvendo distintos mecanismos de hipersensibilidade. A reação tipo 1 corresponde a um súbito aumento da imunidade mediada por células sendo mais comum nas formas paucibacilares da doença e a reação tipo 2 é reconhecida como alteração na imunidade humoral, sendo mais comum nas formas multibacilares.

O presente artigo tem o objetivo de demonstrar um caso de reação reversa, ou seja, tipo 1 em um paciente comprovadamente multibacilar.

PALAVRAS-CHAVE – Lepra; *Mycobacterium leprae*.

ATYPICAL REVERSE REACTION IN A MULTIBACILLARY PATIENT

ABSTRACT – Leprosy is an infectious disease caused by *Mycobacterium leprae* that primarily affects the skin and/or peripheral nerves. It can have periods of acute reactions known as type 1 or reverse and type 2 or erythema nodosum. These reactions reflect the immune-mediated inflammatory process involving different mechanisms of hypersensitivity. The type 1 reaction corresponds to a sudden increase in cell-mediated immunity is more common in paucibacillary forms of the disease and type 2 reaction is recognized as changes in humoral immunity, is more common in multibacillary. This article aims to demonstrate a case of reverse reaction in a multibacillary patient.

KEY-WORDS – Leprosy, multibacillary; *Mycobacterium leprae*.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.
No conflicts of interest.

Suporte financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.
No sponsorship or scholarship granted.

Direito à privacidade e consentimento escrito / Privacy policy and informed consent: Os autores declaram que pediram consentimento ao doente para usar as imagens no artigo.
The authors declare that the patient gave written informed consent for the use of its photos in this article.

Recebido/Received – Setembro/September 2012; Aceite/Accepted – Novembro/November 2012

Correspondência:

Dr. Gabriel Monteiro de Castro Chaves
Rua Maria Angelica 741 / 202
Jardim Botânico 22461-151
Rio de Janeiro RJ, Brasil
Tel.: +5521 9933-9972
E-mail: gabrielc7@gmail.com

Caso Clínico

INTRODUÇÃO

A hanseníase é uma doença crônica granulomatosa, causada pela infecção do *Mycobacterium leprae*, bastonete gram positivo, álcool-ácido resistente (BAAR), parasita intracitoplasmático de macrófagos com predileção pela pele e nervos periféricos, mas pode causar a doença em praticamente todos os órgãos e sistemas onde macrófagos estejam presentes, exceto no sistema nervoso central¹.

A Organização Mundial de Saúde (OMS) define como caso de hanseníase, aquela pessoa que apresenta ao menos uma das seguintes características: uma ou mais lesões de pele com alteração da sensibilidade; acometimento nervoso com espessamento neural ou baciloscopia positiva².

A hanseníase se apresenta de forma endêmica em áreas em desenvolvimento da África, Ásia e América Latina. Segundo a OMS, o número de casos registrados no mundo em 1985 era de aproximadamente 5 milhões e no início de 2010 o número de casos em tratamento foi de 211.903. O Brasil apresenta grande importância no cenário mundial da hanseníase, sendo em 2009, a segunda maior incidência (casos novos - 37.610), perdendo somente para a Índia (133.717), ano em que foram detectados 244.796 novos casos².

Durante o curso crônico da doença, podem ocorrer episódios de agudização, chamados de reações. A reação tipo 1 (ou reversa) corresponde a um súbito aumento da resposta Th1 em pacientes tuberculoides e a reação tipo 2 (eritema nodoso) é mediada por imunocomplexos e ocorre em pacientes virchowianos ou dimorfos devido a resposta Th2¹.

RELATO DE CASO

Paciente masculino, 46 anos, negro, morador de Queimados-RJ. Compareceu em nosso serviço em outubro de 2010, com lesões características de hanseníase. A baciloscopia foi positiva, sendo feito o diagnóstico de hanseníase multibacilar, assim como início da PQT-MB. Em agosto de 2011, retorna ao serviço, já na 10ª dose da PQT e com baciloscopia negativa, apresentando lesões nodulares, eritemato-infiltradas, principalmente em região mentoniana e glabella (Fig. 1). Foi levantada a hipótese de reação reversa atípica, com diagnósticos diferenciais de sarcoidose ou lesão granulomatosa a esclarecer. Foi colhido, de uma das lesões, material para biópsia, que demonstrou granulomas na derme superior, entre anexos, com células



Fig. 1 - Lesões nodulares, eritemato-infiltradas, principalmente na região mentoniana e glabella.

epitelióides e macrófagos vacuolizados (Fig. 2), além de restos bacilares, confirmando o diagnóstico de reação reversa. Feita a profilaxia para estrogiloidiase com albendazol 400mg, iniciou-se o tratamento com prednisona 40mg/dia. Um mês após, paciente já apresentava melhora clínica das lesões, menos eritematosas e infiltradas (Fig. 3).

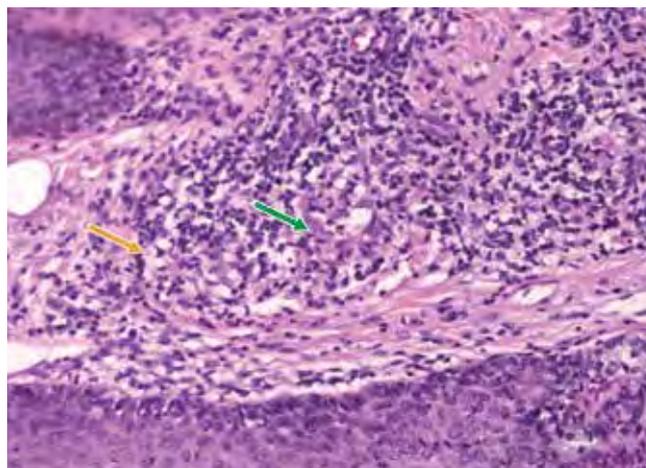


Fig. 2 - Exame histopatológico: Seta laranja - macrófagos vacuolizados; Seta verde - células epitelióides.



Fig 3 - Melhoria clínica das lesões, menos eritematosas e infiltradas.

DISCUSSÃO

A hanseníase é uma doença espectral na qual, a imunidade celular, presente na forma tuberculóide, protege contra a doença e contra a disseminação do bacilo, e está envolvida no acometimento do nervo e pele². A imunidade humoral exibe altos títulos de anticorpos contra antígeno específico de *M. leprae*, o glicolípido- α -fenólico 1 (PGL-1), sem, contudo conferir proteção significativa, pois o indivíduo tem disseminação bacilar na forma lepromatosa do espectro (LL e BL) que desencadeia este tipo de resposta imune³.

Na formação do granuloma tuberculóide as células CD4+ (T-memória) estão localizadas no centro dos macrófagos e as células CD8+, ao redor. As células CD4+, devido à sua localização próxima aos macrófagos podem agir na ativação e maturação do mesmo, levando à restrição ou eliminação do patógeno. Por outro lado, nos granulomas lepromatosos, as células CD8+ estão misturadas com macrófagos e células CD4+ e como essas células CD8+ são de fenótipo T- supressor, elas podem atuar suprimindo a resposta imune mediada por células⁴.

As células TCD4+ podem ser dos tipos Th1 e Th2. As células Th1 produzem interleucina 2 (IL-2) e interferon γ (IFN- γ), aumentando a imunidade mediada por

células. IFN- γ aumenta a produção de reativos intermediários do oxigênio e nitrogênio por macrófagos, estimulando-os a matar ou restringir a proliferação de patógenos entre outras funções⁵, e IL-2 que induz a expansão clonal de células T imune ativadas e aumenta a produção de IFN- γ , resultando em doença mais branda ou cura. Outros fatores que podem convergir a resposta das células T para um padrão de citocinas tipo 1 é a IL-12 e IL-18 que estimulam células natural killer (NK) a liberar IFN- γ e a produção de TNF- α pelo macrófago em nível local, favorecendo uma ação sinérgica autócrina para manter o macrófago ativado e formar o granuloma imune⁶.

Células Th2 produzem IL-4, IL-5 e IL-10, aumentam a resposta humoral e devem contribuir para a ineficácia da resposta imune e a falha de ativação do macrófago. IL-4 pode aumentar anticorpos anti-PGL-1 e estimular proliferação Th2. IL-4 e IL-10 estimulam células B e inibem ativação de macrófago resultando em efeito imunorregulatório negativo sobre a imunidade mediada por célula e consequente infecção progressiva. A IL-13 também tem sido incluída no mecanismo de supressão de células T em hanseníase, por seus efeitos sobre células B e macrófagos, similares aos da IL-4⁷. Tem sido demonstrado também, que subclasse de células T CD4+ supressoras (Th3) da imunidade mediada por células poderiam ser ativadas na presença de grandes quantidades de IL-4, induzindo a produção de TGF- β 1 que tem ação supressora sobre macrófagos contrapondo os efeitos do IFN- γ na ativação da atividade antimicrobiana mediada pelo óxido nítrico (NO) e inibindo a produção de TNF- α , e dessa forma poderia contribuir para a perpetuação da infecção. Postula-se que a indução precoce do TGF- β 1 seria essencial para estabelecer o curso da infecção hanseníase na ausência de IFN- γ , determinando a proliferação bacilar dentro do macrófago e esta proliferação descontrolada promoveria o desenvolvimento do padrão de resposta Th2 que é observada na forma LL, com inibição da resposta Th1⁸.

Os estados reacionais, que podem ocorrer durante o curso natural da doença, durante o tratamento e mesmo após o tratamento, quando o paciente é considerado curado bacteriologicamente são classificadas em dois tipos: reação tipo 1 e reação tipo 2.

Reação tipo 1 ou reação reversa (RR) parece estar associada a um aumento abrupto da resposta imune mediada por célula contra antígenos do *M. leprae*. A histopatologia demonstra expansão do granuloma com presença de edema e um influxo de células CD4+ positivas. O número de receptores para interleucina-2 (IL-2R) em células do infiltrado e em queratinócitos na

Caso Clínico

epiderme estão aumentados, um sinal evidente da produção de IFN- γ e um padrão típico de resposta Th1. Outras citocinas do padrão Th2, como IL-4, IL-5 e IL-10 estão diminuídas. Devido ao exposto esta reação ocorre mais frequentemente em indivíduos portadores das formas paucibacilares da doença⁹.

Reação tipo 2 ou eritema nodoso, por outro lado, ocorre em pacientes multibacilares e caracteriza uma reação inflamatória sistêmica com estimulação policlonal de anticorpos, queda do produto C3d do sistema complemento e presença de imunocomplexos nos tecidos lepromatosos, caracterizando uma síndrome por imunocomplexos. Além da pele e nervos, outros órgãos podem estar envolvidos: linfonodos, fígado, baço, peritônio, testículos, olhos, articulações, tendões, músculos e ossos. Demonstra-se que, há um aumento seletivo na expressão de mRNA de IL-6, IL-8 e IL-10 nas lesões, uma indicação de uma resposta do tipo Th2. Além disso, TNF- α e TGF- β 1 estão presentes nos macrófagos das lesões nas reações¹⁰.

O paciente apresentava uma baciloscopia positiva, que caracteriza uma hanseníase multibacilar, mas após iniciada a PQT-MB começou a apresentar surgimento de lesões mais edemaciadas, eritematosas, infiltradas e dolorosas sugerindo um diagnóstico clínico de reação reversa. Realizou então uma biópsia da lesão confirmando o diagnóstico com a demonstração de granulomas na derme superior, entre anexos, com células epitelióides e macrófagos vacuolizados, além de restos bacilares, confirmando o diagnóstico. Isto pode ter ocorrido porque as respostas imunes desencadeadas por cada forma de hanseníase, são dinâmicas e apresentam variações espontâneas de reatividade com o tempo e tratamento.

CONCLUSÃO

O paciente descrito, apesar de ser comprovadamente multibacilar apresentou manifestação clínica e histopatológica de reação reversa, uma vez que a mesma caracteriza-se clinicamente por reativação das lesões preexistentes, que se tornam mais eritematosas, intumescidas, edematosas e infiltradas, ou surgimento de novas lesões com características semelhantes e histopatologicamente por apresentar edema intersticial e intracelular, expansão do granuloma, aumento marcante de linfócitos, células epitelióides, células gigantes e diminuição no número de bacilos. Desta

maneira, verificou-se um caso de reação reversa em paciente multibacilar apesar do decorrido anteriormente afirmar que o mais comum é que este tipo de reação ocorra em pacientes paucibacilares devido a indução de resposta imune celular ocasionada por esta forma de doença.

REFERÊNCIAS

1. Azulay RD. Dermatologia. 5 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2011.
2. Ministério da Saúde. Portaria Nº1073/GM de 26 de Setembro de 2000. Publicada no D.O.U. - 188-E -pg 18 -Seção 1 - 28 de Setembro, 2000.
3. Ottenhoff TM. Immunology of leprosy. Trop Geographical Med. 1994; 46:72-80.
4. Harboe M. The immunology of leprosy. In: Hastings RC, editor. Leprosy. 1st ed. New York: Churchill Livingstone; 1985. p. 53-87.
5. Sieling PA, Abrams JS, Yamamura M, Salgame P, Bloom BR, Rea TH, et al. Immunosuppressive roles for IL-10 and IL-4 in human infection: In vitro modulation of T cell responses in leprosy. J Immuno. 1993; 150:5501-10.
6. Murray HW, Rubin BY, Rothermel CP. Killing of intracellular L. Donovanii By lymphokine-stimulated human mononuclear phagocytes. Evidence that interferon is the activating lymphokine. J Clin Invest. 1983; 72:1506-10.
7. Kobayashi K, Kai M, Giodoh M, Nakata N, Endoh M, Singh RP, et al. The possible role of interleukin (IL)-12 and interferon-gamma-inducing factor/IL-18 in protection against experimental Mycobacterium leprae infection in mice. Clin Immunol Immunopathol. 1998; 88:226-31.
8. Sieling PA, Modlin RL. Regulation of cytokine patterns in leprosy. Ann New York Acad Sci. 1994; 730:42-52.
9. Goulart IB. Detecção de TGF- β 1 em lesões cutâneas de diferentes formas clínicas de hanseníase. Tese de Mestrado. Uberlândia: Universidade Federal de Uberlândia; 1995.
10. Modlin RL, Melancon-Kaplan J, Young SM, Pirmez C, Kino H, Convit J, et al. Learning from lesions: patterns of tissue inflammation in leprosy. Proc Natl Acad Sci U S A. 1988; 85:1213-7.
11. Naafs B. Leprosy Reactions. Trop Geographical Med. 1994 46:80-4.

LESÕES CUTÂNEAS REVELADORAS DE CRIPTOCOCOSE SISTÉMICA NUM DOENTE VIH POSITIVO

Teresa Pinto-Almeida¹, Aristóteles Rosmaninho¹, Isabel Amorim², Rosário Alves², Manuela Selores³

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

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

³Chefe de Serviço e Directora do Serviço de Dermatologia e Venereologia / Consultant Chief and Head of the Dermatology Department

Serviço de Dermatologia, Centro Hospitalar do Porto – Hospital de Santo António, Porto, Portugal

RESUMO – A criptococose é uma infecção que ocorre maioritariamente em indivíduos imunodeprimidos, afectando 2-10% dos doentes com SIDA. Nesta população, a fase inicial de infecção respiratória passa frequentemente despercebida, aumentando o risco de disseminação sistémica e envolvimento multiorgânico. O atingimento cutâneo secundário ocorre geralmente nas fases terminais de infecções disseminadas e potencialmente letais. Os autores apresentam o caso de um homem de 37 anos, VIH positivo, com história de lesões cutâneas na face, tronco e membros superiores com uma semana de evolução, associadas a febre, tosse seca e cefaleias intensas. Os exames complementares de diagnóstico permitiram efectuar o diagnóstico de uma criptococose sistémica com envolvimento cutâneo secundário, tendo o doente efectuado tratamento com anfotericina B e fluconazol sistémicos, com resolução completa de todo o quadro clínico. A importância deste caso prende-se com o facto de as lesões cutâneas serem frequentemente a única manifestação de uma criptococose sistémica, o que aliado à sua clínica altamente inespecífica, enfatiza a importância de um elevado índice de suspeita clínica para o seu correcto diagnóstico e tratamento imediato.

PALAVRAS-CHAVE – Criptococose; Imunossupressão; VIH.

CUTANEOUS LESIONS UNCOVERING SYSTEMIC CRYPTOCOCCOSIS IN AN HIV POSITIVE PATIENT

ABSTRACT – Cryptococcosis is a systemic infection that affects mainly immunocompromised subjects, occurring in 2-10% of AIDS patients. In this population, the initial phase of respiratory infection is often unrecognized, leading to systemic dissemination and multiorganic involvement. Secondary cutaneous lesions usually occur in the terminal phases of lethally disseminated infections. The authors report the case of a 37-year-old HIV positive man that presented with a 1-week history of cutaneous lesions on the face, trunk and upper limbs, together with fever, cough and severe headache. Laboratory exams and imaging studies allowed the diagnosis of a systemic cryptococcosis with secondary cutaneous involvement and the patient started treatment with systemic amphotericin B and fluconazole, with complete resolution of the clinical picture. This case highlights the fact that cutaneous lesions are often the presenting sign of a systemic cryptococcosis. The unspecific features of these lesions imply a high index of clinical suspicion in order to establish the correct diagnosis and initiate immediate treatment.

KEY-WORDS – Cryptococcosis; Immunosuppression; HIV.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

No conflicts of interest.

Suporte financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

No sponsorship or scholarship granted.

Caso Clínico

Direito à privacidade e consentimento escrito / Privacy policy and informed consent: Os autores declaram que pediram consentimento ao doente para usar as imagens no artigo.

The authors declare that the patient gave written informed consent for the use of its photos in this article.

Recebido/Received – Novembro/November 2012; Aceite/Accepted – Dezembro/December 2012

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

Correspondência:

Dr.ª Teresa Pinto-Almeida

Serviço de Dermatologia

Edifício das Consultas Externas

Hospital de Santo António, Ex-CICAP

Rua D. Manuel II, s/n

4100 Porto

Tel.: +351 917802044

E-mail: teresap.almeida@hotmail.com

INTRODUÇÃO

A criptococose é uma infecção sistémica que ocorre maioritariamente em indivíduos imunodeprimidos^{1,2}. Nesta população, a fase inicial de infecção respiratória passa frequentemente despercebida, aumentando o risco de disseminação sistémica e envolvimento multiorgânico. O atingimento cutâneo secundário ocorre geralmente nas fases terminais de infecções disseminadas e potencialmente letais¹⁻³.

CASO CLÍNICO

Homem de 37 anos com história de lesões cutâneas assintomáticas localizadas na face, tronco e membros superiores, com uma semana de evolução, associadas a febre (38°C), tosse seca e cefaleias intensas. Dos antecedentes pessoais, destacam-se positividade para os vírus VIH e da hepatite C (com diagnóstico 12 anos antes) e ex-toxicod dependência endovenosa. O doente estava medicado com emtricitabina 200mg/tenofovir 245mg PO (1cp/dia) e lopinavir 200 mg/ritonavir 50mg PO (1 cp/dia), no entanto, com má adesão terapêutica e vários períodos de abandono, tendo-se verificado a última retoma no mês anterior ao aparecimento das lesões cutâneas. Ao exame objectivo, observavam-se pápulas eritematosas umbilicadas, algumas com centro hiperqueratósico, e pústulas, com 2-8 mm de diâmetro, localizadas na face, tronco e membros

superiores (Figs. 1 e 2). O doente estava febril (38°C) e não havia adenopatias palpáveis ou outras alterações ao exame objectivo. Foi efectuada biopsia cutânea e o exame histológico mostrou uma bolha subcórnea com um infiltrado inflamatório na base, constituído essencialmente por polimorfonucleares neutrófilos, com áreas de infiltrado granulomatoso na derme. No meio deste infiltrado inflamatório observavam-se alguns eosinófilos e estruturas ovais capsuladas isoladas (Fig. 3), que as colorações de *Grocott* e *Mucicarmin* evidenciaram, corando de preto e de rosa *fucsia*, respectivamente (Fig. 4). Foi realizado o exame microbiológico de um fragmento de pele, sendo que o exame directo mostrou a presença de fungos leveduriformes e a cultura permitiu o crescimento e identificação de *Cryptococcus neoformans*. Do estudo analítico efectuada, destacava-se linfopenia ($1,31 \times 10^3/\mu\text{L}$, normal 1,50-4,00), contagem de linfócitos T CD4 diminuída ($10/\text{mm}^3$, normal 700-1100), proteína C reactiva aumentada (96,5 mg/L, normal 0,0-5,0) e carga viral elevada (2050000 cópias/mL). As hemoculturas mostraram o crescimento de *C. neoformans*. O restante estudo analítico não evidenciava alterações relevantes. O Rx de tórax revelou uma hipotransparência difusa de padrão intersticial bilateral e a TC toraco-abdominal mostrou micro-nódulos pulmonares e hepáticos. Foi por isso realizada broncofibroscopia, tendo o exame microbiológico do lavado bronco-alveolar e da biopsia brônquica permitido a identificação de *C. neoformans*. A TC cerebral mostrou alterações subcorticais frontais anteriores inespecíficas,

Caso Clínico



Fig 1 - Características clínicas das lesões cutâneas no tronco (A e B), constituídas por pápulas eritematosas umbilicadas, algumas com centro hiperqueratósico, e pústulas, com 2-8mm de diâmetro.



Fig 2 - Pormenor das lesões cutâneas na face (A) e no braço direito (B).

levando a realização de punção lombar com identificação de *C. neoformans* no líquido cefalo-raquidiano. Perante estes achados, foi efectuada o diagnóstico de uma criptococose sistémica com envolvimento cutâneo secundário. O doente efectuou tratamento com anfotericina B ev 0,7 mg/kg/dia durante 14 dias, com melhoria clínica progressiva das lesões cutâneas e resolução completa do restante quadro clínico, seguido de tratamento de consolidação com fluconazol PO 400 mg/dia durante 8 semanas, com remissão completa das

lesões cutâneas (Figs. 5 e 6). Posteriormente, o doente foi mantido sob tratamento de manutenção com fluconazol PO 200mg/dia.

DISCUSSÃO

A criptococose é uma infecção sistémica causada pelo fungo *C. neoformans*. Ocorre principalmente em indivíduos imunodeprimidos, afectando 2-10% dos

Caso Clínico

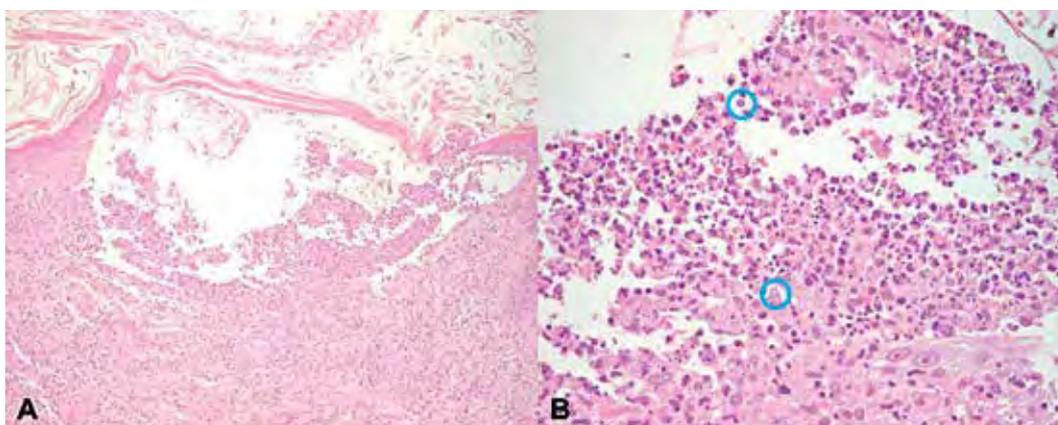


Fig. 3 - Exame histopatológico de uma lesão cutânea. A. Bolha subcórnea com um infiltrado inflamatório na base, constituído essencialmente por polimorfonucleares neutrófilos, com áreas de infiltrado granulomatoso na derme (H&E, ampliação 10x). B. Em maior ampliação, vê-se em pormenor o infiltrado inflamatório, alguns eosinófilos e estruturas ovas capsuladas isoladas assinaladas por circunferências azuis (H&E, ampliação 40x).

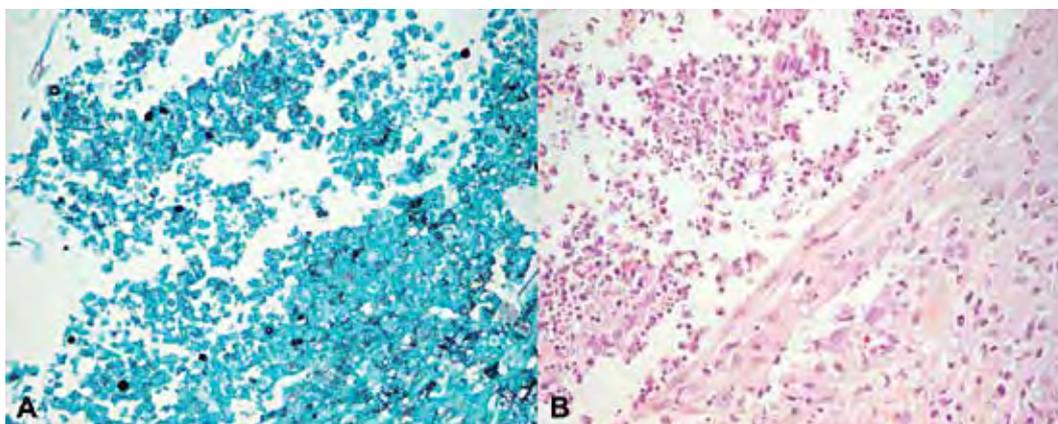


Fig. 4 - Exame histológico de uma lesão cutânea. Colorações de Grocott (A) e Mucicarmin (B) evidenciando as estruturas ovas capsuladas, que coram de preto e de rosa fúcsia, respectivamente (ampliação 40x).

doentes com SIDA, pelo que esta é considerada o principal factor de risco para a ocorrência da doença^{1,2}. A principal porta de entrada é inalatória, causando nos indivíduos imunocompetentes uma infecção respiratória benigna e localizada, normalmente assintomática e auto-limitada¹⁻⁴. Por outro lado, em doentes imunocomprometidos, a infecção respiratória passa frequentemente despercebida devido aos seus sintomas frustres e inespecíficos, levando à disseminação das vias respiratórias para a corrente sanguínea, com desenvolvimento de sépsis criptocócica e envolvimento multi-orgânico¹⁻⁴. A manifestação mais frequente é a meningoencefalite, no entanto, praticamente qualquer órgão pode ser atingido (envolvimento ocular, cardíaco, gastroduodenal,

hepático, renal, peritonal, articular, entre outros)¹⁻⁴. O atingimento cutâneo secundário ocorre em 10-15% dos casos de criptococose sistêmica e manifesta-se geralmente nas fases terminais de infecções disseminadas e potencialmente letais, sendo por isso considerado um factor de mau prognóstico^{3,5}. Clinicamente, as lesões são muito variáveis, podendo manifestar-se sob a forma de pápulas, nódulos, placas, vesículas, bolhas, abscessos, celulite, úlceras ou púrpura, mimetizando facilmente outras entidades, como mosluscos contagiosos, sarcoma de Kaposi ou outras infecções fúngicas sistêmicas^{1,3,5}. As lesões cutâneas são frequentemente a primeira manifestação da doença sistêmica, o que aliado à sua clínica altamente inespecífica, enfatiza a

Caso Clínico



Fig 5 - Resolução das lesões cutâneas do tronco após tratamento.



Fig 6 - Resolução das lesões cutâneas da face (A) e do braço direito (B), verificando-se discreta hiperpigmentação pós-inflamatória.

importância de um elevado índice de suspeita clínica para o seu correcto diagnóstico¹⁻⁵. A biopsia e a cultura de um fragmento de pele são por isso fundamentais. O diagnóstico precoce e o início imediato do tratamento são essenciais, traduzindo-se numa melhoria marcada da sobrevida, que é de apenas 20-30% em doentes não tratados^{3,6}.

REFERÊNCIAS

1. Hay RJ. Deep fungal infections. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, editors. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 7th ed. Philadelphia: McGraw Hill; 2008. p. 1835-44.
2. Bellosta M, Gaviglio MR, Mosconi M, Cavanna C, Viglio A, Rabbiosi G. Primary cutaneous cryptococosis in an HIV-negative patient. *Eur J Dermatol.* 1999; 9(3):224-6.
3. Dharmshale SN, Patil SA, Gohil A, Chowdhary A, Oberoi C. Disseminated cryptococcosis with extensive cutaneous involvement in AIDS. *Indian J Med Microbiol.* 2006; 24:228-30.
4. Levitz SM. The ecology of *Cryptococcus neoformans* and the epidemiology of cryptococcosis. *Rev Infect Dis.* 1991; 13:1163-9.
5. Murakawa GJ, Kerschmann R, Berger T. Cutaneous cryptococcus infection and AIDS. Report of 12 cases and review of literature. *Arch Dermatol.* 1996:132-5.
6. Saag MS, Graybill RJ, Larsen RA, Pappas PG, Perfect JR, Powderly WG, et al. Practice guidelines for the management of cryptococcal disease. *Clin Infect Dis.* 2000; 30:710-8.

LA ROCHE-POSAY
LABORATOIRE DERMATOLOGIQUE

LIPIKAR BAUME AP

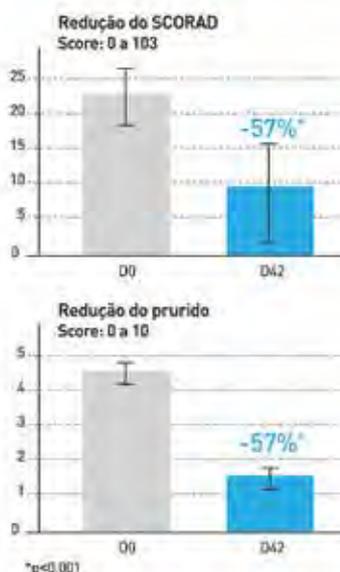
Com água termal de La Roche-Posay

Cuidado Relipidante de La Roche-Posay
antidesconfortos cutâneos 24h, de rápida absorção.



SEM PERFUME / SEM PARABENOS

Redução significativa do SCORAD e prurido



Alta concentração
de ingredientes ativos

- NIACINAMIDA
- MANTEIGA DE CAREI
- GLICERINA
- ÓLEO DE CÂNOLA

Elevada Tolerância

Textura de rápida absorção para uma melhoria da adesão

Um polímero exclusivo que permite
uma alta concentração de ingredientes ativos
relipidantes numa textura de rápida absorção.

Fórmula O/A
Não oleosa, não colante



Protocolo:
Estudo multicêntrico (5 centros) conduzido no Canadá por Prof. Bissonette, em 73 doentes (idades 3-12)
com dermatite atópica ligeira a moderada (SCORAD ≤ 30). 2 aplicações/dia. Tolerância e eficácia avaliadas (SCORAD)
ao dia 42 vs 0.

La Roche-Posay. A Exigência Dermatológica.

SÍFILIS E INFECÇÃO PELO HIV: EFEITO PROZONA EM UM PACIENTE COM NEUROSSÍFILIS

Érica Bertolace Slaibi¹, Fernanda Campos Amaral Figueiredo Nina¹, Nathalia Velihovetchi¹, Mayara Lisboa Soares de Bastos², Karla Ronchini³, José Augusto da Costa Nery⁴, André Filipe Marcondes Vieira⁵, Márcia Belo⁶

¹Médica Pós-Graduada em Clínica Médica / Medical Doctor Graduated in Clinical Medicine, Hospital Geral da Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro (SCMRJ). Rio de Janeiro, RJ, Brasil

²Graduanda de Medicina / Medical Student, Universidade Gama Filho (UGF). Rio de Janeiro, RJ, Brasil

³Doutora, Médica Infectologista / Medical Doctor, Specialist of Infectiologie, Hospital Universitário Gaffrée e Guinle - Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (HUGG/UNIRIO). Docente de Clínica Médica da Fundação Técnico Educacional Souza Marques (FTESM). Rio de Janeiro, RJ, Brasil

⁴Doutor, Chefe do Serviço / Medical Doctor, Specialist and Consultant Chief, Dermatologia Sanitária do Instituto de Dermatologia Prof. Rubem David Azulay do Hospital Geral da Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro (IDPRDA/SCMRJ). Pesquisador Associado do Instituto Oswaldo Cruz, Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ). Rio de Janeiro, RJ, Brasil

⁵Mestre, Chefe do Serviço / Master and Chief of Department, Clínica Médica da Sétima Enfermaria do Hospital Geral da Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro (SCMRJ). Rio de Janeiro, RJ, Brasil

⁶Doutora, Docente / Medical Doctor and Professor, Clínica Médica da Fundação Técnico Educacional Souza Marques (FTESM). Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Trabalho realizado / Study performed at Sétima Enfermaria do Hospital Geral da Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro (SCMRJ). Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

RESUMO – É apresentado um caso de sífilis secundária prolongada com envolvimento neurológico assintomático em um paciente infectado pelo HIV. Paciente do sexo masculino, 26 anos de idade, com diagnóstico de infecção pelo HIV há três anos, apresentando há um ano lesões cutâneas nos pés e nas mãos, alopecia, febre, artralgia, perda ponderal de 8 Kg e VDRL negativo. Durante a internação, o VDRL foi de 1:1024 e VDRL positivo no líquido. Foi tratado com penicilina cristalina com excelente resposta clínica. O diagnóstico de sífilis deve ser considerado nos pacientes infectados pelo HIV com quadro clínico exuberante, mesmo quando o VDRL for negativo.

PALAVRAS-CHAVE – Doenças sexualmente transmissíveis; HIV; Neurosífilis; Sífilis.

SYPHILIS AND HIV INFECTION: PROZONE EFFECT IN A PATIENT WITH NEUROSYPHILIS

ABSTRACT – We report a case of prolonged secondary syphilis with asymptomatic neurological involvement in HIV-infected patient. A 26-year-old male patient who was diagnosed three years earlier with HIV infection presented with skin lesions on the feet and hands, alopecia, fever, arthralgia, weight loss of 8 Kg which began one year before and had a negative VDRL. During hospitalization, his VDRL was 1:1024 and a CSF-VDRL positive. The patient had an excellent clinical response to treatment with crystalline penicillin. The syphilis diagnosis should be considered in HIV-infected patients with severe clinical disease, even when the VDRL is negative.

KEY-WORDS – Sexually transmitted diseases; HIV infections; Neurosyphilis; Syphilis.

Caso Clínico

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

No conflicts of interest.

Suporte financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

No sponsorship or scholarship granted.

Direito à privacidade e consentimento escrito / Privacy policy and informed consent: Os autores declaram que pediram consentimento ao doente para usar as imagens no artigo.

The authors declare that the patient gave written informed consent for the use of its photos in this article.

Recebido/Received – Dezembro/December 2012; Aceite/Accepted – Janeiro/January 2013

Correspondência:

Dr.^a Érica Bertolace Slaibi

Rua Djalma Ulrich

110/1014. Copacabana

22071-020. Rio de Janeiro, RJ, Brasil

E-mail: ericaslaibi@bol.com.br

INTRODUÇÃO

As doenças sexualmente transmissíveis (DSTs) estão entre as causas mais frequentes de doença infecciosa em todo o mundo¹. O surgimento da SIDA determinou um aumento do número de casos das DSTs e teve grande impacto no seu manejo e controle.

A sífilis é uma infecção adquirida por via sexual, na maioria das vezes, e tem como agente etiológico o *Treponema pallidum*. Nos países em desenvolvimento, é a principal causa de úlcera genital^{2,3}. Após a Segunda Guerra Mundial, com a introdução da penicilina, testemunhamos uma redução substancial dos casos de sífilis primária e secundária⁴. Porém, nos últimos anos, esse número vem crescendo, especialmente, devido a mudanças do comportamento humano, condicionadas por vários fatores, como a liberação sexual, a introdução dos contraceptivos orais, o aumento do turismo sexual e a prática sexual entre indivíduos do mesmo sexo, principalmente, entre homens⁵⁻⁷.

A associação da sífilis com outras DSTs está bem estabelecida⁷. Ela aumenta a transmissão da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), ocorrendo concomitância de ambas de até 25% dos casos⁴. A infecção pelo HIV pode alterar a evolução natural da sífilis. Há maior prevalência de lesões ulceradas na fase secundária, resultados sorológicos atípicos com retardo no diagnóstico e acometimento mais frequente e precoce do sistema nervoso central (SNC)^{7,8}.

O envolvimento do SNC pode acontecer durante qualquer fase da sífilis e anormalidades do líquido

são comuns nos indivíduos com sífilis precoce, mesmo na ausência de sintomas neurológicos¹. A maioria dos relatos de neurosífilis ocorre nos pacientes infectados pelo HIV e pode ser classificada em assintomática e sintomática (formas meníngea, cérebro-vascular, parenquimatosa)⁹. A neurosífilis assintomática é a forma mais frequente e tem risco de evoluir, em 10 anos, para as formas sintomáticas. Esse risco aumenta em até 20% após esse período⁷. A uveíte sífilítica e outras manifestações oculares são frequentemente associadas à neurosífilis¹.

O excesso de anticorpos produzidos em resposta à infecção pelo *T. pallidum* pode levar à inibição da floculação do *venereal disease research laboratory* (VDRL), resultando em uma reação falso-negativa, denominada efeito prozona. Esse fenômeno pode ocorrer na sífilis secundária, na gravidez e na coinfeção com o HIV^{10,11}.

O objetivo deste estudo foi relatar um caso de um paciente infectado pelo HIV com lesões cutâneas de sífilis secundária associada à neurosífilis assintomática, que se prolongou por um ano e que o diagnóstico foi mascarado devido ao efeito prozona.

CASO CLÍNICO

Paciente do sexo masculino, 26 anos, de cor preta, solteiro, procedente do Rio de Janeiro - Brasil, internado na Sétima Enfermaria do Hospital Geral da Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro (SCMRJ) para

Caso Clínico



Fig 1 - Exulcerações na narina esquerda e no mento. Madarose e alopecia não cicatricial, irregular e em placas parieto-temporo-occipital (alopecia em clareira).

investigação de lesões cutâneas nos pés e nas mãos, alopecia, febre não aferida, artralgia e perda ponderal de 8 Kg no último ano. O paciente referiu diagnóstico de hepatite B e infecção pelo HIV há três anos, além de história progressiva de gonorreia tratada há quatro anos. Há seis meses foi investigado no ambulatório de dermatologia para sífilis e hanseníase. Foi submetido aos testes de VDRL e *fluorescent treponemal antibody absorbed* (FTA-Abs), ambos negativos, baciloscopia para hanseníase negativa e contagem de linfócitos T CD4⁺ de 600 células/mm³. O exame físico da internação mostrava um paciente emagrecido, hipocorado, febril, com hiperemia conjuntival, leucoplasia pilosa, alopecia, madarose, queda difusa dos pelos, lesão exulcerada na narina esquerda e lesões eritemato-descamativas na frente, nariz, mento e pavilhões auriculares (Fig. 1). Apresentava também máculas eritematosas com descamação fina nas regiões palmo-plantares (Figs. 2 e 3); lesões em placas eczematosas, por vezes liquenificadas, nos cotovelos, punhos, joelhos, tornozelos; ulcerações de bordas rasas e fundo limpo no corpo do pênis (Fig. 4). Linfonodos palpáveis nas cadeias pré-auriculares e



Fig 2 - Lesões discretas e levemente escamosas nas palmas, apresentando aumento da linearidade. Placa ceratósica na face anterior dos punhos.

retroauriculares, submandibular, submentoniana, cervicais posterior, anterior e profunda, todos de até 1 cm de diâmetro, com consistência fibroelástica, móveis e

Caso Clínico



Fig. 3 - Máculas hipercrômicas e ceratose na região plantar direita.



Fig. 4 - Lesões com bordas endurecidas, elevadas, base limpa e superfície lisa no prepúcio.

indolores. Os exames laboratoriais realizados na internação mostraram hemoglobina 7,7g%, hematócrito 22,8%, leucócitos 4400/mm³ (47,1% de granulócitos, 46,6% de linfócitos e 6,3% de monócitos), proteína C reativa 24%, VHS 135mm; FAN, látex e fator reumatóide negativos; VDRL 1:1024 e FTA-Abs positivo. O resultado da prova tuberculínica foi 0 mm. O exame histopatológico da pele da região palmo-plantar foi inconclusivo. O paciente foi submetido à punção lombar e a análise do líquido mostrou 18 células/mm³ (85% de mononucleares), proteína 260mg/dl, glicose 49mg/dl, BAAR negativo e VDRL 1:64. O exame oftalmológico evidenciou uma panuveíte. O paciente foi tratado com penicilina G cristalina 20 milhões UI/dia, intravenosa, por duas semanas, seguido por três doses de penicilina

G benzatina 2,4 milhões UI, intramuscular, com intervalos semanais. Quinze dias após o tratamento, o VDRL no sangue era 1:32. Recebeu alta hospitalar com encaminhamento ao ambulatório para acompanhamento. Evoluiu com melhora clínica significativa e três meses após a alta, a contagem de linfócitos T CD4+ foi de 530 células/mm³ e ganho ponderal de 10 Kg (Fig. 5).



Fig. 5 - Aspecto clínico do paciente três meses após o tratamento.

DISCUSSÃO

É apresentado um caso de um paciente jovem infectado pelo HIV que teve o diagnóstico de sífilis retardado pelo efeito prozona.

Recentemente, tem sido descrito um aumento da incidência da sífilis, na sua maioria, nos homens jovens e, principalmente, naqueles que fazem sexo com homens (HSH). Um dos motivos desse recrudescimento é a mudança no comportamento de risco, sobretudo, por uma redução das práticas de sexo seguro entre os HSH, provavelmente, devido à introdução da terapia antirretroviral potente em 1996, que reduziu dramaticamente a morbimortalidade da aids, de tal forma que o HIV perdeu seu "status de ameaça" para essa população¹²⁻¹⁴. Assim, a sífilis parece estar recuperando sua importância no panorama das doenças infecciosas e, atualmente, é um dos principais preditores do não uso dos preservativos.

A interação entre sífilis e SIDA tem grande importância no cenário mundial. Ambas são transmitidas, principalmente, por via sexual e acometem populações com características semelhantes. A presença de úlceras

Caso Clínico

genitais aumenta o risco de transmissão do HIV por induzir a resposta inflamatória, modificar a microbiota genital, alterar o pH e produzir micro e macrolesões nas mucosas. O HIV pode ser transportado por secreções e transferido pelas úlceras genitais. Nos indivíduos infectados pelo HIV, as lesões observadas na sífilis costumam ter um curso mais prolongado, o acometimento do SNC é mais frequente e precoce, além de não ser incomum a concomitância de gonorreia. Portanto, no paciente soropositivo para o HIV, é importante lembrar que a sífilis pode ter uma apresentação atípica^{15,16}.

A sífilis é conhecida como “a grande imitadora”, devido à imensa gama de apresentações possíveis. Na fase primária, cursa com cancro duro ou protossifiloma que surge no local da inoculação, em média três semanas após a infecção. Na fase secundária, após um período de latência que pode durar de seis a oito semanas, surgem as sífilides, alopecia, poliadenomegalia generalizada, sintomatologia geral discreta e inespecífica, que após nova fase de latência pode ser interrompida por surtos. Um terço dos pacientes obtém a cura clínica e sorológica, enquanto os demais evoluem para a fase terciária, com lesões localizadas envolvendo pele e mucosas, sistema cardiovascular e nervoso¹⁷.

Habitualmente, o diagnóstico da sífilis é simples, depende de uma boa anamnese, com ênfase na história sexual, e análise do material das lesões para identificação do treponema e/ou testes sorológicos¹⁸. A microscopia de campo escuro é o principal método para o diagnóstico da sífilis primária, enquanto os testes sorológicos são os métodos de escolha para o diagnóstico da sífilis secundária, latente e terciária, mas não são suficientes isoladamente. Os testes não-treponêmicos são úteis para o rastreamento, enquanto os testes treponêmicos são utilizados para a confirmação diagnóstica¹⁹. O VDRL é positivo entre cinco e seis semanas após a infecção e de duas a três semanas após o surgimento do cancro. Portanto, pode ser negativo na sífilis primária. Na sífilis secundária, a sensibilidade do VDRL é alta, diminuindo nas formas tardias¹⁷. O FTA-Abs identifica anticorpos treponêmicos a partir da quarta semana de infecção e é positivo desde então, sendo muito sensível e específico.

As respostas sorológicas incomuns, embora sejam raras, podem ser observadas nos pacientes infectados pelo HIV que têm sífilis. O efeito prozona é frequente nessa população. A maioria dos relatos envolve títulos sorológicos muito altos, entretanto, resultados falso-negativos e positividade tardia da sorologia também são descritos¹. Além disso, na fase inicial da infecção pelo HIV, o funcionamento anômalo da população de

células B pode levar a uma superprodução de anticorpos em resposta a um determinado antígeno e contribuir para a maior frequência do efeito prozona¹¹.

Alguns estudos têm mostrado uma incidência crescente de neurosífilis nos indivíduos soropositivos para o HIV e das formas sintomáticas precoces nos HSH. Todavia, o diagnóstico da doença ainda é um desafio^{5,20}. Atualmente, o *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) recomenda o exame do líquido nos pacientes com sífilis que tenham sinais e/ou sintomas neurológicos ou oftalmológicos, nos casos de sífilis terciária ativa, na falha do tratamento, nos casos de coinfeção com o HIV e nos casos de sífilis latente tardia ou sífilis com tempo de evolução desconhecido^{1,21}. Devido a potencial gravidade da neurosífilis nesses casos, alguns autores recomendam que a punção líquórica seja realizada, rotineiramente, antes de iniciar o tratamento¹². A confirmação laboratorial da neurosífilis assintomática ou sintomática depende da combinação dos resultados dos seguintes testes reativos no líquido: contagem de células com pleocitose de mononuclear ou níveis elevados de proteína e VDRL positivo. A presença no líquido de uma contagem de leucócitos $\geq 20/\text{mm}^3$, teste não-treponêmico com título $\geq 1:32$ e contagem de linfócitos $\text{T CD4}^+ \leq 350$ células/ mm^3 no sangue são indicativos de neurosífilis nos coinfectados pelo HIV¹.

O aumento da celularidade e das proteínas no líquido pode ser o resultado da infecção do SNC pelo HIV, pelo treponema ou por ambos²². A sensibilidade do VDRL no líquido é baixa e pode ocorrer falso-positivo pela contaminação líquórica por sangue ou o teste ser não-reativo, mesmo quando a neurosífilis estiver presente. Portanto, uma avaliação adicional usando FTA-Abs no líquido pode ser considerada, uma vez que é bastante sensível, apesar de menos específico que o VDRL para o diagnóstico da neurosífilis. Sendo assim, o diagnóstico de neurosífilis pode ser considerado altamente improvável se o FTA-Abs for negativo no líquido¹.

Quando os achados clínicos são sugestivos de sífilis, mas os testes sorológicos não são reativos ou a sua interpretação não é clara, testes alternativos, como por exemplo, a biópsia de uma lesão, podem ser úteis para a confirmação diagnóstica¹.

Nos pacientes infectados pelo HIV, o tratamento da sífilis é o mesmo preconizado para os imunocompetentes. Alguns autores recomendam que os indivíduos infectados pelo HIV com imunossupressão avançada recebam tratamento semelhante ao daqueles com neurosífilis¹⁶. Em um grande estudo randomizado e multicêntrico, realizado nos Estados Unidos, 541 pacientes com sífilis, infectados ou não pelo HIV, não

Caso Clínico

apresentaram falha terapêutica com o uso de penicilina na dose recomendada²³. Desse modo, a penicilina ainda é o medicamento de escolha para todos os casos de sífilis²².

Quando há suspeita de neurosífilis, o paciente precisa ser submetido à punção líquórica e, se confirmado, tratado com medicamentos treponemicidas que penetrem no SNC²². A terapêutica deve ser intravenosa e com 18 a 24 milhões UI/dia de penicilina G cristalina, por 10 a 14 dias⁸. A penicilina G benzatina, três doses de 2,4 milhões UI, intramuscular, com intervalos semanais, pode ser considerada como terapia adjuvante na neurosífilis. É essencial realizar um cuidadoso acompanhamento clínico e sorológico nos 3º, 6º, 9º, 12º e 24º meses seguintes. Se presente a pleocitose líquórica, um exame do líquido deve ser repetido a cada seis meses até a normalização da contagem celular. As alterações evolutivas nos parâmetros do líquido podem ocorrer mais lentamente nos pacientes infectados pelo HIV, especialmente, naqueles com imunossupressão mais avançada. Então, se a contagem de células não diminuir em seis meses ou a análise líquórica não for normal após dois anos, o retratamento deve ser considerado¹.

Apesar da eficácia do tratamento com a penicilina, a sífilis ainda é um grande problema de saúde pública nos países em desenvolvimento. Essa situação reflete falhas na prevenção. Ao invés de se tornar uma infecção de importância histórica, a sífilis na era da aids, continua a desafiar pesquisadores e clínicos⁹.

Dessa forma, a hipótese de sífilis deve ser incluída no diagnóstico diferencial em todos os pacientes infectados pelo HIV com quadro clínico exuberante, mesmo com o VDRL negativo. Além disso, a neurosífilis deve ser incluída no diagnóstico diferencial das doenças neurológicas nos indivíduos infectados pelo HIV, mesmo nos assintomáticos. O reconhecimento e o tratamento precoce da sífilis são importantes para diminuir a transmissão do *T. pallidum* e do HIV.

REFERÊNCIAS

1. Workowski KA, Berman S. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. *MMWR Recomm Rep.* 2010; 59(RR-12):1-110. [errata em: *MMWR Recomm Rep.* 2011;60(1):18].
2. Hook EW 3rd, Peeling RW. Syphilis control—a continuing challenge. *N Engl J Med.* 2004; 351(2):122-4.
3. Arora PN, Sastry CV. HIV infection and genital ulcer disease. *Indian J Sex Transm Dis.* 1992; 13(2):71-3.
4. Sampaio SP, Rivitti EA. Doenças Sexualmente Transmissíveis e Aids. In: Sampaio SP, Rivitti EA, editor. *Dermatologia.* 3a ed. São Paulo: Artes Médicas; 2008. p.653-66.
5. Wheeler CP, Cook PA, Clark P, Syed Q, Bellis MA. Re-emerging syphilis: a detrended correspondence analysis of the behaviour of HIV positive and negative gay men. *BMC Public Health.* 2003; 3:34.
6. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Trends in primary and secondary syphilis and HIV infections in men who have sex with men—San Francisco and Los Angeles, California, 1998-2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2004; 53(26):575-8.
7. Manela-Azulay M, Azulay DR. Treponematoses. Sífilis. In: Azulay RD, Azulay DR, Azulay-Abulafia L, editor. *Dermatologia.* 5a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2008. p.349-62.
8. Stevenson J, Heath M. Syphilis and HIV infection: an update. *Dermatol Clin.* 2006;24(4):497-507.
9. Ghanem KG. Neurosyphilis: a historical perspective and review. *CNS Neurosci Ther.* 2010; 16(5): 157-68.
10. Berkowitz K, Baxi L, Fox HE. False-negative syphilis screening: the prozone phenomenon, nonimmune hydrops, and diagnosis of syphilis during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1990; 163(3):975-7.
11. Smith G, Holman RP. The prozone phenomenon with syphilis and HIV-1 co-infection. *South Med J.* 2004; 97(4):379-82.
12. Evans A, Lee R, Mammen-Tobin A, Piyadigamage A, Shann S, Waugh M. HIV revisited: the global impact of the HIV/AIDS epidemic. *Skinmed.* 2004; 3(3):149-56.
13. Ciesielski CA. Sexually transmitted diseases in men who have sex with men: an epidemiologic review. *Curr Infect Dis Rep.* 2003; 5(2):145-52.
14. Rust G, Minor P, Jordan N, Mayberry R, Satcher D. Do clinicians screen Medicaid patients for syphilis or HIV when they diagnose other sexually transmitted diseases? *Sex Transm Dis.* 2003; 30(9):723-7.
15. Goh BT. Syphilis in adults. *Sex Transm Infect.* 2005; 81(6):448-52.
16. Lynn WA, Lightman S. Syphilis and HIV: a dangerous combination. *Lancet Infect Dis.* 2004;4(7):456-66.
17. Avelleira JCR, Bottino G. Sífilis: diagnóstico, tratamento e controle. *An Bras Dermatol.* 2006; 81(2):111-26.
18. Doherty L, Fenton KA, Jones J, Paine TC, Higgins SP, Williams D, et al. Syphilis: old problem, new strategy. *BMJ.* 2002; 325(7356):153-6.

Caso Clínico

19. Singh AE, Romanowski B. Syphilis: review with emphasis on clinical, epidemiologic, and some biologic features. *Clin Microbiol Rev.* 1999; 12(2):187-209.
20. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Symptomatic early neurosyphilis among HIV-positive men who have sex with men-four cities, United States, January 2002-June 2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2007; 56(25):625-8.
21. Zetola NM, Engelman J, Jensen TP, Klausner JD. Syphilis in the United States: an update for clinicians with an emphasis on HIV coinfection. *Mayo Clin Proc.* 2007;82(9):1091-102. [errata em: *Mayo Clin Proc.* 2007; 82(11):1434].
22. Gutierrez-Galhardo MC, do Valle GF, Sá FC, Schuchbach AO, do Valle AC. Clinical characteristics and evolution of syphilis in 24 HIV+ individuals in Rio de Janeiro, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2005; 47(3):153-7.
23. Rolfs RT, Joesoef MR, Hendershot EF, Rompalo AM, Augenbraun MH, Chiu M, et al. A randomized trial of enhanced therapy for early syphilis in patients with and without human immunodeficiency virus infection. The syphilis and HIV study group. *N Engl J Med.* 1997; 337(5):307-14.

A cadeia de sinalização Hedgehog está desregulada na quase totalidade dos carcinomas basocelulares...¹



E se pudéssemos
interromper esse sinal?

Para mais informações visite: www.hedgehogpathway.pt

Roche Farmacéutica Química, Lda.
Estrada Nacional 249-1, 2720-413 Amadora
Telf. +351 214 257 000 • Fax +351 214 186 677
Cont. Nº. 500 233 810
www.roche.pt



CARCINOMA ESCAMOCELULAR EM ÚLCERA DE MARJOLIN SECUNDÁRIA A HANSENÍASE

Andrés Mauricio López Muñoz¹, Mariana Gardone Guimarães², José Augusto da Costa Nery³

¹Pós-graduando do 2º ano /Medical Graduated, Instituto de Dermatologia Professor Rubem David Azulay da Santa Casa de Misericórdia do Rio de Janeiro, Brasil

²Acadêmica de Medicina / Medical Academic, UNIG - Universidade Iguazu, Campus V-Itaperuna, Brasil

³Prescritor / Prescriber, Instituto de Dermatologia Professor Rubem David Azulay da Santa Casa de Misericórdia do Rio de Janeiro, Brasil

Instituto de Dermatologia Professor Rubem David Azulay da Santa Casa de Misericórdia-RJ, Brasil

RESUMO – A úlcera de Marjolin foi descrita como uma transformação maligna, que surge sobre lesões crônicas ou cicatrizes antigas. Alguns autores consideram inadequado o uso do epônimo Marjolin, já que este médico francês descreveu a origem das úlceras, e não do tumor. Os pacientes com hanseníase têm, frequentemente, sequelas neurológicas, as quais podem predispor ao surgimento de lesões cutâneas crônicas. Em raros casos, estas lesões podem evoluir para carcinoma escamocelular, às vezes do tipo verrucoso, que tem comportamento mais agressivo. Relatamos um caso de um paciente com hanseníase, com seqüela neurológica e úlcera crônica no calcâneo direito que, depois de vários anos de evolução, apresentou transformação maligna de rápida evolução, o que define o quadro da úlcera de Marjolin, cujo tratamento foi a amputação do membro inferior direito.

PALAVRAS-CHAVE – Úlcera de Marjolin; Carcinoma escamocelular; Leprosia.

SQUAMOUS CELL CARCINOMA (MARJOLIN'S ULCER) SECONDARY TO HANSEN DISEASE

ABSTRACT – Marjolin's ulcer has been described as a malignant transformation arising on chronic lesions or old scars. Some authors have considered inappropriate the use of the term Marjolin's ulcer because the French physician described the sources of ulcers, rather than tumor.

Patients with Hansen disease often have neurological sequelae, which may predispose to the development of chronic cutaneous wounds. In strange cases, these lesions could progress to squamous cell carcinoma, sometimes of the verrucous type, having more aggressive evolution.

We report a case of patient with Hansen disease, having neurological sequelae and chronic ulcer in right calcaneus region that after many years it presented malignant transformation with rapid evolution, defining a clinical picture as a Marjolin's ulcer, having been treating with amputation of right inferior member.

KEY-WORDS – Carcinoma, squamous cell; Leprosy; Skin neoplasms.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.
No conflicts of interest.

Suporte financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.
No sponsorship or scholarship granted.

Direito à privacidade e consentimento escrito / Privacy policy and informed consent: Os autores declaram que pediram consentimento ao doente para usar as imagens no artigo.

The authors declare that the patient gave written informed consent for the use of its photos in this article.

Recebido/Received – Agosto/August 2012; Aceite/Accepted – Setembro/September 2012

Caso Clínico

Correspondência:

Dr.^a Mariana Gardone Guimarães
Rua Juraci Alves Medina, 212-Bairro Fiteiro,
Itaperuna-RJ, Brasil
E-mail: marigguimaraes@hotmail.com

INTRODUÇÃO

Em 1828, *Jean Nicolas Marjolin* descreveu, em seu artigo "Ulcère", a origem das úlceras e as classificou em: locais (fístula, escrófulo, varizes, fungos, verrugas, vermix, cancras e cancerosas) e internas (venéreas, escrófulo, psoríase, escorbuto, câncer e caquexia)¹. No entanto, este autor nunca associou o desenvolvimento de uma condição maligna a partir de uma úlcera ou cicatriz prévia^{2,3}.

Posteriormente, *Smith* descreveu uma úlcera verrucosa de Marjolin que evoluiu a partir de uma cicatriz. Anos após, *Da Costa* e *Fordyce* apresentaram casos de tumores malignos desenvolvidos sobre cicatriz e úlcera crônica prévia e denominaram estes como úlcera de Marjolin³.

A denominação "úlcera de Marjolin", uma condição rara, refere-se à transformação maligna de uma cicatriz ou úlcera crônica⁴. A associação entre úlcera crônica e o desenvolvimento do carcinoma escamocelular está bem documentada. A lesão pode se apresentar de forma variável, desde uma aparência inócua até uma lesão exofítica, verrucosa⁵. Nesta última, se atribui uma possível participação do vírus do papiloma humano 1,4,6,11 e 18. *Weedon* relatou que algumas variantes de tumores verrucosos, entre eles o carcinoma escamocelular, desenvolvido nas úlceras de Marjolin, apresentam um comportamento mais agressivo⁷.

Estas neoplasias, originadas sobre uma inflamação crônica ou trauma prévios, podem se apresentar *ab initio* como uma lesão benigna, mas com posterior evolução rápida e fatal³, ou ter um curso mais indolente, com duração de até 70 anos para a transformação maligna⁸.

Numa revisão, foi descrito que há em torno de 135 artigos que relatam a úlcera de Marjolin desenvolvidas após lesões inflamatórias e traumáticas da pele³. Poucos casos foram descritos em pacientes com hanseníase^{9,10}.

CASO CLÍNICO

Paciente do sexo masculino, 60 anos, apresentou uma lesão exofítica, vegetante, ulcerada, com algumas

fístulas e exsudato amarelado, de odor fétido, no calcâneo direito (Fig. 1). Foi tratado há 35 anos por hanseníase tuberculóide e há 30 anos foi diagnosticada uma úlcera no local, secundária à sequela neurológica. Num período de três meses, foi observado crescimento da lesão com aparecimento de sinais flogísticos. Foi tratado com cefalexina, depois com amoxicilina e ciprofloxacina, mas sem melhora. Uma cultura do material, colhido da secreção da úlcera, recuperou o *Proteus sp.* e a *Pseudomonas aeruginosa*, sensíveis a amicacina, ao imipenem, ao meropenem e à piperacilina-tazobactam. Optou-se pelo imipenem.



Fig. 1 - Lesão exofítica, verrucosa com ulceração e exsudato no pé direito.

Os exames laboratoriais mostraram discreta anemia (hemoglobina: 11g%) e leucocitose (11200/mm³). Os exames de imagem adicionais à procura de metástases foram negativos.

Uma ressonância magnética do membro inferior direito mostrou uma lesão tumoral no calcâneo, com sinais de osteomielite (Fig. 2).

A biópsia da lesão mostrou carcinoma de células escamosas moderadamente diferenciado. Permeação vascular ou perineural não foi verificada. Feito diagnóstico de úlcera de Marjolin, o paciente foi encaminhado para o tratamento oncológico, com posterior amputação de membro inferior direito.



Fig 2 - Ressonância magnética mostrando acometimento do osso calcâneo.

DISCUSSÃO

A hanseníase é uma doença que se manifesta por alterações no sistema nervoso periférico e na pele. O acometimento neural leva a alterações na sensibilidade, alterações no trofismo e da função motora, o que predispõe à ulceração. Estas úlceras crônicas, neuropáticas, são frequentes na hanseníase, e se localizam, principalmente, nos pés. Menos comumente, ocorrem nas pernas, nas coxas e nos membros superiores.

Pacientes com hanseníase *borderline* tuberculóide (BT) tem um risco aumentado de apresentar úlceras crônicas, seguidos pelos indivíduos com as formas lepromatosa e *borderline* lepromatosa⁹.

Assim como acontece com as outras úlceras crônicas, as relacionadas com a hanseníase também podem sofrer transformação maligna, como foi relatado pela primeira vez em 1942¹⁰; e desde então, outros casos tem sido relatados. Alguns relatos mostram que, no caso da úlcera de Marjolin relacionada à hanseníase, a transformação maligna tende a ser mais frequente^{9,10}, quando comparada às outras etiologias.

Estas úlceras associadas à hanseníase, notadamente na forma BT, apresentam o pico de malignização na sexta década da vida, com uma incidência anual de 0,79 por 1000 casos, e um risco de metástase fatal de 5%¹⁰. A forma histológica mais frequentemente encontrada nestas úlceras é o carcinoma escamocelular,

em especial o tipo bem diferenciado (64-74%), seguido pelo pouco diferenciado (25%) e o moderadamente diferenciado (13%), este último com um risco mais frequente de metástases para linfonodos¹¹.

Os fatores de risco relacionados com a degeneração maligna de uma úlcera crônica em pacientes com hanseníase são o longo período de evolução da úlcera, os traumatismos frequentes, as infecções crônicas, com ou sem osteomielite, os fatores ambientais e genéticos, higiene precária e os tratamentos citodestrutivos repetitivos, como a crioterapia e a curetagem¹⁰. Estes fatores de risco seriam influenciados pela inflamação persistente, expressão aumentada de protooncogenes, desregulação de genes supressores de tumor e fatores mitogênicos¹².

A úlcera de Marjolin relacionada à hanseníase se localiza principalmente na planta dos pés, é, geralmente, assintomática, e muitas vezes vem acompanhada de adenopatia regional, que pode indicar infecção secundária ou, mais raramente, metástase tumoral¹³. O risco de metástase aumenta, de forma significativa, nos tumores maiores de 2cm.

A ressecção completa com margens de segurança é a base do tratamento. Nas formas histológicas com pouca ou moderada diferenciação deve ser considerada a amputação, pelo elevado risco de metástases, mesmo após exérese com margem de segurança adequada. Para tumores grandes com boa diferenciação, esta última medida é a melhor escolha. Em casos de metástases, há indicação de quimioterapia. Deve-se realizar o acompanhamento devido ao risco de recidivas nos três primeiros anos e ao desenvolvimento de metástase para o cérebro, fígado, pulmão e linfáticos¹⁴.

Devido ao risco de transformação maligna e ao comportamento agressivo do carcinoma escamocelular nas úlceras de Marjolin, consideramos de suma importância o acompanhamento das úlceras crônicas secundárias à neuropatia na hanseníase, como medida preventiva muito importante na evolução destas lesões, com a realização precoce da biópsia nos casos suspeitos, o que pode modificar a história natural da doença.

Adicionalmente ao descrito nesta revisão, consideramos adequado manter o uso do termo úlcera de Marjolin, não só pela tradição, mas também pela história e reconhecimento do trabalho deste médico francês, esclarecendo que este epônimo deve designar uma úlcera ou cicatriz crônicas, que evoluem com transformação maligna, sendo importante diferenciá-las das lesões malignas que evoluem com ulceração.

Caso Clínico

BIBLIOGRAFIA

1. Marjolin LN. Ulcere. In: Dictionnaire de Médecine. Paris: Becheti; 1828. p.31.
2. Pusiol T, Zorzi MG, Pisciole F. Inappropriate use of the term Marjolin's ulcer. *Plast Reconstr Surg*. 2010; 126(4):1414-6.
3. Copcu E. Marjolin's Ulcer: A preventable complication of burns? *Plast Reconstr Surg* 2009; 124:156e-164e.
4. Steffen C. The man behind the eponym Jean-Nicolas Marjolin. *Am J Dermatopathol* 1984; 6:163-5.
5. Enoch S, Miller DR, Price PE, Harding KG. Early diagnosis is vital in the management of squamous cell carcinomas associated with chronic non healing ulcers: a case series and review of the literature. *Int Wound J*. 2004; 1(3):165-75.
6. Noel JC, Peny MO, Goldschmidt D, Verhest A, Heenen M, De Dobbeleer G. Human papillomavirus type 1 DNA in verrucous carcinoma of the leg. *J Am Acad Dermatol* 1993; 29(6):1036-8.
7. Weedon D. Tumor of the epidermis. In: Weedon D, editor. *Skin pathology*. London: Churchill Livingstone; 2002. p. 761-772.
8. Hill BB, Sloan DA, Lee EY, McGrath PC, Kenady DE. Marjolin's ulcer of the foot caused by nonburn trauma. *South Med J*. 1996; 89(7):707-10.
9. Richardus JH, Smith TC. Squamous cell carcinoma in chronic ulcers in leprosy: a review of 38 consecutive cases. *Lepr Rev*. 1991; 62:381-8.
10. Soares D, Kimula Y. Squamous cell carcinoma of the foot arising in chronic ulcers in leprosy patients. *Lepr Rev*. 1996; 67:325-9.
11. Kampirapap K, Poonpracha T. Squamous cell carcinoma arising in chronic ulcers in leprosy. *J Med Assoc Thai*. 2005; 88(1):58-61.
12. Samira Y, Sérgio H, Michalany NS, de Almeida FA, Jane T. Squamous cell carcinoma in chronic ulcer in lepromatous leprosy. *Dermatol Surg*. 2009; 35(12):2025-30.
13. Kontochristopoulos G, Kyriakis K, Symeonidou S, Katsiboulas V, Aroni K, Panteleos D, et al. Squamous cell carcinoma in chronic trophic ulcers of leprosy patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2000; 14(3):230-1.
14. Combemale P, Bousquet M, Kanitakis J, Bernard P. Malignant transformation of leg ulcers: a retrospective study of 85 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007; 21(7):935-41.

BASALIOMA PIGMENTADO DA VULVA – RELEVÂNCIA DO DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL COM OUTRAS LESÕES PIGMENTADAS VULVARES

David Pacheco, MD; Ana Rita Travassos, MD; Luís Soares-Almeida, PhD; Raquel Silva, MD
Serviço de Dermatologia / Dermatology Department, Hospital de Santa Maria – Centro Hospitalar Lisboa Norte, Portugal

RESUMO – Introdução: Os basaliomas são os tumores malignos mais frequentemente encontrados na raça humana e com uma incidência cada vez maior nas últimas décadas. Neste tipo de neoplasias, a vulva é uma localização atípica, provavelmente porque os fatores etiológicos são diferentes dos de outras áreas anatómicas. Têm uma clínica monótona e inespecífica. **Caso Clínico:** Mulher de 69 anos, que surge com uma placa erosionada com cerca de 3cm de eixo maior, fundo duro com pequenas áreas pigmentadas na periferia do grande lábio direito. A histologia revelou tratar-se de um basalioma pigmentado. Foi submetida a exérese cirúrgica alargada da lesão, não se tendo verificado recidiva após três anos de seguimento. **Conclusão:** Os basaliomas pigmentados da vulva são muito raros. Salienta-se a importância do diagnóstico diferencial com outras lesões pigmentadas nesta região, que podem ser neoplasias de maior gravidade, que requerem outros tratamentos mais invasivos. Como a taxa de recidiva dos basaliomas é elevada o seguimento periódico é obrigatório.

PALAVRAS-CHAVE – Basaliomas; Neoplasias da pele; Neoplasias da vulva.

PIGMENTED VULVAR BASAL CELL CARCINOMA – RELEVANCE OF THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS IN OTHER PIGMENTED VULVAR LESIONS

ABSTRACT – Introduction: Basal cell carcinoma is the most common malignant tumors found in the human race, with an increasing incidence in recent decades. The vulva is an atypical location for this type of neoplasm, probably because the etiological factors are different from other anatomical areas. It has a non-specific and monotonous symptomatology. **Case Report:** A 69-year-old woman attended with a 3cm eroded plaque with small pigmented areas on the edge of the right labia majora. Histology revealed a pigmented basal cell carcinoma. The patient underwent to wide excision. After three years of follow-up there was no recurrence. **Conclusion:** Pigmented vulva basal cell carcinoma is a rarity. We emphasize how important is the differential diagnosis with other pigmented lesions in this area which may be neoplasm with a worst prognosis and require other kind of treatments. Periodic follow-up is required because the high rate of recurrence.

KEY-WORDS – Pigmentation disorders; Skin neoplasms; Vulvar neoplasms.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.
No conflicts of interest.

Suporte financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.
No sponsorship or scholarship granted.

Direito à privacidade e consentimento escrito / Privacy policy and informed consent: Os autores declaram que pediram consentimento ao doente para usar as imagens no artigo.
The authors declare that the patient gave written informed consent for the use of its photos in this article.

Recebido/Received – Agosto/August 2012; Aceite/Accepted – Setembro/September 2012

Caso Clínico

Correspondência:

Dr. David Pacheco

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

INTRODUÇÃO

O Basalioma é um tumor epitelial, não queratinizante e representa a neoplasia maligna mais frequente no ser humano, com um milhão de novos casos nos EUA em 2010, que corresponde a 75 % dos tumores cutâneos malignos de pele não melanoma¹. É mais frequente em indivíduos com fotótipos baixos, com exposição solar prolongada, sobretudo em profissões ao ar livre. Tem localização preferencial nas áreas expostas ao sol.

Na vulva, ao contrário de outras localizações anatómicas, a sua incidência é baixa, constituindo de 2 a 5% de todos os tumores de esta região. Os fatores etiológicos diferem dos de outras localizações, mas histologicamente as características são idênticas. O índice de recidiva é de 10 a 20 %^{1,2}.

Selecionámos este caso já que representa uma raridade na literatura, sendo os basaliomas pigmentados o subtipo histológico menos frequente. Salienta-se a importância do diagnóstico precoce dos tumores pigmentados da vulva que podem simular outras neoplasias com um prognóstico mais grave.

CASO CLÍNICO

Mulher de 69 anos de idade, caucasiana, que foi referenciada à consulta de Dermatologia por dor e ardor vulvares desde há vários meses. Saudável, negava irradiação prévia da área genital e imunossupressão (HIV negativa, não transplantada). O exame objetivo revelou uma placa erosionada única com cerca de 3 cm de eixo maior, de fundo duro com pequenas áreas pigmentadas na margem do grande lábio direito (Fig. 1). A doente negava úlcera genital prévia. Não se palpavam adenopatias nas principais cadeias ganglionares regionais. Entre as hipóteses diagnósticas foram consideradas carcinoma espinocelular e melanoma. Foi



Fig. 1 - Basalioma da vulva: placa erosionada no grande lábio direito.

realizada uma biopsia para confirmação diagnóstica que revelou um tumor epitelial maligno, não queratinizante, constituído por ninhos sólidos dispersos pela derme de células basalóides com paliçada periférica focal. Depósitos focais de melanina. Não se observavam fendas. Aspectos compatíveis com basalioma pigmentado (Fig. 2). A doente foi submetida a ressecção cirúrgica do tumor na sua totalidade. Após três anos de seguimento não se verificou recidiva.

Caso Clínico

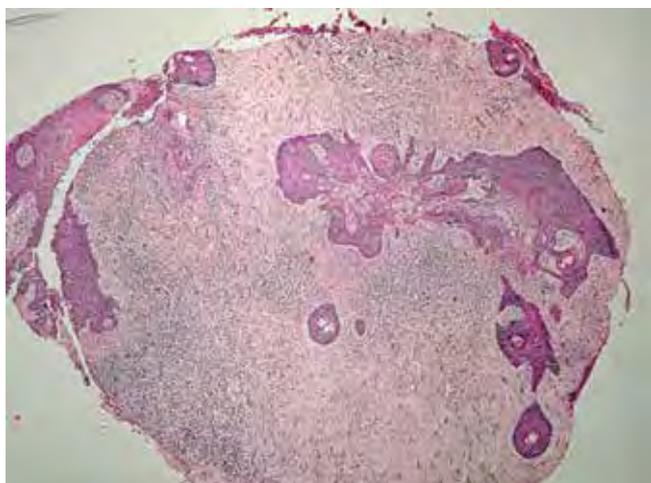


Fig 2 - Basalioma da vulva: tumor epitelial maligno não queratinizante (H&E, 40x).

DISCUSSÃO

Os basaliomas em áreas não expostas são raros, podem localizar-se no pênis³, vulva e pele perianal, só excepcionalmente atinge outros órgãos¹. Estão descritos na literatura cerca de 250 casos^{2,4}. A sua etiologia é desconhecida, ao contrário dos das áreas expostas ao sol, em que se considera a radiação ultravioleta como o principal fator desencadeante². Mesmo assim, alguns estudos associam-no com maior frequência à radioterapia⁵, outros ao arsénico, a infeções crónicas, traumatismos⁶, PUVA para tratamento de psoríase vulgar, infeção por HPV, imunossupressão e também ao líquen escleroso⁷.

O diagnóstico é fundamentalmente por suspeita clínica. A idade média de aparecimento é aos 70 anos (contra os 40-60 dos Basaliomas noutras localizações). A sintomatologia acompanhante é monótona e inespecífica (dor, ardor, prurido ou perceção da lesão). Nos genitais 30% dos Basaliomas são ulcerados, o tamanho médio é de 1,95cm.

Em qualquer placa ulcerada pigmentada na área vulvar, dever-se-á proceder à realização de biopsia, já que o diagnóstico diferencial com outros tumores pigmentados como o melanoma, cuja incidência de 10% nesta área não é desprezível, hipótese que foi colocada neste caso⁸.

A histopatologia é idêntica à das outras localizações, e portanto o seu diagnóstico histológico não oferece qualquer dificuldade. Com subtipos como o superficial, nodular, morfeiforme, o nodular pigmentado como neste caso é ainda menos frequente.

A terapêutica de eleição é a exérese cirúrgica com margem alargada, já que a tendência para a recidiva é de 20% com margens cirúrgico inadequadas para este tipo de neoplasias⁹. Por este motivo, realça-se a necessidade de seguimento periódico destas doentes. A metastização também é excecional, drenando habitualmente para as cadeias ganglionares regionais.

Com este caso pretende-se chamar a atenção para as lesões pigmentadas da vulva cujo diagnóstico diferencial inclui: nevos epidérmicos, verrugas, queratoses seborreicas, condilomas acuminados, carcinoma espinocelular, ou sob a forma de carcinoma verrucoso e melanoma maligno, sendo estas últimas patologias oncológicas de prognóstico mais grave. A dermatoscopia pode ser um meio de diagnóstico importante para distinguir máculas melanocíticas isoladas do melanoma precoce, embora tenha que ser sempre acompanhada de uma correta avaliação clínica¹⁰. Perante qualquer lesão com estas características dever-se-á sempre realizar uma biopsia incisional, para confirmar o diagnóstico. Evitar “shaving” e nunca usar procedimentos destrutivos como o laser ou a crioterapia (sem biopsia prévia).

REFERÊNCIAS

1. Pisani C, Poggiali S, La De Padova, Andreassi A, Bilenchi R. Basal cell carcinoma of the vulva. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006; 20:446-8.
2. De Giorgi V, Salvini C, Massi D, Raspollini MR, Carli P. Vulvar basal cell carcinoma: retrospective study and review of literature. *Gynecol Oncol*. 2005; 97:192-4.
3. Shindel AW, Mann MW, Lev RY, Sengelmann R, Petersen J, Hruza GJ, et al. Mohs micrographic surgery for penile cancer: management and long-term follow up. *J Urol*. 2007; 178:1980-5.
4. Mateus C, Fortier-Beaulieu M, Lhomme C, Rochard F, Castaigne D, Duvillard P, et al. Basal cell carcinoma of the vulva: 21 cases. *Ann. Dermatol. Venereol*. 2001; 128:11-5.
5. Benedet JL, Miller DM, Ehlen TG, Bertrand MA. Basal cell carcinoma of the vulva: clinical features and treatment results in 28 patients. *Obstet Gynecol* 1997; 90:765-8.
6. Fleury AC, Junkins-Hopkins JM, Diaz-Montes T. Vulvar basal cell carcinoma in a 20-year-old: Case report and review of the literature. *Gynecol Oncol Case Reports*. 2012; 26-7.
7. Thomas RH, McGibbon DH, Munro DD. Basal cell

Caso Clínico

- carcinoma of the vulva in association with vulval lichen sclerosus et atrophicus. *J R Soc Med.* 1985; 78:16-8.
8. Gibson G, Ahmed I. Perianal and genital basal cell carcinoma: a clinicopathologic review of 51 cases. *J Am Acad Dermatol.* 2001; 45:68-71.
 9. Mulayim N, Silver DF, Ocal IT, Babalola E. Vulvar basal cell carcinoma: two unusual presentations and review of the literature. *Gynecol Oncol* 2002; 85:532-7.
 10. Ferrari A, Zalaudek I, Argenziano G, Buccini P, De Simone P, Silipo V, et al. Dermoscopy of pigmented lesions of the vulva: a retrospective morphological study. *Dermatology.* 2011; 222:157-66.

ROSÁCEA OCULAR – BLEFARITE INCOMUM NA CRIANÇA

Fred Bernardes Filho, MD¹, Maria Victória Pinto Quaresma Santos, MD², Felipe Nazareth de Matos Pinto de Carvalho, MD³, Carlos Gustavo Carneiro de Castro, MD⁴, Natália Monteiro Fernandez⁵, Ana Rita Rocha⁶, Renata Pinto Fernandes Timbó⁷, Denise Sulzer⁸

¹Pós Graduando de Dermatologia / Graduated in Dermatology, no Instituto de Dermatologia Professor Rubem David Azulay da Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro (IDPRDA - SCMRJ) - Rio de Janeiro (RJ), Brazil

²Pós Graduanda de Dermatologia / Graduated in Dermatology, no Instituto de Dermatologia Professor Rubem David Azulay da Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro (IDPRDA - SCMRJ) - Rio de Janeiro (RJ), Brazil

³Pós Graduando de Dermatologia / Graduated in Dermatology, na Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) - Rio de Janeiro (RJ), Brazil

⁴Dermatologista Especialista / Specialist of Dermatology, pela Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD) e Associação Médica Brasileira (AMB)

^{5,6,7,8}Estagiárias de Dermatologia / Residents of Dermatology, Instituto de Dermatologia Professor Rubem David Azulay da Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro (IDPRDA - SCMRJ), Rio de Janeiro (RJ), Brasil

Trabalho realizado em clínica particular / Study performed at a private clinic.

RESUMO – Rosácea é uma doença de etiologia desconhecida que envolve tanto a pele como o olho. Há uma alta frequência de manifestações oculares nos pacientes com rosácea, sendo os sinais e sintomas relacionados com a disfunção das glândulas de Meibomius as principais manifestações. Relatamos um caso de uma criança do sexo masculino com blefarite unilateral. Devido à lesão ser recorrente, de início na infância, o paciente apresentar exames laboratoriais normais e ausência de lesões na área facial central, a biópsia foi necessária para o diagnóstico. O exame histopatológico revelou acantose, dilatação dos capilares e vênulas na derme papilar e reticular, infiltrado linfocitário perivascular e intersticial. Este caso ilustra um achado sutil de rosácea que pode ser extremamente importante para o diagnóstico precoce e acompanhamento.

PALAVRAS-CHAVE – Acne rosácea; Doenças das palpebras; Glândulas meibomianas; Blefarite; Criança.

OCULAR ROSACEA – BLEPHARITIS UNCOMMON IN CHILDREN

ABSTRACT – Rosacea is a disease of unknown etiology which affects both the skin and the eye. There is high rate of ocular manifestations in patients with rosacea, whose signs and symptoms are related to the dysfunction of Meibomius glands. We report a case of a male child with unilateral blepharitis. Due to the injury is recurrent, childhood-onset, the patient had normal laboratory tests and in the absence of central facial lesions, biopsy was required for diagnosis. Histopathological examination revealed acanthosis, dilated capillaries and venules in the papillary and reticular dermis, perivascular and interstitial lymphocytic infiltrate. This case illustrates a subtle finding that rosacea can be extremely important for early diagnosis and monitoring.

KEY-WORDS – Rosacea; Eyelid diseases; Meibomian glands; Blepharitis; Child.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

No conflicts of interest.

Suporte financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

No sponsorship or scholarship granted.

Caso Clínico

Direito à privacidade e consentimento escrito / Privacy policy and informed consent: Os autores declaram que pediram consentimento ao doente para usar as imagens no artigo.

The authors declare that the patient gave written informed consent for the use of its photos in this article.

Recebido/Received – Novembro/November 2012; Aceite/Accepted – Dezembro/December 2012

Correspondência:

Dr. Fred Bernardes Filho

Rua Marquês de Caxias, 9 Centro

24030-050 Niterói, RJ, Brazil

Tel.: +55 21 25426658

Fax: + 55 21 25444459

E-mail: f9filho@gmail.com

INTRODUÇÃO

Rosácea é uma condição crônica, de instabilidade vasomotora, que afeta os tecidos da face e superfície ocular. A primeira descrição da doença foi documentada em 1387. Porém, as manifestações oculares só foram descritas em 1864, quando foi reportado o caso de um paciente portador da doença, com ceratite e conjuntivite. Suas características patogênicas são baseadas no tripé: dano ao arcabouço dérmico, vasculopatia e processo inflamatório^{1,2}. Há um predomínio da doença em mulheres brancas, com descendência europeia, da terceira a quinta décadas de vida. Entretanto, as manifestações oculares da rosácea são equivalentes entre os sexos²⁻⁴. A prevalência em crianças é rara e vários fatores têm sido associados ao seu desenvolvimento, dentre eles podemos citar: alergia, anormalidades de glândulas sebáceas, desordens gástricas, dieta (incluem: chocolate, vinho, queijo, cafeína e álcool), distúrbios psicossomáticos, exposição climática, disfunção endócrina, infecção bacteriana, infecção pelo *Demodex folliculorum*, alteração vascular, medicamentos e mais recentemente descoberto mediadores inflamatórios⁵. O envolvimento cutâneo na rosácea caracteriza-se por eritema, telangiectasias, pápula, pústula e hipertrofia das glândulas sebáceas distribuídas principalmente em áreas de rubor que incluem: fronte, nariz, região malar, mento. O envolvimento ocular na rosácea pode manifestar-se em 20% dos pacientes como primeira expressão da doença^{1,4,6}. As manifestações oculares isoladamente são bastante inespecíficas para garantir diagnóstico de certeza da doença e, na maioria das vezes, é necessário, porém não pré-requisito, que o envolvimento cutâneo esteja presente.

Falha no diagnóstico precoce pode acarretar graves complicações ao paciente, como dano da córnea que pode levar à diminuição da acuidade visual. As manifestações oculares da rosácea variam de leve a severa. Suas manifestações clínicas são bilaterais e comumente afetam os olhos, conjuntiva e córnea. Dentre os sinais mais frequentes, destacam-se: blefarite (95%), hiperemia conjuntival (85%), patologias da córnea (90%). Incluem também: calázio recorrente, infecções palpebrais por estafilococos, conjuntivite nodular, olho seco secundário a disfunção das glândulas de Meibomius e, em raros casos, úlcera de córnea^{6,7}.

CASO CLÍNICO

Paciente do sexo masculino, 13 anos, estudante, natural e procedente do Rio de Janeiro, apresentava, há cerca de dois anos, placa eritemato-descamativa, pruriginosa, de coloração amarelada, em pálpebra superior direita, com períodos intermitentes de exacerbações, em que havia importante ardor local. Negava sintomas sistêmicos. História patológica pessoal e história familiar sem dados significativos. Ao exame dermatológico, apresentava descamação e eritema em pálpebra superior direita, ausência de lesões cutâneas em todo restante da face (Fig. 1). Foram aventadas as hipóteses de eczema de contato, psoríase e blefarite por rosácea. Para esclarecimento diagnóstico, foi realizada biópsia do canto interno da pálpebra superior direita, cuja avaliação histopatológica revelou acantose, ectasia de vênulas e capilares na derme papilar e média, além de infiltrado linfo-histiocitário perivascular e intersticial (Fig. 2). Paciente foi encaminhado ao

Caso Clínico

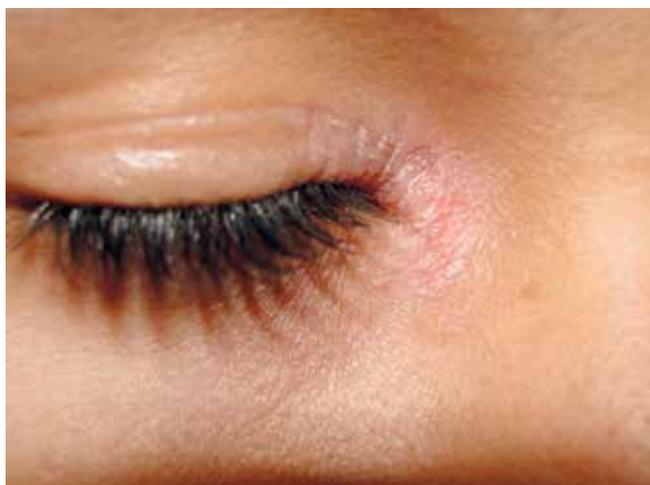


Fig 1 - Descamação e eritema em pálpebra superior direita.

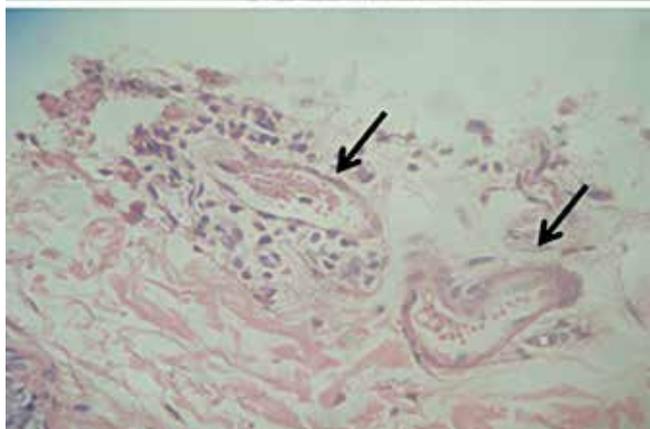
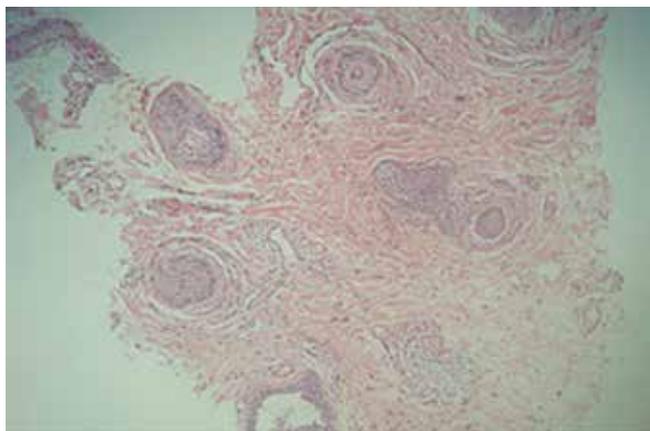


Fig 2 - Acantose, ectasia de vênulas e capilares na derme papilar e média, além de infiltrado linfo-histiocitário perivascular e intersticial.

oftalmologista e a avaliação oftalmológica não revelou comprometimento globo ocular. Em reavaliação, cinco semanas após, o paciente não apresentava mais blefarite (Fig. 3), entretanto segue em acompanhamento semestral com orientação de avaliação oftalmológica periódica.



Fig 3 - Em reavaliação, cinco semanas após, ausência de blefarite.

DISCUSSÃO

A prevalência do envolvimento ocular em pacientes com rosácea varia de 3 a 58%. Em pacientes com acometimento ocular e cutâneo, 20% desenvolvem primeiro as manifestações oculares, 53% desenvolvem as manifestações cutâneas e 27% ambas as manifestações². As manifestações oculares isoladamente, na maioria das vezes, são bastante inespecíficas para garantir diagnóstico de certeza da doença, podendo a rosácea ser confundida com várias outras desordens oculares como: blefarite, penfigóide cicatricial, úlcera de córnea (estéril ou bacteriana), hordéolo, conjuntivite alérgica, bacteriana ou viral, ceratite, dermatite atópica, ceratoconjuntivite, erosões córneas recorrentes, episclerites, ceratocone, doença herpética ocular e impetigo. Isto explica porque a rosácea ocular é pouco reconhecida, diagnosticada e tratada^{2,4,6}.

Aceita-se que para a realização do diagnóstico devem estar presentes eritema facial permanente e história de episódios súbitos e repetidos de flushing. Telangiectasias, lesões inflamatórias (pápulas, nódulos, com ou sem pústulas), lesões decorrentes da hiperplasia dérmica e hipertrofia sebácea (fimas), e alterações

Caso Clínico

oculares também podem compor o quadro da rosácea, permitindo seu reconhecimento⁷.

Eventualmente, quando as características clínicas não permitem a definição diagnóstica, as alterações dérmicas encontradas histopatologicamente costumam ser úteis. A histopatologia característica demonstra processo inflamatório linfocítico dérmico, neoformação vascular e dilatações vasculares formando verdadeiros "microaneurismas". Além disso, desestruturação do arcabouço dérmico e elastose podem ser achados¹.

Atualmente são registradas duas classificações clínicas da rosácea. Na classificação de *Plewig e Kligman*, a rosácea pode ser descrita em estágio I (vascular), estádios II e III (inflamatórios) e variantes (fimas, oftálmica, granulomatosa, edematosa persistente, conglobata e fulminans). De acordo com a National Rosácea Society (NRS), a dermatose é classificada em subtipo I (eritemato-telangiectásica), subtipo 2 (papulopustulosa), subtipo 3 (fimatosa) e subtipo 4 (ocular), além de variante única (granulomatosa)⁷.

Pelo menos três fatores contribuem para a falha no diagnóstico: falha na inspeção de toda a face do paciente durante eu exame ocular externo, 20% dos pacientes com manifestações oculares não específicas de rosácea ainda não desenvolveram lesões de pele e, por último, falta de critérios para fazer o diagnóstico de certeza devido à existência de uma constelação de sinais clínicos inespecíficos.

A consulta dermatológica deveria ser realizada quando o diagnóstico está em questão. O diagnóstico

e o tratamento precoce da rosácea ocular nas crianças podem reduzir potencialmente o progresso da patologia da córnea. Este caso denota a importância de um diagnóstico precoce de blefarite por rosácea, uma vez que pode evoluir para acometimento corneano e perda da visão, interferindo significativamente na qualidade de vida do paciente.

BIBLIOGRAFIA

1. Burns T, Cox SN, Griffiths C. *Rook's Textbook of Dermatology*. 7ª ed. 2004 p. 39.39.
2. Meirelles CB, et al. Rosácea. *An Bras Dermatol*. 1994; 69(1):38-5.
3. Bonamigo RR, Bakos L, Cartell A, Edelweiss MI. Fatores associados à rosácea em amostras populacionais do Sul do Brasil: análise de estudos casos-controles. *An Bras Dermatol*. 2008; 83(5):419-24.
4. Browning DJ, Proia AD. Ocular rosacea. *Surv Ophthalmol*. 1986; 31(3):145-58.
5. Bonamigo RR. Rosácea: fatores de risco, etiologia e patogênese. *An Bras Dermatol*. 1999; 74(6):621-4.
6. Tanzi EL, Weiberg JM. The ocular manifestations of rosacea. *Cutis*. 2001; 68(2):112-4.
7. Wilkin J, Dahl M, Detmar M, Drake L, Feinstein A, Odom R, et al. Standard classification of rosacea: Report of the National Rosacea Society Expert Committee on the Classification and Staging of Rosacea. *J Am Acad Dermatol*. 2002; 46(4):584-7.

INFEÇÃO CUTÂNEA E PULMONAR POR *MYCOBACTERIUM AFRICANUM*

Telma Francisco¹, Daniela Cunha², Raquel Vieira³, Ana Afonso⁴, Maria João Brito⁵

¹Interna de Pediatria Médica / Resident of Pediatric Medicine, Hospital de Dona Estefânia, Centro Hospitalar de Lisboa Central, EPE

²Assistente de Dermatologia / Consultant, Dermatology and Venereology, Serviço de Dermatologia, Hospital Curry Cabral, Centro Hospitalar de Lisboa Central, EPE, Lisboa, Portugal

³Assistente de Dermatologia / Consultant, Dermatology and Venereology, Serviço de Dermatologia, Hospital Curry Cabral, Centro Hospitalar de Lisboa Central, EPE, Lisboa, Portugal

⁴Chefe de Serviço de Anatomia Patológica / Consultant Chief of Pathology, Serviço de Anatomia Patológica, Hospital Curry Cabral, Centro Hospitalar de Lisboa Central, EPE, Lisboa, Portugal

⁵Assistente de Pediatria Médica / Consultant of Pediatric Medicine, Unidade de Infeciologia Pediátrica, Hospital de Dona Estefânia, Centro Hospitalar de Lisboa Central, EPE, Lisboa, Portugal

RESUMO – A tuberculose cutânea é uma doença incomum, constituindo 1,5% de todas as formas de tuberculose. Na doença pulmonar e cutânea, as infeções causadas por *Mycobacterium africanum* e *Mycobacterium tuberculosis* podem ser clinicamente indistinguíveis.

Um rapaz de 6 anos da Guiné-Bissau foi hospitalizado devido a uma úlcera pré-auricular direita com evolução de dois anos e linfadenopatia regional. O teste tuberculínico foi positivo e a radiografia de tórax revelou um nódulo hipotransparente no lobo pulmonar direito, com características sólidas na TAC. As biópsias da úlcera e da linfadenopatia revelaram infiltrado linfocítico com reação granulomatosa; o exame cultural e a PCR confirmaram infeção por *Mycobacterium africanum*. Foi realizado tratamento antibacilar durante 6 meses, com redução significativa da lesão. Nos países desenvolvidos é importante lembrar as várias formas de tuberculose cutânea, que se pode apresentar isoladamente ou em associação com outras formas de infeção. Nos doentes provenientes de áreas endémicas, um teste tuberculínico positivo deve levantar a suspeita desta entidade.

PALAVRAS-CHAVE – Tuberculose cutânea; Tuberculose pulmonar; *Mycobacterium africanum*; Criança.

CUTANEOUS AND PULMONARY INFECTION BY *MYCOBACTERIUM AFRICANUM*

ABSTRACT – Cutaneous tuberculosis is an uncommon disease, accounting for 1.5% of all types of tuberculosis. In pulmonary and cutaneous disease, infections caused by *Mycobacterium africanum* and *Mycobacterium tuberculosis* can be clinically indistinguishable.

A six-year-old boy from Guinea-Bissau was hospitalized due to a right pre-auricular ulcer with two-year evolution and regional lymphadenopathy. Tuberculinic test was positive and the thoracic radiography showed a hypotransparent node on the right lower pulmonary lobe, with solid characteristics in CT scan. Skin ulcer and lymphadenopathy biopsies revealed lymphocytic infiltrate with a granulomatous reaction; the culture and PCR confirmed *Mycobacterium africanum* infection. Antibacillary treatment was supplied for six months, leading to significant reduction of the lesion.

In developed countries it's important to remind the several forms of cutaneous tuberculosis, which can present solely or in association with other forms of infection. In patients from endemic areas, a positive tuberculinic test should rise the suspicion of this entity.

KEY-WORDS – Tuberculosis, cutaneous; Tuberculosis, pulmonary; *Mycobacterium* infections; Child.

Caso Clínico

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

No conflicts of interest.

Suporte financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

No sponsorship or scholarship granted.

Direito à privacidade e consentimento escrito / Privacy policy and informed consent: Os autores declaram que pediram consentimento ao doente para usar as imagens no artigo.

The authors declare that the patient gave written informed consent for the use of its photos in this article.

Recebido/Received – Novembro/November 2012; Aceite/Accepted – Dezembro/December 2012

Correspondência:

Dr.ª Telma Francisco

Serviço de Pediatria

Hospital de Dona Estefânia

Rua Jacinta Marto

1169-045 Lisboa, Portugal

E-mail: telmacarvalhofrancisco@gmail.com

INTRODUCTION

Cutaneous tuberculosis (CT) is a rare disease, nearly inexistent in industrialized countries. It accounts for about 1.5% of all forms of tuberculosis (TB)¹ and 0.1-1% of all cutaneous pathologies^{2,3}. However, since the eighties, the disease has become more frequent, as for pulmonary TB.

Cutaneous infections results from direct inoculation, inhalation of the mycobacteria (leading to pulmonary infection and dissemination) or contiguity with lesions from nearby organs, such as lymph nodes, bone, digestive tract, pleura and lung^{3,4}.

There are several forms of CT: tuberculous chancre, TB verrucosa cutis, lupus vulgaris, scrofuloderma, gumous TB, miliary TB, TB cutis orificialis and tuberculids⁴.

The etiologic agents of CT are bacteria from the *Mycobacterium tuberculosis* complex, including *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium africanum* and *Mycobacterium microti* and several other mycobacteria which don't usually cause disease among humans. *Mycobacterium africanum*, which is less frequent in Europe and North America, may be responsible for infections clinically indistinguishable from *Mycobacterium tuberculosis*, including pulmonary TB and CT. In the past, two biovariants of *Mycobacterium africanum* were described, *West African Mycobacterium africanum* and *East African Mycobacterium africanum*; the latter is now grouped with *Mycobacterium tuberculosis sensu strictu*. *West African Mycobacterium africanum* has actually two variants: *Mycobacterium africanum* type 1 and *Mycobacterium africanum* type 2⁵.

By its rarity we report a case of CT by *Mycobacterium africanum* in a child, which we didn't find previously described in literature.

CASE REPORT

A six-year-old boy, natural from Guinea-Bissau, was brought to Portugal for diagnostic evaluation and treatment of a chronic ulcer on his right pre-auricular area, with 2 years of evolution. In Guinea he had previously been treated with non-specified systemic and topic antibiotics, which haven't lead to any clinical improvement. The patient had no other symptoms, namely fever, loss of weigh or cough. There was no relevant epidemiologic history regarding contacts with TB patients.

Upon admission the child had a good general health status. In the right pre-auricular region he had a 12x6cm ulcer, with regular and well-defined edges and an erythematous even bottom partially covered by a purulent exudate (Fig. 1). In the right posterior cervical region a 5x6cm, tender, painless and non-adherent lymphadenopathy was palpable. There were no other alterations on physical examination.

Laboratory workup showed normal hemogram, a reactive C protein of 3.72mg/dL and sedimentation rate of 80mm/sec. Immunologic study, namely immunoglobulin level and lymphocytary populations, was normal, and ELISA for HIV 1 and 2 were negative. Tuberculin test was positive, with a 15mm area of induration.

Caso Clínico



Fig 1 - Patient at admission, with a cutaneous 12x6cm ulcer, with regular and well-defined edges and an erythematous even bottom partially covered by purulent exudate and a right posterior cervical lymphadenopathy.

Thoracic radiograph showed a nodular hypotransparency on the right lower lobe. Face and lung computed tomography scan revealed densification of the subcutaneous tissue underneath the ulcer and a 23mm solid node on the right lung base (Fig. 2). Bronchoscopy was normal and gastric aspirate negative for mycobacteria.



Fig 2 - Pulmonary computed tomography scan showing a 23mm node on the right lung base.

At this point, the differential diagnosis included Buruli ulcer disease, skin cancer, leishmaniasis and actinomycosis; therefore, skin and ganglionic biopsies were performed. Both exams have shown a lymphocytic infiltrate with granulomas (Fig. 3), but Ziehl-Neelsen staining was negative. Cultural exam and subsequent amplification allowed for the identification of *Mycobacterium africanum* by polymerase chain reaction (PCR). *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pyogenes* were identified as co-infectant microorganisms.

Isoniazid, rifampicin and pyrazinamid were started, with significant reduction of cutaneous and pulmonary lesions after three months of treatment, and this response was maintained for six months, leading to full recovery.

DISCUSSION

CT diagnosis is based on clinical exam, histological study and culture of the bacteria, and PCR allows the identification of the species. There may be no systemic manifestations of the disease and clinical signs may overlap other pathologies, such as Buruli's ulcer,

Caso Clínico

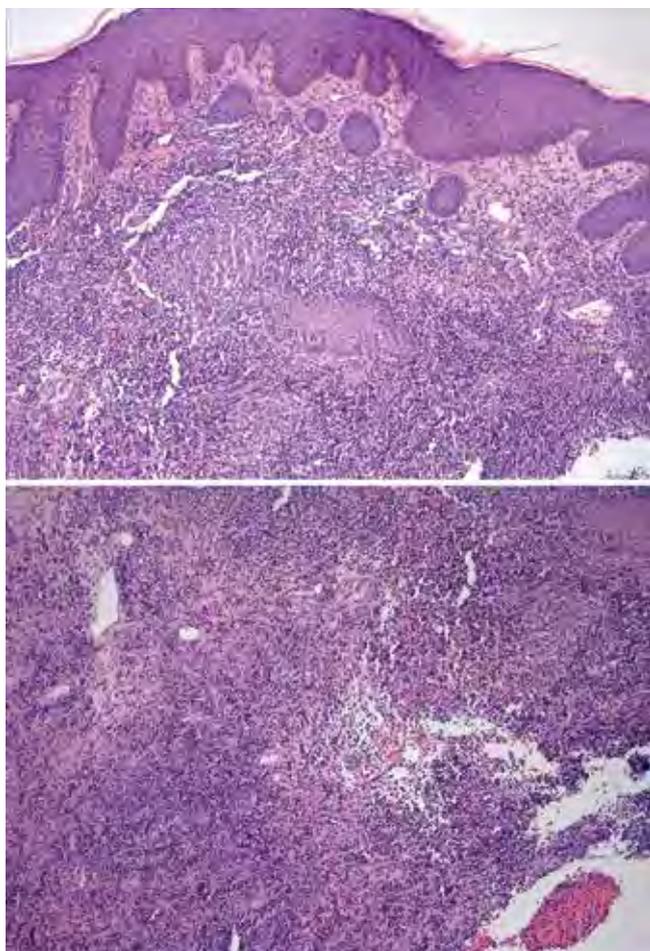


Fig. 3 - Skin biopsies showing a lymphocytic infiltrate with granulomas.

atypical mycobacteria infection, syphilis, cat-scratch disease, actinomycosis, psoriasis, leishmaniasis, discoid lupus erythematosus and neoplasms. In our patient, the long time of evolution of the cutaneous lesion plus the application of several topics (potentially changing the original features of the ulcer) and the bacterial overgrowth have obscured the clinical picture. In this case, the skin biopsy was critical to the diagnosis.

In CT, histopathology may show a non-specific inflammatory infiltrate, caseating granulomas and, sometimes, bacilli may be seen. Observation of acid-alcohol resistant bacilli (BAAR) is highly suggestive of mycobacteria, even though there are several other microorganisms, like *Corynebacterium* and *Nocardia* sharing this biochemical property. Ziehl-Neelsen staining can also detect mycobacteria, but it is necessary to have a large number of bacilli in the sample ($>10^4$ bacteria/

milliliter)³ for the test to become positive. In our patient, Ziehl-Neelsen was negative, which can be due to a small number of mycobacteria in the ulcerated tissue.

Cultures and PCR are the gold standard for isolation of the agent. However, these techniques have a low sensibility: 50-72% for PCR when it is made in samples BAAR negative and 80% for culture³. In conclusion, CT is still a challenge in clinical practice, not just because of the large spectrum of differential diagnosis but also due to the complexity and delay of the bacterial isolation.

We were initially surprised by the isolation of *Mycobacterium africanum*, as it is a very rare bacteria in our country. Searching the literature, we found just three cases of CT^{6,7}, none of them amongst children. This agent is rarely found in Europe⁷⁻⁹, but is common in West and Central Africa, including Guinea-Bissau, from where our patient was from. In these areas *Mycobacterium africanum* is responsible for 50-60% of all cases of pulmonary TB⁵.

Mycobacterium africanum may cause all forms of TB, including CT¹⁰, disseminated^{7,10,11}, cerebral TB⁹ and orchiepidimitis¹². From the three cases of CT caused by *Mycobacterium africanum* described in the literature, two were lupus vulgaris^{6,7} and the third had multiple cutaneous and visceral lesions¹⁰. Our patient had a lesion compatible with tuberculous chancre and even though the agent was not isolated in bronchoalveolar lavage and gastric aspirate, we admit that the pulmonary node had also tuberculous origin, due to the concomitance of the lesions, the simultaneous response to antibacillary treatment and the low sensibility of these exams (gastric aspirate is positive in 30-40%¹³ of cases and bronchoalveolar lavage is even less sensitive¹⁴).

Due to the presence of a skin ulcer, lymphadenopathy and pulmonary infection we admit that our patient had disseminated TB. In CT pulmonary involvement occurs in 12-26,5%¹⁵⁻¹⁷ and regional lymphadenopathy is considered an indication of dissemination of the disease¹⁷. In children, the presence of lymphadenopathy is even more frequently related to disseminated disease than in adults¹⁷. However, in our case it is not straightforward to define whether the cutaneous lesion was acquired by primary inoculation or by hematogenous dissemination from pulmonary infection, since the child had no respiratory symptoms.

As noted previously, infection caused by *Mycobacterium africanum* is indistinguishable from other mycobacteria⁹; however, is recommendable to identify the species, not only due to epidemiological matters, to detect and control outbreaks¹¹, but also because *Mycobacterium bovis* is resistant to pyrazinamid⁹, which has obvious implications in treatment.

In industrialized countries, where CT is extremely rare, is important to remember this entity, which can be found associated with systemic forms or be the only manifestation of the mycobacterial infection. The suspicion index should be high in patients from an endemic area, with immunodeficiencies or a positive tuberculinic test. Diagnostic methodology is essential for diagnosis, allowing to start prompt treatment and avoid development of complications and sequels potentially irreversible.

REFERENCES

1. Sabat M, Ribera M, Casanova JM, Bielsa I, Fuente MJ, Ferrandiz C. Carcinoma epidermoide sobre lupus vulgar. *Actas Dermosifiliogr.* 2003; 94(9):616-9.
2. Chong LY, Lo KK. Cutaneous tuberculosis in Hong Kong: a 10-year retrospective study. *Int J Dermatol.* 1995; 34(1):26-9.
3. Almaguer-Chávez J, Ocampo-Candiana J, Rendón A. Panorama actual en el diagnóstico de la tuberculosis cutánea. *Actas Dermosifiliogr.* 2009; 100:562-70.
4. Meltzer MS, Nacy CA. Cutaneous tuberculosis. [updated 2008, Jan 26; accessed 2010, May 23]. Accessible in: <http://www.emedicine.com/>.
5. de Jong BC, Hill PC, Aiken A, Jeffries DJ, Onipede A, Small PM, et al. Clinical presentation and outcome of tuberculosis patients infected by *M. africanum* versus *M. tuberculosis*. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2007; 11(4):450-6.
6. Iborra C, Cambau E, Lecomte C, Grosset J, Bricaire F, Caumes E. Cutaneous tuberculosis. A study of 4 cases. *Ann Dermatol Venereol.* 1997; 124(2):139-43.
7. Baril L, Caumes E, Truffot-Pernot C, Bricaire F, Grosset J, Gentilini M. Tuberculosis caused by *Mycobacterium africanum* associated with involvement of the upper and lower respiratory tract, skin and mucosa. *M. Clin Infect Dis.* 1995; 21(3):653-5.
8. Desmond E, Ahmed AT, Probert WS, Ely J, Jang Y, Sanders CA, et al.. *Mycobacterium africanum* cases, California. *Emerg Infect Dis.* 2004; 10(5):921-3.
9. Bhanot N, Badem O, Mathew L, Haran M. *Mycobacterium africanum* presenting as a brain mass. *Infect Dis Clin Pract.* 2008; 16:327-9.
10. Frottier J, Eliaszewicz M, Arlet V, Gaudillat C. Infections caused by *Mycobacterium africanum*. *Bull Acad Natl Med.* 1990; 174(1):29-33; discussion 34-5.
11. Esteras MAR, Parra Parra I, Mercadé MDB. Disseminated tuberculosis due to *Mycobacterium africanum*. *Arch Bronconeumol.* 2003; 39(8):376-7.
12. Pedro IP, Bermúdez P, Artero I, Jiménez MS. Orquiepididimitis por *Mycobacterium africanum*. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2008; 26(9):597-602.
13. Adams LV, Starke JR. Tuberculosis disease in children. [updated 2009, Sep 29; Accessed 2010, Sep 43]. Accessible in: <http://www.uptodate.com/>.
14. Abadco DL, Steiner P. Gastric lavage is better than bronchoalveolar lavage for isolation of *Mycobacterium tuberculosis* in childhood pulmonary tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J.* 1992; 11(9):735-8.
15. Padmavathy L, Rao LL, Chockalingam K, Pari T. Cutaneous tuberculosis among children and adolescents: a study in a rural teaching hospital. *J Chin Clin Med.* 2010; 5(1):40-5.
16. Pandhi D, Reddy BS, Chowdhary S, Khurana N. Cutaneous tuberculosis in Indian children: the importance of screening for involvement of internal organs. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2004; 18(5):546-51.
17. Kumar B, Rai R, Kaur I, Sahoo B, Muralidhar S, Radotra BD. Childhood cutaneous tuberculosis: a study over 25 years from northern India. *Int J Dermatol.* 2001; 40(1):26-32.

URIAGE
EAU THERMALE

A maior biblioteca fotográfica
de **Dermatologia Pediátrica**,
herança do Prof. Dr. Marc Larrègue



MARC LARREGUE **.com** COLLECTION



Marc Larrègue, médico e professor notável, considerado um dos fundadores da Dermatologia Pediátrica em França, deixou como herança a sua iconográfica colecção com mais de 200.000 fotografias.

Esta excepcional colecção foi organizada por um Comité Científico de forma a reflectir a abordagem metodológica e de diagnóstico de Marc Larrègue. Actualmente pode consultar mais de 11.000 fotografias, artigos e comentários em www.collectionmarclarregue.com.

Esta colecção única é acessível para todos os médicos, professores e estudantes do mundo inteiro, disponibilizado pelos Laboratórios Dermatológicos Uriage.

Reduocol[®] HZn

Gel cicatrizante com Hialuronato de zinco



EFICÁCIA E SEGURANÇA
CLINICAMENTE COMPROVADAS



REDUCOL HZn em **lesões agudas**



REDUCOL HZn em **lesões crónicas**



DISPOSITIVO MÉDICO
Classe III

HZn

Complexo inovador

- Pós-cirurgia
- Pós intervenção dermatológica
- Lesões crónicas
- Lesões agudas



URIAGE

EAU THERMALE

HYSÉAC

FLUIDOS SOLARES SPF 30/ SPF 50+

PROTECÇÃO SOLAR DA PELE MISTA A OLEOSA
COM TENDÊNCIA ACNEICA

FOTOPROTECÇÃO ELEVADA

EFICÁCIA SEBORREGULADORA



TEXTURAS FLUIDAS - OIL FREE

EFEITO MATIFICANTE

RÁPIDA ABSORÇÃO

