

DISCROMIAS

🕒 **BIOLOGIA DO MELANOCITO**

- 🕒 A quantidade e a qualidade da produção do pigmento são os principais fatores para determinar a cor da pele – não a densidade dos melanocitos. Resumindo – os seres humanos tem uma quantidade X de melanocitos, e não é essa quantidade que faz a cor da pele, mas sim a quantidade e a qualidade do pigmento, se eu faço um **pigmento claro (feomelanina)** tenho um indivíduo claro, já se faço **eumelanina (melanina escura)**, o indivíduo será mais escuro.
- 🕒 A quantidade e qualidade da melanina, espessura da pele, vasculatura é que dão a cor da pele. A densidade de melanocitos não dá a cor da pele. Há uma densidade nos bebês, outra no adulto jovem, o máximo é na adolescência (por isso que adolescentes ficam mega bronzeados), com o passar dos anos, vamos perdendo 10% dos melanocitos a cada década a partir da 4ª década, por isso os idosos queimam mais e bronzeiam menos. **A densidade é igual nas raças, mas a quantidade e qualidade dos melanocitos que varia.**
- 🕒 Melanocitos contêm uma única organela que é o local de biossíntese de melanina – o **melanosomo**.
- 🕒 Se tenho doença que altera o melanosomo, há problema em toda melanogênese e há dezenas de genes para formar isso e cada alteração forma uma doença. Melanosomo – organela que faz melanina no melanócito.
- 🕒 A **tirosinase** é a enzima chave no processo de biossíntese da melanina.
- 🕒 A tirosinase é bem importante no melasma, os produtos para melasma inibem a tirosinase. Doença que inibe tirosinase demais há hipopigmentação.
- 🕒 Há 2 tipos de melanina – **eumelanina** e **feomelanina**.
- 🕒 Eumelanina é a escura e feomelanina é a clara. Elas têm origens iniciais iguais, mas há enzimas diferentes que catalisam cores diferentes.
- 🕒 A produção de eumelanina x feomelanina é estimulada pela ligação de **hormônio MSH** (estimulador de melanócitos) com **receptor da melanocortina tipo-1**.
- 🕒 Os melanócitos servem para nos proteger. E a quantidade de melanócitos é igual nos negros e nos brancos. A qualidade (quanto de melanina e qual melanina é feita) é que muda de um para o outro.

🕒 **ORIGEM E FUNÇÃO DOS MELANOCITOS**

- 🕒 São derivados da crista neural e migram para:
 - *trato uveal (coroide, corpo ciliar e íris),*
 - *leptomeninges*
 - *ouvido interno – cóclea*
 - *epiderme e folículo piloso*

- ☉ lembrar que ouvido, SN, olho – tbm tem melanocitos. Muitas síndromes com formação de melanossomo alterado – pode dar surdez ou alteração congênita, lesão cerebral (melanoma gosta de dar metástase) e pode ter problemas graves oculares. Por isso albinismo se chama óculo-cutâneo. Há um albinismo mais raro que é só ocular.
- ☉ Residem na camada basal da epiderme e a cada **10 queratinocitos tem 1 melanocito**. A associação de **1 melanocito com 30-40 queratinocitos adjacentes**, aos quais serão transferidos os melanossomos, chama-se **UNIDADE EPIDERMOMELANICA**.
- ☉ Na densidade normal é 1-10, e um melanocito bem funcionando alcança 30-40 queratinocitos e isso se chama unidade epidermo-melanica.
- ☉ **Síndrome de Vott Koynage Arada** – síndrome das genodermatoses – em sua descrição atual, há morte prematura dos melanossomos no ouvido interno, leptomeninge e epiderme. Então há surdez congênita, alterações neurológicas e vitiligo ou poliose (vitiligo de cílios e pelos). Tem uma penetrância diferente. 60% dos casos há vitiligo. Erro na enzima da produção do melanossomo – ele morre antes do que deveria.

☉ **BIOLOGIA DO MELANOCITO**

- ☉ O melanocito é extremamente diferente do queratinocito. Os melanocitos equivalem aos neurônios da pele, tem a mesma origem. São grudados com os queratinocitos de maneira diferente, não tem desmosomos. Vemos se o melanocito funciona através da **dopa-positividade**.
- ☉ Os melanocitos se ligam aos queratinocitos pelas caderinas, não apresentam desmosomos. Um queratinocito se liga ao outro pelo desmosomo. Os queratinocitos se ligam na MB pelos hemidesmosomos. Então isso mostra que os melanocitos são totalmente diferentes dos queratinocitos.
- ☉ São presentes na epiderme na metade do 1º semestre e não trimestre. Geralmente 10 a 14ª semana de gestação. Nesse período que ocorre a formação dos melanocitos. 1 melanocito pode levar pacotinhos de melanina até 30-40 melanocitos – unidade epidermo-melanica.
- ☉ A pigmentação normal da pele depende da transferência ordenada dos melanossomos dos melanocitos para os queratinocitos. Se tenho alteração nessa transferência, eu tenho várias doenças com despigmentação na pele.
- ☉ O material inicial para síntese de melanina é o **aminoácido tirosina** e a enzima chave reguladora do processo é a **tirosinase** que é estimulada pela **DOPA** e **tirosinase 1**.
- ☉ Fatores que influenciam na atividade das proteínas – chave na melanogênese são:
 - **MSH** (hormônio que está aumentado na gravidez, tem origem adrenocorticotrófica, a gestante tem edema da hipófise e o organismo entende que há necessidade de fazer pigmentos, e este hormônio estimulante dos melanocitos MSH vai fazer com que as grávidas fiquem hiperpigmentadas durante a gestação – há aumento de pigmentação dos nevos, aumento de melasma),
 - **Fator de crescimento dos fibroblastos basais - bFGF** (há uma relação tão forte entre melanocito e queratinocito e se há essa relação alterada, pode ser que os melanocitos funcionem mesmo e há alterações de cor para mais ou menos – discromatoses),

- **Endotelina 1,**
- **Raios UV** (quanto maior a exposição, o organismo entende que precisamos de maior proteção, faz com que o melanocito proteja mais melanina para que ficamos protegidos do sol).

Ⓢ **BIOSÍNTESE DA MELANINA**

- Ⓢ Tirosina (aminoácido), vai sofrer ação da tirosinase que age sobre a DOPA (relação com dopamina que é neurotransmissor), que pela ação da tirosinase forma a DOPAquinona que abre em duas vias:
 - Formando DOPAcisteína que leva a formação de feomelanina
 - Formando o DOPAcromo que leva a formação de:
 - DHI – que forma a eumelanina
 - DHICA – que também forma a eumelanina
- Ⓢ Todas as drogas ou doenças genéticas que atingem essa cascata dão doenças ou problemas com diminuição da pigmentação. A principal e mais famosa é a hidroquinona. Ela é droga antitirosinase, age no início da cascata, é a mais importante.
- Ⓢ A tirosina esta fora do melanocito, vai interagir, passar pelo reticulo endoplasmático rugoso, complexo de golgi, faz as vias ate formar os pacotinhos de melanina que são levados aos queratinocitos.

Ⓢ **LEUCODERMIAS ou MELANODERMIAS**

- Ⓢ Falta ou excesso de pigmentação.

Ⓢ **LEUCODERMIAS**

Ⓢ **Vitiligo**

- Ⓢ **Hipomelanoses hereditárias:** albinismo oculocutâneo, piebaldismo, síndrome de Waardenburg, Sd de Hermansky-Pudlak, Sd de Chediak Higashi, Complexo de esclerose tuberosa, Hipomelanose de Ito, Nevo despigmentado, Mosaicismo.
- Ⓢ **Hipomelanose nutricional** – Kwashiorkor
- Ⓢ **Hipomelanose pos inflamatória**
- Ⓢ **Hipomelanoses infecciosas e parasitárias** – pitiríase alba, hanseníase indeterminada e outras.
- Ⓢ Nevo halo
- Ⓢ **Hipomelanoses químicas e farmacológicas** – despigmentação da sandália havaiana – DC alérgica com cicatriz vitiligoide
- Ⓢ **Hipomelanose por agentes físicos** – queimadura
- Ⓢ **Miscelânea** – hipomelanose gutata idiopática, hipomelanose maculosa progressiva do tronco, hipomelanose dos cabelos
- Ⓢ **Leucodermias sem hipomelanose** (não há diminuição de melanina, mas sim diminuição de vascularização) – anel de Woronoff (presente na psoríase), nevo anêmico (na vitropressão nada acontece, pq não tem vaso), edema cutâneo e anemia, maculas vasoespásticas.

- Ⓢ Fácil diagnóstico, mas difícil de tratar.

Ⓢ VITILIGO

- Ⓢ Desordem adquirida idiopática caracterizada por maculas e manchas de despigmentação circunscritas acromicas.
- Ⓢ Melanocitos funcionais desaparecem da pele por mecanismos ainda não identificados. Afeta 0,5 a 2% da população mundial, pode acometer qualquer idade, na média se inicia aos 20 anos, apresenta fenômeno de Koebner.
- Ⓢ Se doença esta em atividade, após trauma, podemos ter mimetização das lesões vitiligoides.
- Ⓢ Desordem multifatorial relacionada a fatores genéticos e não genéticos. Há ausência de melanocitos funcionais, contudo, é possível que permaneçam presentes na pele doente, porém sem atividade melanogênica.
- Ⓢ O melanocito pode não morrer, mas ele não funciona. Fazer ele funcionar que é um problema grave. Na maioria dos casos há melanocitos não funcionais, há ausência de melanogênese e não de melanocitos. Pode ou não morrer.
- Ⓢ **Há várias hipóteses patogênicas:**

(Os mais antigos – auto-imune, neural e outra hipótese. Vamos falar aqui o mais moderno. Há apresentações diferentes em indivíduos diferentes. Pode ter alteração imune, neural e da função do melanocito, há a teoria da convergência que são todas)

- 1) destruição autoimune dos melanocitos (imunidade humoral e celular CD8+)
 - 2) defeito intrínseco na estrutura e função do melanocito
 - 3) defesas defeituosas contra radicais livres (passa por algum processo com aumento de radicais livres que matam os melanocitos, são substâncias químicas que são deletérias ao melanocito – hidroquinona pode ser tóxica causando hipocromia em confete, a borracha pode ser tóxica aos melanocitos e mata-los)
 - 4) sobrevida melanocítica reduzida e perda da regulação da apoptose do melanocito (alguma parte da cascata não funciona muito bem por alguma desregulação genética)
 - 5) destruição de melanocitos por mecanismos autocitotóxicos, originados da melanocitorragia transepidermica devido à adesão defeituosa (algum trauma que lesa os melanocitos mecanicamente)
 - 6) alteração da membrana lipídica dos melanocitos
 - 7) deficiências de fatores de crescimento de melanocitos não identificados
 - 8) destruição de melanocitos por substâncias neuroquímicas
 - 9) infecção viral (exemplo CMV – causa hipocromia)
 - 10) teoria de convergência – todos estes mecanismos não são mutuamente exclusivos, acreditam-se que há mais de um mecanismo para a maioria das causas.
- Ⓢ Na pele com vitiligo, a reação DOPA vemos que os melanocitos estão menos ativos, eles se parecem com neurônios.

☉ QUADRO CLINICO

- ☉ Manchas hipomelanóticas nas áreas expostas ao sol. Evoluí para mancha acromíca, de tonalidade leitosa, gesso ou marfim, com superfície lisa, de forma circular, ovalar ou polilobada, com dimensão e configuração variadas e rodeada em geral por **hiperpigmentação periférica**. Não é típico do **nevo despigmentado** que geralmente é segmentar, faz dx diferencial, mas ele não se altera, não sai do lugar e em sua borda não há hiperpigmentação. Vitiligo evoluí e nevo despigmentado não evoluí.
- ☉ As bordas são convexas, como se a pigmentação invadissem a pele normal circunjacente, cujos limites são côncavos.
- ☉ O número de lesões é muito variável, desde lesão única, até centenas.
- ☉ Apresentam distribuição bilateral e simétrica, mas podem ser unilaterais e segmentadas.
- ☉ São localizações habituais – face, dorso das mãos, punhos, regiões pré-tibiais, maléolos, umbigo, dobras cutâneas, genitália e áreas Peri-orificiais (boca, olhos, nariz e anus).
- ☉ Quando temos lesões vitiligoides fora dessas áreas, devemos desconfiar.
- ☉ Mucosas e semimucosas podem ser afetadas, raramente íris e retina, mas tbm podem ser afetados.
- ☉ Menos comum é o comprometimento palmo-plantar. O pelo pode ou não conservar o seu pigmento, sendo a **leucotriquia** (ausência de pigmento no pelo) sinal de mau prognóstico.
- ☉ Desenvolve-se em sítios de repetidos traumas, assim, pequenos ferimentos, escoriações ou queimaduras ocasionam lesões de vitiligo, constituído o chamado fenômeno de Koebner.
- ☉ Os pacientes com pele clara devem ser examinados com lâmpada de Wood, luz UV que evidencia melhor a lesão, para que se detecte todas as áreas do vitiligo. Aumenta o branco da lesão.

☉ CLASSIFICAÇÃO

- ☉ **Vitiligo generalizado** – quando mais de uma região do corpo é comprometida e compreende:
 - **Vitiligo universal** – despigmentação total da pele
 - **Vitiligo Vulgar** – placas disseminadas por todo o tegumento
 - **Vitiligo Acrofacial** – quando compromete a face e as extremidades distais dos MMSS e MMII e tbm pode acometer o genital
- ☉ **Vitiligo localizado** – afeta uma única região do corpo e compreende:
 - **Vitiligo das mucosas**
 - **Vitiligo focal** – há uma ou várias manchas em uma única região do corpo
 - **Vitiligo segmentar** – quando as lesões apresentam uma disposição metamérica.
- ☉ Do ponto de vista estritamente morfológico, podemos ainda referir outras formas clínicas de vitiligo, a saber:
 - **Vitiligo mosqueado** – quando a lesão acromíca estiver salpicada de manchas hipercromícas lenticulares, as vezes marcando os pontos exatos dos folículos pilosos;

- **Vitiligo pontuado** – quando é constituído por numerosas maculas acromicas do tamanho da cabeça de um alfinete, dispostas ao acaso ou com localização folicular; (bem difícil de ser encontrado)
- **Vitiligo tricromico** – quando há uma cor intermediaria (terceira cor) entre a pele normalmente pigmentada e a mancha tipicamente branca;
- **Vitiligo inflamatório** – quando as bordas são vermelhas e elevadas (geralmente inicial, com poucas semanas ou a pessoa contando que esta em evolução, são raros, mas mais agudo, com poucas semanas de evolucao).

Ⓢ EVOLUÇÃO

- Ⓢ Sua marcha é variável e imprevisível. A maioria dos casos segue um curso crônico e lentamente progressivo, com períodos de erupção, remissão e recrudescencia. Em raras ocasiões se estende com rapidez, podendo chegar nos casos extremos a uma despigmentação total em poucas semanas.
- Ⓢ Os indivíduos mais jovens tem um melhor prognostico. A repigmentacao espontânea ocorre em ate 20% dos pacientes, produzida pelos melanocitos que migram a partir dos folículos pilosos, conferindo à lesão um aspecto pontilhado.
- Ⓢ O **vitiligo segmentar** *ocorre em pacientes mais jovens, estabiliza-se dentro de 1 ano, não apresenta uma historia familiar positiva, não mostra o fenômeno de Koebner e não esta associado a outras doenças.* Só na testa, só no braço, tem melhor prognostico para transplante de melanocitos. As possibilidades terapêuticas são melhores do que no generalizado.
- Ⓢ A presença de melanina se da a partir dos anexos. O melanocito que é mais atingido seria o da epiderme e não o do folículo. Teoricamente os melanocitos do folículo piloso são resistentes e aguentariam mais os ataques, por isso a repigmentacao vem a partir deles.

Ⓢ TRATAMENTO

- Ⓢ UVB NB são os melhores resultados
- Ⓢ Psoralenos mais fototerapia – PUVA tópico, PUVA sol, PUVA oral
- Ⓢ Corticoides – principalmente nos casos em evolução rápida, inflamatório, áreas de grande evolução em pequeno tempo, relacionados a doenças auto-imunes, tireoidite de Hashimoto
- Ⓢ Imunossuppressores tópicos – principalmente facial
Terapias cirúrgicas – transplante e papa de melanocitos
- Ⓢ Micropigmentacao – pego agulha em uma área normal de pele pigmentada, agulho a área e transfiro a cada 1cm essas agulhadas com restos cutâneos para outra área hipopigmentada, é barata e funciona.
- Ⓢ Laser e microfototerapia – comprovado com excimer laser 308nm, tem o mesmo sucesso da UVB NB – beneficio que é mais localizado, microfototerapia localizada – mínimo de 20 sessoes e tem que fazer de 20 a 60 sessoes. Não é rápido, demora, caro. (lançamento no congresso que o laser de 355nm tem sido melhor que o UVB NB que tem media de 308nm)
- Ⓢ Despigmentação – monobenzileter de hidroquinona 20%
- Ⓢ Suporte psicológico.

- Ⓢ Vamos pedir TSH, T4 livre, anti-tireoglobulina, anti-TPO, TRAb.

Ⓢ NEVO HALO

- Ⓢ **Nevo de Souton ou Vitiligo perinevico.** Caracteriza-se por acromia ao redor de uma neoplasia que se desenvolve centrifugamente em forma de halo.
- Ⓢ A neoplasia central pode ser: nevo pigmentar (maioria das vezes são nevos compostos), nevo azul, neurofibroma, nevo rubi, melanoma.
- Ⓢ Pode ocorrer manifestação de vitiligo concomitante ao melanoma. A lesão pode evoluir até o desaparecimento completo, a retirada está mais indicada na suspeita de malignidade.
- Ⓢ Esses pacientes podem apresentar **auto-acs contra melanina**. A maioria dos casos é benigna e podemos só acompanhar, mas se há alguma suspeita de malignidade, se é displásico ou composto, vamos tirar o nevo. Vamos tirar ao redor do nevo e não do halo.
- Ⓢ Essas doenças tem algum componente auto-imune.
- Ⓢ A célula nevica pode morrer e com o tempo pode repigmentar. Como tem relação com vitiligo e tem relação com múltiplos nevos compostos, optamos por retirar.
- Ⓢ A imensa maioria dos casos é benigna.
- Ⓢ O halo que é vitiligoide, o nevo central na dermatoscopia parece melanoma. Como elas fazem auto-acs, nessas pessoas, há tendência a doenças auto-imunes.

Ⓢ HIPOMELANOSSES HEREDITARIAS

- Ⓢ ALBINISMO OCULO-CUTANEO
- Ⓢ SINDROME DE HERMANSKY-PUDLAK
- Ⓢ SINDROME DE CHEIDAK-HIGASHI
- Ⓢ PIEBALDISMO
- Ⓢ SINDROME DE WAARDENGURG
- Ⓢ COMPLEXO ESCLEROSE TUBEROSA
- Ⓢ HIPOMELANOSE DE ITO
- Ⓢ NEVO DESPIGMENTADO
- Ⓢ MOSAICISMO

Ⓢ ALBINISMO

- Ⓢ Apresenta alterações genéticas na síntese de melanina mantendo os melanocitos em numero e estrutura normais.
- Ⓢ Classicamente é dividido em:
 - Albinismo oculocutaneo (AOC) e
 - Albinismo ocular (AO).

- ⊗ A despigmentação da pele e anexos sem comprometimento ocular NÃO pode ser chamada de albinismo e sim de despigmentação cutânea.
- ⊗ O AOC é a hipomelanose herdada mais comum com frequência de 1:20.000
- ⊗ Padrão é **autossômico recessivo**. São **4 tipos** de AOC. Não há tratamento disponível. *Todos os pacientes devem fazer fotoproteção completa e acompanhamento oftalmológico.*
- ⊗ Todo paciente com albinismo é obrigado a acompanhar com dermatologista e oftalmologista. Se há despigmentação extensa e Iris normal, sem nistagmo, não é albinismo.
- ⊗ Os pacientes devem fazer fotoproteção completa – física, química. Filtro potente, sombrinha, chapéu, roupas com proteção solar.

⊗ **Albinismo oculocutâneo (AOC)**

- **AOC1 – mais famoso**
 - **Subtipo 1A** – despigmentação total, cabelos amarelos, Iris rosa (mais comum)
 - **Subtipo 1B** – enzima tirosinase negativa, não funciona. Com isso não forma melanina de nenhum tipo, tem melanocitos e não tem melanina.
- ⊗ Clínica – pigmentação mínima, cor platinada do cabelo, amarelo, sensível à temperatura, autossômico recessivo.
 - **AOC2** – menos comum (tirosinase positivo – erro em outras enzimas)
- ⊗ Clínica – claro, tem nistagmo, pigmento marrom, não é tão claro, é mais raro, autossômico recessivo. Esta na **síndrome de Prader Willi e de Angelman**.
 - **AOC3** – clínica vermelho ou marrom. Tem pigmentos vermelho ou marrom.
 - **AOC4** – características AOC2, outro sítio genético. (tem livros que fala diferente, fala que é a **síndrome de Hermansky-Pudlak**).

⊗ **Albinismo ocular (AOC)**

- ⊗ Sem alterações na pele e anexos visualmente (mas estruturalmente tem), nistagmo, hipopigmentação retiniana (olhos vermelhos), baixa acuidade visual. Não tem pigmentação da melanina, não tem proteção, podem chegar até a cegueira.
- ⊗ O diagnóstico não é difícil.

⊗ **SÍNDROME DE HERMANSKY-PUDLAK**

- ⊗ Alterações em organelas como lisossomos similares com propriedades secretoras de melanossomos e corpúsculos plaquetários.
- ⊗ Os melanossomos tem atividade junto com lisossomos. Os lisossomos tem enzimas líticas, vão comendo tudo e quando não funcionam direito podem alterar a produção de melanina.
- ⊗ Nessa síndrome tem alterações de plaquetas, há sangramento.
- ⊗ Doença complexa, autossômica recessiva (tem 8 tipos), caracterizada pela associação de AOC com alterações hemorrágicas.
- ⊗ Alterações dos lisossomos plaquetários e depósito de lipofuscina no sistema retículo-endotelial.

- ☉ Pacientes podem ter sangramentos grandes e até óbito e cursam com albinismo. Alguns chamam de albinismo óculo cutâneo tipo 4. Mas na verdade não é essa síndrome, essa síndrome tem 8 tipos de albinismo.
- ☉ Há alteração genética que alteram lisossomos que trabalham com melanocitos e plaquetas, então ele tem albinismo e alteração de plaquetas.
- ☉ ***Lembrar **albinismo e alteração plaquetaria**, pode ter sangramento interno, externo, vivem menos. (Hermansky Pudlak – plaquetas).

☉ SINDROME DE CHEDIAK-HIGASHI

- ☉ Alteração em organelas como lisossomos similares com propriedades secretoras de melanossomos e corpúsculos plaquetários. Parecida com a anterior. Mas tem quadro mais relacionado a hipopigmentação, defeitos imunológicos.
- ☉ Doença autossômica recessiva. Hipopigmentação, defeitos imunológicos, diástase hemorrágica, disfunção neurológica e de neutrófilos periféricos com grânulos lisossomais peroxidase positivos.
- ☉ Clínica – albinismo bem leve, pele mais clara do que a dos outros membros da família, não é tão visível, mas não caracteriza albinismo. Tem **nistagmo, fotofobia**, mas o **principal problema é a susceptibilidade a infecções e neuropatia**.
- ☉ Tem alteração nos melanossomas, plaquetas e neutrófilos.
- ☉ Pele mais clara do que a dos outros membros da família, mas não caracteriza albinismo, nistagmo e fotofobia podem existir, susceptibilidade a infecções e neuropatias progressivas.
- ☉ Genodermatose com alteração do melanossoma, fica mais claro.

☉ PIEBALDISMO

- ☉ Doença autossômica dominante. Caracteriza-se por mecha de cabelos brancos (**poliose**) no couro cabeludo e despigmentação vitiligoide estável.
- ☉ Ausência de melanocitos nos sítios envolvidos. Mutação no proto-oncogene KIT.
- ☉ Acromia triangular da região frontal associada a despigmentação da região torácica, abdominal e de membros. Em geral poupa face medial dos braços, pernas, mãos, pés, áreas periorificiais (diferencial com vitiligo), manchas hiperpigmentadas dentro e fora das lesões despigmentadas.
- ☉ **Topete branco e vitiligo segmentar**, benigna. Tem casos isolados, mas o clássico é familiar.
- ☉ Tem que ter alteração do **proto-oncogene KIT**. Doença benigna. Desde bebe aquele local não tem melanocitos, não evolui com a idade. As alterações desse proto-oncogene tem alterações de melanocitos e às vezes podem até dar alterações nos queratinócitos.
- ☉ Se a criança chorar demais, tem que verificar se não há alterações neurológicas pq os melanocitos estão presentes no ouvido, olho, leptomeninges – então tem que ser avaliado.
- ☉ Poliose – pode ser um vitiligo localizado. Acompanhamento de 6-6 meses, qualquer alteração retornar imediatamente. Verificar se não é surdo, alteração ocular, neurológica. Não podemos jurar. Pq tem milhares de genes, e malformações. Verificar alteração de hemograma, sangramento.

SÍNDROME DE WAARDERBURG

- ⊗ Autossômica dominante ou recessiva.
- ⊗ Acromia de pelos, pele ou ambos, surdez congênita, heterocromia parcial ou total da Iris, hiperplasia medial dos supercílios - monocelha (*sinofris*), raiz nasal ampla, *distopia* do canto dos olhos (aumento da distancia do canto dos olhos com distancia interpupilar normal – se houver alteração da distancia interpupilar tem outro nome).
- ⊗ Pode ter alteracao de cílios, supercílios, cabelos.
- ⊗ Heterocromia – tem que ter duas cores na Iris.
- ⊗ Critérios diagnósticos para a síndrome de Waardeburg
- ⊗ **Critérios maiores:**
 - Distopia cantorum
 - Alterações na pigmentação da Iris
 - Hipopigmentacao do cabelo (topete branco ou cabelos grisalhos surgidos antes dos 30 anos)
 - Perda auditiva neurosensorial
- ⊗ **Critérios menores:**
 - Hipopigmentacao da pele
 - Confluência dos supercilios (sinófris)
 - Base alta e alargada do nariz
 - Hipoplasia das asas do nariz
- ⊗ SW tipo I = 2 criterios maiores
- ⊗ SW tipo II = 2 criterios maiores, exceto a distopia cantorum
- ⊗ **Saber que há heterocromia da Iris, poliose, surdez, alteração neurosensorial.**

SÍNDROME DA ESCLEROSE TUBEROSA

- ⊗ É um complexo. Doença autossômica dominante. Hamartomas em múltiplos órgãos.
- ⊗ **Tríade – adenoma sebáceo, convulsão e retardo mental.** É precedida por maculas brancas ao nascer ou no período neonatal.
- ⊗ **Crianças com 3 ou mais maculas devem ser investigadas** (lesões ovais e ou em confete). As múltiplas lesões em confete vamos usar luz de Wood para ver pq é muito difícil de ver.
- ⊗ Tudo que é hipocromico vitiligoide fica mais claro à luz de Wood.
- ⊗ Saber que é precedida por maculas brancas ao nascer.

HIPOMELANOSE DE ITO, NEVO DESPIGMENTADO E MOSAICISMO

- ⊗ Termo para listras ou segmentos de hipopigmentacao tem sido relacionado com mosaicismo somático – seguem as linhas de Blascko uni ou bilateralmente.
- ⊗ **Anormalidades do SNC, olhos e sistema muculoesqueletico e ou defeitos cardíacos tem sido relatados em 30% dos pacientes com HI.**
- ⊗ Anormalidades de cariótipos de diferentes cromossomas são descritos em linfócitos e fibroblastos.

- ☉ Áreas de hipocromia ou acromia relacionados com alterações genéticas – os 3 tem essas alterações.
- ☉ Se tem síndrome mais grave, ele pode ter alteração imunológica, ser susceptível a infecções. Pode ser só a lesão ou ter outras complicações, por isso precisa de investigação.
- ☉ Áreas hipopigmentadas no meio da pele. Nevo acromico – não tem borda hiperpigmentada como no vitiligo. Lembrar que nevo anêmico não tem vaso, quando fazemos vitropressão na borda, tudo fica branco.

☉ OUTRAS HIPOMELANOSSES

☉ Hipomelanose nutricional:

- **Kwashiorkor** – criança come muita farinha, deficiência proteica e não calórica. Come farinha e não come proteína. Há despigmentação do corpo e cabelo. Deficiência nutricionais graves causam despigmentação.

☉ Hipomelanose pos inflamatória –

- pos eczemas,
- pitiríase alba (sinal menor de dermatite atópica),
- sarcoidose (vermelho sarcoidico ou hipopigmentação),
- psoríase (placa pode melhorar e ficar hipocromica),
- pitiríase liquenoide crônica,
- líquen estriado (pode envolver e deixar manchas hipocromicas),
- micose fungoide hipopigmentada (dx super difícil), esclerodermia, lúpus eritematoso discoide (áreas atroficas tendem a ser hipocromicas – parece muito com vitiligo em pacientes negros).

☉ Hipomelanoses infecciosas e parasitárias –

- pitiríase versicolor (a malassezia atua como o ácido azelaico, alterando a atividade da tirosinase e levando a hipocromia, em outros pode atuar aumentando a atividade dos melanócitos, deixando coloração eritematosa-acastanhada),
- hanseníase,
- treponematoses (pinta tardia – quadro vitiligoide gravíssimo, sífilis, bulba),
- oncocercose,
- cicatriz de herpes zoster (maioria fica hipocromica e atrofica).

☉ Hipomelanoses por agentes físicos: traumas, pos cirúrgicos, pos congelamento ou queimadura, radiação.

- ☉ Quando há algum trauma, se a pessoa vai evoluir com aumento da ação dos melanócitos, diminuição, morte, ausência – cada um tem uma tendência. Hipocromico ou hiperpigmentado – sempre o mais claro é mais difícil de tratar do que o mais escuro.

☉ HIPOMELANOSE QUÍMICA OU FARMACOLÓGICA

☉ Os principais grupos de compostos despigmentantes são:

- Fenóis – cateóis
- Sulfidrilas

- Miscelania
- Principais exemplos – hidroquinona, corticoide tóxico, intralesional, intraarticular, borracha e derivados, mesilato de imatinibe - pode dar áreas imensas de hipopigmentação – depois pode repigmentar, pq a droga atua com diminuição da atividade do melanocito, mas não de sua morte, então quando para de usar a droga há repigmentação (LMC).
- ☉ Corticoide tóxico pode causar atrofia, hipocromia, telangiectasias, estrias.

☉ LEUCODERMIA SEM HIPOMELANOSE

☉ NEVO ANEMICO

- ☉ Mais claro e quando faz vitropressao tudo fica claro ao redor do nevo.

☉ DESORDENS DE HIPERPIGMENTAÇÃO

- ☉ Desordens com aumento da pigmentação da pele. Podem ser divididas em hiperpigmentacao difusa e circunscrita, linear e reticulada. As desordens de hiperpigmentacao difusa e circunscrita são as mais prevalentes, sendo o melasma o mais famoso.
- ☉ **1 – Hiperpigmentação difusa e circunscrita**
 - Melasma
 - Eritema discromico persistente (dermatose cinzenta)
 - Líquen plano pigmentoso (raro, comum na India)
 - Hiperpigmentação induzida por drogas
 - Hiperpigmentação pos inflamatória
- ☉ **2 – Hiperpigmentação linear**
 - São doenças mais raras, vamos falar pela bleomicina (hipercromia em flagelo), pois as outras são genodermatoses.
- ☉ **3- Hiperpigmentação reticular**
 - Disqueratose congênita
 - Doença de Dowling-Degos
 - Acropigmentação reticulada de Kitamura
 - Discromatose simétrica reticulada
 - Discromatose universal reticulada
 - (São raras e são todas genodermatoses – desde a infância, começa a partir dos 6 anos de idade).

☉ MELASMA

- ☉ Mais frequente em mulheres – 90%.

- ⊗ Prevalência aumentada em indivíduos de origem hispânica, asiática ou africana – mais pigmentados tem mais chance de ter.
- ⊗ A face, seguida dos antebraços é a localização mais comum.
- ⊗ O quadro clínico é extremamente fácil – manchas simétricas de hiperpigmentação com bordas irregulares devido ao aumento da melanina na epiderme e ou derme. Padrões – centro-facial, malar e mandibular.
- ⊗ **Fatores de piora** – gravidez (cloasma), ACO, exposição ao sol.
- ⊗ **Fisiopatologia** – melanócitos hiperfuncionais e produzem quantidade aumentada de melanina se comparada à pele não envolvida – são melanócitos hiperativos. Há hiperatividade dos melanócitos.
- ⊗ TRATAMENTO
- ⊗ Fotoproteção física e química. Casos mais graves – camuflagem cosmética. Maquiagem, filtro com base.
- ⊗ Peelings químicos superficiais – tem melhor resposta.
- ⊗ **Formula tríplice – hidroquinona + retinoide + corticoide** – cuidados com efeitos colaterais dos componentes juntos ou isolados. Hidroquinona pode causar ocronose exógena, hipopigmentação em confete, dermatite por retinoide, atrofia da pele.
- ⊗ Tretinoína tópica isolada por 24 semanas – gente com bons resultados e outros não.
- ⊗ **Agentes clareadores** – ácido kojico, ácido glicólico e ácido azelaico.
- ⊗ Peelings profundos, dermabrasão e laser ainda tem resultados variáveis e estão associados a efeitos colaterais como cicatrizes, despigmentação e hiperpigmentação pós inflamatória.
- ⊗ É uma doença crônica, sem cura. Tem melhora, mas não tem cura. Os melanócitos vão diminuindo sua densidade com a idade, então com a idade vai diminuindo, principalmente pós menopausa. A maioria das pessoas tem histórico de em algum período da vida terem tomado muito sol. O melanócito é uma célula maior, tem mais dendritos, produz mais melanina com a exposição solar – pode piorar no decorrer do dia. O vapor, estresse, calor, sauna, tudo isso piora o melasma. Picos de cortisol, muito nervosas, costumam ter piora.
- ⊗ Excesso de progesterona na gravidez, excesso de estrogênio pelas pílulas, homens com grande exposição solar – são fatores de piora.
- ⊗ Tentamos não usar hidroquinona pura, pq ela acima de 2% tem chance maior de causar ocronose exógena.
- ⊗ **Hidroquinona** é o melhor tratamento para despigmentar esse melanócito hiperativo. Na Europa é proibido e nos EUA estão querendo proibir. Muitos pacientes tem rebote e pior resposta com a hidroquinona.
- ⊗ Na prática – vamos usar na tríplice forma ou com glicólico. Vamos fazer dose de ataque e depois de manutenção. Caso tenha piorado ou dado hiperpigmentação pós inflamatória – não devemos usar mais.
- ⊗ A maioria dos melasmas recalcitrantes são nos melanodermicos. Os melanócitos que deveriam estar na camada basal vão para a derme. Melasmas epidérmicos, são mais fáceis de tratar do que as dérmicas.

- ⊗ **Laser Spectra, Q-switched específico** – na teoria eu dou uma luz para destruir especificamente os melanocitos mais gordos, que tem mais pernas, para ele ir ficando mais fraco e parar de fazer melanina. Há casos com bons resultados, mas pode ter rebote pior. A pessoa pode ir para academia, suar e piorar o melasma.
- ⊗ Quando o melasma é rico em vaso, **LIP** pode ser boa, mas se irritarmos muito o melanocito, pode piorar o melasma. Não podemos irritar esse melanocito.
- ⊗ Os pigmentos mais profundos são mais escuros (pensar no nevo azul). Melanose solar é superficial. **Laser de CO2** tbm pode ser usado – mas tem que ter muito cuidado no pos operatório (chapéu, óculos, sombrinha).
- ⊗ Paciente oriental faz rebote, considerado fototipo IV. Pensar que ele é mulato, assim teremos melhores resultados. Eles fazem hiperchromias muito graves e somem. Mas ele fica desesperado no pos. mas a pele vai clarear, melhor prognostico do que melanodermico.
- ⊗ **Acido tranexamico** – há trabalhos que dizem que é bom, outros não.
- ⊗ Se na luz de Wood ele fica mais claro – epidérmico, se fica pior, é dérmico. Se piora com o ACO, devemos trocar o método de concepção. Paciente pode não estar tomando ACO, mas podem estar usando TRH que tbm estimulam melanocitos.
- ⊗ VO – polipoide leucotomus, Inneov solar, ajudam tbm a não piorar.
- ⊗ Pacientes muito estressadas, com cortisol alto durante todo o dia, há aumento de androgênios, e com isso pode piorar. Parece que os piores melasmas são de indivíduos estressados.
- ⊗ O melhor tratamento é mudança de comportamento – não tomar, sol, usar chapéu, sombrinha, roupa com proteção solar.
- ⊗ Há varias series de caso com clobetasol e hidroquinona, clobetasol puro. A maioria melhora, mas alguns podem fazer atrofia, então tem que tomar cuidado. Para graus com muita inflamação, o corticoide é maravilhoso.
- ⊗ **Tri-luma** – fluocinolona = corticoide de alta potencia por isso que é bom. Dexametasona é da forma de Kligman – é pior.
- ⊗ **Corticoide** – ajuda em casos agudos, nos crônicos, dérmicos, não funciona.

- ⊗ TRATAMENTO
- ⊗ **Inibição da tirosinase** (são os que podem dar problemas) – hidroquinona, tretinoína, acido azelaico, acido kojico.
- ⊗ **Supressão não seletiva da melanogenese** – corticoide (diminui inflamação de tudo e não só da melanogenese)
- ⊗ **Inibição das espécies reativas de oxigênio** – acido azelaico
- ⊗ **Remoção de melanina** – tretinoína (usada ate em peeling quando superficial)
- ⊗ Vitamina C, vitamina E, acido ferulico, floretin = ajuda na fotoproteção.

- ⊗ COMPLICAÇÕES
- ⊗ Hidroquinona – pode fazer **despigmentação em confete**, não tem cura. Usar maquiagem pro resto da vida.

- ⊗ **Ocronose exógena** – ocorre pela hidroquinona. Cor marrom acinzentado. Tem que diferenciar da endógena.
- ⊗ **Ocronose endógena** – falta a enzima do ácido homogentísico.

⊗ **ERITEMA DISCROMICO PERSISTENTE OU DERMATOSE CINZENTA**

- ⊗ Maior parte dos casos descritos no México. Mais comum em fototipos III e IV.
- ⊗ Erupção assintomática, de progressão lenta e não associada a manifestações sistêmicas. Não há preferência por gênero. Acomete qualquer idade.
- ⊗ **Maculas e papulas cinzas, marrom-acinzentadas e azul-acinzentadas distribuídas simetricamente.**
- ⊗ As lesões predominam no pescoço, tronco e extremidades. Ainda sem tratamento efetivo.
- ⊗ Azelaico, retinoico, podem ser usados mas com pouca resposta.
- ⊗ Lesões hipercromicas, levemente acinzentado, não se sabe a causa.

⊗ **OUTRAS HIPERPIGMENTAÇÕES DIFUSAS OU CIRCUNSCRITAS**

- ⊗ **Liquen plano pigmentoso** – variante rara de líquen plano – mais comum na Índia (fica uma hiperchromia que não sai, mas o líquen plano também pode dar hiperchromia pós inflamatória, é mais grave com lesões nas dobras).
- ⊗ **Amiloidose cutânea primária**
- ⊗ **Mastocitose – urticária pigmentosa** (múltiplas papulas hiperchromicas e se apertarmos tem o sinal de Darier – que forma urtiga e da coceira, lesão é geralmente hiperchromica)
- ⊗ **Ptíriase versicolor** (pode ser clara ou escura)
- ⊗ **Atrofia de Pasini e Pierini** (o que mais se pensa hoje em dia é que é uma fase inicial da esclerodermia em placa. São placas levemente atroficas que pode parar por aqui ou evoluir para esclerodermia em placas. Tem gente que fala que é uma forma inicial da esclerodermia em placas). Mais superficial, levemente atrofico. Parece muito esclerodermia em placas.

⊗ **HIPERPIGMENTAÇÃO INDUZIDA POR DROGAS**

- ⊗ As principais tem quadros típicos.
- ⊗ Hipermelanoses podem ser localizadas ou generalizadas e despigmentação pode ocorrer (fica hiperchromico com algumas áreas despigmentadas).
- ⊗ Varias podem causar, mas as mais comuns são:
 - Minociclina (muito usada nos EUA)
 - Antimaláricos (cloroquina pode dar hipo ou hiperchromia na pele ou cabelos)
 - Agentes quimioterápicos
 - Zidovudina (AZT) – usado junto com 3TC (bióvir) – muito utilizado. HIV tem muita hiperpigmentação, principalmente das unhas. O corpo tbm pode. Muito clássico essa hiperpigmentação das unhas por AZT.
- ⊗ Melanoníquia longitudinal ou horizontal podem estar presentes (racial e por remédio são as mais comuns). Cuidar com nevos e melanomas – biopsiar.

- Ⓜ Dos agentes quimioterápicos para câncer, as mais frequentes são:
 - Bleomicina (lesões lineares como bandas de flagelos no tronco e dorso em 10-20% dos casos – parece pessoas que se flagelam, hiperpigmentação linear em pessoas em uso de bleomicina)
 - 5-FU
- Ⓜ Metais pesados – sais de ouro, prata (argíria), arsênico, sais de ferro. Todos metais pesados podem deixar hiperpigmentação. São quadros de intoxicação por metais pesados.
- Ⓜ **Amiodarona** – discromia cinza ardósia e violácea nas áreas fotoexpostas, pacientes de pele clara com medicação a longo prazo. A fotossensibilidade é bem mais comum do que a hiperpigmentação. Mais comum nos mais brancos, vista pelos cardios. Principalmente na face. Não é tão incomum. Tratamento – boas tentativas com ácido azelaico, mas o tratamento é lento. Há casos que só melhoram retirando a amiodarona.
- Ⓜ **AZT** – muito utilizado no tratamento do HIV. Melanoniquia longitudinal, horizontal ou difusa costuma ocorrer em 10% dos pacientes. Hiperpigmentação da pele nas áreas fotoexpostas também pode ocorrer. O principal é hiperpigmentação nas unhas. Pode ter hiperpigmentação do cabelo em pacientes loiras ou ruivas.
- Ⓜ **Clofazimina** – usada no tratamento da hanseníase multibacilar e outras micobacterioses. Acumula-se nos locais de maior inflamação por ser lipofílica e deixa um tom violeta-amarronzado ou azul-acinzentado. Também pode causar eritema da pele e conjuntiva. A pele fica ressecada, ictiose nas pernas. Pacientes mais sensíveis, além da hiperpigmentação cutânea, pode ter ocular tbm. Tendem a melhorar com a retirada da droga.
- Ⓜ **Hidroquinona** – ocronose exógena: escurecimento da pele que pode evoluir com papulas pequenas tipo caviar (uso crônico da hidroquinona – o paciente que faz despigmentação em confete geralmente não faz ocronose, logo, não conseguimos saber a evolução de cada caso). Difícil tratamento. A ocronose endógena é uma doença autossômica recessiva causada pela deficiência da oxidase do ácido homogentísico. Há graus I, II e III de ocronose exógena. Além da mancha, podemos ter micropapulas escurecidas, descritas como tipo caviar. Há depósito de ácido homogentísico – o uso crônico da hidroquinona alterou a formação da melanina pelo melanócito e houve a deposição desse pigmento. É um pigmento amorfo, na verdade não é um pigmento melânico, não se chama ácido homogentísico. Para clarear – fazemos peelings superficiais, Q-switched. Alguns casos melhoram, outros não, ácido azelaico.
- Ⓜ **Minociclina** – discromia causada se acompanha de escurecimento das unhas, esclera, mucosa oral, tireoide, ossos e dentes. A hiperpigmentação da pele costuma ter um tom azul enegrecido. Americanos usam muito. Também ocorre pelo uso crônico.
- Ⓜ **Psoralenos** – drogas fotossensibilizantes que tem por efeito colateral a hiperpigmentação difusa ou local, principalmente na terapia de PUVA. É uma droga que foi feita para queimar e deixa hiperpigmentação.

Ⓜ HIPERPIGMENTAÇÃO POS INFLAMATORIA

- Ⓢ Mais comuns nos indivíduos com fototipos mais altos, desenvolve-se após lesão ou inflamação da pele, mas a inflamação precedente pode ser subclínica ou transitória (não precisa ser trauma absurdo).
- Ⓢ A melanina aumentada pode estar na derme (p.e. líquen plano) ou na epiderme (acne, dermatite atópica).
- Ⓢ A hipermelanose epidérmica é mais responsiva que a dérmica nos tratamentos.

Ⓢ MELANOSE DE RIEHL – HIPERPIGMENTAÇÃO POR COSMÉTICOS

- Ⓢ Esses casos são dermatites de contato a cosméticos com hiperpigmentação. Não é fácil de retirar. Vamos conseguir melhores respostas com clareador dependendo do local do pigmento – sendo epidérmico mais fácil de tratar do que dérmico.
- Ⓢ Dermatite de contato alérgico a algum cosmético – balmos do peru, fenóis, etc.

Ⓢ HIPERPIGMENTAÇÃO RETICULADA

- Ⓢ Hiperpigmentação macular reticulada é rara. Na avaliação inicial fazer dx diferencial entre papilomatose confluyente e reticulada de Gourgerot e Carteaud, Eritema ab-igne e as genodermatoses com este padrão.
- Ⓢ No eritema ab-igne há um padrão de rede larga, correspondendo aos plexos venosos cutâneos, há depósito de hemossiderina, mecanismo equivalente ao da púrpura, mas pelo calor. A hiperpigmentação reticulada é devido a exposição prolongada ao calor. Não é muito comum no Brasil, por ser um país quente.
- Ⓢ Na papilomatose confluyente e reticulada de Gourgerot e Carteaud as lesões são elevadas e atingem o pescoço e parte superior do tronco. Tratamento com tetraciclina, minociclina, ácido azelaico, peelings, mas é de difícil tratamento. A lesão é papulosa, tem relevo. Tretinoína tópica pode melhorar.
- Ⓢ Nas desordens genéticas, deve-se avaliar a história familiar. Lesões em rede.

Ⓢ DOENÇA DE DOWLING-DEGOS

- Ⓢ Genodermatose autossômica dominante com penetrância variável. **Há hiperpigmentação reticular progressiva das flexuras. Cicatrizes faciais tipo saca-bocado, lesões tipo comedão no dorso e pescoço, mutações de perda de função do gene que codifica a queratina 5.**
- Ⓢ Faz parte das questões muito difíceis.
- Ⓢ Não esquecer que Doença de Degos – lesões atroficas, tipo mármore, dx diferencial com papulose linfomatoide (outra coisa).
- Ⓢ **Doença de Kitamura** – Dowling Degos nas extremidades. Na verdade é a mesma doença.
- Ⓢ Peeling, ácido azelaico, retinoico, tratar acnes.

- ⊗ Pode ter alteração do gene da queratina 5 que pode estar ligada a varias doenças – Dowling, Grover, Gourgerot e Carteaud, Hailey-Hailey, Darier, Harver.
- ⊗ Harver – Dowling-Degos + Rosacea.
- ⊗ Kitamura – hiperpigmentação reticulada nas extremidades.

⊗ ACROPIGMENTAÇÃO RETICULADA DE KITAMURA OU DOENÇA DE KITAMURA

- ⊗ Hiperpigmentação reticulada atrofica ou do tipo lentigo, que prevalece no dorso das mãos e pés durante a infância.
- ⊗ Depressões nas palmas, solas e falanges dorsais.
- ⊗ Padrão de herança autossômica dominante.
- ⊗ A maioria é de origem oriental, evoluem desde a infância, na maioria das vezes a partir dos 6 anos de idade, com pigmentação reticulada principalmente nos braços e pernas, não tem cura. É considerada a mesma doença de Dowling-Degos, pq encontraram problema no mesmo gene, mas com manifestação mais nas extremidades. Vamos tentar clarear, melhorar o aspecto das lesões.

QUESTOES

- 1) Com relação aos melanocitos – derivam da crista neural, apresentam grânulos de pré-melanina, são evidenciáveis a partir da 10-14ª semana do desenvolvimento embrionário, seus precursores denominam-se melanoblastos.
- 2) Os melanocitos se diferenciam dos queratinocitos por – não apresentarem tonofilamentos de desmossomos – se ligam por caderinas (outras proteínas).
- 3) A cor da pele nas diferentes raças resulta de: tamanho, empacotamento, distribuição e degradação dos melanossomos no interior dos queratinocitos diminuído. Não há variação do numero de melanocitos que empacotam a melanina nos queratinocitos.
- 4) A melanose genital tem aumento da produção de melanina.
- 5) Melanocitopenicas – ausência ou diminuição de melanocitos e melanopenicas – ausência ou diminuição de melanina. Vitiligo é melanocitopenica, piebaldismo é melanocitopenica, albinismo e pitiríase Alba são melanopenicas.
- 6) A pigmentação na pele causada por ingestão de clorpromazina – é fotossensibilizante – bronzeada ou acinzentada especialmente nas áreas expostas.
- 7) Vitiligo segmentar – é considerado estável, não tem historia de auto-imunidade, nem koebner e nem historia familiar.
- 8) Drogas que causam hiperpigmentação cutânea após uso prolongado – amiodarona, clorpromazina, minociclina e hidroclorotiazida.