



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO
INTEGRADO EM MEDICINA**

FERNANDA PATRÍCIA ANTUNES DOS SANTOS

DERMATOSES PARANEOPLÁSICAS

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE DERMATOLOGIA E VENEREOLOGIA

TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:

DRº RICARDO VIEIRA

DRª MARGARIDA GONÇALO

MARÇO/2010



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

DERMATOSES PARANEOPLÁSICAS

Dissertação apresentada à Universidade de Coimbra para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre no âmbito do Mestrado Integrado em Medicina, realizada sob a orientação do Doutor Ricardo Vieira (Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra) e da Doutora Margarida Gonçalo (Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra).

ÍNDICE		PÁGINAS
1	LISTA DE ABREVIATURAS	4
2	RESUMO	6
3	ABSTRACT	8
4	INTRODUÇÃO	10
5	DERMATOSES PARANEOPLÁSICAS OBRIGATÓRIAS	16
5.1	ACANTOSE NIGRICANTE MALIGNA	16
5.2	HIPERTRICOSE LANUGINOSA ADQUIRIDA	27
5.3	ACROQUERATOSE PARANEOPLÁSICA DE BAZEX	30
5.4	ICTIOSE ADQUIRIDA	35
5.5	PÊNFIGO PARANEOPLÁSICO	39
5.6	ERITEMA GYRATUM REPENS	47
5.7	ERITEMA NECRÓLÍTICO MIGRATÓRIO	49
6	DERMATOSES PARANEOPLÁSICAS NÃO OBRIGATÓRIAS	57
6.1	DERMATOSES NEUTROFÍLICAS	57
6.1.1	SINDROME DE SWEET	57
6.1.2	PIODERMA GANGRENOSO	61
6.2	SINAL DE LESER-TRÉLAT	64
6.3	DERMATOMIOSITE	67
6.4	SINDROME CARCINÓIDE	70
6.5	TROMBOFLEBITE MIGRATÓRIA SUPERFICIAL	74
7	CONCLUSÃO	78
8	BIBLIOGRAFIA	79

1.LISTA DE ABREVIATURAS

AA- Aminoácidos

ACTH- *Adrenocorticotropic Hormone*

AN- Acantose nigricante

ANM- Acantose nigricante maligna

AP- Acroqueratose paraneoplásica

APUD- *Amine precursor uptake and decarboxylation*

CA-125- *Cancer Antigen 125*

CREST- Calcinose, fenómeno de Raynaud, alteração da motilidade esofágica, esclerodactilia, telangiectasias

DM- Dermatomiosite

DPN- Dermatoses paraneoplásicas

EAC- Eritema anular centrífugo

EGF- *Epidermal Growth factor*

EGFR- *Epidermal Growth factor receptor*

EGR- *Eritema gyratum repens*

ENM- Eritema necrolítico migratório

FGF- *Fibroblast growth factor*

FGFR3- *Fibroblast growth factor receptor*

G-CSF- *Granulocyte colony stimulating factor;*

HLA- Hipertricose lanuginosa adquirida

HLA- A2- *Human leukocyte antigen A2*

IA- Ictiose adquirida

DERMATOSES PARANEOPLÁSICAS

IFD- Imunofluorescência directa

IFID- Imunofluorescência indirecta

IG- Imunoglobulina

IGF-1- *Insulin like growth factor-1*

IL-6- Interleucina-6

LMA- Leucemia mieloblástica aguda

LLC- Leucemia linfocítica crónica

MSH- α - *Melanocyte stimulating hormone- α*

NEM- Neoplasia endócrina múltipla

PAMS- Síndrome multiorgânica auto-imune paraneoplásica

PG- Pioderma gangrenoso

POEMS- *Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, M-protein, Skin abnormalities*

PPN- Pênfigo paraneoplásico

SA- Síndrome de Arlequim

SB- Síndrome de Bazex

SC- Síndrome carcinóide

SLT- Sínal de Leser-Trélat

SNA- Sistema nervoso autónomo

SS- Síndrome de Sweet

TGF- α : *Transforming growth factor - α*

TMS- Tromboflebite migratória superficial

TVP- Trombose venosa profunda

VIH- Virús da Imunodeficiência Humana

2.RESUMO

As dermatoses paraneoplásicas constituem um grupo heterogêneo de doenças que podem conduzir à identificação de uma neoplasia até então oculta ou acompanhar a evolução de uma neoplasia já conhecida. Conforme os critérios definidos em 1976 por Helen Curth¹, consideram-se paraneoplásicas as dermatoses que: (1) tenham um início aproximadamente simultâneo ao da neoplasia; (2) evoluam paralelamente com a neoplasia; (3) sejam uniformemente causadas pelos mesmos tipos de neoplasia; (4) sejam pouco comuns na população em geral e (5) tenham uma associação estatisticamente significativa com a presença de determinada neoplasia. Por serem os mais relevantes, os 2 primeiros critérios são os únicos que actualmente se utilizam.

As dermatoses paraneoplásicas podem classificar-se em diferentes categorias: (1) dermatoses paraneoplásicas obrigatórias, as quais estão constantemente associadas a doença maligna, sendo que a sua identificação obriga à pesquisa sistemática de neoplasia subjacente (acantose nigricante maligna, eritema necrolítico migratório, acroqueratose de Bazex, eritema *gyratum repens*, hipertricose lanuginosa adquirida, ictiose adquirida e pênfigo paraneoplásico; (2) dermatoses não constantemente paraneoplásicas, que podem classificar-se num primeiro grupo (2a), constituído por dermatoses com associação frequente com doença neoplásica e cuja identificação deve conduzir à pesquisa sistemática de um tumor (dermatomiosite, síndrome carcinóide, tromboflebite migratória superficial, síndrome de Sweet, pioderma gangrenoso, sinal de Leser-Trélat e hipocratismo digital adquirido), e num segundo grupo (2b), constituído por dermatoses que poucas vezes acompanham a evolução de um tumor e este só deverá ser pesquisado se outras etiologias forem improváveis ou se não houver regressão após tratamento adequado (hirsutismo, eritrodermia, queratodermia palmo-plantar e porfiria cutânea tarda; (3) dermatoses excepcionalmente paraneoplásicas (conectivites e vasculites).

DERMATOSES PARANEOPLÁSICAS

No presente trabalho, revêem-se os aspectos clinico-patológicos de 13 dermatoses incluídas nas categorias 1 e 2A, por serem descritas na literatura actual como tendo a maior força de associação com neoplasias.

PALAVRAS-CHAVE: Dermatoses paraneoplásicas; neoplasia maligna.

3. ABSTRACT

The paraneoplastic dermatoses are a heterogeneous group of diseases that can lead to the identification of an underlying malignant neoplasm. As proposed by Helen Curth¹ in 1976, several criteria must be fulfilled until define a dermatosis as a paraneoplastic syndrome: (1) the dermatosis and the malignancy start simultaneously; (2) both conditions follow a parallel course; (3) the skin disease is uniformly caused by the same type of neoplasia; (4) the dermatosis is not common in the general population; and (5) a high percentage of association between the two conditions is noted. Currently, due to its the relevance, only the first two criteria should be considered to declare a skin disease as a paraneoplastic dermatosis.

The paraneoplastic dermatoses can be classified into different categories: (1) "obligate paraneoplastic dermatoses", which are constantly associated with a malignant disease, consequently their identification obligate a systematic research of an underlying cancer (examples: malignant acanthosis nigricans, necrolytic migratory erythema, Bazex syndrome, erythema gyratum repens, acquired hypertrichosis lanuginosa, acquired ichthyosis and paraneoplastic pemphigus); (2) "dermatosis not constantly paraneoplastic", that can be divided in a two different groups: (2a), constituted by dermatoses that have a frequent association with malignant disease and when identified should lead to a systematic research of a neoplasia (examples: dermatomyositis, carcinoid syndrome, superficial migratory thrombophlebitis, Sweet's syndrome, pyoderma gangrenosum, Leser-Trélat sign and acquired digital hipocratism) and (2b), constituted by dermatosis that less often accompany the course of the malignancy, leading to the need of investigation about an underlying malignancy only when other etiologies are improbable or if the condition remains after an appropriable treatment (examples: hirsutism,

DERMATOSES PARANEOPLÁSICAS

erythroderma, palmoplantar keratoderma and porphyria cutaneos tarda); (3) dermatoses exceptionally paraneoplastic (conectivitis and vasculitis).

The main clinicopathologic features of 13 dermatoses of the categories 1 and 2a are reviewed, considering they are described in the actual literature as having the greatest force of association with malignant diseases.

KEY WORDS: paraneoplastic dermatoses; malignancy.

4. INTRODUÇÃO

A pele é um órgão muito extenso e de fácil acesso ao estudo clínico, funcionando como um verdadeiro espelho de inúmeras patologias sistêmicas, entre as quais diversos tipos de neoplasias. A tradução cutânea das neoplasias pode ocorrer no contexto de: 1) determinadas genodermatoses (ex.: síndrome de Cowden, síndrome de Peuz-Jeghers); 2) metastização cutânea; 3) dermatoses induzidas pelo ambiente carcinogénico e, 4) dermatoses paraneoplásicas, as quais serão alvo desta revisão.

As dermatoses paraneoplásicas são um grupo amplo e heterogéneo de alterações cutâneas de natureza não neoplásica, mas que dependem da presença de uma neoplasia. Por definição, o início e a evolução destas alterações encontram-se em íntima relação com o aparecimento e progressão da neoplasia subjacente. Curth¹, em 1976, considerou diversos critérios para definir uma dermatose como paraneoplásica: (1) início da dermatose aproximadamente simultâneo ao da neoplasia; (2) evolução da dermatose paralelamente com a neoplasia; (3) dermatose uniformemente causada pelos mesmos tipos de neoplasia; (4) dermatose pouco comum na população em geral e (5) dermatose com uma associação estatisticamente significativa com a presença de determinada neoplasia. Apesar de muito úteis e essenciais, nem sempre se verificam todos estes critérios. Por isso, os 2 primeiros critérios são os únicos que actualmente se utilizam, em virtude da sua maior relevância. McLean D.² defende que o mais correcto é considerar como dermatose paraneoplásica aquela que surge depois da neoplasia. Apesar de ser um critério por vezes difícil de demonstrar (nem sempre é possível identificar o preciso momento em que a neoplasia se desenvolveu), a verdade é que é necessário que a massa tumoral alcance determinada dimensão ou determinado tipo de características que a tornem capaz de produzir substâncias responsáveis pelo quadro dermatológico.² No entanto, sabendo-se que muitos

DERMATOSES PARANEOPLÁSICAS

tumores se podem manter assintomáticos durante algum tempo, a dermatose pode vir a diagnosticar-se algum tempo antes do diagnóstico oncológico.³ De qualquer forma, para o mesmo autor, a evolução paralela é outro requisito fundamental, pois neste contexto o reaparecimento da dermatose é sinal de recidiva tumoral.

Em virtude da necessidade de sistematização, a presente revisão recorre a uma classificação que divide as dermatoses paraneoplásicas em diferentes grupos:⁴

(1) Dermatoses paraneoplásicas obrigatórias, as quais estão constantemente associadas a doença maligna, sendo que a sua identificação obriga à pesquisa sistemática de neoplasia subjacente (acantose nigricante maligna, eritema necrolítico migratório, acroqueratose de Bazex, *eritema gyratum repens*, hipertricose lanuginosa adquirida, ictiose adquirida e pênfigo paraneoplásico).

(2) Dermatoses não constantemente paraneoplásicas, que podem subdividir-se num grupo (2a), constituído por dermatoses com associação frequente com doença neoplásica e cuja identificação deve conduzir à pesquisa sistemática de um tumor (dermatomiosite, síndrome carcinóide, tromboflebite migratória superficial, síndrome de Sweet, pioderma gangrenoso, sinal de Leser-Trélat, hipocratismo digital adquirido, entre outras), e num grupo (2b), constituído por dermatoses que poucas vezes acompanham a evolução de um tumor e este só deverá ser pesquisado se outras etiologias forem improváveis ou se não houver regressão após tratamento adequado (hirsutismo, eritrodermia, queratodermia palmo-plantar, porfíria cutânea tarda, entre outras).

(3) Dermatoses excepcionalmente paraneoplásicas (conectivites, vasculites, entre outras).

O objectivo do presente trabalho é efectuar uma revisão clínico-patológica das dermatoses consideradas obrigatórias (grupo 1) e algumas das não constantemente paraneoplásicas (2a), consideradas mais relevantes na prática clínica. (Tabela 1)

DERMATOSES PARANEOPLÁSICAS

TABELA 1: DERMATOSES PARANEOPLÁSICAS (DPN)

DPN	CLÍNICA	LOCALIZAÇÕES (+ COMUNS)	NEOPLASIAS (+ FREQUENTES)	DIAGNÓSTICO/ EVOLUÇÃO (Relação com a Neoplasia)
ANM	Placas hiperpigmentadas simétricas; Papilomatose; Textura aveludada/verrucosa	Pregas cutâneas; Mucosas; Região palmo-plantar	Adenocarcinomas intra-abdominais (70-90%): 55-61% Adenocarcinomas gástricos	61.3%: simultâneo; Evolução paralela; Indicador de mau prognóstico.
HLA	Rápido desenvolvimento de pêlo tipo lanugo.	Face; tronco e membros Progressão cefalo-caudal	♀:neoplasia colo-rectal; neoplasia do pulmão e da mama; ♂: neoplasia do pulmão; neoplasia colo-rectal	Aparecimento 2,5 anos até 5 anos depois. Sinal de mau prognóstico
SB	Placas eritematosas descamativas (aspecto psoriasisiforme)	Regiões acrais	80% Neoplasia das vias respiratórias superiores e tracto gastro-intestinal.	67% Precede; Evolução paralela.

DERMATOSES PARANEOPLÁSICAS

TABELA 1: DERMATOSES PARANEOPLÁSICAS (DPN) continuação..

DPN	CLÍNICA	LOCALIZAÇÃO (+ COMUNS)	NEOPLASIAS (+ FREQUENTES)	DIAGNÓSTICO/ EVOLUÇÃO (Relação com a Neoplasia)
IA	Xerose cutânea; Descamação, escamas irregulares, finas.	Extremidades inferiores; superfícies extensoras; tronco	60% Neoplasias hematológicas (doença de Hodgkin); 25% tumores sólidos.	Semanas a meses depois; Evolução paralela.
PPN	Apresentação variável: eritema difuso, lesões vesiculo-bolhosas, pápulas, placas. Estomatite (erosões e ulcerações).	Tronco superior, cabeça, pescoço, região proximal dos membros, flexuras.	80% :linfomas de Hodgkin, Leucemia linfocítica crónica ou Doença de Castleman.	50% Precede o diagnóstico; Evolução paralela com neoplasias benignas, não paralela com malignas.
EGR	Anéis eritematosos de rápida progressão (1cm/dia); Padrão em “nervura de madeira”.	Tronco; Porção proximal dos membros.	32% Carcinoma brônquico, 8% esofágico, 6% mama.	80% Precede o diagnóstico.

DERMATOSES PARANEOPLÁSICAS

TABELA 1: DERMATOSES PARANEOPLÁSICAS (DPN) continuação..

DPN	CLÍNICA	LOCALIZAÇÃO (+ COMUNS)	NEOPLASIAS (+ FREQUENTES)	DIAGNÓSTICO/ EVOLUÇÃO (Relação com a Neoplasia)
ENM	Máculas ou pápulas eritematosas, migratória, de configuração anular.	Pregas glúteas, períneo, abdómen, membros inferiores, distribuição periorifical.	70% Tumor de células α -pancreáticas.	Aparecimento antes ou depois. Sinal de mau prognóstico.
SS	Placas ou nódulos eritematosos, dolorosos.	Face, pescoço, extremidades superiores.	85% Leucemia mieloblástica aguda e linfomas.	60% Precede; Evolução paralela.
PG	Pústulas foliculares hemorrágicas, nódulos dolorosos, ulceração de bordos irregulares.	Extremidades inferiores e superiores, região nadegueira, abdómen e face.	Leucemia mielóide aguda, síndromes mielodisplásicos, mieloma múltiplo.	Evolução mal esclarecida.

DERMATOSES PARANEOPLÁSICAS

TABELA 1: DERMATOSES PARANEOPLÁSICAS (DPN) continuação..

DPN	CLÍNICA	LOCALIZAÇÃO (+ COMUNS)	NEOPLASIAS (+ FREQUENTES)	DIAGNÓSTICO/ EVOLUÇÃO (Relação com a Neoplasia)
DM	Eritema heliotrópico, edema periorbitário, pápulas de Gottron, telangiectasias.	Áreas foto-expostas.	Carcinoma do ovário;	Antes, simultaneamente ou depois. Evolução paralela.
SLT	Queratoses seborreicas	Tórax, dorso, extremidades, face e abdómen.	Adenocarcinomas gastro-intestinais e neoplasias linfoproliferativas	Antes ou depois do diagnóstico; Evolução mal esclarecida.
SC	<i>Flush</i> cutâneo paroxístico	Face, pescoço, tórax superior	Tumores carcinóides (50% origem no <i>midgut</i>)	Mau prognóstico
TMS	Tromboflebitis superficiais, migratórias.	Membros inferiores.	Neoplasias pancreáticas (50%), pulmonares, gástricas..	

ANM: Acantose nigricante maligna; DM: dermatomiosite; EGR: Eritema *gyratum repens*; ENM: eritema necrolítico migratório; HLA: Hipertricose lanuginosa adquirida; IA: ictiose adquirida; PG: pioderma gangrenoso; PPN: Pênfigo paraneoplásico; SB: síndrome de Basex; SLT: Sinal Leser-Trélat; SS: síndrome de Sweet; TMS: Tromboflebite migratória superficial.

5.DERMATOSES PARANEOPLÁSICAS OBRIGATÓRIAS

5.1ACANTOSE NIGRICANTE MALIGNA

A acantose nigricante maligna (ANM) foi inicialmente descrita por Addison em 1885, que a diagnosticou erradamente como doença de Adisson. Foram Pollitzer e Janovsky que a classificaram correctamente pela primeira vez em 1890.^{3,5} Apesar de ser provavelmente a dermatose paraneoplásica mais conhecida, raramente se observa na prática clínica, uma vez que é muito menos frequente que a acantose nigricante não maligna. Na verdade, aproximadamente 80% dos casos identificados desde 1890 ou são benignos ou idiopáticos, restando uma pequena percentagem para a forma paraneoplásica.⁶ Apesar da exacta incidência ser desconhecida, até hoje apenas 1000 casos foram descritos na literatura⁷ e um estudo realizado durante um período de dez anos, identificou apenas 2 casos em cada 12000 doentes com patologia neoplásica.⁸

Miller J. et al⁵ apresenta uma proposta de classificação da acantose nigricante que distingue oito formas: a acantose nigricante associada à obesidade, a forma sindrómica, a forma acral, a unilateral, a familiar, a induzida por fármacos, a maligna e a mista. Optou-se por apresentar uma classificação mais simplificada, focando-se a discussão posterior nas formas malignas, por se tratar do objecto do presente trabalho. (Tabelas 2 e 3)

A ANM apresenta maior associação com adenocarcinomas de órgãos intra-abdominais (70-90%) sendo que 55 a 61% dos casos são adenocarcinomas gástricos (principalmente do tipo difuso de Lauren).^{9,10,11,12,13} Seguem-se, em frequência, os adenocarcinomas pancreático, ovárico¹⁴, renal, da bexiga¹⁵, brônquico, tiroideu, mamário, esofágico, da vesícula biliar¹⁶, do endométrio^{8,17} entre outros. Existem, ainda, casos associados a carcinomas espinhocelulares com origem pulmonar ou no colo do útero.⁵ Raramente coexiste com tumores não epiteliais, tais como sarcomas ou linfomas. (Tabela 3)

DERMATOSES PARANEOPLÁSICAS

Em 61,3% dos casos, a ANM é detectada em simultâneo com o tumor, antecede o tumor (até dezasseis anos antes) em 17,6% e, em 22%, surge depois do diagnóstico da neoplasia.¹⁰ A evolução é geralmente paralela à da neoplasia subjacente, ou seja, irá disseminar-se mais extensamente e agravar simultaneamente à progressão tumoral e regredindo ou reaparecendo de acordo, respectivamente, com a erradicação ou recidiva tumoral.⁷

TABELA 2: ACANTOSE NIGRICANTE BENIGNA

1) HEREDITÁRIA

FAMILIAR.

NÃO FAMILIAR:

✗ Síndrome de Alstrom;

✗ Ataxia Telangiectásica;

✗ Síndrome de Bloom;

✗ Síndrome de Capozucca;

✗ Doença de Crouzon;

✗ Síndrome Lawrence-Seip;

✗ Leprechaunismo;

✗ Síndrome Prader-Willi;

✗ Síndrome de Rabson;

✗ Síndrome de Rud;

✗ Síndrome Hipertrofia acral e câibras.

2) MEDICAMENTOSA

 Ácido nicotínico;

 Insulina;

 Corticosteroides sistémicos;


 Dietilstilbestrol;

 Extracto pituitária;

 Heroína;

 Triazinato;

 Contraceptivos orais;

 Ácido fusídico;

 Metiltestosterona;

 Derivados da hidantoína;

 Palifermin[♣].

TABELA 2: ACANTOSE NIGRICANTE BENIGNA continuação..

3) ENDOCRINOLÓGICA	
✿ Obesidade;	✿ Diabetes lipoatrófica;
✿ Síndrome tipo A [⊙] (S. HAIR-AN);	✿ Hipertecose ovárica;
✿ Síndrome tipo B [⊙] ;	✿ Síndrome Stein-Leventhal;
✿ Acromegália;	✿ Luteoma estromal;
✿ Doença de Cushing;	✿ Doença de Addison;
✿ Basofilismo pituitário;	✿ Síndrome de Prader Willi;
✿ Leprechaunismo;	✿ Síndrome de Alström;
	✿ (...)
4) IDIOPÁTICA	

⊙ **Síndrome HAIR-AN**: hiperandrogenemia, insulino-resistência e Acantose nigricante. Associação ao síndrome dos ovários poliquísticos e sinais de virilização.

⊙ **Síndrome tipo B**: Presença de diabetes mellitus não controlada, hiperandrogenismo ovárico ou doenças auto-imunes (Lupus eritematoso sistêmico, Esclerodermia, Síndrome de Sjögren ou tiroidite de Hashimoto).⁸

✿ Agonista dos receptores do Factor de Crescimento dos Fibroblastos.⁸

TABELA 3: ACANTOSE NIGRICANTE MALIGNA

1) NEOPLÁSICA

✓ **ADENOCARCINOMA**

- | | |
|--------------------|-----------------|
| ✗ Gástrico; | ✗ Prostático; |
| ✗ Pancreático; | ✗ Testículo; |
| ✗ Esofágico; | ✗ Bexiga; |
| ✗ Cólon; | ✗ Mama; |
| ✗ Hepático; | ✗ Útero; |
| ✗ Brônquico; | ✗ Ovário; |
| ✗ Vesícula biliar; | ✗ Ducto biliar; |
| | ✗ Tiróide. |

✓ **OUTROS:**

- | | |
|--------------------------------|-------------------|
| ✧ Colangiocarcinoma; | ✧ Sarcomas; |
| ✧ Carcinomas espinhocelulares; | ✧ Leucemias; |
| ✧ Feocromocitoma; | ✧ Linfomas; |
| ✧ Melanomas; | ✧ Tumor de Wilms. |

2) ASSOCIAÇÕES CLÍNICAS *

- | | |
|--|---------------------------------|
| ✧ Hiperqueratose palmo-plantar (Tripe palms); | ✧ Papilomatose Cutânea florida; |
| ✧ Sinal de Leser-Trelát; | |

*Alguns autores consideram-nas como variáveis de AN ou como um contínuo da sua evolução. A sua presença reforça a possível existência de uma neoplasia subjacente. *Tripe palms* consiste numa forma adquirida de queratoderma palmar, que quando surge de forma isolada afecta principalmente homens com mais de 62 anos.

DERMATOSES PARANEOPLÁSICAS

Clinicamente, a acantose nigricante apresenta-se sobre a forma de placas hiperpigmentadas, simétricas, com graus variáveis de hipertrofia epidérmica. Tipicamente, a pigmentação é de limites mal definidos, variando entre o cinzento acastanhado e o negro.^{7,18,19,20,21} Apesar de toda a superfície corporal poder ser afectada, a dermatose tem preferência pelas pregas, principalmente axilas, faces laterais ou posterior do pescoço (local mais frequentemente envolvido, principalmente em crianças, até 99%)²⁰, face interna das coxas, sulco infra-mamário, umbigo e pregas resultantes da obesidade.^{7,18} A pele das regiões afectadas assume um aspecto rugoso e, em estadios mais avançados, pode observar-se um aumento da espessura da epiderme que se traduz por um aspecto aveludado e, por vezes, verrucoso. O aparecimento tende a ser súbito, “de novo”, envolver localizações atípicas e até generalizar-se.

As superfícies mucosas encontram-se afectadas em 30 a 40% dos casos de ANM, sendo que alguns autores estimam que em 50% dos doentes a mucosa oral se encontre afectada,¹⁶ podendo ser a única área clinicamente envolvida. Qualquer superfície mucosa pode ser sede de lesões, incluindo a conjuntiva palpebral, bulbar ou tarsal, a vaginal, anal e prepucial.⁷ Nestas localizações, as lesões raramente são pigmentadas e têm um aspecto mais papilomatoso ou verrucoso.^{7,16} (Figura 1) A papilomatose pode estender-se à faringe e envolver toda a mucosa esofágica. Este envolvimento esofágico, embora raro, está associado a malignidade em mais de 75% dos casos, pelo que é considerado por Kozłowski et al¹⁸ como um marcador mais específico de neoplasia oculta do que as lesões noutras localizações.



FIGURA.1: Acanthose nigricante maligna: Envolvimento mucoso.

(Fonte: Serviço de Dermatologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra)

As margens palpebrais podem ser afectadas por uma papilomatose de tal forma extensa que leva a perturbações da visão.⁷ As localizações acrais estão afectadas em aproximadamente um quarto dos casos. As regiões palmares e plantares podem apresentar placas hiperqueratóticas, amareladas com acentuação das linhas cutâneas. A nível palmar esta hiperqueratose com acentuação dos dermatoglifos normais (que mais tarde se podem distorcer) traduz-se por um aspecto rugoso e aveludado da pele, macroscopicamente semelhante ao revestimento intestinal de bovinos, daí a designação de “tripe palms”.²² (Figura 2) Considera-se habitualmente que esta seja uma variante acral de acanthose nigricante, mas existem casos onde esta condição se encontra de forma isolada, sendo nestas situações maioritariamente associada a carcinoma do pulmão

DERMATOSES PARANEOPLÁSICAS

(50%).²² Quando presente em associação com ANM, é mais uma vez o adenocarcinoma gástrico a principal neoplasia subjacente. Foi descrita pela primeira vez em 1977 por Clarke²² e popularizado por Breathnach e Wells²², encontrando-se em 90% dos casos associado a malignidade.



FIGURA 2: Acantose nigricante maligna: Tripe Palms.

(Fonte: Serviço de Dermatologia do Hospitais da Universidade de Coimbra)

ANM também se pode associar a queratoses seborreicas eruptivas (sinal de Leser-Trélat) e a extensos crescimentos verrucosos (papilomatose cutânea florida). Apesar de alguns autores argumentarem que se trata de uma entidade independente, praticamente ou mesmo nunca foi

DERMATOSES PARANEOPLÁSICAS

descrita sem estar em associação com a acantose nigricante, sendo por isso considerada como uma variante desta.⁷

Na acantose nigricante pode ainda haver envolvimento ungueal: unhas quebradiças, hiperqueratóticas ou com leuconiquia. É ainda possível identificar alopecia não cicatricial das axilas e região púbica.¹⁷ Por último, aproximadamente 40% dos doentes com ANM manifestam prurido, podendo este ser extremamente incómodo.^{4,7}

Atendendo à clínica, nem sempre é fácil distinguir uma forma maligna de uma claramente benigna. Nas formas benignas, o envolvimento cutâneo tende a ser mais insidioso e é habitualmente menos exuberante, poupando quase sempre as mucosas. (Tabela 4)

TABELA 4.SINAIS DE ALARME PREDICTIVOS DE ANM

- ✗ Geralmente, idades mais avançadas;**
- ✗ Início abrupto;**
- ✗ Evolução rápida;**
- ✗ Lesões simétricas;**
- ✗ Localizações atípicas;**
- ✗ Atingimento das mucosas (aproximadamente 50%) e junções mucocutâneas;**
- ✗ Envolvimento extenso, de limites mal definidos;**
- ✗ Hiperqueratose aveludada e hiperpigmentação mais proeminentes;**
- ✗ Sintomáticas (ex: prurido);**
- ✗ Associações: Tripe palms, Papilomatose cutânea florida, Sinal de Leser-Trélat;**
- ✗ Clínica relacionada com malignidade: Perda de peso, anorexia e astenia.**

DERMATOSES PARANEOPLÁSICAS

Histologicamente, a ANM é caracterizada pela presença de hiperqueratose ortoqueratósica e papilomatose com acantose mínima. O termo acantose refere-se mais à impressão clínica de aumento da espessura cutânea do que à acantose histológica. A hiperpigmentação observada na clínica deve-se mais à hiperqueratose do que propriamente ao aumento de melanina, a qual raramente se observa a nível da camada basal.¹⁸

Relativamente às lesões das mucosas, existem diferenças comparativamente à histologia cutânea. Nas lesões da mucosa oral é possível detectar acantose, papilomatose e ligeira paraqueratose^{7,16} sem atipias celulares ou alterações displásicas.¹⁸

A histopatologia não permite diferenciar uma condição benigna de uma maligna. No entanto, nas lesões de AN benigna de doentes com ovários poliquísticos, é possível identificar glicosaminoglicanos, particularmente ácido hialurónico, a nível da derme papilar.¹⁸

Relativamente ao diagnóstico diferencial, a principal preocupação prende-se com a diferenciação entre formas benignas e malignas. No entanto, outros problemas devem ser considerados. Quando as lesões de ANM envolvem apenas a mucosa oral é importante considerar outras situações, tais como o nevo branco esponjoso (*white sponge nevus*), a papilomatose oral florida, a disqueratose intraepitelial benigna hereditária, a granulomatose de Wegener, a doença de Cowden, a doença de Darier, o xantoma verruciforme, entre outras.¹⁶ Nas lesões cutâneas há que considerar a doença de Addison, a hemocromatose, a pelagra, a dermatite atópica, o eritrasma, as queratoses seborreicas hipertróficas, a ictiose histrix, o pênfigo vegetante, o nevo de Becker, entre muitos outros.⁵

No que diz respeito à fisiopatologia da ANM, existem várias teorias descritas, mas o mecanismo exacto ainda se mantém por esclarecer. (Figura 3) A hiperinsulinémia, responsável por grande parte dos casos de acantose nigricante benigna, não explica o aparecimento da

maioria das formas malignas. Em determinado tipo de tumores, tal como foi descrito num caso de feocromocitoma metastizado, existem níveis elevados de anticorpos contra o receptor da insulina, no entanto a insulino-resistência não se verifica noutros casos.²³



FIGURA 3: Representação esquemática da fisiopatologia da acantose nigricante. Nas formas benignas, a insulinoressistência associada a condições como obesidade acaba por estimular directa ou indirectamente o IGF1R. Em situações como o síndrome de Cushing ou acromegália, há produção exagerada de IGF. Já na forma maligna (azul) é pela produção tumoral de citocinas, tais como TGFα, que induzirá a proliferação de queratinócitos e fibroblastos dérmicos.

DERMATOSES PARANEOPLÁSICAS

A ANM poderá ser explicada pela produção exagerada de factores de crescimento, tais como TGF- α (*transforming growth factor- α*), IGF-1 (*insulin like growth factor*), FGF (*fibroblast growth factor*), MSH- α (*melanocyte stimulating hormone- α*), os quais serão responsáveis pela hiperplasia e hiperpigmentação observada na clínica.^{10,24} O TGF- α é estruturalmente semelhante ao EGF, interagindo com o mesmo receptor a nível da superfície celular. A EGF é uma proteína de baixo peso molecular encontrada em todos os fluidos humanos e que tem múltiplas acções, incluindo a proliferação, diferenciação e reparação de vários epitélios. O EGFR é expresso pelos queratinócitos, particularmente na camada basal do epitélio normal e a sua activação estimula a proliferação celular, resultando na expressão clínica da acantose nigricante.²³ Encontram-se descritos casos de ANM com níveis de TGF- α elevados na urina e no soro, os quais reverteram para níveis normais após a excisão cirúrgica do tumor, sugerindo que os níveis deste factor possam ser um marcador precoce de neoplasia e que o seu doseamento possa ser usado para avaliar a eficácia terapêutica.^{10,23} No entanto, a rara ocorrência da ANM leva a pensar que a ocorrência de hiperproliferação cutânea devida ao aumento da produção de TGF- α pode depender de factores individuais e/ou sinérgicos, como outros factores de crescimento, insulina ou outros co-factores desconhecidos.²³ Sabe-se ainda que a activação de IGF1, FGF e de receptores EGF podem igualmente induzir proliferação cutânea excessiva, embora por si só não possam explicar toda a patogenia subjacente em todos os casos de ANM. Um estudo recente realizado por Hida Y. et al¹⁹ identificou activação intensa de FGFR3 da região supra-basal até à camada granulosa em dois doentes com ANM. FGFR3 é um receptor tirosina cinase transmembranar, tal como o EGFR, capaz de induzir proliferação dos queratinócitos. Foram já identificadas mutações a nível deste receptor, estando associadas a síndromes genéticas com AN.

No entanto, apesar deste achado os autores propõem que se façam mais estudos para esclarecer de que forma o FGFR3 e o EGFR cooperam no desenvolvimento da ANM.¹⁹

Em termos de prognóstico, a ANM é vista como indicador de mau prognóstico, pois a neoplasia subjacente tem habitualmente um comportamento agressivo.²⁵ Doentes com ANM identificada têm geralmente uma sobrevivência igual ou inferior a 2 anos, dependendo de ser ainda possível ou não a implementação de tratamento oncológico. No entanto, existem relatos pontuais de doentes com sobrevida superior a 10 anos.²⁵

No intuito de melhorar o aspecto cosmético, sintomático (prurido) e funcional (por vezes os doentes apresentam dificuldades em deglutir), pode ser necessário tratar directamente a dermatose. Neste contexto, há descrições de utilização terapêutica de retinóides, ciproheptadina e PUVA, embora geralmente com escassos resultados.¹⁰

5.2 HIPERTRICOSE LANUGINOSA ADQUIRIDA

A hipertricose lanuginosa adquirida (HLA) é uma dermatose paraneoplásica obrigatória rara, caracterizada pelo desenvolvimento rápido de pêlo do tipo lanugo, ou seja, de pêlo não pigmentado, sem medula, fino, de tamanho aumentado (até 10-15 cm)²⁶ e que se desprende com facilidade. Afecta principalmente a face (nariz, sobrancelhas, cílios, fronte e pavilhões auriculares), podendo também envolver o tronco, as axilas e os membros. No entanto, poupa as palmas das mãos, as plantas dos pés e as regiões supra-púbica e genital. Por razões ainda desconhecidas, apresenta uma progressão cefalo-caudal.²⁷

O primeiro caso de HLA associada a neoplasia maligna, foi descrito por Turner²⁷, em 1865, numa doente com carcinoma da mama. Desde então até hoje, encontram-se descritos na literatura apenas 64 casos. Em 3 anos (2004-2007) Slee P. et al ²⁷ diagnosticaram 10 casos de

DERMATOSES PARANEOPLÁSICAS

HLA paraneoplásica, o que permite inferir que se trata de uma condição pouco reconhecida e não reportada.

A HLA afecta predominantemente mulheres (razão mulher/homem: 2 a 3:1) ^{27,28,29,30} maioritariamente entre os 40 e os 70 anos de idade (média 54 anos). Nas mulheres, a neoplasia mais documentada é o carcinoma colo-rectal, seguindo-se o carcinoma do pulmão e da mama. Nos homens, o carcinoma do pulmão é o mais registado e em segundo lugar encontra-se o carcinoma colo-rectal.²⁷ Apesar de menos frequentes, foram ainda registadas associações com tumores do ovário, do colo do útero, da bexiga, da vesícula biliar, do pâncreas, da próstata²⁹, dos rins, leucemias, linfomas, melanomas, entre outros.^{4,6,26,27,28,29,31,32} O crescimento piloso pode ocorrer desde 2 a 5 anos antes até 5 anos depois do diagnóstico oncológico. No momento do diagnóstico, a maioria destes doentes é portador de doença metastática, o que permite concluir que a HLA é um sinal de mau prognóstico.^{27,31} A maioria dos doentes morre, em média, nos 3 anos subsequentes ao diagnóstico inicial.²⁹ No entanto, uma terapêutica anti-tumoral bem conduzida está geralmente associada à regressão do crescimento piloso.

A HLA pode acompanhar-se por glossite, hipertrofia papilar da língua, hiperpigmentação oral, tricomegália²⁸, alterações do gosto e do cheiro, diarreia, adenopatias e perda de peso.^{27,28,30,31,32} Foram ainda registadas associações com outras alterações dermatológicas, nomeadamente esclerodermia, queratoses seborreicas, papilomatose cutânea florida, acantose nigricante e hiperqueratose palmo-plantar.^{27,28,30} No entanto, estes não são achados constantes e muitos podem ser considerados como síndromes paraneoplásicas sobrepostas.

O mecanismo responsável pela produção e rápido crescimento de pêlos fetais não se encontra completamente esclarecido, mas acredita-se que determinadas substâncias de origem

DERMATOSES PARANEOPLÁSICAS

tumoral, nomeadamente citocinas, FGF (factores de crescimento fibroblástico), IGF (*insulin-like growth factors*), entre outros factores de crescimento, contribuam de forma decisiva.^{27,33}

Hegedus et al³¹, publicou um estudo histopatológico da HLA, descrevendo folículos muito horizontalizados (quase paralelos à superfície epitelial), a maioria em fase anagénica, não medulados e com sebócitos imaturos na parede do folículo.

O diagnóstico diferencial deve ser feito com hipertricoses congénitas, tanto as lanuginosas como as não lanuginosas (Síndrome de Ambras, de Hurler, de Cornelia e de Lange). A diferença estabelece-se relativamente à idade de aparecimento e às alterações associadas. Deve-se ainda diferenciar a HLA de outras formas adquiridas, nomeadamente as medicamentosas (ex.: minoxidil, ciclosporina, diazóxido, interferon, difenilhidantoína, psoralenos, corticoesteroides, zidovudina, estreptomicina, penicilina, espironolactona, entre outros) e as associadas a outras doenças sistémicas (infecção pelo VIH, anorexia nervosa, hipo e hipertiroidismo, porfiria cutânea tarda, cirrose biliar primária, lúpus eritematoso sistémico, polimiosite, etc). Nestas formas adquiridas, a hipertricose é caracterizada pela presença de pêlos terminais, ou seja, com medula, mais escuros e mais espessos.^{27,31} O hirsutismo também pode ser considerado como diagnóstico diferencial em mulheres; no entanto, este resulta da produção/actividade aumentada dos androgéneos ou de hipersensibilidade dos seus receptores, sendo os pêlos de tipo terminal e com uma distribuição topográfica tipicamente andróide. Porém, também o hirsutismo pode ter natureza paraneoplásica, principalmente quando surge numa idade mais avançada e de forma súbita, podendo traduzir a presença de tumores ováricos ou suprarrenais.^{31,34}

5.3 ACROQUERATOSE PARANEOPLÁSICA OU SÍNDROME DE BAZEX

Com o intuito de clarificar, refira-se que o termo “síndrome de Bazex” pode ser aplicado a duas entidades distintas (1) como síndrome paraneoplásica, a qual será abordada na presente revisão; (2) como genodermatose (síndrome de Bazex-Dupré-Christol), a qual é caracterizada por hipertricose congénita, atrofoderma folicular e múltiplos carcinomas basocelulares de aparecimento precoce. Não sendo uma condição paraneoplásica, não será abordada no presente trabalho.^{7,35}

Síndrome de Bazex (SB) ou acroqueratose paraneoplásica (AP) foi primeiramente descrita em 1922 por Gougerot e Rupp num doente com carcinoma da língua que apresentava lesões descamativas acrais. Porém, esta entidade só foi individualizada como uma síndrome paraneoplásica por Bazex em 1965, descrevendo-a num doente com um carcinoma espinhocelular da fossa piriforme.^{4,7,25} É uma dermatose paraneoplásica obrigatória rara, encontrando-se descritos até ao momento aproximadamente 140 casos, todos eles associados a uma neoplasia subjacente.²² Afecta tipicamente homens de raça branca com mais de 40 anos de idade (em média, 60 anos).^{4,22,32,36} Não existe nenhuma predisposição genética conhecida, mas foi sugerida associação com os haplotipos HLA-A2 e/ou B8 em vários casos estudados.⁷

Aproximadamente 80% das neoplasias subjacentes localizam-se nas vias respiratórias superiores e no tracto gastro-intestinal.⁶ Uma revisão de literatura de Sarkar et al³⁷ mostrou que, de 112 casos analisados, aproximadamente metade correspondiam a tumores da cavidade oral, da faringe e da laringe, sendo a maioria (64%)⁷ carcinomas espinhocelulares. Dos 19 casos de carcinoma do pulmão revistos, apenas 3 eram adenocarcinomas.³⁷ Um achado importante revela que mais de 50% das neoplasias revistas apresentavam metástases ganglionares cervicais.⁷ Foram descritas ainda associações isoladas, nomeadamente com adenocarcinomas gástrico, do cólon, do

DERMATOSES PARANEOPLÁSICAS

sistema biliar, da vulva e do endométrio, hepatocarcinoma, carcinoma da próstata, lipossarcoma, tumores carcinóides, doença de Hodgkin e carcinoma da mama.^{7,25,36,37,38} Em 67% dos casos, esta dermatose surge antes da neoplasia, em 18% surge simultaneamente e em apenas 15% surge após a realização do diagnóstico, apresentando uma evolução paralela à da neoplasia subjacente.³⁶

Clinicamente, caracteriza-se pela presença de placas descamativas de cor eritematosa a violácea, simétricas, de aspecto psoriasisiforme, mas com uma distribuição diferente da psoríase vulgar. Os locais acrais são mais frequentemente envolvidos, incluindo tanto a face dorsal como as faces palmar e plantar das mãos e dos pés, respectivamente. Bologna et al³² referem que os locais mais frequentemente envolvidos são os pavilhões auriculares (79%), as unhas (75%), o nariz (63%), as mãos (57%) e os pés (50%). Os joelhos e os cotovelos apresentam lesões em menos de um quarto dos doentes e, quando ocorrem, surgem numa fase tardia da doença.³²

Nas localizações palmo-plantares, observam-se frequentemente placas hiperqueratósicas nos pontos de maior pressão, poupando caracteristicamente as áreas centrais.^{7,32} Ao contrário da psoríase, as lesões cutâneas na AP são mal definidas, com descamação pitiriasiforme e apresentam geralmente um aspecto mais azulado. Em doentes com fototipos altos, as lesões são tipicamente máculas hiperpigmentadas.⁷ Também podem ser observadas vesículas e bolhas. As unhas tendem a ser distróficas, apresentando linhas horizontais ou verticais e onicólise. Pode haver perioniquia.⁷

Bazex³² descreveu três estádios de evolução das lesões cutâneas os quais reflectem o crescimento e disseminação do tumor subjacente. (Tabela 5)

TABELA 5: ESTÁDIOS DE EVOLUÇÃO CLÍNICA

ESTADIO	DESCRIÇÃO
1	<ul style="list-style-type: none"> ☀ Lesões maculares, pouco demarcadas, crostas e escamas ocasionais; ☀ Envolvimento simétrico das hélices auriculares, nariz e dedos das mãos e pés; ☀ Paroniquia como primeiro sinal de envolvimento ungueal; ☀ Clinicamente assintomático (ocasionalmente prurido); ☀ Neoplasia subjacente oculta (63%)³²; ☀ Intervalo de tempo do estadio: de 11 meses a um ano.^{7,32}
2	<ul style="list-style-type: none"> ☀ Erupção cutânea mais extensa (evolução proximal); ☀ Placas descamativas vermelhas a purpúricas a nível malar e hiperqueratose palmo-plantar (áreas centrais poupadas), pode ocorrer fissurização; ☀ Distrofia ungueal (espessamento, cor amarelada, onicólise, linhas horizontais a verticais); ☀ Fissuras palmo-plantares e perioniquia associadas a dor e impotência funcional; ☀ Neoplasia subjacente apresenta sintomas por extensão local ou disseminação metastática.
3	<ul style="list-style-type: none"> ☀ Tumor sem tratamento ou sem resposta à terapêutica implementada; ☀ Lesões cutâneas apresentam evolução centrípeta (envolvendo o tronco, os cotovelos, os joelhos o dorso das mãos e dos pés); ☀ Vesículas e bolhas a nível dos dedos, mãos e pés (raramente); ☀ Alterações ungueais variáveis: espessamento, atrofia ungueal ou perda.

DERMATOSES PARANEOPLÁSICAS

A AP pode associar-se a outras dermatoses paraneoplásicas, nomeadamente com ictiose adquirida, prurido (até 18%)⁷, sinal de Leser-Trélat, hipocratismo digital, dermatomiosite, hipercalcémia e síndrome da secreção inapropriada da hormona anti-diurética.²²

O diagnóstico de AP é clínico, baseado na história progressa e exame clínico. Do ponto de vista histológico, os achados são variáveis e inespecíficos. De uma revisão de 80 biópsias cutâneas, os achados histológicos mais frequentes foram a hiperqueratose, a acantose, a paraqueratose e o infiltrado perivascular de linfócitos e histiócitos. Ocasionalmente, foram ainda referidos disqueratose, degenerescência vacuolar da basal e presença de melanófagos na derme.^{22,32} Os estudos de imunofluorescência são geralmente negativos, mas existem registos publicados de estudos de positividade da imunofluorescência directa em doentes com lesões cutâneas bolhosas, sendo desconhecido o significado desta ocorrência.³²

O diagnóstico diferencial faz-se com a psoríase acral, a pitiríase rubra pilar, o lúpus eritematoso agudo e subagudo, as queratodermias palmo-plantares congénitas ou adquiridas,³⁷ as tinhas das mãos e pés, toxidermias²², entre outras.

O mecanismo fisiopatológico conducente a AP é desconhecido. Uma primeira teoria defende que estará subjacente um mecanismo imunológico, no qual anticorpos direccionados contra o tumor interagem por reacção-cruzada com antígenos da epiderme ou da membrana basal.⁷ Uma segunda teoria defende que o tumor secreta um factor de crescimento, tal como o TGF- α , o qual é responsável pelo crescimento e diferenciação epidérmica. Uma terceira teoria defende que a necessidade de uma susceptibilidade genética conferida pela presença dos haplotipos HLA-A3 e B8. Ainda outra, põe em questão factores de risco ambientais, dada a natureza específica dos tumores associados, muitos deles relacionados a fortes hábitos tabágicos

DERMATOSES PARANEOPLÁSICAS

e etílicos.⁷ Por fim, mais recentemente, foi apresentada a possível associação com défices de zinco.³⁸

A AP, geralmente não responde de forma plena nem ao tratamento queratolítico nem a dermocorticóides, apresentando regressão completa em 90% dos casos, desde que o tumor seja tratado convenientemente e com sucesso. No entanto, as lesões ungueais podem persistir, apesar da erradicação neoplásica.^{32,37} O reaparecimento da dermatose, reflete normalmente uma recidiva neoplásica.

5.4 ICTIOSE ADQUIRIDA

A ictiose adquirida é uma condição rara, não hereditária, de aparecimento tardio, geralmente durante a fase adulta. Esta forma deve ser vista como um marcador de uma doença sistémica^{4,6,39}, encontrando-se associada a uma ampla variedade de doenças, nomeadamente neoplasias, infecções, doenças auto-imunes, endocrinopatias, doenças metabólicas e toma medicamentosa.⁴⁰ (Tabela 6) As neoplasias foram a causa detectada em mais de metade dos casos registados na literatura, tendo sido inicialmente descrita em 1943 por Ronchese⁷ num indivíduo com doença de Hodgkin.^{4,7} Alguns autores classificam-na como uma dermatose paraneoplásica obrigatória, enquanto outros discordam dessa classificação, alegando para tal que são demasiadas as condições não neoplásicas a que se pode associar.^{4,7} Trata-se de uma condição sem predilecção racial, genética ou de género³⁹, apesar de algumas séries apontarem para um predomínio masculino.⁷

As neoplasias associadas são do foro hematológico em 60% dos casos (maioritariamente, doença de Hodgkin^{41,42}), tumores sólidos em 25% dos casos e sarcomas nos restantes 15%.⁷ Ao contrário de outras dermatoses paraneoplásicas, nas quais as manifestações cutâneas frequentemente precedem o diagnóstico da neoplasia, a ictiose normalmente ocorre apenas várias semanas a meses depois deste ter sido realizado.⁷ No entanto, apresenta a típica evolução paralela à da neoplasia subjacente. Outras síndromas paraneoplásicas podem acompanhar a ictiose adquirida, nomeadamente a dermatomiosite, o eritema *gyratum repens* e a síndrome de Bazex.

DERMATOSES PARANEOPLÁSICAS

TABELA 6. CAUSAS DE ICTIOSE ADQUIRIDA

NEOPLASIAS MALIGNAS		OUTRAS CAUSAS	
✗ Linfoma de Hodgkin;		✗ Alopurinol;	
✗ Linfoma não-Hodgkin ^{42,43} ;		✗ Butirofenonas;	
✗ Míbose fungoide;	✱ Farmacológicas:	✗ Cimetidina;	
✗ Reticulolinfossarcoma;		✗ Ácido nicotínico;	
✗ Mieloma múltiplo;		✗ Triparanol	
✗ Policitemia vera,		✗ Diabetes mellitus;	
✗ Leucemia/linfoma de células T;	✱ Endocrinológicas	✗ Hipotireoidismo;	
✗ Histiocitose maligna;		✗ Hiperparatireoidismo.	
✗ Síndrome de POEMS;	✱ Metabólicas:	✗ Défices nutricionais.	
✗ Síndrome mielodisplásico;		✗ SIDA;	
✗ Tumores sólidos:		✗ Colagenoses;	
(mama, T. gastro-intestinal; tracto	✱ Imunitárias:	✗ Sarcoidose;	
respiratório;Genito-urinário ⁴⁰ ,		✗ Doença EnxertosHospedeiro;	
hepatocelular);		✗ Infecção VIH;	
✗ Sarcoma de Kaposi;	✱ Infeciosas:	✗ Lepra.	
✗ Leiomiossarcoma;		✗ Doença de Crohn;	
✗ Rabdomiossarcoma ^{7,40}		✗ Insuficiência Renal crónica;	
✗ (...)	✱ Outras:	✗ Síndrome de Down.	

DERMATOSES PARANEOPLÁSICAS

A ictiose adquirida é clínica e histopatologicamente indistinguível da ictiose vulgar.^{6,39} Assim sendo, caracteriza-se clinicamente pela xerose cutânea e por uma descamação de escamas irregulares, poligonais, finas e pequenas (de 1mm a 1cm), de cor cinza ou acastanhada.^{6,39} (Figura 4) As extremidades inferiores encontram-se na generalidade mais afectadas do que as superiores, sendo que a descamação que se observa na região pré-tibial é tipicamente mais espessa, mais escura e organizada num padrão tipo mosaico. Caso o tronco se encontre envolvido, a região dorsal tende a ser a mais afectada. Quando envolve as regiões palmo-plantares, fá-lo sob a forma de queratodermia habitualmente fissurada. Poupa tipicamente as flexuras (ex.:axilas, pescoço, fossa poplitea e antecúbital) e a face e os doentes referem melhoria durante os meses mais quentes.^{6,7, 39}



FIGURA 4: Ictiose adquirida.

(Fonte: Serviço de Dermatologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra)

DERMATOSES PARANEOPLÁSICAS

Em termos histológicos, a ictiose adquirida caracteriza-se pela hiperqueratose, sendo ocasional a presença de paraqueratose ou de diminuição da camada granulosa. A camada espinhosa da epiderme pode ser normal, ligeiramente acantótica ou atrófica e é rara a observação de infiltrados inflamatórios dérmicos.⁷

Relativamente à patogenia, foram detectadas alterações na lipogénese epidérmica, havendo uma diminuição da síntese lipídica a este nível, o que apenas pode explicar em parte o aparecimento da ictiose. Em todos os casos de linfoma de Hodgkin, esta alteração é relatada, independentemente da associação com ictiose.^{6,7,43} Foi ainda considerado que na sua base poderia estar uma resposta imune anormal desencadeada por parte do hospedeiro. Esta ideia tem como fundamento a associação com neoplasias, lepra, sarcoidose e infecção pelo VIH.⁷ Acrescenta-se ainda a hipótese já discutida noutras dermatoses, em que as células tumorais seriam responsáveis pela produção de factores de crescimento, nomeadamente o TGF- α , o qual iria desencadear as alterações cutâneas registadas. Até ao momento nenhuma destas teorias pode ser refutada ou confirmada na sua totalidade.

À semelhança de muitas outras dermatoses paraneoplásicas, verifica-se que apenas regride na totalidade aquando do tratamento bem sucedido da neoplasia. Apesar disto, têm sido descritas terapêuticas mais dirigidas, tais como dermocorticóides e queratolíticos, as quais não conduzem a melhoria significativa.⁷

5.5 PÊNFIGO PARANEOPLÁSICO

O pênfigo paraneoplásico (PPN) é uma doença mucocutânea auto-imune descrita em 1990 por Anhalt et al,⁴⁴ em associação a processos linfoproliferativos malignos e benignos, havendo, desde então, vários casos publicados.^{4,45,46} No entanto, previamente a 1990, fazendo uma análise retrospectiva de muitos casos classificados como pênfigo vulgar atípico, eritema multiforme com anticorpos tipo-pênfigo ou até como doenças bolhosas paraneoplásicas inclassificáveis, encontrar-se-ão, no fundo, verdadeiras formas de PPN.⁴⁴

A incidência desta entidade é ainda desconhecida, mas sabe-se que é menos frequente que o pênfigo vulgar ou foliáceo. Perez J. e Diaz A.⁴⁷ encontraram uma percentagem de 5% de PPN numa série de doentes com uma média etária de 64,7anos. Alguns autores consideram que a inexistência de maior número de descrições se deve ao facto da entidade não ser reconhecida ou ser confundida com formas de eritema necrolítico migratório, com síndrome de Stevens-Johnson, com necrólise epidérmica tóxica ou outras toxidermias.⁴⁴







O PPN não tem predilecção por raça ou por género, afectando indivíduos com uma idade média de 60 anos (dos 7 aos 76anos, de acordo com os relatos prévios). Na idade pediátrica, a dermatose associa-se tipicamente a patologias benignas (principalmente doença de Castleman⁴⁸) e relaciona-se com uma incidência caracteristicamente aumentada de bronquiolite obliterante, a qual muitas vezes se revela fatal.⁴³ Uma revisão recente indica que aproximadamente 80% das neoplasias associadas ao PPN são linfomas não-Hodgkin, leucemia linfocítica crónica (LLC) ou doença de Castleman.³² Embora menos frequentes, encontram-se documentadas associações com timomas⁴⁹, tumores inflamatórios miofibroblásticos,⁵⁰ sarcomas retroperitoneais, macroglobulinémia de Waldenström, melanoma maligno e ainda a carcinomas do pulmão, do

DERMATOSES PARANEOPLÁSICAS

pâncreas, do cólon, do colo do útero, renais e hepatocarcinomas.^{48,51} Os tumores sólidos afectam preferencialmente grupos etários mais jovens, no geral com menos de 35 anos.⁴⁶

Existem registos de casos em que, inversamente ao esperado para uma entidade paraneoplásica, o PPN se desenvolveu após a remissão da neoplasia, o que levou alguns autores a preferir a designação “pênfigo induzido por neoplasias”.⁴⁵ Neste sentido, apesar da remissão da neoplasia, o doente pode vir a falecer por complicações relacionadas com o pênfigo.^{44,45, 48}

Para que o diagnóstico de PPN seja considerado inequívoco é necessário recorrer a uma panóplia de critérios clínicos, histológicos, de imunofluorescência directa e indirecta e, quando disponíveis, testes de imunoprecipitação ou imunoblotting.⁵⁰ Os primeiros critérios de diagnóstico foram definidos por Anhalt et al,⁴⁴ os quais foram revistos em 1993 por Camisa e Helm, considerando necessários três critérios major ou dois major e dois minor, para estabelecer o diagnóstico de PPN.^{32,45,46} (Tabela7)

TABELA 7: CRITÉRIOS REVISTOS (PROPOSTOS POR CAMISA E HELM)	
CRITÉRIOS MAJOR	<ul style="list-style-type: none"> Erupção cutânea polimorfa; Neoplasia interna subjacente; Padrão de imunoprecipitação serológico específico
CRITÉRIOS MINOR	<ul style="list-style-type: none"> Evidência histológica de acantólise; Imunofluorescência directa positiva: Presença de anticorpos anti-IgG e de C3 intercelular e juncional; Imunofluorescência indirecta positiva: Anticorpos anti-desmoplaquina reactivos contra urotélio de rato

DERMATOSES PARANEOPLÁSICAS

Clinicamente, o achado mais constante, geralmente mais precoce e, por vezes, único é a estomatite. Caracteriza-se pela presença de erosões e ulcerações da mucosa orofaríngea, as quais se encontram preferencialmente nos bordos laterais da língua e tipicamente afectam os lábios. São caracteristicamente muito dolorosas, podendo ser hemorrágicas, sendo tendencialmente resistentes a qualquer tipo de terapêutica.^{44,46,47} A conjuntiva também é afectada em aproximadamente dois terços dos doentes, podendo evoluir de uma simples conjuntivite erosiva até um simbléfaro, com formação de leucomas da córnea que podem culminar na cegueira.⁴⁵ A área genital e perianal podem igualmente ser afectadas. Quando atinge a mucosa nasal, pode condicionar epistaxis e destruição do septo.⁴⁵ O esófago, a traqueia e os brônquios também podem ser envolvidos, associando bronquiolite obliterante em até um terço dos doentes.⁴⁶ Os rins, a bexiga, o músculo estriado e o músculo liso podem ser afectados, sendo por isto que Nguyen et al⁴⁷ sugeriu em 2001 um termo mais amplo para esta entidade, denominando-a como síndrome multiorgânica auto-imune paraneoplásica (PAMS).^{47,48} As lesões cutâneas do PPN são muito variáveis, podendo apresentar-se sob a forma de eritema difuso, lesões vesiculo-bolhosas, pápulas, placas descamativas, eritrodermia exfoliativa, erosões ou ulcerações.^{44,45,46} As lesões atingem preferencialmente o tronco superior, a cabeça, o pescoço, a região proximal dos membros e as flexuras.^{44,47} As bolhas sofrem ruptura fácil, sendo frequente a presença do sinal de Nikolsky. As lesões das extremidades são por vezes dolorosas e podem estar rodeadas por placas anulares eritematosas, assemelhando-se ao eritema polimorfo. (Figura 5) No dorso, as lesões erosivas tendem a confluir, levando a um aspecto tipicamente semelhante ao da necrólise epidérmica tóxica. Erupções cutâneas liquenóides são também muito comuns, sendo ocasionalmente o único achado cutâneo e invariavelmente associado a estomatite severa.⁴⁴ As regiões palmo-plantares podem ser afectadas sob a forma de um eritema difuso e descamativo. A

DERMATOSES PARANEOPLÁSICAS

paroniquia frequentemente associada pode culminar em onicólise.⁴⁶ O PPN é a única forma de pêfigo que envolve epitélios escamosos não estratificados, sendo que, neste contexto, 30 a 40% dos doentes desenvolvem lesão pulmonar, a qual frequentemente culmina num desfecho fatal.⁴⁴



FIGURA 5: Pêfigo paraneoplásico.

(Fonte: Serviço de Dermatologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra)

DERMATOSES PARANEOPLÁSICAS

Histológicamente, considera-se que as biopsias das lesões vesiculosas apresentam as alterações mais características. Lesões cutâneas e orais apresentam achados variáveis, desde necrose epidérmica, acantólise suprabasal, disqueratose, dermatite vacuolar da interface e exocitose linfocítica.⁴⁵ As biopsias de lesões orais são difíceis de interpretar, visto que tendem a mostrar achados inespecíficos de inflamação e ulceração.⁴⁴ Quando se observam microscopicamente amostras de máculas e pápulas eritematosas, predomina a dermatite da interface.⁴⁴ As lesões que apresentam alterações vacuolares da basal marcadas, mostram igualmente melanófagos na derme papilar. Uma característica distintiva do PPN é a disqueratose, a qual é constante mas quantitativamente variável. Os queratinócitos disqueratóticos são identificados a todos os níveis da epiderme, especialmente a nível de zonas de acantólise. Estas células podem ser igualmente identificadas a nível dos anexos cutâneos. Portanto, a presença de disqueratose num doente com doença bolhosa acantolítica suprabasal representa um sinal de PPN.⁴⁵ É também frequente a exocitose de células inflamatórias a nível epidérmico, sendo que o grau e a severidade deste achado são proporcionais ao grau de disqueratose. Necrose celular satélite pode igualmente ser detectada. As alterações dérmicas incluem infiltrados perivascularares de intensidade variável, compostos predominantemente por linfócitos. A inflamação pode por vezes ser liquenóide, suscitando erros de diagnóstico com líquen plano. O edema da derme papilar é característico de lesões precoces, enquanto a fibrose ligeira é mais frequente em lesões tardias.⁴⁵

Na imunofluorescência directa (IFD) de amostras cutâneas perilesionais detectam-se depósitos de IgG associados ou não a depósitos de complemento nos espaços intercelulares da epiderme, e depósitos granulares ou lineares de complemento a nível da membrana basal.^{46,47} Obtendo estes resultados e em conjugação com os achados da biopsia, o diagnóstico de PPN é

apenas sugestivo. É necessário recorrer à imunofluorescência indirecta (IFID) do soro do doente, a qual tem melhor sensibilidade e especificidade que a IFD. Este é um teste que pode evidenciar a presença de auto-anticorpos circulantes IgG policlonais, mais frequentemente IgG1 e IgG2, que reagem com o epitélio de esófago de macaco, de bexiga de rato e com outros epitélios, como o respiratório e o intestinal.⁴⁷ A aplicação do teste ao epitélio de transição da bexiga do rato é útil para a diferenciação do PPN das outras formas de pênfigo, apresentando uma sensibilidade de 75 a 86% e uma especificidade de 83%.^{45,47} Em doentes com títulos elevados de anticorpos, detectam-se habitualmente depósitos intercelulares intra-epidérmicos e juncionais. Doentes com títulos mais baixos, apresentam apenas depósitos intercelulares, o que corresponde a um achado idêntico aos dos doentes com pênfigo vulgar.⁴⁵ Quando a IFID apresenta resultados negativos, o que não exclui o diagnóstico, é necessário que o estudo prossiga com testes de imunoprecipitação ou imunobloting. No entanto, nem todos os centros têm acesso a este tipo de testes. O achado determinante é a identificação serológica de auto-anticorpos policlonais IgG direccionados contra as proteínas da família plaquina e na maioria dos casos também contra desmogleinas 1 e 3. O padrão de antígenos reconhecido por diferentes indivíduos mostra ampla variedade, no entanto os que mais frequentemente se detectam são a envoplaquina (210 kDa) e a periplaquina (190kDa), seguindo-se a desmoplaquina 1 (250 kDa), a desmoplaquina 3 (210kDa), a plectina (500kDa), a BPAG I (230kDa) e uma proteína não identificada de 170 kDa.⁴⁹ Os doentes com PPN também podem apresentar evidências clínicas e serológicas de outras doenças auto-ímmunes, em particular da miastenia gravis e de citopenias auto-ímmunes.

Considerando as características apresentadas pelo PPN facilmente se entende a confusão que se pode estabelecer com determinado tipo de patologias. Os principais diagnósticos diferenciais em doentes que apenas apresentem envolvimento da mucosa oral devem incluir o

pênfigo vulgar, o líquen plano oral e a estomatite aftosa major. Doentes com envolvimento cutâneo e oral impõem que se faça o diagnóstico diferencial com eritema polimorfo, necrólise epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, pênfigo vulgar, penfigóide bolhoso, penfigóide cicatricial, epidermólise bolhosa adquirida, doença do enxerto-*versus*-hospedeiro e reacções adversas cutâneas a fármacos.^{32,44,45,46,47}

Os mecanismos pelos quais as neoplasias implicadas induzem auto-imunidade contra as proteínas epiteliais mantêm-se especulativos. Uma das hipóteses apresentadas defende que as células neoplásicas podem expressar proteínas epiteliais de forma constitutiva ou anómala, as quais funcionariam como antígenos capazes de estimular uma reacção imune anti-tumoral, levando à reacção-cruzada com proteínas epiteliais do hospedeiro.^{44,45} A maioria dos doentes com PPN têm anticorpos patogénicos contra a desmogleína 3 e 1. É provável que os auto-anticorpos direccionados contra a desmogleína 3 iniciem o processo de acantólise e danifiquem a membrana celular. Uma vez danificada, a exposição de epitopos antigénicos da família das plaquinas levaria à produção de auto-anticorpos dirigidos contra estas proteínas do citoplasma dos queratinócitos. Demonstrou-se que a resposta auto-imune contra a desmogleína 3 é mais ampla no PPN do que no pênfigo vulgar, uma vez que se produz contra os domínios amino e carboxi-terminais da proteína, predominando as subclasses IgG1 e IgG2.⁴⁷ A imunidade celular parece implicada na citotoxicidade, o que poderia explicar o aspecto clínico e histológico de dermatite liquenóide.⁴⁹ Uma outra hipótese tem por base a produção desregulada de citocinas por parte das células tumorais, achado verificado em alguns casos e que poderá ser responsável pelo desenvolvimento de auto-imunidade. Estudos mostram que os doentes com PPN apresentam níveis muito elevados de interleucina 6 (IL-6)⁴⁴, capaz de promover a diferenciação das células B e conduzir à produção de imunoglobulinas. Observou-se que numa série de casos de linfoma

não-Hodgkin, leucemia linfocítica crónica e de doença de Castleman, as células tumorais segregavam quantidades enormes de IL-6 *in vitro*. Verifica-se, ainda, que quando o tumor de Castleman é completamente excisado ou quando se administram anticorpos monoclonais anti-IL-6, o doente torna-se assintomático e os níveis desta interleucina revertem a um valor normal.⁴⁴

Atendendo ao facto que a evolução do PPN nem sempre é paralela à da neoplasia subjacente, é compreensível a disparidade de resultados documentados na literatura. Doentes com tumores encapsulados ou benignos, tais como a doença de Castleman ou timomas, quando possível devem ser submetidos à excisão cirúrgica e, em geral, observa-se remissão parcial ou total do PPN ao fim de um período de poucas semanas até 1 a 2 anos.^{49,50} Em casos pediátricos com envolvimento respiratório, a persistência de auto-imunidade no período pós-operatório pode culminar na insuficiência respiratória grave, obrigando à transplantação pulmonar. Aproximadamente 30% dos doentes morrem devido ao desenvolvimento de bronquiolite obliterante.^{45,47} Em doentes com neoplasias malignas, não existem consensos relativamente à melhor terapêutica a implementar e permanece ainda por descobrir porque é que o PPN é uma forma tão refractária ao tratamento imunossupressor habitual noutros tipos de pênfigo.⁴⁴ A resposta terapêutica à corticoterapia, à plasmaférese, aos imunossupressores e à fotoforese costuma ser insatisfatória e o tratamento da neoplasia maligna subjacente não parece interferir significativamente no curso evolutivo do pênfigo. O prognóstico relaciona-se com um conjunto de factores, nomeadamente com a natureza da doença subjacente, com a ocorrência de complicações da terapêutica imunossupressora e com a insuficiência respiratória que se pode desenvolver.^{6,44,47} A mortalidade pode alcançar uma percentagem de 90%⁴³ a 100% em 2anos, sendo as causas de morte mais habituais as infecções secundárias e a insuficiência respiratória.⁴⁶

5.6 ERITEMA GYRATUM REPENS

O *eritema gyratum repens* (EGR) é uma dermatose rara, considerada por alguns autores como uma das síndromes paraneoplásicas mais específicas.⁵² Foi descrito pela primeira vez por Grammel em 1953^{6,26,46,52} numa doente com carcinoma da mama metastizado. O autor apenas conseguiu estabelecer uma associação entre as duas situações quando se apercebeu que a dermatose começou a regredir após a mastectomia radical.⁵² Desde então, encontram-se descritos na literatura aproximadamente 55 casos, 49 dos quais por Boyd A. et al⁵³ e os restantes de forma isolada.⁵⁴ Até à data, apenas existem relatos de casos na raça caucasiana, sendo na maioria homens (proporção de 2:1) com mais de 40 anos, (em média, 63 anos).⁵² Esta dermatose encontra-se em relação com neoplasias malignas em mais de 80% dos casos descritos.^{26,52} A maioria das vezes (80% dos casos), precede o diagnóstico da neoplasia, normalmente em 4 a 9 meses (1 a 72 meses, de acordo com os relatos publicados).^{52,54} Surge associado ao carcinoma brônquico em 32% dos casos, ao carcinoma esofágico em 8% e ao carcinoma da mama em 6% dos casos.^{46,52,54,55} Há casos isolados de associação com carcinoma do colo do útero, do estômago, da faringe, da bexiga, da próstata, do útero, da língua, do recto, do cólon e do pâncreas.^{52,54} Em aproximadamente 6% dos casos revistos, não se estabeleceu inequivocamente uma associação com nenhum tipo de neoplasia, sugerindo-se uma eventual relação com outros tipos de patologias, nomeadamente tuberculose pulmonar, síndrome de CREST, pitíriase rubra pilar, dermatose a IgA linear, penfigóide bolhoso, pênfigo vulgar, lúpus eritematoso, síndrome hipereosinofílica e fármacos (azatioprina).^{46,52,54}

Clinicamente, a doença caracteriza-se pela presença de múltiplos anéis eritematosos concêntricos, com um padrão em “nervuras de madeira” e que progridem de forma muito rápida (1cm/dia), deixando uma descamação periférica residual.^{4,46,52,53} O bordo em expansão é

DERMATOSES PARANEOPLÁSICAS

tipicamente maculoso, mas ocasionalmente pode ser palpável.⁵³ O tronco e as porções proximais dos membros são normalmente sede das lesões iniciais da dermatose. Com a evolução, há tendência para a generalização, observando-se confluência de lesões anulares vizinhas. A face, as mãos e os pés, no entanto, encontram-se habitualmente poupados.^{52,53} Aproximadamente metade dos doentes referem prurido, o qual pode variar de leve a moderado. Foram ainda documentadas outro tipo de manifestações cutâneas associadas, nomeadamente a hiperqueratose palmo-plantar (10% dos casos), a ictiose (16% dos casos), a onicodistrofia, lesões psoriasisiformes, vesículas ou bolhas, entre outras.⁵³

Laboratorialmente, não há achados específicos. Até 59% dos doentes apresentam eosinofilia periférica, tendo sido também registados casos ocasionais de eosinofilia da medula óssea.⁵² Pode haver uma diminuição do número de linfócitos T e um aumento dos linfócitos B.

Histologicamente, mantém-se a inespecificidade, sendo que, na maioria dos casos observa-se uma hiperqueratose ligeira, paraqueratose, acantose e espongiose. Na derme, pode encontrar-se um infiltrado mononuclear superficial e perivascular.^{26,52}

O EGR apresenta características clínicas muito particulares, não colocando grandes dificuldades diagnósticas. Porém, o diagnóstico diferencial deve englobar outros eritemas figurados, como o eritema anular centrífugo (EAC), o eritema crónico migrans (lesão cutânea primária da doença de Lyme), o eritema necrótico migratório, o lúpus eritematoso subagudo, a *tinea corporis* (principalmente com a variante *tinea imbricata*), psoríase, pitíriase rubra pilaris e eritema polimorfo.

A fisiopatologia exacta do EGR é desconhecida. Tem sido postulado que determinados antígenos tumorais podem imitar as proteínas cutâneas normais. Desta forma, a resposta imunitária desencadeada contra as células tumorais irá, por reacção cruzada, desencadear a

dermatose, ao interferir com antigénios cutâneos *self*. Esta teoria é fundamentada pela presença de depósitos de IgG e C3 na membrana basal da pele afectada e também na membrana basal brônquica num caso associado a carcinoma do pulmão.²⁶ O carácter migratório, comum a outros eritemas figurados mas consideravelmente mais rápida no EGR, encontra-se ainda por esclarecer. O foco desta característica tem sido centrado nos fibroblastos, porque estes migram normalmente durante o processo de cicatrização e Caux et al^{26,52} detectou fibroblastos anormais nos seus doentes, os quais apresentavam fenótipo de miofibroblastos nas zonas de eritema. Esta teoria, porém, é meramente especulativa.

Esta dermatose é caracteristicamente resistente a múltiplos tratamentos (por exemplo, dermocorticóides, retinóides e azatioprina). A terapêutica adequada consiste, portanto, no controlo da neoplasia subjacente, quer seja por cirurgia, quimioterapia ou radioterapia. Caso o tratamento seja bem sucedido, o eritema e o prurido começam a regredir, acabando naturalmente por desaparecer.

5.7 ERITEMA NECROLÍTICO MIGRATÓRIO

O eritema necrolítico migratório (ENM) é uma dermatose paraneoplásica rara, descrita pela primeira vez por Becker et al em 1942 numa mulher com tumor das células α pancreáticas e com níveis elevados de glucagina, diabetes mellitus, glossite, perda de peso, tromboembolismo e anemia.^{56,57} Mallison et al⁵⁸ denominou este conjunto de características como síndrome do glucagonoma, a qual apresenta mundialmente uma incidência muito baixa. (Tabela 8) No entanto, só em 1973 é que Wilkinson⁵⁹ atribui o termo de eritema necrolítico migratório às alterações cutâneas características.⁵⁶ Até ao momento, foram descritos na literatura menos de 200 casos.

TABELA 8: CARACTERÍSTICAS DA SÍNDROME DE GLUCAGONOMA

✗ Eritema necrolítico migratório (ENM);	✗ Emagrecimento;
✗ Hiperglucagonémia,	✗ Glossite;
✗ Intolerância à glicose / diabetes mellitus;	✗ Anemia;
✗ Tumor das células α - pancreáticas;	✗ Hipoaminoacidémia ;
	✗ Hipocolesterolémia. ⁶⁰

Esta dermatose é considerada como praticamente única entre o grupo, pois encontra-se fortemente associada (até 70%) a um único tipo de tumor, o glucagonoma (ou tumor de células α pancreáticas), coexistindo com níveis elevados de glucagina, superiores a 1000ng/L (N=50 a 250 ng/L).^{56,57,60} No entanto, encontram-se descritos na literatura alguns casos não associados a este tipo de tumor, sendo designados por síndromes de pseudo-glucagonomas, nos quais se detectam níveis de glucagina igualmente aumentados mas sem evidência de tumor pancreático. Classicamente, associam-se a estados de má absorção intestinal, défices nutricionais específicos (ex: défices de zinco e de ácidos gordos essenciais), doença hepática crónica (ex: cirrose), doença inflamatória intestinal, pancreatite e outro tipo de neoplasias não pancreáticas, tais como síndromes mielodisplásicas⁵⁹, adenocarcinomas do recto e do jejuno, tumores neuroendócrinos produtores de insulina, entre outros.^{57,59} Na maioria dos casos, o ENM é um achado tardio, pois até 75% dos glucagonomas já se encontram metastizados no momento do diagnóstico.⁶ Não apresenta predomínio por género e afecta principalmente doentes com 40 a 60 anos de idade⁵⁸ (relatados casos desde os 19 aos 84 anos).⁴ Os raros casos de aparecimento em idades jovens (3%), correspondem a formas hereditárias associadas à neoplasia endócrina múltipla (NEM) do tipo 1.⁵⁶

DERMATOSES PARANEOPLÁSICAS

Clinicamente, o ENM caracteriza-se pelo aparecimento de máculas ou pápulas eritematosas circinadas, anulares ou arciformes, progressivamente expansivas, que possuem uma hipopigmentação central e, por confluência, formam grandes áreas de contornos geográficos.²¹ Nos bordos, podem observar-se vesículas, crostas ou descamação.²¹ As lesões são altamente pruriginosas e dolorosas. (Figura6) A evolução típica faz-se sob a forma de surtos com duração de aproximadamente 10 dias e, à medida que curam, de forma espontânea, vão deixando uma hiperpigmentação residual.^{4,21} O ENM atinge preferencialmente áreas sujeitas a grande pressão e fricção, envolvendo preferencialmente o períneo, os membros inferiores, o abdómen (principalmente nos quadrantes inferiores), as axilas, as regiões inguinais e as pregas glúteas, sendo que, nesta última localização, apresentam habitualmente um carácter erosivo acentuado.²¹ Estas lesões seguem comumente uma distribuição periorifical, afectando de modo particular as regiões perianal e perioral.^{4,57}

Em conjugação com o ENM são detectadas de forma frequente outras alterações clínicas e laboratoriais: intolerância à glicose ou diabetes mellitus, em relação com os níveis elevados de glucagina (figura 7) e descritos em 76% a 94% dos doentes⁵⁸, perda de peso, anemia normocítica e normocrómica, oncodistrofia, hipoaminoacidémia, queilite e estomatite (1/3 dos casos), hepatoesplenomegália (25% dos casos), diarreia, anorexia, sintomas neuropsiquiátricos e doença tromboembólica.^{6,59}



FIGURA 6: Eritema necrolítico migratório.

(Fonte: Serviço de Dermatologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra)

DERMATOSES PARANEOPLÁSICAS

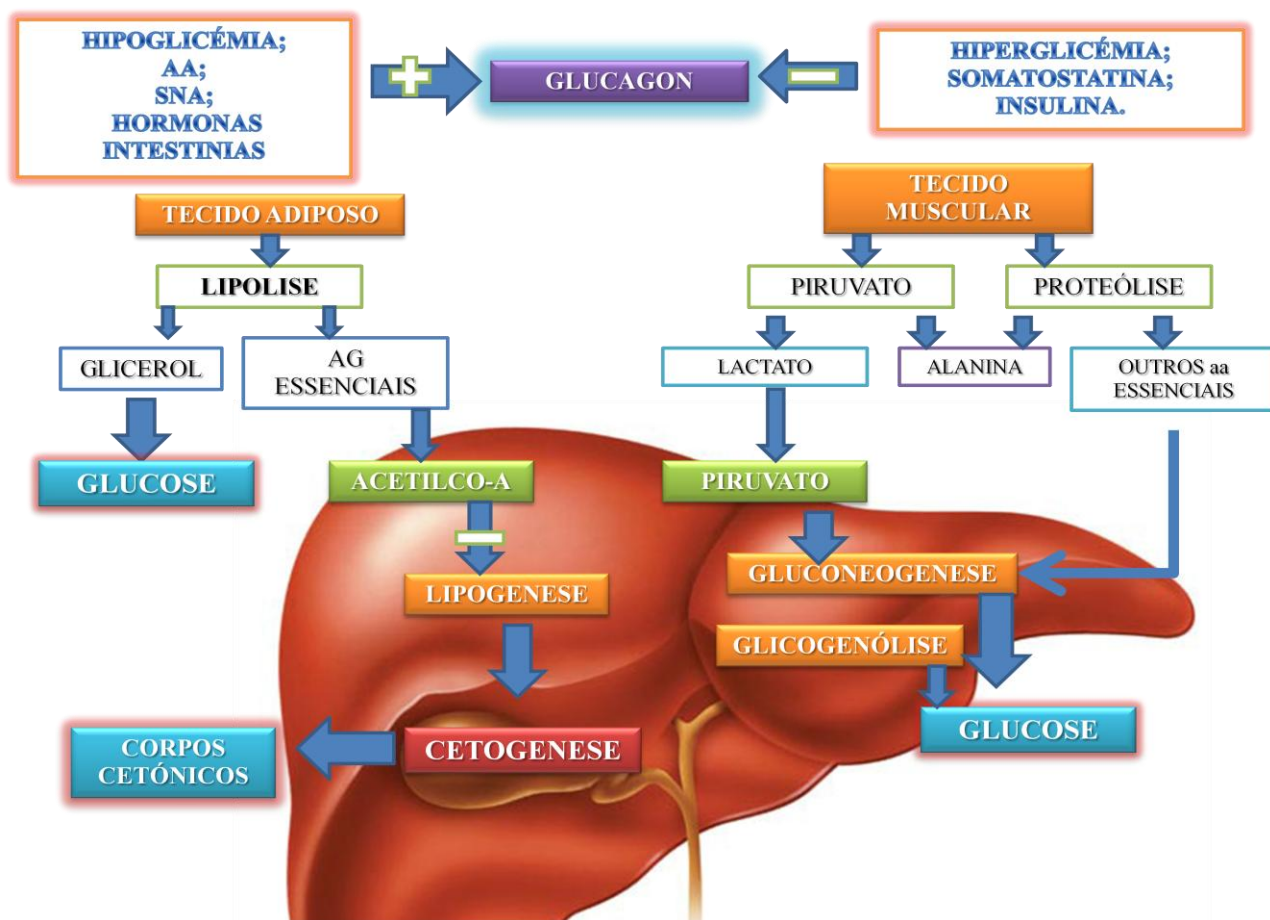


FIGURA 7: Efeitos metabólicos do glucagon. O Glucagon influencia o metabolismo proteico, glucídico e lipídico. O fígado é o principal órgão alvo desta hormona. Estimula a decomposição do glicogénio armazenado, mantém o fornecimento hepático de glucose derivada dos precursores aminoácidos (gluconeogenese) e facilita a libertação hepática de corpos cetónicos a partir de ácidos gordos precursores (cetogénese). Promove ainda a glicogenólise. A captação da alanina pelos hepatócitos é facilitada pelo glucagon e os ácidos gordos livres são preservados para reesterificação em triglicerídeos e encaminhados aos processos de cetogénese. A sua síntese é estimulada por aminoácidos (aa) como a alanina, pelo sistema nervoso autónomo (SNA), por catecolaminas, glicocorticóides e hormonais gastrointestinais, como colecistoquinina, a gastrina e o GIP- polipeptídeo inibidor gástrico. É inibido pela hiperglicémia, insulina, somatostatina e por níveis altos de ácidos gordos livres.

DERMATOSES PARANEOPLÁSICAS

As alterações histológicas identificadas em amostras de ENM variam em intensidade de acordo com evolução da dermatose. Podem observar-se acantose, espongiose, paraqueratose e perda da camada granulosa da epiderme.⁴⁶ No entanto, o padrão histopatológico mais característico do ENM é a presença de queratinócitos pálidos e por vezes vacuolizados nas camadas superiores da epiderme. Pode inclusive observar-se necrose epidérmica superficial,⁵⁹ que pode culminar na separação entre as camadas mais superficiais e as mais profundas da epiderme.⁴⁶ Estes achados histológicos têm características comuns à de certos défices nutricionais, como a pelagra e o défice de zinco (acrodermatite enteropática).⁵⁶ Para além da necessidade de diferenciar o ENM destas entidades, é ainda importante diferenciá-lo de défices de ácidos gordos essenciais, de reacções a fármacos, de vários défices vitamínicos (vitamina B12 e piridoxina) e ainda de outras dermatoses, tais como o pênfigo foliáceo, a doença de Hailey-Hailey (penfigo benigno familiar), da candidíase mucocutânea crónica, da psoríase inversa e de dermatites seborreicas severas.²⁶

Como forma de identificar a neoplasia subjacente, é fundamental avaliar os níveis de glucagina, realizar TC abdominal, angiografia celíaca ou eco-endoscopia.⁶ (Figura 8)

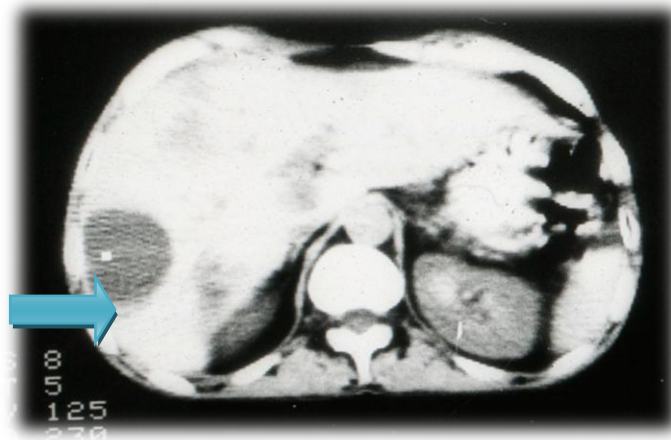


FIGURA 8: Metástase hepática (seta) com origem num tumor de células α -pancreáticas

(Fonte: Serviço de Dermatologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra)

DERMATOSES PARANEOPLÁSICAS

Apesar do ENM ser um marcador cutâneo específico do glucagonoma pancreático, o mecanismo exacto do seu aparecimento ainda permanece por esclarecer. Todavia, existem hipóteses especulativas das quais se destacam quatro principais.⁵⁷ Na primeira, destacam-se os níveis elevados de glucagon como os responsáveis directos pelo aparecimento desta dermatose. Esta ideia é reforçada pelo facto do eritema necrolítico migratório resolver após a excisão cirúrgica dos glucagonomas ou após tratamento com antagonistas desta hormona, tais como somatostatina ou octreótido. Porém, os níveis de glucagon não são suficientes *per se* para explicar as manifestações cutâneas e a evolução por surtos e remissões.^{46,61} Numa segunda teoria, os autores defendem haver uma malnutrição multifactorial. Estes acreditam que exista uma via metabólica comum que sofre alterações com défices de zinco, de proteínas ou determinados aminoácidos, de ácidos gordos essenciais ou de uma combinação destes, resultando na dermatite típica do ENM. Esta hipótese tem por base a grande semelhança clínica entre o ENM e estes défices nutricionais e ainda da resolução ou atenuação das lesões do eritema em doentes que tomam suplementos nutricionais, independentemente de terem glucagonoma ou não.⁵³ Numa outra teoria, os autores dão destaque a uma insuficiência hepática, pelo facto de este quadro estar associado a níveis elevados de glucagon, que deixam de ser degradados pelo efeito de primeira passagem hepática. No entanto num estudo realizado por Marinkovich M. et al,⁵⁶ em doentes com ENM e com doença hepática, mostrou que dois terços desses doentes tinham níveis normais de glucagon. Uma última teoria defende que, na génese desta dermatose, estão níveis elevados de mediadores inflamatórios encontrados a nível cutâneo, possivelmente induzidos pelos níveis elevados de glucagon, contribuindo para a necrose epidérmica. Estudos realizados demonstraram que, na presença de níveis elevados de glucagon, os níveis de ácido araquidónico

DERMATOSES PARANEOPLÁSICAS

e dos seus metabolitos (prostaglandinas e leucotrienos) se encontravam aumentados a nível epidérmico.⁵⁶

O tratamento do ENM consiste no controlo do tumor pancreático, o que nem sempre é possível, considerando a alta frequência de metástases hepáticas no momento do diagnóstico. Quando o tumor é totalmente excisado ou quando se aplicam esquemas de quimioterapia que levam à diminuição da massa tumoral, o eritema tende a regredir parcial ou completamente. A melhoria após a administração de somatostatina ou de aminoácidos também foi relatada em diversos casos da literatura. Atendendo ao estado avançado da neoplasia subjacente, a transplantação hepática é também vista como uma opção de última instância em casos seleccionados.^{4,6,46}

6. DERMATOSES PARANEOPLÁSICAS NÃO OBRIGATÓRIAS

6.1 DERMATOSES NEUTROFÍLICAS:

Dentro desta classificação, descreveremos a síndrome de Sweet e o pioderma gangrenoso.

6.1.1 SÍNDROMA DE SWEET

A síndrome de Sweet (SS), também conhecida como dermatose neutrofílica aguda febril, foi descrita pela primeira vez por Robert Douglas Sweet em 1864.^{3,62} Este documentou oito casos de mulheres que apresentavam uma combinação de febre, leucocitose neutrofílica, placas cutâneas dolorosas e um infiltrado neutrofílico da derme. Costello et al⁶³ descreveram em 1955 a associação de síndrome de Sweet com leucemia mieloblástica aguda e Shapiro et al⁶³ documentaram em 1971 o primeiro caso associado a um tumor sólido, num homem com carcinoma testicular. Desde então, encontram-se descritas na literatura aproximadamente 400 casos de SS com carácter paraneoplásica, embora este carácter seja reconhecido em apenas 20% dos doentes com SS.⁴ Além da forma paraneoplásica, na tabela 9 podem observar-se outras causas de SS. Na forma paraneoplásica, a associação mais frequente (85%) ocorre com leucemia mieloblástica aguda (LMA) e linfomas. Quando associada a tumores sólidos, estes encontram-se predominantemente no tracto genito-urinário.^{3,64}

TABELA 9 : CONDIÇÕES ASSOCIADAS A SÍNDROMA DE SWEET

1) CLÁSSICA ou IDIOPÁTICA (70%)

- ✱ Infecções (trato respiratório superior ou Génito-urinárias);
- ✱ Doença inflamatória Intestinal;
- ✱ Gravidez;
- ✱ Vacinação.

2)MEDICAMENTOSA

- ✗ Trimetropim-sulfametoxazol;
- ✗ Hidralazina;
- ✗ Minociclina;
- ✗ Carbamazepina;
- ✗ G-CSF (*Granulocyte-colony stimulating factor*)

3)PARANEOPLÁSICA (20%)

✱ Neoplasias hematológicas:

- ✗ ++Leucemia mieloblástica aguda;
- ✗ Linfoma;
- ✗ Síndromes mielodisplásicos;
- ✗ Mieloma Múltiplo^{65*}

✱ Tumores sólidos:











- ✗ ++ trato génito-urinário;
- ✗ Mama e Trato digestivo.

*14 casos descritos na literatura.⁶⁵

DERMATOSES PARANEOPLÁSICAS

Enquanto na forma idiopática se observa um predomínio feminino, na forma paraneoplásica não existe predilecção por género, sendo que a idade média dos doentes é de 52 anos.⁶³

O diagnóstico de SS é estabelecido pela presença de dois critérios major e dois minor, dentro dos critérios propostos por Su e Liu em 1896.⁶⁶ (Tabela 10.)

TABELA 10: CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO	
CRITÉRIOS MAJOR	CRITÉRIOS MINOR
<p> Início súbito de placas cutâneas ou nódulos eritematosos /violáceos dolorosos, espontaneamente ou à palpação;</p>	<p> Febre >38°C;</p>
<p> Evidência histopatológica de infiltrado neutrofílico denso sem evidência de vasculite leucocitoclástica.</p>	<p> Associação com doença neoplásica, inflamatória, gravidez, infecção respiratória alta ou gastrointestinal prévia ou vacinação;</p>
	<p> Boa resposta a corticoterapia sistémica;</p>
	<p> Alterações laboratoriais (3 de 4):</p> <ul style="list-style-type: none">  VS>20 mm/h;  PCR elevada;  Leucocitose;  Mais de 70% neutrófilos.

As manifestações cutâneas do SS caracterizam-se essencialmente por pápulas eritemato-violáceas dolorosas, que podem aumentar e formar placas com uma superfície pseudo-vesiculosa irregular. Podem ainda surgir sob a forma de nódulos.⁶⁶ As lesões têm uma organização anular e

DERMATOSES PARANEOPLÁSICAS

distribuição assimétrica, afectando principalmente a face, o pescoço e as extremidades superiores, mas podem surgir em qualquer localização.^{3,66} Pelo facto dos doentes apresentarem febre e neutrofilia, ocorre frequentemente a confusão com infecções bacterianas.³ Tipicamente, o SS pode incluir manifestações extra-cutâneas (ósseas, oculares, renais, neurológicas, hepáticas, intestinais, orais, entre outras). Ao contrário do SS idiopático, a forma paraneoplásica não é precedida por uma infecção do tracto respiratório superior e, em mais de metade dos casos, não existe neutrofilia. Envolve mais frequentemente as membranas mucosas, tem lesões cutâneas tipicamente mais severas, associando elementos vesiculosos, bolhosas ou ulcerados e raramente condiciona manifestações oculares.^{3,63}

O diagnóstico diferencial deve englobar eritema nodoso e outras paniculites, pioderma gangrenoso, eritema polimorfo e *eritema elevatum diutinum*.⁶⁵

A SS associada a neoplasias pode surgir em três contextos diferentes: 1) como síndrome paraneoplásica; 2) como dermatose induzida por fármacos, como o ácido all-trans-retinóico, bortezomib ou G-CSF (*granulocyte-colony stimulating factor*) usados no tratamento de hemopatias malignas; 3) em concomitância com lesões de *leucemia cutis*.⁶³ Neste último caso, as hemopatias que mais se identificam são a leucemia mielocítica aguda e a leucemia promielocítica aguda, embora existam relatos de associação com leucemia mielóide crónica e síndromes mielodisplásicas.⁶³

Histologicamente as lesões de SS caracterizam-se pela presença de uma epiderme normal ou exibindo discreta acantose ou espongirose de grau variável, infiltrado dérmico difuso (mais evidente na derme superficial e média), predominantemente neutrofilico (polimorfonucleares neutrófilos maduros, excepto quando associado a *leucemia cutis*, em que se podem identificar neutrófilos imaturos),⁶⁶ acompanhado de forma variável por células inflamatórias (linfócitos,

histiócitos e eosinófilos).^{62,66} Podem ser identificados fenômenos de vasculite de pequenos vasos. Nesses casos, mais do que uma verdadeira vasculite leucocitoclástica, pode considerar-se a vasculopatia como meramente contingente e secundária à inflamação dérmica.^{3,62,66} Pode haver extensão hipodérmica da inflamação neutrofílica, sendo defendido por diversos autores que essa ocorrência se correlaciona com a SS associada a hemopatias malignas ou tumores sólidos.⁶⁶

A SS paraneoplásica, de forma mais comum (60% dos casos) antecede o diagnóstico oncológico em meses a anos.³ As lesões cutâneas, no entanto, tendem a resolver rapidamente após corticoterapia sistêmica, independentemente da evolução da neoplasia.³ No entanto, a recorrência da SS, nomeadamente quando associada a leucemia mieloblástica aguda, é habitualmente um sinal de recidiva da neoplasia.⁶

6.1.2 Pioderma gangrenoso

Pioderma gangrenoso (PG) é uma dermatose ulcerativa rara (incidência de 3-10 casos por milhão de indivíduos/ano),⁶⁷ de etiopatogenia desconhecida, descrito pela primeira vez em 1916 por Brocq.³ Desde então encontram-se descritos na literatura diversos casos, quer sob a forma ulcerada típica, quer variantes atípicas (formas pustulosas, bolhosas ou vegetantes). A incidência é maior no sexo feminino, surgindo numa idade média de 44,6 anos (forma típica) ou de 52,2 anos (forma atípica).³ Apenas 20 a 30% dos casos são idiopáticos, estando os restantes associados a doenças sistêmicas, nomeadamente doenças hematológicas, doenças inflamatórias intestinais, condições reumatológicas crónicas, entre outras.⁶⁸ (Tabela.11) A forma típica associa-se habitualmente com doenças inflamatórias intestinais, enquanto as variantes atípicas estão em associação com doenças hematológicas e neoplasias malignas.³ Aproximadamente 7% dos casos de PG estão associados a malignidade, mas, considerando apenas as formas atípicas,

DERMATOSES PARANEOPLÁSICAS

esta percentagem sobe para 27%. As principais neoplasias subjacentes são as leucemias mielóides agudas, síndromes mielodisplásicas e gamopatias monoclonais como o mieloma múltiplo.⁴⁶ Existem raros casos de tumores sólidos subjacentes.³

TABELA 11: CONDIÇÕES ASSOCIADAS A PG

GRUPO	DOENÇAS SISTÉMICAS
 Doenças hematológicas	<ul style="list-style-type: none"> ✘ Leucemia mielóide aguda; ✘ Síndromes mielodisplásicas; ✘ Gamopatias monoclonais.
 Doenças Digestivas	<ul style="list-style-type: none"> ✘ Doenças de Crohn; ✘ Colite ulcerosa;
 Doenças Reumatológicas crónicas	<ul style="list-style-type: none"> ✘ Artrite Reumatóide
 Outras	<ul style="list-style-type: none"> ✘ Fármacos (Factores estimulantes de colónias, propiltiuracilo..) ✘ Tumores sólidos; ✘ Infecções (estreptocócicas, Yersinia); ✘ Policondrite recidivante; ✘ Periestomal (...)

Clinicamente, tem uma instalação abrupta, iniciando-se pelo aparecimento de pústulas foliculares, hemorrágicas dolorosas ou nódulos dolorosos normalmente rodeados por um halo eritematoso. Quando as pústulas rompem e coalescem, surge uma úlcera de bordos irregulares e elevados, escavados e de cor vermelha escura ou purpúrica, muitas vezes com drenagem purulenta.⁴ O fundo da úlcera é purulento, com exsudado hemorrágico e coberto por uma escara

DERMATOSES PARANEOPLÁSICAS

necrótica, com ou sem tecido de granulação. (Figura 9) Estas lesões evoluem centrifugamente, alcançando áreas muito abrangentes. Localizam-se principalmente nas extremidades inferiores (região pré-tibial), na região nadegueira, no abdómen e na face. As mucosas podem também ser afectadas. As formas paraneoplásicas podem, no entanto, surgir de um modo menos típico (caracterizam-se por serem mais superficiais, possuírem um desenvolvimento mais rápido, localizarem-se preferencialmente nas extremidades superiores e terem maior tendência para cicatrizar).³



FIGURA 9: Pioderma gangrenoso

(Fonte: Serviço de Dermatologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra)

Apesar do diagnóstico de PG se fundamentar basicamente em aspectos clínicos, a realização de biopsia cutânea é um exame complementar útil.⁶⁸ Os achados histológicos variam de acordo com o estado evolutivo das lesões. Nas formas ulceradas iniciais, detecta-se intenso infiltrado neutrofilico dérmico, com alguns neutrófilos a alcançar a epiderme. Habitualmente não se observa vasculite, embora esta seja descrita em alguns casos. Estádios mais avançados podem mostrar infiltrado inflamatório granulomatoso, contendo histiócitos, neutrófilos e células gigantes, acompanhados por edema endotelial, necrose fibrinóide e eritrócitos extravasculares.³

Apesar da resposta das lesões de PG paraneoplásico à terapêutica habitual nas formas idiopáticas (corticoterapia sistémica e imunossuppressores), o paralelismo evolutivo com a neoplasia subjacente encontra-se ainda mal esclarecido.

6.2 SINAL DE LESER-TRÉLAT

O sinal de Leser-Trélat (LT) é definido pelo aparecimento súbito de múltiplas queratoses seborreicas como resultado da presença de uma neoplasia. O seu nome foi atribuído a Edmund Leser⁷ e a Ulysse Trélat⁷, dois cirurgiões que descreveram de forma independente a associação destas lesões com uma neoplasia em 1890. Este sinal é uma ocorrência rara, encontrando-se descritos na literatura apenas 75 casos. Surge preferencialmente numa idade média de 61 anos (dos 22 aos 87anos), não manifestando qualquer tipo de predilecção por género ou por raça.⁷

Actualmente, é controversa a atribuição do carácter paraneoplásico a este sinal. A dúvida tem por base algumas constatações, nomeadamente o facto das queratoses seborreicas e das neoplasias malignas serem ambas mais frequentes em idades mais avançadas, podendo associar-se furtivamente.⁶⁹ Para além deste aspecto, a principal característica evolutiva do sinal de Leser-Trélat (“aparecimento súbito”) é vaga e interpretada de diferentes maneiras na literatura. Numa

revisão feita em 29 casos, o desenvolvimento das queratoses seborreicas levou um tempo médio de 15 semanas, podendo variar de apenas alguns dias até 52 semanas.⁷

Numa revisão da literatura, o sinal de Leser-Trélat associava-se à acantose nigricante em aproximadamente 29% dos casos, o que levou Andreev⁷ a considerar que este sinal e o *tripe palms* são, no fundo, variantes de AN. No entanto, também esta constatação é controversa, uma vez que o sinal de Leser-Trélat é geralmente identificado de forma isolada e nunca se documentou uma associação com formas benignas de AN.

Este sinal correlaciona-se principalmente com adenocarcinomas, principalmente gástricos e do cólon, mas também com adenocarcinomas duodenais, esofágicos, da mama, do pâncreas, do ovário, do útero, da próstata, entre outros. No entanto, em aproximadamente 20% dos casos identificaram-se linfomas ou leucemias subjacentes. Por fim, embora de forma isolada, estão descritas associações a carcinomas espinhocelulares do esófago, a sarcomas osteogénicos, a melanomas metastizados, entre outros.^{69,70}

O sinal de Leser-Trélat foi ainda descrito em associação a doenças não neoplásicas, nomeadamente infecção VIH, pós-transplante cardíaco, acromegália, eritrodermia, quistos renais, hamartomas pulmonares, gravidez, meningiomas e adenomas da pituitária.^{7,70}

A topografia das queratoses seborreicas múltiplas e de aparecimento súbito pode interessar toda a superfície corporal. (Figura 10) O dorso e o tórax são geralmente os mais frequentemente afectados (76%), seguidos pelas extremidades (38%), a face (21%), o abdómen (15%), o pescoço (13%), as axilas (6%) e a região inguinal (3%).⁷⁰ Por vezes, distribuem-se num padrão em “árvore de natal” ou em “*splash*”, o que, porém, pode também ser apreciado em queratoses seborreicas eruptivas múltiplas idiopáticas.⁶⁹ O prurido ocorre em aproximadamente metade dos doentes^{3,7} e, em dois terços dos casos, são identificadas outras alterações

DERMATOSES PARANEOPLÁSICAS

paraneoplásicas concomitantes, tais como ANM, ictiose adquirida, acroqueratose de Bazex, doença de Cowden, hipertricose lanuginosa adquirida, tilose e papilomatose cutânea florida.^{69,70}



FIGURA 10: Sinal de Leser-Trélat

(Fonte: Serviço de Dermatologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra)

Histologicamente, as queratoses seborreicas mostram graus variáveis de hiperqueratose, papilomatose e acantose. Por vezes identificam-se inclusões epidérmicas de material queratinoso (pseudoquistos córneos).^{6,69}

Segundo os relatos publicados, o sinal de Leser-Trélat pode preceder em até 5 meses ou suceder em até 9,8 meses o diagnóstico da neoplasia subjacente. O curso evolutivo desta dermatose nem sempre é paralelo à da malignidade associada. Tal como a ANM, também neste contexto as neoplasias são caracteristicamente agressivas, sendo que em 75% dos casos já existem metástases.^{3,7} A sobrevida média destes doentes é de apenas 10,6 meses.^{3,70}

6.3 DERMATOMIOSITE

A dermatomiosite (DM) é uma miopatia inflamatória crónica grave, de causa desconhecida, associada a alterações cutâneas características. Trata-se de uma doença rara com uma incidência geral de 0,5-1,0/100.000 habitantes/ano.^{14,71}

Apesar de se encontrarem diversas classificações na literatura, vários autores separam as formas com início no adulto (DM clássica; DM clássica associada a neoplasia; DM clássica associada a doença do tecido conjuntivo e DM amiopática) das com início na idade jovem (DM clássica, DM amiopática, DM hipomiopática).²¹ No entanto, por razões relacionadas com o objecto do presente trabalho, adopta-se nesta síntese a separação em apenas dois grupos: 1) DM não associada a malignidade (DM idiopática); 2) DM associada a malignidade (DM paraneoplásica).³ A DM associada a neoplasia maligna foi descrita em 1916 por Stretz³, numa doente com carcinoma gástrico. No ano seguinte, Kankeleit descreveu a associação com carcinoma da mama.³ Nas séries da literatura, a proporção de casos de DM que se associam a neoplasias varia de 6 a 60%¹⁴, embora a maioria dos autores refira percentagens na ordem dos 25% a 30%. Na DM idiopática as mulheres são mais afectadas que os homens, no entanto na forma paraneoplásica existem dados controversos. Wolff K. et al²¹ refere que o risco relativo para malignidade é de 2,4 em homens e de 3,4 em mulheres, enquanto que outros autores consideram haver um predomínio no sexo masculino.^{3,71} A forma paraneoplásica ocorre principalmente em doentes numa idade mais tardia, normalmente depois da 5ª ou 6ª década de vida.³

As neoplasias podem ocorrer antes, após ou concomitantemente ao aparecimento da DM.⁷¹ No geral, o diagnóstico oncológico faz-se ao longo dos 4 anos subsequentes ao início da DM, com um pico no primeiro ano.³² Diversos tipos de neoplasias têm sido descritos em doentes

com DM, sendo o carcinoma do ovário o que apresenta a associação dos casos (cerca de 20% das DM associadas a malignidade).^{14,72} Em mulheres com 40 a 60 anos de idade, o desenvolvimento de DM representa um risco relativo para carcinoma do ovário de 16,7. A DM pode anteceder o diagnóstico de carcinoma do ovário em até 6 anos.¹⁴ Neste contexto, há autores que sugerem o seguimento de mulheres com DM a cada 6 a 12 meses durante, pelo menos, os dois primeiros anos do diagnóstico, recorrendo à determinação do CA-125 e à ecografia endovaginal.²¹ Além do carcinoma do ovário, o carcinoma da mama, o carcinoma do pulmão, o carcinoma gástrico, o carcinoma colo-rectal o melanoma, a micose fungóide, o sarcoma de Kaposi, e os linfomas não Hodgkin foram também associados à DM.^{3,6,21,46,12,71} Em homens de raça oriental, a neoplasia que mais se diagnostica é o carcinoma nasofaríngeo.²¹

O diagnóstico de DM baseia-se na presença de quatro critérios definidos por Bohan e Peter⁷¹ em 1975: 1) fraqueza muscular proximal simétrica e progressiva; 2) miopatia inflamatória demonstrada por biopsia; 3) elevação dos níveis séricos de enzimas musculares; 4) evidência electromiográfica de miopatia e 5) achados cutâneos característicos. Mais recentemente, com um melhor conhecimento de auto-anticorpos associados às doenças auto-imunes, novos critérios de classificação têm sido propostos.⁴⁶ As manifestações cutâneas consistem em eritema heliotrópico (principalmente a nível da pálpebra superior) associado ou não a grau variável de edema periorbitário, e máculas ou placas eritematosas ou violáceas, descamativas, com envolvimento das áreas foto-expostas, pápulas de Gottron (pápulas lisas, em planalto, de cor vermelha a violácea, localizadas no dorso das articulações interfalângicas e metacarpo-falângicas), telangiectasias periungueais e poiquilodermia. (Figura 11)



FIGURA 11: Dermatomiosite: Eritema heliotrópico

(Fonte: Serviço de Dermatologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra)

As manifestações musculares consistem em diminuição da força muscular com predomínio nas cinturas escapular e pélvica e disfagia, em virtude da afecção causar geralmente fraqueza dos músculos faríngeos, responsáveis pela motilidade do 1/3 superior do esófago.^{21,46} Na DM paraneoplásica, os achados cutâneos são tendencialmente mais proeminentes do que a miosite, ao contrário da forma idiopática. Embora nem sempre seja fácil diferenciar uma forma idiopática de uma maligna, existem alguns factores que aumentam o grau de suspeita em relação à DM paraneoplásica (Tabela 12)

TABELA 12: FACTORES SUGESTIVOS DE DM PARANEOPLÁSICA

- ✗ SEXO MASCULINO;
- ✗ IDADE > 50 ANOS;
- ✗ PRESENÇA DE NECROSE CUTÂNEA E ÚLCERAS;
- ✗ VS E PCR AUMENTADAS;
- ✗ VALORES DE CK NORMAIS OU MUITO ELEVADOS;
- ✗ ANTICORPOS NEGATIVOS;
- ✗ RESISTÊNCIA À TERAPÊUTICA IMUNOSSUPRESSORA.

A pesquisa sistemática e exaustiva de uma neoplasia está indicada nos 2-3 primeiros anos após o diagnóstico (não só para cancro do ovário), devendo a investigação ser orientada pela história clínica e exame físico completo.⁷¹

Como o tratamento do tumor se associa habitualmente à melhoria das lesões cutâneas e sintomas miopáticos, também o reaparecimento da DM deve evocar uma recidiva tumoral.³

6.4 SÍNDROME CARCINÓIDE

A síndrome carcinóide é uma constelação de sintomas tipicamente apresentados por doentes com tumores carcinóides metastizados.⁷³ (Tabela 13) Os tumores carcinóides foram classificados pela Organização Mundial de Saúde em 1980 como tumores provenientes do sistema endócrino difuso (sistema APUD - *amine precursor uptake and decarboxylation* e do sistema celular neuroendócrino). Estes tumores caracterizam-se pela produção exagerada de serotonina (a qual é eliminada na urina na forma de ácido 5-hidroxi-indolacético, substância útil

DERMATOSES PARANEOPLÁSICAS

para o diagnóstico) e de outras substâncias, tais como histamina, gastrina, ACTH, bradicinina, polipeptídeos, neurocininas, entre outras.^{6,73} São estas as substâncias responsáveis pelo aparecimento das alterações clínicas. Estes tumores, intensamente vascularizados, seguem a clássica regra de um terço, ou seja, num terço dos casos são múltiplos, um terço dos que se encontram no tracto gastro-intestinal estão no intestino delgado e um terço metastiza.⁷³ Afectam de igual forma ambos os sexos e aparecem geralmente pelos 50 a 60 anos. São tumores raros, com uma incidência de aproximadamente 1-2 por 100,000 habitantes/ano.⁷³ A síndrome carcinóide ocorre em menos de 10% dos doentes com tumores carcinóides e tipicamente numa fase tardia da doença.⁷⁴

TABELA 13: CARACTERÍSTICAS DA SÍNDROME CARCINÓIDE

- ✗ “Flush” cutâneo (95%)*;**
- ✗ Diarreia (aquosa e explosiva);**
- ✗ Taquicardia;**
- ✗ Hipotensão ou Hipertensão;**
- ✗ Broncoespasmo;**
- ✗ Telangiectasias;**
- ✗ Lesões cutâneas tipo pelagra;**
- ✗ Lesões cutâneas tipo escleroderma;⁶**
- ✗ Doença valvular cardíaca direita (estenose da válvula pulmonar, insuficiência tricúspide) (50-60%);**
- ✗ Insuficiência cardíaca (severa em 25%)**

*Sinal clínico mais frequente, identificado em 95% dos casos⁷⁴

DERMATOSES PARANEOPLÁSICAS

A manifestação cardinal da síndrome carcinóide é o *flush* cutâneo paroxístico, caracterizado por fenómenos de vasodilatação transitória. O *flush* apresenta diferentes características de acordo com o local de origem do tumor subjacente, (Tabela14) sendo que na maioria dos casos são identificados tumores com origem intestino delgado. ⁷⁴

TABELA 14: TUMORES CARCINÓIDES			
	FOREGUT	MIDGUT	HINDGUT
ORIGEM/	☀ Estômago;	☀ Intestino delgado	☀ Cólon distal;
LOCALIZAÇÃO	☀ Pulmão, Brônquios (13%)*; ☀ Trato biliar; ☀ Pâncreas (<1%)*	☀ (ileo: 28%)*; ☀ Apêndice (35%)* ☀ Cólon proximal	☀ Recto (13%)*
FLUSH CUTÂNEO	☀ Cor rosa salmão a vermelho brilhante	☀ Origem em 90% ; ☀ <u>Flush clássico carcinóide:</u> Eritema constante, na face e pescoço, tonalidade cianótica; ☀ Desenvolvimento de rosácea (depois de anos de <i>flush</i>)	

*Incidência dos tumores carcinoides ⁷³

A cor do *flush* cutâneo varia de rosa-alaranjado a vermelho brilhante, violáceo, cianótico a branco pálido. Normalmente encontra-se limitado à face, ao pescoço, à parte superior do tórax, ou à região epigástrica. ⁷³ Nos casos mais severos, pode haver um envolvimento de toda a

DERMATOSES PARANEOPLÁSICAS

superfície cutânea.⁷⁴ O *flush* acompanha-se tipicamente por sensação de calor, taquicardia e pressão arterial normal ou baixa (raramente hipertensão).⁷³ Os surtos duram normalmente um a cinco minutos, podendo chegar a várias horas ou tornarem-se constantes. Nos casos de evolução arrastada podem-se identificar telangiectasias, principalmente nas regiões malares, nariz, e fronte. Geralmente, estas regridem após a excisão tumoral.⁷⁴

A distribuição do *flush* na síndrome carcinóide é semelhante à que se identifica em causas fisiológicas e ambos podem ser desencadeados por *stress* emocional, álcool e determinado tipo de alimentos (amendoins, queijos, kiwi, bananas, cafeína, etc.).⁷⁴ O *flush* carcinóide, porém, pode distinguir-se normalmente de outros tipos de *flush* pela presença concomitante de manifestações sistêmicas, tais como diarreia, dispneia sibilante, hipotensão e, em casos severos, edema periorbitário, síncope e choque.⁷⁴ (Tabela15)

TABELA15: CAUSAS DE FLUSHING

■ Síndrome carcinóide;	■ Síndrome de Arlequim
■ Mastocitose;	■ Menopausa;
■ Feocromocitoma;	■ Alimentos (cafeína, tomates, amendoins);
■ Carcinoma medular da tiróide;	■ Álcool;
■ Carcinoma de células renais;	■ Fármacos (isoniazida, fenacetina, fluorouracil, paracetamol, IMAO..)
■ VIPomas pancreáticos;	
■ Síndrome de POEMS;	

Os doentes com síndrome carcinóide com *flush* cutâneo têm geralmente subjacente um tumor avançado, em regra irressecável e, muito frequentemente com metástases. (Tabela 16) As

metástases localizam-se habitualmente no fígado e nos gânglios linfáticos regionais e, com menor frequência, no pulmão ou no osso. A sobrevida média ronda os 30% aos 5anos.⁷⁵

Os análogos da somatostatina (octeótrido e lanreótrido), o interferão- α e os antagonistas do receptor 5-HT₃ são as diversas opções terapêuticas com eficácia variável no controlo do *flush*.⁷⁵ A quimioterapia sistémica e outras modalidades igualmente agressivas devem ser reservadas para doentes que não respondam a outro tipo de terapêutica.

6.4 TROMBOFLEBITE MIGRATÓRIA SUPERFICIAL

A tromboflebite superficial dos membros inferiores é um achado frequente, afectando 3 a 11% da população geral.⁷⁴ Quando presente de forma isolada, raramente se associa a uma neoplasia subjacente, mas quando múltipla e migratória esta relação intensifica-se.⁷⁴ O síndrome de Trousseau, definido por Trousseau em 1865, caracteriza-se pelo aparecimento espontâneo, recorrente ou migratório de trombose venosa, tromboflebite migratória, embolia arterial secundária a endocardites trombóticas não bacterianas ou qualquer combinação entre elas.⁷⁶ Curiosamente, o próprio Armand Trousseau desenvolveu esta síndrome, acabando por falecer devido a um carcinoma gástrico.

Aproximadamente 50% dos doentes com tromboflebite migratória são portadores de neoplasias subjacentes.⁷⁴ As principais neoplasias associadas são as pancreáticas (cerca de 50%), pulmonares, prostáticas, gástricas, do cólon,⁷⁷ linfomas e leucemias. (Tabela 16)

A natureza migratória da tromboflebite estará provavelmente relacionada ao estado de hipercoagulabilidade generalizada. Trousseau aconselhou que todos os doentes com estas características deveriam ser alvo de uma investigação sistemática no sentido de identificar uma

DERMATOSES PARANEOPLÁSICAS

neoplasia subjacente. No entanto, actualmente alguns autores discordam desta conduta, particularmente quando os doentes são assintomáticos. ²

TABELA 16. ALTERAÇÕES VASCULARES ASSOCIADAS A NEOPLASIAS INTERNAS		
ETIOLOGIA	ALTERAÇÃO VASCULAR	NEOPLASIA (S) ASSOCIADA (S)
DILATAÇÃO VASCULAR	<i>Flush</i>	Tumor carcinóide; Carcinoma medular da tiróide; Mastocitose sistémica; Feocromocitoma; Carcinoma de células renais; VIPomas Tumor de Pancoast e neurinoma do mediastino superior (no SA); Mieloma (na síndrome POEMS)
		Várias neoplasias (contexto de síndromas*); Telangiectasia Carcinoma da mama; Tumor carcinóide
INFLAMAÇÃO VASCULAR	Vasculite	Neoplasias hematopoiéticas (++++)

TABELA 16. ALTERAÇÕES VASCULARES ASSOCIADAS A NEOPLASIAS		
INTERNAS : Continuação		
ETIOLOGIA	ALTERAÇÃO VASCULAR	NEOPLASIA (S) ASSOCIADA (S)
OCCLUSÃO VASCULAR	Trousseau	Carcinoma do pâncreas, pulmão, próstata, estômago e cólon.
	Doença de Mondor	Carcinoma da mama (+++)
	TVP	Várias, em estádios avançados; Adenocarcinomas secretores de mucina (+++)
	Púrpura	Neoplasias hematológicas (+++); Linfoma (PTI) Carcinomas gástricos e da mama (PTT).
	Isquémia cutânea	Várias: carcinomas do pâncreas, estômago, intestino delgado, ovário, linfomas (...); Linfomas e mieloma múltiplo (+++ no contexto de crioglobulinémia)

(+++): predominantemente; POEMS: Síndrome de polineuropatia, organomegália, endocrinopatia, proteína-M e alterações cutâneas; SA: Síndrome de Arlequim; TVP: trombose venosa profunda; PTI: Púrpura trombocitopénica idiopática; PTT: Púrpura trombocitopénica trombótica; *Síndromas: de Bloom, ataxia-telangiectasia, Rothmund-Thompson

DERMATOSES PARANEOPLÁSICAS

A doença de Mondor, uma patologia rara caracterizada por tromboflebite das veias subcutâneas da parede toraco-abdominal anterolateral, apesar de associada a eventos traumáticos, actividade física excessiva, iatrogenia, infecções, entre outras, foi identificada também em associação a carcinomas da mama (12,7%).⁷⁴ (Figura 12)



FIGURA 12: Doença de Mondor.

(Fonte: Serviço de Dermatologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra)

O tratamento deste tipo de situações, consiste essencialmente no tratamento da neoplasia subjacente.⁷⁴

7. CONCLUSÃO

As dermatoses paraneoplásicas correspondem a um grupo heterogêneo, quer do ponto de vista clínico quer histológico, demonstrando um grau variável de relação entre as diferentes neoplasias associadas. Tal como se pôde verificar, nem sempre as alterações cutâneas são específicas de determinada neoplasia, o que pode dificultar o diagnóstico. Em geral, existem determinados sinais que facilitam o diagnóstico diferencial com condições benignas, nomeadamente o aparecimento súbito e em idades mais avançadas, a rápida evolução, a apresentação clínica atípica, exuberante e severa. Estes achados devem suscitar a suspeita e levar à pesquisa da neoplasia subjacente. Maioritariamente, a evolução é paralela à da neoplasia, sendo a melhoria da dermatose um factor predictivo de remissão da neoplasia, enquanto o seu recrudescimento se correlaciona habitualmente com a recorrência tumoral. Desta forma, a avaliação evolutiva das lesões cutâneas pode servir para monitorizar a resposta ao tratamento oncológico e para o seguimento pós-terapêutico da neoplasia subjacente.

8. BIBLIOGRAFIA

1. Medina D., Rodriguez D. (2008); Dermatosis paraneoplásicas; Policlínico universitario “Luis Li Tregent”.
2. McLean D. (1993); Toward a definition of cutaneous paraneoplastic syndrome; Clinics in Dermatology; 11: 11-13;
3. Chung V. et al (2006); Clinical and pathologic findings of paraneoplastic dermatoses, Journal American Academy of Dermatology; 54: 745-62;
4. Bazex J. (1999), Syndromes paranéoplasiques, In: Dermatologie et maladies sexuellement transmissibles. Saurat JH, Grosshans E, Laugier P, Lachapelle JM (Eds). Paris: Masson, pp:888-895;
5. Miller J., Rapini R. (2009); Acanthosis nigricans; eMedicine Journal Specialty;
6. Boyce S., Harper J. (2002); Paraneoplastic dermatoses; Dermatologic Clinics 20: 523-532;
7. Moore R., Devere T. (2008); Epidermal manifestations of internal malignancy; Dermatologic Clinics 26: 17-29;
8. Mekhail T., Markman M. (2001); Acanthosis nigricans with endometrial carcinoma: Case report and review of the literature; Gynecology Oncology; 84: 332-334;
9. Diaz F. et al (2006); Acanthosis nigricans como manifestación inicial paraneoplásica de adenocarcinoma gástrico; Gastroenterología e Hepatología; 30 (1): 15-18;
10. Krawczyk M. et al (2009); Acanthosis nigricans as a paraneoplastic syndrome; Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej; 119 (3): 180-183;
11. Nair P. et al (2004); Malignant acanthosis nigricans with liver secondaries from an occult primary adenocarcinoma of gastrointestinal tract; Indian Journal Dermatol Venereol Leprol; 71: 197-198;

DERMATOSES PARANEOPLÁSICAS

12. Rivera A. et al (2005); Acantosis nigricans maligna: Reporte de un caso y revisión de la literatura; Revista de Gastroenterología Perú; 25: 101-105;
13. Yeh J. et al (2000); Coexistence of acanthosis nigricans and the sign of Leser-Trélat in a patient with gastric adenocarcinoma: A case report and literature review; Journal American Academy of Dermatology; 42: 357-362;
14. Scheinfeld N. (2007); A review of the cutaneous paraneoplastic associations and metastatic presentations of ovarian carcinoma; Clinical and experimental Dermatology, 33: 10-15;
15. Haase I., Hunzelmann N. (2002); Activation of epidermal growth factor receptor /ERK signaling correlates with suppressed differentiation in malignant acanthosis nigricans; The Journal of Investigative Dermatology; 891-892;
16. Amador V. et al (1999); Oral manifestations as a hallmark of malignant acanthosis nigricans; Journal of Oral Pathology and Medicine; 28: 278-281;
17. Gorisek B. et al (1997); Malignant acanthosis nigricans and tripe palms in a patient with endometrial adenocarcinoma- A case report and review of literature; Gynecologic oncology; 65: 539-542;
18. Girão L. et al (1998); Acantose nigricante. Revisão; Sociedade Portuguesa Dermatologia e Venereologia; 56 (1): 13-22;
19. Hida Y. et al (2009); Malignant acanthosis nigricans with enhanced expression of fibroblast growth factor receptor 3; Acta Dermato-Venereologica 89:434-437;
20. Rosário F., Caldeira J. (2001); Acanthosis nigricans; Medicina Interna, 8 (4): 217-221;
21. Wolff, K. et al (2005); Fitzpatrick's Color Atlas and synopsis of clinical dermatology; McGrawHill, 5ªed;
22. Bennett D. (2008); Acrokeratosis neoplastica; eMedicine Journal Speciality;

DERMATOSES PARANEOPLÁSICAS

23. Higgins S. et al (2008); Acanthosis nigricans: A practical approach to evaluation and management; *Dermatology Online Journal*; 14 (9): 2;
24. Torley D. et al (2002); Genes, growth factors and acanthosis nigricans; *British journal of Dermatology*; 147: 1096-1101;
25. Dourmishev L., Draganov P. (2009); Paraneoplastic dermatological manifestation of gastrointestinal malignancies; *World Journal of Gastroenterology*. 15(35) 4372-4379;
26. Thomas I., Schwartz R. (2005); Cutaneous paraneoplastic syndromes: uncommon presentations; *Clinics in Dermatology* 23: 593-600;
27. Slee P. et al (2007); Paraneoplastic hypertrichosis lanuginosa acquisita: uncommon or overlooked?; *British Journal of dermatology* 157: 1087-1092;
28. Fariña M. et al (1998); Acquired hypertrichosis lanuginosa: Case report and review of the literature; *Journal of Surgical Oncology* 68:199-203;
29. Vullink A., Huinink D. (2007); Acquired hypertrichosis lanuginosa: A rare cutaneous paraneoplastic syndrome; *American Society of Clinical Oncology*; 1625-1626
30. Wyatt J. et al (2007); Acquired hypertrichosis lanuginosa as a presenting sign of metastatic prostate cancer with rapid resolution after treatment; *Journal of American Academy Dermatology* 56(2): 45-47;
31. Estella J. et al (2005); Hipertrichosis lanuginosa adquirida paraneoplásica; *Actas Dermosifiliogr* 96(7): 459-461;
32. Stone S., Buescher L. (2005); Life-threatening paraneoplastic cutaneous syndromes; *Clinics in Dermatology* 23: 301-306;
33. Davies R. et al (1978); Acquired hypertrichosis lanuginosa as a sign of internal malignant disease; *CMA Journal* 118:1090-1096;

DERMATOSES PARANEOPLÁSICAS

34. Oakley A. (2005); Hipertrichose and hirsutism; *nzfp*, 32: 106-109;
35. Sharma V. et al (2003); Acrokeratosis paraneoplastica (Bazex syndrome): Case report and review of literature; *Dermatology Online Journal*, 12(1);
36. Strobel EV. et al (2006); Acrokeratosis paraneoplastic of Bazex as an indicator for underlying squamous cell carcinoma of the lung; *Journal Cancer Resident Clinical Oncology*, 132:376-378;
37. Ramirez M et al(2007); Pulmonary adenocarcinoma and Bazex syndrome (paraneoplastic acrokeratosis); *Arch Bronconeumol* ;43:46-48.
38. Louvel G. et al (2008): Acrokeratosis paraneoplásica (Bazex syndrome) associated with metastatic squamous cell esophageal carcinoma; *Journal of Clinical oncology*; 5128-5129;
39. Schwartz R, Okulicz J. (2009); Ichthyosis vulgaris, hereditary and acquired; *eMedicine Journal Specialty*;
40. Levy O., Tishler M. (2009); Acquired ichthyosis as the primary manifestation of renal cell carcinoma; *IMAJ*, 12: 121-122;
41. Nudelman L. et al (2008); Associação de ictiose adquirida adquirida, linfoma de Hodgkin e hepatite B; *Revista da AMRIGS*, 53(2): 192-194;
42. Rajagopal R. et al (2004); Skin changes in internal malignancy; *Indian Journal Dermatol Venereol Leprol*; 70: 221-225
43. Rabhi M. et al (2005); Acquired ichthyosis disclosing non-Hodgkin's malignant lymphoma; *Internal Medicine*, 397-399;
44. Anhalt G., Nousari H. (2003); Paraneoplastic pemphigus, In: *Fitzpatrick's Dermatology In General Medicine*; Eisen A., Wolff K., Austen K., Goldsmith L., Katz S. (Eds). McGraw-Hill Professional, 6th edition, pp646-651;

DERMATOSES PARANEOPLÁSICAS

45. Goldberg L., Nisar N. (2008); Pemphigus, paraneoplastic; eMedicine Journal Specialty;
46. Thiers B. et al (2009); Cutaneous Manifestations of Internal Malignancy; CA Cancer Journal for Clinicians , 59;73-98;
47. Perez J.S., Díez A. (2005); Pénfigo; Actas Dermosifiliogr ;96(6):329-56;
48. Lane J. et al (2004); Paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome (paraneoplastic pemphigus) in a child: Case report and review of the literature; Pediatrics, 114 (4): 513-516;
49. Barbetakis N. et al(2008); Paraneoplastic pemphigus regression after thymoma resection; World Journal of Surgical Oncology , 6(83):1-4;
50. Lee D. et al (2007); Inflammatory Myofibroblastic Tumor on Intercostal Nerve Presenting as Paraneoplastic Pemphigus with Fatal Pulmonary Involvement; The Korean Academy of Medical Sciences 22: 735-739;
51. Miida H. et al (2006); Severe gastrointestinal involvement in paraneoplastic pemphigus; European Journal of Dermatology, 16(4): 420-422;
52. Eubanks L. et al (2001); Erythema Gyratum Repens; The American Journal of the Medical Sciences; 321 (5): 302-305;
53. Boyd A. et al (1992); Erythema gyratum repens: A paraneoplastic eruption; Journal of the American Academy of Dermatology; 26(5): 757-762;
54. Rosário R., Allen K. (2009); Erythema gyratum repens; eMedicine Journal Specialty;
55. Serrão V. et al (2008); Erythema gyratum repens as the initial manifestation of lung cancer; European Journal of Dermatology; 18(2): 197-198;
56. Beek A. et al (2004); The glucagonoma syndrome and necrolytic migratory erythema: a clinical review; European Journal of Endocrinology; 151: 531-537;

DERMATOSES PARANEOPLÁSICAS

57. Tierney E., Badger J. (2004); Etiology and pathogenesis of necrolytic migratory erythema: Review of the literature; *Medscape General Medicine*; 6 (3):4
58. Zhang M. et al (2004); Clinical experience in diagnosis and treatment of glucagonoma syndrome; *Hepatobiliary Pancreat Dis int*; 3 (3): 473-475;
59. Technau K. et al (2005); Necrolytic migratory erythema with mielodysplastic syndrome without glucagonoma; *European Journal of Dermatology*; 15 (2): 110-112;
60. Torres P. et al (1993); Síndrome do glucagonoma; *Revista do Interno*; 3: 100-104;
61. Teixeira R. et al (2008); Necrolytic migratory erythema associated with glucagonoma – a report of 2 cases; *CLINICS* ;63(2):267-70 ;
62. Cardoso J.C. et al (2008); Síndrome de Sweet – Estudo histopatológico; *Trabalho da Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologi*, 44 (2): 209-218;
63. Cohen P. (2007); Sweet's syndrome – a comprehensive review of an acute febrile neutrophilic dermatosis; *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 2: 1150-1172;
64. Farhi D., Wallach D. (2008); The Neutrophilic Dermatoses; *Dermatology Nursing*;20(4):274-282;
65. Belhadjali, H. (2008); Sweet's syndrome associated with multiple myeloma; *Acta Dermatoven APA*, 17: 31-33;
66. Ribeiro A. et al (2009); Dermatose neutrofílica aguda febril – Síndrome de Sweet; *Acta Reumatologia Portuguesa*, 34:536-540;
67. Wollina U. (2007); Pyoderma gangrenosum – a review; *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 2 (19):1-8;
68. Wallach D. (2005); Les dermatoses neutrophiliques Neutrophilic dermatoses; *La revue de médecine interne* 26: 41–53

DERMATOSES PARANEOPLÁSICAS

69. Schwartz R, (2009); Sign of Leser-Trelat; eMedicine Journal Specialty;
70. Schwartz R, (1996); Sign of Leser-Trelat; Journal of the American Academy of Dermatology, 35(1): 88-92
71. Duarte C. et al (2009); Síndrome febril indeterminado em doente com dermatomiosite; Acta Reumatol. Portuguesa, 34: 531-535;
72. Nakanishi K. et al (1999); Dermatomyositis as a presenting symptom of ovarian cancer; Obstetrics and Gynecology, 94 (5): 836-838;
73. Santacroce L., Diomedea L. (2008); Malignant carcinoid syndrome; eMedicine Journal Specialty;
74. Kader A. et al (2008); Cutaneous vascular Disorders associated with internal malignancy; Dermatologic Clinics 26: 45-57;
75. Robertson R. et al (2006); Carcinoid tumors; American Academy of Family Physicians; 74: 429-434;
76. Sobreira M. et al (2008); Tromboflebite superficial: epidemiologia, fisiopatologia, diagnóstico e tratamento; J Vasc Bras.;7(2):131-143;
77. Naschitz J. et al (1996); Diagnosis of Cancer-associated vascular disorders; American Cancer Society, 77: 1759-1764;