

MANIFESTAÇÕES CUTANEAS PARANEOPLASICAS

- ☉ Vamos estudar pensando o que nós perguntaríamos se fossemos o elaborador da prova.
- ☉ Doenças paraneoplasicas são distúrbios hormonais, neurológicos ou hematológicos e alterações clínicas e bioquímicas associadas a presença de neoplasias malignas sem associação direta com invasão pelo tumor primário ou sua metástase.
- ☉ Não há associação com invasão do tumor!
- ☉ O envolvimento da pele nas doenças malignas pode ocorrer de forma direta ou indireta.
- ☉ As dermatoses paraneoplasicas são a 2ª síndrome paraneoplasica mais comum, atrás das síndromes endocrinológicas.
- ☉ É difícil relacionar o achado com a paraneoplasia.
- ☉ Dermatoses paraneoplasicas representam a 2ª síndrome paraneoplasica mais comum, perdendo para síndromes endocrinológicas. É difícil correlacionar o achado com a paraneoplasia.
- ☉ **Crterios de Curth** – avaliam o potencial causal entre a alteração dermatológica e o potencial de malignidade subjacente.
 - Ambas as condições iniciam-se simultaneamente (neoplasia e paraneoplasia)
 - Desenvolvimento de curso paralelo – o tratamento da neoplasia resulta em regressão da lesão dermatológica e a recorrência da neoplasia implica recidiva da lesão cutânea.
 - A lesão dermatológica não esta associada a síndrome genética
 - Há um tipo específico de neoplasia que ocorre com a paraneoplasia (varias neoplasias podem ter a mesma paraneoplasia)
 - A dermatose não é comum na população geral
 - Existe alta frequência de associação entre ambas as condições.
- ☉ A **acantose nigricante** pode ser classificada em benigna ou maligna. A forma benigna 80% é relativamente comum e pode estar associada a obesidade, resistência insulínica, DM e uso de medicamentos, a despeito da forma maligna que é rara.
- ☉ Destacar as associações de cada doença.

ACANTOSE NIGRICANTE MALIGNA

- ☉ Foi a primeira dermatose verdadeiramente associada a processos malignos, sendo talvez a mais conhecida dentre todas as associações. Ocorre igualmente em ambos os gêneros sem predileção racial ou familiar.
- ☉ Inicia-se subitamente, com lesões extensas, exuberantes e rapidamente progressivas, afetando adultos com media de 40 anos de idade, em contraste com forma benigna que costuma manifestar-se em um período mais precoce da vida, iniciando-se de forma lentamente progressiva.
- ☉ Hiperpigmentação simétrica em região intertriginosa, mas pode acometer qualquer região corporal. As lesões vão se infiltrando e formando placas hiperqueratósicas e muitos acrocordons. Principalmente axila e região cervical.

- ☉ Pode ter prurido e envolvimento de superfície mucosa com aspecto mais verrucoso, pode tbm ter envolvimento concomitante da região palmo-plantar (tripé palms – paquidermatoglifia adquirida). Pode estar associado a Lesser-Trelat.
- ☉ Pode preceder, surgir simultaneamente ou após o câncer. 58% tiveram achado dermatológico antes do diagnostico.
- ☉ A maioria 90% com carcinomas abdominais, sendo a maioria de origem gástrica e adenocarcinoma em 70-90% dos casos.
- ☉ Outras condições associadas – neoplasias de útero, fígado, intestino, pâncreas, tireoide, ovário, rins, mama, pulmão, bexiga e vesícula biliar, em sua grande maioria constituída por adenocarcinomas.
- ☉ Associação com linfomas, micose fungoide também foram relatadas.
- ☉ Evolui simultaneamente a neoplasia, agrava na piora do quadro, diminui com tratamento ou retorna com a metástase, podendo frequentemente servir de padrão para progresso ou regressão da neoplasia.
- ☉ Ex – Ca de esôfago e regressão das lesões após a retirada do tumor.
- ☉ Adultos acima de 40 anos, sem alterações endocrinológicas ou doenças geneticamente determinadas com rápido desenvolvimento das lesões cutâneas.
- ☉ Extensiva avaliação GI é mandatória, 90% são Ca gastrointestinais, principalmente gástrico e esôfago. Sobrevida média de 2 anos após o diagnostico da ANM (acantose nigricante maligna), prognostico ruim.
- ☉ HISTOPATOLOGIA
- ☉ Hiperkeratose, papilomatose e algum grau de acantose com espessamento da camada espinhosa da derme.
- ☉ A coloração escura deve-se mais a hiperqueratose do que presença de melanina, sendo desta forma o termo acantose nigricante meramente descritivo, uma vez que não há proliferação de melanocitos.
- ☉ FISIOPATOLOGIA
- ☉ Não é bem definido.

PAQUIDERMATOGLIFIA ADQUIRIDA

- ☉ Acantose palmar ou palmas em tripa. Geralmente associada ao sinal de Leser-Trelat e ANM, representando para alguns autores, muito mais uma variação da ANM do que uma nova patologia.
- ☉ Adultos homens em 63% dos casos.
- ☉ CLINICA
- ☉ Hiperkeratose palmar difusa, amarelada, aveludado com acentuado dermatoglifos, levando a um aspecto rugoso que lembra vilosidades cólicas, justificando o termo palmas em tripa.
- ☉ ***Neoplasias associadas em 90% dos casos, carcinoma gástrico e pulmonar são responsáveis por 50% dos casos. Na ausência da associação com ANM, o pulmonar torna-se mais prevalente, encontrando em 50% dos casos.***
- ☉ HISTOLOGIA

- ☉ Acantose e hiperqueratose, podendo ter mucina na derme.

ERYTHEMA GYRATUM REPENS

- ☉ Típico de dermatose paraneoplásica. Média de acometimento é 63 anos, 2x mais homens que mulheres.
- ☉ Eritema disseminado, serpiginoso, policíclico e pruriginoso, descamativo nas bordas, se move rapidamente 1cm por dia e produz figuras concêntricas que lembram superfície de madeira.
- ☉ Mãos e pés são poupados – importante.
- ☉ Outras manifestações – incluem ceratose palmoplantar, oncodistrofia, ictiose na região sacral.
- ☉ Eritema disseminado serpiginoso, policíclico, descamativo, anda 1 cm ao dia.
- ☉ O sucesso no tratamento costuma levar a resolução das lesões.
- ☉ Neoplasias associadas – trato aerodigestivo em 82% (pulmão, esôfago e mama).
- ☉ Pulmão 32%, esôfago 8%, mama 6%.
- ☉ Pode estar associada a tuberculose, gravidez, calcinose, dismotilidade esofágica, esclerodactilia, síndrome de Sjögren, e síndrome CREST.
- ☉ HISTOPATOLOGIA
- ☉ Inespecífica, hiperqueratose, paraceratose, acantose e espongiose, infiltrado perivascular por linfomononuclear na derme superior.

ACROQUERATOSE PARANEOPLASICA OU SINDROME DE BAZEX

- ☉ Homens com 40 anos de idade. Lesões eritematosas de aspecto psoriasiforme, simétricas ou placas eritemato-violáceas escamosas na ponte nasal, hélice e região distal das extremidades.
- ☉ Na evolução a descamação acomete região dorsal e palmo-plantar, produzindo um queratoderma violáceo. As unhas podem ser acometidas com queratose subungueal, onicolise e distrofia.
- ☉ Áreas adicionais podem estar acometidas, joelhos, pernas, braços, couro cabeludo, distribuição centrípeta das lesões.
- ☉ Lesões bolhosas, principalmente em mãos e pés, tem sido descritas.
- ☉ Embora apresente aspecto psoriasiforme, sua distribuição não é típica de psoríase, auxiliando no diagnóstico diferencial.
- ☉ As lesões são resistentes a terapia direcionada (esteróides ou ceratolíticos). Em cerca de 90% dos casos, a dermatose acompanha o curso neoplásico com melhora após tratamento eficaz na neoplasia e recorrência quando do retorno do tumor.
- ☉ Alterações ungueais, entretanto, melhoram lentamente e podem ser persistentes.
- ☉ ASSOCIAÇÕES
- ☉ Manifestações cutâneas 2 a 6 meses após o diagnóstico e menos frequentemente são detectadas simultaneamente. A doença tem que estar presente para ser paraneoplasia, mas o tempo do dx não é o mesmo.
- ☉ 80% trato aerodigestivo alto – cavidade oral, laringe, faringe, traqueia, esôfago e pulmão. Comumente carcinoma de células escamosas.

- ☉ Metástase para linfonodos cervicais parece ser comum em pacientes com síndrome de Bazex.
- ☉ 48% orofaringe e laringe, 17% pulmão e 10% esôfago.
- ☉ HISTOPATOLOGIA
- ☉ Inespecífica. Achados de hiperkeratose, acantose e parakeratose. Degeração vacuolar, incontinência pigmentar e infiltrado perivascular linfocítico.
- ☉ A IFD mostra depósitos locais de Igs, C3 ou fibrina na MB.
- ☉ FISIOPATOLOGIA
- ☉ Desconhecida. Presença do antígeno leucocitário humano A3 e B8.

HIPERTRICOSE LANUGINOSA ADQUIRIDA

- ☉ Rara dermatose paraneoplásica, caracteriza-se por início abrupto de crescimento de pelos finos e macios, tipo lanugo, inicialmente em face.
- ☉ Mulheres são 3x mais afetadas que os homens, com média de 40-70 anos.
- ☉ Deve ser diferenciada de hipertricose associada a alterações metabólicas ou endocrinológicas – porfiria cutânea tarda e hipertireoidismo. E ao uso de medicações – ciclosporina, penicilamina, glicocorticoides, interferon, minoxidil, fenitoína, espironolactona e cetuximab.
- ☉ Pelos longos, finos e macios. Disseminam-se crânio caudal, glossite, queilite, hipertrofia de papilas fungiformes, alterações do paladar e olfato podem acompanhar o quadro.
- ☉ São comuns queixas de perda ponderal, linfonodomegalia e diarreia.
- ☉ Pode estar associada a ANM.
- ☉ O sucesso no tratamento da neoplasia costuma dar regressão do crescimento capilar patológico, mas não do crescimento capilar normal.
- ☉ Neoplasia colorretal é a mais frequente, depois pulmonar e depois mamária.
- ☉ Homens tem maior associação com pulmonar e colorretal.
- ☉ HISTOPATOLOGIA
- ☉ Pelos com implantação horizontal ou paralela à epiderme, com contraste com a posição vertical dos pelos normais.
- ☉ (pelos – anus e pulmão)

ERITEMA NECROLÍTICO MIGRATORIO

- ☉ ENM – associado a síndrome do glucagonoma, composta pela tríade de ENM, intolerância a glicose e hiperglucagonemia, cujos níveis maiores de 1000pg-ml são altamente sugestivos de glucagonoma.
- ☉ Mais em mulheres a partir dos 45 anos, média de 52 anos, reconhecimento da dermatose pode levar ao dx de neoplasia.
- ☉ Eritema maculopapular róseo, de bordos irregulares, padrão arqueado ou policíclico proeminente nas áreas de trauma, frequentemente se concentrado no joelho e em áreas intertriginosas.
- ☉ Por vezes, surgem lesões bolhosas flácidas, que se rompem facilmente formando crostas, enquanto novas vesículas continuam a se desenvolver ao longo das bordas.

- ☉ Pode ser complicado por cândida ou stafilo. Alguns pacientes são dx como portadores de candidíase. Usado atb e antifúngicos sem melhora do quadro.
- ☉ Pressão ou trauma podem piorar as lesões. Pode estar associada a glossite, queilite angular, anemia normocítica, DM, dor abdominal e outros sintomas.
- ☉ Há risco elevado para tromboembolismo, perda ponderal.
- ☉ Perda ponderal e ENM ocorrem nos pacientes com glucagonoma.

SINAL DE LESER-TRELAT

- ☉ Múltiplas ceratoses seborreicas que surgem rapidamente, principalmente em idosos.
- ☉ Aumento das QS de cores variadas, circunscritas, em tórax, dorso, face, abdômen, pescoço, axilas.
- ☉ A maioria tem outra sd paraneoplásica concomitante, sendo a ANM a mais comum.
- ☉ Geralmente é subdiagnosticado.
- ☉ A maioria das neoplásias associadas são **adenocarcinomas de TGI e neoplasia gástrica é mais comum, depois colon e reto.**
- ☉ Eventualmente há **anormalidades linfoproliferativas** em 21% dos casos.
- ☉ Pode estar associado a gestação e tumores benignos.
- ☉ HISTOPATOLOGIA
- ☉ Idêntico às lesões normais.

PENFIGO PARANEOPLASICO

- ☉ 200 casos na literatura. Sem predominância por gênero, 2-3 tem neoplasia já conhecida no dx.
- ☉ Critérios dx maiores e menores.
- ☉ Maiores:
 - Erupção cutânea polimorfa
 - Neoplasia interna concomitante
 - ACS com padrão específico de imunoprecipitação
- ☉ Menores:
 - Evidência histológica de acantólise intraepitelial
 - IFD mostrando padrão linear em área de MB por deposição de IgG e C3 e IFI corada com substrato de bexiga de rato.
 - 3 critérios maiores ou 2 maiores e 1 menor são necessários.
- ☉ Ao contrário do PV em que a IFD mostra apenas deposição epitelial, no PPN há tbm deposição na MB.
- ☉ Estomatite dolorosa pode ser o primeiro sintoma. Lesões orais graves e difusas, hipofaringe e esôfago, pode envolver mucosa conjuntival e ano-retal.
- ☉ Papulas e placas semelhantes a EM, vesículas e bolhas que lembram PV, placas pruriginosas semelhantes ao LP.
- ☉ CLÍNICA
- ☉ **Acrometimento acral e paroniquia** – diferente do PV.

- ☉ Complicações respiratórias e alta taxa de mortalidade devido a sepse, hemorragia e falência respiratória.
- ☉ NEOPLASIAS
- ☉ Maioria hematológicas, linfoma Não Hodgkin, LLC.
- ☉ Ccas e adolescentes – se a doença tem perfil diferente em ccas ou adulto, fazer quadradinhos de diferenciação em ccas e adultos.
- ☉ CASTLEMAN – associação principal, apesar de ser rara. No adulto não tem descrito, é mais na cca.
- ☉ Outras associações:
 - Pitiríase rotunda – maculas circulares, múltiplas, bem delimitadas, associação com várias doenças neoplásicas.
 - Dermatomiosite
 - Queratoderma palmoplantar – dessas, o mais importante é síndrome de Howel-Evan – risco 36x maior para desenvolvimento de carcinoma oral e esofágico
 - Pioderma gangrenoso
 - Síndrome de Sweet

QUESTOES

- 1) Lesões paraneoplásicas são de difícil reconhecimento. Evolução tem relação com a progressão ou regressão do tumor, a melhora de uma leva a melhora da outra. As manifestações paraneoplásicas englobam formas indiretas – interação a distância pele com substâncias liberadas pelo tumor. São doenças com curso paralelo. A melhora da paraneoplasia significa melhora do quadro tumoral.
- 2) Critérios de Curth – curso paralelo entre neoplasia e manifestação cutânea, ausência de associação entre manifestação cutânea e sd genética, alta frequência de associação entre neoplasia e manifestação cutânea, não há presença de células tumorais na lesão dermatológica.
- 3) ANM – Acanthose Nigricante Maligna – surgimento súbito e relação com carcinomas abdominais, 2 anos de sobrevida.
- 4) Frente a um paciente com ANM – primeiro exame a ser solicitado – EDA.
- 5) Dermatoglia adquirida – aspecto aveludado e amarelado das palmas, esta associada a ANM, carcinoma gástrico e pulmonar podem ser investigados.
- 6) Erythema gyratum repens – eritema disseminado, serpiginoso, policíclico, pruriginoso e descamativo nas bordas, que se move rapidamente, frequentemente associado a câncer de pulmão.
- 7) Masculino, 45 anos, Lesões eritemato-descamativas em nariz, hélice e extremidades. Hiperqueratose subungueal, onicolise e distrofia ungueal. Não teve melhora com corticoide. Foi dx com Ca de células escamosas de laringe. O quadro dermatológico é acroqueratose paraneoplásica ou síndrome de Bazex.
- 8) Feminina, 42 anos, há 6 meses com crescimento excessivo de pelos em face, fazendo depilação sem melhora. Pelos flos, macios, não pigmentados em face e orelha. Hipertricose lanuginosa

- adquirida – relação com Ca coloretal e pulmão. Fazer acompanhamento regular com exames devido a possível surgimento de neoplasias.
- 9) Hipertricose lanuginosa adquirida – além de anamnese detalhada, a triagem laboratorial inclui RX de tórax, colonoscopia e mulheres mamografia – péssimo prognóstico, mais em mulheres, metástase é comum.
 - 10) Paciente com eritema necrolítico migratório – achado que deve ser valorizado – nódulo pancreático visualizado na TC (tumor de pâncreas – glucagonoma).
 - 11) Tríade do glucagonoma – intolerância a glicose, hiperglucagonemia, eritema necrolítico migratório. O dx e tto precoces do glucagonoma aumentam o potencial de cura da neoplasia. A ressecção cirúrgica é o tratamento de eleição, visto que o tumor é frequentemente resistente à quimioterapia.
 - 12) 70 anos, surgimento de papulas e placas acastanhadas de superfície verrucosa e graxenta em dorso, perda ponderal e náuseas frequentes. Sinal de Leser-Trelat – relação com adenocarcinoma gástrico.
 - 13) Sinal de Leser-Trelat – afeta primariamente tórax e dorso, associação com sd paraneoplásica sobretudo ANM, prurido e eczematização das lesões são achados frequentes. A análise histopatológica das lesões não é essencial – é idêntica as QS comuns.
 - 14) 68 anos, suores noturnos, perda ponderal e febre. Inicial erosões orais extremamente dolorosas. O dx provável é pênfigo paraneoplásico – pensar devido a grande quantidade de sinais sistêmicos e lesões dolorosas.
 - 15) Pênfigo paraneoplásico – positividade na IFI com substrato de bexiga de rato. Acometimento preferencial de mucosas, alta taxa de mortalidade, ACS produzidos não acometem apenas pele e mucosas, há sinais sistêmicos.
 - 16) 62 anos, eritema e edema periorbitários, papulas violáceas sobre articulações interfalângicas, eritema periungueal com telangiectasias – conduta inicial – ecografia transvaginal e RX de tórax pela conhecida associação com carcinoma ovariano e pulmonar – Dermatomiosite paraneoplásica.
 - 17) ANM – doenças abdominais, Tripe Palms – Ca de pulmão, acroqueratose paraneoplásica de Bazex – trato aerodigestivo, eritema necrolítico migratório – glucagonoma.
 - 18) Dermatose neutrofílica febril aguda ou síndrome de Sweet tem diversas etiologias – devemos pesquisar infecção de VAS, uso prévio de fármacos, neoplasias malignas hematológicas.
 - 19) Ulceração profunda em região pré-tibial, bordas solapadas após trauma local (patergia), bx da borda da ulcera com inflamação neutrofílica e abscessos e necrose. Pensar em Pioderma gangrenoso – DII e neoplásicas devem ser pesquisadas.
 - 20) Masculino 67 anos, Ca broncogênico em quimioterapia. Após o 2º ciclo – prurido, eritema sobre papulas, placas acastanhadas graxentas em MMSS e colo, hiperpigmentação em superfície dorsal de extremidades e unha. Sinal de Leser-Trelat e indica rastreio de metástase. Químio e não melhorou, pode ter associado a piora do tratamento, metástase para estômago.