

BIOPATOLOGIA 26º Seminário

Patologia Inflamatória e Neoplásica da Pele

17/05/2007

Pessoais, a este tipo de letra encontram-se as respostas às perguntas baseadas nos slides das aulas. As perguntas estão com o nosso tão bem conhecido Comic Sans MS e a informação adicional que o professor disse na aula está a Book Antiqua.

Já agora, escusam de ler o livro sobre este tema. Temos uma inovação no final da desgravada só para vocês (nós somos mesmo fixes) =)

“Eu hoje estou muito contente, meus amigos, porque é a última aulinha! E vocês também devem estar! Mas eu gosto muito desta matéria, e vou fazer um gosto desgraçado que vocês acertem em TODAS as perguntas que saírem no teste sobre esta matéria! Vou fazer tudo o que puder, mesmo estando “rotinho”, para que vocês respondam mesmo às perguntas. A pele é o maior órgão do corpo! Eu escrevi isto no texto de apoio da última aula prática, fiz um texto onde tentei resumir o mais que pude! Aliás os últimos textos de apoio das aulas práticas fui eu que os fiz praticamente todos, e estão assim tipo “sebentinha”! Aconselho-vos vivamente a estudarem esses textos! E hoje eu vou dar assim uma ÊNFASE ESPECIAL nalgumas partes da matéria sobre aspectos que eu reputo de importante! Eu acho que nesta fase do campeonato, e depois da queima, vocês já estão feitos num oito... então com a farmacologia agora... E eu fico muito excitado quando vocês não são morcões, isto é, passam o tempo tudo tipo jornalista! Isto é um assunto complicado! Se vocês pensarem em Dermatopatologia ou Dermatologia é um mundo do arco da velha, basta entrarem na biblioteca do serviço de Dermatologia, que já não existe, é o fim do mundo! E depois tem outra coisa horrível, é que tudo o que é doença pode manifestar-se na pele, e dá umas pintinhas, umas manchinhas, e a gente não percebe puto o que aquilo é! E tem outra notícia triste, na maior parte das doenças da pele não sabemos nada do que é que as causa, sabemos descrevê-las, sabemos um bocadinho da patogénese... Mas saber ao certo o que aquilo é não sabemos! Mas é o que temos, e é com isto que temos que lidar e temos feito esforços para avançar! Voltando à estrutura básica, como o mestre Sobrinho diz, nós temos doenças Inflamatórias, Degenerativas e Neoplásicas! A Psoríase, que é o primeiro caso que vamos ver, é uma entidade clínico-patológica que se inclui nas Doenças Inflamatórias Crónicas! A Dermite de Contacto é uma Doença Infamatória Aguda!”

Algumas definições para facilitar a compreensão da aula:

- **Hiperqueratose:** Espessamento do estrato córneo, muitas vezes associado com uma anormalidade qualitativa da queratina.
- **Acantose:** Hiperplasia epidérmica difusa
- **Paraqueratose:** Queratinização caracterizada pela retenção dos núcleos no estrato córneo. Nas membranas mucosas é normal.
- **Hipergranulose:** Hiperplasia do estrato granuloso, muitas vezes devido a fricção intensa.
- **Papilomatose:** Elevação da superfície causada por hiperplasia e aumento de papilas dérmicas contíguas.
- **Disqueratose:** Queratinização anormal que ocorre prematuramente dentro de células individuais ou grupos de células debaixo do estrato córneo.
- **Acantólise:** Perda de conexões intercelulares resultando na perda de coesão entre queratinócitos.
- **Espongiose:** Edema intercelular da epiderme.

Caso 1

Rapaz de 18 anos que detectou uma lesão avermelhada, descamativa e com prurido no cotovelo direito. Posteriormente, no decurso de alguns meses, detectou lesões idênticas no outro cotovelo, joelhos e couro cabeludo (Fig1). Na consulta de dermatologia fez biopsia cutânea de lesão no cotovelo (Fig. 2A e 2B) e foi-lhe prescrita terapêutica com alívio dos sintomas, mas sem regressão completa das lesões. Nos anos seguintes as lesões progrediram e envolveram outros territórios epidérmicos. Ao fim de 20 anos, o doente apresentava sintomas de artrite.

1.a) Descreva a lesão.



À la slide: Pele do cotovelo com placas bem delimitadas, descamativas e esbranquiçadas; nota-se algum eritema (lesões eritemato-descamativas).

Fototipo é o tipo de pele que nós temos. Numa escala de 6, o fototipo 6 é o mais escuro (um negro), um albino é do tipo 0. Aqueles branquinhos que aqui vêm e saem depois tipo camarões são do fototipo 1 ou 2, põem-se ao sol e nunca conseguem ficar morenos. Neste caso (Fig.1) temos um fototipo tipo 2 ou 3. É importante esta noção (*“eu não vou perguntar nada sobre fototipos”*). Os fototipos baixos são aqueles que nunca conseguem ficar bronzeados, os intermédios são os que bronzeiam quando expostos ao sol, os acima são os que são pretos ou escuros.

Quanto à descrição da lesão: são placas, parece as “pedras da calçada portuguesa”, com superfície rugosa, e que se raspamos descamam. E depois, apesar de ser difícil de ver, nota-se à volta um aspecto avermelhado. São lesões eritemato-descamativas, claro que com esta imagem não podemos dizer que são descamativas, estamos a presunir, mas é fácil de entender que o sejam.

1.b) Quais as doenças cutâneas mais comuns que se caracterizam por lesões eritemato-descamativas?

À la slide: Psoríase, Dermatite Eczematosa e Dermatomicoses. A cor branca-prateada e a boa delimitação das lesões são muito características da Psoríase (o que não quer dizer que sejam patogónicas). A Dermatite Eczematosa é frequentemente menos bem circunscrita e pode apresentar algumas vesículas, para além do eritema e descamação, particularmente nas fases iniciais. Nas Dermatomicoses, as lesões são frequentemente arredondas e com um bordo acentuado, avermelhado e descamativo.

Algumas Dermatomicoses são relativamente frequentes. Nas Dermatomicoses o que descama é o bordo, mais do que a zona central, pelo que é necessária atenção semiótica. Portanto, quando vemos uma lesão em placa e uma zona descamativa periférica, faz-nos pensar mais em Dermatomicose do que em Psoríase ou Dermatite eczematosa (*“embora isto não seja black and white como o Cutty Sark”*). Uma forma de Dermatomicose é o conhecido “Pé de atleta” (*“você quando vão para o Health Club e não levarem as vossas chanatas podem*

apanhar com a micose do vizinho do lado, um vizinho chique que tem a sua dermatomicose”). Outro exemplo de Dermatomicose é a *Tinea Versicolor* (ocorre normalmente no tronco superior, causada por *Malassezia furfur*, as lesões consistem em grupos de máculas de todos os tamanhos, mais claras ou mais escuras que a pele circundante, com uma fina escama periférica.), que é uma micose que alastra e com o sol, não fica castanha, e ainda salienta mais.

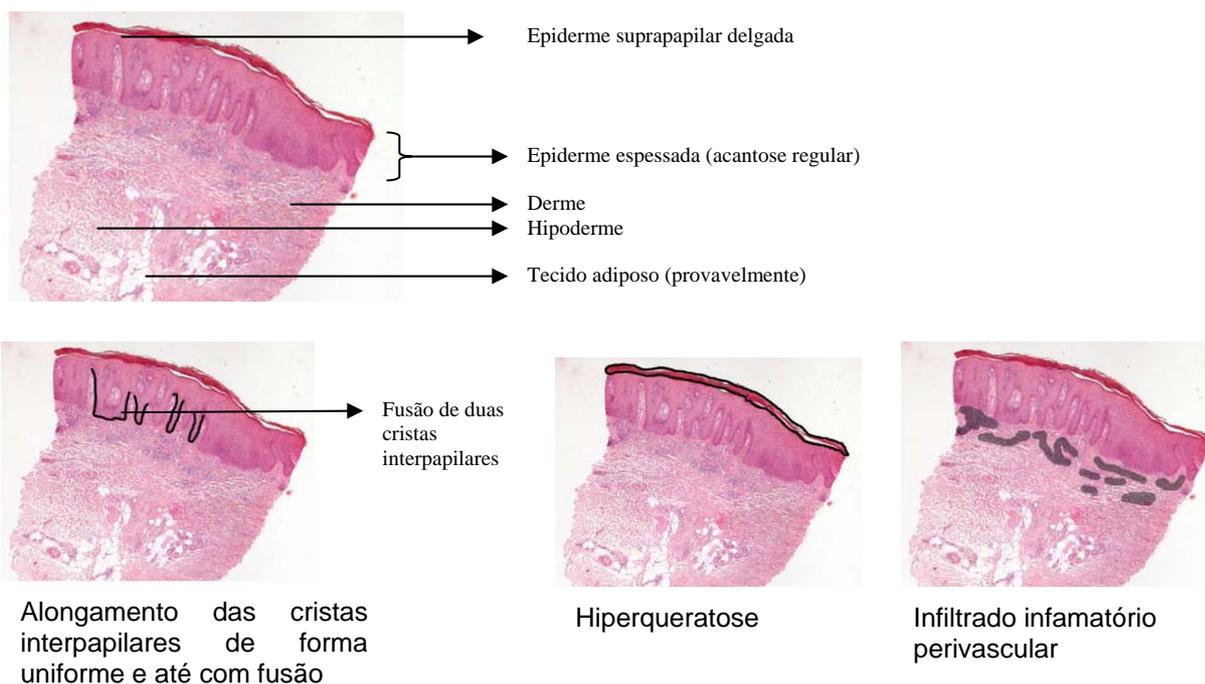
Dermatite eczematosa pode apresentar algumas vesículas, e aqui começa uma mistura, isto é, as doenças que são eczematosas podem às vezes ser bulhosas, e entram no grande grupo de doenças vesico-bulhosas, que vamos dar alguns exemplos e já vimos também na aula prática (ex. Pênfigo).

Quase nunca se faz biopsia subcutânea da Psoríase, porque é um diagnóstico relativamente simples, embora existam formas de Psoríase que, principalmente na sua apresentação inicial, podem levantar problemas.

Aspectos histológicos da biopsia cutânea (Fig 2A e 2B).

1.c) Descreva o que observa em 2A.

À la slide: Epiderme psoriasiforme: alongamento das cristas interpapilares e hiperqueratose. Derme superficial com infiltrado perivascular.



A acantose regular é um elemento semiótico importante (“eu não vou perguntar isto”) para distinguir de outros tipos de acantose que podemos ver na epiderme de outras doenças. A epiderme papilar delgada (sobrejacente às pontas das papilas dérmicas) explica o facto de, quando se descama as placas, se observar hemorragias punctiformes, que derivam do acesso fácil dos vasos, que estão proliferados, das papilas dérmicas; sendo um sinal (sinal de Auspitz) que os dermatologistas usam para diagnosticar Psoríase. Globalmente chamamos, a uma epiderme com este aspecto, epiderme psoriasiforme, não para dizer que é Psoríase, mas sim para dizer que tem as alterações que habitualmente observamos na Psoríase, mas que

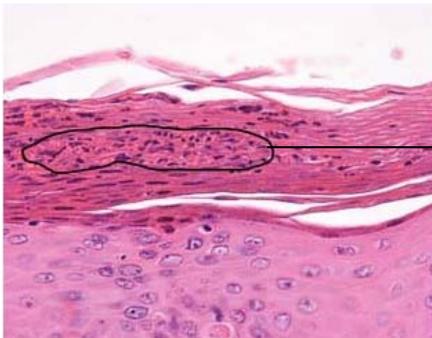
pode aparecer noutras doenças/circunstâncias. Portanto usamos este termo para fazer uma aproximação diagnóstica num algoritmo de semiologia.

1.d) A espessura da epiderme (2A) parece normal?

À la slide: A espessura está aumentada (Acantose com Hiperqueratose Paraqueratósica).

Nesta ampliação não dá para perceber se é paqueratósica ou não, só conseguimos perceber na Fig 2B.

1.e) Que células identifica na camada córnea (2B)?



Por observarmos núcleos na camada córnea é que podemos dizer que a Hiperqueratose é Paraqueratósica

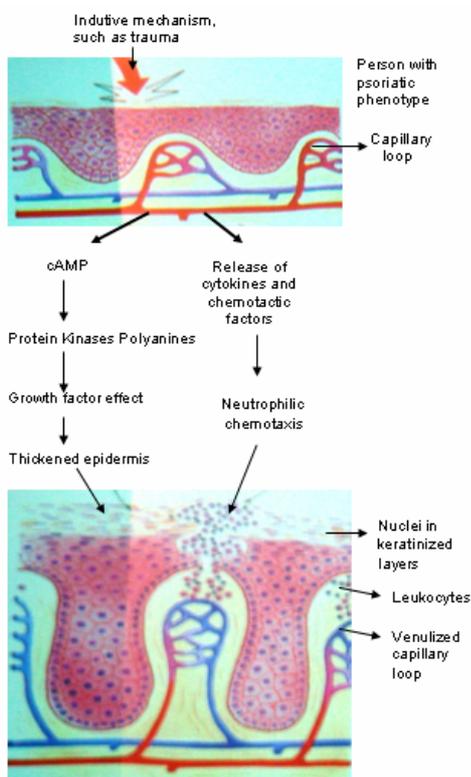
→ Agregado de neutrófilos na camada córnea

À la slide: Agregados de neutrófilos na camada espessa de paraqueratose (abcesso de Munro); notar a ausência de camada granular (outro sinal de alteração da diferenciação).

Trata-se de um caso de Psoríase.

1.f) Qual é a patogénese da doença?

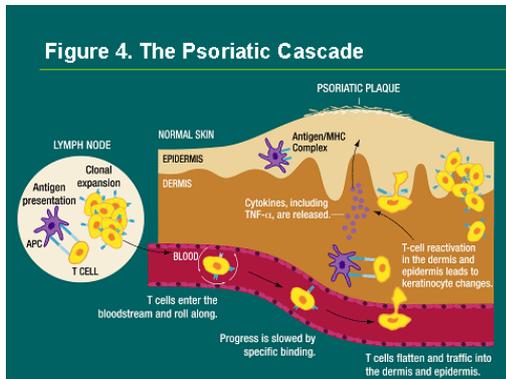
À la (grande) slide:



A Psoríase é uma doença mediada por células T que leva ao aumento da proliferação de queratinócitos com inflamação e angiogénese. Existe uma forte associação entre Psoríase e HLA-C, particularmente com o alelo HLA-Cw*0602. Cerca de 2/3 dos doentes são portadores deste alelo; homocigóticos para HLA-Cw*0602 têm um risco 2,5 maior de desenvolver Psoríase do que os heterocigóticos. No entanto, só cerca de 10% dos portadores desenvolvem Psoríase, indicando que outros genes interagem com HLA-Cw*0602 causando susceptibilidade para a doença. É provável que as células T CD4+ iniciem a doença por interacção com Células Apresentadoras de Antígenos na pele levando à activação de células T (CD8+) na epiderme. O infiltrado linfocitário também produz factores de crescimento dos queratinócitos. Há muita evidência de que, tal como na Artrite Reumatóide, o TNF é um factor major na patogénese da Psoríase. Níveis muito mais elevados de TNF são observados na pele lesada quando comparados com a pele normal; mais importante ainda, os antagonistas do TNF conferem uma

melhoria significativa nos doentes com Psoríase. Tal como em muitas outras Doenças Auto-Imunes, o antígeno que inicia a resposta imune mantém-se desconhecido.

“Eu fui ao livro grosso e fiz um resumo, mas eu agora vou dar ênfase ao resumo! 1º pergunta: **Em que grupo lesional se inclui a Psoríase? Inflamatória Crônica.** Há uma associação com antígenios de histocompatibilidade do grupo C, particularmente este 0602, mas não liguem para lá porque é com valor acrescentado. Depois a deonça tem efectores, como todas as doenças inflamatórias, os linfócitos helper e citotóxicos, e entre os dois andam umas células que



falam, que se chamam células de Langerhans (APCs). E depois sabe-se que andam para ali umas citocinas, anda para ali uma sopa para dar origem a esta proliferação. **E no meio desta sopa existe um factor major, que é um mediador na patogénese da Psoríase, que se chama TNF, repito é um factor major, não é o único!** E isto não é para entreter as cabecinhas, é porque para efeitos terapêuticos é o que a gente utiliza, com antagonistas do TNF, para tentar controlar a doença, isto é, como nós não sabemos qual é a causa da doença, o que é que a gente faz?!

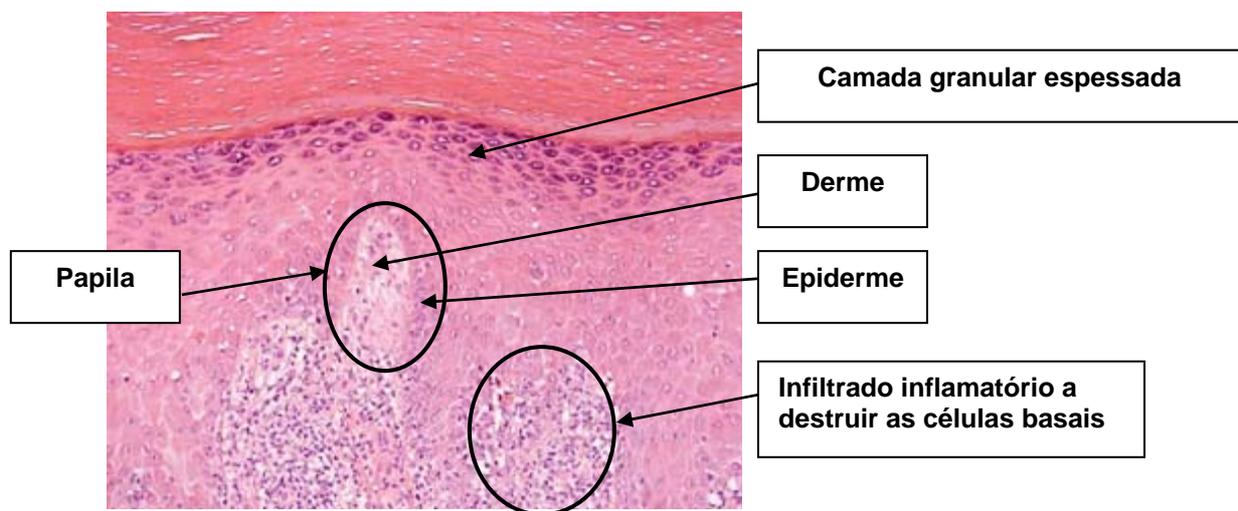
Tenta tratar aquilo atacando os mediadores que sabemos que estão implicados. Nós não damos cabo da doença, não curamos a doença, mas tentamos controlá-la! **Uma coisa muito importante é que o TNF, percebem?! É o alvo da terapia, porque é um mediador major nesta situação, estão a perceber?! Isto é que é muito importante!!** A Psoríase surge mais frequentemente nos locais mais sujeitos a traumatismos, como os cotovelos, joelhos e nádegas! Ou seja, estas zonas são mais susceptíveis a sofrer lesões de Psoríase, não se sabe bem porquê! Depois tem mediadores inflamatórios que dão origem a um alongamento de cristas interpapilares, a proliferação vascular, a papilomatose e a estas agregações de neutrófilos, que se chamam abscessos de Munro!”

Caso 2

A lesão apresentada na Fig 3 corresponde a uma lesão de líquen planus.

“Eu já vos estou a dizer qual é a doença. O líquen planus a que grupo lesional pertence? Doença inflamatória crónica! Good! E agora é como aquelas últimas páginas dos jornais, quando uma pessoa não tem mais nada para fazer: encontre as diferenças e as semelhanças. (E ouve-se a Mariana Brandão lá ao fundo...) Primeiro vamos olhar para a lesão... As lesões de líquen planus são mais frequentes nas mucosas. Na pele são menos frequentes mas também ocorrem na pele e quando ocorrem na pele têm este aspecto. Como é que descreveriam isto? Cor heterogénea; é uma placa eritemato-esbranquiçada, mais ou menos bem delimitada. Isto dá prurido também – a pessoa caça muito e quando coça faz uma impetiginização secundária. No texto da aula prática falei do Impetigo na infância, que é uma infecção bacteriana primária da epiderme e agora tou a falar de impetiginização secundária que não é mais que, com as nossas UNHACAS levamos os bichos que nós temos na epiderme para cima daquela lesão e fazer uma infecção na lesão. Por isso se chama impetiginização secundária – infecção bacteriana secundária à coceira.

Eu estou a usar os palavrões para eles irem entrando devagarinho porque são os que se usam. Ora vamos olhar pa cá...”



A epiderme está espessada, portanto existe acantose. A camada córnea também se encontra espessada (hiperqueratose) mas esta não é do mesmo tipo do caso anterior porque esta não apresenta núcleos (ortoqueratose) enquanto que a outra era paraqueratótica. Existe ainda estrato granular, inexistente no anterior (que, neste caso, está aumentado, espessado).

Na papila representada na figura, é possível distinguir a interface entre a derme e a epiderme. Numa outra zona torna-se impossível distinguir as duas camadas devido à existência de infiltrado inflamatório a destruir as células basais da epiderme. "Ok?"

2.a) Que diferenças nota em relação às lesões que observou no caso anterior.

À la slide: Embora a epiderme também esteja espessada (acantose), nota-se camada córnea espessada sem núcleos (ortoqueratose, e não paraqueratose como na psoríase) e hipergranulose (camada granular espessada, que estava ausente na psoríase) Note o infiltrado linfóide na interface dermo-epidérmica com destruição dos queratócitos basais. "É tudo resumido. Ok?"

"E agora a bela pergunta tradicional..."

O que se sabe sobre a patogénese do líquen planus?

"Alguém leu? Digam que não. NÃO! E a resposta é: niente... Não se sabe nada. É muito pouco sabido porque é que esta coisa acontece. Vejam, século XXI, líquen planus – etiopatogénese? Zerinho. Ainda estamos muito atrasados... Certo? Depois vem este paleio que a gente diz..."

À la slide: A patogénese do líquen planus é pouco conhecida. É plausível que estas lesões sejam causadas por reacções imunes mediadas por células secundárias à libertação de antígenos ao nível da camada basal e da junção dermo-epidérmica.

"Faz sentido. Tem lógica. Agora, qual? Porquê? Não sabemos!"

Apesar da etiopatogénese do líquen planus ser desconhecida, é importante saber reconhecer desta entidade e distingui-las de outras porque as acções terapêuticas a ter (eventualmente) são distintas. Não se

pode confundir o líquen planus com uma dermatomicose ou psoríase. E este é o problema: mesmo não sabendo qual é a causa, temos que saber qual é a entidade!

Caso 3

Mulher de 60 anos, doméstica, que após o uso de produtos desinfectantes, desenvolveu a patologia cutânea documentada nas [figura 4](#).

“eu fui muito criticado, quase crucificado, por escrever doméstica. Atenção, domestica é profissão. Trabalha-se cumó caraças, em casa. Até há muita gente que prefere trabalhar para pagar à empregada, que não está para isso, que aquilo é um trabalho do caraças. À empregada e à babysitter. E pronto, depois não sobra dinheiro pa mais nada. Mas não quer é nem tomar conta do criançoma nem andar a rapar tachos ou a tirar teias de aranha.”

Esta doméstica não era muito cuidadosa, não tem noção de que há luvas para se mexer em produtos químicos. As luvas servem para alguma coisa. “Assim como outros objectos de látex servem para nos proteger.”

3.a) Descreva as lesões.



Cor vermelha, com rubor, eritema, um pouco de edema... portanto tem uma inflamação. Também um aspecto descamativo (por exemplo na parte mais lateral das mãos) e algumas fissuras e vesículas.

À la slide – pele de aspecto avermelhado, descamativa e fissurada.

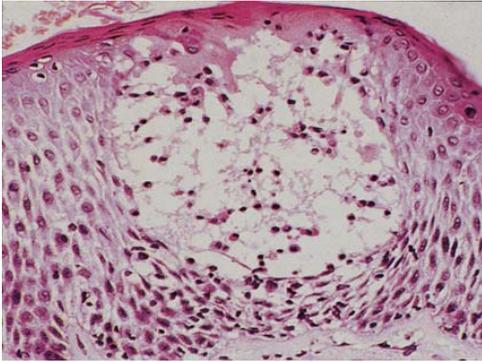
3.b) Qual o diagnóstico provável da lesão?

À la slide: Dermatite de contacto. É uma forma de dermatite aguda espongíótica (= edema intersticial na epiderme).

Inclui-se, em termos de grupo lesional, nas inflamações agudas. Na sua patogénese estão mecanismos de hipersensibilidade tipo IV. (e no penfigóide bolhoso é tipo II).

Na [figura 4B](#) tem um aspecto histológico de biopsia cutânea num caso semelhante:

3.c) Descreva o que observa na Figura 4B.



Espongiose é esta separação. E isto é uma vesícula intra-epidérmica, e “dentro” tem eosinófilos.

À la slide – edema intercelular com alargamento dos espaços intercelulares na epiderme (espongiose) e vesícula intra-epidérmica contendo fluido e leucócitos (eosinófilos) – dermatite de contacto (com espongiose vesiculosa).

3.d) Qual a patogenése destas lesões?

“A lógica disto é: primeiro contacto, células de memória. Segundo contacto, piiiimba, dá uma reacção do arco da velha.”

À la (grande) slide – A patogénese está bem estudada na dermatite devida a contacto de hipersensibilidade (ex: dermatite de envenenamento pela hera "poison ivy dermatitis"). Inicialmente, os antígenos na superfície da epiderme são captados pelas células dendríticas de Langerhans, que, subsequentemente migram pelos linfáticos da derme para os gânglios linfáticos. Nos gânglios, os antígenos processados pelas células de Langerhans são apresentados às células T CD4 nativas, que são activadas e se transformam em células efectoras e de memória. Quando expostas de novo ao antígeno, estas células T de memória migram para os locais afectados da pele e aí libertam citocinas e factores que recrutam numerosas células inflamatórias responsáveis pela lesão clínica de dermatite espongíotica. O evento inicial na génese do recrutamento de células T para a região da agressão resulta da libertação local de citocinas na vizinhança de vénulas pós-capilares da derme. Ocorre activação endotelial, fenómeno em que as células endoteliais se tornam tumefactas e expressam moléculas na membrana citoplasmática que promovem a adesão de linfócitos T de memória circulantes. Quando estes linfócitos T de memória entram no local de agressão antigénica através de microvasos activados, elaboram um conjunto potente de linfocinas que recrutam um grande número de células inflamatórias para a região de contacto com o antígeno. Este processo decorre durante 24 horas e é responsável pelo eritema inicial e o prurido que caracterizam a reacção cutânea de **hipersensibilidade retardada** na fase espongíotica aguda.

*“Agora o que eu reputo de muito importante é que isto é uma reacção de hipersensibilidade retardada tipo IV. Reputo isto de **muito importante**. Perceberam?”*

Caso 4

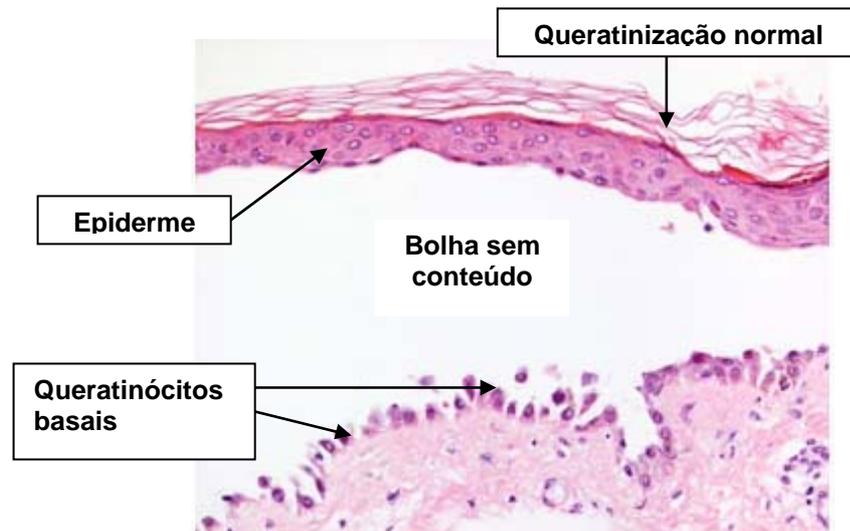
Observe as imagens das Figuras 5A e 5B que apresentam aspectos da pele e da biopsia cutânea de um caso de pênfigo.

4.a) Que diferenças nota em relação às lesões do caso anterior?

Já falamos de penfigóide bolhoso e agora vamos tratar de pênfigo e vamos falar dele para sabermos outro mecanismo patogénico de formação de bolhas – Acantólise. Um outro mecanismo, já falado, é a espongíolise na dermatite de contacto.



Uma das localizações típicas deste tipo de lesões é nas zonas de flexuras. Esta imagem é de uma axila com vesículas e bolhas enormes.



Este é o aspecto de uma bolha com alguns queratinócitos basais “pegados” à basal; sem conteúdo e no tecto da bolha é possível ver epiderme e queratinização normal (como um “cesto de vime” – aspecto da queratina normal, ao contrário do aspecto compactado no líquen planus ou na psoríase). “Ok?”

À la slide:

Figura 5A – axila com grandes placas de erosão e bolhas intactas na face interna do braço.

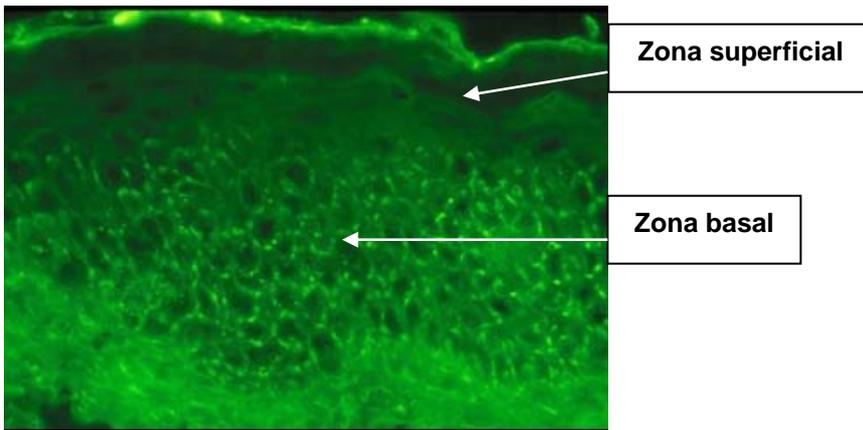
Figura 5B – bolha intra-epidérmica: na base observa-se colagénio recoberto por camada de queratinócitos basais; a formação da bolha resulta da separação dos queratinócitos por acantólise.

“Acantólise que eu reputo de muito importante na patogénese do pênfigo!!! É uma patogénese muito importante. É a acantólise! No pênfigo. Muito bem!”

A Figura 5C apresenta o aspecto de exame de imunofluorescência directa deste caso.

Quando vemos vesículas, não temos a certeza, do ponto de vista clínico, de que tipo de doença se trata e, para isso, recorreremos a exames complementares. Uma das formas é fazer imunofluorescência directa. O dermatologista faz uma biopsia da epiderme peri-lesional e, com imunofluorescência directa, é demonstrado a presença de anticorpos na periferia dos queratinócitos (a delimitar os queratinócitos).

4.b) Qual é o antigénio que está a ser detectado, e em que localização da epiderme se nota uma maior expressão?

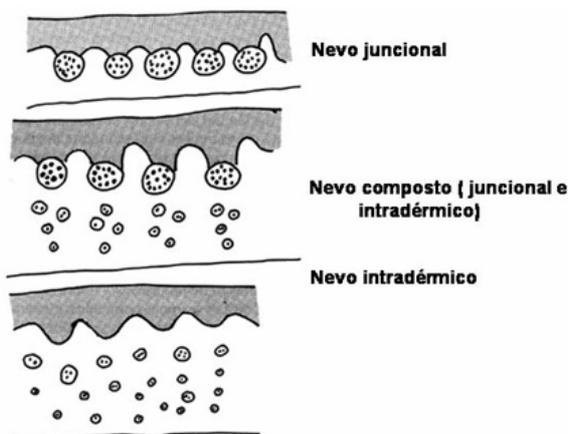


No pênfigo o auto-anticorpo predominante reage com a **desmogleína 3**, presente nos desmossomas das camadas mais inferiores da epiderme. Isto causa uma bolha intra-epidérmica logo acima da camada basal.

“Desmogleina 3...DESMOGLEINA 3!!! No pênfigo... Perceberam?! Mas o que é atacado é um componente dos desmossomas chamado desmogleina 3!!!”

Caso 5

No **Esquema 1** tem um diagrama morfológico dos vários tipos histológicos de nevos melânicos “comuns”



As proliferações melanocíticas benignas chamam-se nevos melânicos ou melanocíticos. Podem ser de 3 tipos:

Juncionais - ninhos nas pontas das cristas interpapilares; *compostos* - em que ainda há componente juncional e componente dérmico; e *intradérmico*.

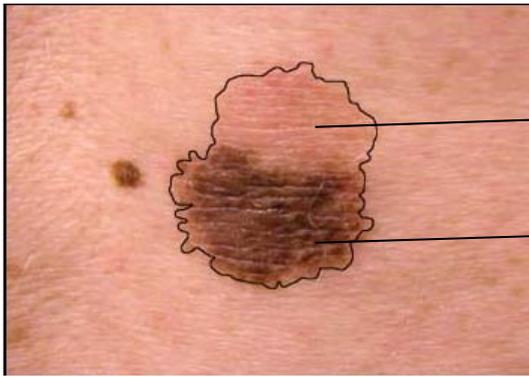
5.a) Faça corresponder às imagens **6A**, **6B**, **6C**, **6D** e **6E** a(s) designação(ões) indicadas no esquema 1.

6A: juncional; 6B: intradérmico; 6C: intradérmico; 6D: juncional; 6E: composto.

Caso 6

Mulher de 30 anos apresentando várias lesões cutâneas pigmentadas como as documentadas na **Figura 7**.

6.a) Descreva a lesão maior.



Mácula pigmentada, com pigmentação heterogénea e com bordos de contorno irregular.

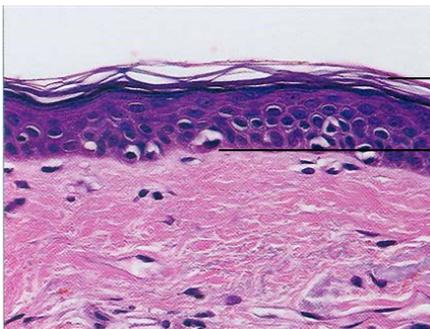
→ Pigmentação clara

→ Pigmentação escura

NOTA: As linhas que se vêem na lesão são estrias normais da pele que estão mais salientes.

Na **figura 8A** observa-se o aspecto macroscópico e histológico de outra lesão da mesma doente. Em **8B** apresenta-se um aspecto histológico de pele normal (note epiderme com diferenciação preservada, camada córnea normal e, ao longo da camada basal da epiderme, a presença de melanócitos normais: células com núcleo vesicular arredondado/oval e citoplasma claro, este aspecto devido a artefacto de fixação). 6.b) Descreva a lesão (compare com a histologia da pele normal e com as lesões de nevos comuns).

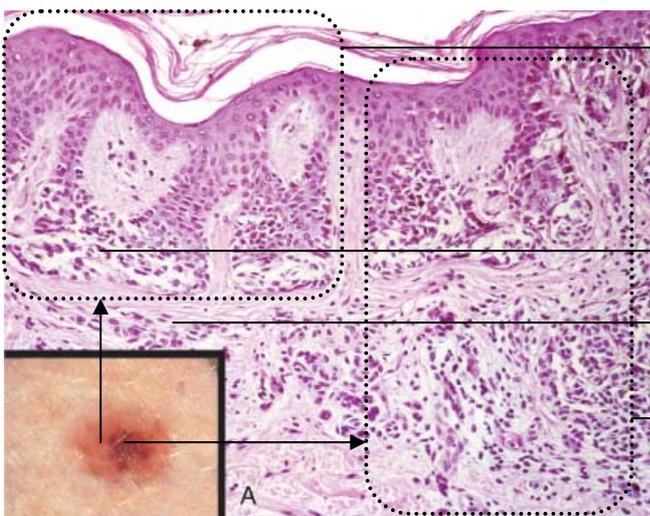
Figura 8B (histologia da pele normal)



→ Camada córnea

→ Melanócitos normais na camada basal

Figura 8A



→ Nevo juncional com atipia arquitetural

→ Fusão das tecas melânicas nas pontas das cristas interpapilares

→ Fibrose concêntrica da derme

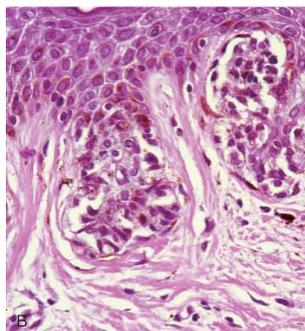
→ Nevo composto

© Elsevier 2005

À la slide:

8A_ a lesão tem um componente de nevo composto (direita) e um componente de nevo juncional com atipia arquitetural – nota-se fusão de tecas melânicas nas pontas das cristas interpapilares e fibrose

concêntrica da derme subjacente (esquerda). A região direita corresponde à zona central mais pigmentada e a região da esquerda à zona periférica menos pigmentada da lesão macroscópica da figura 8A.



© Elsevier 2005

Ampliação da figura 8A

Uma característica importante é a presença de atipia citológica (núcleos muito corados e de forma irregular) observada em maior ampliação. A derme subjacente às células atípicas mostra caracteristicamente fibrose linear ou lamelar.

6.c) Qual o diagnóstico da lesão?

Nevo displásico.

Nevo displásico: Hiperplasia melanocítica atípica, histologicamente entre um nevo melanocítico claramente benigno e um melanoma maligno.

6.d) Qual o risco de melanoma nesta lesão?

À la slide:

O risco de desenvolver melanoma num nevo displásico (esporádico) é muito baixo. Nos membros de famílias com alta incidência de melanoma, os nevos displásicos podem evoluir para melanoma em curto período de tempo.

Classificação dos nevos melanocíticos displásicos (NMD):¹

1. Melanoma hereditário

- a. Indivíduos com fenótipo NMD e pelo menos um familiar directo com melanoma
- b. Indivíduos com fenótipo NMD e pelos menos dois familiares directos com melanoma

2. NMD familiar

Indivíduos com familiar directo com fenótipo NMD e sem melanoma

3. História pessoal de melanoma

Indivíduos com fenótipo NMD e história pessoal de melanoma

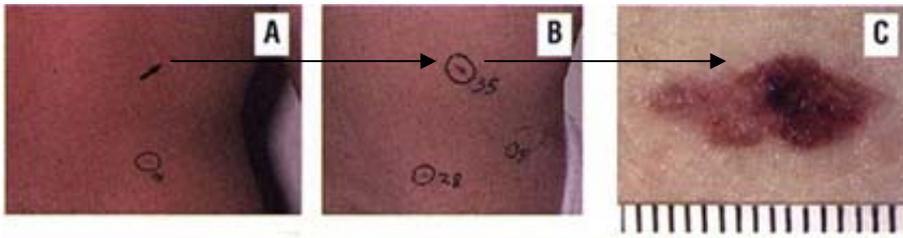
4. NMD esporádico

Indivíduos com fenótipo NMD mas sem história pessoal ou familiar de melanoma ou NMD

Se for um nevo displásico esporádico, indivíduos com um fenótipo mas sem história pessoal ou familiar de melanoma, o risco é muito baixo. Mas se for, por exemplo, indivíduos com um fenótipo da chamada Síndrome do Nevo Displásico (heredo-familiar) e pelo menos dois familiares directos com melanoma o risco é enorme. Os casos esporádicos, apesar do risco ser muito baixo, devem ser estudados porque *per si* podem evoluir para melanoma.

¹ “Isto não é para saber, eu não vos vou perguntar, fui eu que fiz as perguntas, é só para vos dar uma ideia do problema.”

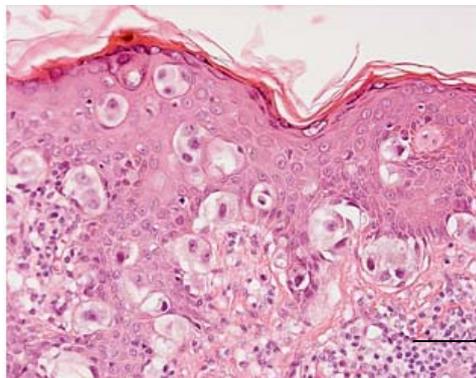
A doente apresentava outras lesões (Figura 9) que foram assinaladas e seguidas ao longo do tempo. A lesão 35 (Figura 9B) apresentou crescimento e aspecto suspeito de malignidade (Figura 9C), sendo excisada.



9C. Lesão de contorno irregular e pigmentação mais densa em determinadas áreas

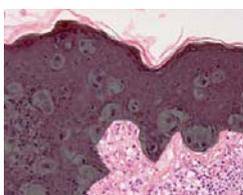
Na figura 10A e 10B apresentam-se aspectos histológicos da lesão.

6.e) Descreva as alterações observadas em 10A e 10B.

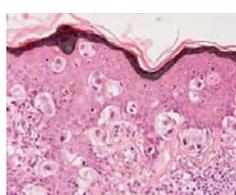


À la slide: 10A. A epiderme mostra proliferação atípica de melanócitos, consistindo em ninhos irregulares de melanócitos isolados. Melanócitos atípicos são visíveis em todas as camadas da epiderme desde a basal até à camada granular (abaixo da camada córnea).

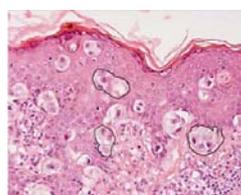
Células inflamatórias



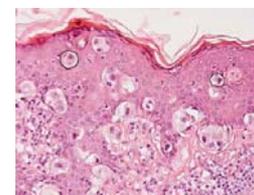
Epiderme



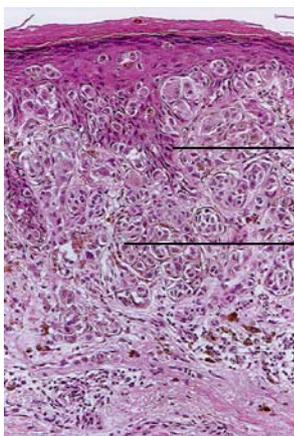
Camada granular



"Ninhos" de melanócitos atípicos



Melanócitos atípicos isolados



À la slide: Em 10B Observa-se o componente invasivo dérmico do melanoma.

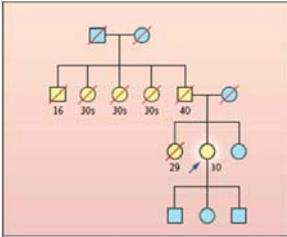
Crescimento pagetóide intraepidérmico

Componente invasor maligno

6.f) Qual o diagnóstico?

Melanoma maligno.

A avaliação da história familiar permitiu elaborar o heredograma da família representado na figura 11. (Os símbolos amarelos indicam membros da família com lesão e os símbolos azuis indicam membros da família sem lesão. A seta indica o probando).



“Estava quase tudo morto! A irmã morreu com melanoma aos 29 anos, o pai morrido por melanoma, e todos os irmãos do pai também (um deles aos 16 anos).”

6.g) Qual o seguimento que deve ser dado à doente neste caso?

À la slide: Esta doente deve ter seguimento clínico periódico das lesões (3/6 meses) e deve fazer-se a pesquisa de alterações em genes implicados em situações de melanoma heredo-familiar.

6.h) Caso se trate de uma situação familiar qual o gene provavelmente envolvido?

À la slide:

p16/INK4 (em 25 a 40% dos casos familiares) ou CDK4 (raras familiares). (“eu reputo de muito importante”)

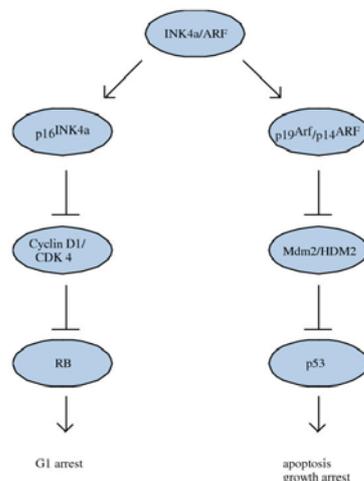
Em melanomas familiares o locus CDKN2 é perdido por deleção homocigótica do cromossoma 9. Um dos genes perdidos é o p16/INK4, proteína que bloqueia o ciclo celular no checkpoint G1-S por inibir as cinases dependentes da ciclina. INK4A inibe a proliferação de células com o DNA danificado, oncogenes activados ou envelhecidos.

Em melanomas esporádicos raros casos têm mutação da ciclina D1 ou perda de heterocigotia no locus CDKN2A e 25 a 50% dos casos apresentam deleção do PTEN no cromossoma 10.

O gene provavelmente envolvido é o gene que se localiza no locus **CDKN2A**, que eu reputo de muito importante. O CDKN2A dá origem a 2 transcripts, o p16 ou INK4a e p14 ou ARF (p19^{ARF} nos ratos), sendo ambos inibidores do ciclo celular.

O p16/INK4a liga-se à ciclina D-CDK4 e promove os efeitos inibitórios do RB. A perda da sua funcionalidade provoca a ausência de restrição da fosforilação do RB, libertação de E2F e crescimento celular incontrolado.

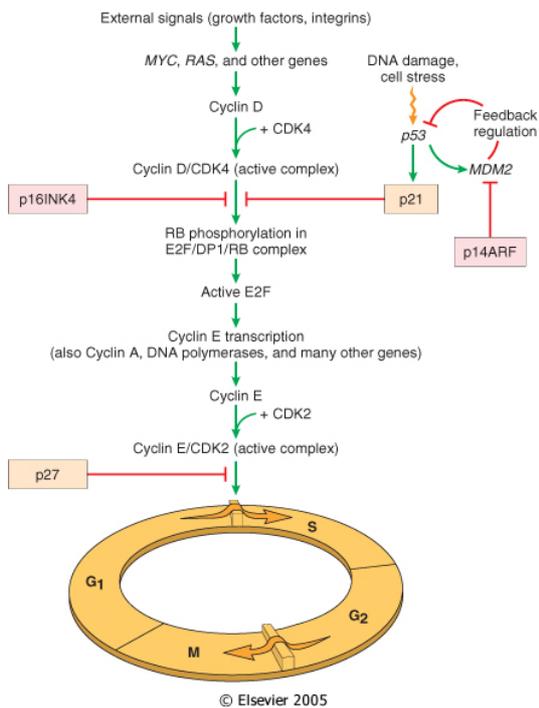
CDK4 forma um complexo com a ciclina D. O complexo fosforila o RB, permitindo a progressão do ciclo celular.



O p14ARF inibe o MDM2, prevenindo a degradação do p53. O p53 (guardião do genoma) provoca a paragem do ciclo celular ou apoptose em resposta à lesão do DNA ou a outros stresses celulares.

O PTEN é um gene supressor tumoral. A sua actividade causa a paragem do ciclo celular e apoptose, assim como inibição da motilidade celular. Com a sua perda as células progredem no ciclo celular.

Ilustração esquemática do papel das Ciclinas, CDKs, e inibidores das cinases dependentes de ciclinas na regulação da transição G1-S do ciclo celular.



- Sinais externos activam múltiplas vias de transdução de sinais, incluindo aquelas que envolvem os genes MYC e RAS, que levam à síntese e estabilização da ciclina D.
- A Ciclina D liga-se a CDK4 (ou CDK6), formando um complexo com actividade enzimática.
- O complexo Ciclina D-CDK4 fosforila o RB, localizado no complexo E2F/DP1/RB no núcleo, activando o E2F, que por sua vez leva à transcrição de ciclina E, Ciclina A e outras proteínas necessárias para que a célula ultrapasse o ponto de restrição entre G1-S.
- O ciclo celular pode ser bloqueado pelos inibidores Cip/Kip, p21 e p27, e pelos inibidores INK4A/ARF, p16INK4A e p14 ARF.
- A paragem do ciclo celular em resposta à lesão do DNA e outros stresses celulares é mediada pelo p53 (também da família Cip/Kip).
- Os níveis de p53 estão sobre regulação negativa pelo MDM2, através dum mecanismo de feedback que é inibido pela p14ARF.

7 -Observe as imagens (macroscópicas e histológicas) das seguintes lesões cutâneas: Fig 12A e 12B - Verrugas vulgares (que o povo chama de cravos).

Aspecto rugoso (aspecto semelhante na verruga plantar - aula prática 26, Doc. 2).

Fig 13A, 13B e 13C - Carcinoma basocelular, que também já foi visto na aula prática.

As células têm aspecto basalóide, muito idênticas às células da camada basal e para-basal da epiderme, com disposição em paliçada dos núcleos (muito típica) - Figura 13C.

Fig 14A, 14B e 14C - Carcinoma espinocelular (epidermóide)

Aspecto ulcerado, com ninhos que infiltram a derme (ao nível das glândulas écrinas - Figura 14B) e reparem ainda nos queratinócitos atípicos que infiltram a derme - Figura 14C.

7.a) Indique etiologias implicadas em cada uma das lesões.

Verrugas vulgares – etiologia vírica (**HPV**) “*Eu reputo isto de muito importante!*”

Carcinoma basocelular e Carcinoma espinocelular (epidermóide) – radiação solar

“And that’s it my friends! Está na hora...”

E para sistematizar... Vamos lá ver se estiveram atentos a esta magnífica aula desgravada!!! Estão aqui algumas perguntas (inventadas por nós) e respectivas respostas com base no glossário (nós é que somos fixes)!!! =). **(ATENÇÃO, A PROBABILIDADE DE SAÍR EM EXAME PERGUNTAS DO GÉNERO É MUITO GRANDE. FORAM AS TAIS PARTES QUE O PROFESSOR DEU O TAL ÊNFASE ESPECIAL!)**

Pergunta: O **TNF** é um factor major na patogénese de que doença **Auto-imune** caracterizada por lesões eritemato-descamativas na **pele**?

Resposta: **Psoríase**.

Pergunta: Qual o mecanismo subjacente à **patogénese** da **Dermatite Eczematosa**?

Resposta: **Reacção de Hipersensibilidade tipo IV**.

Pergunta: Qual o processo que está na base da formação da **bolha intra-epidérmica** no **pênfigo**?

Resposta: **Acantólise**.

Pergunta: Em que doença é que o **auto-anticorpo** predominante na mesma reage com a **desmogleína 3**?

Resposta: **Pênfigo**.

Pergunta: O locus **CDKN2A** está provavelmente envolvido em que **doença neoplásica da pele**?

Resposta: **Melanoma**.

Pergunta: Qual o gene **raramente** envolvido em casos de **melanoma heredo-familiar**?

Resposta: **CDK4**.

Pergunta: Qual **agente patogénico** responsável pela **verruga**?

Resposta: **HPV**.

Pergunta: Qual a **doença neoplásica** da **pele** causada pelo **HPV**?

Resposta: **Verruga**.

Acertaram em todas elas? Se sim, vão fazer o tal gosto desgraçado ao professor e acertar em TODAS as perguntas do exame/frequência sobre esta aula. Caso contrário é melhor que releiam com mais atenção a aulinha, ou decorem-nas simplesmente.

E por fim as ditas palavras do glossário...

Organelos/ Células/ Tecidos/ Órgãos/ Localizações – Anatomia Geral

- Pele
- Linfócitos T (CD4+)
- Linfócitos T (CD8+)
- Neutrófilo (s)

Microorganismos/ Outros Agentes Agressores

- HPV (Human papilloma vírus)

Mecanismos/ Lesões/ Mediadores dos Processos Degenerativos, Inflamatórios e Neoplásicos

Acantólise

- Acantólise
- Angiogénese
- Hiperplasia
- Lesão inflamatória
- Lesão neoplásica
- Reacção de Hipersensibilidade tipo II
- Reacção de Hipersensibilidade tipo IV
- Susceptibilidade genética

Genes/ Produtos de Genes/ Bloqueadores de Genes/ Marcadores Celulares e Extracelulares

- CDK4
- p16

Neoplasias/ Lesões Neoplasiformes/ Lesões Precursoras/ Lesões Pré-Malignas

- Carcinoma basocelular
- Carcinoma epidermóide (escamoso; pavimentoso)
- Melanoma
- Neoplasia
- Nevo melânico/melanocítico
- Verruga

Doenças / Síndromes

Dermatite eczematosa (?)

- Doença Auto-Imune
- Doença Inflamatória
- Pênfigo
- Psoríase

E pronto, chegou ao fim mais uma aula desgravada. Esperem, esperem, esperem... É a última aula desgravada de Biopat!!! E foi preciso chegar à última aula para ouvirmos da boca de um professor dizer que nós afinal até somos inteligentes (ao contrário dos que nos querem fazer parecer).

Gostaríamos de agradecer a toda a nossa turma: a brilhante, magnífica e estupenda Turma 16, e, em especial à Poli e à sua máquina fotográfica (mais à máquina, claro). Já agora, os nossos sinceros “Avé’s” para o professor que realizou o impossível: tornar divertido estar no seminário de Biopat (e por ter acabado mais cedo o que nos permitiu ter tempo de lanchar antes de enfrentar o “gordinho”!

Boa sorte para os exames e, já sabem, para qualquer dúvida, erro, informação adicional ou gritos de alma, contactar:

Filipa Costa
Joana Beatriz Ferreira
Mariana Afonso
Patrícia Fernandes
da turma 16

Ou então o Robbins..