

ANAIS DE DERMATOLOGIA

ACIDENTES POR ANIMAIS AQUATICOS

- ✓ **TOXINAS** – são substancias produzidas por animais que dentro do corpo de outro animal reagem com determinadas células e orgaos, causando efeitos deletérios.
- ✓ **VENENOS** – toxinas que causam efeitos nocivos quando *ingeridos*, como ocorre com baiacus e sapos.
- ✓ **PEÇONHAS** – toxinas provocam seus efeitos quando *injetadas* por espículas, ferroses ou presas.
- ✓ A ação das toxinas é bem variável, podendo ser – neurotoxicos, proteolíticos, miotoxicos, hemotoxicos (hemolíticos), citotoxicos).
- ✓ Animais aquáticos que podem provocar acidentes em seres humanos: poríferos, cnidários, vermes, moluscos, equinodermos, crustáceos, peixes, repteis.

- ✓ **EPIDEMIOLOGIA**
- ✓ Acidentes causados por invertebrados aquáticos, especialmente marinhos, acometem mais na época do veraneio. O numero de acidentes não varia, modifica de acordo com a grande quantidade de pessoas na água. Então não aumenta o numero de animais, mas o numero de pessoas expostas.
- ✓ Os banhistas são mais de 90% das vitimas e a incidência é de 0,1%. 1 em cada 1000 atendimentos de pronto socorro. Nas férias pode ter ate 3000 pessoas em um único dia em um pronto socorro.
- ✓ **50% dos banhistas com acidentes traumáticos por ouriços do mar.**
- ✓ **25% dos banhistas com contato com cnidários (águas vivas e caravelas).**
- ✓ **25% são pescadores acidentados por contato com peixes peçonhentos, como bagres e arraias.**

- ✓ **ESPONJAS (FILO PORIFERA)**
- ✓ Apresentam um limo irritante na superfície. As espículas do esqueleto contribuem para isso.
- ✓ A dermatose é de padrão eczematoso, aparecendo 1 a 3 horas após o contato com a esponja. Há eritema e edema, formando placas, vesículas papulas e bolhas.
- ✓ Prurido intenso, dermatite evolui para cura em cerca de 2 semanas, mais comum nas mãos e não apresenta complicações sistêmicas, mas pode evoluir com eritema multiforme, conjuntivites graves, hiperpigmentacao local e reações anafilactoides.
- ✓ Recomenda-se aplicação de fita durex para remoção das espículas e pomadas de corticoide, compressas de água fria para aliviar a inflamação local. A maioria dos acidentes com esponjas é por biólogos.
- ✓ Tbm existem em água doce, que pode ter quadro cutâneo semelhante a esponja marinha.
- ✓ Pertencem a outra classe e são mais frequentes na Amazonia. São chamadas de cauxi ou pó de mico de água.

- ✓ AGUA DOCE – diferente das esponjas marinhas que são localizadas, as lesões são disseminadas. Papulas eritemato-pruriginosas, encimadas por vesículas, podendo ainda apresentar exulcerações e crostas.
- ✓ AGUA DO MAR – lesões localizadas.
- ✓ Todo tegumento e mucosas entram em contato com as espículas das esponjas nos banhos de lagoa.
- ✓ Indígenas usam esqueleto de sílica das esponjas para conferir resistência à cerâmica e endurecer, por isso eles podem ter acidentes.
- ✓ TRATAMENTO
- ✓ Corticoide sistêmico por VO se for muito intenso 30 a 40mg por dia por uma semana com retirada gradativa.

- ✓ **CNIDARIOS**
- ✓ Águas vivas e caravelas. Tem aspecto gelatinoso e ciclo de vida dimórfico – apresentam uma forma livre ou medusa (água viva), de reprodução assexuada, e os pólipos, que são fixos e reproduzem-se assexuadamente.
- ✓ 4 classes
 - Anthozoa – corais e anêmonas sem estágio de medusa
 - Hydrozoa
 - Scyphozoa
 - Cubozoa (cubomedusas)
- ✓ Células de defesa – cnidocistos. Dentro deles há nematocistos que são espículas associadas a estrutura espiralada que é mantida sobre pressão e com mudanças de pressão e osmose ele pode inocular a peçonha na vítima. **O que desencadeia a liberação dos nematocistos é pressão e mudança osmótica.**
- ✓ Um cnidário com longos tentáculos pode ter milhões de nematocistos e em um acidente muitos destes são íntegros na pele da vítima sem descarregar seu conteúdo.
- ✓ A peçonha dos nematocistos são capazes de provocar disfunção cardíaca, hemólise e disfunção renal. As proteínas não tóxicas podem causar alergia de grau variado.
- ✓ A concentração e a potência da peçonha variam.
- ✓ Placas lineares longas e entrecruzadas em banhista, após contato com caravela – no detalhe – *Physalia physalis*.
- ✓ A cubomedusa também tem placas lineares de grande diâmetro e cruzadas com aspecto congelado, surgidas após contato.
- ✓ Os sinais e sintomas de envenenamento dependem da ação tóxica (imediate) e alérgica (imediate e tardio).
- ✓ Nos pontos de contato com o animal surgem imediatamente dor intensa e em queimadura, mas não devem ser chamadas de queimaduras, pois são envenenamentos. Ocorre erupção papuloeritematosa, urticariforme, de linhas entrecruzadas.
- ✓ Não é queimadura, é envenenamento.

- ✓ Pode haver horripilação da placa por alteração no sistema nervoso. Pode ter vesículas, bolhas e necrose. Dor persiste por horas, pode ter fenômenos cardiológicos, choque, insuficiência respiratória, hemólise e insuficiência renal. Alterações cardiopulmonares são responsáveis por óbitos nos casos graves.
- ✓ As cubomedusas e as caravelas podem apresentar esses acidentes – alteração cardíaca, renal e hemólise.
- ✓ Há centenas de mortes por cubomedusa, principalmente pela *Chironex fleckeri* – na região do pacífico.
- ✓ Após os acidentes podem ter reações alérgicas imediatas como angioedema e choque anafilático.
- ✓ Reações alérgicas tardias:
 - Persistência de lesões após 48h
 - Surgimento de novas lesões a distância
 - Reações recorrentes (4 ou mais)
 - Dermatite de contato de aparecimento tardio
- ✓ A ingestão de águas vivas na culinária oriental foi associada a quadros alérgicos cutâneos e eventualmente TGI.
- ✓ No sul e sudeste do Brasil – 80% dos acidentes nessa região são envenenamento por *Olindias sambquiensis*. É água viva pequena, se reúnem em grupos e não vemos nada. Causam placas arredondadas ou ovaladas e marcas lineares de pequeno tamanho.
- ✓ As com mais alteração letal – caravela. Mais comum no pacífico.
- ✓ *Linuche unguiculata* – pequena cifomedusa, associada a prurigo do traje de banho. Quadro eritemato papulo pruriginoso que se desenvolve em áreas cobertas dos banhistas. A permanência dentro dessas regiões, uma vez que ela entra, a exposição prolongada leva a essa dermatite de contato. As larvas e formas adultas podem provocar o quadro. Lembram prurigo – lesões papulosas, escoriadas e pruriginosas.
- ✓ Acidentes por anêmonas – geralmente alterações discretas.
- ✓ Falsos corais – podem provocar envenenamento graves e extensos.
- ✓ Corais verdadeiros – ferimentos leves mas podem ser profundos em banhistas. Há um caso fatal por insuficiência hepática fulminante após contato de mergulhador com anêmona.
- ✓ Aparecimento rápido com dor e ardência local. Os acidentes devem ser lembrados aos mergulhadores.
- ✓ Os acidentes com cnidários pode causar hiperpigmentação residual, queloides, atrofia de TCS, e gangrena. Cortes por corais pode causar reação granulomatosa tipo corpo estranho.
- ✓ DIAGNOSTICO
- ✓ Métodos laboratoriais são poucos. Há ensaio imunológico com Elisa que mostra a lesão dentro das regiões de roupa com prurigo. O exame histopatológico pode ajudar com dx de acidente com fenômenos alérgicos tardios, eventualmente teste de contato. Algumas espécies de cnidários podem ser identificadas pela retirada dos nematocistos da pele humana com fita adesiva.

- ✓ RESUMO
- ✓ Não temos queimaduras, mas temos envenenamento por ingestão ou empoçamento por contato com estruturas de inoculação.
- ✓ Alteração cardiológica, hemolise e renal, principalmente por caravela.

- ✓ TRATAMENTO
- ✓ Há controvérsia no tratamento de acidentes com cnidários – **compressas de água do mar gelada ou cold packs, com proteção de um tecido fino, para que a água doce não atinja o local acidentado**. Essa medida tem efeito analgésico e sempre deve ser aplicada ainda na praia, como rotina de primeiros socorros.
- ✓ Não podemos por água doce gelada com o local da ferida – temos nematocistos sensíveis a pressão e osmose. As vezes temos nematocistos na pele sem liberação da toxina. Se coloco água com índice osmótico diferente da água do mar, mudo a osmose e pode ter liberação dos nematocistos e há piora do acidente. Então vamos usar água do mar salgada gelada. A aplicação de água doce dispara nematocistos carregados na pele por osmose. Há estudo mostrando que a imersão do local afetado em água quente a 45º C por 20 min seria mais efetiva do que a imersão em água fria –mas geralmente não temos disponível.
- ✓ A água fria tbm ajuda como analgesia.
- ✓ **Cubomedusa** – devemos aplicar **vinagre** para inativar os nematocistos ainda íntegros na superfície. (água viva)
- ✓ Caravelas (*Physalia physalis*) e nos acidentes com *Olindias sambaquiensis* não devemos usar vinagre ou álcool, há experimentos mostrando disparo dos nematocistos quando em contato com essas substancias.
- ✓ Em nossa experiência clinica, a medida mostrou-se benéfica para qualquer acidente causado por cnidário da costa brasileira.
- ✓ Uso de anti-histaminicos, urina, álcool, coca cola não devem ser utilizados.
- ✓ Quadros sistêmicos – devem ser encaminhados ao hospital.
- ✓ Se dor – dipirona IM.
- ✓ Arritmias – verapamil IV.

- ✓ CONCLUSAO
- ✓ Acidentes são de fácil identificação. Há padrão clinico das lesoes por cnidários no Brasil e no leste das Américas – linhas longas, em pequeno numero e entrecruzadas, sugerem acidetnes por cubomedusas e caravelas (acidentes graves, com dor intensa e fenômenos sistêmicos). A presença do flutuador da caravela denuncia o animal.
- ✓ Lesoes cutâneas arredondadas com tentáculos pequenos e sem fenômenos sistêmicos sugere *Olindias sambaquiensis*.

- ✓ **ANELIDEOS (SANGUESSUGAS E POLIQUETAS)**
- ✓ Pertencem a subclasse hirudíneas. Podem atingir 10cm de comprimento, cosmopolita, habitam águas doces, mas tbm em ambientes marinhos e ate arbóreos.

- ✓ Aderem aos animais por meio de ventosas orais e caudais, mandíbulas com dentes e alimentam-se de sangue.
- ✓ Foram utilizados na antiguidade para sangrias.
- ✓ **Sanguessugas e vermes marinhos.**
- ✓ Poliquetas – vermes escovas e lisos.
- ✓ Vermes marinhos causam lesões por mordidas e penetração das cerdas corporais.
- ✓ Sanguessugas tem na saliva uma substância anticoagulante - **hirudina** que contribui para sua alimentação, impedindo a coagulação do sangue no seu tubo digestivo. Alergia e infecções também podem ocorrer.
- ✓ Vermes marinhos são semelhantes aos terrestres e os tipo escova são os mais representativos. Causam edema, papulas, dor e prurido e até necrose.
- ✓ **Sanguessugas - devemos aplicar álcool ou chama** próximo ao animal, não retirar mecanicamente pelo risco de trauma, e devemos usar atb tópico.
- ✓ Ferimento por verme deve ser usado atb tópico tbm.
- ✓ A pele agredida por espículas tem que ser explorada com pinças e fita adesiva, buscando-se a retirada das cerdas.
- ✓ Os vermes marinhos são comuns no litoral – apanhadores de mexilhões tem contato com esses animais, pesquisadores tbm.

- ✓ **MOLUSCOS (POLVOS E CARAMUJOS)**
- ✓ **Polvos e caramujos.**
- ✓ Gênero **Conus** causa envenenamento grave porque tem uma proboscide que contém uma espícula ou radula com veneno.
- ✓ *Octopus SP.* – polvo comum.
- ✓ O veneno dos moluscos do gênero **Conus** tem neurotoxinas de baixo peso molecular, causando paralisia e bloqueio neuromuscular, inclusive de musculatura respiratória. Ação muito rápida. Não ainda há estimado número de mortes, 50 são conhecidas.
- ✓ A grande maioria é pequeno, só tem 2 espécies de grande diâmetro (maior de 10cm até 30-50cm).
- ✓ No Brasil há um único acidente por **Conus**.
- ✓ **Polvo de anéis azuis** – inocula uma toxina que bloqueia canais de sódio nos axônios e provoca quadro de paralisia muscular, não existe no atlântico.
- ✓ **Polvo comum** – frequentes, *octopus SP*, eventualmente podem ter uma peçonha que ajuda a capturar as presas. Há um caso descrito de envenenamento após consumo de carne crua e uma lesão provocada pelo bico do polvo. Pode ter púrpura pelo contato das ventosas do polvo.
- ✓ **TRATAMENTO**
- ✓ Retirar os tecidos remanescentes do animal na região da picada, proceder assepsia local e se necessário aplicar as medidas terapêuticas para paralisia neuromuscular, incluindo o uso de respiração artificial, o único meio efetivo de tratamento. Aguardar a toxina ser eliminada.

- ✓ **EQUINODERMATA (OURICOS DO MAR, ESTRELAS DO MAR, PEPINOS DO MAR)**

- ✓ Animais de corpo arredondado e alguns exibem espículas ocas de carbonato de cálcio em sua superfície, capazes de provocar acidentes traumáticos graves.
- ✓ Ouriços pretos são os mais comuns.
- ✓ Há algumas espécies de estrelas do mar e ouriços do mar com peçonhas com efeito hipotensor, hemolíticos, cardiotoxicos e neurotoxicos. Podem ser irritantes da pele e mucosa. Há penetração das espículas que se quebram dentro da pele e são visualizadas como pontos negros. O ideal é extrair os fragmentos, mas muitas vezes não conseguimos. Na maioria das vezes são nas plantas dos pés.
- ✓ As espículas serão eliminadas, podendo ter eventualmente granulomas de corpo estranho sendo difícil de resolver.
- ✓ Normalmente tem peçonhas e podem causar processos inflamatórios com eritema, edema e vesículas.
- ✓ *Echinometra lucunter* é a mais comum.
- ✓ Ouriços do mar pretos são os mais comuns – 50% dos acidentes com animais marinhos. Banhistas e mergulhadores são as vítimas. Os mergulhadores tem mais nas mãos com espículas ou nódulos tardios e banhistas mais nos pés.
- ✓ A retirada das espículas pode ser com anestesia local, faz escarificação e retira com agulha. Pode ser difícil retirar, mas tem que ser retirada pelo risco de granuloma. Alguns são expelidos por reação inflamatória local.

- ✓ **FILO CRUSTACEA**
- ✓ Siris, camarões, cracas, lagostas, tamburutacas ou siriboias.
- ✓ NÃO tem peçonha, mas pode induzir traumatismo e reação alérgica.
- ✓ Crustáceo – lesão traumática pelas garras. Alergias são comuns – dermatites de contato podem ser observadas, além de processos de urticária e reações anafiláticas.
- ✓ A urticária e os choques anafiláticos podem estar relacionados com tropomiosinas presentes em todos os crustáceos e astaxantinas, presentes principalmente nos camarões, caranguejos, lagostas (crustáceos) e aos salmões e flamingos. Esse pigmento da cor vermelho a esses animais.
- ✓ A dermatite de contato é um quadro eczematoso agudo.
- ✓ Complicações – mesmas de quadros alérgicos graves. Avaliação de IgE, testes de contato, rasts, uso de anti-histaminicos e corticoides tópicos.
- ✓ Acidentes não são graves, maioria causada por caranguejos e siris. Pode ter dermatite irritativa em limpadores de camarões.
- ✓ ***Tamburutaca ou siriboia*** – 30cm, agressivo, tem pinças e pode causar lesões nas mãos.
- ✓ TRATAMENTO DOS ACIDENTES
- ✓ Lavagem intensa do ferimento, antitetânica e antibióticos.

- ✓ **BARATAS DA AGUA – FILO INSECTA**
- ✓ Comum em ambiente aquático. Há espécies grandes que chegam a 10cm de comprimento.
- ✓ Existem alguns acidentes causados por contato com esses animais.

- ✓ Normalmente há dor intensa no local, paralisias reversíveis de membros, pode causar **ulcera de Burulis** – causada pelo *Mycobacterium ulcerans*.
- ✓ Há um algoritmo de tratamento de acidentes de animais aquáticos.
- ✓ **Ferimentos puntiformes:**
 - Ferrão presente e dor intensa – pensar em bagres, mandis e arraias.
 - Espículas presentes e dor moderada – pensar em ouriços do mar.
 - Espículas raramente presentes, dor intensa – pensar em peixes-escorpio Toadfish.
- ✓ Imergir em água quente, retirar as espículas e se necessário RX.
- ✓ **Erupção cutânea:**
 - Placas urticariformes, edema, eritema, vesículas e necrose com dor intensa – pensar nas águas vivas, caravelas, corais e anêmonas.
 - Eczema e dor moderada – pensar nas esponjas, vermes marinhos, pepinos do mar.
- ✓ Lavar o local com água salgada, não usar água doce, aplicação de vinagre e analgesia.
- ✓ **Ferimentos lacerados:**
 - Bordas cianóticas ou pálidas simples, fragmentos de ferrão e dor intensa – pensar em arraias e bagres marinhos e fluviais (ocasionalmente ferimentos puntiformes).
 - Laceracoes com dor moderada – cacoes, barracudas, moreais, piranhas, peixes-cachorro, traíras e outros peixes vulnerantes.
- ✓ Imersão em água quente, retirada de espículas e controle de sintomas.
- ✓ Lavagem intensa, exploração cirúrgico, atbs e prevenção do tétano.

QUESTOES

- 1) Venenos e peçonhas são conceitos diferentes – peçonhas são injetadas por aparatos e venenos entram em organismos por ingestão e contato. Uma serpente é animal peçonhento e não venenoso.
- 2) em relação aos animais marinhos – ouriços do mar são os principais causadores de acidentes em banhistas no Brasil. 1% das emergências no pronto socorro são causadas por animais marinhos, 25% são acidentes por águas vivas.
- 3) dermatite que surge após contato com esponjas marinhas – padrão eczematoso.
- 4) esponjas marinhas e fluviais provocam lesões – marinhas localizadas e fluviais generalizadas.
- 5) cnidários são pouco desenvolvidos e possuem avançado sistema de envenenamento – são responsáveis por 25% dos envenenamentos no Brasil.
- 6) cnidários são organismos marinhos peçonhentos que apresentam cnidocitos. A organela que injeta a peçonha chama-se nematocisto.

7) acidentes por águas vivas - caravelas são popularmente chamadas queimaduras – não existe calor no processo e sim ação de peçonha. As lesões doem bastante e usamos vinagre e compressas de água gelada do mar ou cold packs com proteção para não entrar em contato com água doce.

8) placas lineares longas, eritemato-edematosas, entrecruzadas, com presença de dor intensa e fenômenos sistêmicos após contato com cnidário em banho de mar devem sugerir acidente por ***Physalia physalis (caravela) e cubomedusas***. *Olindias sambaquiensis* são muito pequenas com lesões arredondadas, ovais, sem sintomas sistêmicos. *Linuche unguiculata* causam lesões dentro das roupas como se fossem prurigo.

9) Placas arredondadas, com ocasional presença de placas lineares de pequeno diâmetro próximas, acompanhadas de dor importante, mas sem fenômenos sistêmicos, sugerem contato com qual cnidário comum na região sudeste e sul do Brasil – *olindias sambaquiensis*.

10) cca procura auxílio médico contando que ao sair do mar sentiu coceira nos glúteos, o local estava vermelho e inchado algumas horas após a cca sair da água. Exame mostra papulas eritematosas nas regiões glúteas, algumas encimadas por crostas, associadas a intenso prurido local. O provável agente da dermatite é *Linuche unguiculata*.

11) existem controversas em relação ao tratamento inicial de acidentes por cnidários. Devemos usar compressas de água do mar gelada, compressas de ácido acético a 5%, cold packs com proteção de um tecido fino. Não podemos usar água doce pq levam a diferença osmótica com liberação do nematocisto.

12) urinar em lesões provocadas por animais marinhos é uma medida difundida popularmente nas praias brasileiras, isso ocorre em lesões por águas vivas, ouriços do mar, peixes, como arraia e outros. Banhos locais com coca cola tbm são difundidos. Não há fundamento no uso destas medidas para controle da dor.

13) sanguessugas foram utilizadas desde a antiguidade como recursos medicinais para a promoção de sangrias nos pacientes. Na natureza são animais comuns em ambientes aquáticos e podem retirar quantidades de sangue que não comprometem a volemia ou a coagulação do sangue. (*mycobacterium marinum* é a barata do mar)

14) os vermes escova podem causar lesões traumáticas por penetração de cerdas corporais e mordidas. As lesões observadas são edema, papulas, dor e prurido.

15) polvos comuns são animais peçonhentos que podem injetar cefalotoxina, uma neurotoxina. Outras lesões provocadas são placas infiltradas nos pontos das bicadas e púrpuras nos locais de contato com as ventosas.

16) acidentes por ouriços do mar pretos correspondem a 50% das lesões causadas por animais marinhos no Brasil. Os alvos são banhistas e mergulhadores.

17) um paciente que pisa em ouriço do mar apresenta pontos que correspondem a espículas profundamente inseridas na pele. A conduta imediata é extração das espículas até onde for possível

com agulha de calibre largo. Eventualmente algumas são expelidas por reação inflamatória ou evoluem para granuloma de corpo estranho.

18) envenenamento por ouriços do mar é muito raro no Brasil. As complicações deste tipo de acidente são granulomas de corpo estranho locais.

19) crustáceos são animais muito consumidos pela população humana. **Astaxantina** (crustáceos vermelhos e salmão) está associada a processos alérgicos como urticária e choque anafilático, bem como **tropomiosina** (presente em todos os crustáceos).

20) baratas d'água podem picar e envenenar humanos. Podem causar acidentes dolorosos e paralisia eventual e reversível.

NEUROFIBROMATOSE

- ✓ INTRODUÇÃO
- ✓ Doença genética com anormalidade neuroectodérmica. Manifestações clínicas de envolvimento sistêmico e progressivo, acometendo **pele, SN, ossos, olhos**, eventualmente outros órgãos.

- ✓ CLASSIFICAÇÃO
- ✓ Vários tipos. A de maior interesse é a tipo 1 que é a mais frequente.

- ✓ EPIDEMIOLOGIA
- ✓ 1 a cada 3.000 hab, atinge todas as raças e ambos os sexos, 50% tem história familiar e 50% são novas mutações.
- ✓ Pelo menos 1 milhão de pessoas no mundo são portadores de NF. É AD, uma das afecções hereditárias mais frequentes.
- ✓ Gene responsável está no braço longo do cromossomo 17 em 17q11.2. ele codifica a **neurofibromina**, expressa em neurônios, células de Schwann, oligodendrócitos e astrócitos. Já foi detectada a presença de neurofibromina em todas as partes do cérebro, principalmente em neurônios, com projeções extensas, tais como as células piramidais e de Purkinje.
- ✓ a presença de neoplasias em pacientes com NF tipo 1 ocorre pq o NF1 é um gene supressor de tumor e a neurofibromina participa do processo de tumorigênese pela inativação de ambos os alelos do gene.

- ✓ CLÍNICA
- ✓ Pele - Neurofibromas na pele, manchas café com leite e sardas axilares.
- ✓ Olhos – nódulos de Lisch, gliomas ópticos.

- ✓ SNC – defeitos vasculares, tumores cerebrais, macrocefalia, dificuldade do aprendizado, retardo mental, cefaleia, epilepsia.
- ✓ Ossos – escoliose, peito escavado, tumores paraespinhais, genos valgo e varo, pseudoartrose.
- ✓ Outros – problemas da fala, puberdade alterada, HAS, neurofibromas intestinais, distúrbios de função causadas por neurofibromas plexiformes.

- ✓ MANCHAS CAFÉ COM LEITE
- ✓ Ocorrem em 95% dos casos de NF1, frequentemente precedem os tumores cutâneos e podem estar presentes ao nascimento ou aparecem mais tardiamente, aumentando em número e tamanho durante a primeira década de vida, especialmente nos primeiros dois anos.
- ✓ Embora poucas MCCL podem existir em pessoas sem NH, a presença de mais de 6 manchas maiores de 0,5cm de diâmetro antes da puberdade ou maiores de 1,5cm de diâmetro após a puberdade é sugestiva de NF.

- ✓ EFELIDES AXILARES
- ✓ Presença de efelides axilares é patognomônico.
- ✓ Os neurofibromas plexiformes podem ter uma coloração mais escura.

- ✓ NEUROFIBROMAS
- ✓ Podem ser solitários ou múltiplos, são tumores displásicos formados por processos axonais, células de Schwann, fibroblastos, células perineurais e mastócitos.
- ✓ Apresentam textura amolecida, pediculados ou semiglobosos, cor da pele ou violáceos, sendo escassos e únicos ou cobrindo o corpo por completo. Podem ser puntiformes ou até massas de 5cm ou mais de diâmetro.
- ✓ Em geral são assintomáticos e eventualmente pruriginosos, dolorosos e sensíveis ao tato.
- ✓ Localizam-se ao longo dos nervos, principalmente em tecido subcutâneo e em certos casos acompanham todo o trajeto do nervo atingindo grandes extensões, sendo denominados PLEXIFORMES. Atinge todo o trajeto do nervo, tem coloração mais escura.

- ✓ 4 TIPOS DE NEUROFIBROMAS
 - **Cutâneos superficiais** – moles e botonosos.
 - **Subcutâneos** – mais profundos, na derme adjacente aos nervos subcutâneos com envolvimento direto das raízes e trajetos dos nervos, e que frequentemente são acompanhados de dores localizadas.
 - **Nodulares plexiformes** – formam extensa rede no subcutâneo.
 - **Plexiformes difusos** – comprometem todas as camadas da pele, podendo penetrar profundamente nos músculos, atingir os ossos e conforme a localização, as vísceras tbm.

- ✓ MANIFESTAÇÕES OFTALMOLÓGICAS
- ✓ Nódulo de Lisch – hamartomas, elevações de aspecto gelatinoso na superfície da íris e de formas arredondadas, variando em coloração de transparente ao amarelo ou marrom, bilaterais

e bem definidas. É exclusivo da neurofibromatose, são assintomáticos, mas tem significado diagnóstico.

- ✓ MACROCEFALIA
- ✓ Ocorre na maioria das vezes.

- ✓ BAIXA ESTATURA E ALTERAÇÕES OSSEAS
- ✓ Há alteração de desenvolvimento. Escoliose em quase metade dos pacientes está presente.
- ✓ Pseudoartrose de ossos longos. Peito escavado, genos valgo e varo.

- ✓ MENINGOCELES
- ✓ Podem ser intratorácicas assintomáticas.

- ✓ MALIGNIZAÇÃO
- ✓ Complicação mais rara, principalmente **neurofibrossarcoma ou schwannoma maligno**.

- ✓ CLASSIFICAÇÃO
- ✓ 8 tipos.
 - NF 1 – clássica
 - NF 2 – acústica
 - NF 3 – segmentar
 - NF 4 – MCCL familiar
 - NF 5 – NF com fenótipo de Noonan
 - Tem características da NF clássica como neurofibromas, MCCL, sardas axilares e nódulos de Lisch e tem síndrome de Noonan com ptose palpebral, hipoplasia malar, fissuras palpebrais para baixo, hipertelorismo ocular, pescoço curto, implantação baixa dos cabelos na nuca, baixa estatura, cardiopatias, retardo mental e hipotonia.
- ✓ O tipo mais comum é a NF tipo 1, 90% dos casos e também é chamada de **doença de Von Recklinghausen**.

- ✓ CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS
- ✓ Critérios major:
 - MCCL
 - Sardas axilares
 - Neurofibromas periféricos
 - Nódulos de Lisch
- ✓ Critérios minor (não são critérios diagnósticos):
 - Macrocefalia
 - Baixa estatura

- ✓ Diagnostico é clínico.
 - 6 ou mais maculas café com leite
 - Dois ou mais neurofibromas, pelo menos 1 neurofibroma plexiforme.
 - Sardas nas regiões axilares e inguinais.
 - Glioma óptico
 - Nódulos de Lisch
 - Uma Lesão óssea característica
 - Recorrência familiar com pelo menos um parente de primeiro grau.

- ✓ PROGNOSTICO
- ✓ Mortalidade é maior quando comparada a população e a maioria das mortes tem relação com a transformação maligna dos tumores.
- ✓ Pacientes com NF1 a mortalidade é maior dos 10-40 anos e maior em mulheres do que homens.

- ✓ TRATAMENTO
- ✓ Nada disponível, acompanhamento medico e aconselhamento genético.

QUESTOES

- 1) Tumores malignos em NF1 – pacientes com microdelecao do gene NF1 apresentam maior risco de desenvolver tumores malignos do nervo periférico em comparação com os pacientes sem essa microdelecao. Estão associadas a presença de neurofibromas internos. É a principal causa de mortalidade nesses pacientes. O risco de desenvolvimento de tumor maligno do nervo periférico ao longo de suas vidas esta em torno de 8 a 13%.
- 2) O padrao de herança de NF é autossômico dominante.
- 3) Sobre a NF1 – o gene NF1 esta localizado no braço longo do cromossomo 17. 50% tem historia familiar e 50% tem nova mutação, o quadro é distinto entre membros da mesma família, há diminuição da produção de neurofibrina.
- 4) Manchas café com leite na NF1 – quando presentes nas axilas são denominadas efelides, patognomonicas de NF1, a presença de mais de 6 manchas maiores de 0,5cm antes da puberdade ou maiores de 1.5cm após a puberdade é sugestiva de NF. Estão presentes ao nascimento e aumentam em numero e tamanho com o passar dos anos. Ocorrem em cerca de 95% dos pacientes.
- 5) Em relação aos neurofibromas da NF1 – os neurofibromas subcutâneos geralmente estão associados a dores, são formados por processos axonais (células de Schwann, fibroblastos, células perineurais e mastocitos), apresentam-se em mutiplicidade ou únicos. Os neurofibromas plexiformes difusos comprometem todas as camadas da pele, podendo penetrar profundamente nos músculos, atingir ossos e vísceras.
- 6) Sobre nódulos de lisch na NF1 – são hamartomas na superfície da Iris, tem significado diagnostico, constituindo uma característica major, são assintomáticos, específicos de NF1.
- 7) Alterações ósseas na NF1 – baixa estatura e macrocefalia são características minor da NF1. A escoliose é afecção colunar mais comum, estando presente em cerca de metade dos pacientes.

A baixa estatura esta associada a alterações no desenvolvimento – distúrbio do crescimento e nas estruturas ósseas. A meningocele pode estar presente e geralmente é assintomática.

- 8) Classificação da NF – a tipo 1 é responsável por 90% dos casos. Tipo 1 é chamada de doença de Von Recklinghausen. A classificação leva os padrões de herança em consideração. NF 5 tem relação com síndrome de Noonan.
- 9) Critérios diagnósticos da NF1 – mínimo 2 criterios para estabelecer diagnostico. MCCL acima de 6 fazem parte do dx. Recorrência familiar com parente de primeiro grau acometido pela doença é característica para o dx de NF1 (critério major). Critérios minor não são critérios diagnósticos.
- 10) Quanto ao prognostico da NF1 – a expectativa de vida dos pacientes portadores dessa doente é menor do que da população geral. 8 a 13% vão ter tumores malignos, neurofibromas internos aumentam o risco de malignizacao da doença. O prognostico é igual se for de herança familiar ou não.
- 11) trata
- 12) Tratamento da NF1 – exereses das lesões não faz diferença no estímulo tumoral, medicamentos que bloqueiam a degranulação de mastócitos estão associados a melhora do prurido, dor, consistência do tumor e diminuição do crescimento do tumor (cetotifeno 1g ao dia). O acompanhamento médico é necessário para prevenir complicações da doença. Aconselhamento genético não auxilia na prevenção de tumores malignos, mas pode ajudar no sentido de ter cuidado para prevenção da doença na prole do paciente.
- 13) Sobre a NF1 – foi inicialmente descrita como Doença de Von Recklinghausen, ocorre devido a inativação do gene NF1, é de caráter dominante.
- 14) Sobre a NF em ccas – manifestações podem estar presentes desde o nascimento, geralmente apresentam baixo quociente de inteligência e déficit de atenção. Apresentam baixa estatura em sua maioria. Mais de 6 manchas é necessário para o diagnóstico.
- 15) Onde está localizado o gene NF1 – cromossomo 17.
- 16) Qual das seguintes não é característica major de NF1 – baixa estatura (minor).
- 17) Quais dos seguintes achados fecha o diagnóstico de NF1 – dois neurofibroma subcutâneo e um parente de primeiro grau. 6 MCCL ou mais, efelides e neurofibroma plexiforme.
- 18) Características do gene NF1 – supressão tumoral, produção de neurofibrina, indução da formação de neurofibromas quando inativados. Não estimula divisão celular.
- 19) É sinal patognomônico de NF1 – sardas axilares, nódulo de Lisch tbm.
- 20) A NF2 apresenta neuromas acústicos bilaterais, associada a surdez.
- 21) NF1 – MCCL, sardas axilares, nódulos de Lisch e neurofibromas periféricos. As características minor da NF1 não compõem os critérios dx. Os critérios minor não fazem parte do critério dx.

CRITERIOS

- ✓ 6 ou mais MCCL
- ✓ Dois ou mais neurofibromas
- ✓ 1 neurofibroma plexiforme
- ✓ Sardas axilares e inguinais
- ✓ Glioma óptico

- ✓ 2 ou mais hamartomas de Iris – nódulos de Lisch
- ✓ Uma lesão óssea característica
- ✓ Recorrência familiar com pelo menos um parente de primeiro grau.

MOSAICISMOS CUTANEOS

- ✓ Organismo formado por 2 ou mais populações de células geneticamente distintas, originadas a partir de um mesmo zigoto, geneticamente homogêneo.
 - ✓ Temos um zigoto homogêneo e parte dessa população celular se distinguiu e diferenciou. Diversos mecanismos podem explicar essa mudança. Em um mesmo organismo células seguem a linhagem original e outras seguem linhagem distinta.
 - ✓ São expressões clínicas dessa desordem, e a mutação gênica geralmente é o evento determinante e pode ser tanto **estrutural quanto funcional**. Mutação funcional é quando tenho a presença do gene íntegro, sem alteração, porém tenho alteração no funcionamento que pode acontecer por diversos motivos.
 - ✓ Os mosaicismos expressam-se em padrões específicos. Podem acompanhar as linhas de Blaschko, padrão checkerboard, padrão filóide (vem de folha), padrão em placa sem separação da linha média e padrão de lateralização.
 - ✓ Contribui para elucidação de algumas doenças genéticas.
-
- ✓ INTRODUÇÃO
 - ✓ Mosaicismo é a expressão clínica dessas desordens descritas inicialmente por Blaschko.
 - ✓ Numerosas doenças cutâneas genéticas refletem um mosaicismo e muitas representam uma oportunidade de estudar patologias sistêmicas que seriam, de outra forma, ocultas e até mesmo letais.
 - ✓ O paciente pode sobreviver mesmo com uma célula mutante. Tem um organismo plenamente funcional e apenas uma parte disfuncional. Isso nos permite estudar e investir em terapias para contornar a situação.
 - ✓ São fenômenos frequentes na prática dermatológica. Na atualidade acreditamos que todos os nevos sejam uma forma de mosaicismo.
 - ✓ As doenças que refletem o mosaicismo distribuem em certos padrões e formas.
 - ✓ Padrões de linhas de Blaschko e outros padrões.

- ✓ ***Padrão de Blaschko – padrão em S nas porções Antero-lateral do tronco, formado linear nas extremidades, formato em V na linha media posterior.***
- ✓ Esse padrão é chamado de **LINHAS DE BLASCHKO**.
- ✓ Não são dermatomas. Os dermatomas acompanham a implantação neurológica, acompanham a distribuição dos nervos.
- ✓ Contraste entre a pele geneticamente normal e a anormal – que caracteriza o mosaicismo.

- ✓ PADROES CLASSICOS DE MOSAICISMOS CUTANEOS
- ✓ TIPO 1a
- ✓ TIPO 1b
- ✓ TIPO 2
- ✓ TIPO 3
- ✓ TIPO 4
- ✓ TIPO 5
- ✓ TIPO 1 – LINHAS DE BLASCHKO
- ✓ Mais comum do mosaicismo. Durante a embriogenese as células precursoras iniciam sua proliferação na linha media e tomam direção transversal de crescimento a partir dessa linha.
- ✓ A medida que avança o crescimento longitudinal do embrião, essas células se arranjam em formato de V no dorso e S na porção Antero-lateral do tronco.
- ✓ Representam padrões de desenvolvimento ectodérmico e essas desordens acometem os **queratinocitos e melanocitos**.
- ✓ O padrão pode ser visto em varias doenças congênicas e adquiridas, pode ser 1a e 1b.
 - TIPO 1A – LINHAS DE BLASCHKO DE BANDAS ESTREITAS
- ✓ Nesse padrão, as lesões distribuem-se ao longo das linhas de Blaschko, em bandas estreitas. É classicamente observado na incontinência pigmentar ligada ao X e nas desordens pigmentares antigamente denominadas hipomelanose de Ito. Hipomelanose de Ito são varias doenças agregadas em um mesmo nome. Lembra o padrão clássico das linhas de Blaschko.
- ✓ Bandas estreitas. Incontinência pigmentar ligada ao X.
 - TIPO 1B – LINHAS DE BLASCHKO, BANDAS LARGAS
- ✓ Nessa variação, as linhas de Blaschko são vistas em bandas largas. Pode ser observada na síndrome de McCune Albright, doença caracterizada por displasia fibrosa poliostótica, puberdade precoce e hiperpigmentação em bandas largas ao longo das linhas de Blaschko.
- ✓ Bandas largas ao longo das linhas de Blaschko.

- ✓ TIPO 2 – PADRAO EM TABULEIRO DE XADREZ OU CHECHERBOARD
- ✓ Caracteriza-se por acometimento em áreas alternadas de distúrbio pigmentar em cada hemitórax, com interrupção abrupta na linha media, lembrando um tabuleiro de xadrez. São exemplos clássicos o nevo spilius sistematizado (corpo todo), e a hipertricose generalizada congênita ligada ao X.
- ✓ Outras lesões que podem ter esse padrão – nevo de Becker, manchas café com leite, manchas vinho do porto, cutis marmorata telangiectásica congênita, dentre outros.

- ✓ Alguns indivíduos chamam de quimeras humanas – 2 linhagens celulares originais geneticamente diferentes – também podem apresentar distúrbios pigmentares neste padrão.
- ✓ Quimeras – mistura de 2 padroes.

- ✓ TIPO 3 – PADRAO FILOIDE
- ✓ Lembra folha, arranjo folha símile do distúrbio pigmentar.
- ✓ Manchas ovais em formato de folhas e ou peras, assimétricas, e outras de conformação alongada.
- ✓ Distribuição em folhas.
- ✓ Todos os pacientes com esse padrão de hipo ou hiperpigmentacao tem outras anormalidades como retarde mental, agenesia de corpo caloso, surdez de condução, coloboma da retina, anomalias craniofaciais, alem de anomalias musculoesqueléticas variadas (braquidactilia, clinodactilia e campilodactilia).
- ✓ Hipomelanose filoide é o exemplo mais típico – sd com lesoes cutâneas e outras anomalias referidas pór trissomia ou tetrassomia do cromossomo 13 em mosaico.
- ✓ O padrão filoide pode manifestar-se ainda como hipo ou hiperpigmentacao.

- ✓ TIPO 4 – PADRAO EM PLACA SEM SEPARACAO NA LINHA MEDIA OU PATCHY
- ✓ Distribuição das lesoes se da em grandes placas que não respeitam a linha media dorsal ou ventral. Tipicamente, é observado nos nevos melanociticos congênitos gigantes.
- ✓ Não respeita linha media na frente nem atrás.
- ✓ Padrao em placa que ultrapassa as linhas medias dorsal e ventral.
- ✓ Postula-se que se deva a uma mutação genética letal ao organismo mas que sobreviveu em decorrência do mosaicismo, pois o envolvimento cutâneo generalizado nunca foi visto.

- ✓ TIPO 5 – PADRAO DE LATERALIZACAO
- ✓ Envolvimento de apenas um hemicorpo, com demarcação nítida da linha media devid a interrupção abrupta das lesoes neste local.
- ✓ É exclusivo da síndrome CHILD – genodermatose dominante ligada ao X, rara, letão ao sexo masculino, caracterizada por hemidisplasia congênita (Congenital hemidysplasia), eritrodermia ictiosiforme (Ichthyosiform erythroderma), defeito nos membros (Limb defects).
- ✓ Nesta doença, anormalidades viscerais estão sempre ipsilaterais as lesoes cutâneas. Entretanto, também podem ocorrer em conjunto lesoes contralaterais e ipsilaterais seguindo as linhas de Blaschko.

- ✓ O padrão de mosaicismo cutâneo correlaciona-se com o componente celular mutado.
- ✓ Associar a doença com o padrão de herança do mosaicismo (PROVA PRATICA).
- ✓ Lesoes em mosaico derivadas de **componentes epidérmicos** usualmente adquirem o padrao **das linhas de Blaschko** e seus subtipos, e, virtualmente, nunca adquirem o padrao em tabuleiro de xadrez (checkerboard).

- ✓ As lesões em mosaico **de origem mesodérmica**, podem se manifestar pelos padrões em **tabuleiro de xadrez ou em placa difusa**, como nos nevos vasculares e colágenos. Eventualmente **podem seguir as linhas de Blaschko** como na hipoplasia dérmica focal e atrofoderma de Moulin.
- ✓ Os padrões clássicos de mosaicismo podem ter maior predisposição de existência de anormalidades extracutâneas do que os não clássicos.
- ✓ Mutações precoces ectodérmicas podem levar a síndromes neurocutâneas – acometendo pele, SN e olhos como na síndrome do nevo epidérmico e antigamente chamada de hipomelanose de Ito.

- ✓ ETIOLOGIA DOS MOSAICISMOS CUTÂNEOS
- ✓ Os mosaicismos podem originar-se de diferentes mecanismos, porém a mutação genética é condição indispensável.
- ✓ O **mosaicismo genético** ou somático, que decorre de mutações gênicas propriamente ditas que ocorrem durante a embriogênese. Se comprometer as gônadas pode passar a diante.
- ✓ O **mosaicismo epigenético** se deve a modificações posteriores na expressão gênica – inativação do cromossomo X ou autossômicos dominantes. O gene está ali, porém ele não funciona.
- ✓ O **mosaicismo genético**, ocorre quando uma célula sofre mutação pós zigótica de novo durante o desenvolvimento embrionário, portanto, as células derivadas dela carrearão a mutação. Não pode ser herdado, exceto em caso de mosaicismo genético gonadal.
- ✓ O **mosaicismo epigenético** é passado para a próxima geração de células, podendo ser herdado.

- ✓ CLASSIFICAÇÃO DOS MOSAICISMOS
- ✓ **GENÉTICO** - O **mosaicismo genético**, ocorre quando uma célula sofre mutação pós zigótica de novo durante o desenvolvimento embrionário, portanto, as células derivadas dela carrearão a mutação. *Depois que formou o zigoto que a mutação surge de novo*. Não é repetido. Começou do zero, não tinha nenhuma mutação anterior.
- ✓ O embrião resultante tem 2 populações celulares geneticamente distintas, uma com e uma sem mutação.
- ✓ Clinicamente, as células mutadas expressarão um fenótipo diferente das demais, manifestando as características da doença de forma segmentar.
- ✓ Ele é subdividido em:
 - **1) Mosaicismo em doenças AD não letais**
 - **2) Mosaicismo em AD ou AR letais**
 - **3) Mosaicismo em doenças poligênicas inflamatórias** (necessitam de mais de um gene para expressar tal fenótipo).

- ✓ **1) MOSAICISMO EM DOENÇAS AD NÃO LETAIS**
 - **Mosaicismo segmentar tipo 1**: origina-se durante o desenvolvimento embrionário devido a uma mutação de novo, pós zigótica em um dos alelos de determinado gene, resultando em um alelo alterado. A partir desse momento o indivíduo tem 2 populações de células, uma normal e uma doente. **Indivíduo normal ou heterozigoto**. Paciente com mosaicismo tem uma população de célula normal e uma anormal. A parte branca é

normal (homozigoto recessivo) e nas regiões onde há mosaicismos vamos ter acometimento da doença. AD, heterozigoto será expressão nessa circunstância pelo fato de ser herança dominante. Estão distribuídas nas linhas de Blaschko ou em outros padrões em mosaico, correspondendo as células que contêm a mutação. O restante da pele é normal geneticamente e fenotipicamente. Geralmente, **esse tipo de mosaicismo não é herdado, exceto no caso de a mutação afetar as gônadas. Como exemplos incluem** = hiperqueratose epidermolítica em mosaico, neurofibromatose tipo 1, doença de Darier, esclerose tuberosa, síndrome do nevo basocelular, leiomioma cutâneo, siringomas múltiplos e paquiquia congênita tipo 1.

- **Mosaicismo segmentar tipo 2:** ocorre em indivíduos portadores de doença autossômica dominante, causada por uma mutação em um dos alelos de um gene. Este indivíduo é heterozigoto portador de uma doença. A princípio tem um gene dominante e outro recessivo e expressa a doença por ter ação do gene dominante. Durante o desenvolvimento embrionário, ocorre uma nova mutação pós zigótica, que inativa o outro alelo que era normal, causando o que se chama de perda de heterozigosidade. O indivíduo é doente, mas heterozigoto. Sua população em mosaico será homozigoto, pq inativo o gene normal. A partir da inativação do gene normal, a parte do mosaico será homozigoto. E normalmente nessa população que vira homozigota, se expressa de uma forma muito mais radical, que talvez não seria condizente com a própria vida. Indivíduo que tem uma população heterozigota doente e mosaico de doença dominante, se expressando de forma mais intensa. Com isso há acometimento difuso e brando pela doença e manifestações mais precoces e graves da mesma doença, porém no mosaico. Exemplos – hiperqueratose epidermolítica, NF1, esclerose tuberosa, leiomiomatose cutânea, siringomas múltiplos, além de Buschke-Olendorff, doença de Darier, Doença de Hailey Hailey, poroceratose actínica superficial disseminada, entre outras.

✓ 2) MOSAICISMO EM DOENÇAS LETAIS (DOMINANTES)

- ✓ Há mutações dominantes, que se presentes no zigoto, teriam um efeito letal ao organismo.
- ✓ Como a mutação ocorre após a formação do zigoto, as células portadoras da mutação letal sobrevivem no estado de mosaico, pq as outras células são normais e a proximidade das células normais faz com que elas sobrevivam.
- ✓ Se a mutação dominante fosse na maior parte do indivíduo, ele estaria morto, então só a população em mosaico, que apesar de ser dominante letal, sobrevive.

✓ 2) MOSAICISMO EM DOENÇAS LETAIS (RECESSIVAS)

- ✓ Podem manifestar como mosaicismo. Fenômeno chamado de paradominância, e que também agrega algumas doenças esporádicas. Portadores heterozigotos de uma mutação paradominante são fenotipicamente normais e transmitem a mutação para sua prole sem expressão clínica. Um indivíduo hígido heterozigoto sofre mutação pós zigótica ou outro evento genético que inativa o alelo normal durante o desenvolvimento uterino, isso resulta em uma distribuição em mosaico dos tecidos afetados.

- ✓ Ele é indivíduo em mosaico, heterozigoto. Perde o funcionamento da parte de mosaico que vem a ser recessiva e a forma recessiva do mosaico expressa a doença.
- ✓ Exemplos – cútis marmorata telangiectasica congênita, síndrome de Sturge Weber e algumas síndromes envolvendo melanocitos (nevo de Becker, síndrome do nevo lentiginoso salpicado). Hipomelanose de Ito, nevo verrucoso epidérmico.

- ✓ EXEMPLOS DE MUTACOES AUTOSSOMICAS LETAIS QUE SOBREVIVEM PELO MOSAICISMO
 - Mosaicismo pigmentar (incluindo hipomelanose filóide e a antigamente chamada hipomelanose de Ito)
 - Síndrome do nevo epidérmico verrucoso
 - Síndrome do nevo comedônico
 - Síndrome de McCune-Albright
 - Siringomas múltiplos
 - Síndrome de Buschke-Olendorff
 - Síndrome de Schimmelpenning
 - Cútis marmorata telangiectasica congênita
 - Nevo melanocítico congênito gigante

- ✓ **HIPOMELANOSE DE ITO**
- ✓ Termo genérico para hipopigmentação ao longo das linhas de Blaschko, sendo erroneamente utilizado para definir uma entidade específica. Qualquer hipopigmentação nas linhas de Blaschko pode ser chamada de hipomelanose de Ito.
- ✓ A dificuldade em se caracterizar precisamente a hipomelanose de Ito levou alguns autores a reservarem esse termo para pacientes com anomalias extracutâneas associadas.
- ✓ A hipopigmentação ao longo das linhas de Blaschko podem ser causadas por várias mutações que se distribuem linearmente ou em redondo, uni ou bilateralmente, presentes ao nascimento ou surgem na primeira infância.
- ✓ Exposição ao sol pode precipitar o desenvolvimento ou acentuação das lesões pelo contraste com a pele normal.
- ✓ Pode ter associação com anormalidades no SNC, convulsões, retardo neuropsicomotor, anomalias oculares, ósseas e dentárias.

- ✓ **NEVO EPIDERMICO VERRUCOSO COMUM**
- ✓ Hamartomas são acúmulos anormais de componentes de um tecido. Todos os nevos epidérmicos são hamartomas epidérmicos, podendo ser derivados de queratinócitos, folículos pilosos, glândulas sebáceas ou sudoríparas.
- ✓ São decorrentes de uma hiperplasia de queratinócitos e se caracterizam por papulas ou placas acastanhadas ou cor da pele com superfície verrucosa ou aveludada que seguem as linhas de Blaschko.
- ✓ Padrão tipo 1b – faixas mais espessas. Distribuídas ao longo das linhas de Blaschko.
- ✓ No dorso padrão em V.

- ✓ Nas superfícies flexoras e sobre proeminências ósseas podem ser mais hiperqueratoticas.
- ✓ Nas extremidades são lineares.
- ✓ Nas áreas flexoras pode ter acentuação da hiperqueratose.
- ✓ Eventualmente, pode evoluir principalmente para CBC, mas tbm CEC, queratoacantoma e poromas ecrinos malignos.
- ✓ Os nevos sebáceos e apocrinos são os que mais se malignizam.
- ✓ 33% se devem a mutações do gene FGFR3, responsável tbm pelas ceratoses seborreicas.
- ✓ Quando temos lesões difusas, chamamos esse quadro de **ictiose histrix** – há anormalidades nervosas, oculares, esqueléticas, constituindo a **Síndrome do Nevo Epidérmico Verrucoso**.
- ✓ A ictiose histrix pode não ter todos esses acometimentos, mas geralmente tem um ou outro. Se tiver todos forma a síndrome do nevo epidérmico verrucoso.

- ✓ **3) MOSAICISMO EM DOENÇAS POLIGÊNICAS INFLAMATORIAS**
- ✓ Muitas doenças de origem poligênica também podem manifestar-se de forma segmentar. A distribuição dessas doenças tende a ser simétrica e difusa.
- ✓ Pode ter apresentação linear, unilateral ou outros arranjos em sobreposição ao acometimento clássico da doença.
- ✓ Para doenças poligênicas o tipo manifestação segmentar superimposta parece mais apropriado.
- ✓ Há envolvimento segmentar pela perda de heterozigidade em um dos genes que predis põem a doença em questão, durante um estágio precoce do desenvolvimento.
- ✓ Padrão de perda da heterozigidade dominante ou recessiva.
- ✓ A perda da heterozigidade pode resultar de vários mecanismos.
- ✓ Exemplos de doenças poligênicas que podem ter apresentação segmentar – psoríase, líquen plano, dermatomiosite, dermatite atópica, lúpus eritematoso sistêmico, granuloma anular, doença enxerto x hospedeiro, eritema multiforme, erupção por drogas, vitiligo, pênfigo vulgar.
- ✓ Esse padrão de distribuição já foi descrito como zosteriforme, mas está errado, pq as lesões não seguem os dermatomos (nervos), seguem as linhas de Blaschko.
- ✓ Zosteriforme sempre segue nervo e conseqüentemente o dermatomo.

- ✓ **MOSAICISMO EPIGENÉTICO (FUNCIONAL)**
- ✓ Não existe mutação gênica propriamente dita, com modificações na estrutura ou sequência do DNA, mas sim, mudanças na expressão gênica (ativação ou silenciamento de genes).
- ✓ Como exemplo podemos desativar um dos cromossomos X no sexo feminino e ocorre nas desordens ligadas ao X.
- ✓ Retrotransposons – são sequências genéticas de origem viral que se interpõem ao genoma humano, provocando mudanças na expressão dos genes e estão, possivelmente, implicadas nesse tipo de mosaicismo.
- ✓ As mudanças gênicas podem ser autossômicas tbm ou ligadas ao X, dominantes ou recessivas.

- ✓ Desordens ligadas ao X podem ser – doenças recessivas ligadas ao X (principalmente no sexo masculino), doenças dominantes não letais ligadas ao X (ambos os sexos), doenças dominantes letais para o sexo masculino ligadas ao X.
- ✓ Em caso de doenças recessivas ligadas ao X, os homens apresentam a forma generalizada da doença e as mulheres apresentam fenótipo variável, pois apenas as células onde o X normal foi inativado exibirão fenótipo anormal.
- ✓ Nas doenças dominantes letais ligadas ao X, as mulheres terão fenótipos em mosaico e sobrevivem devido a presença concomitante de células normais, pois apenas as células em que o X normal foi inativado serão doentes.
- ✓ Raramente acometem homens pq o embrião seria inviável, quando em homens são com cariótipo XXY.
- ✓ Outro mecanismo possível de sobrevivência do sexo masculino pode ser por mutação.

- ✓ **MOSAICISMO FUNCIONAIS EM DOENCAS LIGADAS AO X**
- ✓ As lesões cutâneas tendem a distribuir-se no padrão das linhas de Blaschko, em bandas estreitas. A exceção inclui a síndrome CHILD, que tem o padrão tipo 5.
- ✓ Síndrome de Goltz-Gorlin e Síndrome de Bolch-Sulzberger, genodermatoses ligadas ao X que se manifestam em mosaico.

- ✓ **SINDROME DE GOLTZ-GORLIN OU GOLTZ – HIPOPLASIA DERMICA FOCAL**
- ✓ Genodermatose mesoectodérmica rara, dominante, ligada ao X, letal no sexo masculino, sendo 90% dos pacientes acometidos do sexo feminino. Acomete múltiplos órgãos além da pele.
- ✓ Principais alterações são atrofia, eritema, hipo ou hipopigmentação ou até vitilígoide, com padrão reticular que estão presentes desde o nascimento e costumam seguir as linhas de Blaschko.
- ✓ Áreas discromicas de aspecto reticulado que seguem as linhas de Blaschko.
- ✓ Nódulos marrom-amarelados por herniação do tecido subcutâneo e lesões papilomatosas periorificiais.
- ✓ Ainda algumas lesões vegetantes fibrovasculares periorificiais que podem ser confundidas com HPV.
- ✓ Tem outras manifestações menos importantes. **As mais importantes são áreas discromicas, nódulos marrom amarelados e lesões papilomatosas periorificiais.**
- ✓ Características radiológicas são osteopatia estriada, encurtamento de membros e sindactilia – pes de lagosta.

- ✓ **INCONTINENCIA PIGMENTAR OU SINDROME DE BLOCH-SULZBERGER**
- ✓ A incontinência pigmentar é uma genodermatose rara, dominante, ligada ao X, causada por mutação do gene NEMO, que está localizado no locus Xq28.
- ✓ A mutação é letal para o sexo masculino, sobrevive apenas na sd de Klinefelter.
- ✓ Desordem multissistêmica que afeta tecidos derivados do neuroectoderma (nervoso, ocular, esquelético e pele).

- ✓ Achados cutâneos são específicos e em quase 100% dos casos e pode se dividir em 4 estagios.
 - Estagio I – ao nascimento ou durante os primeiros meses de vida, surgem vesículas e bolhas inflamatórias lineares, que podem durar semanas a meses.
 - Estagio II – surgem placas hiperkeratóticas verrucosas, lineares e podem durar vários meses.
 - Estagio III – sobrepõe-se pigmentação acastanhada ou cinza azulada em distribuição nas linhas de Blaschko ou em figura chinesa, que costuma esmaecer lentamente até desaparecer na idade adulta.
 - Estagio IV – manchas lineares hipopigmentadas, com perda dos anexos cutâneos em tronco e membros, na idade adulta.
- ✓ ***Vesículas e Bolhas, placas verrucosas, hiperpigmentação acastanhada ou cinza azulada e depois hipopigmentação com perda dos anexos cutâneos. Isso é muito importante!!!! Formatos em ideogramas, figuras chinesas.***
- ✓ **Manifestações extracutâneas** em 70 a 80% dos casos com SNC (convulsões, retardo mental, hidrocefalia), olhos (exotropia, catarata, anoftalmia, microftalmia), dentes (hipodontia, anodontia parcial), sistema músculo esquelético (sindactilia, deformidades cranianas, hemiatrofia de membros).

- ✓ Outras desordens ligadas ao X, letais ao sexo masculino, são sd CHILD, sd orofacial digital tipo 1 e sd de Conradi-Hunermann-Happle.
- ✓ Desordens não letais são displasia hipo-hipodérmica ectodérmica recessiva ligada ao X, doença de Menkes, disceratose congênita ligada ao X, síndrome de ictiose folicular, alopecia e fotofobia (IFAP), síndrome de Partington e hipertricose ligada ao X.
- ✓ **MOSAICISMO REVERSO**
- ✓ Ocorre quando um gene defeituoso sofre reparo espontâneo. São áreas sadias em distribuição segmentar em meio a pele acometida. Ou seja, o indivíduo tem a síndrome e as lesões se distribuem como pele normal. A pele normal acompanha as linhas de Blaschko.
- ✓ Tem vários mecanismos.
- ✓ Pode estar presente na síndrome de Kindler, epidermolise bolhosa, anemia de Fanconi, síndrome de Wiskott-Aldrich.
- ✓ Síndrome de Kindler – vamos ver na epidermolise bolhosa hereditária.

- ✓ **TWIN SPOTTING (DIDYMOISIS)**
- ✓ São placas de tecido mutado, que diferem entre si, e do tecido do restante da pele. As áreas mutadas podem estar pareadas ou entremeadas no mesmo hemitórax ou podem localizar-se em lados opostos, seguindo ou não as linhas de Blaschko.
- ✓ Forma de mosaicism cutâneo que *ocorre quando um embrião que apresenta duas mutações recessivas distintas em cada um dos cromossomos homólogos sofre um crossing-over durante o processo de divisão celular.*

- ✓ Origina 2 células homocigóticas para fenótipos diferentes. Assim, formam-se duas células tronco com características distintas, que originarão as duas linhagens clonais adjacentes, precursoras das twin spots.
- ✓ As demais células do embrião permanecem heterocigotas com fenótipo normal.
- ✓ Tem 2 tipos descritos:
 - **Twin spotting alélico** – áreas com excesso e com insuficiência de características da pele ficam pareadas. Cúrtis tricolor – manchas hiper e hipopigmentadas pareadas; Nevos gêmeos vasculares (nevo telangiectásico em associação a nevo anêmico) e a síndrome de Proteus, onde estão presentes áreas segmentares de hipertrofias e hipotrofias.
 - **Twin spotting não alélico** – a perda de heterocigose envolve mais de um locus gênico. Facomatose pigmento ceratótica e facomatose pigmento vascular.
- ✓ ***saber os exemplos de alélico e não alélico.
- ✓ CONCLUSÃO
- ✓ Um século após a descrição das linhas de Blaschko, ainda são necessários estudos mais pormenorizados acerca das dermatoses que representam mosaicismos cutâneos e de seus padrões de apresentação.

QUESTÕES

- 1) Em relação aos padrões de distribuição das lesões ao longo das linhas de Blaschko, sabe-se que distribuem – em S na porção Antero-lateral do tronco e em V na linha média posterior. Linhas lineares ao longo dos membros.
- 2) Em relação aos padrões clássicos de mosaicismo cutâneo – o padrão ao longo das linhas de Blaschko é o mais comum. O padrão da incontinência pigmentar ligada ao X é o padrão tipo 1A. o padrão filóide sempre está associado a anormalidades neurológicas. A síndrome CHILD exibe padrão em tabuleiro de xadrez (Checkerboard), tipo 5.
- 3) Etiopatogenia dos mosaicismos cutâneos – os mecanismos relacionados ao mosaicismo epigenético está sobre o genético e é alteração funcional. No mosaicismo genético, existe uma mutação pós zigótica em um dos alelos, dando origem a duas populações celulares geneticamente diferentes, uma com e outra sem a mutação. As mutações, deleções e translocações estão relacionados ao mosaicismo genético. No epigenético há modificações posteriores na expressão gênica – inativação do cromossomo X ou de genes autossômicos – não há alterações estruturais, mas na função, ativando ou silenciando a ação do gene. Retrotransposons – são sequências genéticas virais que se interpodem ao genoma humano e estão possivelmente envolvidas no mosaicismo epigenético.
- 4) Mosaicismo segmentar tipo 1 – é um tipo de mosaicismo genético em que há uma mutação em um dos alelos durante o desenvolvimento embrionário, provocando o surgimento de uma população de células anormais que costumam se distribuir ao longo das linhas de Blaschko, enquanto o restante da pele permanece normal. Não costuma ser herdado (mas pode se comprometer as gônadas). É um tipo de mosaicismo com mutação de novo.

- 5) Hipomelanose de Ito – não é bem definida, são varias entidades que podem ser chamadas dentro de uma manifestação cutânea semelhante. É causada por grande variedade de mutações, como translocacoes, trissomias, triploidias ou aberrações cromossomicas. É um termo genérico que designa hipopigmentacao ao longo das linhas de Blaschko que, geralmente, manifesta-se ao nascimento ou durante a primeira infância. Pode estar associada a anormalidades no SNC, oculares, ósseas e dentarias.
- 6) Mosaicismos epigeneticos - as doenças recessivas ligadas ao X são mais comuns no sexo masculino. As doenças recessivas ligadas ao X usualmente se manifestam nos homens de forma generalizada, enquanto nas mulheres o fenótipo é variável, pois serão doentes apenas as células em que o X normal for inativado. As doenças dominantes letais ligadas ao X são quase sempre letais para o sexo masculino. A hipoplasia dérmica focal é letal ao sexo masculino.
- 7) O mosaicismo somático é originado a partir de uma mutação pós zigótica, originando duas populações geneticamente distintas. Esta mutação pode ser transmitida a prole se houver acometimento dos genitais do progenitor.
- 8) Mosaicismo epigenético – não há mutações genéticas estruturais. Esta sobre o genético, são mutações funcionais. É dependente de alterações nos mecanismos controladores da expressão gênica (ativação ou silenciamento do gene).
- 9) Mosaicismo nas doenças letais – a sobrevivência do embrião portador da mutação letal é dependente da coexistência de células normais e células mutadas em um mesmo tecido (as células mutadas sobrevivem devido as células normais. É necessária a mutação do 2º alelo nas autossômicas recessivas para que haja doença).
- 10) O termo hipomelanose de Ito tem sido utilizado de forma genérica para denominar hipomelanose seguindo as linhas de Blaschko. Não há consenso na literatura quanto a poder nomear hipomelanose de Ito a todas as hipomelanoses que seguem as linhas de Blaschko. Nem todas as hipomelanoses seguindo as linhas de Blaschko são acompanhadas de distúrbios neurológicos.
- 11) Muitas doenças poligênicas inflamatórias que se apresentam em forma de mosaico já foram descritas. Em relação a estas doenças – a manifestação segmentar destas doenças pode ser explicada pela perda de heterozigosidade dos genes afetados. A perda de heterozigosidade pode ocorrer por mutações genéticas. A distribuição das doenças é simétrica e difusa e não é zosteriforme pois não segue dermatomo.
- 12) Em relação a síndrome de Goltz – é doença autossômica dominante recessiva ligada ao X letal para os pacientes do sexo masculino, a doença acomete múltiplos órgãos além da pele. São característicos os nódulos marrom-amarelados decorrentes de herniação do tecido subcutâneo, presença de Mão de lagosta. Osteopatia estriada, reduções de membros e sindactilia. Nódulos marrom-amarelados e presença da Mão de lagosta. Ligada ao X AD, letal para homens.
- 13) O mosaicismo reverso tem sido descrito para varias distúrbios de origem genética e tem sinalizado uma esperança no tratamento destas doenças. Mosaicismo reverso ocorre quando um gene previamente defeituoso sofre reparação espontânea. O diagnóstico pode ser considerado quando se observarem áreas sadias em distribuição segmentar em meio a pele

acometida. Os mecanismos de correção implicados incluem mutação reversa, conversão gênica, deleção gênica, recombinação intragenica e mutação em segundo sítio.

- 14) Em relação ao twin spotting – este mecanismo de apresentação segmentar foi baseado em um experimento com plantas. O conceito de twin spotting não se baseia no conceito de paradominância (vinculado em alterações recessivas do modelo tipo 2), fala dos nevos gêmeos e tem 2 tipos alélico e não alélico.
- 15) Hipomelanose filóide é um exemplo de manifestação do tipo 3 (tipo filóide) e ocorre por trissomia ou tetrassomia do cromossomo 13. Os nevos congênitos gigantes também se apresentam de forma segmentar e são exemplos da manifestação do tipo 4. O padrão de linhas de Blaschko tipo 1A é classicamente observado na incontinência pigmentar ligada ao X e hipomelanose de Ito. As desordens das linhas de Blaschko acometem queratinócitos, melanócitos e não pegam mesoderme. O tipo 1A e 1B são alterações ectodérmicas, geralmente o padrão das ectodérmicas só segue linhas de Blaschko e as mesodérmicas são os demais tipos e tbm podem seguir as linhas de Blaschko.
- 16) Nevo verrucoso – em casos raros, pode haver desenvolvimento de CBC, queratoacantoma, CEC e poromas ecrinos malignos, sendo que isso ocorre menos frequente do que nos demais nevos epidérmicos – sebáceos e apócrinos. Os nevos epidérmicos verrucosos são decorrentes de uma hiperplasia de queratinócitos. Até 33% dos nevos epidérmicos verrucosos devem-se a mutações no gene FGFR3, que também é responsável pelo desenvolvimento das queratoses actínicas.
- 17) Na icitose hístrix ocorrem malformações ectodérmicas- SNC, musculoesqueléticas e olhos. Se tiver tudo é chamado de síndrome do nevo epidérmico verrucoso.
- 18) Um organismo químera é formado a partir de duas linhagens celulares geneticamente diferentes. QUÍMERA MEDIEVAL – grifo com cabeça e asa de águia e cabeça de leão – duas linhagens geneticamente diferentes.
- 19) Em relação as linhas de Blaschko – podem ser classificadas em tipo 1A e 1B. não seguem dermatomo. Padrão zosteriforme significa que segue dermatomo. Ao contrário de dermatomas, linhas de Blaschko não correspondem aos padrões de inervação ou níveis de medula espinhal. Um dermatomo é definido como a área cutânea inervada por uma única raiz nervosa. Não forma S, V de dorso e não é linear nos membros. Blaschkite é uma entidade controversa, alguns consideram semelhante a líquen estriado. Ela é mais indiferenciada, mais comum em adultos, erupção papulovesicular, multilinear e vesicular, que cicatriza rapidamente e recidivas são comuns. AP com dermatite espongiótica. Líquen estriado é mais comum em crianças, segue algumas linhas com papulas sem vesículas, resolução mais lenta e no AP há alterações líquenoides, espongióticas. Blaschkite não é qualquer doença linear inflamatória que segue linha de Blaschko.
- 20) Em relação a incontinência pigmentar – genodermatose dominante ligada ao X, é uma desordem multissistêmica, afeta tecidos derivados do neuroectoderma (nervoso, ocular, esquelético e pele), os achados cutâneos são específicos da síndrome e costumam dividir-se em 4 estágios, que podem ser concomitantes ou sequenciais, geralmente sendo sequenciais.
- 21) Padrões de mosaicismos cutâneos habitualmente variam de acordo com o tipo celular mutado. As lesões em mosaico derivadas de componentes epidérmicos usualmente adquirem o padrão das linhas de Blaschko. As lesões em mosaico de origem mesodérmica geralmente se

manifestam pelos padrões em tabuleiro de xadrez ou em placa difusa, como nos nevus vasculares e colágenos. Mutações precoces ectodérmicas podem levar a síndromes neurocutâneas. As lesões em mosaico de origem mesodérmica podem seguir as linhas de Blaschko.

***Incontinência pigmentar, Síndrome de Goltz, Hipomelanose de Ito, saber os padrões 1A, 1B, 2, 3, 4, e 5. O mais importante é incontinência pigmentar. Olhar as figuras dos padrões de mosaicismo. Incontinência pigmentar ligada ao X tem que saber. Nevo epidérmico verrucoso tem que saber. Incontinência pigmentar é o mais importante.

DIAGNOSTICOS

- ☉ Exulceração em face, um pouco exsudativa, periorificiais (olhos, boca, nariz, anus) nádegas, umbigo com saída de pele em bebê. Acrodermatite enteropática faz eczema mais seco, não exulcerou muito. Síndrome da pele escaldada estafilocócica. Prestar atenção na área de exulceração, eczema mais úmido.
- ☉ **SÍNDROME DA PELE ESCALDADA ESTAFILOCÓCICA**
- ☉ Chamada de doença de Ritter. Há febre, eritema cutâneo, evolução rápida, bolhas flácidas disseminadas. Rompem com facilidade. Consigo ver exulceração. Há pseudo-ragades perioral – também encontradas na acrodermatite enteropática. Ausência de comprometimento mucoso e sinal de Nikolsky negativo (faz dx diferencial com Steven Johnson, Eritema Multiforme). Na Acrodermatite Enteropática pode ter acometimento mucoso. Essa é uma forma de diferenciar a SSSS – exulceração e acometimento mucoso. As ragades periorificiais estão presentes nas duas.
- ☉ Induzidas por toxinas esfoliativas do *S. aureus* liga-se diretamente a desmogleína 1, originando quebra desmosômica e clivagem na camada granulosa.
- ☉ Há rinite purulenta, impetigo bolhoso, conjuntivite, nasofaringite precedendo o quadro.
- ☉ Nasofaringe, conjuntiva, umbigo e ou sangue, além da pele.
- ☉ Forma generalizada ou clássica (doença de Ritter).
- ☉ Febre e eritema cutâneo, evolução de 24-48h, bolhas flácidas disseminadas.
- ☉ Ausência de comprometimento mucoso e sinal de Nikolsky negativo.
- ☉ A forma mais leve e localizada da SSSS é chamada de impetigo bolhoso.
- ☉ O diagnóstico é clínico e utilização precoce de antibióticos pode curar a doença.
- ☉ Dx diferencial – NET, bebê colódio, epidermólise bolhosa distrófica, doença de Kawasaki, Sd de DRESS, queimaduras, acrodermatite enteropática.
- ☉ **DERMATITE POR IGA LINEAR**
- ☉ Bolhas agrupadas em forma de roseta. Há colúna de neutrófilos na papila dérmica, células inflamatórias. Clivagem subepidérmica, epiderme em si não está alterada.
- ☉ IFD com depósito de IgA linearmente.
- ☉ Dividida em 3:

- Infantil – 4 a 5 anos, acomete mucosa bucal e conjuntival, vesículas e bolhas tensas e serosas ou hemorrágicas, arciformes ou anular com ou sem prurido. Predomínio BP230, colágeno VII, auto ACS para IgA.
- Adulto – puberdade ou 60-65 anos, acomete mucosa e pode ser semelhante ao penfigoide bolhoso ou dermatite herpetiforme.
- Induzida por drogas – principalmente vancomicina, qualquer faixa etária. Pode ter quadros semelhantes a infantil ou desenvolver com quadro de eritema multiforme com bolha.
- Ⓜ HISTOPATOLOGIA – clivagem dermoepidermica na lamina lúcida, com infiltrado inflamatório rico em neutrofícos.
- Ⓜ IFD – depósito de IgA linear e homogêneo na ZMB.
- Ⓜ IFI – IgA epidérmica.
- Ⓜ TRATAMENTO – sulfonas, prednisona + sulfona, ciclosporina, tetraciclina, Ig endovenoso, suspender a vanco quando for acometimento por ela.
- Ⓜ Única com dx patognomônico por IF. Única que vemos realmente depósito linear ao longo da ZMB.

Ⓜ **BOLHAS SUBEPIDÉRMICAS**

- Ⓜ Infiltrado com neutrófilos:
 - EBA
 - Sweet
 - Lúpus bolhoso
 - Vasculite bolhosa
 - Pênfigo cicatricial
 - IgA linear
 - Dermatite herpetiforme
- Ⓜ Infiltrado com linfócitos:
 - Presença de necrose:
 - Líquen plano
 - Penfigoide
 - Eritema multiforme
 - Erupção fixa a droga
 - Ausência de necrose:
 - Líquen escleroso
 - Erupção polimorfa a luz
- Ⓜ Infiltrado com eosinófilos:
 - Reação a droga
 - Mordida de inseto
 - Herpes gestacional
 - Pênfigo bolhoso

Ⓢ GRANULOMA ANULAR

- Ⓢ Placa eritematosa com bordos bem delimitados, centro atrofico, micropapulas. Pode ser dx diferencial com tinea corporis, hanseníase.
- Ⓢ Granuloma anular profundo, eritema elevatum diutinum, nódulos reumatoides, hanseníase.
- Ⓢ Nódulos de aspecto queloidiano em dorso das mãos, eritematosos.
- Ⓢ AP – células com disposição em paliçada.
- Ⓢ Pode acometer adultos jovens e crianças. Tem relação com HLA Bw35 (Granuloma Anular disseminado).
- Ⓢ Formas clinicas:
 - Localizado com anel de consistência firme com papulas eritematosas ou róseas
 - Disseminado
 - Nodular ou subcutâneo
 - Anular perfurante
- Ⓢ Localização – superfície lateral ou dorsal da smaos, lateral ou dorsal dos pés ou qualquer outra região.
- Ⓢ DD – líquen plano anular, erytema elevatym diutinum, necrobiose lipoidica, MHT, sífilis, sarcoidose papular, infiltrado linfocitário de Jessner, dermatofitose, e verruga plana.
- Ⓢ Placa única na face e fora do local do lúpus – dx diferencial com lúpus e infiltrado linfocitário de Jessner. Dermatofitoses, verrugas planas. Sempre olhar lesão elementar.

Ⓢ DERMATOSE PERFURANTE ADQUIRIDA

- Ⓢ Papulas queloidianas, eritematosas, com superfície queratosica, disseminadas, monomorficas. Podemos pensar em líquen plano, sarcoidose.
- Ⓢ Forma primaria é representada pela doença de Kyrle, elastose perfurante serpiginosa, colagenose perfurante reativa e foliculite perfurante.
- Ⓢ Forma secundaria é representada por dermatose perfurante adquirida, associada com diversas comorbidades.
- Ⓢ Associação com DM e ou prurido da IR. Há relatos de associação com doenças malignas e doença hepática.
- Ⓢ CLINICA – papulas ou nódulos generalizados ou amplamente disseminados.
- Ⓢ Material eliminado – material necrótico, colágeno ou raramente, tecido elástico (muito importante).