



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

FACULDADE
DE
MEDICINA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

GUILHERME JOÃO CALADO DOS SANTOS PORTAS DE ALMEIDA

Pityriasis Rubra Pilaris - new perspectives of treatment

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE DERMATOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

DR. HUGO MIGUEL SCHÖNENBERGER ROBLES DE OLIVEIRA

ABRIL/2019

PITIRÍASE RUBRA PILAR – NOVAS PERSPETIVAS DE TRATAMENTO

Artigo de Revisão

Guilherme João Calado dos Santos Portas de Almeida¹

¹ Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

¹ (gui.portas1993@gmail.com)

Orientador: Dr. Hugo Miguel Schönenberger Robles de Oliveira, Assistente Convidado da Unidade Curricular de Dermatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Trabalho final do 6.º ano médico com vista à atribuição do grau de mestre no âmbito do ciclo de estudos do Mestrado Integrado em Medicina.

Área científica: Dermatologia

Abril de 2019 | Coimbra

Resumo	4
<i>Abstract</i>	6
Abreviaturas	8
Introdução.....	10
Objetivos	10
Materiais e Métodos.....	10
Resultados.....	11
1-Classificação.....	11
1.1 Tipo I – Forma clássica do adulto	12
1.2 Tipo II – Forma atípica do adulto.....	13
1.3 Tipo III – Forma clássica juvenil.....	13
1.4 Tipo IV – Forma circunscrita juvenil.....	14
1.5 Tipo V – Forma atípica juvenil	14
1.6 Tipo VI – Forma associada ao VIH.....	15
2-Etiologia.....	15
2.1 Genética	15
2.2 Distúrbios da Vitamina A	19
2.3 Infeções	20
2.4 Trauma	21
2.5 Fármacos	21
3-Condições associadas	22
3.1 Distúrbios autoimunes.....	22
3.2 Glomerulonefrite Membranosa	23
3.3 Síndrome Paraneoplásica	24
3.4 <i>Eritema Gydatum Repens</i>	26
4-Diagnóstico	26
4.1 Clínica.....	27
4.2 Dermatoscopia	28

4.3 Histopatologia.....	30
5-Diagnóstico Diferencial	33
5.1 Psoríase	33
5.2 Formas Difusas	34
5.3 Formas Localizadas	36
6-Tratamento.....	38
6.1 Tratamento Tópico.....	39
6.2 Tratamento Sistémico	40
6.2.1 Retinóides.....	40
6.2.2 Metotrexato.....	41
6.2.3 Apremilast.....	43
6.2.4 Ciclosporina.....	44
6.2.5 Fumarato.....	44
6.3 Modalidades de Fototerapia.....	45
6.4 Biológicos.....	45
6.4.1 Anti-TNF.....	46
6.4.2 Anti IL-12/23 e anti IL-17 ^a	48
6.5 Racionalização de Tratamento	50
Conclusão.....	52
Agradecimentos.....	54
Referências Bibliográficas.....	55

Resumo

A Pitiríase Rubra Pilar (PRP) é uma dermatose papulodescamativa, rara, crônica e de etiologia desconhecida. A sua prevalência exata permanece desconhecida, variando de 1/5000 até 1/50000.

A classificação atualmente mais aceita é a de Griffiths modificada, que define a PRP em 6 diferentes subtipos, de acordo com as suas manifestações clínicas, idade de início dos sintomas e associação à infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH). Normalmente, a PRP surge de forma esporádica, mas também pode surgir como forma familiar.

A patogênese da PRP pode estar eventualmente ligada a mutações de ganho de função do gene *caspase recruitment domain family, member 14* (CARD14). Também se coloca a possibilidade de a PRP estar relacionada com distúrbios na metabolização e no transporte da Vitamina A para a pele, através da *Retinol Binding Protein* (RBP), com infecções e com reações idiossincráticas a fármacos e a radiação ultravioleta (UV).

A PRP pode estar associada, ainda que de forma mal-esclarecida, a condições autoimunes e neoplásicas, podendo manifestar-se raramente como uma Síndrome Paraneoplásica.

A apresentação clínica da PRP sugere o seu diagnóstico, nomeadamente a presença de pápulas hiperqueratósicas foliculares, rodeadas por halo esbranquiçado, que ao coalescerem formam placas de bordos elevados, com progressão cefalocaudal, associadas ao aparecimento de escamas espessadas, quebradiças em tom de laranja/salmão. À dermatoscopia, o aspeto é muito típico, sendo observáveis rolhões queratósicos esbranquiçados, rodeados por halos amarelo-alaranjados, associados a vasos organizados em clusters à periferia. A análise histopatológica da biópsia de pele é o gold-standard para o diagnóstico, permitindo-nos achar características classicamente atribuídas à PRP: paraqueratose e ortoqueratose, hiperqueratose irregular, acantose epidérmica e *plugging* folicular. A PRP é uma condição que, dada a sua baixa frequência na população e a sua particular semelhança a uma dermatose bem mais comum, a Psoríase, bem como a tantas outras doenças dermatológicas, requer um alto índice de suspeição para ser devidamente diagnosticada, especialmente em fases iniciais da doença.

O tratamento inicial da PRP passa pela aplicação de terapias tópicas, como corticosteroides, emolientes, queratolíticos, retinóides tópicos e inibidores de calcineurina como o Pimecrolimus e o Tacrolimus. Como as terapias tópicas são normalmente insuficientes, em formas mais difusas da doença os retinóides sistémicos,

como a isotretinoína, a alitretinoína e a acitretina surgem como terapêutica de 1ª linha. Se estiverem contraindicados, pelo alto risco de teratogenicidade ou pelo seu perfil de efeitos adversos, ou se não se obtiver resposta terapêutica, as terapias sistêmicas imunossupressoras como o metotrexato (MTX) e a ciclosporina surgem como alternativas de tratamento. A fototerapia, ao contrário do que acontece na psoríase, não é uma terapêutica consensual e eficaz, pelo que está reservada apenas para doentes que comprovadamente terão algo a beneficiar dela.

Os biológicos constituem terapêuticas de última linha. Os antagonistas do *Tumor Necrosis Factor Alpha* (TNF α) foram, historicamente, os primeiros biológicos a ser usados na PRP, com resultados variáveis. Recentemente duas novas classes de agentes biológicos, os antagonistas da interleucina 12/23 e os da interleucina 17A, têm demonstrado resultados bastante promissores no tratamento de casos de PRP recalcitrante.

Palavras-Chave

Pitíriase Rubra Pilar; Retinóides; Metotrexato; Biológicos

Abstract

Pityriasis Rubra Pilaris (PRP) is a rare, chronic, papulosquamous dermatosis of unknown etiology. Its exact prevalence remains unknown, ranging from 1/5000 to 1/50000.

The most widely accepted classification is Griffiths modified, which defines PRP in 6 different subtypes, according to their clinical manifestations, age of onset of symptoms and association with Human Immunodeficiency Virus (HIV) infection. PRP usually arises sporadically, but it can also arise as a family form.

The pathogenesis of PRP may be eventually linked to gain-of-function mutations of the caspase recruitment domain family member, member 14 gene (CARD14). It also arises the possibility that PRP might be related to disorders in the metabolism and transport of Vitamin A to the skin through Retinol Binding Protein (RBP), with infections and with idiosyncratic reactions to drugs and ultraviolet (UV) radiation.

PRP may be associated, albeit poorly understood, with autoimmune and neoplastic conditions, and may rarely manifest as a Paraneoplastic Syndrome.

The clinical presentation of the PRP suggests its diagnosis, namely the presence of follicular hyperkeratotic papules, surrounded by whitish halo, plaques with cephalo-caudal progression, associated with the appearance of thickened and orange-hued scales. At dermoscopy, the appearance is very typical, with whitish keratotic plugs surrounded by yellow-orange halos, associated with vessels organized in clusters to the periphery. The histopathological analysis of skin biopsy is the gold standard for diagnosis, allowing us to find characteristics classically attributed to PRP: parakeratosis and orthokeratosis, irregular hyperkeratosis, epidermal acanthosis and follicular plugging. PRP is a condition that, given its low frequency in the population and its particular resemblance to a much more common dermatosis, psoriasis, as well as to many other dermatological diseases, requires a high index of suspicion to be properly diagnosed, especially in stages of the disease.

Initial treatment of PRP involves the application of topical therapies such as corticosteroids, emollients, keratolytics, topical retinoids and calcineurin inhibitors such as Pimecrolimus and Tacrolimus. As topical therapies are usually insufficient, systemic retinoids such as isotretinoin, alitretinoin and acitretin appear as first-line therapy in more diffuse forms of the disease. If they are contraindicated because of the high risk of teratogenicity or their profile of adverse events, or if no therapeutic response is obtained, immunosuppressive therapies such as methotrexate (MTX) and cyclosporin appear as treatment alternatives. Phototherapy, on the contrary to what happens in psoriasis, is not

a consensual and effective therapy, so it is reserved only for patients who are proven to have something to benefit from it.

Biologics constitute last-line therapies. *Tumor Necrosis Factor Alpha* (TNF α) antagonists were historically the first biological to be used in PRP, with variable results. Recently two new classes of biological agents, interleukin 12/23 antagonists and interleukin 17A antagonists have shown very promising results in the treatment of recalcitrant PRP cases.

Keywords

Pityriasis Rubra Pilaris; Retinoids; Methotrexate; Biologics

Abreviaturas

- AMPC – Adenosina Monofosfato cíclico
- BSA – *Body Surface Area*
- CAPE – *CARD14 associated papulosquamous eruption*
- CARD14 – *caspase recruitment domain family, member 14*
- CBM – *CARMA2-BCL10-MALT1 complex*
- CD – Células Dendríticas
- CMV - Citomegalovirus
- DHFR – dihidrofolato redutase
- DLQI – *Dermatology Life Quality Index*
- DM - Dermatomiosite
- EGR – *Eritema Gydatum Repens*
- ES – Esclerose Sistémica
- GM – Glomerulonefrite Membranosa
- HB-EGF – *heparin-binding epidermal growth factor-like growth*
- IL-17R – recetor da IL-17
- I κ B – *I κ B kinase complex*
- MTHFR – metilenotetrahidrofolato redutase
- MTX – Metotrexato
- NEMO – *NF-kappa-B essential modulator*
- NF- κ B – *nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*
- PAMP – *pathogen associated molecular pattern*
- PDE4 – fosfodiesterase 4
- PRP – Pitíriase Rubra Pilar
- PSORS2 – *psoriasis susceptibility locus 2*
- PUVA – Psoraleno + Ultravioleta A
- QPP – queratodermia palmoplantar
- RAR – *retinoic-acid-receptor*
- RBP – *retinol binding protein*
- RXR – *retinoic-X-receptor*
- SIDA – Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
- TARV – terapêutica antirretroviral
- TKI – *tyrosine kinase inhibitor*

TLR7 – *Toll-like receptor 7*

TNF – *tumor necrosis factor*

VEGF – *vascular endothelial growth factor*

VHC – Vírus da Hepatite C

VIH – Vírus da Imunodeficiência Humana

VZV – Vírus Varicella-Zoster

Introdução

A PRP é uma dermatose papulodescamativa, crônica e de etiologia desconhecida. Foi inicialmente descrita por Claudius Tarral, no ano de 1835, na sua obra denominada "*Psoríase Geral*", onde descreveu um caso de PRP, classificando-a como uma variante de outra patologia dermatológica, a psoríase (1). Em 1857, Alphonse Devergie, um professor parisiense de Dermatologia acabou por defini-la como entidade clínica distinta atribuindo-lhe o nome de "Pitiríase Pilar", que originou posterior atribuição do epónimo de Doença de Devergie (2), antes de Besnier, em 1889, finalmente a denominar de Pitiríase Rubra Pilar (3).

A PRP é considerada uma doença rara, com uma incidência ainda não exatamente conhecida. A literatura apresenta valores divergentes: um estudo no Reino Unido chegou a uma prevalência de 1 doente com PRP em cada 5 000 doentes (4), enquanto na Índia apenas 1 em cada 50 000 doentes tiveram PRP (4,5). Acredita-se que a PRP equivale a 0,03% de todas as patologias dermatológicas (6). Em idade pediátrica, a PRP afeta 0,2% dos doentes dermatológicos (7).

Esta patologia afeta ambos os sexos, de igual forma e parece ter ainda uma distribuição bimodal, afetando mais doentes incluídos na primeira e quinta década de vida (4,8,9). Uma série que envolveu uma população de 100 casos evidenciou um pico da incidência até aos 20 anos e outro dos 50 aos 70 anos (10). Poderá existir eventualmente um terceiro pico de incidência, dos 16 aos 19 anos (11). Uma revisão sistemática recente que incluiu um total de 475 pacientes com PRP reportou uma distribuição trimodal: um pico de incidência aos 10 anos; outro aos 40 e o terceiro e último aos 60 anos (12).

Objetivos

Neste artigo de revisão, pretende-se fazer uma descrição dos diferentes tipos de PRP, manifestações clínicas, etiologias e patogénese, explorando de seguida as opções terapêuticas propostas pela literatura mais recente.

Materiais e Métodos

A bibliografia pertinente foi identificada através de pesquisa das bases de dados científicas MEDLINE, PubMed e ClinicalKey, usando o termo MeSH "Pityriasis Rubra Pilaris". Apenas os artigos publicados nos últimos 10 anos foram consultados para a

pesquisa do tratamento da PRP. Foram ainda incluídas algumas publicações mais antigas que se revelaram importantes para a realização desta revisão.

Resultados

1-Classificação

A classificação atualmente aceite pela maioria dos investigadores foi inicialmente proposta por Andrew Griffiths, que dividiu a PRP em 5 diferentes subtipos, segundo as diferentes manifestações clínicas, idade de início e prognóstico: os tipos I e II, forma clássica e atípica do adulto; e os tipos III, IV e V, forma clássica, circunscrita e atípica juvenis da PRP (4).

Ao estudar as manifestações clínicas da PRP num doente seropositivo para o Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH), Miralles et al. propuseram a categorização de mais um tipo de PRP, o tipo VI (13). Na tabela 1 estão descritos resumidamente os diferentes subtipos de PRP, assim como as principais manifestações clínicas associadas.

Tabela I. Classificação de Griffiths modificada (13,14).

	Incidência	Distribuição	Manifestações clínicas	Prognóstico
<i>I – Forma clássica do adulto</i>	55%	Generalizada	Pápulas queratóticas foliculares; Eritrodermia com ilhas de pele sã; QPP; Alterações nas unhas; Progressão cefalocaudal	Bom; Remissão >80% em 3 anos
<i>II – Forma atípica do adulto</i>	5%	Generalizada	Dermatite ictiosiforme, mais nos membros inferiores; QPP, com escamas lameladas; Alopécia e hipotricose	Mau/crónico; Remissão <20% em 3 anos

<i>III – Forma clássica juvenil</i>	10%	Generalizada	Semelhante ao tipo I ; nas crianças (5-10 anos) e nos adolescentes	Bom (o melhor); Remissão na maioria em 1-3 anos
<i>IV – Forma circunscrita juvenil</i>	25%	Local	Áreas bem delimitadas com hiperqueratose folicular, confinadas aos cotovelos, joelhos e outras proeminências; Início na pré-puberdade	Variável; Melhor na adolescência tardia
<i>V – Forma atípica juvenil</i>	5%	Generalizada	Hiperqueratose folicular; Dermatite ictiosiforme; Lesões Esclerose Sistêmica-like nas palmas e plantas	Mau/crónico; Recidivas frequentes com a descontinuação dos retinóides
<i>VI – relacionada com o VIH</i>	<5%	Generalizada	Semelhante ao tipo I ; Indivíduos sero-positivos; Hiperqueratose folicular espinulosa; Acne nódulo-cística e líquen espinuloso	Mau/crónico; Responde a TARV

Legenda: QPP – Queratodermia palmoplantar; TARV – Terapêutica Antirretroviral

1.1 Tipo I – Forma clássica do adulto

É a forma mais comum de PRP, sendo responsável por cerca de 55% de todos os casos (4). O início é maioritariamente súbito e começa pela metade superior do corpo, nomeadamente pela face e pelo pescoço. Após algumas semanas ou poucos meses do seu aparecimento, as lesões distribuem-se segundo uma progressão cefalocaudal, afetando o tronco, braços e pernas (15,16).

As manifestações clínicas deste subtipo incluem: pápulas queratóticas foliculares de tom vermelho-alaranjado, que ao coalescer formam placas, com ilhas de pele são características (15–17). Em casos mais severos, podem também surgir complicações como eritrodermia e QPP (15,17). Observam-se áreas de pele descamativa, fina e quebradiça, na região da face e couro cabeludo, enquanto que na metade inferior do corpo se encontram áreas de pele espessada originando fissuras, frequentes na planta dos pés (4,17,18).

Podem existir alterações nas unhas dos doentes com forma clássica da PRP, como aparecimento de estrias longitudinais, espessamento, endurecimento e descoloração ungueal de tom amarelo-acastanhado com hiperqueratose subungueal (4,15,17).

Eventualmente, pode surgir ectropion, associado a PRP tipo I de envolvimento facial prolongado (15,17).

Apesar de existirem casos mais agudos e severos com evolução para eritrodermia, a forma clássica do adulto é a que tem melhor prognóstico, com mais de 80% dos doentes a terem remissão completa do quadro em 3 anos (4,17).

1.2 Tipo II – Forma atípica do adulto

Esta forma é responsável por 5% de todos os casos de PRP (4).

Não segue a progressão cefalocaudal observada no tipo I. É caracterizada pelo aparecimento de dermatite ictiosiforme, mais frequente nas pernas (4,15). A QPP é mais espessa, com escamas lameladas. A forma atípica pode também estar associada a hipotricose e a alopecia (4,16,17).

É um subtipo usualmente crónico e mais severo, com duração superior a 20 anos. Apenas menos de 20% dos doentes com esta variante têm resolução clínica total em 3 anos (4,17).

1.3 Tipo III – Forma clássica juvenil

A forma clássica juvenil acomete cerca de 10% dos casos de PRP (4). Segundo a literatura, o seu início é mais comum entre os 5 e os 10 anos de idade. Porém, um estudo retrospectivo que envolveu 30 crianças com PRP mostrou que a grande maioria de doentes com PRP tipo III teve início na faixa dos 16 aos 19 anos (11).

É clinicamente muito semelhante à forma clássica do adulto, com o aparecimento de máculas eritematosas e descamativas na face, pescoço e tronco, que cedo evoluem para pápulas foliculares e perifoliculares. Evidencia-se a presença de rolhões

queratósicos acuminados, no centro de cada lesão. De seguida, as pápulas coalescem e formam placas de progressão cefalocaudal. A QPP é uma manifestação comum. Ocasionalmente, a resolução parcial das lesões generalizadas do tipo III podem transformá-la na sua forma circunscrita (19), no entanto, o seu prognóstico é mais favorável que no adulto, com resolução espontânea após 1 ano de doença, na sua grande maioria (17).

1.4 Tipo IV – Forma circunscrita juvenil

A forma circunscrita juvenil afeta cerca de 25% dos doentes com PRP, sendo assim considerada a forma mais comum em idade pediátrica (4,17). No entanto, há um estudo que reporta uma percentagem maior de casos de tipo III que do tipo IV (57% versus 33%) (11). A doença afeta mais frequentemente crianças pré-pubertárias e adultos (17).

O tipo IV é caracterizado por áreas bem delimitadas de hiperqueratose folicular e eritema disperso pelos joelhos, cotovelos e outras proeminências ósseas. Podem também coexistir máculas ou pápulas eritematodescamativas de menor exuberância, dispersas pelo tronco e couro cabeludo (15,17,19). Em casos mais severos, poderá haver a formação de QPP (19).

O prognóstico da PRP tipo IV é variável, podendo ser favorável em casos mais leves, com desaparecimento total das lesões por volta da adolescência tardia. Contudo, apenas 32% dos pacientes experienciam uma resolução completa em 3 anos, estando a maioria assim destinada a uma doença prolongada, marcada por remissões parciais e exacerbações (17). Raramente, pode progredir para a forma clássica juvenil (11).

1.5 Tipo V – Forma atípica juvenil

A forma atípica juvenil é responsável por apenas 5% de todos os casos de PRP. Pode ser de início esporádico, mas o tipo V é, dos seis descritos, o que está mais associado à PRP familiar, tendo uma etiologia e base fisiopatológica já conhecidas (4,16,17).

Estes casos aparecem logo nos primeiros anos de vida, apresentando achados clínicos proeminentes, como hiperqueratose folicular e dermatite ictiosiforme. Alguns destes doentes poderão desenvolver espessamentos de pele, esclerodermiformes, nas palmas e plantas (4,15–17,19).

Infelizmente, este tipo tem um curso crónico, sendo necessário o uso continuado de fármacos potentes para o seu controlo, como os retinóides (14).

1.6 Tipo VI – Forma associada ao VIH

Esta forma específica de PRP foi proposta por Miralles que, ao estudar um doente do sexo masculino de 33 anos, VIH – positivo, constatou o aparecimento de lesões características da PRP, como: pápulas hiperqueratósicas foliculares e pruriginosas dispersas por todo o corpo, com espinhas queratósicas alongadas alojadas no seu interior; alterações das unhas, com hiperqueratose subungueal, paroníquia e cutículas hiperplásicas; eritrodermia e alopecia confinada às regiões afetadas, alternando com ilhas de pele sã (13,17).

Este tipo de PRP aparece após seroconversão do VIH e não está associado a imunossupressão severa, ao contrário de outras doenças papulodescamativas da pele, como infeções e neoplasias que aparecem de forma oportunista. Assim, constatou-se que terá de existir outro fator que associa a emergência da PRP à infeção pelo VIH. A contagem celular de linfócitos T CD4+ >150/mm³ obtida neste estudo corrobora este facto (13). Associadas às lesões de PRP, os doentes infetados por VIH frequentemente apresentam também lesões características, como a presença de lesões nodulocísticas e líquen espinuloso (13), extremamente raras em doentes com PRP não-infetados por VIH. Isto leva a crer que estas manifestações são intrínsecas a um novo tipo de PRP, pelo que já é denominado por muitos autores como Síndrome folicular associada ao VIH (13,20).

O prognóstico do tipo VI é bastante reservado, podendo associar-se ao surgimento de infeções pulmonares, septicémias e coagulação intravascular disseminada, com consequências letais (13,21). Contudo, é possível obter melhorias clínicas com o uso da terapia antirretroviral (TARV) para o tratamento da infeção por VIH (22).

2-Etiologia

A etiopatogénese exata da PRP ainda permanece desconhecida. Porém, várias causas possíveis para o aparecimento desta patologia têm sido colocadas (15,16). Passaremos a descrevê-las mais em detalhe.

2.1 Genética

Apesar da maior parte dos casos de PRP surgirem de forma esporádica, cerca de 5% têm causa familiar. Estes são geralmente do tipo V, ainda que variantes genéticas raras possam provocar o aparecimento de outros tipos, como o tipo I e o tipo IV (15,23).

Estes casos têm mais frequentemente transmissão autossômica dominante (AD), ainda que raramente possam ser de transmissão autossômica recessiva (26).

A forma AD tem sido associada a mutações com ganho de função num gene situado no braço longo do cromossoma 17, denominado CARD14 (26,27).

Este gene codifica uma proteína pertencente a uma família de três proteínas *scaffold* denominada CARMA2. Esta proteína é convertida em três isoformas diferentes, através de fenómenos de *splicing* alternativo, sendo que duas delas são responsáveis pela regulação da ativação de um fator denominado *nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells* (NF- κ B): a isoforma *full-length*, composta por 1004 aminoácidos e a isoforma *short* composta por 740 aminoácidos. Para que a cascata prossiga, é necessária a presença de outras duas proteínas: a BCL10 e a MALT1. Forma-se assim o complexo CARMA2-BCL10-MALT1 (CBM), que juntamente com o complexo *I κ B kinase* (IKK), numa reação dependente do *NF-kappa-B essential modulator* (NEMO), promove a ativação do NF- κ B (27,28).

A via de ativação induzida pela CARD14 pode ser iniciada por organelos intracelulares, como o Retículo Endoplasmático, ou por recetores de superfície como *Toll-Like Receptors* (TLR) e o recetor da interleucina IL-17 (IL17R), estimulados por *Pathogen Associated Membrane Patterns* (PAMPs) e IL-17, respetivamente (28).

Estes achados corroboram a existência de uma relação eventualmente causal entre infeções bacterianas e fúngicas e o início de doenças psoriasiformes relacionadas com o CARD14, na medida em que a exposição aos PAMPs libertados determinaram o distúrbio na homeostasia e despoletaram a hiperproliferação de queratinócitos susceptíveis (28).

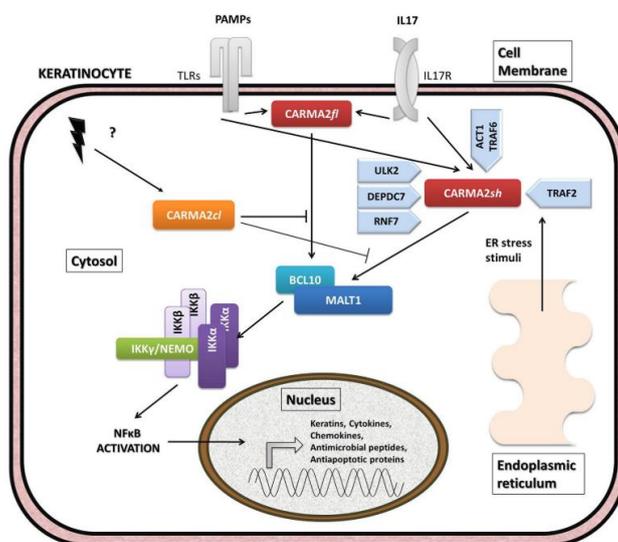


Figura 1 – Modelo de regulação do NF- κ B pelas isoformas *full-length* e *short* da CARMA2 (28).

Após um estímulo inflamatório, variações mutantes no CARD14 induzem ativação aumentada do NF- κ B. De seguida, há um aumento de transcrição de vários genes, levando à produção sucessiva de quimiocinas como a CCL20, a IL-8 e a IL-36 γ , com implicação direta na resposta inflamatória das doenças psoríase. Estas proteínas recrutam neutrófilos e Células Dendríticas (CD), que por sua vez libertam IL-23. A IL-23 tem um papel preponderante na ativação de uma família específica de células de imunidade mediada, os linfócitos Th17. Os linfócitos Th17 produzem interleucinas IL-17 e IL-22, desencadeando assim uma resposta inflamatória que será responsável pela ativação de queratinócitos e consequente hiperplasia da epiderme (26).

Um estudo recente demonstrou existir uma expressão aumentada de grande parte de citocinas pró-inflamatórias inatas como TNF, interleucinas IL-6, IL-12, IL-23 e IL-1 β e de citocinas de resposta adaptativa, libertadas por Linfócitos Th17, como interleucinas IL-17A, IL-17F e IL-22 em biópsias de doentes com PRP (29).

Outro ainda mais recente que consistiu na pesquisa de CD em 39 biópsias de Psoríase e de PRP revelou a presença de CD perivasculares em 86% das biópsias de PRP e em 100% das biópsias de Psoríase, o que leva a querer que poderá eventualmente existir um papel importante de CD na patogénese inicial na cascata inflamatória destas duas doenças (30).

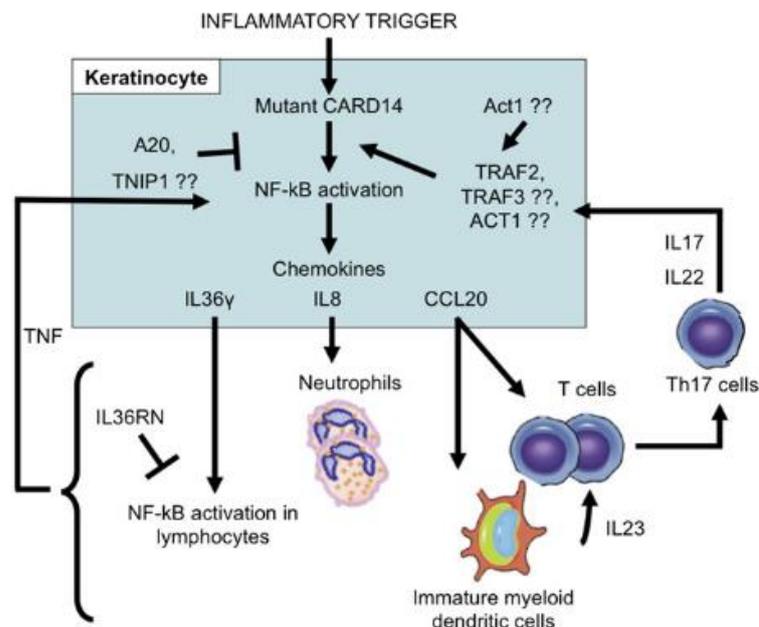


Figura 2 – Modelo proposto para os mecanismos fisiopatológicos de mutações no gene CARD14 (26).

Verificou-se que a expressão do CARD14 na pele é pelo menos 5 vezes superior aos restantes tecidos do corpo humano, o que corrobora a presença de resposta inflamatória cutânea (24). Este gene está incluído num locus cujas mutações têm sido também encontradas em casos descritos de psoríase vulgar, o *psoriasis susceptibility locus 2* (PSORS2), o que faz pensar que existe uma base fisiopatológica comum entre PRP e psoríase (26).

Um estudo recente propôs o termo erupções papulodescamativas associadas ao CARD14 (CAPE) para denominar casos que apresentam manifestações clínicas sobrepostas a ambas as patologias. Essas manifestações clínicas incluíram: idade de início dos sintomas igual ou inferior a 1 ano; envolvimento extenso das regiões genianas e pavilhões auriculares; história familiar de PRP ou de psoríase; resposta refratária ao tratamento convencional com agentes tópicos e sistêmicos usados na psoríase e resposta satisfatória ao Ustecinumab, anticorpo monoclonal anti subunidade p40, presente na IL-12 e na IL-23 (25).

Ainda que a maior parte dos casos de PRP associada a mutações do CARD14 sejam familiares, também podem existir formas esporádicas, mais raras, provocadas por mutações *de novo* (23). Um estudo retrospectivo que envolveu 48 casos de PRP esporádica revelou mutações patológicas em cerca de 12,5% dos doentes (31).

Um estudo recente que envolveu o estudo retrospectivo de 61 casos de PRP esporádica não foi capaz de encontrar nenhuma mutação patogénica no CARD14 já anteriormente associada a casos familiares de psoríase ou PRP, ou algum polimorfismo patológico que pudesse causar o surgimento da doença. Contudo, os níveis de expressão da CARD14 e da p65 (subunidade ativa, que surge na sobre regulação do NF-κB) revelaram-se aumentados (32).

Outros dois estudos, baseados no estudo de polimorfismos do gene CARD14 em doentes com PRP, mostraram que existem muitos polimorfismos que não conseguem justificar, por si só, a ativação do NF-κB em queratinócitos patológicos e a sua cascata de inflamação (31,33). Esses queratinócitos, mesmo após terem sido repetidamente lavados em meios de cultura estéreis, não revelaram diminuição da sobreativação do NF-κB (33).

Ainda que o efeito cumulativo dos polimorfismos da CARD14 possa ser um dos fatores que contribua para o desenvolvimento de PRP, não se pode excluir a eventualidade do papel de outras causas genéticas desconhecidas na patogénese. Surge aqui a importância de investigar o envolvimento de outros defeitos genéticos na ativação de uma via alternativa de sobreativação do NF-κB (32,33).

2.2 Distúrbios da Vitamina A

A Vitamina A é uma amina lipossolúvel, essencial para o funcionamento orgânico dos seres vivos, como no desenvolvimento da visão, reprodução, produção de muco e diferenciação epitelial. É absorvida na mucosa intestinal, sob a forma de quilomícrons, sendo posteriormente transportada e armazenada no fígado, onde vai ser ativada pelos hepatócitos, formando o Retinol. Para a vitamina A ser utilizada nas suas diversas funções, ela é lançada na corrente sistêmica, ligada a uma molécula, chamada de *Retinol Binding Protein* (RBP) (34).

O Retinol tem uma acção supressora em vários genes transcritores de proteínas da pele, como a filagrina, a loricrina, a involucrina, a queratina K1 e a transglutaminase I, responsáveis pela diferenciação terminal dos queratinócitos (35).

Falhas no aporte dietético de vitamina A, ou no seu transporte à pele e mucosas, irão provocar uma série de distúrbios associados, como a hiperproliferação de queratinócitos (Hiperqueratose), perda da visão e secura das mucosas (Xeroftamia e Xerose cutânea) (36).

Vários investigadores durante a década de 30, ao caracterizarem histologicamente as lesões cutâneas de doentes chineses e em prisioneiros no Uganda com deficiências nutricionais de vitamina A, rapidamente constataram semelhanças às anteriormente descritas em casos de PRP, sugerindo uma possível causa etiológica para o seu surgimento (36–38).

Um estudo que envolveu 11 doentes com PRP e alguns dos seus parentes demonstrou níveis baixos de RBP, propondo uma relação de causalidade com a diminuição do aporte de vitamina A para a pele nestes casos (39).

Contudo, nem em todos os pacientes com PRP foram encontrados níveis baixos de vitamina A. Num estudo que envolveu 93 pacientes em Inglaterra, 25 apresentaram níveis plasmáticos de vitamina A normais. Os níveis de RBP nem sempre se encontraram baixos em doentes com PRP (40,41).

O aumento do tamanho e número de rolhões queratósicos e de processos acantolíticos na PRP também poderá traduzir um distúrbio na via de sinalização do Retinol na pele. Este distúrbio poderá estar a ser causado pela resposta imune nos queratinócitos afetados, graças à produção de citocinas inflamatórias específicas (35).

A literatura tem demonstrado resultados muito positivos no que toca ao tratamento de PRP com retinóides sintéticos, pelo que o metabolismo da vitamina A e o surgimento de PRP estão indubitavelmente associados. Porém, outros estudos que visem esclarecer mais pormenorizadamente esta relação deverão ser realizados.

2.3 Infecções

Entre os mais variados agentes infecciosos implicados no aparecimento da PRP, a infecção pelo VIH é a associação mais conhecida e largamente descrita na literatura, dando inclusivamente origem a um subtipo distinto desta dermatose, o subtipo VI (13).

Uma mulher com 38 de idade num hospital em Osaka, no Japão, desenvolveu PRP, no contexto de uma primoinfecção por Citomegalovírus (CMV). A presença de lesões patognomónicas de PRP, com hiperqueratose, paraqueratose, acantólise, rolhões foliculares e inflamação perivascular na biópsia de pele, associada à pesquisa positiva de IgM e IgG específicas e antígenos p65 para CMV, permitiu estabelecer nexo de causalidade entre as duas patologias (42).

Um estudo de caso feito em Izmir, na Turquia, sugere que o surgimento de PRP numa criança de 7 anos esteja relacionado com infecção pelo vírus Varicella-Zoster (VZV). As lesões eritematosas e papulodescamativas típicas surgiram 10 dias após o diagnóstico de VZV. A explicação para tal ter surgido baseou-se na hipótese da formação de superantígenos (43).

Foram também descritos na literatura casos de doentes com PRP que, mais tarde, desenvolveram Hepatite C. Uma mulher de 41 anos de idade com eritrodermia generalizada e linfadenopatias axilares bilaterais, com diagnóstico inicial erradamente feito de Psoríase, mas que mais tarde foi retificado com o apoio de achados histopatológicos e clínicos patognomónicos de PRP, revelou Transaminases ligeiramente altas e serologias positivas para Vírus da Hepatite C (VHC). A doente foi tratada com Metotrexato para as lesões cutâneas, com vigilância apertada de médicos da especialidade de Gastroenterologia, refletindo melhoria posterior de parâmetros hepáticos como antígenos VHC, transaminasemia e remissão das lesões cutâneas (44).

Mohrenschlager et al. equacionaram a formação de superantígenos como possível causa de PRP, ao estudarem dois casos de PRP juvenil num contexto de infecção bacteriana. Um rapaz de 6 anos e uma rapariga de 3 desenvolveram Escarlatina por *Streptococcus* β -hemolíticos do grupo A que, posteriormente, cursou com o aparecimento de lesões cutâneas compatíveis com PRP do tipo III (45).

Betlloch et al. reportaram um rapaz de 3 anos com o diagnóstico de Doença de Kawasaki que, mais tarde, desenvolveu estigmas cutâneos compatíveis com o diagnóstico de PRP. O curso reativo, muito semelhante a uma reação exantemática por superantígenos e remissão espontânea favorável levou-os a pensar que poderiam estar perante um caso de PRP aguda juvenil, um subtipo raro da PRP do tipo III inicialmente descrito por Larrègue (46).

2.4 Trauma

O fenómeno de Koebner – aparecimento de lesões cutâneas em áreas de pele sã após episódio traumático – que provocou o aparecimento de PRP em 10% dos doentes estudados num estudo retrospectivo feito nos Estados Unidos levou Allison et al. a estabelecê-lo como uma etiologia possível para esta patologia (11).

2.5 Fármacos

Stalling et al. descreveram um caso de um homem de 55 anos de idade com infeção crónica pelo VHC que 6 semanas após iniciar Telaprevir, um inibidor da protease utilizado no tratamento, desenvolveu uma reação dermatológica idêntica a PRP, com lesões descamativas em cor de salmão, alternadas por ilhas de pele sã. As lesões desapareceram, após tratamento que contemplou ciclo de Prednisolona e aplicação tópica de creme com Triamcinolona a 0,1% (47).

Os inibidores da tirosina cinase (TKI), como o Sorafenib, Imatinib e Ponatinib, são fármacos antineoplásicos que potencialmente podem causar reações cutâneas adversas, clínica e histologicamente sobreponíveis com PRP. Estas manifestações remetem com o uso de retinóides, sem necessidade de descontinuação da terapêutica antineoplásica. Acredita-se que os retinóides, ao estimularem os níveis de *heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor* (HB-EGF) nos queratinócitos e ao acelerarem a sua diferenciação, bloqueiem a entrada de TKI na pele, induzindo, deste modo, um estado de quimiorresistência fundamental para a redução de efeitos adversos (48).

Existem também casos descritos de PRP associados ao uso de agentes biológicos. O infliximab, um antagonista do TNF α usado como tratamento num doente com arterite de Takayasu, provocou o aparecimento de lesões cutâneas muito características de PRP. O efalizumab, anticorpo monoclonal previamente usado no tratamento de psoríase refratária, também se associou ao surgimento de PRP, assim como o bevacizumab, um antagonista do *vascular endothelial growth factor* (VEGF) usado como antineoplásico (49).

Mesinkovska et al. notaram, após instituírem tratamento de queratose actínica num homem caucasiano de 65 anos de idade com Imiquimod a 3,75%, o surgimento de uma lesão eritematodescamativa, de coloração castanho-avermelhada, cuja localização coincidia com a zona de aplicação do creme. A lesão, associada a sintomas como dor e prurido, rapidamente alastrou por toda a cara e acompanhou-se do aparecimento de outras lesões idênticas, espalhadas pelo tronco e membros. A apresentação das típicas ilhas de pele sã e de QPP permitiu estabelecer o diagnóstico de PRP. O Imiquimod é

um agonista do TLR7, usado no tratamento de várias patologias dermatológicas como Carcinoma Basocelular, Queratose Actínica e Condilomas Acuminados. A sua ação pró-inflamatória, ao aumentar a produção de citocinas pró-inflamatórias como o TNF- α , poderá ter estado na origem etiológica deste caso de PRP (50).

Apesar de estarem descritos diversos casos de PRP que melhoraram com regimes de tratamento com administração de Psoraleno + UV-A (PUVA), também há quem tenha observado casos de PRP fotossensível, com agravamento nos meses de maior exposição à luz solar, em regiões corporais mais frequentemente descobertas como braços, face, pescoço e tórax superior. Num dos casos observados de PRP fotossensível a UV-A, a remissão sintomatológica alcançou-se com terapia com retinóides e evicção solar. Noutro caso, onde se concluiu ser uma PRP agravada por UV-B, a remissão foi obtida com Metotrexato (51,52).

3-Condições associadas

Inúmeras associações entre PRP e patologias do foro autoimune e de origem neoplásica têm sido descritas, desconhecendo-se ao certo de que forma estão relacionadas.

3.1 Distúrbios autoimunes

Um estudo recente revelou a associação de hipotireoidismo autoimune com diagnóstico histológico de PRP num homem de 30 anos de idade. O mecanismo subjacente a esta relação não é consensual, mas acredita-se que a diminuição da conversão dos carotenos ingeridos na alimentação em vitamina A, causada pela hipofunção da Tiróide poderá estar na origem do aparecimento das manifestações cutâneas. A melhoria clínica foi obtida apenas com reposição de hormona tiroideia (53).

Um grupo de investigadores estudou um caso de um homem de 20 anos com aparecimento concomitante de Miastenia Gravis e PRP. A Miastenia Gravis é uma doença autoimune que afeta a junção neuromuscular, levando ao surgimento de sintomas neurológicos de severidade variável, desde fraqueza de músculos de grandes grupos axiais como iliopsoas, quadríceps femoral, deltóides e trapézios até à diminuição de ações musculares essenciais à vida, como movimentos respiratórios, garantidos pelo diafragma e músculos intercostais. A explicação para o surgimento deste fenómeno não foi encontrada (54).

Uma mulher africana de 38 anos de idade, diagnosticada com PRP aos 36, apresentou um quadro de espessamento simétrico difuso da pele da face, pescoço, tórax superior, braços e mãos, artralgias, dispneia e perda ponderal com 1 ano de

evolução. O diagnóstico de Esclerose Sistêmica (ES) foi feito com base em critérios clínicos e analíticos (Anticorpos Anti-Nucleares (ANA) presentes a 1:1280, em padrão nucleolar; anti-Scl positivos). O surgimento de mais casos como este poderá ajudar a obter uma explicação para esta rara associação (55).

Apesar de rara, a associação de dermatomiosite (DM) com a PRP encontra-se atualmente bem documentada, com cerca de 20 casos publicados na literatura. A este subtipo de dermatomiosite dá-se o nome de variante Wong. Recentemente, uma rapariga de 10 anos de idade desenvolveu um quadro de sobreposição de DM e ES, após iniciar 6 meses de tratamento com acitretina oral (0.5 mg/kg/dia) para a PRP, evidenciando *rash* em heliotropo das pálpebras superiores, pápulas de Gottron, espessamento da pele das coxas e do abdómen e esclerodactilia dos dedos das mãos. A fisiopatogénese da DM de Wong ainda permanece desconhecida (56).

3.2 Glomerulonefrite Membranosa

PRP e Glomerulonefrite Membranosa (GM) poderão ter uma associação etiológica autoimune em comum, ainda que rara e para já desconhecida. Li et al. descreveram o aparecimento de eritrodermia com ilhas de pele sã e achados histopatológicos característicos (epiderme com hiperplasia do estrato córneo com paraqueratose, derme com infiltrado linfocítico perivascular) num homem de 72 anos de idade com uma proteinúria nefrótica e hematúria microscópica (20-50 células por campo de grande ampliação). A biópsia renal confirmou o diagnóstico prévio de GM (57).

A GM é uma das causas mais frequentes de síndrome nefrótica em idade adulta, que se caracteriza pelo espessamento da membrana basal dos glomérulos, sem infiltração/proliferação celular associada. As causas infecciosas, neoplásicas e medicamentosas mais comuns de GM foram excluídas, com base em Exames Complementares de Diagnóstico centrados nos antecedentes patológicos do doente em questão. Tendo em conta a distância temporal com que PRP e GM surgiram neste caso (3 meses), sugere-se que possa existir uma ligação clínica em comum entre ambas (57).

Hazini et al. descreveram uma doente de 30 anos com Síndrome de Down que apresentava diagnóstico coincidente de vitiligo com PRP. Apesar de este ser um caso único abordado na literatura, a tendência para desenvolvimento de distúrbios da queratinização em doentes com Síndrome de Down é já uma circunstância bem conhecida (58).

3.3 Síndrome Paraneoplásica

A PRP pode-se manifestar em contexto de Síndrome Paraneoplásica, ainda que muito raramente. O mecanismo pelo qual as neoplasias promovem o aparecimento de PRP é desconhecido, mas poderá envolver a reação imune do próprio organismo contra proteínas e/ou hormonas libertadas pelas células malignas (59). Foram descritos, até ao momento, 12 casos de PRP paraneoplásica, abordados resumidamente na Tabela 2.

Tabela II. Casos de PRP paraneoplásica descritos até ao momento (59,60).

Idade	Sexo	Neoplasia subjacente	Evolução Clínica da PRP
26	Masculino	Hepatocarcinoma Celular, VHC-positivo	✓ Favorável com atuação de QT com Doxorubicina e aplicação de Retinóides e de Emolientes tópicos
46	Masculino	Carcinoma Laríngeo <i>in situ</i> (subtipo espinhocelular)	✓ Favorável com Acitretina ; ✓ Resolução completa após exérese tumoral
61	Feminino	Carcinoma Broncogénico (subtipo de grandes células)	✓ Resolução completa 6 meses após tratamento curativo da neoplasia com RT
66	Masculino	Adenocarcinoma Pulmonar	✓ Resolução quase completa 1 semana após Lobectomia
76	Masculino	Carcinoma de Células Renais (subtipo papilar)	✓ Resolução completa 4 semanas após Nefrectomia Radical esquerda
89	Feminino	Adenocarcinoma do Cólon (bem diferenciado, padrão viloso)	✓ Resolução quase completa 1 mês após Hemicolectomia direita

83	Masculino	Carcinoma Espinhocelular metastizado (indiferenciado), localização indeterminada 1ª	✓ Resolução completa após RT/QT com Paclitaxel
75	Feminino	Adenocarcinoma metastizado (pouco diferenciado), localização 1ª provavelmente mamária	✓ Remissão temporária com Acitretina/Prednisolona oral; ✓ Morte causada por embolismo pulmonar secundário à neoplasia
42	Masculino	Neoplasia metastizada (nódulos hepáticos), localização indeterminada 1ª	✓ Remissão completa com Corticosteroides e Emolientes tópicos; ✓ Morte causada por Carcinomatose peritoneal secundária à neoplasia
74	Masculino	Leucemia Aguda (indiferenciada)	✓ Remissão parcial com Corticosteroides tópicos/ sistémicos
59	Feminino	Colangiocarcinoma metastizado	✓ Remissão parcial com Acitretina oral e Emolientes tópicos; ✓ Remissão completa com MTX
71	Masculino	Leucemia Linfocítica Crónica	✓ Refratária a MTX, Acitretina, Ciclosporina e UV-B ✓ Remissão mínima com Secucinumab

Legenda: MTX – Metotrexato; QT – Quimioterapia; RT – Radioterapia; UV-B – Ultravioleta B

Perante um doente com idade superior a 50 anos que apresente uma forma atípica ou fulminante de PRP, refratária ao tratamento com retinóides sistémicos é aconselhável conduzir uma pesquisa exaustiva de doenças malignas ocultas, com a realização de Tomografia Computadorizada Toracoabdominopélvica e Crânioencefálica, Endoscopia Digestiva Alta, Colonoscopia e Mamografia, tendo em conta o contexto clínico pessoal e familiar em questão (59).

3.4 *Eritema Gyratum Repens*

Foram descritos, até agora, 8 casos de PRP que, após tratamento com agentes sistémicos (retinóides e MTX) e biológicos (infiximab, secucinumab e ixecizumab), evoluíram para *Eritema Gyratum Repens* (EGR). Apesar de cerca de 80% dos casos de EGR estarem associados a neoplasias primárias, em nenhum dos 8 doentes foi possível encontrar doença maligna oculta (61).

O surgimento de EGR num contexto benigno pode associar-se a doentes com outras patologias de natureza autoimune (psoríase, esclerodermia, ictiose, artrite reumatoide, pênfigo bolhoso, síndrome da hipereosinofilia e doença de deposição linear de IgA), assim como a patologias de natureza infecciosa (tuberculose). Fármacos imunossupressores como interferão e a azatioprina podem também causar EGR não-paraneoplásica (61).

Ainda que não se saiba ao certo o que provoca o aparecimento de EGR, esta ocorrência parece corresponder a uma fase de resolução natural da PRP. Assim, serão necessários mais estudos nesta temática, de modo a perceber de que forma é que se deverá valorizar o EGR neste contexto (61).

4-Diagnóstico

O diagnóstico de PRP torna-se frequentemente numa tarefa deveras desafiante para quem se determine a estabelecê-lo, dado ser uma entidade com a qual muitos médicos nem chegam a contactar diretamente. Não é incomum assistirmos a erros de diagnóstico primário nestes pacientes, pois a clínica da PRP é variada, com características presentes em muitas outras entidades nosológicas.

Recentemente, um estudo de série que englobou 100 doentes com diagnóstico de PRP comprovou que apenas 26% dos pacientes são corretamente diagnosticados *ab initio*. Cerca de 42% dos restantes doentes com PRP foram inicialmente diagnosticados com outras patologias, dentro das quais surgem mais frequentemente a Psoríase (25%), Dermatite de contacto (10%) e Eczema/Dermatite Espongiótica (8%) (10).

O tempo médio que se demonstrou ser necessário para obtenção de um diagnóstico correto de PRP foi de 29 meses, embora a mediana alcançada tenha sido 2 meses. Mais de 50% dos pacientes foram submetidos a duas ou mais biópsias de pele para conseguir determinar um diagnóstico de certeza de PRP (10).

Analisando os resultados acima mencionados, conclui-se que a PRP é uma entidade que requer alto grau de suspeição de diagnóstico em estadios mais precoces e por isso deve ser tida em conta nos Diagnósticos Diferenciais de outras dermatoses papulodescamativas como a Psoríase.

4.1 Clínica

O diagnóstico da PRP é habitualmente sugerido pelo aspeto macroscópico das lesões que progressivamente vão surgindo, normalmente associadas a queixas pruriginosas, com formação de pápulas hiperqueratósicas foliculares, rodeadas por halo esbranquiçado, que ao coalescerem formam placas de bordos elevados. Formam-se áreas de descamação furfurácea no couro cabeludo, despoletadas por crises de prurido intenso, no contexto de uma progressão cefalocaudal da doença, embora possam raramente aparecer inicialmente em regiões mais a baixo, como o tórax (35,62).

Outras lesões poderão surgir de seguida, como escamas espessadas, quebradiças em tom de laranja/salmão e aderentes à pele dos membros inferiores, eritema das faces extensoras dos joelhos e dos cotovelos e hiperproliferação de queratinócitos das mãos e dos pés, conduzindo a uma QPP frequentemente associada (4).



Figura 3. Faces extensoras dos joelhos e membros inferiores de um doente com PRP (63).

Em fases mais avançadas da PRP, pode surgir eritrodermia, que tipicamente rodeia ilhas de pele saudável, associada a ectropion moderado quando há atingimento da face (4,17).



Figura 4. Forma eritrodérmica de uma doente com PRP. Note bem a presença de *nappes claires* ou ilhas de pele sã, rodeadas por pele lesada (63).

Poderão também aparecer alterações ungueais em até 30% dos casos, como estrias longitudinais, descoloração amarelada, hiperqueratose subungueal e hemorragias punctiformes, mas sem presença de onicólise ou mancha de óleo (4).

O envolvimento oral, com a presença de placas espessas, eritematosas e esbranquiçadas, distribuídas por toda a mucosa oral, incluindo palato e língua, pode ser um achado raro. Foram até agora descritos 4 casos com este tipo de envolvimento (64).

Após colheita de uma anamnese estruturada, com registo do contexto de aparecimento das lesões e ordem temporal na qual surgiram, do início e da evolução dos sintomas associados, da história familiar e da inspeção das lesões ao exame objetivo, o diagnóstico de PRP é sugerido. De seguida, torna-se necessária a realização de exames complementares de diagnóstico que nos ajudarão a estabelecer o diagnóstico definitivo de PRP. Passaremos a descrevê-los de forma mais sucinta.

4.2 Dermatoscopia

O exame das lesões de PRP com dermatoscópio de alta resolução tem sido recentemente apontado como uma alternativa válida a técnicas mais invasivas, tendo demonstrado uma utilidade cada vez maior no diagnóstico clínico de PRP, minimizando a necessidade de biópsia da pele para o seu diagnóstico definitivo (65–67). A

dermatoscopia ultrapassa as propriedades refrativas do estrato córneo da epiderme, permitindo visualizar aspetos morfológicos de camadas mais profundas e invisíveis a olho nu, nomeadamente alterações pigmentares e vasculares (66,67).

Dois estudos recentes propuseram-se a estudar as características que à dermatoscopia permitem distinguir de forma praticamente inequívoca a PRP de outra dermatose papulodescamativa semelhante e bem mais prevalente a nível mundial, a Psoríase. Segundo o estudo publicado por Abdel-Azim et al, as características morfológicas mais frequentemente observadas em doentes com PRP foram: fundo amarelado (90,9%) com rolhões queratósicos esbranquiçados (88,9%); presença de vasos dispostos de forma linear ou associados a alguns punctiformes (81,8%), organizados em *clusters* à periferia das lesões foliculares. Por oposição, doentes com Psoríase revelaram fundo avermelhado (88%) com escamas esbranquiçadas (72%); presença de vasos punctiformes (96%), distribuídos de forma difusa por toda a pele (65).

Jha et al. também tiveram conclusões semelhantes quanto às diferenças da análise dermatoscópica de doentes indianos com as duas patologias. O padrão-tipo mais visualizado de doentes com PRP consistiu na presença de halos perifoliculares de tom amarelo-alaranjado (56,2%) à volta de rolhões hiperqueratósicos (68,7%), com folículo piloso central (100%). A ausência de vasos lineares nas lesões de PRP ao dermatoscópio foi justificada pela hiperpigmentação da pele dos pacientes incluídos no estudo ter impedido a sua visualização. As lesões de doentes com Psoríase apresentaram escamas esbranquiçadas (66,6%), com distribuição difusa de vasos punctiformes em todas as amostras observadas. As alterações vasculares presentes na Psoríase parecem ser demasiado evidentes para passar despercebidas até em pacientes indianos com pele mais escura (66).

Nair et al, ao estudarem o aspeto das lesões de uma menina de 11 anos com PRP ao dermatoscópio depararam-se com as mesmas características acima descritas: rolhões queratósicos esbranquiçados com halo amarelado, eritema perifolicular e folículo piloso central (67).

Apesar de não ser patognomónico na PRP, a presença de fundo amarelado pode-nos ajudar a distingui-la da Psoríase. De facto, há quem o tenha considerado como um forte fator preditivo negativo da Psoríase. Já a presença de rolhões queratósicos ajuda-nos a perfazer o diagnóstico definitivo de PRP (65,66).

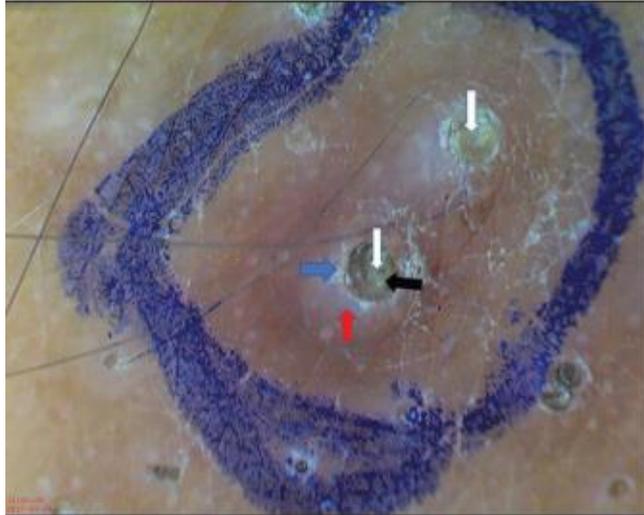


Figura 5. Dermatoscopia de uma lesão de PRP de uma jovem de 11 anos, com 20x ampliação e luz polarizada, evidenciando dois rolhões foliculares, indicados pelas setas brancas, halo perifolicular amarelado, indicado pela seta azul, e fundo eritematoso avermelhado, indicado pela seta vermelha (67).

4.3 Histopatologia

Ainda que a clínica seja importante para suspeitar do seu diagnóstico e que a análise dermatoscópica das lesões seja uma grande ajuda no diagnóstico diferencial com outras dermatoses macroscopicamente semelhantes, o estudo histopatológico de biópsia de pele continua a ser essencial para o diagnóstico definitivo de PRP (15,16,65,66).

As características histopatológicas já descritas de PRP (15) incluem:

- Ortoqueratose e paraqueratose alternando em direção horizontal e vertical, comumente denominado padrão “em xadrez”;
- Hipergranulose focal ou confluyente na epiderme;
- Acanthose irregular, sob a forma de cristas epidérmicas curtas e amplas;
- Espessamento das cristas suprapapilares;
- Infiltrado linfocitário perivascular na derme;
- *Plugging* folicular, com paraqueratose em redor do folículo piloso, também chamada paraqueratose “em cotovelo”;
- Acanbólise;
- Infiltração eosinofílica;
- Infiltração liquenoide.

À análise histológica podemos encontrar uma epiderme acantósica, com ortokeratose e paraqueratose alternando em direção horizontal e vertical, também

denominado “padrão em xadrez”. Hipergranulose confluyente ou focal, bem como placas suprapapilares espessas e cristas epidérmicas largas e curtas são outras das características histológicas mais frequentemente achadas nas biópsias de PRP. Por norma, os folículos pilosos encontram-se dilatados, preenchidos no seu interior por rolhões hiperqueratósicos. Ocasionalmente, pode também surgir a chamada paraqueratose “em cotovelo”, que consiste na presença de paraqueratose em redor de todo o rolhão hiperqueratinizado. Na camada imediatamente abaixo, a derme, não é incomum encontrar um infiltrado inflamatório perivascular e perifolicular inflamatório misto, composto por linfócitos e macrófagos. À análise microscópica de lesões de PRP oral pode-se observar paraqueratose superficial em biópsias de língua afetada, com infiltrado inflamatório, composto maioritariamente por linfócitos (17,64).

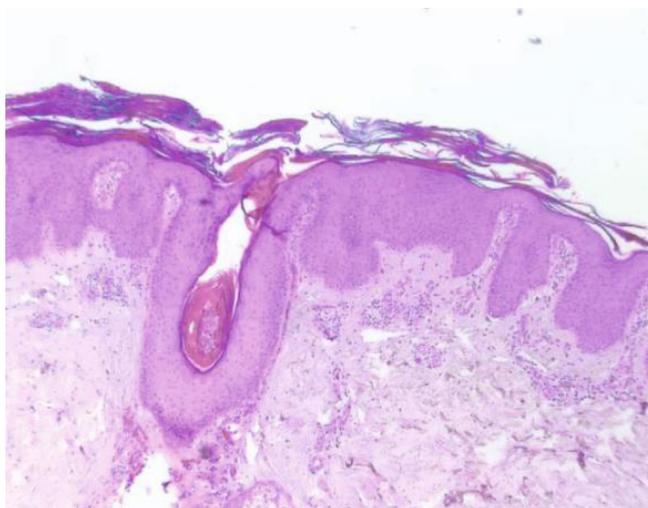


Figura 6. Biópsia de pele com PRP demonstrando paraqueratose e ortoqueratose vertical e horizontal em padrão “de xadrez” e hiperqueratose irregular, acantose epidérmica, folículos cobertos por rolhões, hipergranulose focal e infiltrado inflamatório perivascular misto, composto por linfócitos e macrófagos da pele (histiócitos). Note bem a ausência de ectasias vasculares (17).

Em 32 biópsias de 26 doentes com PRP estudados por Magro e Crowson, todas demonstraram hiperplasia psoriasiforme da epiderme, com presença de fenómenos de ortoqueratose e paraqueratose alternadas em 75%. Cerca de 47% das biópsias continham rolhões foliculares, assim como hipertrofia proeminente do estrato granuloso em 66%. Cerca de 30% das amostras demonstraram fenómenos de hiperqueratose epidermolítica, com a deposição de grandes grânulos de queratohialina irregularmente dispostos à margem de células com citoplasma irregular e halo peri-nuclear. A maioria das biópsias demonstrou mitoses suprabasais, o que corrobora fenómenos de alto *turn-*

over celular do estrato granuloso da epiderme na PRP. O infiltrado inflamatório perivascular presente nas amostras de pele de PRP composto por linfócitos (100%), alguns neutrófilos (28%) e eosinófilos (22%) foi majoritariamente localizado às placas suprapapilares e à volta dos folículos pilosos. Porém, cerca de 16% das biópsias apresentaram também infiltrado inflamatório difuso, do tipo liquenoide (35).

Todos os doentes com Psoríase apresentaram hiperplasia da epiderme, muito semelhante à caracterizada na PRP. No entanto, contrariamente aos achados presentes nas biópsias de PRP, nenhuma amostra apresentou fenómenos de *plugging*. Todas as lesões demonstraram um infiltrado inflamatório quase exclusivamente composto por neutrófilos, de localização superficial. Apenas 4% das biópsias apresentaram fenómenos de hipergranulose (35). Uma das grandes diferenças notadas em relação à PRP foi o aparecimento muito mais frequente de ectasias vasculares, intimamente relacionadas com as papilas dérmicas. Este achado provou ser um fator de distinção significativa das duas patologias (35).

No sentido inverso, a presença de acantólise em 72% das biópsias de PRP demonstrou ser um fator favorável para o seu diagnóstico, já que foi impossível observar-se tal fenómeno morfológico em qualquer biópsia de psoríase. Antes de Magro e Crowson, apenas 4 artigos tinham descrito o surgimento de fenómenos de acantólise em biópsias de PRP, sendo que 2 deles interpretaram esta associação como sendo acidental. Em cerca de 17% dos casos de PRP neste estudo, os fenómenos de acantólise foram não só o achado mais proeminente à análise microscópica das biópsias respetivas, como também ocultaram o diagnóstico em 4 dos casos de PRP. A apresentação inicial das manifestações cutâneas favoreceu o diagnóstico de Doença de Grover em 1 dos casos, de psoríase pustular noutra caso e de pênfigo foliáceo nos dois restantes. A progressão da doença para estadios mais avançados, com o surgimento de eritoderma disseminado e de ilhas de pele sã em outras partes do corpo levou a que o diagnóstico de PRP tenha sido corretamente estabelecido *a posteriori* (35).

Um estudo retrospectivo mais recente permitiu corroborar ainda mais a hipótese do fenómeno de acantólise poder ser uma característica diferenciadora de PRP comparativamente a psoríase. A prevalência de acantólise em peças de biópsia de PRP foi de 33,3%, enquanto que em peças de psoríase foi de 0%. Surpreendentemente, em 87,5% destes casos, o dermatologista responsável acabou por não incluir a PRP nos seus diagnósticos diferenciais. Cerca de 37% apresentaram acantólise extensa, sendo que os 63% restantes aparentaram acantólise focal. Uma análise mais detalhada das respetivas biópsias permitiu achar padrões diferentes de acantólise, adquirindo desde formas de acantólise suprabasal semelhante a pênfigo vulgar, pênfigo foliáceo, a formas

de acantólise a tipo de doença Hailey-Hailey, doença de Darier ou doença de Grover. Não obstante e como seria de esperar, todos os casos de PRP acantolítica acabaram por apresentar características clássicas, por vezes por ocasião de uma abordagem retrospectiva, tais como paraqueratose e ortoqueratose alternadas em padrão “xadrez”, paraqueratose em “cotovelo” e *plugging* folicular (62).

Ko et al. referem que, apesar de o fenómeno de acantólise não ser patognomónico de PRP, a sua evidência em biópsias de doentes com dermatose papulodescamativa inaugural deverá ser motivo suficiente para considerar a PRP no seu diagnóstico diferencial. Mesmo sem presenciar outros estigmas típicos que permitam estabelecer o diagnóstico com mais certeza, é essencial diagnosticar esta entidade atempadamente, de maneira a implementar uma terapêutica eficaz em fase mais precoce da doença (62).

Outros achados não tão frequentes na análise histopatológica das lesões de PRP como os acima mencionados, mas que merecem especial destaque, são padrões inflamatórios igualmente descritos nestes dois estudos retrospectivos. Os doentes com formas acantolíticas de PRP do estudo ultimamente abordado exibiram um infiltrado eosinofílico e liquenoide em 63 e 38% dos casos, respetivamente. Magro et al. também concluíram a existência de padrão idêntico, com eosinofilia em 22% e infiltrado liquenoide em 16% das biópsias de PRP estudadas (35,62).

Deste modo, apesar da PRP geralmente apresentar um infiltrado inflamatório perivascular parco, constituído maioritariamente por linfócitos e neutrófilos, a presença de infiltrado eosinofílico e/ou liquenoide não deverá excluir o seu diagnóstico (62).

Também já foi descrito na literatura um padrão inflamatório ainda mais raro, mas passível de ser encontrado em biópsias de PRP. Uma série de 401 casos clínicos revelou a presença de infiltrados linfocíticos atípicos em 3 doentes, organizados segundo um padrão granulomatoso e limitado por cristas epidérmicas, morfológicamente indistinto de líquen nítido. A presença deste achado deveras incomum pode constituir uma eventual pista para o diagnóstico de PRP (68).

5-Diagnóstico Diferencial

5.1 Psoríase

A Psoríase é uma dermatose autoimune crónica que se caracteriza pela hiperproliferação de queratinócitos do estrato basal, como resposta a estímulos inflamatórios na pele. As manifestações clínicas iniciais da psoríase podem ser praticamente indistinguíveis da PRP, começando pelo aparecimento de pápulas

descamativas avermelhadas que ao coalescer formam lesões redondas/ovaladas bem delimitadas. As escamas são aderentes à pele e de cor branco-pérola, podendo revelar pontos de sufusão hemorrágica quando destacadas (sinal de Auspitz), aparecendo as lesões frequentemente em zonas expostas a trauma físico (fenómeno de Koebner) (69).

A psoríase em placas é a sua forma de manifestação mais comum e afeta frequentemente as superfícies extensoras dos membros e o couro cabeludo, poupando normalmente as palmas das mãos, as plantas dos pés e a face. As alterações ungueais são típicas na psoríase e muito úteis no apoio diagnóstico quando as manifestações cutâneas são equívocas ou estão ausentes. A pesquisa de *pitting* ungueal (depressões punctiformes na superfície da unha, traduzindo irregularidades no processo de queratinização), onicólise (separação da unha do leito subungueal), lesões em “mancha de óleo” e outros tipos de deformidades ungueais deve ser sistematicamente feita na suspeita de psoríase. As áreas intertriginosas como as pregas submamárias, axilas, virilhas e/ou pavilhão retroauricular também podem estar afetadas num subtipo específico, denominado psoríase inversa. Apesar de na maioria dos pacientes as lesões terem um grau de disseminação limitado, existem formas severas que podem cursar com acometimento generalizado de toda a superfície corporal incluindo palmas e plantas (psoríase eritrodérmica). Também está descrita uma forma específica de psoríase associada ao VIH, cujo aparecimento pode ser mesmo um dos primeiros sinais de Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA), com evolução clínica muito variável (69).

O diagnóstico da Psoríase é clínico e histopatológico, com alguns aspetos morfológicos similares à PRP, mas com outros bastante distintos como vimos anteriormente. Uma biópsia de pele com alterações vasculares marcadas, com ectasia próxima das papilas dérmicas, infiltrado neutrofílico no estrato córneo, hipogranulose do estrato granuloso e ausência de paraqueratose e ortoqueratose alternadas dever-nos-á orientar o raciocínio diagnóstico para a psoríase ao invés da PRP (35).

5.2 Formas Difusas

As diferentes formas de apresentação da PRP podem tornar-se um obstáculo ao seu diagnóstico, especialmente numa fase inicial em que os estigmas clássicos não estejam presentes. Porém, assim que as características típicas associem, o diagnóstico de PRP acaba por se tornar habitualmente mais facilitado. As patologias que devem ser consideradas em casos de PRP difusa incluem: Psoríase em placas (PP), Dermatite Seborreica (DS), Eczema Folicular (EF), Toxidermia (Tx), Síndrome de Sézary (SS), Eritroderma Progressiva Simétrica (EP), Eritroqueratoderma Variabilis (EV), Ictiose

Folicular (IF) e Líquen Planopilar (LP). É também muito importante excluir doenças exantemáticas como Doença de Kawasaki, Síndrome da Pele Escaldada Estafilocócica e Escarlatina, em crianças num contexto infeccioso (17).

Tabela III – Diagnóstico Diferencial de PRP difusa (63,70,71).

	Idade	Lesões	Clínica	Evolução	Histologia
<i>PP</i>	Adulta	Faces extensoras; Tronco	Placas espessas; Pústulas; Escamas grossas e esbranquiçadas; Lesões do couro cabeludo e unhas (onicólise e <i>pitting</i>).	Remissões e Recidivas; Associação familiar	Hiperqueratose; Paraqueratose; Hipogranulose; Acantose regular; Ectasia vascular; Abscessos de Munro
<i>Tx</i>	Todas	Generalizada	Edema da Face; Precedido de exantema escarlatiniforme ou morbiliforme; Púrpura associada.	Aguda; Resolve em 2-6 semanas após retirada do fármaco causal (Sulfonamidas, penicilinas, entre outros)	Infiltrado perivascular eosinofílico; Padrões variáveis: Liquenoide, Linfomatoide, Esponjoso; Queratinócitos em apoptose Vacúolos no estrato basal
<i>DS</i>	Após nascer	Couro cabeludo; Flexuras	Crosta láctea; Envolve a região da fralda	Melhora com a idade	Hiperplasia psoriasiforme com paraqueratose; Infiltrado inflamatório não-específico
<i>SS</i>	Adulta	Variável	Prurido intenso; Escoriações autoinfligidas; Liquenificação da pele; Prurigo nodular; Melanoeritema; Edema da pele; Fácies leonina; QPP dolorosa e com fissuras; Alopecia; Linfadenopatias	Associado a Linfoma cutâneo de células T; Variável	Linfócitos pleomórficos (cerebriformes) Clusters de células atípicas no interior da epiderme Infiltrado liquenoide ou “em banda”

EP	Infância	Variável	QPP; Placas eritematosas simétricas;	Mutação AD na loricrina; Responde aos retinóides	Hiperqueratose; Acantose irregular; Papilomatose; Células <i>grain-like</i> ; Disqueratose
EV	Infância	Variável	Máculas eritematosas transitórias, Placas hiperqueratóticas fixas.	Mutação AD (GJB3, GJB4)	Semelhante à EPS
EF	Infância Adulta	Face; Couro cabeludo; Flexuras; Nádegas; Joelhos; FACES extensoras	Crostras eczematosas; Prurigo nodular; Liquenificação; Poupa a região da fralda no bebê	Remissões e Recidivas; Associado a atopia	Acantose; Espongiose variada; Eosinófilos na derme; Edema; Paraqueratose; Infiltrado linfocitocítico;
IF	Após nascer	Couro cabeludo; Pescoço	Distrofia dos foliculos pilosos; Fotofobia; Alopécia	Transmissão ligada ao X; Muito rara	Hiperqueratose folicular; Estrato granuloso proeminente
LP	Adulta	Couro cabeludo	Hiperqueratose folicular; Eritema perifolicular; Alopécia centrífuga; Atrofia cicatricial;	Difícil de tratar	Reação inflamatória liquenoide; Fibrose lamelar concêntrica.

Legenda: AD – Autossômica Dominante; DS – Dermatite Seborreica; EF – Eczema Folicular; EP – Eritroderma Progressiva Simétrica; EV – *Eritroqueratoderma Variabilis*; IF – Ictiose Folicular; LP – Líquen Planopilar; PP – Psoríase em Placas; QPP – Queratodermia Palmoplantar; SS – Síndrome de Sézary; Tx – Toxidermia;

5.3 Formas Localizadas

Na forma localizada de PRP, comumente presente na idade pediátrica (tipo IV), as hipóteses de diagnóstico que se deverão colocar são: Psoríase Folicular (PsF), Queratose Pilar (QP), Doença de Darier (DD), Doença de Grover (DG), Pênfigo Foliáceo (PF), Líquen Nítido (LN), Líquen Espinuloso (LEsp), Líquen Escrofuloso (LEsc) e Frinoderma (15).

Tabela IV. Diagnóstico Diferencial de PRP localizada (19,67–70,72,73).

	Idade	Lesões	Clínica	Evolução	Histologia
<i>PsF</i>	(+++) 10-20	Faces extensoras; Tronco	Lesões perifoliculares; Escamas finas e esbranquiçadas; Placas espessas; Lesões do couro cabeludo e unhas (onicólise e <i>pitting</i>).	Remissões e Recidivas; Associação familiar	Hiperqueratose; Paraqueratose; Hipogranulose; Acantose regular; Abscessos de Munro
<i>QP</i>	Juvenil Adulta	Faces extensoras	Eritema perifolicular; “Sinal de Antena”;	Melhora no Verão e idade	Folículos pilosos e tortuosos dentro de <i>plugs</i>
<i>DD</i>	10-20 Adulta	Flexuras; Regiões seborreicas	Pápulas foliculares, vesiculadas; Mau odor; Pápulas orais em “pedra de calçada”; Défice cognitivo; Pápulas acastanhadas no dorso das mãos e pés; Distrofia ungueal distal em “forma de V”	Agrava com calor, suor, UV-B e Lítio; Associada a Mutações AD no gene <i>ATP2A2</i>	Acantólise suprabasal; <i>Corps ronds</i> ; Células com núcleo em “forma de cigarro” no estrato córneo.
<i>DG</i>	(+++) >60	Tronco superior	Pápulas eritematosas e vesiculadas; Padrão tipo “ <i>rash</i> miliar”; Prurido intenso	Transitória; Associada a Atopia; Agrava no Inverno.	Acantólise Focal Transitória; Eosinófilos presentes; Padrões Mistos: “Darier-like”, “Hailey–Hailey-like”, “Pemphigus vulgaris-like”, Esponjoso
<i>PF</i>	Todas	(+++) Áreas seborreicas ; Tronco superior; Pescoço; Face (padrão de <i>butterfly</i>);	Vesículas e erosões <i>Impetigo-like</i> ; Escamas, erosões/crostas dispostas “em colarinho” e base eritematosa, de limites bem definidos	Pode permanecer localizada por anos; Melhor prognóstico que pênfigo vulgar	Acantólise na epiderme superficial; Complexos imunes de IgG e C3 à DIF

LN	Infância Jovem Adulta	Faces flexoras dos braços; Faces extensoras das mãos; Tronco; Região genital	Múltiplas pápulas em “forma de domo”, discretas e eritematosas, organizadas em grupos	Maioria tem remissão espontânea após 1 ano de doença	Cristas epidérmicas finas em “forma de garra”; Infiltrado linfohistiocítico entre cristas.
LEsp	Infância	PESCOÇO; NÁDEGAS; ABDÔMEN; JOELHOS; FACES EXTENSORAS	Conjuntos de pápulas foliculares com espinhas queratósicas	Autolimitada	Hiperqueratose; <i>Plugging</i> folicular
LEsc	Infância 2ª-3ª década	Tronco; Extremidades proximais	Pápulas foliculares em grupo, descamativas e aspeto liquenoide	Associado a Tuberculose ganglionar e óssea	Tuberculoma granulomatoso perifolicular

Legenda: (+++) – mais frequente; AD – Autossômica Dominante; DD – Doença de Darier; DG – Doença de Grover; DIF – imunofluorescência direta; LN – Líquen Nítido; LEsc – Líquen Escrofuloso; LEsp – Líquen Espinuloso; PF – Pênfigo Foliáceo; PsF – Psoríase Folicular; QP – Queratose Pilar; UV-B – Ultravioleta B

6-Tratamento

O tratamento da PRP é desafiante, dada a resistência frequente a terapêuticas instituídas em estádios iniciais, como os corticoides e retinóides (12). Para além disso, a remissão espontânea pode ocorrer em casos de forma clássica adulta (tipo I), o que dificulta ainda mais a avaliação da eficácia terapêutica de agentes medicamentosos que se poderão usar na PRP (4). Esta informação colide diretamente com os achados encontrados num estudo retrospectivo que envolveu 100 pacientes, em que 72% dos doentes com diagnóstico certo de PRP apresentavam em média 58 meses de persistência clínica da doença, com uma variação que foi até aos 300 meses. Apenas 28% dos doentes com diagnóstico entraram em remissão clínica antes do estudo estar completo. Estes factos sugerem que haja uma variabilidade na progressão da doença ainda não conhecida anteriormente, o que devemos ter em conta ao transmitir informações quanto ao prognóstico em doentes recém-diagnosticados com PRP (10).

Nos casos que não remitem espontaneamente, surge a necessidade de aplicação de agentes tópicos e/ou sistémicos a longo prazo. A baixa prevalência mundial da PRP torna-se um obstáculo à realização de grandes estudos multicêntricos ou de ensaios duplamente cegos e aleatorizados. Dado que apenas foram publicados na

literatura estudos de casos clínicos e séries de casos no que concerne ao tratamento de PRP, apenas podemos contar com conclusões de pequenos ensaios clínicos e de *experts* na matéria, com grau de evidência científica baixo. Assim, surge a necessidade de realização de ensaios prospectivos largos, aleatorizados e controlados para assim se conseguir formular *guidelines* terapêuticas que reúnam resultados mais baseados na evidência científica (12,15–17). Passaremos a descrever de forma mais detalhada os agentes que atualmente são mais utilizados no tratamento da PRP.

6.1 Tratamento Tópico

Os emolientes, corticosteróides e produtos queratolíticos como o ácido salicílico são, segundo Ross et al, os agentes tópicos que condicionam resposta clínica mais satisfatória, nomeadamente em 76%, 50% e 45% dos doentes tratados (10). Os queratolíticos tópicos podem ser eventualmente suficientes para alívio dos sintomas, especialmente nos doentes que cursem com QPP (15–17). Em formas mais frustrantes e localizadas de PRP juvenil, o tratamento tópico isolado com corticosteroides pode ser o suficiente para remissão das lesões, apresentando resultados excelentes a moderados em até mais de metade dos casos. Contudo, especialmente se usados de forma crónica, incluem o risco de vir a provocar atrofia da pele e absorção sistémica, com os riscos que podem acarretar para as crianças. Inibidores da calcineurina como Tacrolimus ou Pimecrolimus poderão constituir alternativas viáveis aos corticoides, podendo ser usados a longo-prazo, com resultados pouco promissores (11,15,16).

O uso de loção de capsaicina a 0,03% pode ser um agente eficaz no alívio do prurido associado à PRP, suplantando anti-histamínicos tópicos. A capsaicina é um substrato com propriedades analgésicas encontrado em plantas da família das *Solanaceae*, cujo mecanismo de ação passa pela depleção e diminuição de acumulação de substância P em recetores nociceptivos localizados nas terminações nervosas periféricas localizadas na pele (74).

O gel de brimonidina a 0,5% está aprovado para o tratamento da Rosácea e pode ser usado em regime *off-label* no tratamento do eritema facial associado à PRP, recalcitrante a terapias sistémicas mais invasivas (75).

Crems com análogos da vitamina D como o Calcipotriol poderão eventualmente, tal como na psoríase, ajudar na resolução de lesões de PRP. Melhorias clínicas foram obtidas em três doentes com diferentes tipos de PRP, após um mês de tratamento com preparações de Calcipotriol a 50 µg/g. Contudo, a evolução clínica não teve por base um método de análise comparativa fidedigno, o que levanta desconfiança quanto à eficácia exata do Calcipotriol no tratamento da PRP (76).

A aplicação tópica de retinóides também já se revelou eficaz. A aplicação de Tazaroteno a 0,1% duas vezes por dia durante três meses permitiu uma melhoria significativa das lesões de uma menina com PRP tipo IV, com hipopigmentação pós-inflamatória associada. Não foram observados outros efeitos secundários associados ao seu uso (77).

Na larga maioria dos casos de PRP, a necessidade frequente de escalonamento terapêutico obriga a que o tratamento tópico seja usado em conjunto com o tratamento sistémico (16).

6.2 Tratamento Sistémico

Uma série recente de 100 pacientes com PRP mostrou que os agentes sistémicos que tiveram resultados mais satisfatórios foram os retinóides (59%) e o metotrexato (52%) (10).

6.2.1 Retinóides

Segundo revisões atualizadas baseadas em séries de casos, os retinóides são considerados os fármacos de 1ª linha no tratamento de PRP. Os retinóides são análogos sintéticos derivados da vitamina A, com propriedades antiproliferativas, imunomoduladoras e anti-inflamatórias. A isotretinoína tem ganho cada vez maior destaque no tratamento de PRP. Outros retinóides usados são a acitretina e o etretinato, tendo surgido recentemente resultados muito promissores com outro retinoide: a alitretinoína (12,15–17,78–80).

Os retinóides exercem os seus efeitos mediante diferentes tipos de agonismo sobre os vários subtipos de recetores, nomeadamente *retinoic-acid-receptor* (RAR) e *retinoid-X-receptor* (RXR), revelando *in vitro* atividade supressora na libertação de citocinas pró-inflamatórias já abordadas na etiopatogenia da PRP, como TNF α , IL-1 β e IL-12 p40. Acredita-se que os efeitos terapêuticos dos retinóides poderão passar pela supressão de TNF α e das interleucinas IL-12/IL-23, reduzindo a hiperproliferação de queratinócitos e sobreativação de fibroblastos, de monócitos e de polimorfonucleares (78,79).

Um artigo recentemente publicado demonstrou remissão clínica quase completa num caso de PRP tipo I eritrodérmica, após 1 mês de tratamento com acitretina 50 mg/dia. Segundo um estudo retrospectivo levado a cabo por Eastham et al, 63% dos doentes tratados com acitretina em monoterapia tiveram resposta clínica marcada, sendo que os restantes 37% apresentaram resposta parcial (80,81).

Uma revisão sistemática publicada no ano transato por Kromer et al. revelou resposta clínica excelente em 42% dos doentes com PRP tratados com retinóides. Dentro dos diferentes retinóides, a alitretinoína foi o que apresentou os melhores resultados, com 72,7%. De seguida, surgiu a isotretinoína com 61,1%, o etretinato com 47% e em último lugar, surpreendentemente, figurou a acitretina, com apenas 25%. No entanto, a eficácia da alitretinoína deve ser interpretada com precaução, dados os poucos artigos que, até agora, foram publicados na literatura (12).

Uma explicação possível para justificar a evidência da eficácia superior da isotretinoína em relação à acitretina foi a de que a dose administrada de isotretinoína aos doentes foi, em média, significativamente superior à da acitretina (1.55 mg/kg *versus* 0.56 mg/kg) (12).

A posologia proposta para o tratamento com isotretinoína é de 1 mg/kg/dia e para o tratamento com acitretina é de 0.5 mg/kg/dia. A alitretinoína, se se ponderar o seu uso, poderá ser administrada na dose de 30 mg/dia. Roenneberg et al. referem que o uso da isotretinoína e da alitretinoína deverá ser preferido à acitretina, por apresentarem um tempo de semivida mais curto ($t_{1/2} = 2-10h$ *versus* $t_{1/2} = 39-96h$). A acitretina, ao sofrer esterificação, transforma-se no seu pró-fármaco, o etretinato, que aumenta exponencialmente o seu período de *wash-out* para cerca de 100 dias (12,15,16).

O efeito adverso mais grave associado à toma de retinóides é a teratogenicidade, o que leva a maioria dos autores a evitar o seu uso em mulheres na idade fértil. O uso de dois métodos contraceptivos deverá ser iniciado 1 mês antes do tratamento com retinóides e continuado até 1 mês após descontinuação da isotretinoína ou alitretinoína e até 3 anos após descontinuação da acitretina. (15,16).

Os retinóides não estão indicados nos doentes jovens em fase de crescimento, dado os seus efeitos nefastos na mineralização óssea, especialmente no encerramento precoce dos centros de ossificação secundária, localizados nas epífises de ossos longos. Este efeito é tempo e dose-dependente, o que significa que o risco aumenta com ciclos de tratamento mais prolongados e com doses mais altas. Outros efeitos secundários associados aos retinóides incluem secura da pele e das mucosas, elevação das transaminases, opacificações da córnea e diminuição da visão corpuscular (15).

6.2.2 Metotrexato

Em doentes com PRP que não respondem ao tratamento com retinóides, ou naqueles em que está contra-indicado o seu uso, o metotrexato (MTX) surge como terapêutica válida de 2ª linha (12,16).

O MTX é um antimetabolito, análogo do ácido fólico que interfere com a síntese *de novo* de ácidos nucleicos e proliferação celular, ao inibir uma enzima importante da via da síntese dos folatos, a dihidrofolato redutase (DHFR). Embora o seu mecanismo de ação exato em dermatoses psoriasiformes permaneça desconhecido, acredita-se que o MTX exerça o seu papel terapêutico em duas etapas distintas. O MTX funciona, em primeiro lugar, como um agente antiproliferativo, diminuindo a taxa mitótica celular ao induzir a apoptose de queratinócitos hiperproliferativos, iniciando vias que promovam *stress oxidativo*. Em segundo, como agente anti-inflamatório, o MTX é responsável pela redução da produção de citocinas pró-inflamatórias como a interleucina IL-1 e o TNF α (82).

O MTX tem-se mostrado um agente eficaz no tratamento de PRP, ao demonstrar melhoria clínica significativa após iniciar-se a sua administração. Pode induzir remissão quase completa das lesões de PRP e é habitualmente bem tolerado. Segundo Kromer et al, no entanto, o tratamento com MTX não mostra uma resposta muito favorável, com resposta clínica excelente em apenas 33.1% dos doentes, o que vai ao encontro de resultados já previamente publicados (4,12). Porém, uma revisão atualizada do uso de MTX na PRP reporta uma resposta clínica ao tratamento com MTX em monoterapia em cerca de 90% dos casos, com resposta clínica completa ou resposta clínica marcada em 40,9% e 31,8%, respetivamente. Relativamente aos casos de PRP juvenil, apenas pouco mais de metade dos doentes apresentaram resposta ao tratamento com MTX (82).

O MTX é um pró-fármaco que para se tornar ativo tem de sofrer um processo de poliglutaminação, o que leva a que o MTX demore 6 a 7 meses a atingir o seu *steady-state*. Assim, a grande maioria dos doentes requer ciclos longos de tratamento com MTX para obter resposta clínica, variando de 1 a 4 ou mais meses (82).

As vias de administração possíveis para o MTX são a via oral e a via subcutânea. Esta última pode evitar situações de intolerância gastrointestinal, permite um controlo maior da dose e a concentração sistémica do fármaco não fica dependente da sua absorção. A dose recomendada é de 15-25 mg por semana, com ajustes caso a caso, dependendo sempre da evolução clínica. Assim que houver melhoria clínica, a dose deverá ser titulada até à dose mínima eficaz para manutenção e desmame progressivo, se houver remissão clínica favorável (82).

Em casos mais severos de PRP, a terapêutica combinada (MTX + retinóides) poderá ser uma opção. As taxas de resposta são habitualmente boas (85,7%), com remissão completa em metade dos casos e resposta muito favorável em cerca de um terço dos doentes (82).

Koch et al. reportaram efeitos adversos em 12,9% dos doentes com PRP que fizeram tratamento com MTX, sendo que os mais comuns incluíram: leucopenia (5,2%); elevação das provas hepáticas (2,6%) e aftas orais (1,8%). Contudo, 4,3% dos doentes experimentaram efeitos adversos mais graves que provocaram a descontinuação da terapêutica, com 1 doente a desenvolver pneumonia por *Pneumocystis carinii*, 2 com sintomas gastrointestinais severos e outros 2 com intolerância gastrointestinal. A terapêutica combinada com retinóides deve ser ponderada com precaução, dado o risco aumentado para causar hepatites tóxicas, devido à alta hepatotoxicidade que a conjugação destes fármacos acarreta. Outros efeitos secundários graves mais raros incluem mielosupressão e defeitos na espermatogénese. Existe muito pouca informação quanto aos efeitos do MTX em doentes de faixas etárias mais jovens (15,17,82).

Assim, torna-se mandatório efetuar uma bateria de análises laboratoriais antes de iniciar tratamento com MTX, que incluem: hemograma completo com fórmula leucocitária, provas de função hepática e de função renal, análise sumária de urina, teste de gravidez (o MTX está contraindicado na gravidez, dada a sua teratogenicidade), serologias ao VHB, VHC e VIH. Em casos selecionados, pode ser importante a pesquisa de polimorfismos da Metilenotetrahidrofolato redutase (MTHFR) ou a realização de exames de imagem como ecografia abdominal e radiografia do tórax. A suplementação com baixas doses de ácido fólico deverá ser ponderada e a evicção de álcool deverá ser recomendada. O *follow-up* inclui repetição semanal de exames laboratoriais durante 1 a 3 meses e, a partir daí, mensal ou bimensalmente (82).

6.2.3 Apremilast

O Apremilast é um fármaco com propriedades anti-inflamatórias também usado no tratamento de psoríase, pertencente à classe dos inibidores da fosfodiesterase 4 (PDE4). A PDE4 é uma enzima que ao degradar a Adenosina Monofosfato cíclico (AMPC) participa na ativação do NF-κB, cujo papel na iniciação da cascata inflamatória da PRP é já conhecido. Assim, a inibição da PDE4 aumenta a concentração de AMPC intracelular, diminuindo assim a ativação da NF-κB (28,83).

Dois grupos de investigadores de Quioto e Toledo propuseram recentemente que o Apremilast poderá ser uma alternativa terapêutica de futuro na PRP refratária a agentes convencionais como agentes tópicos, retinóides, MTX ou ciclosporina. A posologia adotada começou nos 30 mg, 1-2 vezes ao dia, até melhoria comprovada do quadro clínico. Ambas as publicações reportaram uma resposta extremamente favorável após 2 meses de tratamento com Apremilast, com manutenção da remissão até 7 meses após a sua introdução. Num dos estudos, a doente apenas experienciou

cefaleias ligeiras, que aliviaram com a toma de analgésicos orais. Dada a introdução recente do Apremilast no mercado internacional, serão necessários estudos prospetivos mais largos para avaliar a sua eficácia exata no tratamento de PRP, bem como para avaliar potenciais efeitos adversos associados ao seu uso. Roenneberg et al. defendem que o Apremilast pode ser alternativa em casos de malignização secundária a imunossuppressores como o Infliximab (16,83,84). O Apremilast ainda não é comercializado em Portugal, o que não invalida a sua utilização futura, se for aprovado pelo Infarmed e o seu uso for comprovadamente seguro e eficaz na PRP refratária a outros agentes terapêuticos.

6.2.4 Ciclosporina

A ciclosporina é um fármaco imunossupressor que também pode ser alternativa válida quanto ao tratamento da PRP. Tem a grande vantagem de ser um fármaco com rápido início de ação, podendo ser administrado em esquemas de curta duração em casos de PRP juvenil que não respondam a retinóides e a MTX ou com contraindicação absoluta para o seu uso (16,17). Não obstante, a ciclosporina é um fármaco pouco seguro em populações mais velhas, que aparenta uma eficácia baixa, segundo Kromer et al, com apenas 11.8% de resposta clínica excelente (12).

Ainda assim, existem casos publicados de sucesso associado ao seu uso, como num doente de PRP tipo III tratado com 3 mg/kg/dia de ciclosporina, que alcançou resposta clínica marcada em pouco mais de 1 mês, tendo mantido remissão da sua doença durante 8 meses após a sua retirada (15). A dose recomendada, segundo Roenneberg et al, deverá ser entre os 2-5 mg/kg/dia (16). O uso concomitante de fototerapia a terapêutica primária com ciclosporina deve ser evitado (12).

6.2.5 Fumarato

Os fumaratos ou ácidos fumáricos são agentes terapêuticos indicados na psoríase em placas moderada a severa, que poderão ser usados *off-label* na PRP refratária aos retinóides. Os fumaratos alteram a patogénese das dermatoses psoriasiformes através de dois mecanismos: diminuem a libertação de citocinas pró-inflamatórias de Linfócitos Th1, ao inibir a maturação de CDs; aumentam a estimulação de libertação de citocinas anti-inflamatórias por Linfócitos Th2 (85).

A sua eficácia no tratamento da PRP, segundo Kromer et al, não demonstrou ser a mais promissora: apenas 1 dos 3 doentes revelou resposta clínica completa após a sua introdução, sendo que os outros dois não obtiveram qualquer resposta clínica associada (12).

Os fumaratos são administrados via oral, com uma dose diária variável que deve seguir protocolo estabelecido para a psoríase: 30 mg/dia na 1ª semana, subindo sucessivamente até chegar à dose máxima de 720 mg/dia. Quando houver evidência de melhoria clínica, a dose é progressivamente reduzida até ao fármaco ser completamente descontinuado (85).

Os fumaratos poderão provocar efeitos adversos graves associados, tais como linfopenia, eosinofilia e elevação das provas hepáticas. Se houver agravamento destes parâmetros poder-se-á suspender a terapêutica até haver a sua reversão. Assim, a monitorização com hemograma completo e provas hepáticas é mandatória durante o tratamento. Poderão surgir outros efeitos secundários mais comuns e menos graves como náuseas, *flushing*, distensão abdominal e diarreia, que por norma resolvem com a redução da dose (85).

6.3 Modalidades de Fototerapia

Tal como previamente discutido, a exposição à luz solar pode, em alguns casos, ser a única causa de agravamento das lesões de PRP. Existem casos publicados que revelaram fotossensibilidade aumentada para tratamentos com radiação UV, mais especificamente UV-B, em doentes suscetíveis à exposição solar (51). Apesar de não ser tão comum, também há quem tenha reportado casos de PRP mais suscetível a radiação do espectro do UV-A (52). Existem também casos de PRP tratados com UV-B de banda estreita e com modalidades baseadas em UV-A (PUVA e retinóides + PUVA), apresentando resultados contraditórios (74). Contudo, outra modalidade de fototerapia como o regime de Goeckerman, uma combinação de alcatrão com UV-B, revelou respostas muito pouco entusiasmantes (11,74).

Apesar de mais de 25% dos doentes de uma grande série de doentes com PRP terem sido sujeitos a esquemas de fototerapia, apenas 8% revelaram resultados satisfatórios (10). Klein et al. chegaram mesmo a afirmar que, num doente que não responda bem à fototerapia, o diagnóstico de PRP deverá ser sustentado ao invés de Psoríase (17). Tendo em conta o risco de fotoagravamento das lesões de PRP, é recomendável que se faça um teste de sensibilização prévio. A fototerapia só deverá ser ponderada se se revelar que pode ser benéfica num doente em particular. Essa decisão deverá ser tomada caso a caso (16).

6.4 Biológicos

Tal como abordado em cima, estudos cada vez mais recentes apontam para a existência de uma eventual cascata inflamatória comum entre psoríase e PRP, que inclui a libertação de citocinas pró-inflamatórias inatas (IL-12, TNF, IL-23) e adaptativas (IL-

17 e IL-22). Deste modo, os agentes biológicos que nos permitam bloquear seletivamente estas vias assumem-se como uma mais valia nos casos de PRP que se demonstrem refratários aos tratamentos com retinóides e/ou MTX (29).

Os agentes biológicos até agora usados para o tratamento de PRP são os anti TNF, os anti p40 (IL-12/IL-23) e os anti IL-17A. O uso destes agentes tem sido cada vez maior, tanto em monoterapia, em casos em que outros agentes sistémicos poderão estar contraindicados, como em combinação com MTX ou retinóides (15,16).

Quando comparados com os resultados obtidos com a administração de acitretina oral, praticamente todos os biológicos (Infliximab, Adalimumab, Etanercept, Ustekinumab e Secucinumab) obtiveram respostas clínicas marcadamente superiores (12).

6.4.1 Anti-TNF

Os anti TNF são agentes biológicos com função supressora sobre o TNF α e/ou TNF β , citocinas promotoras da resposta inflamatória presente em inúmeras condições patológicas, sendo de longe os biológicos mais utilizados em estudos publicados sobre o tratamento de PRP (15,49).

À semelhança do que já foi reportado em casos de psoríase e artrite psoriática, doentes com PRP que recebam antagonistas do TNF pela primeira vez parecem alcançar melhor resposta clínica que doentes que já tenham recebido tratamentos prévios com fármacos desta classe terapêutica. Se a resposta clínica obtida com um antagonista TNF não for suficiente, iniciar um ciclo de um biológico com outro mecanismo de ação poderá trazer maior benefício para os doentes (12).

Infliximab

O Infliximab é um anticorpo monoclonal quimérico com afinidade para o TNF α , que demonstrou ter um papel imunossupressor importante na fisiopatologia da PRP (17).

Uma revisão sistemática recente do tratamento de PRP com agentes biológicos concluiu que o anti TNF α mais utilizado tem sido o Infliximab, com resultados muito promissores. Cerca de 68% dos doentes tratados tiveram resposta clínica completa a marcada, dado que apenas 16% apresentaram resposta baixa ou refratária. Numa larga maioria dos casos (89%), o Infliximab foi utilizado como terapêutica de resgate após falência de agentes sistémicos de 1ª linha como retinóides ou MTX, sendo administrado como terapêutica *ab initio* nos restantes 11% (49).

A dose adotada praticamente em todos os casos foi de 5 mg/kg, com administrações à semana inicial, à 2ª semana, à 6ª semana e de 8/8 semanas daí em diante (49).

Cerca de um sexto dos doentes apresentaram efeitos adversos secundários ao uso de Infliximab, como edema transitório dos membros, ganho ponderal, vitiligo inaugural, *rash* cutâneo, dispneia, taquicardia, insuficiência renal e infeções cutâneas. O efeito imunodepressor do Infliximab acabou por provocar o surgimento de uma leucemia linfocítica de pequenas células num doente após 4 semanas de início do tratamento (49).

Etanercept

O Etanercept é o segundo antagonista do TNF mais usado no tratamento de PRP. É um agente biológico que funciona como recetor do TNF α e TNF β com função antagonista para estas duas quimiocinas (17).

Uma revisão sistemática recente mostrou que o Etanercept foi administrado a um total de 22 doentes, que previamente tinham apresentado resposta refratária a terapêuticas convencionais de 1ª e 2ª linha como retinóides, MTX, corticoides orais, UV-A e UV-B, entre outras. Os fármacos mais frequentemente usados em simultâneo com o Etanercept foram a Acitretina e o MTX, presentes em metade dos doentes. Cerca de 73% dos doentes tiveram resposta clínica completa a marcada, sendo que os restantes 27% apresentaram apenas resposta clínica parcial, baixa ou refratária. Quatro doentes experimentaram recidiva da PRP, sendo que em 2 destes coincidiu com a descontinuação do Etanercept. Um destes obteve remissão clínica após reintrodução e manutenção do fármaco durante mais 2 meses (49).

A dose adotada pela maioria dos tratamentos foi de 50 mg/semana, à exceção de 2 casos tratados com 25 mg/semana e de outro com 37 mg/semana. A posologia adotada nos diferentes casos variou de uma a duas administrações subcutâneas semanais durante os primeiros dois meses de tratamento e, daí em diante, uma administração subcutânea semanal. Os resultados clínicos foram muito sobreponíveis, independentemente da adoção de esquemas de duas doses semanais nos primeiros meses de tratamento com Etanercept ou de uma única dose semanal *ab initio* (49).

O único efeito adverso associado ao uso de Etanercept foi um agravamento clínico da poliartrite de apenas um dos 22 casos tratados com este fármaco (49).

Adalimumab

O Adalimumab é um anticorpo monoclonal IgG-1 humano com grande afinidade para o TNF, que também tem sido usado no tratamento da PRP, ainda que com resultados menos favoráveis que os outros dois biológicos acima referidos (17).

Um total de 20 doentes com PRP foi tratado com Adalimumab, com resposta clínica previamente refratária a terapêuticas sistêmicas como o MTX, retinóides, corticoides, radiação UV, entre outras. Dois destes doentes já tinham sido previamente tratados com outro anti-TNF, o Etanercept, com resultados insatisfatórios. Cerca de mais de um terço dos doentes experimentaram tratamento concomitante com outros agentes, na sua maioria retinóides e MTX. O Adalimumab permitiu obter resposta clínica completa a marcada em 50% dos doentes, resposta clínica parcial em 25% e resposta clínica baixa a refratária nos 25% restantes. Três doentes experimentaram recidiva da PRP, em que num deles coincidiu com a descontinuação do Adalimumab, tendo-se obtido remissão clínica parcial após a sua reintrodução (49).

A dose inicial adotada na maioria dos tratamentos foi de 80 mg, por via subcutânea na semana 0, com a seguinte posologia de manutenção: doses subcutâneas de 40 mg de 15 em 15 dias, em esquemas terapêuticos de 1-9 meses de duração, dependendo da resposta clínica obtida em cada caso (49).

Apenas 3 doentes apresentaram efeitos secundários ao uso de Adalimumab, que foram desde alterações do trânsito gastrointestinal e elevação das enzimas hepáticas num destes, até ao aparecimento de condições bem mais sérias como Síndrome do Choque Tóxico e Linfoma Folicular em outros dois (49).

6.4.2 Anti IL-12/23 e anti IL-17^a

Ustekinumab

O Ustekinumab é um anticorpo monoclonal humano dirigido contra a subunidade p40 das IL-12 e IL-23. A sua eficácia como tratamento de última linha em formas de PRP refratária a todos os outros agentes terapêuticos tende a explicar-se com o seu potencial imunossupressor na via inflamatória do eixo IL-23/Th17 (15,29).

Mais recentemente, ao observar a resposta clínica marcada ao tratamento com Ustekinumab num doente com PRP tipo I, inicialmente agravada com um ciclo de tratamento com Secucinumab, Matsuda et al. levantaram a possibilidade dos anti IL-12/23 poderem vir a atuar na PRP através de uma via alternativa pró-inflamatória. Ao inibir a IL-12, essencial na diferenciação de Linfócitos Th1, o Ustekinumab pode eventualmente reduzir indiretamente a produção de citocinas pró-inflamatórias de perfil

Th1, contribuindo assim para a remissão clínica da PRP (86). Contudo, ainda não se sabe ao certo a proporção exata de não-respondedores a terapêuticas baseadas em antagonistas IL-17A como o Secucinumab, e se isto é indicativo da existência indubitável de outras vias de sinalização inflamatória envolvidas na fisiopatologia da PRP (60).

O Ustecinumab é, até ao momento, o agente biológico mais usado da família dos Anti IL-12/23 e anti IL-17, com resposta clínica completa e marcada em 15 doentes, resposta clínica parcial em 2 e resposta clínica refratária nos restantes 2. Dois dos doentes tiveram terapêutica concomitante com retinóides sistêmicos. Apenas um dos 19 doentes tratados com Ustecinumab não obteve resposta refratária a terapêuticas prévias com agentes de 1ª linha como corticoides e retinóides orais, de 2ª linha como MTX, Ciclosporinas, UV-B ou PUVA e a de 3ª linha, como antagonistas de TNF e, num dos casos, anti IL-17A (49,86).

A dose inicial adotada na maioria dos tratamentos foi de 45 mg, por via subcutânea na semana 0 e 4 de tratamento, com a seguinte posologia de manutenção: doses subcutâneas de 45 mg trimestrais, em esquemas terapêuticos nunca inferiores a 4 meses (49).

Efetivamente, segundo Napolitano et al., não houve quaisquer efeitos adversos associados ao uso de Ustecinumab, e apenas um dos doentes que responderam inicialmente ao tratamento teve recidiva da PRP ao fim de 7 meses. Dobrou-se a dose de Ustecinumab para os 90 mg e, a partir da 30ª semana de tratamento, alcançou-se uma resposta clínica parcial (49).

Secucinumab

O Secucinumab é um anticorpo monoclonal humano especificamente dirigido contra a IL-17A, produzida em grande escala por Linfócitos Th17, inibindo assim a cascata inflamatória anteriormente abordada (15,29).

Até agora, foram publicados apenas 9 casos clínicos, no que diz respeito ao tratamento da PRP com Secucinumab, com resposta clínica completa a marcada em 5, resposta clínica parcial em 2 e resposta clínica refratária em 1. Houve também um agravamento clínico paradoxal em 1 dos doentes, que conduziu à descontinuação do Secucinumab ao fim de 2 meses de tratamento (49,60,86).

A dose inicial adotada na maioria dos tratamentos foi de 300 mg, por via subcutânea nas primeiras 5 semanas, com a seguinte posologia de manutenção: doses subcutâneas de 300 mg mensais, em esquemas terapêuticos de 1-6 meses de duração, dependendo da resposta clínica obtida em cada caso (49,60).

Uma publicação recente sugere que o Secucinumab poderá ser uma opção terapêutica rápida e eficaz para casos de PRP do subtipo I e II. No entanto, a ausência de resposta clínica ao tratamento com Secucinumab em casos de PRP familiar ou paraneoplásica poder-se-á se dever ao facto de estarem aqui implicadas outras vias alternativas de patogénese PRP ainda não conhecidas (60).

Ixekizumab

O Ixekizumab é outro anticorpo anti IL-17A, usado pela primeira vez num doente com PRP tipo I refratária a corticoides tópicos, UV-B e a retinóides orais, com resposta clínica completa após 4 semanas de tratamento. O Ixekizumab liga-se à IL-17A, inibindo deste modo a ativação de queratinócitos e a produção de citocinas e prostaglandinas pró-inflamatórias. Assim, o Ixekizumab poderá eventualmente constituir uma alternativa válida, no tratamento de casos de PRP refratária (87).

6.5 Racionalização de Tratamento

Embora a literatura mais recente nos permita constatar que os agentes biológicos têm alcançado resultados muito promissores, fazendo com que sejam gradualmente preferidos em alternativa a agentes sistémicos convencionais como os retinóides e o MTX, a definição do melhor esquema terapêutico para a PRP continua a ser um mistério. Contudo, um artigo de revisão publicado no ano de 2018 propôs um algoritmo para o seu tratamento. A base inicial do tratamento deverá assentar no uso diário de emolientes tópicos, derivados da ureia ou ácido salicílico, e aplicação de corticoides, retinóides ou de inibidores da calcineurina tópicos (16).

Se, após um período de 6 semanas de tratamento e avaliação do impacto na qualidade de vida do doente, através de scores como o *Physician Global Assessment* (PGA), *Dermatology Quality Life Index* (DLQI) e Área de Superfície Corporal (BSA) afetada, não houver sinal de melhoria clínica, definida por:

- Diminuição de menos de 2 pontos no PGA;
- PGA > 3 (doença moderada, pelo menos);
- BSA > 10%;
- DLQI > 10,

Deve passar-se para o tratamento sistémico, onde em 1ª linha se sugere a classe dos retinóides. Dentro dos retinóides, dever-se-á dar preferência à isotretinoína e alitretinoína em vez da acitretina, devido ao período prolongado de *wash-out* da última (12,16). Se os retinóides estão contraindicados, ou se houver falência terapêutica,

preconiza-se a introdução de fármacos sistémicos de 2ª linha, como o MTX e a Ciclosporina (12,16).

Após um período de tratamento não superior a 3 meses, deverá ser feita nova reavaliação da severidade da doença. Se ao fim deste período não houver resposta clínica marcada aos agentes sistémicos, os agentes biológicos deverão ser introduzidos (16).

Dados recentes apontam para uma ligeira superioridade dos anti p40 IL-12/23 e anti IL-17A, como o Ustekinumab e Secukinumab, comparativamente aos anti-TNF (12). O uso associado de agentes sistémicos de 1ª ou de 2ª linha pode ajudar a obter uma maior eficácia terapêutica (16).

Em caso de malignização secundária a imunossupressão induzida por terapêutica com biológicos, o Apremilast poderá ser uma boa alternativa de futuro. Porém, a escassez de estudos publicados levanta algum grau de desconfiança quanto à eficácia real do Apremilast no tratamento da PRP (16).

Infelizmente, a baixa prevalência de PRP a nível mundial torna muito improvável a possibilidade da criação de grandes ensaios clínicos no futuro. No entanto, uma boa estratégia para a obtenção de um maior conhecimento do tratamento desta doença passa pela criação de bases maiores de registos, que nos permitam incluir mais doentes em grandes coortes prospetivas (12).

Conclusão

A ideia de que a PRP é uma variante da Psoríase é, à luz do que foi abordado nesta revisão, questionável. Apesar de não se conhecer assim tão bem esta entidade patológica como a sua parente mais próxima, a evidência científica obriga-nos, neste momento, a abordar a PRP como uma doença distinta, com manifestações iniciais, evolução clínica e resposta absolutamente diferente da Psoríase. É verdade que, em fases mais iniciais da doença, conseguir um diagnóstico preciso de PRP pode revelar-se um autêntico quebra-cabeças a qualquer clínico sem contacto prévio com esta doença. Dada a sua prevalência tão baixa, raros são aqueles que têm a sorte de ver algum caso de PRP durante a sua prática. Não obstante, é importante perceber que ela de facto existe e que exige um alto grau de suspeição para ser corretamente diagnosticada.

Há uma série de pistas que nos permitem desconfiar da sua presença que ao longo deste trabalho foram abordadas. A afeção folicular é uma condição praticamente obrigatória na PRP, que raramente se encontra em casos de Psoríase. O surgimento de doença papulodescamativa logo após o nascimento também pode fazer-nos pensar em PRP, especialmente quando existem antecedentes familiares associados. Uma apresentação clínica frequentemente tão exuberante, progredindo para eritroderma, deve também levantar sistematicamente a suspeição de PRP. Publicações recentes deram a conhecer as potencialidades de técnicas auxiliares de diagnóstico como a dermatoscopia e a histopatologia no diagnóstico mais precoce desta patologia, que nos permita racionalizar um plano terapêutico mais precoce e eficaz, evitando consequências nefastas para os doentes como a eritroderma. Ainda assim, a PRP não revela ser uma patologia diretamente ameaçadora para a vida destes.

O tratamento da PRP, tal como publicações recentes o indicam, é desanimador, trazendo grandes dificuldades na obtenção de remissão clínica. À luz de conhecimentos atuais sobre a fisiopatologia da PRP e da sua similaridade com outros distúrbios da queratinização como a Psoríase, tentou-se desde cedo aplicar algoritmos de tratamento análogos na esperança de obter resultados clínicos favoráveis. Contudo, diversas modalidades terapêuticas consideradas mais-valias na Psoríase não revelaram resultados satisfatórios em doentes com PRP.

Surgiram recentemente novos fármacos capazes de mudar a história natural de formas de PRP refratária ao tratamento com fármacos convencionais, inicialmente concebidos para a Psoríase: os agentes biológicos. Duas classes de biológicos têm-se revelado eficazes no tratamento da PRP, nomeadamente os inibidores do TNF e os anti p40 IL-12/23 e IL-17A. Não obstante, mais estudos deverão ser levados a cabo no que

concerne ao seu papel real na modificação da evolução clínica da PRP, dada a escassez atual de resultados publicados nesta matéria.

Acima de tudo, o mais sensato a fazer será uma estratificação das diferentes classes de fármacos que se revelaram eficazes no tratamento da PRP e aplicá-los segundo uma avaliação racional do custo-benefício, tendo em conta os encargos financeiros que representam a aplicação de agentes farmacológicos mais recentes na melhoria substancial da qualidade de vida dos doentes.

Agradecimentos

*Se o mundo é tão vasto, e a vida é só uma
Não posso ser casto, de forma nenhuma
Sem pisar o meu irmão, tendo a fome busco o pão
Não tenho a certeza dos anjos que invento
Só peço pureza, às lutas que tento*
Leonel Neves e Durval Moreirinhas

Ao Dr. Hugo Oliveira por ter aceitado o desafio de ser meu orientador, por me ter dado todo o apoio necessário na redação desta tese e por ter dado sábios conselhos ao longo de todo o processo.

À D. Ana Maria Leite, por toda a gentileza e cuidado, essenciais nesta última fase. Nunca será demais agradecer por toda a sua ajuda preciosa.

A toda a docência, não-docência e colegas de curso, por terem tornado esta experiência o mais enriquecedora possível.

A todos os meus amigos, por me terem tornado uma pessoa mais forte e determinada, transmitindo crença e atitude em alturas de menor fulgor.

À minha família, pais e irmã, por serem os alicerces de sempre, talhando-me a ser tal como eu sou, mostrando-me o caminho certo em todo o momento e aparando as minhas quedas quando mais preciso.

À Mafalda, que diariamente me cativa e me guia em busca do sucesso, pela sua presença permanente na minha vida e pelo seu apoio incondicional neste e em tantos outros desafios.

À Faculdade de Medicina da Universidade da Universidade de Coimbra, por me ter dado a oportunidade de estudar na cidade mais bonita do mundo.

Guilherme João Calado dos Santos Portas de Almeida

Referências Bibliográficas

1. Tarral C. General psoriasis. Desquamation from the parts covered with hair. *Theory Pr Treatise Dis Ski*. 1835;2:648–9.
2. Devergie AMG. Pityriasis pilaris, maladie de peau non decrite par les dermatologistes. *Gaz Hebd Med Chir*. 1856;3:197–201.
3. Besnier E. Observations pour servir a l'histoire clinique du pityriasis rubra pilaire:(pityriasis pilaris de devergie et de richaud). *Am Dermatol Syphil*. 1889;10:253–87.
4. Griffiths WAD. Pityriasis rubra pilaris*. *Clin Exp Dermatol [Internet]*. 1980 Mar;5(1):105–12. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2230.1980.tb01676.x>
5. Sehgal VN, Jain MK, Mathur RP. Pityriasis rubra pilaris in Indians. *Br J Dermatol [Internet]*. 1989 Dec;121(6):821–2. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2133.1989.tb08229.x>
6. Kubanov A, Gallyamova Y. Diagnosis and Treatment of Pityriasis Rubra Pilaris. *Serbian J Dermatology Venereol [Internet]*. 2014 Dec 1;6(4):167–73. Available from: <https://content.sciendo.com/view/journals/sjdv/6/4/article-p167.xml>
7. Gelmetti C, Schiuma AA, Cerri D, Gianotti F. Pityriasis rubra pilaris in childhood: a long-term study of 29 cases. *Pediatr Dermatol [Internet]*. 1986 Dec;3(6):446–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3562357>
8. Kierland RR. Pityriasis Rubra Pilaris: a clinical study. *Arch Dermatol [Internet]*. 1950 Jun 1;61(6):925. Available from: <http://archderm.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archderm.1950.01530130043011>
9. Davidson CL. Pityriasis Rubra Pilaris. *Arch Dermatol [Internet]*. 1969 Aug 1;100(2):175. Available from: <http://reference.medscape.com/article/1107742-overview>
10. Ross NA, Chung H-J, Li Q, Andrews JP, Keller MS, Uitto J. Epidemiologic, Clinicopathologic, Diagnostic, and Management Challenges of Pityriasis Rubra Pilaris: A Case Series of 100 Patients. *JAMA dermatology [Internet]*. 2016;152(6):670–5. Available from: <http://archderm.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamadermatol.2016.0091>
11. Allison DS, El-Azhary RA, Calobrisi SD, Dicken CH. Pityriasis rubra pilaris in children. *J Am Acad Dermatol [Internet]*. 2002 Sep;47(3):386–9. Available from:

<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0190962202001251>

12. Kromer C, Sabat R, Celis D, Mössner R. Systemic therapies of pityriasis rubra pilaris: a systematic review. *JDDG J der Dtsch Dermatologischen Gesellschaft* [Internet]. 2018 Dec 6;1–17. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/ddg.13718>
13. Miralles ES, Núñez M, De Las Heras ME, Pérez B, Moreno R, Ledo A. Pityriasis rubra pilaris and human immunodeficiency virus infection. *Br J Dermatol* [Internet]. 1995 Dec;133(6):990–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8983330>
14. Griffiths WAD. Pityriasis rubra pilaris: The problem of its classification. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 1992 Jan;26(1):140–1. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0190-9622\(08\)80543-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0190-9622(08)80543-9)
15. Wang D, Chong VC-L, Chong W-S, Oon HH. A Review on Pityriasis Rubra Pilaris. *Am J Clin Dermatol* [Internet]. 2018 Jun 4 [cited 2018 Sep 7];19(3):377–90. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s40257-017-0338-1>
16. Roenneberg S, Biedermann T. Pityriasis rubra pilaris: algorithms for diagnosis and treatment. *J Eur Acad Dermatology Venereol* [Internet]. 2018 Jun 4;32(6):889–98. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/jdv.14761>
17. Klein A, Landthaler M, Karrer S. Pityriasis rubra pilaris: a review of diagnosis and treatment. *Am J Clin Dermatol* [Internet]. 2010;11(3):157–70. Available from: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-77954605025&partnerID=40&md5=6da256e45d8940f4c37621e4f435e139>
18. Ivanova K, Itin P, Haeusermann P. Pityriasis rubra pilaris: treatment with biologics - a new promising therapy? *Dermatology* [Internet]. 2012;224(2):120–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22508269>
19. Sehgal VN, Srivastava G. (Juvenile) Pityriasis rubra pilaris. *Int J Dermatol* [Internet]. 2006 Apr;45(4):438–46. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-4632.2006.02666.x>
20. Resnick SD, Murrell DF, Woosley JT. Pityriasis rubra pilaris, acne conglobata, and elongated follicular spines: an HIV-associated follicular syndrome? *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 1993 Aug;29(2 Pt 1):283. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8335758>
21. Auffret N, Quint L, Domart P, Dubertret L, Lecam JY, Binet O. Pityriasis rubra pilaris in a patient with human immunodeficiency virus infection. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 1992 Aug;27(2 Pt 1):260–1. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0190-9622\(08\)80734-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0190-9622(08)80734-7)

22. Lerebours-Nadal L, Beck-Sague CM, Parker D, Gosman A, Saavedra A, Engel K, et al. Severe, Disfiguring, Pityriasis Rubra Pilaris in a Woman in the Dominican Republic: Histopathologic Diagnosis and Response to Antiretroviral Therapy. *J Int Assoc Provid AIDS Care* [Internet]. 2016;15(1):11–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26514629>
23. Takeichi T, Sugiura K, Nomura T, Sakamoto T, Ogawa Y, Oiso N, et al. Pityriasis Rubra Pilaris Type V as an Autoinflammatory Disease by CARD14 Mutations. *JAMA Dermatology* [Internet]. 2017 Jan 1;153(1):66. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27760266>
24. Fuchs-Telem D, Sarig O, van Steensel MAM, Isakov O, Israeli S, Noursbeck J, et al. Familial pityriasis rubra pilaris is caused by mutations in CARD14. [Internet]. Vol. 91, *American journal of human genetics*. 2012 Jul. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22703878>
25. Craiglow BG, Boyden LM, Hu R, Virtanen M, Su J, Rodriguez G, et al. CARD14-associated papulosquamous eruption: A spectrum including features of psoriasis and pityriasis rubra pilaris. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2018 Sep;79(3):487–94. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.02.034>
26. Jordan CT, Cao L, Roberson EDO, Pierson KC, Yang C-F, Joyce CE, et al. PSORS2 is due to mutations in CARD14. *Am J Hum Genet* [Internet]. 2012 May 4;90(5):784–95. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajhg.2012.03.012>
27. Bertin J, Wang L, Guo Y, Jacobson MD, Poyet JL, Srinivasula SM, et al. CARD11 and CARD14 are novel caspase recruitment domain (CARD)/membrane-associated guanylate kinase (MAGUK) family members that interact with BCL10 and activate NF-kappa B. *J Biol Chem* [Internet]. 2001 Apr 13;276(15):11877–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11278692>
28. Zotti T, Polvere I, Voccola S, Vito P, Stilo R. CARD14/CARMA2 Signaling and its Role in Inflammatory Skin Disorders. *Front Immunol* [Internet]. 2018 Sep 26;9(September):1–9. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2018.02167/full>
29. Feldmeyer L, Mylonas A, Demaria O, Mennella A, Yawalkar N, Laffitte E, et al. Interleukin 23-Helper T Cell 17 axis as a treatment target for Pityriasis Rubra Pilaris. *JAMA Dermatology*. 2017;153(4):304–8.
30. Al-Hage J, Akel R, Kurban M, Abbas O. Plasmacytoid Dendritic Cells in Pityriasis Rubra Pilaris. *Ann Dermatol* [Internet]. 2019;31(1):87. Available from: <https://synapse.koreamed.org/DOIx.php?id=10.5021/ad.2019.31.1.87>
31. Li Q, Jin Chung H, Ross N, Keller M, Andrews J, Kingman J, et al. Analysis of

- CARD14 Polymorphisms in Pityriasis Rubra Pilaris: Activation of NF- κ B. *J Invest Dermatol* [Internet]. 2015 Jul;135(7):1905–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25734815>
32. Eytan O, Qiaoli L, Nousbeck J, van Steensel MAM, Burger B, Hohl D, et al. Increased epidermal expression and absence of mutations in CARD14 in a series of patients with sporadic pityriasis rubra pilaris. *Br J Dermatol* [Internet]. 2014 May;170(5):1196–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24359224>
 33. Danis J, Göblös A, Gál B, Sulák A, Farkas K, Török D, et al. Nuclear Factor κ B Activation in a Type V Pityriasis Rubra Pilaris Patient Harboring Multiple CARD14 Variants. *Front Immunol* [Internet]. 2018;9(July):1–8. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2018.01564/full>
 34. Goodman DS. Vitamin A Transport and Retinol-Binding Protein Metabolism. *Vitam Horm*. 1975;32(C):167–80.
 35. Magro CM, Crowson AN. The clinical and histomorphological features of pityriasis rubra pilaris. *J Cutan Pathol* [Internet]. 1997 Aug;24(7):416–24. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1600-0560.1997.tb00816.x>
 36. Loewenthal LJA. A new cutaneous manifestaion in the syndrome of vitamin A deficiency. *Arch Dermatol* [Internet]. 1933 Nov 1;28(5):700. Available from: <http://archderm.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archderm.1933.01460050094008>
 37. Frazier CN. Cutaneous lesions associated with a deficiency in vitamin A in man. *Arch Intern Med* [Internet]. 1931 Sep 1;48(3):507. Available from: <http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archinte.1931.00150030158012>
 38. Frazier CN. Nature and distribution according to age of cutaneous manifestations of vitamin A deficiency. *Arch Derm Syphilol* [Internet]. 1936 May 1;33(5):825. Available from: <http://archderm.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archderm.1936.01470110045005>
 39. Finzi AF, Altomare G, Bergamaschini L, Tucci A. Pityriasis rubra pilaris and and retinol-binding protein. *Br J Dermatol* [Internet]. 1981 Mar;104(3):253–6. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2133.1981.tb00946.x>
 40. M.Stoll D, E.King L, Chytil F. serum levels of retionl binding protein in patients with pityriasis rubra pilaris. *Br J Dermatol* [Internet]. 1983 Mar;108(3):375–375. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2133.1983.tb03979.x>

41. Griffiths WA. Vitamin A and pityriasis rubra pilaris. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 1982 Oct;7(4):555. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7142464>
42. Kawara S, Miyake M, Oiso N, Kawada A. Pityriasis Rubra Pilaris with Preceding Cytomegalovirus Infection. *Dermatology* [Internet]. 2009;219(4):350–2. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/240018>
43. Ertam I, Sezgin AO, Kazandi A, Dereli T, Unal I. A case of juvenile pityriasis rubra pilaris: Could varicella be an aetiological agent? *Clin Exp Dermatol*. 2009;34(8):1012–3.
44. Sheridan P, Akhtar A, Nousari C. Pityriasis rubra pilaris unveiling a case of a new onset hepatitis C infection. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2017 Jun 1;76(6):AB199. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0190962217312628>
45. Mohrenschlager M, Abeck D. Further clinical evidence for involvement of bacterial superantigens in juvenile pityriasis rubra pilaris (prp): report of two new cases. *Pediatr Dermatol* [Internet]. 2002 Nov;19(6):569–569. Available from: http://doi.wiley.com/10.1046/j.1525-1470.2002.00236_5.x
46. Betlloch I, Ramón R, Silvestre JF, Carnero L, Albares MP, Bañuls J. Acute juvenile pityriasis rubra pilaris: a superantigen mediated disease? *Pediatr Dermatol* [Internet]. 2001 Sep;18(5):411–4. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1046/j.1525-1470.2001.01967.x>
47. Stalling SS, Vu JR, English JC. Telaprevir-Induced Pityriasis Rubra Pilaris–like Drug Eruption. *Arch Dermatol* [Internet]. 2012 Oct 1;148(10):1215. Available from: <http://archderm.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archdermatol.2012.2039>
48. Eber AE, Rosen A, Oberlin KE, Giubellino A, Romanelli P. Ichthyosiform Pityriasis Rubra Pilaris-Like Eruption Secondary to Ponatinib Therapy: Case Report and Literature Review. *Drug Saf - case reports* [Internet]. 2017 Nov 14;4(1):19. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s40800-017-0055-y>
49. Napolitano M, Abeni D, Didona B. Biologics for pityriasis rubra pilaris treatment: A review of the literature. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2018 Aug;79(2):353–359.e11. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.03.036>
50. Atanaskova Mesinkovska N, Dawes D, Sood A, Bergfeld W. Acantholytic pityriasis rubra pilaris associated with imiquimod 3.75% application. *Case Rep Dermatol Med* [Internet]. 2011;2011:412684. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/cridm/2011/412684/>
51. Iredale HE, Meggitt SJ. Photosensitive pityriasis rubra pilaris. *Clin Exp Dermatol*

- [Internet]. 2006 Jan;31(1):36–8. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2230.2005.01931.x>
52. Evangelou G, Murdoch SR, Palamaras I, Rhodes LE. Photoaggravated pityriasis rubra pilaris. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* [Internet]. 2005 Oct;21(5):272–4. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1600-0781.2005.00179.x>
 53. Franzotti AM, Avelar JCD, Cardoso TA, Pires MC, Vidigal M do R. Pityriasis Rubra Pilar and hypothyroidism. *An Bras Dermatol* [Internet]. 2014 Jun;89(3):497–500. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24937828>
 54. Waldorf DS. Vitamin A—Responsive Pityriasis Rubra Pilaris With Myasthenia Gravis. *Arch Dermatol* [Internet]. 1965 Oct 1;92(4):424. Available from: <http://archderm.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archderm.1965.01600160080018>
 55. Frikha F, Frigui M, Masmoudi H, Turki H, Bahloul Z. Systemic sclerosis in a patient with pityriasis rubra pilaris. *Pan Afr Med J* [Internet]. 2010 Aug 9 [cited 2018 Sep 8];6:6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21436949>
 56. Alcalá R, Noguera-Morel L, Clemente D, López-Robledillo JC, Torrelo A. Pityriasis rubra pilaris-like eruption with dermatomyositis and diffuse cutaneous systemic sclerosis overlap. *J Eur Acad Dermatology Venereol* [Internet]. 2016 Jun;30(6):1059–61. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/jdv.13109>
 57. Lin C-Y, Maurice PD, Cross NB. A case of pityriasis rubra pilaris associated with membranous nephropathy. *Australas J Dermatol* [Internet]. 2013 Feb;54(1):e1–3. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1440-0960.2011.00807.x>
 58. Hazini AR, Rongioletti F, Rebora A. Pityriasis rubra pilaris and vitiligo in Down's syndrome. *Clin Exp Dermatol* [Internet]. 1988 Sep;13(5):334–5. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2230.1988.tb00716.x>
 59. Bar-Ilan E, Gat A, Sprecher E, Zeeli T. Paraneoplastic pityriasis rubra pilaris: case report and literature review. *Clin Exp Dermatol* [Internet]. 2017 Jan;42(1):54–7. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/ced.13009>
 60. Wain T, Choy B, Satchell AC, Woods JA, Frew JW. Secukinumab in pityriasis rubra pilaris: A case series demonstrating variable response and the need for minimal clinical datasets. *JAAD Case Reports* [Internet]. 2018 Jun;4(5):500–5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jdcr.2018.02.007>
 61. Richey PM, Fairley JA, Stone MS. Transformation from pityriasis rubra pilaris to erythema gyratum repens-like eruption without associated malignancy: A report of 2 cases. *JAAD Case Reports* [Internet]. 2018 Oct;4(9):944–6. Available from:

<https://doi.org/10.1016/j.jdc.2018.07.009>

62. Ko CJ, Milstone LM, Choi J, McNiff JM. Pityriasis rubra pilaris: the clinical context of acantholysis and other histologic features. *Int J Dermatol* [Internet]. 2011 Dec;50(12):1480–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22097993>
63. Whittaker S. 10 - Erythroderma [Internet]. Fourth Edi. Elsevier, editor. *Dermatology*, 4th Edition. 2019. 175-187 p. Available from: <https://www.clinicalkey.com/#!/content/book/3-s2.0-B9780702062759000106>
64. Martinez Calixto LE, Suresh L, Matsumura E, Aguirre A, Radfar L. Oral pityriasis rubra pilaris. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology*. 2006;101(5):604–7.
65. Abdel-Azim NE, Ismail SA, Fathy E. Differentiation of pityriasis rubra pilaris from plaque psoriasis by dermoscopy. *Arch Dermatol Res* [Internet]. 2017 May 9;309(4):311–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28280914>
66. Jha AK, Lallas A, Sonthalia S, Jhakar D, Udayan UK, Chaudhary RKP. Differentiation of pityriasis rubra pilaris from plaque psoriasis by dermoscopy. *Dermatol Pract Concept* [Internet]. 2018 Oct 9;8(4):299–302. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00403-017-1727-2>
67. Nair PA, Sheth N. Dermoscopy of Juvenile Circumscribed Pityriasis Rubra Pilaris. *Indian Dermatol Online J* [Internet]. 2018;9(6):474–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30505800>
68. Rashidghamat E, Griffiths WAD, Mellerio JE, Robson A. Pityriasis rubra pilaris with histologic features of lichen nitidus. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2015;73(2):336–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2015.03.050>
69. Habif TP. Psoriasis and Other Papulosquamous Diseases. In: *Clinical Dermatology* [Internet]. 2016. p. 263–328. Available from: <https://www.clinicalkey.com/#!/content/book/3-s2.0-B9780323261838000175>
70. Johnston RB. Disorders of Epidermal Maturation and Keratinization. In: *Weedon's Skin Pathology Essentials* [Internet]. Elsevier; 2017. p. 195–221. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780702068300500098>
71. Habif TP. Hair diseases. In: *Clinical Dermatology* [Internet]. 2016. p. 923–59. Available from: <https://www-clinicalkey-com.proxy.lib.uiowa.edu/#!/content/book/3-s2.0-B9780323261838000333?scrollTo=%23st0240>
72. Habif TP. Vesicular and Bullous Diseases. In: *Clinical Dermatology* [Internet]. 2016. p. 635–72. Available from: <https://www.clinicalkey.com/#!/content/book/3->

73. Shiohara T, Mizukawa Y. 11 - Lichen Planus and Lichenoid Dermatoses [Internet]. Fourth Edi. Vol. 12, *Dermatology*, 4th Edition. Elsevier Ltd; 2019. 188-207 p. Available from: <https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-6275-9.00011-8>
74. Neess CM, Hinrichs R, Dissemond J, Herrmann G, Poswig A, Servera-Llanras M, et al. Treatment of pruritus by capsaicin in a patient with pityriasis rubra pilaris receiving RE-PUVA therapy. *Clin Exp Dermatol*. 2000;25(3):209–11.
75. Del Barrio-Díaz P, Moll-Manzur C, Vera-Kellet C. Brimonidine gel for the treatment of recalcitrant facial erythema in diseases other than rosacea: a novel tool for clinicians. *J Eur Acad Dermatology Venereol* [Internet]. 2017 Jan;31(1):e32–3. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/jdv.13618>
76. Van de Kerkhof PC, Steijlen PM. Topical treatment of pityriasis rubra pilaris with calcipotriol. *Br J Dermatol* [Internet]. 1994 May;130(5):675–8. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2133.1994.tb13121.x>
77. Karimian-Teherani D, Parissa M, Tanew A. Response of Juvenile Circumscribed Pityriasis Rubra Pilaris to Topical Tazarotene Treatment. *Pediatr Dermatol* [Internet]. 2008 Jan;25(1):125–6. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1525-1470.2007.00603.x>
78. Amann PM, Susic M, Glüder F, Berger H, Krapf W, Löffler H. Alitretinoin (9-cis retinoic acid) is effective against Pityriasis rubra pilaris: A retrospective clinical study. *Acta Derm Venereol*. 2015;95(3):329–31.
79. Yun CH, Kim JS, Ryu HR, Kim JH, Baek JO, Lee JR, et al. Circumscribed juvenile pityriasis rubra pilaris responsive to alitretinoin. *Dermatol Ther* [Internet]. 2016 Mar;29(2):81–3. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/dth.12320>
80. Eastham AB, Femia AN, Qureshi A, Vleugels RA. Treatment Options for Pityriasis Rubra Pilaris Including Biologic Agents. *JAMA Dermatology* [Internet]. 2014 Jan 1;150(1):92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23986433>
81. Atzori L, Zanniello R, Lappi A, Pinna AL, Ferreli C, Rongioletti F, et al. Successful treatment of erythrodermic pityriasis rubra pilaris with acitretin. *Dermatol Ther* [Internet]. 2018;31(5):e12694. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/dth.12694>
82. Koch L, Schöffl C, Aberer W, Massone C. Methotrexate Treatment for Pityriasis Rubra Pilaris: A Case Series and Literature Review. *Acta Derm Venereol* [Internet]. 2018;98(5):501–5. Available from: <http://www.medicaljournals.se/acta/content/abstract/10.2340/00015555-2885>
83. Cho M, Honda T, Ueshima C, Kataoka T, Otsuka A, Kabashima K. A Case of

- Pityriasis Rubra Pilaris Treated Successfully with the Phosphodiesterase-4 Inhibitor Apremilast. *Acta Derm Venereol* [Internet]. 2018;98(10):975–6. Available from: <https://www.medicaljournals.se/acta/content/abstract/10.2340/00015555-2995>
84. Molina-Figuera E, González-Cantero Á, Martínez-Lorenzo E, Sánchez-Moya A-I, García-Olmedo O, Gómez-Dorado B, et al. Successful Treatment of Refractory Type 1 Pityriasis Rubra Pilaris With Apremilast. *J Cutan Med Surg* [Internet]. 2018;22(1):104–5. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1203475417733464>
85. Klein A, Coras B, Landthaler M, Babilas P. Off-label use of fumarate therapy for granulomatous and inflammatory skin diseases other than psoriasis vulgaris: a retrospective study. *J Eur Acad Dermatology Venereol* [Internet]. 2012 Nov;26(11):1400–6. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1468-3083.2011.04303.x>
86. Matsuda T, Yamazaki F, Ueda-Hayakawa I, Kambe N, Okamoto H. Case of pityriasis rubra pilaris progressed to generalized erythroderma following blockade of interleukin-17A, but improved after blockade of interleukin-12/23 p40. *J Dermatol* [Internet]. 2019 Jan;46(1):70–2. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/1346-8138.14709>
87. Hanfstingl K, Pekar-Lukacs A, Motz R, Guenova E, Hoetzenecker W. Successful Treatment of Pityriasis Rubra Pilaris with Ixekizumab. *Case Rep Dermatol* [Internet]. 2018;10(2):97–100. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29867429>

