



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

GABRIEL VILLAS-BOAS DOS SANTOS TABOSA

FENÔMENOS ISOMÓRFICO (DE KOEBNER), PSEUDO-ISOMÓRFICO (PSEUDO-KOEBNER), ISOTÓPICO (DE WOLF), ISOPÁTICO E DISTRITO
IMUNOCOMPROMETIDO CUTÂNEO – REVISÃO SISTEMÁTICA

CAMPINAS

2019

GABRIEL VILLAS-BOAS DOS SANTOS TABOSA

FENÔMENOS ISOMÓRFICO (DE KOEBNER), PSEUDO-ISOMÓRFICO (PSEUDO-KOEBNER), ISOTÓPICO (DE WOLF), ISOPÁTICO E DISTRITO
IMUNOCOMPROMETIDO CUTÂNEO – REVISÃO SISTEMÁTICA

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para obtenção do título de Mestre em Ciências, Área de Concentração em Anatomia Patológica.

ORIENTADORA: MARIA LETÍCIA CINTRA

ESTE TRABALHO CORRESPONDE À VERSÃO
FINAL DA DISSERTAÇÃO DEFENDIDA PELO
ALUNO GABRIEL VILLAS-BOAS DOS SANTOS TABOSA E ORIENTADO PELA
PROF^a. DR^a. MARIA LETÍCIA CINTRA.

CAMPINAS

2019

Ficha catalográfica Universidade Estadual de
Campinas Biblioteca da Faculdade de
Ciências Médicas Maristella Soares dos
Santos - CRB 8/8402

T114f Tabosa, Gabriel Villas-Boas dos Santos, 1992-
Fenômenos isomórfico (de Koebner), pseudo-isomórfico (pseudo-Koebner), isotópico (de Wolf), isopático e distrito imunocomprometido cutâneo - revisão sistemática / Gabriel Villas-Boas dos Santos Tabosa. – Campinas, SP : [s.n.], 2019.

Orientador: Maria Letícia Cintra.
Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Revisão sistemática. 2. Fenômeno de Wolf. 3. Koebner. 4. Fenômeno isopático. 5. Distrito imunocomprometido cutâneo. 6. Linfedema. I. Cintra, Maria Letícia, 1951-. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Isomorphic responses (of Koebner), pseudo-isomorphic (pseudo-Koebner), isotopic (of Wolf), isopathic and immunocompromised cutaneous district - systematic review

Palavras-chave em inglês:

Systematic review

Wolf's phenomenon

Koebner

Isopathic phenomenon

Immunocompromised cutaneous district

Lymphedema

Área de concentração: Anatomia Patológica

Titulação: Mestre em Ciências

Banca examinadora:

Maria Letícia Cintra [Orientador]

Andresa Borges Soares

Fernanda Viviane Mariano Brum Corrêa

Data de defesa: 30-08-2019

Programa de Pós-Graduação: Ciências Médicas

Identificação e informações acadêmicas do(a) aluno(a)

- ORCID do autor: <https://orcid.org/0000-0001-7931-8334>

- Currículo Lattes do autor: <http://lattes.cnpq.br/3558060682736805>

COMISSÃO EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO

NOME DO ALUNO – GABRIEL VILLAS-BOAS DOS SANTOS TABOSA

ORIENTADOR: PROF^a MARIA LETÍCIA CINTRA

MEMBROS:

1. PROF^a. DR^a. Maria Letícia Cintra

2. PROF^a. DR^a. Andresa Borges Soares

3. PROF^a. DR^a. Fernanda Viviane Mariano Brum Corrêa

Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros encontra-se no SIGA/Sistema de Fluxo de Dissertação/Tese e na Secretaria do Programa da FCM.

Data de Defesa: 30/08/2019

DEDICATÓRIA

Dedico essa obra à minha família, pois sem o apoio de meus amados pais e irmãs, essa conquista não teria se concretizado. Também a dedico aos meus mestres, os quais pavimentaram o caminho que timidamente percorro hoje, em especial, à Profa.

Maria Letícia Cintra, por sua infinita paciência e extrema confiança, bem como, agradeço à Profa. Michelle Etienne Baptistella Florence, idealizadora deste projeto e sempre presente com sua valiosa ajuda em todas as suas etapas.

AGRADECIMENTOS

“O presente trabalho foi realizado com o apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001”.

Agradeço imensamente aos inestimáveis préstimos de Matheus Andrade, Filipy Borghi, Rauni Alves, Danilo Bortolozo, Mayara Rodrigues e André da Silva para a existência desse projeto.

RESUMO

Introdução: o fenômeno isomófico de Koebner refere-se ao surgimento, em áreas cutâneas sãs que sofreram algum tipo de trauma, de lesões semelhantes a dermatoses não infecciosas vigentes. O fenômeno pseudo-isomórfico é similar, mas a dermatose prévia vigente é de natureza infecciosa. Por sua vez, o fenômeno isotópico ou de Wolf dá-se com a ocorrência de nova dermatose (não relacionada) em sítio recuperado de doença cutânea anterior. As principais doenças associadas a esses fenômenos são o vitiligo, a psoríase, o líquen plano, a verruga viral, o molusco contagioso e o herpes zoster. Já o fenômeno isopático ocorre com a emergência da mesma dermatose prévia, em fase inativa, em área cicatrizada, ou em área sã que sofreu algum tipo de trauma posterior. como ocorre na sarcoidose cutânea cicatricial. Em sequência, o distrito imunocomprometido cutâneo de Ruocco (DIC) foi proposto para incluir todos os fenômenos anteriormente descritos sob uma só unidade. A patogênese de tais fenômenos permanece obscura. Como exemplo, apresenta-se o caso de um paciente atendido no ambulatório de dermatologia da Unicamp, com quadro de hanseníase, desenvolvida em área tatuada antiga. A possível interação entre os fenômenos estudados, atuando na gênese da doença, tornou pertinente estudá-los.

Objetivo: encontrar elementos que subsidiem uma síntese destes fenômenos, pelo conhecimento de novas evidências sobre a sua patogênese.

Metodologia: buscou-se revisar, de forma sistemática e atualizada, os fenômenos acima abordados, sob as diretrizes do protocolo de principais itens para relatar revisões sistemáticas e metanálises (PRISMA-p), em sete bases de dados biomédicas virtuais, entre os anos de 1996 a 2018. Após a aplicação dos termos descritores padronizados e do período de estudo, foram identificados, inicialmente, 3270 trabalhos. Depois da exclusão de estudos duplicados e da aplicação individual dos critérios de elegibilidade, 53 trabalhos foram selecionados para a análise completa final.

Conclusão: o DIC é a melhor definição para unir os fenômenos aqui revisados, pois, independentemente do elemento causador da imunossupressão local inicial, todos podem convergir para três elementos patogênicos atuando de forma isolada ou

sinérgica: a) lesão neural central ou segmentar; b) linfedema crônico e c) polissomia genética.

Palavras-chave: Revisão Sistemática; Koebner; Fenômeno de Wolf; Fenômeno isopático; Distrito imunocomprometido cutâneo; Linfedema.

ABSTRACT

Introduction: Koebner's isomorphic phenomenon refers to the appearance, in healthy skin areas that have suffered some type of trauma, of lesions like existing non-infectious dermatoses. The pseudo-isomorphic phenomenon is similar, but the preexisting dermatosis is infectious in nature. In turn, the isotopic or Wolf phenomenon occurs with the occurrence of new (unrelated) dermatosis in a site recovered from previous cutaneous disease. The main diseases associated with these phenomena are vitiligo, psoriasis, lichen planus, viral wart, molluscum contagiosum, and herpes zoster. Isopathic phenomenon occurs with the emergence of the same dermatosis, in an inactive phase, in a scar, or in a healthy area that has recently suffered some type of trauma. as occurs in cutaneous scar sarcoidosis. Subsequently, Ruocco's immunocompromised cutaneous district (DIC) was proposed to include all phenomena previously described under a single unit. The pathogenesis of such phenomena remains obscure. As an example, we present the case of a leprosy patient, attended at the dermatology clinic of Unicamp, whose manifestation was exuberant in an old tattooed area. The possible interaction between the studied phenomena, acting in the genesis of the disease, made pertinent study them.

Objective: to find elements that base a synthesis of these phenomena, by the knowledge of new evidences about its pathogenesis.

Methods: we searched systematically and updated the phenomena discussed above, under the Preferred Reporting Items for Systematic review and Meta-Analysis Protocols (PRISMA-P), in seven virtual biomedical databases, between the years from 1996 to 2018. After applying the standardized descriptors and the study period, 3270 articles were initially identified. After exclusion of duplicate studies and individual application of the eligibility criteria, 53 studies were selected for the final complete analysis.

Conclusion: DIC is the best definition to unite the phenomena reviewed here, since, independently of the causative element of the initial local immunosuppression, all can converge to three pathogenic elements acting in an isolated or synergic way: a) central or segmental neural lesion; b) chronic lymphedema and c) genetic polysomy.

Keywords: Systematic Review; Koebner; Wolf's Phenomenon; Isopathic Phenomenon; Immunocompromised Cutaneous District, Lymphedema.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Hanseníase dimorfa (1)	18
Figura 2 - Hanseníase dimorfa (2)	19
Figura 3 - Fluxograma de aquisição, eleição e seleção de relatos	30
Figura 4 - Relação em números absolutos e relativos.....	31
Figura 5 - Mapa-múndi (trabalhos eleitos).....	32

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Descritores, bases e número de trabalhos	27
Tabela 2 – Número de trabalhos e tipo de fenômeno.	29
Tabela 3 – Periódicos e número de relatos	33

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

α-MSH	Hormônio Estimulante De Melanócitos Alfa (do inglês alpha-Melanocyte-Stimulating Hormone)
BCG	Bacilo Calmette-Guérin
CAA	Células Apresentadoras de Antígenos
DIC	Distrito Imunocomprometido Cutâneo
DNA	Ácido Desoxirribonucleico (do inglês DeoxyriboNucleic Acid)
DOI	Identificador de objeto digital (do inglês <i>Digital Object Identifier</i>)
DSC	Desmocolina
FK	Fenômeno de Koebner
FR	Fenômeno Renbök
FW	Fenômeno De Wolf
GVHD	Doença do enxerto versus hospedeiro (do inglês <i>Graft Versus Host Disease</i>)
HLA	Antígeno Leucocitário Humano (do inglês <i>Human Leukocyte Antigen</i>)
HPV	Vírus do Papiloma Humano (do inglês <i>Human Papilloma Virus</i>)
HS	Herpes Simples ou <i>Simplex</i>
HSV	Vírus do Herpes Simples (do inglês Herpes <i>Simplex</i> Vírus)
HZ	Herpes Zoster
IL	Interleucina
LMR	Local de maior resistência (do latim <i>Locus Majoris Resistentiae</i>)
Imr	Local de menor resistência (do latim <i>Locus Minoris Resistentiae</i>)
LOH	Perda da heterozigidade (do inglês <i>Loss Of Heterozygosity</i>)
LP	Líquen plano
MeSH	Sistema de metadados médicos (do inglês <i>Medical Subject Headings</i>)
MHC	Complexo principal de histocompatibilidade (do inglês <i>Major Histocompatibility Complex</i>)
MSD	Membro Superior Direito
NP	Neuropeptídeos
PAMP	Padrão molecular associado ao patógeno (do inglês <i>Pathogen-Associated Molecular Pattern</i>)

PPD	Derivado proteico purificado – prova tuberculínica (do inglês <i>Purified Protein Derivate</i>)
CGRP	Peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (do inglês <i>Calcitonin Gene-Related Peptide</i>)
PXE	Pseudoxantoma Elástico
RANKL	Receptor ativador do fator nuclear kb ligante (do inglês <i>Receptor Activator of Nuclear fator Kappa-B Ligand</i>)
RI	Radiação Ionizante
RIPHW	Resposta Isotópica Pós-Herpética De Wolf
RPR	Receptor de reconhecimento de padrões (do inglês <i>Receptor of Pattern Recognition</i>)
SP	Substância P (do inglês <i>Substance P</i>)
PNEIS	Sistema psico-neuroendocrino-imune (do inglês <i>the PsychoNeuroEndocrine and Immune-System</i>)
TNF-α	Fator de necrose tumoral alfa (do inglês <i>Tumor Necrosis Factor alpha</i>)
UV	Ultravioleta
VIP	Peptídeo intestinal vasoativo (do inglês <i>Vasoactive Intstinal Peptide</i>)
VZV	Vírus da varicela- zoster (do inglês <i>Varicela Zoster Vírus</i>)

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	16
2. OBJETIVOS	22
2.1 OBJETIVO GERAL	22
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	22
3. METODOLOGIA	23
4. RESULTADOS	27
5. DISCUSSÃO GERAL	34
5.1 ASPECTOS GERAIS E HISTÓRICOS	34
5.2 ASPECTOS NEURAIS ATUANDO NO DESENVOLVIMENTO DO DISTRITO IMUNOCOMPROMETIDO CUTÂNEO	37
5.3 LINFEDEMA CRÔNICO NA ETIOPATOGENESE DO DISTRITO IMUNOCOMPROMETIDO CUTÂNEO	41
5.4 ASPECTOS DA REAÇÃO GRANULOMATOSA E SUA RELAÇÃO COM O DISTRITO IMUNOCOMPROMETIDO CUTÂNEO	44
5.5 DERMATOSES DIVERSAS, ASPECTOS IMUNOLÓGICOS E O PAPEL DA POLISSOMIA GENÉTICA NA ETIOPATOGENESE DO DISTRITO IMUNOCOMPROMETIDO CUTÂNEO	45
6. CONCLUSÃO	50
8. REFERÊNCIAS	52
APÊNDICE 1	58
APÊNDICE 2	63
APÊNDICE 3	90
10. ANEXOS	94
ANEXO 1	94
ANEXO 2	99

1. INTRODUÇÃO

O fenômeno de Koebner ou isomórfico foi descrito por Heinrich Koebner, em 1876. É definido como a reprodução da dermatose apresentada pelo paciente em áreas de pele não acometida, após dano cutâneo de natureza física, química ou biológica. Foi relatado em várias entidades nosológicas, como o vitiligo, o líquen plano (LP) e a psoríase. Quando a lesão cutânea é induzida por agente infeccioso, como um vírus, o fenômeno também é denominado de pseudo-isomórfico ou pseudo-Koebner de ocorrência comum no molusco contagioso e na verruga viral^{1,2} (**Figuras A1 e A2 – seção Anexo 1**).

O fenômeno isotópico de Wolf (FW), termo cunhado em 1995 por estudiosos epônimos, refere-se à emergência de uma dermatose cuja localização – e não a relação causal direta - é determinada por outra prévia curada. O fenômeno foi classicamente descrito após infecções herpéticas, como herpes zoster (HZ) e herpes simples (HS). Dentre as doenças que se desenvolvem no local estão as granulomatosas, inflamatórias e tumorais^{3, 4} (**Figura A3 – seção Anexo 1**).

O reaparecimento da sarcoidose numa cicatriz (de úlceras, locais de injeções intramusculares anteriores, tatuagem, punção venosa, HZ, dermatites alérgicas), denominado sarcoidose cicatricial (em inglês: *scar sarcoidosis*) é uma resposta que também foi denominada fenômeno isopático⁵ (**Figura A4 – seção Anexo 1**).

A existência de área cutânea vulnerável a determinadas doenças dermatológicas, denominada distrito imunocomprometido cutâneo (DIC) ou mesmo distrito imunocomprometido cutâneo de Ruocco, está relacionada às características da imunidade local. O conjunto de interações celulares complexas inclui a circulação linfática de células imunocompetentes e a sinalização para células imunes, por neurotransmissores de terminações nervosas íntegras. Alterações destas vias, por dano tecidual de qualquer natureza, principalmente se sinérgicas, culminariam com o declínio da resposta imunológica local e favoreceriam o surgimento de doenças dermatológicas⁶. O DIC é descrito em áreas de radiodermite, trauma, linfedema, vacinação, e explicaria o próprio FW (**Figura A5 – seção Anexo 1**).

Os mais diversos tipos de agentes agressores foram elencados como iniciadores dos fenômenos descritos acima, sendo mais rotineiros queimaduras, mordeduras de animais, lacerações e, mais raramente, tatuagens, coçaduras, pressão e frio^{7, 8}.

A hanseníase, doença infecciosa causada pelo *Mycobacterium leprae*, apresenta múltiplas manifestações clínicas que variam das estritamente cutâneas às sistêmicas. As formas anátomo-clínicas ilustram o caráter espectral da doença. Este caráter espectral ocorre pela complexidade imunológica da resposta do hospedeiro ao bacilo. Intrincados arranjos entre o bacilo e o organismo dependem de características do patógeno e genético-imunológicas do hospedeiro⁹.

Atendeu-se, no ambulatório de dermatologia do Hospital de Clínicas da Unicamp, um paciente com quadro de hanseníase, que se manifestou em maior gravidade em área tatuada. Isto nos motivou a estudar estes fenômenos de forma aprofundada. Tratava-se de um homem, 33 anos, natural e procedente de Campinas-SP, que se queixava de dor e edema no membro superior direito (MSD) há 15 dias. Também referia área de hipoestesia tátil e dolorosa próxima ao cotovelo direito, há 21 anos. Apresentava tatuagens distribuídas por todo o corpo, feitas longo de 16 anos, sendo a última há 2 anos. A tatuagem do MSD havia sido contornada há 10 anos, e colorida há sete anos. Apresentou aspecto sobrelevado “em 3D” nos últimos dois anos. Teve contato próximo com tio paterno, que havia sido tratado de hanseníase, porém nunca haviam morado no mesmo domicílio.

O exame dermatológico revelava lesões pápulo-nodulares, infiltradas, restritas aos limites da tatuagem, no MSD, com variação de intensidades, de acordo com a cor do pigmento. A pele ao redor da tatuagem demonstrava infiltração discreta e mal delimitada. No tronco, havia lesões pápulo-nodulares, eritêmato-infiltradas, ovulares, medindo entre 0,5 a 2,0 cm (Figura 1). As demais tatuagens não apresentavam infiltração. Ao exame neurológico, notava-se alteração da sensibilidade térmica em todo o MSD, com espessamento do nervo ulnar direito. A estesiometria demonstrava diminuição da sensibilidade protetora em alguns pontos das mãos e perda dela nos calcâneos.

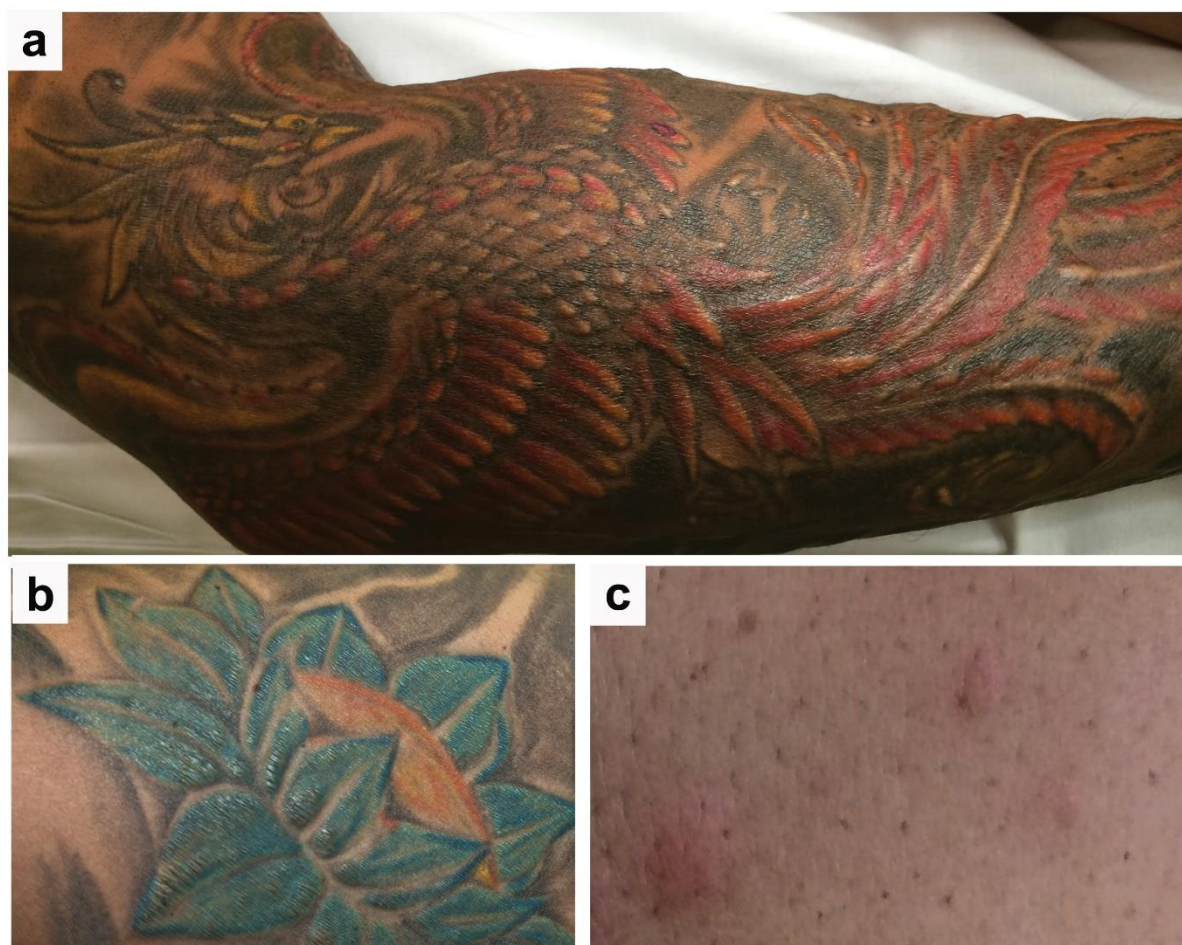


Figura 1 - Hanseníase dimorfa - Tatuagem em paciente com hanseníase: antebraço direito (a) face extensora (b) face flexora. Lesões infiltradas de intensidade variável, de acordo com a cor do pigmento. Pele de flanco (c): pequenas lesões eritemato-papulo-nodulares. Fonte: Acervo da Disciplina de Dermatologia do Hospital de Clínicas da Unicamp.

Foram coletadas amostras de uma lesão infiltrada do flanco direito e, na tatuagem do MSD, de áreas que continham pigmento vermelho, verde e amarelo, separadamente. O exame histológico revelou dermatite crônica granulomatosa, acometendo anexos e filetes nervosos. Nas amostras da pele tatuada, os granulomas eram malformados, predominantemente fagocíticos, em alta densidade. Às colorações pelo método de Ziehl-Neelsen, foram encontrados bacilos álcool-ácido resistentes (BAAR) com índice baciloscópio de 1+ (lesão do flanco direito) a 4+ (nas três amostras coletadas da tatuagem), de distribuição heterogênea (Figura 2), sendo esse índice variável entre +1 (raros bacilos isolados) e +6 (globias de micobactérias),

em casos positivos. O conjunto dos achados clínicos e histopatológicos permitiu definir o diagnóstico de hanseníase dimorfa dimorfa. O tratamento foi instituído com clofazimina, dapsona e rifampicina. A melhora das lesões cutâneas foi obtida após sete meses da terapia medicamentosa.

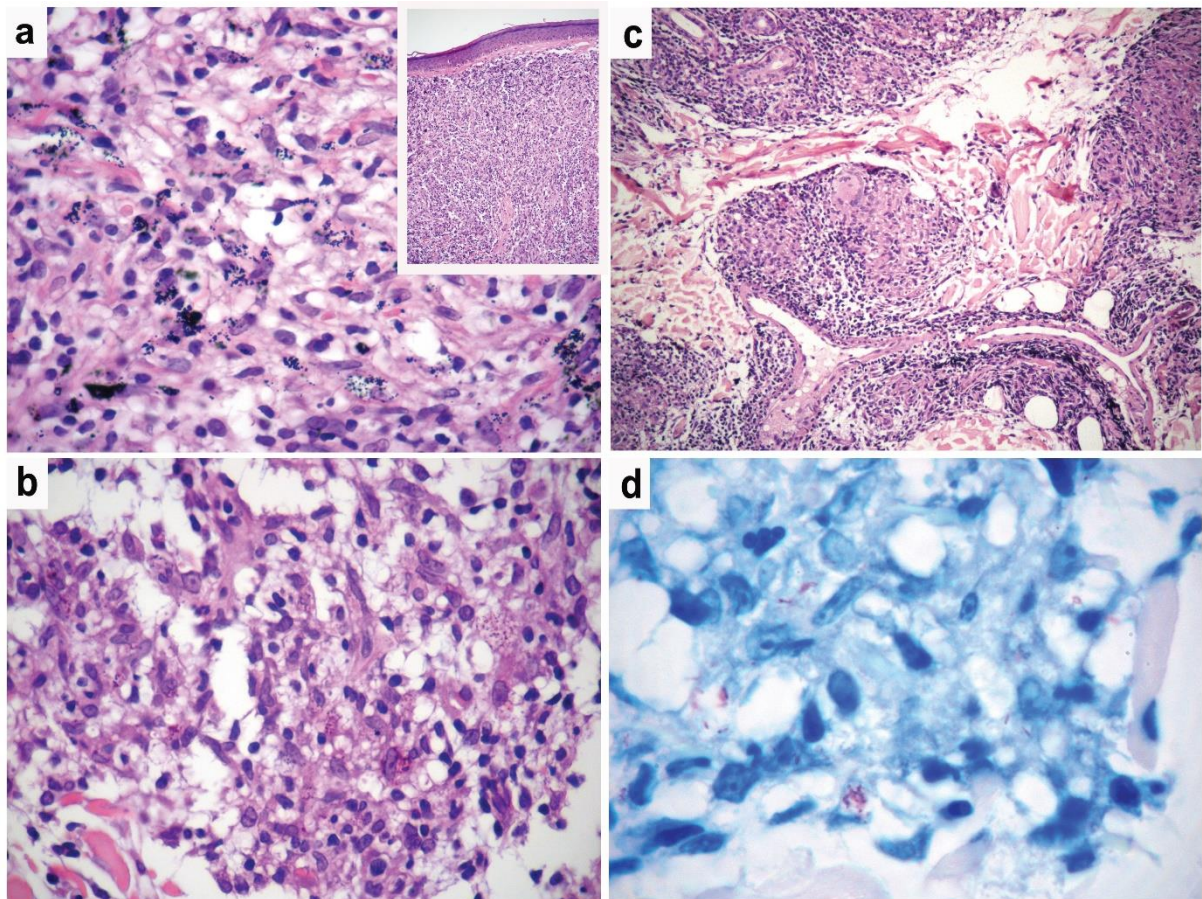


Figura 2 - Hanseníase dimorfa - Tatuagem em paciente com hanseníase: visão histológica- (a): grande número de células xantomatosas na área pigmentada verde; (b): granuloma mal delimitado e frouxo com células predominantemente xantomatosas na área pigmentada vermelha; c) granulomas tuberculoides na área pigmentada amarela; (d): 4+/6+ no índice de bacilos de álcool-ácido resistentes. [(a-c) HE e (d) coloração de Ziehl-Neelsen. Ampliação original x100; x400 (a-c) e x1000 (d). *Fonte: Acervo da Disciplina de Dermatologia do Hospital de Clínicas da Unicamp.*

A área da tatuagem é um conhecido sítio de doenças inflamatórias, infecciosas e neoplásicas. A inoculação direta do *M. leprae* por intermédio de instrumental de tatuagem contaminado tem sido descrita na literatura e constitui uma hipótese para este paciente. Entretanto, quando considerados os comemorativos descritos no

presente relato, aventou-se a possibilidade de o paciente apresentar hanseníase não diagnosticada há alguns anos, principalmente quando observada a queixa de hipoestesia próxima ao cotovelo⁹.

As múltiplas microperfurações efetuadas no MSD para a realização da tatuagem poderiam ter deflagrado um fenômeno de tipo pseudo-Koebner a partir de bacilos oriundos da doença no cotovelo. Além disso, a perda dos mecanismos de modulação imune após as alterações teciduais induzidas pela tatuagem poderia explicar o sítio de predileção da hanseníase, ilustrando o DIC. Esse sítio de distribuição favoreceria também o FW, entretanto o critério original “doença prévia curada” não pode ser atendido por se tratar de tatuagem^{9,10}.

De fato, as lesões eram muito mais exuberantes, do ponto de vista clínico e histológico, na pele tatuada, e a baciloscopia era maior do que na pele do flanco. Embora o paciente apresentasse inúmeras outras tatuagens, a única infiltrada era a do MSD. Desta forma, os fenômenos de tipo pseudo-Koebner e DIC poderiam explicar individualmente, se associar e/ou sobrepor em doença multifacetada, como é a hanseníase. Desta forma, surgiu o interesse acerca da patogênese deste processo, em relação aos dos fenômenos isomórfico, pseudo-isomórfico, isotópico, isopático e distrito imunocomprometido cutâneo¹¹.

O reconhecimento desses fenômenos pelo dermatologista é de suma importância, pois eles refletem a atividade da doença de base. O entendimento dessas manifestações orienta a formulação do diagnóstico e a conduta terapêutica. A instituição de tratamento com agentes químicos irritantes, físicos ou cirurgia deve ser parcimoniosa. O paciente deve ser bem orientado quanto às técnicas de modificação corporal, como “*piercings*” e tatuagens, pois estes procedimentos poderiam levar ao surgimento de novas lesões, com marcado prejuízo estético¹¹.

Na literatura médica, a interpretação dos fenômenos de Koebner, pseudo-Koebner, Wolf, isopático e distrito imunocomprometido é variada e imprecisa. Os principais achados descritos sobre os fenômenos foram aventados em relatos de casos isolados de diversas doenças dermatológicas, incluindo a hanseníase^{15, 16, 17, 18, 19}. A conceituação de cada um e a patogênese ainda são pouco entendidas. Foram

propostas hipóteses que embasassem esses fenômenos, mas a sua natureza precisa permanece indeterminada¹⁰.

Além disso, a difusão de tatuagens corporais, aumento da utilização de adornos perfurantes, como *piercings*, ou mesmo o crescimento de procedimentos estéticos invasivos cria uma crescente população suscetível ao desenvolvimento de fenômenos dermatológicos em linhas de trauma com etiopatogênese imprecisa, devendo ser abordadas pelos profissionais de saúde envolvidos nesse processo, em efeito de prevenção e vigilância^{10,11}.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Rever sistematicamente, empregando as bases de dados que integram publicações biomédicas, as publicações sobre os fenômenos isomórfico (de Koebner), pseudo-isomórfico (pseudo-Koebner), isotópico (de Wolf), isopático (sarcoidose cutânea cicatricial) e distrito imunocomprometido cutâneo, individualizando-os e/ou reunindo-os sob um denominador conveniente.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Sobre os fenômenos isomórfico (de Koebner), pseudo-isomórfico, isotópico (de Wolf), isopático e distrito imunocomprometido cutâneo:

- a) Efetuar pesquisa sistematizada, por meio de descritores previamente determinados.
- b) Comparar os conceitos e evidências patogênicas para agregar informação sobre a sua natureza individual e/ou comum;
- c) Estabelecer as relações entre eles e a manifestação clínica da hanseníase após a tatuagem, no paciente acima descrito.

3. METODOLOGIA

Seguiram-se as diretrizes básicas da recomendação PRISMA-P: *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis Protocols* ou Principais Itens para Relatar em Revisões Sistemáticas e Metanálises^{20, 21}, com o intuito de analisar, catalogar e revisar sistematicamente, as publicações que se enquadrem nos critérios de elegibilidade do estudo, nos últimos vinte e dois anos (1996-2018), sob o delineamento descrito em sequência nessa seção.

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp) sob o número de protocolo CAAE: 61525016.6.0000.5404 e número do comprovante: 113432/2016, na data de 01/11/2016.

A busca dos estudos sobre os temas em questão fez-se nas seguintes bases de dados biomédicas nacionais e internacionais: Pubmed/Medline (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed), Lilacs/Bireme (www.lilacs.bvsalud.org), Web of Science (www.webofknowledge.com), Scielo (www.scielo.org), Scopus (www.scopus.com), Embase (www.embase.com) e Bibliotecas Digitais de Teses e Dissertações das Universidades – Bdtd (www.bdtd.ibict.br), com datas de publicação entre os anos de janeiro 1996 a fevereiro de 2018.

O delineamento pormenorizado do protocolo de revisão sistemática de atualização seguido nesse estudo está especificado em tópicos, segundo o modelo do Protocolo PRISMA-P no **Quadro A1**, na seção **APÊNDICES**.

Os descritores utilizados, para a busca das publicações, nas bases de dados foram: “*Koebner*” e “*isomorphic phenomenon*”, para o fenômeno de Koebner; “*Wolf’s isotopic*”; “*Isotopic skin*” e “*Wolf post-herpetic response*” para o fenômeno de Wolf; “*Locus minoris resistentea*”, “*Ruocco’s immunocompromised cutaneous district*” e “*immunocompromised district*” para o distrito imunocomprometido cutâneo; por fim, utilizou-se o termo “*Scar sarcoidosis*” para o fenômeno isotópico.

A escolha dos termos descritores padronizados para essa pesquisa foi baseada na maior abrangência possível com os temas associados, a critério dos pesquisadores, com base nos trabalhos utilizados em revisão de literatura, uma vez

que o sistema de metadados médicos em língua inglesa, do inglês *Medical Subject Headings (MeSH)*, padronizado pela biblioteca nacional de medicina dos Estados Unidos, mostrou-se insuficiente e inadequado para o escopo desse estudo, por apresentar termos descritores extremamente abrangentes, tais como “*skin diseases*” ou extremamente restritos, a exemplo de “*Epidermolysis Bullosa Simplex*”, ambos inapropriados para nossos objetivos gerais e específicos.

Em virtude da maior abrangência da língua inglesa nas publicações biomédicas, da vasta utilização desse idioma e da obrigatoriedade da sua utilização em quase todos os periódicos, ao menos no resumo do trabalho ou “*abstract*”, o uso de descritores em inglês tornou-se a opção mais adequada neste trabalho.

Os critérios de elegibilidade dos estudos analisados foram: (a) indexação nas bases de dados biomédicas virtuais pré-definidas; (b) revisões sistemáticas, metanálises, estudos clínicos e séries de casos (com mais de três casos relatados, acompanhados de revisão narrativa ou sistemática acerca dos temas estudados); (c) trabalhos nos seguintes idiomas: inglês, francês, italiano, português e espanhol. Uma lista de trabalhos em outros idiomas, eventualmente relevantes, encontra-se na forma de apêndice. Os critérios de exclusão foram: (a) relatos simples ou séries de casos com menos de três casos descritos, bem como sem revisão extensa narrativa ou sistemática associadas; (b) comunicados científicos, resumos, cartas editoriais, *briefings*, apresentações orais e/ou de pôsteres e trabalhos não publicados; (c) estudos em que faltavam dados sintéticos ou revisões dos temas em estudo, ou seja, que apenas citavam os fenômenos de Koebner, pseudo-Koebner, de Wolf, isopático e distrito imunocomprometido cutâneo; (d) aqueles em que os verbetes “Koebner e/ou Wolf” se encontravam apenas entre os autores; (e) trabalhos incompletos e sem acesso disponível na íntegra.

Manuais e capítulos de livros eventualmente indexados, considerados como literatura cinzenta – *grey literature*, foram discutidos individualmente acerca da sua elegibilidade entre os pesquisadores.

A qualidade e a validade dos estudos encontrados, assim como sua aplicabilidade, foram avaliadas individualmente. Foram incluídos, nesta revisão, os artigos que revelaram credibilidade e utilidade, de acordo com o descrito no item 8 do

Quadro A1 e seguindo um modelo modificado pelos pesquisadores do Manual de Extração de dados da Biblioteca Cochrane (*Data Extraction Form adapted from the Cochrane Collaboration*)²².

As informações contidas em cada texto foram sintetizadas e registradas em fichas protocolares, para que os componentes da equipe pudessem: (1) conferir sua validade e aplicabilidade; (2) eventualmente encontrassem elementos para a interpretação dos dados e melhor compreensão dos fenômenos.

Os dados obtidos por meio dos critérios descritos, no período analisado, em cada uma das bases biomédicas indexadoras, foram armazenados em arquivos digitais de formato BIBTEX (.bib). Em sequência foram exportados para o gerenciador de referências bibliográficas Mendeley Desktop (versão 1.19.2), para a indexação e exclusão de duplicatas. Foram também armazenados em formato de planilhas eletrônicas, no programa Microsoft Excel 2016® (versão 16.0.6741.2048), com os seus respectivos critérios de elegibilidade e dados identificadores para cada estudo.

Os trabalhos oriundos das pesquisas nas bases de dados foram confrontados, individualmente pelo pesquisador responsável, seguindo os critérios de elegibilidade protocolados. Solicitaram-se as versões completas dos trabalhos eleitos, inclusive nos casos em que havia dúvida sobre a sua validade para o estudo. Casos polêmicos eram avaliados em concordância, entre todos os pesquisadores, sendo realizadas buscas de informações adicionais, se necessário para resolver questões acerca da sua elegibilidade.

Os dados dos estudos aceitos foram coletados e registrados pelo pesquisador responsável e os casos duvidosos discutidos pelos membros da equipe de pesquisa.

Estudos duplicados ou divididos em partes foram computados e analisados como um único estudo, evitando a repetição e a sobreposição de dados. Em caso de estudos publicados parcialmente, ou ainda em desenvolvimento, levaram-se em conta apenas os de publicação mais recente. Quaisquer dúvidas de adequabilidade e elegibilidade dos trabalhos foram discutidas pela equipe.

Os resultados imediatos incluíram: (1) a quantificação do número de revisões sistemáticas, séries de casos e metanálises; (2) os assuntos estudados nas bases de

dados escolhidas, publicadas entre 1996 e 2018. Obteve-se, então, uma visão sistêmica do quadro geral de pesquisa nessa área da dermatologia.

4. RESULTADOS

Foram identificados, inicialmente, 3270 trabalhos, nas pesquisas das sete bases de dados indexadoras biomédicas, conforme descrito.

Tabela 1 – Descritores, bases e número de trabalhos

Descritores e bases de dados	Medline / Pubmed	Web of science	Embase	Scopus	Scielo	Lilacs	BDTDU	Total por descriptor
"Immunocompromised District"	44	64	51	52	0	0	0	211
"Ruocco's immunocompromised cutaneous distict"	15	18	16	16	0	0	0	65
"<i>Locus minoris resistentiae</i>"	42	39	73	68	0	0	0	222
"Wolf's isotopic"	69	60	0	81	2	2	2	216
"Wolf's post-herpetic isotopic response"	5	5	2	0	0	0	0	12
"Isotopic skin"	181	3	2	3	3	2	0	194
"Scar sarcoidosis"	60	58	84	87	3	8	0	300
"Koebner"	316	402	567	481	6	18	0	1790

Continua...

Descritores e bases de dados	Medline / Pubmed	Web of science	Embase	Scopus	Scielo	Lilacs	BDTDU	Total por descriptor
"Isomorphic phenomenon"	16	18	103	107	3	1	12	260
Total por base de dados	748	667	898	895	17	31	14	3270

Fonte: Elaboração do autor.

Legenda: Relação entre os descritores de busca em cada uma das bases de dados indexadoras e o número de trabalhos oriundos dessa pesquisa.

Os resultados foram tabulados e organizados em planilhas eletrônicas, de acordo com os critérios de elegibilidade e inelegibilidade. Foram também agrupados segundo os fenômenos avaliados nesse estudo. O número de relatos encontrados sobre o fenômeno de Koebner foi muito grande, fugindo ao planejado para esta pesquisa. Encontraram-se 2050 relatos e 331 após a exclusão de duplicados e da aplicação de critérios de elegibilidade/inelegibilidade. Os pesquisadores, em consenso, consideraram que o tempo e os recursos humanos disponíveis seriam insuficientes para a manutenção da análise desse fenômeno, portanto, os relatos associados diretamente aos termos descritores desse fenômeno foram excluídos do estudo. Contudo, o fenômeno foi incluído à análise das publicações dos demais fenômenos, especialmente do distrito imunocomprometido cutâneo. Os achados estão retratados na **Tabela 2**.

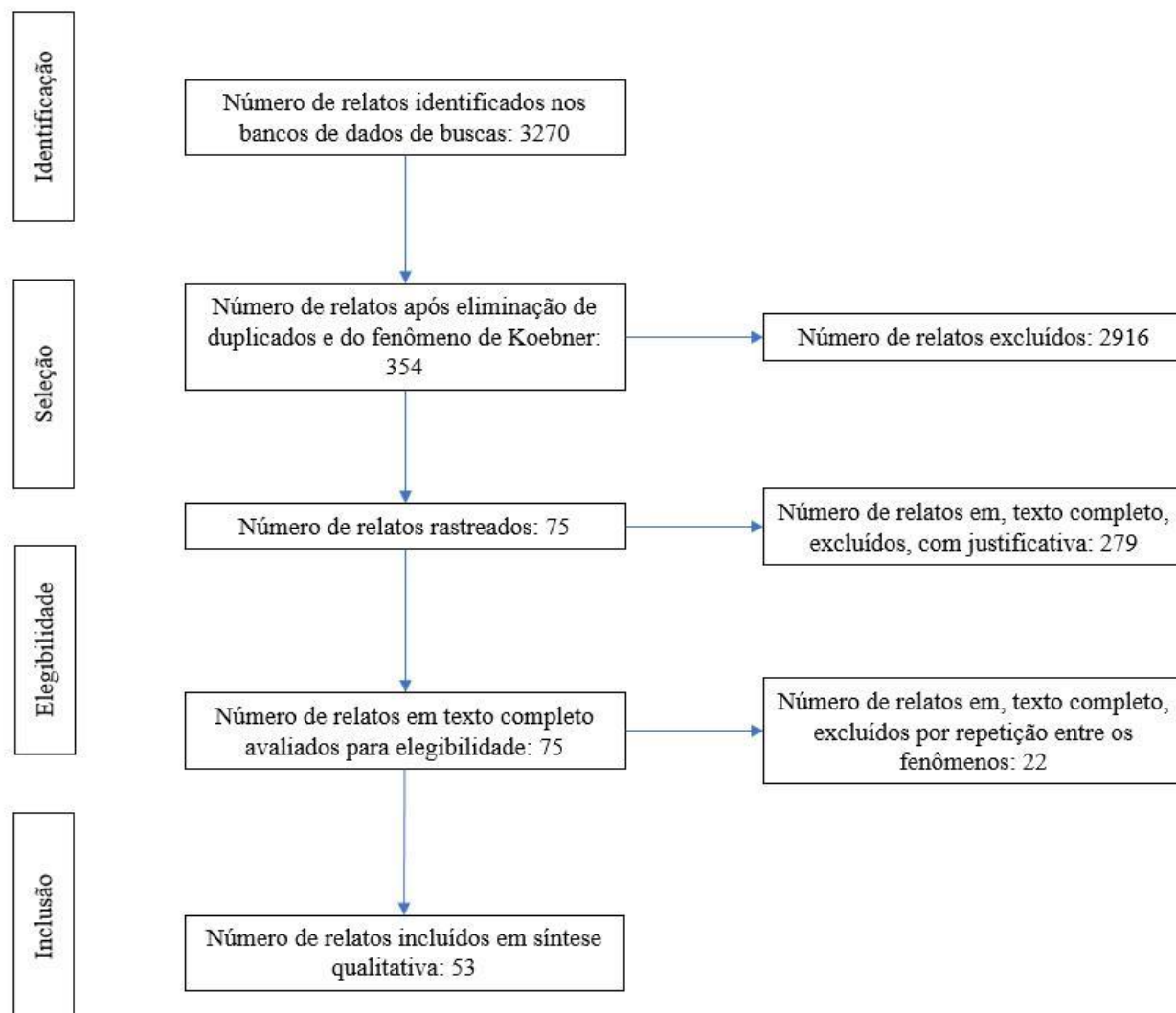
Tabela 2 – Número de trabalhos e tipo de fenômeno.

	Número	Após exclusão	Após exclusão	Trabalhos eleitos
	Total	de duplicados	de não-elegíveis (1ª etapa)	(após exclusão de duplicados entre descritores)
Fenômeno de Wolf	422	76	51	27
Distrito imunocomprometido cutâneo	498	196	74	15
Isopático	300	82	31	34
Koebner	2050	839	331	0*
Total	3270	1193	487	53

* Trabalhos relacionados ao fenômeno de Koebner foram desconsiderados na análise final.

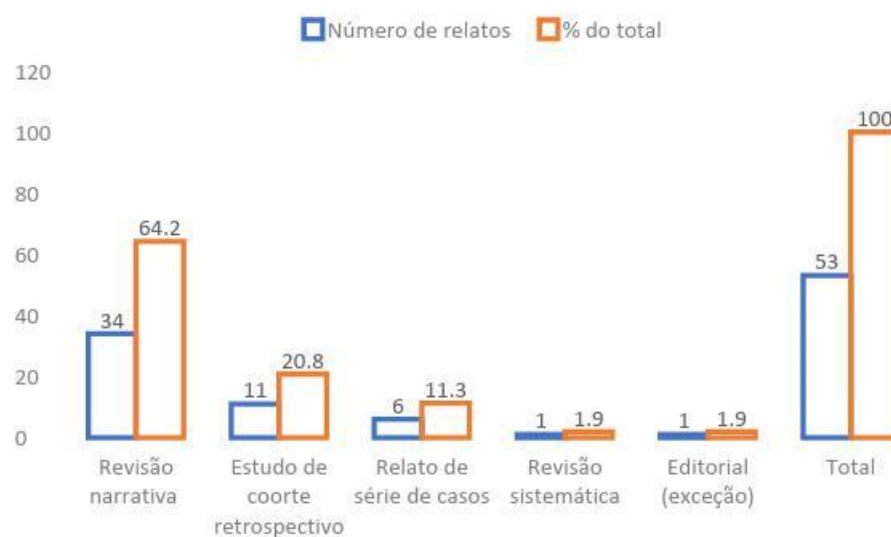
A **Figura 3** aborda, em forma de fluxograma, o delineamento deste estudo e das etapas da sua composição. Parte da identificação até a seleção final dos relatos analisados, seguindo o modelo de descrição do Protocolo Prisma^{20, 21}. O número de trabalhos selecionados para análise final e revisão sistemática, com relato narrativo sintético, foi de 53. Do total, 49 foram eliminados por não se enquadrarem nas línguas consideradas para análise; 866 relatos eram duplicados e foram contabilizados individualmente; 2050 eram diretamente relacionados ao fenômeno de Koebner, sendo excluídos; 229 relatos não obedeciam aos critérios de elegibilidade; 22 relatos estavam duplicados. Por fim, restaram 53 relatos sintéticos.

Figura 3 - Fluxograma de aquisição, eleição e seleção de relatos, segundo o protocolo Prisma-p



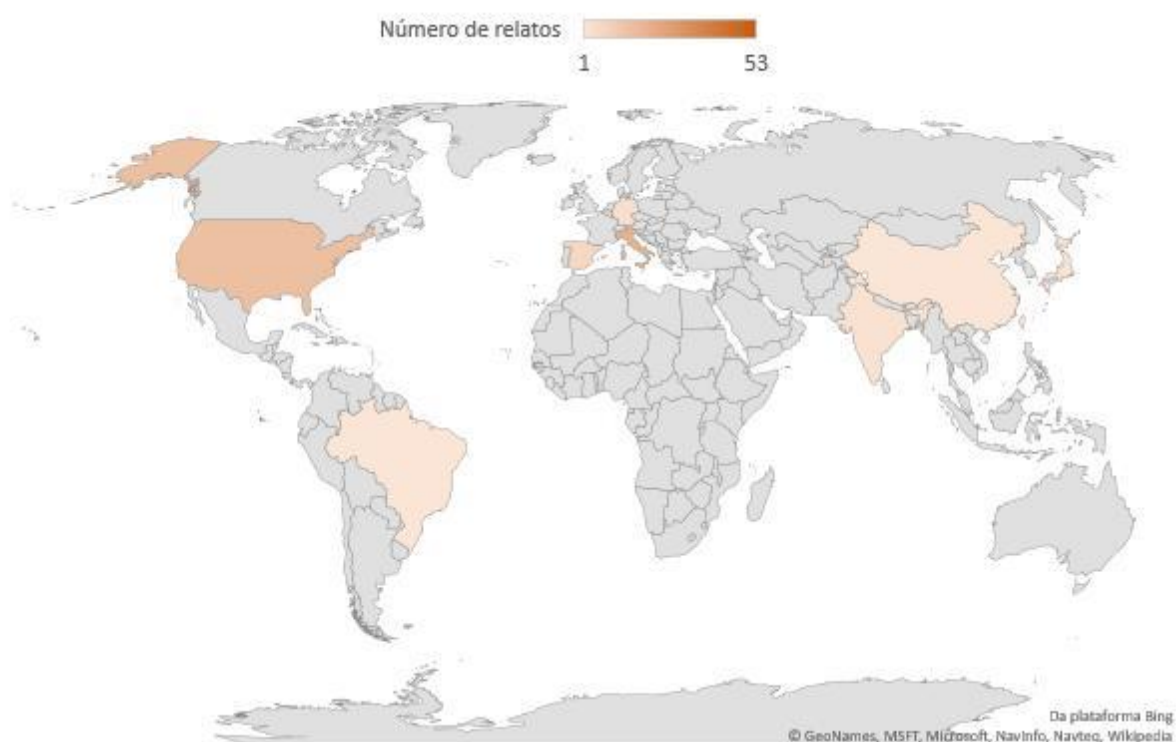
Conforme representado no gráfico da **Figura 4**, a maioria (N=34; 64,2%) dos estudos selecionados encontrava-se na categoria de revisão narrativa. Apenas um (1,9%) era de revisão sistemática, similar ao deste estudo, porém com outro enfoque. Os demais estudos foram classificados como de coorte retrospectivo, a maioria deles com poucos pacientes descritos. Dentre os trabalhos restantes, a categoria de relato de séries de casos ocupou a terceira colocação na contribuição da listagem. Por fim, um editorial foi eleito em caráter de exceção. Tratava-se de um texto redigido pelos pesquisadores que cunharam o termo “fenômenos isotópico de Wolf”, propondo reclassificá-lo, para expandir o seu conceito original²³.

Figura 4 – Tipos de estudo em números absolutos e relativos



A **Figura 5** retrata os países de origem das instituições dos autores dos trabalhos eleitos para esta revisão sistemática, assim distribuídos: Itália (N= 20), Estados Unidos (N= 15), Espanha (N= 6); Alemanha e Israel (N= 3 cada), Índia (N= 2); Brasil, China, Japão e Taiwan (N=1 cada). Apesar da diversificada origem dos estudos, com destaque para os países europeus, inglês foi a língua utilizada na quase totalidade dos estudos (N=52), sendo apenas um escrito em espanhol, perfazendo 53 relatos.

Figura 5 - Mapa-múndi (Trabalhos eleitos)



A **Tabela 3** relaciona os periódicos e os números (absolutos e relativos) de relatos. Nota-se preferência pela publicação em periódicos norte-americanos, em geral com maiores fatores de impacto.

Tabela 3 – Periódicos e número de relatos

Periódico	Número de relatos	Percentual
Clinics in Dermatology	24	45,3%
Journal of the American Academy of Dermatology	6	11,3%
International Journal of Dermatology	4	7,5%
American Journal of Dermatopathology	2	3,8%
Archives of Dermatology	2	3,8%
Indian Journal of Dermatology	2	3,8%
Journal of Cutaneous Pathology	2	3,8%
Acta Dermato-Venereologica	1	1,9%
Actas Dermo-Sifiliograficas	1	1,9%
American Journal of Clinical Dermatology	1	1,9%
Archives of Pathology & Laboratory Medicine	1	1,9%
Chest	1	1,9%
Clinical and Experimental Dermatology	1	1,9%
Contact Dermatitis	1	1,9%
Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology	1	1,9%
La Presse Medicale	1	1,9%
Pediatric Dermatology	1	1,9%
Sarcoidosis Vasculitis and Diffuse Lung Diseases	1	1,9%
Total	53	100,0%

5. DISCUSSÃO GERAL

5.1 ASPECTOS GERAIS E HISTÓRICOS

Neste estudo buscamos revisar, de forma ampla, sistemática e reprodutível (seguindo um protocolo validado internacionalmente: Prisma) os fenômenos selecionados. O objetivo foi conhecer melhor a patogênese de cada um e pontos em comum, correlacionando os achados de literatura, com o inusitado caso do paciente descrito.

De uma forma sintética, todos os dados extraídos de cada relato, estão disponíveis, em forma de quadro, no item **Quadro A2**, seção **APÊNDICES**. Ele permite uma consulta rápida ou recapitulação dos dados aqui discutidos. Serão abordados, a princípio, os estudos com maior relevância para o entendimento do caso clínico apresentado.

É bem conhecido que os vários tipos de cicatriz podem ser sede de neoplasias, infecções e reações de hipersensibilidade. Mesmo uma área curada, de aspecto normal, pode manter características moleculares “cicatriciais”. Os mecanismos que atuam no desenvolvimento destes processos secundários foram estudados e agrupados sob o denominador “distrito imunocomprometido cutâneo” (DIC), cunhado pelos pesquisadores italianos Eleonora e Vincenzo Ruocco, também sendo conhecido por Distrito Imunocomprometido Cutâneo de Ruocco. O conceito de DIC repousa na desregulação imune regional causada por insuficiência do fluxo linfático e/ou liberação anômala de diversos neuropeptídeos (NPs). O distúrbio imune local pode estar defeituoso e/ou ser excessivo²⁴.

Historicamente, uma área vulnerável do corpo, também conhecida como *locus minoris resistentiae* (*lmr*, do latim, “lugar de menor resistência”), foi definida como um local que oferece menor resistência a alguma doença em relação ao restante do corpo. Existem referências de tal vulnerabilidade nos mitos épicos de Aquiles e Siegfried. Nesses textos clássicos, o calcanhar de Aquiles e o ombro de Siegfried representam o equivalente mitológico do *lmr* na medicina; em qualquer órgão interno ou região corporal com capacidade de defesa alterada, seja de forma congênita ou adquirida,

um processo de doença pode ocorrer mais facilmente do que em outros sítios. Em contrapartida, também existe o efeito oposto, conhecido como *locus majoris resistentiae* (LMR, do latim “lugar de maior resistência”), no qual um local do corpo apresenta maior resistência a uma doença, em relação ao restante dos órgãos, incluindo a pele²⁵.

Várias designações, altamente específicas e restritivas, foram cunhadas para definir dermatoses associadas ao *Imr* e ao LMR, a exemplo das reações isomosaicotópica (mosaicismo cutâneo), resposta isotópica pós-herpética de Wolf (após infecção herpética), isorradiotópica (radiação ionizante), isofototópica (raios ultravioleta), isocaumotópica (queimadura), isotraumotópica (trauma), isovaciotópica (vacinação), isotatuotópica (tatuagem), isoneurotópica (neural) e isolinfostática (linfedema)⁷.

Em termos históricos, a primeira alcunha científica específica a abordar um *Imr* cutâneo foi o FK, também conhecido como fenômeno isomórfico. O nome do fenômeno visou homenagear o médico dermatologista alemão Heinrich Koebner (1838-1904). Em 1872, Koebner, no Encontro da Sociedade Silésia de Cultura Nacional, relatou o fenômeno. Em 1877, publicou um artigo descrevendo o aparecimento de lesões psoriásicas após traumatismo com hematomas, tatuagens traumáticas e mordidas de cavalos¹¹.

O FK é definido pelo desenvolvimento de lesões isomórficas ao longo de uma linha de trauma (oriundo das mais diversas naturezas). É observado, comumente, no LP, vitiligo e psoríase. Ou seja, o surgimento de novas lesões da mesma dermatose, em um novo sítio cutâneo, após trauma. Já o fenômeno pseudo-isomórfico ou pseudo-Koebner é identificado pela disseminação de uma infecção cutânea prévia ao longo da linha do trauma. É mais comum em dermatoses como verrugas virais e molusco contagioso²⁶.

Também é importante ressaltar a versão oposta do FK, o fenômeno de Koebner reverso ou fenômeno Renboek (FR). Nele, ocorre o desaparecimento de uma lesão (como, por exemplo, de psoríase), em uma área previamente afetada, após trauma, dermoabrasão ou cirurgia, ou seja, um tipo de LMR²⁷.

Vários relatos de FK aparecem na literatura. Nestes, é empregado de forma muito ampla, para descrever qualquer nova lesão que ocorre em uma área traumatizada. Há autores que defendem que o FK deve ser especificamente restrito àqueles casos em que o evento é reprodutível por uma série de sinais, como na psoríase, vitiligo, LP, e não secundário a agentes infecciosos ou alérgicos. O isomorfismo seria, portanto, inseparável da patogênese, tratamento e prognóstico dessas doenças. O fenômeno de reprodução de lesões de mesmo tipo, em área sã da pele, após trauma, em outro grupo de doenças, seria denominado de pseudo-isomorfismo ou pseudo-Koebner. Tal categoria inclui as verrugas virais, o molusco contagioso, e seriam semeadas nos tecidos adjacentes¹¹. Esta seria uma possível associação com o caso clínico exposto anteriormente. É possível que, nesse paciente, possa ter ocorrido uma disseminação local de bacilos a partir de lesão contígua, por perfuração da pele, para introdução de pigmentos de tatuagem.

Em seguida, o conceito de “resposta isotópica” foi introduzido por Wolf e Wolf em 1985 (então rotulado de “resposta *isoloc*”). Os autores descreveram a ocorrência de um distúrbio cutâneo novo, no local de outra dermatose cicatrizada e de etiologia não relacionada. O fenômeno foi denominado como isotópico de Wolf, em 1995³. Quase 70 anos antes, remontando a 1929, Gougerot e Filliot descreveram lesões de LP após dois meses de uma erupção pelo HZ. Porém, a mais significativa, entre as primeiras contribuições para este assunto, foi a de Wyburn-Mason, um famoso neurologista britânico do século XX. Em 1955, ele relatou uma série de 26 pacientes com tumores malignos desenvolvidos no local de uma erupção prévia de HZ e HS. Dois anos depois, o mesmo autor relatou seis casos adicionais, nos quais um carcinoma de células escamosas se desenvolveu na pele, nos mesmos locais de erupção pelo HS anterior⁴.

É possível que, pelas alterações prévias e processo de cura, mesmo sem deixar marcas visíveis, a região cicatrizada pode se tornar irreversivelmente vulnerável a novas doenças. Assim, recentemente, Wolf e Wolf, conferiram nova abordagem ao fenômeno isotópico. Este tornou-se mais abrangente ao serem aceitas inúmeras doenças, além das erupções herpéticas, como determinantes da localização da segunda. Entretanto, o fenômeno ficou mundialmente conhecido como fenômeno isotópico pós-herpético de Wolf, em que pese os próprios autores desestimulem

esta alcunha, por julgá-la limitada. Wolf e Wolf enfatizaram que a essência de uma resposta isotópica repousa na determinação do local da segunda doença, e não na causa direta^{24,28}.

Na sequência de descrição dos fenômenos, encontra-se a sarcoidose cutânea cicatricial, raramente mencionada, mas também conhecida pela alcunha de fenômeno isopático. Trata-se de manifestação cutânea específica da sarcoidose, seja na forma sistêmica ou não (mas também descrita em casos de hanseníase); caracterizada por infiltração de granulomas da sarcoidose em cicatrizes antigas ou recentes. Portanto, a sarcoidose deve ser considerada no diagnóstico diferencial de uma cicatriz que se modificou e se espessou, mas que se encontrava previamente inativa. As lesões podem se desenvolver em cicatrizes de lesões por trauma mecânico, tais como punção venosa ou causadas por infecção, como pelo HZ, bem como em tatuagens. Clinicamente, as lesões são papulosas e podem ser confundidas com queloides^{29, 30, 31}. A patogênese é desconhecida.

Os achados comuns a todos os fenômenos descritos anteriormente preenchem os quesitos para o DIC. Este engloba miríades de fatores causais, que culminam em duas categorias principais de alteração, atuando de forma isolada ou conjunta: a) dano neural, central ou periférico, o qual distorce a inervação cutânea. Consequentemente, há liberação de neuromediadores de processos inflamatórios; b) linfedema crônico, seja ele clínico ou subclínico, de causa primária ou secundária, alterando o tráfego de células imunocompetentes na pele³². Como resultado, há perturbação da defesa imunológica cutânea. Trata-se de um conceito de um sistema arrojado de interação entre a pele, o sistema nervoso e o sistema imunológico, cunhado de sistema neuroimunocutâneo³³.

5.2 ASPECTOS NEURAIIS ATUANDO NO DESENVOLVIMENTO DO DISTRITO IMUNOCOMPROMETIDO CUTÂNEO

O conceito mais moderno de uma rede multidirecional interativa entre nervos cutâneos, o eixo neuroendócrino e o sistema imunológico foi sedimentado e renomeado como sistema psiconeuroendocrinoimune (SPNEI). Os nervos não estão

sempre atuando no desenvolvimento de novas doenças. Porém, a destruição ou alteração deles, como resultado da primeira doença, pode influenciar significativamente o sistema imunológico local. Isto se dá por meio da liberação anormal de NPs e outros mediadores, como ocorre no FW. Tais substâncias anormalmente liberadas, juntamente com outros fatores locais, podem ser a base para o desenvolvimento de novas doenças. Estas podem ser de natureza inflamatória ou neoplásica e ocorrem na mesma área afetada. A modulação do sistema nervoso central, no DIC, não deve ser ignorada³⁴.

A pele é innervada por uma complexa rede de fibras nervosas incluindo nervos sensoriais aferentes e nervos parassimpáticos e simpáticos pós-ganglionares. Além de sua função motora e sensitiva, o sistema nervoso cutâneo atua fisiologicamente (por exemplo, vasoconstrição, vasodilatação, crescimento celular e diferenciação) e fisiopatologicamente (por exemplo, na inflamação, regulação imunológica e apoptose). Os sistemas foram considerados estritamente conectados, comunicando-se uns com os outros por via de uma interação de citocinas e NPs. Estes incluem a substância P (SP), o peptídeo intestinal vasoativo (VIP), o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP) e outros. Subsequentemente, há evidências de que um desequilíbrio de NPs locais subjaz a uma lista crescente de distúrbios cutâneos³⁵.

Uma explicação convincente para este fenômeno singular do DIC foi proposta com base na redução documentada de fibras peptidérgicas nos dermatômos afetados por HZ. Isto poderia provocar uma alteração na liberação de NPs, levando a um desequilíbrio do controle imunológico. Alguns deles são estimuladores imunes, como a SP, enquanto outros são imunossupressores, como o VIP. Portanto, a resposta isotópica pós-herpética pode ser reduzida ou exagerada, dependendo do tipo de NP liberado no dano neural^{7, 36, 37}.

Além de lesão do componente nervoso periférico, existem hipóteses de que alterações do sistema nervoso central também podem influenciar a imunidade cutânea. O hormônio estimulante de melanócitos alfa (α -MSH) regula negativamente a produção de citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral α (TNF- α), interleucina (IL) 1 e IL 8, e estimula a produção da citocina anti-inflamatória IL-10. O NP α -MSH, administrado diretamente no ventrículo cerebral, atua diretamente sobre células inflamatórias da derme, como monócitos, macrófagos e neutrófilos, bem como

células residentes, tais como ceratinócitos, melanócitos, células endoteliais, fibroblastos e mastócitos. Em outros termos, em teoria, nos mamíferos, modificações locais dos níveis de NP, em certas regiões do cérebro, alteram, de forma potente e clinicamente evidente, a imunidade cutânea regional. A propósito, os receptores de membrana para α -MSH estão presentes tanto no cérebro como em quase todas as células epidérmicas e dérmicas que participam na inflamação cutânea (sistema imune inato)^{24, 36, 37}.

Um exemplo de DIC associado à neuropatia é o pé diabético. A neuropatia, a doença arterial periférica, além de outros fatores como infecções, contribui com a patogênese. As fibras nervosas danificadas induzem uma desregulação na liberação local de NPs, causando um desequilíbrio entre os NPs imunossupressores e os NPs imunoestimuladores, os quais alterariam a resposta imune e favoreceriam o desenvolvimento do pé diabético. Dentre estes, é provável que haja a participação do peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP). O CGRP é um antagonista da síntese do receptor ativador do fator nuclear κ B/ligante (RANKL). Qualquer redução de CGRP, pelo dano neural, pode resultar em um aumento da expressão RANKL, promovendo um microambiente pró-inflamatório³⁸.

A resposta isotópica pós-herpética de Wolf (RIPHW) é um exemplo de DIC associado à lesão neural. Além de causar distúrbios sensoriais, como dor ou prurido, o dano nervoso sensitivo pode alterar localmente a liberação e a função de neuromediadores que percorrem a mesma rota sensorial. De fato, uma liberação anômala dos NPs pode interferir com a sinalização fisiológica para receptores específicos de células imunocompetentes. A interação neuroimune localmente alterada poderia explicar a propensão para doenças oportunistas se desenvolverem em áreas infectadas por herpes. Nos dermatomas infectados pelo vírus da varicela zoster (VZV), o dano e a redução das fibras nervosas sensoriais que contêm e liberam neuromediadores, podem resultar em uma resposta imune ora defeituosa, ora excessiva. Reações imunes locais excessivas são representadas pela ocorrência de LP, psoríase, acne e farmacodermia, doença do enxerto versus hospedeiro (GVHD, do inglês *graft versus host disease*). O comprometimento da superfície cutânea, previamente comprometida pela infecção por VZV, pode ser confinado ou extenso³⁹.

Referente ao FW, foi aventado que os danos nos nervos causados pelo HZ podem alterar a imunidade. Isso levaria a uma hipereatividade, que favoreceria o desenvolvimento de processos inflamatórios granulomatosos e/ou dermatites liquenoides. A imunossupressão local predisporia a doenças infecciosas ou a infiltrações tumorais, como da leucemia cutânea. Também tem sido sugerido que o dano do nervo pode causar angiogênese anormal, o que levaria a tumores vasculares. A segunda dermatose tende a ser inflamatória e a lesão ou dermatose prévia pode ser altamente heterogênea, desde neoplasias benignas até infecções virais (como o próprio HZ), e podem aparecer em diferentes locais, como uma área irradiada da pele ou o local de vacinação anterior. O inverso desse fenômeno também tem sido relatado e é referido, por alguns autores, como resposta isotópica reversa. Esta é uma condição rara em que uma dermatose poupa, particularmente, a pele previamente afetada por outra doença⁴¹.

Outros tipos de trauma, como os da amputação também deixam cicatrizes, com invaginações da pele e saliências ósseas, tornando a região mais frágil e propensa a dermatoses. Há relatos de fenômeno de Koebner ou mesmo desenvolvimento de placas escamosas, eritematosas e muitas vezes pruriginosas (eczema crônico) na pele do coto. Em alguns casos, os pacientes têm uma história de eczema em outras partes da pele antes da amputação⁴⁰.

A reativação do VZV pode causar uma variedade de lesões cutâneas atípicas sem óbvio acometimento dos dermatômos previamente afetados. Isto foi relatado particularmente em hospedeiros imunocomprometidos, como pacientes infectados pelo HIV, com baixa contagem de linfócitos CD4. Casos de LP ocorrendo no local de HZ anterior tem frequentemente sido relatados mesmo em indivíduos imunocompetentes. Esses dados sugerem que a infecção pelo VZV pode estar implicada na patogênese de um subgrupo de LP que segue distribuição unilateral, zosteriforme, reforçando a hipótese de desregulação nervosa na origem da RIPHW⁴¹,
⁴².

A lista de dermatoses desenvolvidas na RIPHW é vasta, incluindo: molusco contagioso, micose fungoide, eritema multiforme e psoríase. Diversas respostas “isotópicas”, nos locais de HZ cicatrizados, incluem: vitiligo, eritema, bolhas, LP,

GVHD, erupção induzida por fármacos, hiperplasia verrucosa, prurigo nodular, collagenose reativa perfurante, degeneração nodular, morfeia, mucinose, urticária, granulomas (fúngicos, da sarcoidose, de outra natureza), furúnculos, retículo-histiocitose, adenocarcinoma, leucemia cutânea, sarcoma de Kaposi e angioma em tufo^{43, 44}.

Ainda no tocante ao componente neural do DIC, a secreção de NPs por fibras nervosas podem afetar a função dos linfócitos T, monócitos, células endoteliais e mastócitos, levando à modulação das respostas imunológicas e angiogênicas locais, resultando em dermatite inflamatória ou granulomatosa. As alterações anatômicas induzidas pelo HZ, cicatrizes, microcirculação alterada, rearranjo do colágeno e uma barreira cutânea incompleta, podem também prejudicar as defesas da pele, aumentando o risco de invasão por patógenos ou células neoplásicas⁴⁴.

Por fim, no componente neural do DIC, no tocante à RIPHW, a destruição das fibras nervosas pelo VZV pode influenciar indiretamente o sistema imunológico local, pois: a) a inervação compartimentalizada de fibras nervosas simpáticas noradrenérgicas ocorre dentro de áreas imunologicamente ativadas por linfócitos. As alterações destas fibras, modificam os estímulos nervosos que ativam os linfócitos residentes; b) as células imunes expressam receptores de membrana celular para muitos hormônios e NPs produzidos pelo cérebro ou nervos periféricos, em resposta a estímulos diferentes. Em particular, receptores de corticosteroides, insulina, hormônio de crescimento, estradiol, testosterona, arginina, vasopressina e ocitocina, SP, VIP, agentes β -adrenérgicos, acetilcolina e endorfinas foram demonstrados na superfície de células mononucleares imunologicamente ativas; c) finalmente, as citocinas têm função semelhante à neuroendócrina, o que pode influenciar as funções nervosas periféricas e centrais⁴⁵.

5.3 LINFEDEMA CRÔNICO NA ETIOPATOGENESE DO DISTRITO IMUNOCOMPROMETIDO CUTÂNEO

Dentre os principais componentes fisiopatogênicos do DIC, encontra-se o linfedema de longa duração, bem conhecido como um local de desestabilização

imunitária regional. Isto se deve à perturbação do trânsito de células imunes induzida pela estase linfática. Apesar da causa, uma área com linfedema crônico é propensa ao desenvolvimento de inúmeras dermatoses^{24, 46}.

O sistema linfático da pele forma uma rede vascular unidirecional, que drena o líquido intersticial rico em proteínas e os detritos da derme e do subcutâneo, retornando, finalmente, ao sangue. Os vasos linfáticos também são uma via importante para o tráfego de células imunes e depuração de antígenos. O comprometimento primário ou secundário da drenagem linfática, resulta em linfedema. A estase linfática crônica tem consequências múltiplas, incluindo inflamação crônica, fibrose, linfangiogênese, hiperplasias teciduais, lipogênese e imunossupressão, com maior suscetibilidade a infecções e neoplasias. Como exemplo, pode ser citada a elefantíase *nostra* verrucosa, quadro de linfedema crônico decorrente da obesidade, estase venosa e infecção de partes moles. A gravidade histopatológica do linfedema se associa com a infecção pelo vírus do papiloma humano (HPV) e hiperplasia verrucosa reacional; o tratamento do linfedema melhora o quadro de elefantíase, restaurando o tráfego local de células imunes e a imunidade adaptativa mediada por células⁴⁷.

Os critérios histopatológicos mínimos para o linfedema consistem em edema dérmico, fibroplasia, dilatação de vasos linfáticos e irregularidade na distribuição de células dendríticas. Características variáveis incluem variações na intensidade e padrão de infiltrados inflamatórios, hiperplasia cutânea papilífera e hiperqueratose. Os infiltrados mais densos incluem plasmócitos, coleções de macrófagos ou mesmo granulomas. Ocasionalmente, no linfedema tardio, a fibrose e o espessamento na derme podem ser tão marcados que sinais histológicos de linfedema estão ausentes. Estudos de imagem podem confirmar sua presença, a saber: obstrução da via principal linfática; refluxo dérmico; falta de linfonodos; e existência de fluxo colateral. Como o fluido rico em proteínas se acumula no espaço intersticial, pode haver hiperplasia e aumento numérico de constituintes celulares, remodelação e inflamação. A fibrose é uma consequência da inflamação e intensifica o remodelamento do tecido linfedematoso. O fluxo sanguíneo também é alterado no tecido linfedematoso; o fluxo arterial está aumentado e a recaptção venosa diminuída, expandindo o volume de líquido intersticial. A interação entre inflamação, hemodinâmica alterada e fibrose se

torna mais pronunciada ao longo do tempo e leva a um círculo vicioso de progressão do linfedema^{46, 47}.

O linfedema é classificado em primário e secundário. O linfedema primário pode ser subdividido segundo a idade do paciente, na manifestação: (a) linfedema congênito (antes dos 2 anos), (b) linfedema precoce (idade entre 2 e 35 anos), e (c) linfedema tardio (após os 35 anos). A doença de Milroy (linfedema hereditário tipo 1A) é uma forma de linfedema primário familiar congênito. Ele também se aplica às síndromes de Turner e de Noonan. Diferentes tipos de linfedema precoce incluem doença de Meige (linfedema hereditário tipo 2), síndrome de linfedema-distiquíase, síndrome da unha amarela e síndrome do hipotireoidismo-linfedema-telangiectasia. Por fim, o linfedema secundário seria aquele adquirido, por causas traumáticas, infecciosas etc^{46,47,48}.

A conexão repetidamente comprovada entre a estase linfática, estado imune e localmente propenso a malignidades representa o conceito abrangente do DIC⁴⁸.

O papel da disfunção vascular, no DIC e na resposta isotópica, se apoia na ideia de que microcirculação alterada pela inflamação local pode “lembrar” a experiência e localizar a resposta a insultos futuros naquele sítio. É bem sabido que quase todas as dermatoses inflamatórias causam alterações vasculares após a sua resolução. A alteração microvascular atua apenas como cofator em respostas isotópicas, de forma que a reação deve depender de um evento patogênico mais específico⁴⁵.

Dentro da miríade de citocinas reguladoras da vigilância imunológica, algumas estão sendo estudadas e descritas como potencialmente importantes na regulação da imunidade inata. Portanto, também devem se relacionar ao DIC. Como exemplo citam-se as desmocolinas 1 e 3 (DSC1 e DS3) e a survivina, as quais favorecem a adesão intercelular epitelial. A expressão aumentada destas citocinas poderia induzir uma alteração da adesão célula-célula, predispondo ao desenvolvimento de neoplasia malignas. As células que são ativadas na imunidade inata, identificam o patógeno pelos chamados padrões moleculares associados a patógenos (PAMP). Trata-se de moléculas microbianas, derivados de bactérias, fungos, parasitas e vírus, que não são compartilhados por células hospedeiras. Os receptores de reconhecimento de

padrões (RPR) podem ser expressos na superfície celular, em compartimentos intracelulares ou ser secretados nos fluidos teciduais e migrar para a corrente sanguínea ⁴⁹.

5.4 ASPECTOS DA REAÇÃO GRANULOMATOSA E SUA RELAÇÃO COM O DISTRITO IMUNOCOMPROMETIDO CUTÂNEO

Em sequência, a sarcoidose cutânea cicatricial (fenômeno isopático), ocupa um lugar de destaque no conceito do DIC, por apresentar intrincados eventos imunológicos, que também podem ser compartilhados pelos demais fenômenos já descritos⁵⁰.

A sarcoidose cicatricial é uma forma cutânea específica dessa enfermidade, na qual ocorrem granulomas sarcóideos infiltrativos no tecido cicatricial preexistente. Embora geralmente assintomáticas, as cicatrizes aumentam de espessura e tornam-se eritematosas ou violáceas. Existem numerosos relatos de sarcoidose em tatuagens, bem como nas cicatrizes causadas por venopunção, infecção, *piercings*.etc. Geralmente a lesão é diagnosticada como cicatriz hipertrófica, que, como a sarcoidose, também responde a corticosteróides intralesionais. Desta forma, o diagnóstico da entidade não é frequente e deve ser aventado. Sempre que uma cicatriz inativa inexplicavelmente se modifica. São pouco numerosos os estudos, mas esta variante parece ser menos comum em doença sistêmica. Também tem sido associada ao HZ, cirurgia e tatuagem⁵¹. De fato, seja em cicatriz de processo traumático, seja em área curada de HZ, as lesões parecem resultar de desestabilização local do controle imunológico causado por dano traumático ou viral à rede neuroimune local ⁵⁵.

As lesões da sarcoidose cutânea são classificadas como específicas (com granulomas sarcóideos) e não específicas (processos reacionais cutâneos em pacientes com sarcoidose). As lesões cutâneas específicas da sarcoidose são maculosas, papulosas, em placas, nodulares, cicatrizes infiltrativas e lúpus pérmio. As lesões não específicas mais comuns são o eritema nodoso, o eritema multiforme, as calcificações e o prurigo^{52, 53}. A imunopatogênese da sarcoidose e sua cascata de

processos inflamatórios ainda não estão elucidadas ⁵⁴. A própria cicatriz pode induzir uma reação autoimune a antígenos de colágeno ou elastina⁵⁶.

Os alelos HLA-DRB1 * 03, HLA-DRB1 * 11 e HLA-DRB1 * 12 foram associados a um risco aumentado para o desenvolvimento da sarcoidose, enquanto os alelos HLA-DRB1 * 01 e HLA-DRB1 * 04 parecem ser protetores. Na formação de granulomas, as células apresentadoras de antígenos (CAA), exibem expressão aumentada do complexo principal de histocompatibilidade da classe II (MHC) ⁵⁵.

A sarcoidose pode estar restrita ao DIC, quando este desequilíbrio imunológico é induzido por estimulação antigênica localizada (disfunção local da drenagem linfática, sinalização neuroimune anormal, ou mecanismos de *feedback* imunológico focalmente desordenados). Nos granulomas sarcóideos que surgem em tatuagens, após HZ, e após reações de corpo estranho podem representar uma forma de reação de hipersensibilidade.

Em que pese as reações às vacinas e tatuagens serem raras, as práticas universais de vacinação e a popularidade das tatuagens produziram uma enorme população em risco para dermatoses múltiplas assestadas nesses locais. O DIC encerra um mecanismo unificador, que ajuda médicos a entenderem os mecanismos subjacentes ao desenvolvimento de afecções nesses locais¹⁴. O desenvolvimento de granulomas em tatuagens antigas ou em locais da pele que continham algum tipo de corpo estranho tem sido atualmente considerado como variantes da sarcoidose cicatricial. Assim sendo, sarcoidose deve ser descartada em qualquer cicatriz que se altere⁵⁶.

5.5 DERMATOSES DIVERSAS, ASPECTOS IMUNOLÓGICOS E O PAPEL DA POLISSOMIA GENÉTICA NA ETIOPATOGENESE DO DISTRITO IMUNOCOMPROMETIDO CUTÂNEO

Outra doença granulomatosa que ocorre em áreas de dano cutâneo localizado é o granuloma anular (GA). São descritas lesões em locais de infecção prévia por HZ e varicela em crianças. Algumas variantes de GA podem ser causadas por

hipersensibilidade tardia a antígeno desconhecido. Talvez, dada à multiplicidade de gatilhos, associações e apresentações, seja possível que os gatilhos, para o desenvolvimento do GA sejam de múltiplas naturezas⁵⁸.

Evidências sugerem que o GA representa uma reação de hipersensibilidade do tipo tardia, em que o linfócito T auxiliar tipo 1 (Th1-helper), produtor de interferon γ , ativa macrófagos para expressarem o TNF- α , bem como metaloproteinases de matriz tipos 2 e 9, levando à formação de granulomas cutâneos. Casos familiares de GA sugerem a possibilidade de um componente hereditário, pelo menos em alguns casos. As frequências do alelo HLA-B8 foram relatadas como aumentadas em variantes localizadas, enquanto o HLA-A29 e o HLA-BW35 são relatados como sendo associados ao GA generalizado. Os GAs generalizado e localizado foram relatados em associação com alterações imunológicas produzidas por imunodeficiência sistêmica ou imunossupressão. O GA pode ocorrer em pele traumatizada ou queimada e em áreas de HZ curado, vacinação ou tatuagem⁵⁹.

Várias doenças granulomatosas foram descritas em locais de trauma ou cicatrizes prévias. Também há relatos de granulomas em locais de teste tuberculínico (PPD), vacina com bacilos Calmette – Guérin (BCG), injeção de ácido hialurônico ou de produtos de dessensibilização, além de áreas de pele previamente afetada pelo HZ. Outras doenças granulomatosas, como a síndrome de Löfgren, podem se apresentar como reativação em cicatrizes. Algumas reações em tatuagens, relacionadas à sarcoidose, podem, inclusive, ser associadas a pigmentos específicos. Tanto o GA, como a sarcoidose, já foram descritos após a realização de tatuagem. A tatuagem promove tanto o trauma da pele como a implantação de um corpo estranho⁵⁹.

Relatos prévios de GVHD esclerodermiforme, um distúrbio clinicamente semelhante à morfeia, indicam que essas lesões podem ser distribuídas em áreas de pele após trauma e estes fenômenos têm sido definidos como "isotópicos" e "isomórficos". Estudos sobre a patogênese da fibrose têm mostrado que o dano tecidual recidivante ou sustentado regula positivamente a sinalização imune inata de fibroblastos. Consequentemente, estimulam as respostas fibrogênicas e estabelecem um ciclo auto amplificador desse processo. Pacientes com esclerodermia apresentam sinais de proteção intrínseca que atuam como freios na ativação de fibroblastos. Esses

achados suportam hipóteses para o papel dos distúrbios da cicatrização de feridas e estresse no desenvolvimento de fibrose⁶⁰.

Em sequência, na dermatite de contato a corantes têxteis, restrita às mãos, é possível aventar que as mãos representem um *Imr*. Sabe-se que o paciente atópico apresenta disfunções nas proteínas de barreira da epiderme, o que fragilizaria a área da pele que manipula os tecidos⁶¹.

Dentre outros fatores que podem favorecer o DIC, estão aqueles associados aos padrões de herança polissômica e com perda de heterozigosidade (LOH, do inglês *loss of heterogosity*), configurando o mosaicismo cutâneo. Formam-se regiões cutâneas que abrigam populações celulares com estrutura antigênica e propriedades imunológicas diferentes daquelas pertencentes ao resto do corpo. De longa data é descrita a distribuição de doenças cutâneas em apenas alguns locais da pele, chamadas de *Imr*. Pelo contrário, doenças de pele generalizadas podem poupar seletivamente a (as) área (as) de mosaico, que se comporta (am) como *LMR*. Essas áreas se formam pelo mosaicismo somático, um evento de mutação pós-zigótica, que causa perda de heterozigosidade de alguns genes. Segmentos de tecido homozigótico ou hemizigótico podem representar uma localização oportunística para doenças de diferentes naturezas. A evidência mais comum é a das linhas de Blaschko, epônimo de um dermatologista alemão, que as descreveu há mais de 100 anos. A sua distribuição é diferente da dos dermatômos, que seguem a distribuição metamérica dos nervos sensoriais. Exemplos bem conhecidos de mosaicismo cutâneo congênito são vários tipos de nevos epidérmicos, incontinência pigmentar e neurofibromatose segmentar^{7, 32}. A distribuição “zosteriforme”, “blaschcoide” e em “árvore de natal” de dermatoses que seguem as linhas de Blaschko e dos dermatômos cutâneos se deve a: 1- dano neural ou 2-polissomia pós-zigótica de variadas causas. Seguindo esse raciocínio, as regiões cutâneas com anomalias inatas da barreira cutânea, malformações anatômicas (por exemplo, o linfedema primário) ou mosaicismo são candidatas a DICs congênitos. Por outro lado, cicatrizes de lesões adquiridas, (por infecção, radiação, traumas, compressão nervosa etc.), são candidatas a DICs adquiridos nos primeiros dias, meses ou anos de vida^{62, 63}.

Há três subtipos principais de mosaicismo cutâneo descritos. 1- O primeiro é o genômico, pela alteração *de novo* na sequência do DNA, afetando os genes ou

cromossomos. São causados por mutações autossômicas. Como resultado, forma-se um organismo geneticamente heterogêneo. 2- Outro é o funcional, decorrente de mudanças na expressão gênica, que são transmitidas de uma geração para a seguinte. Este tipo de mosaicismo não cursa com alteração da sequência de DNA e habitualmente resulta da inativação de um dos dois alelos presentes no cromossomo X. A perda de heterozigotidade (LOH) é um mecanismo genético pelo qual uma célula somática heterozigótica torna-se homozigótica ou hemizigótica. Há perda do correspondente alelo do tipo selvagem, com alguns fenômenos genéticos e epigenéticos bem documentados, como mutações, mosaicismo cromossômico, lionização, metilação do DNA genômico e “retropósons”. 3- O terceiro é o gonadal, a combinação dos dois subtipos de mosaicismo anteriores^{62, 63}

Referente à polissomia e ao mosaicismo cutâneo: tem sido geralmente aceito que o líquen estriado segue as linhas de Blaschko e que tal distribuição encerra tanto um conceito topográfico quanto patogênico. Nele, como em outras dermatoses adquiridas, a hipótese mais provável é a de que, após a fertilização, por mutação somática, se produza um clone de células cutâneas aberrantes. As características histopatológicas e imuno-histoquímicas de líquen estriado sugerem que ele representa uma resposta autoimune mediada por linfócitos T CD8 contra ceratinócitos clonais mutados. Estes clones aberrantes só se tornam evidentes apenas após a doença se manifestar seguindo as linhas topográficas descritas⁶⁴.

Há suporte para o conceito do DIC também na zoologia. Como exemplo, cita-se o sarcoma felino de sítio de injeção (FISS), que se desenvolve após a aplicação de alguns tipos de vacina. O mecanismo pelo qual a reação inflamatória deflagrada traz mudanças propícias ao desenvolvimento do tumor não é clara. Supõe-se que a superexpressão de fatores de crescimento e a superexpressão e/ou mutação de oncogenes e genes supressores tumorais podem atuar no processo. De fato, a expressão aberrante da proteína p53 tem sido uma característica comum da doença. Outro exemplo, em animais, é o de DIC experimental. Pode-se provocar imunossupressão local com a aplicação tópica de fármacos imunomoduladores, como os glicocorticoides. as tópicos (isto é, glicocorticoides). Um exemplo, do ano de 2016, é o desenvolvimento de demodicose no focinho em 2 gatos com asma, após uso de glicocorticoide via máscara inalatória⁶⁵.

Outra evidência do conceito do fenômeno desregulador cutâneo é o da calcinose cútis. Trata-se da deposição de sais de cálcio insolúveis e amorfos na pele, como resultado de eventos locais ou sistêmicos. Desta feita, o pseudoxantoma elástico (PXE) pode ser um modelo de doença apropriado para apoiar a hipótese de deposição de cálcio em áreas de *Imr*. O PXE é uma condição genética rara na qual há mutação e perda de função no gene ABCC6. Como consequência, nas fibras elásticas da derme, retina, valvas cardíacas e vasos, há fragmentação e deposição (anormal e prematura) de cálcio. A perda de função do ABCC6 pode resultar na deficiência dos fatores circulantes necessários para evitar a calcificação anormal. De fato, o soro de pacientes com PXE e ABCC6 é incapaz de prevenir a precipitação de fosfato de cálcio *in vitro*⁶⁶.

Outros agentes agressores que podem atuar no desenvolvimento do DIC, são a radiação ionizante (RI) e a radiação ultravioleta (UV). Ambas causam alterações na expressão gênica, desorganização nos processos mitocondriais, parada do ciclo celular e apoptose. A RI e a UV podem provocar mutações em protooncogenes, oncogenes e genes supressores de tumor. Mutações nesses genes resultam na ativação e subsequente transformação neoplásica de células contendo esses genes. Além disso, a RI também é capaz de destruir os precursores radiosensíveis de linfócitos T e células de Langerhans, bem como afetar os processos fisiológicos dos ceratinócitos. Na radiodermatite e em queimaduras, a rede linfática é profundamente interrompida, com dilatação anormal de alguns vasos e obstrução de outros. Isto resulta no obstáculo ao trânsito de células imunitárias. Adicionalmente, as fibras nervosas periféricas também são comprimidas e/ou interrompidas pela fibrose⁶⁷.

Em suma, estas evidências de lesões de pele em localização privilegiada na pele, se devem a: 1) mudanças estruturais ou funcionais da barreira da pele, muitas vezes de base genética; b) mosaicismo consequente a defeitos de desenvolvimento do embrião; c) infecções herpéticas ou de outra natureza prévias; d) linfedema de longa duração; e) lesões cutâneas diversas (por radiações ionizantes e UV, queimaduras, traumas, vacinações). Todos interferem localmente com a interação neuroimune^{37, 68}. Sendo, a área de tatuagem, um sítio de possível desregulação imunológica, a patogenia do fenômeno observado neste caso clínico, integra-se no conceito do DIC na tatuagem, em paciente com hanseníase multibacilar.

6. CONCLUSÃO

Pelos estudos revisados, o conceito do distrito imunocomprometido cutâneo de Ruocco se mostra como a visão integradora mais abrangente para abarcar todos os fenômenos estudados. A coleção de relatos corrobora uma origem compartilhada por: 1- dano neural (periférico ou central); 2- linfedema crônico e 3- mosaicismismo celular, na gênese de segmentos cutâneos mais vulneráveis (ou mais resistentes) ao desenvolvimento das mais variadas dermatoses. O componente de lesão neural parece ser o mais importante na sua etiopatogênese.

Correlacionando os achados clínicos descritos no caso clínico relatado, com a revisão literária, acreditamos que o paciente apresentava hanseníase multibacilar subclínica, acometendo vários pontos do tegumento. As múltiplas microperfurações de variados tipos de pigmentos, podem ter deflagrado um fenômeno de tipo pseudo-Koebner. A exuberância da apresentação clínica, nesta região da pele, reforçaria tal hipótese. Também não se pode desconsiderar a possibilidade de inoculação direta do bacilo, por intermédio de instrumental de tatuagem contaminado. Assim, os componentes de dano neural e de desregulação imunológica, podem ser considerados os principais componentes da etiopatogênese do DIC, no paciente relatado.

A área da tatuagem é um conhecido sítio de doenças inflamatórias, infecciosas e neoplásicas. A perda dos mecanismos de modulação imune obedece ao que conceitua o DIC. O agente biológico se multiplicaria no local da tatuagem, por meio de inoculação direta ou não. De fato, as lesões hansênicas eram muito mais exuberantes, do ponto de vista clínico e histológico, na pele tatuada, e a baciloscopia também era maior do que na pele do flanco. Embora o paciente apresentasse inúmeras outras tatuagens, a única em que a manifestação clínica era mais exuberante, era a do MSD. Acreditamos que a área infectada (hipoestésica) contígua à tatuagem, possa ter sido uma fonte para a disseminação bacilar. Os fenômenos pseudo-Koebner e DIC seriam parte de um mesmo conjunto, manifestando-se em doença multifacetada, como a hanseníase.

O FK, e a sua versão correlata de pseudo-Koebner, para a revisão sistemática, nesse estudo, foram excluídos. Contudo, em termos conceituais, acreditamos que ambos podem ser enquadrados no proposto para o DIC. Remetendo-nos de volta ao caso inicialmente discutido na introdução, é possível que de que as lesões traumáticas de inserção dérmica de pigmentos coloridos, podem ter causado um desequilíbrio imunológico segmentar na região tatuada. Desta forma, são exemplo de fenômeno de pseudo-Koebner, ou mesmo ser uma região cutânea diretamente infectada por bacilos inoculados na pele por instrumental de tatuagem contaminado.

Até onde pudemos pesquisar, este é o primeiro trabalho a estudar os fenômenos, de forma abrangente, sistemática, reproduzível (conduzido sob um protocolo internacional validado), de construção pormenorizada e acessível, com ênfase na patogênese, independente dos agentes causais.

8. REFERÊNCIAS

1. Rubin A, Stiller M. A Listing of Skin Conditions Exhibiting the Koebner and Pseudo-Koebner Phenomena with Eliciting Stimuli. *J Cutan Med Surg*. 2002;6(1):29–34.
2. Miller R. The Koebner Phenomenon. *Int J Dermatol*. 1982;21(4):192–197.
3. Wolf R, Brenner S, Ruoco V, Grimaldi F. Isotopic response. *Int J Dermatol*. 1995;34(5):341–348.
4. Wolf R, Wolf D, Ruocco V, Ruocco E, Piccolo V, Brunetti G, et al. Wolf's isotopic response: The first attempt to introduce the concept of vulnerable areas in dermatology. *Clin Dermatol*. 2014;32(5):557–560.
5. Fonseca A, Souza E. *Dermatologia clínica*. 1a. ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 1984.
6. Sorabjee J, Garje R. Reactivation of old scars: inevitably sarcoid. *Postgrad Med J*. 2005 81(951):60–61.
7. Ruocco V, Ruocco E, Piccolo V, Brunetti G, Guerrera L, Wolf R. The immunocompromised district in dermatology: A unifying pathogenic view of the regional immune dysregulation. *Clin Dermatol*. 2014;32(5):569–576.
8. Longhi B, Centeville M, Marini R, Appenzeller S. Koebner's phenomenon in systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int*. 2011;32(5):1403–1405.
9. Lastória J, Abreu M. Leprosy: review of the epidemiological, clinical, and etiopathogenic aspects - Part 1. *An Bras Dermatol*. 2014;89(2):205–218.
10. Sagi L, Trau H. The Koebner phenomenon. *Clin Dermatol*. 2011;29(2):231–236.
11. Camargo C, Brotas A, Ramos-e-Silva M, Carneiro S. Isomorphic phenomenon of Koebner: Facts and controversies. *Clin Dermatol*. 2013;31(6):741–749.
12. Ghorpade A. Molluscoid skin lesions in histoid leprosy with pseudo-isomorphic Koebner phenomenon. *Int J Dermatol*. 2008;47(12):1278–1280.
13. Mataix J, Silvestre J. Reacciones cutáneas adversas por tatuajes y piercings. *Actas Dermosifiliogr*. 2009;100(8):643–656.
14. Huynh T, Jackson J, Brodell R. Tattoo and vaccination sites: Possible nest for opportunistic infections, tumors, and dysimmune reactions. *Clin Dermatol*. 2014;32(5):678–684.

15. Ghorpade A. Molluscoid skin lesions in histoid leprosy with pseudo-isomorphic Koebner phenomenon. *Int J Dermatol*. 2008;47(12):1278–1280.
16. Sehgal V. Upgrading Borderline Tuberculoid (Subpolar Tuberculoid Tuberculoid) Developing in Tattoos. *Int J Dermatol*. 1987;26(5):332–333.
17. Ghorpade A. Inoculation (tattoo) leprosy: a report of 31 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2002;16(5):494–499.
18. Ghorpade A. Ornamental tattoos and skin lesions. *Int J Dermatol*. 2009;48(1):11–13.
19. Sehgal V. Inoculation Leprosy Appearing After Seven Years of Tatooing. *Dermatol*. 1971;142(1):58–61.
20. Shamseer L, Moher D, Clarke M, Ghera D, Liberati A, Petticrew M et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. *BMJ*. 2015;349(1):7647–7647.
21. Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghera D, Liberati A, Petticrew M et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Systematic Reviews*. *BMJ*. 2015;4(1):1.
22. Higgins J, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 The Cochrane Collaboration*, 2011.
23. Wolf R, Wolf D. “Wolf’s isotopic response”: the originators speak their mind and set the record straight. *Clin Dermatol*. 2017;35(4):416–4188.
24. Ruocco, V, Brunetti, G, Puca, R, Ruocco, E. The immunocompromised district: a unifying concept for lymphoedematous, herpes-infected and otherwise damaged sites. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;23:1364–1373.
25. Lo Schiavo, A, Ruocco, E, Russo, T, Brancaccio, G. *Locus minoris resistentiae*: An old but still valid way of thinking in medicine. *Clin Dermatol*. 2014;32(5), 553–556.
26. Caccavale S, Kannangara A, Ruocco E. Categorization of and comments on isomorphic and isotopic skin reactions. *Clin Dermatol*. 2017 Jan;35(1):105–10.
27. Ghosh S, Jain V. “Pseudo” nomenclature in dermatology: What’s in a name? *Indian J Dermatol*. 2013;58(5):364-369.
28. Madke B, Doshi B, Pande S, Khopkar U, Madke B, Doshi B, et al. Phenomena in dermatology. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2011;77(3):261-264.
29. Katta R. Cutaneous sarcoidosis: A dermatologic masquerader. *Am Fam Physician*. 2002;65(8):1581–1584.

30. Marcoval J, Moreno A Mañá J. Papular sarcoidosis of the knees: A clue for the diagnosis of erythema nodosum-associated sarcoidosis. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49(1):75–78.
31. Marcoval J, Mañá J, Rubio M, J. et al. Specific cutaneous lesions in patients with systemic sarcoidosis: Relationship to severity and chronicity of disease. *Clin Exp Dermatol*. 2011;36(7):739–744.
32. Piccolo V, Baroni A, Russo T, Schwartz R. Ruocco's immunocompromised cutaneous district. *Int J Dermatol*. 2016;55(2):135–141.
33. Misery L. Skin, immunity and the nervous system. *Br J Dermatol*. 1997; 137:843–850.
34. Lotti T, D'Erme A, Hercogová J. The role of neuropeptides in the control of regional immunity. *Clin Dermatol*. 2014;32(5):633–645.
35. Piccolo V, Russo T, Bove D, Baroni A. Segmental immune disorders resulting from neurologic injuries. *Clin Dermatol*. 2014;32(5):628–632.
36. Baroni A, Russo T, Piccolo V. Relationship between local neuroimmune impairment and diabetic foot: The immunocompromised district theory. *Int J Dermatol*. 2014;53(3):263–266.
37. Ruocco V, Sangiuliano S, Brunetti G, Ruocco E. Beyond zoster: Sensory and immune changes in zoster-affected dermatomes: A review. *Acta Derm Venereol*. 2012;92(4):378–382.
38. Ruocco V, Ruocco E, Brunetti G, Sangiuliano S, Wolf R, V. R, et al. Opportunistic localization of skin lesions on vulnerable areas. *Clin Dermatol*. 2011;29(5):483–488.
39. Jaka-Moreno A, Lopez-Pestana A, Lopez-Nunez M, Ormaechea-Perez N, Vildosola-Esturo S, Tuneu-Valls A, et al. Wolf's isotopic response: A series of 9 cases. *Actas Dermosifiliogr*. 2012;103(9):798–805.
40. Buikema K, Meyerle J. Amputation stump: Privileged harbor for infections, tumors, and immune disorders. *Clin Dermatol*. 2014;32(5):670–677.
41. Mizukawa Y, Horie C, Yamazaki Y, Shiohara T. Detection of varicella-zoster virus antigens in lesional skin of zosteriform lichen planus but not in that of linear lichen planus. *Dermatology*. 2012;225(1):22–26.
42. Ferenczi K, Rosenberg A, McCalmont T, Kwon E, Elenitsas R, Somach S. Herpes zoster granulomatous dermatitis: Histopathologic findings in a case series. *J Cutan Pathol*. 2015;42(10):739–745.

43. Chen L, Arai H, Chen L, Chou M, Djauzi S, Dong B, et al. Looking back to move forward: A twenty-year audit of herpes zoster in Asia-Pacific. *BMC Infect Dis.* 2017;17(1):213.
44. Huang C, Tu M, Wu Y, Lin Y. Isotopic response of fungal granuloma following facial herpes zoster infections - Report of three cases. *Int J Dermatol.* 2007;46(11):1141–1145.
45. Ruocco V, Ruocco E, Ghersetich I, Bianchi B, et al. Isotopic response after herpesvirus infection: An update. *J Am Acad Dermatol.* 2002 Jan;46(1):90–94.
46. Carlson JA. Lymphedema and subclinical lymphostasis (microlymphedema) facilitate cutaneous infection, inflammatory dermatoses, and neoplasia: A locus minoris resistentiae. *Clin Dermatol.* 2014;32(5):599–615.
47. Carlson JA, Rady P, Kadam P, He Q, Simonette R, Tying S, et al. Beta human papillomavirus infection is prevalent in elephantiasis and exhibits a productive phenotype: A case-control study. *Am J Dermatopathol.* 2017;39(6):445–456.
48. Lee R, Saardi KM, Schwartz RA. Lymphedema-related angiogenic tumors and other malignancies. *Clin Dermatol.* 2014;32(5):616–620.
49. Baroni A, Buommino E, Piccolo V, Chessa MA, Russo T, Cozza V, et al. Alterations of skin innate immunity in lymphedematous limbs: Correlations with opportunistic diseases. *Clin Dermatol.* 2014;32(5):592–598.
50. Marcoval J, Mañá J, Moreno A, Gallego I, Fortuño Y, Peyrí J. Foreign bodies in granulomatous cutaneous lesions of patients with systemic sarcoidosis. *Arch Dermatol.* 2001;137(4):427–430.
51. Lodha S, Sanchez M, Prystowsky S. Sarcoidosis of the skin: A review for the pulmonologist. *Chest.* 2009;136(2):583–596.
52. Mangas C, Fernández-Figueras M-T, Fité E, Fernández-Chico N, Sàbat M, et al. Clinical spectrum and histological analysis of 32 cases of specific cutaneous sarcoidosis. *J Cutan Pathol.* 2006;33(12):772–777.
53. Miura T, Kato Y, Yamamoto T. Ichthyosiform sarcoidosis: Report of three cases from Japan and literature review. *Sarcoidosis Vasc Diffus Lung Dis.* 2016;33(4):392–397.
54. Tchernev G. Cutaneous sarcoidosis: the great imitator. *Am J Clin Dermatol.* 2006;7(6):375–382.
55. Ruocco E, Gambardella A, Langella GG, Lo Schiavo A, Ruocco V. Cutaneous sarcoidosis: An intriguing model of immune dysregulation. *Int J Dermatol.* 2015;54(1):1–12.

56. Mahony J, Helms SE, Brodell RT. The sarcoidal granuloma: A unifying hypothesis for an enigmatic response. *Clin Dermatol*. 2014;32(5):654–659.
57. Mana J, et al. Skin manifestations of sarcoidosis. *Press Medicale*. 2012;41(1):355–374.
58. Piette EW, Rosenbach M. Granuloma annulare and therapeutic options. *J Am Acad Dermatol*. 2016;75(3):467–479.
59. Schiavo A Lo, Ruocco E, Gambardella A, Leary REO, Gee S, Lo Schiavo A, et al. Granulomatous dysimmune reactions (sarcoidosis, granuloma annulare, and others) on differently injured skin areas. *Clin Dermatol*. 2014;32(5):646–653.
60. Grabell D, Hsieh C, Andrew R, Martires K, Kim A, Vasquez R, et al. The role of skin trauma in the distribution of morphea lesions: A cross-sectional survey of the Morphea in Adults and Children cohort IV. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(3):493–498.
61. Giusti F, Mantovani L, Martella A, Seidenari S. Hand dermatitis as an unsuspected presentation of textile dye contact sensitivity. *Contact Dermatitis*. 2002;47(2):91–96.
62. Al-Rohil RN, Leung D, Andrew Carlson J. Congenital vulnerability of cutaneous segments arising from skin mosaicism: A genetic basis for locus minoris resistentiae. *Clin Dermatol*. 2014;32(5):577–591.
63. Wollenberg A, Eames T. Skin diseases following a Christmas tree pattern. *Clin Dermatol*. 2011;29(2):189–194.
64. Patrizi A, Neri I, Fiorentini C, Bonci A, Ricci G, et al. Lichen striatus: Clinical and laboratory features of 115 children. *Pediatr Dermatol*. 2004;21(3):197–204.
65. Caccavale S, Di Mattia D, Ruocco E. Loco-regional immune default: The immunocompromised district in human and comparative dermatology. *Clin Dermatol*. 2016;34(5):654–657.
66. Pugashetti R, Shinkai K, Ruben BS, Grossman M, Maldonado J, Fox L. Calcium may preferentially deposit in areas of elastic tissue damage. *J Am Acad Dermatol*. 2011;64(2):296–301.
67. Ruocco E, Di Maio R, Caccavale S, Siano M, Lo Schiavo A. Radiation dermatitis, burns, and recall phenomena: Meaningful instances of immunocompromised district. *Clin Dermatol*. 2014;32(5):660–669.
68. Happle R. Superimposed segmental manifestation of polygenic skin disorders. *J Am Acad Dermatol*. 2007; 57:690–699.

69. Atakpo, P, Vassar, M. Publication bias in dermatology systematic reviews and meta-analyses. *Journal of Dermatol Sci.* 2016;82(2), 69–74.

Referências elaboradas segundo as diretrizes do estilo Vancouver, conforme as normas de editoração presentes no Manual De Normalização, Elaboração, Procedimentos e Orientações Para Apresentação de Teses e Dissertações da Faculdade de Ciências Médicas Da Unicamp do ano de 2019, em anuência ao CCPG nº 002/2018: Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. Manual de normalização, elaboração, procedimentos e orientações para apresentação de teses e dissertações. 2a ed. Campinas: 2019.

9. APÊNDICES

APÊNDICE 1

Quadro A1 - Protocolo de revisão sistemática proposto, segundo as diretrizes do Protocolo PRISMA (PRISMA-p)

Seção/Tópico	Item	Lista de conferência de itens
Informação administrativa		
Título		Fenômenos isomórfico (de Koebner), pseudo-isomórfico (pseudo-Koebner), isotópico (de Wolf), isopático e distrito imunocomprometido cutâneo - revisão sistemática.
Identificação	1a	Protocolo de revisão sistemática.
Atualização	1b	Revisão sistemática de atualização.
Registro	2	Registro no setor de pós-graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp.
Autores		
Contato	3a	Autor Correspondente: Gabriel V B S Tabosa, médico Patologista, mestrando da Unicamp, e-mail:gabrielvbst@gmail.com; Maria L Cintra, Professora Associada do Departamento de Anatomia Patológica – Faculdade de Ciências Médicas – Unicamp; e-mail: marialet@fcm.unicamp.br. Michelle E B Florence, Médica da Clínica de Dermatologia, Hospital de Clínicas – Unicamp, e-mail: etiennefflorence@yahoo.com.br Elemir M Souza, Professor Colaborador da disciplina de dermatologia, departamento de Clínica Médica, UNICAMP, e-mail: profelemir@gmail.com. Paulo E N F Velho, Professor Associado da disciplina de dermatologia, departamento de Clínica Médica, UNICAMP, e-mail: pvelho@unicamp.br. Rafael F Stelini, médico patologista assistente do HC Unicamp, Sem contato eletrônico.
Contribuições	3b	Gabriel VBS Tabosa é o pesquisador responsável; Maria L Cintra é a orientadora; Michelle E B Florence, Elemir M Souza, Paulo E N F Velho, Rafael F Stelini são membros da equipe pesquisadora; Todos os autores leram, ofereceram sugestões e modificações ao estudo, bem como aprovaram o projeto final.
Alterações	4	Em caso de necessidade de alterações nesse protocolo, a data de cada emenda, a descrição delas, além de seus motivos, será revelada no estudo.
Apoio		
Fontes	5a	Não será solicitado financiamento externo.
Financiador	5b	Os próprios autores.
Papel do financiador	5c	Autoria do estudo.
Introdução		
Conhecimento existente	6	O fenômeno de Koebner ou isomórfico foi descrito por Heinrich Koebner, em 1876. É definido como a reprodução das lesões não infecciosas que o paciente apresenta, em áreas de pele não acometida, após dano de natureza física, química ou biológica. Foi relatado em várias entidades nosológicas, como o vitiligo, o líquen plano (LP) e a psoríase. Quando a lesão cutânea é induzida por

Seção/Tópico	Item	Lista de conferência de itens
		agente infeccioso, como um vírus, o fenômeno também é denominado de pseudo-isomórfico ou pseudo-Koebner, de ocorrência comum no molusco contagioso e na verruga viral. O fenômeno isotópico de Wolf (FW), termo cunhado em 1995 por estudiosos epônimos, refere-se à emergência de nova lesão dermatológica, exatamente no local de outra já curada, em nada a ela relacionada. O fenômeno foi classicamente descrito em doenças como o herpes zoster (HZ). Dentre as doenças que se desenvolvem no local estão as granulomatosas e tumores hematológicos, como a micose fungoide. O reaparecimento da sarcoidose numa cicatriz (de úlceras, locais de injeções intramusculares anteriores, tatuagem, punção venosa, HZ, dermatites alérgicas), denominado sarcoidose cicatricial (em inglês: scar sarcoidosis) é uma resposta que também foi denominada fenômeno isopático. A existência de área cutânea vulnerável a determinadas doenças dermatológicas, denominada distrito imunocomprometido cutâneo (DIC), está relacionada às características da imunidade local. O conjunto de interações celulares complexas inclui a circulação linfática de células imunocompetentes e a sinalização para células imunes, por neurotransmissores de terminações nervosas íntegras. Alterações destas vias, por dano tecidual de qualquer natureza, principalmente se sinérgicas, culminariam com o declínio da resposta imunológica local e favoreceriam o surgimento de doenças dermatológicas. Atendeu-se, no ambulatório de dermatologia do Hospital de Clínicas da Unicamp, um paciente com quadro de hanseníase, que se manifestou em maior gravidade em área tatuada. Isto nos motivou a estudar estes fenômenos de forma aprofundada. Tratava-se de um homem, 33 anos, natural e procedente de Campinas-SP, que se queixava de parestesia no membro superior direito (MSD) há 15 dias. Também referia área de hipoestesia tátil e dolorosa próxima ao cotovelo direito, há 21 anos. Apresentava várias tatuagens pelo corpo, feitas entre dois e 16 anos antes. O conjunto dos achados clínicos e histopatológicos permitiu definir o diagnóstico de hanseníase dimorfa dimorfa. Refletindo sobre os comemorativos descritos no presente relato, acreditou-se que o paciente apresentava hanseníase multibacilar subclínica, acometendo vários pontos do tegumento. As múltiplas microperfurações efetuadas para a realização da tatuagem e a presença dos vários tipos de metais, poderiam ter deflagrado um fenômeno de tipo pseudo-Koebner. A área da tatuagem é um conhecido sítio de doenças inflamatórias, infecciosas e neoplásicas. A perda dos mecanismos de modulação imune poderia ser explicada pelo mecanismo que foi proposto como DIC. Na literatura médica, a interpretação dos fenômenos de Koebner, pseudo-Koebner, Wolf, isopático e distrito imunocomprometido é variada e imprecisa. Os principais achados descritos sobre os fenômenos foram aventados em relatos de casos isolados de diversas doenças dermatológicas, incluindo a hanseníase.
Objetivos	7	OBJETIVO GERAL Rever, empregando as bases de dados que integram publicações biomédicas, as publicações sobre os fenômenos isomórfico (de Koebner), pseudo-isomórfico (pseudo-Koebner), isotópico (de Wolf), isopático (sarcoidose cutânea cicatricial) e

Seção/Tópico	Item	Lista de conferência de itens
		distrito imunocomprometido cutâneo, individualizando-os e/ou reunindo-os sob um denominador conveniente. OBJETIVOS ESPECÍFICOS Sobre os fenômenos isomórfico (de Koebner), pseudo-isomórfico, isotópico (de Wolf), isopático e distrito imunocomprometido cutâneo: a) Efetuar pesquisa, por meio de descritores previamente determinados. b) Comparar os conceitos e evidências patogênicas para agregar informação sobre a sua natureza individual e/ou comum; c) Estabelecer as relações entre eles e a manifestação clínica da hanseníase após a tatuagem, no paciente acima descrito.
Métodos		
Critérios de elegibilidade / inelegibilidade	8	Os critérios de elegibilidade dos estudos analisados foram: (a) indexação nas bases de dados biomédicas virtuais pré-definidas; (b) revisões sistemáticas, metanálises, estudos clínicos e séries de casos (com mais de três casos relatados, acompanhados de revisão narrativa ou sistemática acerca dos temas estudados); (c) trabalhos nos seguintes idiomas: inglês, francês, italiano, português e espanhol. Uma lista de trabalhos em outros idiomas, eventualmente relevantes, encontra-se na forma de apêndice. Os critérios de exclusão foram: (a) relatos simples ou séries de casos com menos de três casos descritos, bem como sem revisão extensa narrativa ou sistemática associadas; (b) comunicados científicos, resumos, cartas editoriais, <i>briefings</i>, apresentações orais e/ou de pôsteres e trabalhos não publicados; (c) estudos em que faltavam dados sintéticos ou revisões dos temas em estudo, ou seja, que apenas citavam os fenômenos de Koebner, pseudo-Koebner, de Wolf, isopático e distrito imunocomprometido cutâneo; (d) aqueles em que os verbetes “Koebner e/ou Wolf” se encontravam apenas entre os autores; (e) trabalhos incompletos e sem acesso disponível na íntegra
Fontes de informação	9	A busca dos estudos sobre os temas em questão fez-se nas seguintes bases de dados biomédicas nacionais e internacionais: Pubmed/Medline (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed), Lilacs/Bireme (www.lilacs.bvsalud.org), Web of Science (www.webofknowledge.com), Scielo (www.scielo.org), Scopus (www.scopus.com), Embase (www.embase.com) e Bibliotecas Digitais de Teses e Dissertações das Universidades – Bdtd (www.bdtd.ibict.br), com datas de publicação entre os anos de janeiro 1996 a fevereiro de 2018.
Estratégias de pesquisa	10	A escolha dos termos descritores padronizados para essa pesquisa foi baseada na maior abrangência possível com os temas associados, a critério dos pesquisadores, com base nos trabalhos utilizados em revisão de literatura, uma vez que o sistema de metadados médicos em língua inglesa, do inglês <i>Medical Subject Headings (MeSH)</i>, padronizado pela biblioteca nacional de medicina dos Estados Unidos, mostrou-se insuficiente e inadequado para o escopo desse estudo, por apresentar termos descritores extremamente abrangentes, tais como “<i>skin diseases</i>” ou extremamente restritos, a exemplo de “<i>Epidermolysis Bullosa Simplex</i>”, ambos inapropriados para nossos objetivos gerais e específicos.

Seção/Tópico	Item	Lista de conferência de itens
Registros do estudo		
Manejo dos dados	11a	Os dados obtidos por meio dos critérios descritores, no período analisado, em cada uma das bases biomédicas indexadoras, foram armazenados em arquivos digitais de formato BIBTEX (.bib), em sequência, exportados para o gerenciador de referências bibliográficas Mendeley Desktop (versão 1.19.2), para a indexação e exclusão de duplicatas, sendo também armazenados em formato de planilhas eletrônicas, no programa Microsoft Excel 2016® (versão 16.0.6741.2048), com os seus respectivos critérios de elegibilidade e dados identificadores para cada estudo.
Processo de seleção	11b	Aplicação dos critérios de elegibilidade e inelegibilidade em todos os trabalhos.
Processo de coleta de dados	11c	Os dados dos estudos aceitos foram coletados e registrados pelo pesquisador responsável e os casos duvidosos discutidos pelos membros da equipe de pesquisa.
Itens de dados	12	Foram coletados os seguintes dados dos trabalhos elegíveis: título, autores, periódico e local de indexação, data de publicação, tipo de estudo realizado, dados relevantes da discussão e da conclusão que trouxessem novas informações acerca dos fenômenos estudados nesse projeto.
Resultados e priorizações	13	Os resultados imediatos previstos incluíam: a quantificação do número de revisões sistemáticas, séries de casos e metanálises, envolvendo os assuntos estudados, nas bases de dados indexadoras envolvidas, publicadas entre os anos de 1996 e 2018, fornecendo uma estimativa do quadro geral de pesquisa nessa área de conhecimento da dermatologia. Dentre as priorizações dos resultados, buscou-se encontrar as principais doenças associadas aos fenômenos estudados, as suas patogêneses, associadas aos fenômenos de Koebner, pseudo-Koebner e de Wolf; bem como seus principais agentes causadores, a fim de compilá-los e oferecer uma lista atualizada deles. Além disso, pretendeu-se congregiar os conhecimentos existentes a respeito dos fenômenos estudados, tais como a definição, a partir dos mecanismos fisiopatogênicos, individualizando-os e/ou reunindo-os sob um denominador conveniente conforme as interações entre os mesmos, bem como, buscou-se comparar os conceitos e evidências patogênicas acerca dos fenômenos propostos e inferir sobre a natureza individual e/ou comum dos mesmos.
Risco de vieses em estudos individuais	14	O risco de vieses em estudos individuais inclui possíveis sobreposições e/ou duplicações nos casos de estudos repetidos em várias bases de dados pesquisadas ou mesmo estudos publicados de forma parcial. Para evitar esse risco, os estudos supostamente duplicados eram comparados de maneira individual, seguindo análises dos títulos, autores, periódicos e data de indexação, portanto, serão computados como apenas um estudo. Em caso de estudos publicados parcialmente, ou ainda em desenvolvimento, foram considerados apenas os de publicação mais recente. As dúvidas de adequabilidade e elegibilidade dos trabalhos foram discutidas pela equipe.
Síntese		
Síntese	15a	Análise estatística descritiva dos dados gerais, descritores e acerca do número de trabalhos encontrados e suas respectivas bases de dados.
	15b	No caso de ausência de dados julgados relevantes pelos revisores, em um estudo que tenha sido considerado elegível, informações extras serão extraídas.

Seção/Tópico	Item	Lista de conferência de itens
	15c	Relatos de casos simples ou séries de casos com menos de três casos relatados, bem como sem revisão narrativa ou sistemática associadas; comunicados científicos, resumos, cartas editoriais, briefings, apresentações orais e/ou de posters e trabalhos não publicados foram excluídos da análise.
	15d	Uma síntese narrativa sistemática foi realizada, com informações presentes em textos e tabelas para resumir as características e achados dos estudos elegíveis.
Meta-vieses	16	Relatos de casos simples ou séries de casos com menos de três casos relatados, bem como sem revisão narrativa ou sistemática associadas; comunicados científicos, resumos, cartas editoriais, briefings, apresentações orais e/ou de posters e trabalhos não publicados foram excluídos da análise, pelo alto risco de viés.
Confiança na evidência cumulativa	17	Aplicaram-se em casos de metanálises e/ou revisões sistemáticas que abordem intervenções clínicas ou estudos em grupos humanos, a exemplo de estudos de coorte e caso-controle.

APÊNDICE 2

Quadro A2 - Relação sumariada dos dados coletados nos estudos eleitos para a análise sistemática e suas principais contribuições.

Baroni <i>et al.</i> , 2014b	Baroni <i>et al.</i> , 2014a	Al-Rohil <i>et al.</i> , 2014	Identificador
Alterations Of Skin Innate Immunity In Lymphoedematous Limbs: Correlations With Opportunistic Diseases	Relationship Between Local Neuroimmune Impairment And Diabetic Foot: The Immunocompromised District Theory	Congenital Vulnerability Of Cutaneous Segments Arising From Skin Mosaicism: A Genetic Basis For Locus Minoris Resistentiae	Título
Clinics in Dermatology	International Journal of Dermatology	Clinics in Dermatology	Periódico
Estado de coorte retrospectivo	Revisão narrativa	Revisão narrativa	Tipo de estudo
Estuda citocinas envolvidas no DIC: desmocollins 1 e 3 (DSC1 e DSC3) e a sobrevivência, as quais favorecem a adesão intercelular de células epitéliais. Sua expressão aumentada poderia induzir uma alteração da adesão célula-célula, predispondo ao desenvolvimento de neoplasia malignas. As células imunes inatas percebem a presença de um patógeno reconhecendo o chamado padrões moleculares associados a patógenos (PAMP) - isto é, moléculas microbianas típicas, derivados de bactérias, fungos, parasitas e vírus, não compartilhados por células hospedeiras.	Estuda a influência no desbalanço de NPs no surgimento do DIC, sendo o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (PRGC) um candidato na gênese da doença, porque se sabe que ele antagoniza a síntese do receptor ativador do fator nuclear κ B/ligante (RANKL). Assim, qualquer redução de PRGC, por artifício de danos nos nervos, pode resultar em um aumento na expressão RANKL, ou seja, levando a um microambiente pró-inflamatório.	Há três subtipos de mosaicismos cutâneos descritos: a) genômico: incorrido pela alteração de novo na sequência do DNA; b) funcional: incorrido por mudanças na expressão gênica que são passadas de uma geração para a seguinte e c) gonadal: combinação dos dois subtipos de mosaicismos anteriores. Na penca de heterozigotidade, um tipo de mosaicismos, as causas são: mutações, mosaicismos cromossômico; Lyonização; metilação do DNA.	Contribuições
10.1016/j.clindermatol.2014.04.006	10.1111/ijd.12328	10.1016/j.clindermatol.2014.04.005	DOI
Inglês	Inglês	Inglês	Idioma
Itália	Itália	EUA	País
Não informado	Nenhum	Não informado	Conflitos
Não informado	Nenhum	Não informado	Fineanciamento
Número pequeno de pacientes (4)	Metodologia de revisão não informada	Metodologia de revisão não informada	Vieses
Dois biópsias do membro são e do afetado para análise histológica e molecular	Revisão narrativa	Revisão narrativa	Metodologia
4 pacientes	Não se aplica	Não se aplica	Participantes
1 ano	Não se aplica	Não informada	Duração
Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Intervenção

Caccavale <i>et al.</i> , 2016.	Bulkema & Meyerle, 2014.	Identificador
Loco-Regional Immune Default: The Immunocompromised District In Human And Comparative Dermatology	Amputation Stump: Privileged Harbor For Infections, Tumors, And Immune Disorders	Título
Clinics In Dermatology	Clinics in Dermatology	Periódico
Revisão narrativa	Revisão narrativa	Tipo de estudo
Investiga o suporte na teoria do DIC também na zoologia, a exemplo do sarcoma de sítio de injeção felino (FISS), pois o mecanismo pelo qual a reação inflamatória traz mudança para o tumor não é completamente clara. Supõe-se que a superexpressão de fatores de crescimento e a superexpressão e/ou mutação de oncogenes e genes supressores tumorais poderiam estar envolvidos no desenvolvimento da neoplasia, um colaborador dessa hipótese seria a superexpressão da proteína P53 no FISS.	Dermatoses continuam a ser um problema inquietante para amputados e para aqueles que cuidam deles. Esta contribuição analisa a doença de pele no local do coto e explora o contexto mais amplo do coto de amputado como um distrito imunocomprometido. Diversos tipos de trauma, como os da amputação também deixam cicatrizes, a exemplo de invaginações da pele e saliências ósseas, tornando a pele mais frágil e propensa a dermatoses, inclusive com relatos de fenômeno de Koebner ou mesmo eczema crônico, em pacientes com placas escamosas, eritematosas e muitas vezes pruriginosas na pele do coto. Em alguns casos, os pacientes têm uma história de eczema em outras partes da pele antes da amputação.	Contribuições
10.1016/j.clindermatol.2016.04.009	10.1016/j.clindermatol.2014.04.015	DOI
Inglês	Inglês	Idioma
Itália	EUA	País
Não informado	Não informado	Conflitos
Não informado	Não informado	Financiamento
Metodologia de revisão não informada	Metodologia de revisão não informada	Vieses
Revisão narrativa	Revisão narrativa	Metodologia
Não se aplica	Não se aplica	Participantes
Não informada	Não informada	Duração
Não se aplica	Não se aplica	Intervenção

Camargo <i>et al.</i> , 2013.	Caccavale <i>et al.</i> , 2017.	Identificador
Isomorphic Phenomenon Of Koebner: Facts And Controversies	Categorization Of And Comments On Isomorphic And Isotopic Skin Reactions	Título
Clinics in Dermatology	Clinics in Dermatology	Periódico
Revisão narrativa	Revisão narrativa	Tipo de estudo
Cita que o FK deve ser especificamente restrito àqueles casos em que o evento é reprodutível por uma série de sinais, como na psoríase, vitiligo, líquen plano, e não secundário a agentes infecciosos ou alérgicos. O isomorfismo seria, portanto, inseparável da patogênese, tratamento e prognóstico dessas doenças. Outro grupo de doenças é classificado como pseudo-isomorfismo, em resposta a um fenômeno de Koebner ou pseudo-Koebner. Tal categoria inclui a verruga vulgar, o molusco contagioso, ocorrendo secundariamente ao trauma, sendo essas doenças representadas pela sua sementeira nos tecidos adjacentes.	O FK é definido pelo desenvolvimento de lesões isomórficas ao longo de uma linha de trauma, observadas em doenças dermatológicas como o líquen plano, o vitiligo e a psoríase. Enquanto que o fenômeno pseudo-isomórfico ou pseudo-Koebner é determinado pela disseminação de uma infecção cutânea ao longo da linha do trauma, comuns em dermatoses como verrugas virais e o molusco contagioso	Contribuições
10.1016/j.clindermatol.2013.05.012	10.1016/j.clindermatol.2015.10.011	DOI
Inglês	Inglês	Idioma
Brasil	Itália	País
Não informado	Não informado	Conflitos
Não informado	Não informado	Financiamento
Metodologia de revisão não informada	Metodologia de revisão não informada	Views
Revisão narrativa	Revisão narrativa	Metodologia
Não informado	Não se aplica	Participantes
Não informada	Não informada	Duração
Não se aplica	Não se aplica	Intervenção

Chen <i>et al.</i> , 2017.	Carlson, 2014.	Identifica- dor
Looking back to move forward: A twenty-year audit of herpes zoster in Asia-Pacific	Lymphedema And Subclinical Lymphostasis (Microlymphedema) Facilitate Cutaneous Infection, Inflammatory Dermatoses, And Neoplasia: A Locus Minoris Resistentiae	Título
American Journal of Dermatopathology	Clinics in Dermatology	Periódico
Revisão sistemática	Revisão narrativa	Tipo de estudo
Os países da Ásia-Pacífico geralmente não possuem dados sobre a segurança, eficácia e custo-efetividade da vacina contra HZ. Os médicos que tratam o HZ e suas complicações na Ásia-Pacífico enfrentam desafios familiares, mas, com uma vasta população idosa, a Ásia tem uma carga única e crescente de doenças. A lista de dermatoses desenvolvidas na RIPHW é vasta, incluindo: molusco contagioso, micose fungóide, eritema multiforme e psoríase. Diversas respostas "isotópicas" nos locais de HZ cicatrizados incluem: vitiligo, granuloma fungico, furúnculos, reações granulomatosas, eritemas, liquen plano, morféia e bolhas, colagenose perfurante, ceratólise e sarcoidose, retículo-histiocitose, degeneração nodular, hiperplasia verrucosa, mucinose, urticária, prurigo nodular, reação enxerto versus hospedeiro (GVHD), erupção induzida por drogas, adenocarcinoma, leucemia cutis, sarcoma de Kaposi e angioma tufado.	A patogênese do linfedema foi revista e exemplificada descrevendo como uma combinação de fatores promotores de estase linfática, tais como trauma, obesidade, infecção e distúrbios inflamatórios, produz elefantíase localizada; Dentre um dos principais componentes fisiopatogênicos do DIC, encontra-se o linfedema de longa duração, bem conhecido por se tornar um local de desestabilização imunitária regional, resultante da perturbação do trânsito de células imunes induzida por estase linfática. A despeito da causa, uma área com linfostase crônica é propensa ao desenvolvimento de inúmeras dermatoses.	Contribui- ções
10.1186/s12879-017-2198-y	10.1016/j.clindermato1.2014.04.007	DOI
Inglês	Inglês	Idioma
China	EUA	País
Os autores declaram não ter outros interesses concorrentes além de serem membros deste Conselho Consultivo da Merck Sharp & Dohme (MSD).	Não informado	Con- flitos
Os autores são membros do Grupo de Trabalho da Ásia-Pacífico para o Herpes Zoster, que é apoiado financeiramente pela Merck Sharp & Dohme (Ia) Corp. (MSD), Taiwan,	Não informado	Finan- ciamento
Limitado por idioma e período de tempo avaliado	Metodologia de revisão não informada	Vieses
Revisão sistemática	Revisão narrativa	Metodo- logia
1242 trabalhos revisados	Não se aplica	Parti- cipantes
20 anos	Não informada	Duração
Não se aplica	Não se aplica	Intervenção

Carlson, 2014.	Carlson <i>et al</i>, 2017	Identifica- dor
Lymphedema And Subclinical Lymphostasis (Microlymphedema) Facilitate Cutaneous Infection, Inflammatory Dermatoses, And Neoplasia: A Locus Minoris Resistentiae	Beta Human Papillomavirus Infection Is Prevalent In Elephantiasis And Exhibits A Productive Phenotype: A Case-Control Study	Título
Clinics in Dermatology	American Journal of Dermatopathology	Periódico
Revisão narrativa	Estudo de coorte retrospectivo	Tipo de estudo
No linfedema crônico o fluido rico em proteínas se acumula no espaço intersticial, ocorrem mudanças arquiteturais, com hiperplasia e aumento números de constituintes celulares, incluindo células, levando ao aumento dos tecidos, remodelação e inflamação. A fibrose é uma consequência da inflamação e produz o maior remodelamento do tecido linfedematoso. O fluxo sanguíneo também é alterado no tecido linfedematoso com fluxo arterial aumentado e diminuição da recaptção venosa, aumentando o líquido intersticial do linfedema. A interação entre inflamação, hemodinâmica alterada e fibrose se torna mais pronunciada ao longo do tempo e leva a um ciclo vicioso de progressão do linfedema.	Em casos de elefantíase <i>nostrum verrucosa</i> , por se tratar de uma complicação decorrente do linfedema crônico que está associada à obesidade, estase venosa e infecção de partes moles. A gravidade histopatológica do linfedema se correlacionou com a infecção produtiva pelo papiloma vírus humano (HPV) e lesões verrucosas, tanto que a reversão da insuficiência linfática tem o potencial de melhorar as alterações cutâneas da elefantíase, restaurando o tráfego local de células imunes e a imunidade adaptativa mediada por células.	Contribui- ções
10.1016/j.clindermatol.2014.04.007	10.1097/DAD.0000000000000681	DOI
Inglês	Inglês	Idioma
EUA	EUA	País
Não informado	Não informado	Con- flitos
Não informado	Não informado	Finan- ciamento
Metodologia de revisão não informada	Ausência de controles normais da pele não associada a neoplasia ou linfedema subclínico,	Vieses
Revisão narrativa	Análise histológica e molecular para detectar HPV.	Metodo- logia
Não se aplica	43 pacientes com linfedema local ou generalizado	Parti- cipantes
Não informada	Não informada	Duração
Não se aplica	Não se aplica	Intervenção

Giusti <i>et al.</i> , 2002.	Ferenczi <i>et al.</i> , 2015.	Identificador
Hand Dermatitis As An Unsuspected Presentation Of Textile Dye Contact Sensitivity	Herpes zoster granulomatous dermatitis: histopathologic findings in a case series	Título
Contact Dermatitis	Journal of Cutaneous Pathology	Periódico
Estudo de coorte retrospectivo	Relato de série de casos	Tipo de estudo
Estuda casos de dermatite de contato alérgica induzida por corantes têxteis nas mãos de pacientes com dermatite atópica, suscitando a hipótese que as mãos podem representar um <i>lar</i> e tanto a indução quanto a estimulação da sensibilidade de contato podem ser causadas pela diminuição da função de barreira em um local da pele onde a exposição à sensibilização de vestuário ocorre repetidamente. Portanto, em sujeitos com dermatite de contato irritante das mãos, a dermatite da tintura têxtil pode poupar locais típicos e envolver apenas as mãos.	Relatos de reativação do VZV podem causar uma variedade de lesões cutâneas atípicas sem óbvio envolvimento primário do dermatômeros acometido previamente, particularmente em hospedeiros imunocomprometidos como pacientes infectados pelo HIV com baixa contagem de linfócitos CD4. Relatos de LP ocorrendo no local de herpes zoster anterior tem frequentemente sido relatado mesmo em indivíduos imunocompetentes. Esses relatos sugerem que a infecção por VZV pode estar envolvida na patogênese da LP em um subgrupo de LP num padrão de distribuição unilateral, zosteriforme, reforçando a hipótese de desregulação nervosa na origem da RHPW.	Contribuições
10.1034/j.1600-0536.2002.470206.x	10.1111/cup.12531	DOI
Inglês	Inglês	Idioma
Itália	EUA	País
Não informado	Não informado	Conflitos
Não informado	Não informado	Financiamento
Testes não foram aplicados em crianças (menores de 10 anos)	Pequeno número de pacientes (26)	Vieses
Patch test cutâneo aos principais sensibilizantes presentes em roupas em 130 pacientes acima de dez anos de idade.	Análise histológica comparativa de casos de reação granulomatosa associada ao zóster	Metodologia
130 pacientes atendidos entre 1996 a 2000.	26 pacientes	Participantes
5 anos	6 a 12 semanas	Duração
Pacientes tiveram seguimento no ambulatório do serviço.	Não informada	Intervenção

Grabell <i>et al.</i> , 2014.	Gosh & Jain, 2013.	Identificação
The Role Of Skin Trauma In The Distribution Of Morphea Lesions: A Cross-Sectional Survey Of The Morphea In Adults And Children Cohort	"Pseudo" nomenclature in dermatology: What's in a name?	Título
Journal of the American Academy of Dermatology	Indian Journal of Dermatology	Periódico
Estudo de coorte retrospectivo	Revisão narrativa	Tipo de estudo
Relatos prévios na doença do GVHD morfeaforme, um distúrbio clinicamente semelhante à morfea, indicam que essas lesões podem ser distribuídas em áreas de pele após trauma e têm sido usados os termos "isotópicos" e "isomórfico" para a descrição da distribuição dessas lesões. Estudos na patogênese da fibrose têm mostrado que o dano tecidual recorrente ou sustentado regula positivamente a sinalização imune inata de fibroblastos que aumentam as respostas fibrogênicas e estabelecem um ciclo autoamplificador de fibrogênese. Além disso, pacientes com esclerodermia apresentam sinais de proteção intrínseca que atuam como freios na ativação de fibroblastos. Esses achados suportam hipóteses atuais para o papel da aberrante cicatrização de feridas e estresse no desenvolvimento de fibrose.	A compreensão clara de cada um dos termos que incluem "pseudo", na nomenclatura dermatológica e a explicação por trás deles, permitirá que um dermatologista evite erros de diagnóstico e confusão desnecessária. Por exemplo, nos casos de pseudo-Koebner e também a versão oposta do FK, o fenômeno de Koebner reverso ou fenômeno Renboek, no qual ocorre o desaparecimento de uma lesão em uma área previamente afetada, a exemplo de uma área de psoríase desaparecida após uma lesão traumática, seja por dermoabrasão ou cirurgia, um tipo de LMR.	Contribuições
10.1016/j.jaad.2014.04.009	10.4103/0019-5154.117305	DOI
Inglês	Inglês	Idioma
EUA	Índia	País
Nenhum	Não informado	Conflitos
Suporte de UT-STAR, NIH / National Centro de Recursos de Pesquisa (NCRR) / Centro Nacional de Concessão Avançada de Ciências Translacionais No. UL1RR024982.	Não informado	Financiamento
O viés de recordação para eventos relatados pelo paciente é uma limitação.	Metodologia de revisão não informada	Vieses
Estudo de coorte	Revisão narrativa	Metodologia
52 pacientes	Não se aplica	Participantes
Não informada	Não informada	Duração
Questionário sobre impacto de qualidade de vida e seguimento no serviço.	Não se aplica	Intervenção

Huynh <i>et al.</i> , 2014.	Huang <i>et al.</i> , 2007.	Happle, 2007.	Identificador
Tattoo And Vaccination Sites: Possible Nest For Opportunistic Infections, Tumors, And Dysimmune Reactions	Isotopic response of fungal granuloma following facial herpes zoster infections – report of three cases	Superimposed segmental manifestation of polygenic skin disorders	Título
Clinics in Dermatology	International Journal of Dermatology	Journal of the American Academy of Dermatology	Periódico
Revisão narrativa	Relato de série de casos	Revisão narrativa	Tipo de estudo
Reações granulomatosas, liquenóides e pseudoinfamatorias representam as reações desimunes mais comuns. Os locais de vacinação fornecem, de forma semelhante, um cenário para tumores benignos e malignos. Embora as reações às vacinas e tatuagens sejam raras, as práticas universais de vacinação e a popularidade das tatuagens produziram uma enorme população em risco para dermatoses múltiplas assestadas nesses locais. O distrito imunocomprometido fornece um conceito unificador que ajuda médicos a entenderem os mecanismos subjacentes responsáveis para o desenvolvimento de afecções nesses locais.	A secreção de NPs por fibras nervosas podem afetar a função dos linfócitos T, monócitos, células endoteliais e mastócitos, levando à modulação das respostas imunológicas e angiogênicas locais, resultando em dermatite inflamatória ou granulomatosa. Sendo que, alterações anatômicas induzidas pelo herpes zoster, cicatrizes, microcirculação alterada, rearranjo do colágeno e uma barreira cutânea incompleta, podem também prejudicar as defesas da pele, aumentando o risco de invasão por patógenos ou células neoplásicas.	Regiões da pele expostas a lesões adquiridas, como por infecção herpética, radiação ionizante (RI) ou ultravioleta (UV), queimaduras, traumas cirúrgicos ou acidentais, resultando em estase crônica linfática (linfodema secundário), vacinação, tatuagem, doença neural ou compressão nervosa, são locais privilegiados para se tornarem distritos imunocomprometidos adquiridos.	Contribuições
10.1016/j.clindermatol.2014.04.016	10.1111/j.1365-4632.2007.03265.x	10.1016/j.jaad.2007.06.039	DOI
Inglês	Inglês	Inglês	Idioma
EUA	Taiwan	Alcunha	País
Não informado	Não informado	Nenhum	Conflitos
Não informado	Não informado	Nenhum	Financiamento
Metodologia de revisão não informada	Pequeno número de pacientes	Metodologia de revisão não informada	Vieses
Revisão narrativa	Relato narrativo	Revisão narrativa	Metodologia
Não se aplica	3 pacientes	Não informado	Participantes
Não informada	2-3 meses	Não informada	Duração
Não se aplica	Tratamento antiviral específico com aciclovir ou griseofulvina.	Não se aplica	Intervenção

Kapoor <i>et al.</i>, 2013.	Jaka-Moreno <i>et al.</i>, 2012.	Identificador
Wolf Isotopic Response Manifesting As Postherpetic Granuloma Annulare: A Case Series	Wolf'S Isotopic Response: A Series Of 9 Cases	Título
Archives of Pathology & Laboratory Medicine	Actas Dermo-Sifiliograficas	Periódico
Relato de série de casos	Estudo de coorte retrospectivo	Tipo de estudo
Todos os casos de resposta isotópica pós-herpética de Wolf relatados nesta série revelaram-se como granuloma anular, com padrão perineurovascular ou perifolicular de infiltração linfocitária incluindo células gigantes multinucleadas, ocorrendo após infecção por herpes zoster ou herpes simplex, embora a infecção por herpesvírus nem sempre tenha sido associada a uma subsequente erupção isotópica. A consciência desta entidade pode auxiliar no diagnóstico clinicopatológico de granuloma anular ocorrendo no local de infecção viral anterior por herpes.	Danos nos nervos, causados por HZ, podem alterar a imunidade; isso levaria a uma hipereatividade que favorece processos inflamatórios como as granulomatoses e/ou dermatites liquenóides, bem como a imunossupressão local que levaria a infiltrações tumorais, como na leucemia cutânea, ou doenças infecciosas. Também tem sido sugerido que o dano neural pode causar angiogênese anormal, o que levaria a tumores vasculares.	Contribuições
10.5858/arpa.2011-0643-OA.	10.1016/j.ad.2012.02.007	DOI
Inglês	Espanhol	Idioma
EUA	Espanha	País
Nenhum	Não informado	Conflitos
Nenhum	Não informado	Financiamento
Pequeno número de casos relatados (5)	Pequeno número de pacientes	Vieses
Relato de série de casos	Relato de série de casos	Metodologia
5 relatos	9 pacientes	Participantes
Variada	Descritos individualmente no relato	Duração
Corticosteroides tópicos ou intralesionais com seguimento clínico.	Descritos individualmente no relato	Intervenção

Lodha <i>et al.</i> , 2009.	Lee <i>et al.</i> , 2014	Identifica- dor
Sarcoidosis Of The Skin: A Review For The Pulmonologist	Lymphedema-Related Angiogenic Tumors And Other Malignancies	Título
Chest	Clinics in Dermatology	Periódico
Revisão narrativa	Revisão narrativa	Tipo de estudo
Entre os componentes de suporte para a desregulação imunológica cutânea local, inserido na teoria do DIC, encontra-se o exemplo da sarcoidose cicatricial, também raramente referida como fenômeno isopático. A sarcoidose cicatricial é uma forma cutânea específica dessa enfermidade, na qual ocorrem granulomas sarcóides infiltrativos no tecido cicatricial preexistente.	O linfedema é classificado em primário e secundário. O linfedema primário pode ser subdividido por idade de início clínico: (a) linfedema congênito (antes dos 2 anos, anos), (b) linfedema precoce (idade entre 2 e 35 anos), e (c) linfedema tardio (após os 35 anos). Doença de Milroy (linfedema hereditário tipo 1A) é a doença familiar congênita forma de linfedema primário. Também pode ser visto nas síndromes de Turner e de Noonan. Diferentes tipos de linfedema precoce incluem doença de Meige (linfedema hereditário tipo 2), síndrome de linfedema-distiquiase, síndrome da unha amarela e síndrome do hipotireoidismo-linfedema-telangiectasia. A conexão repetidamente comprovada entre a estase linfática, estase imune e início localmente facilitado de malignidades representa o conceito abrangente DIC.	Contribuições
10.1378/chest.08-1527	10.1016/j.clindermatol.2014.04.008	DOI
Inglês	Inglês	Idioma
EUA	EUA	País
Nenhum	Não informado	Con- flitos
Nenhum	Não informado	Finan- ciamento
Metodologia de revisão não informada	Metodologia de revisão não informada	Vieses
Revisão narrativa	Revisão narrativa	Metodo- logia
Não se aplica	Não se aplica	Parti- cipantes
Não informada	Não informada	Duração
Não se aplica	Não se aplica	Intervenção

Mangas <i>et al.</i> , 2006.	Mahony et al, 2014.	Identifica- dor
Clinical spectrum and histological analysis of 32 cases of specific cutaneous sarcoidosis	The Sarcoidal Granuloma: A Unifying Hypothesis For An Enigmatic Response	Título
Journal of Cutaneous Pathology	Clinics in Dermatology	Periódico
Estudo de coorte retrospectivo	Relato de série de casos	Tipo de estudo
As lesões de sarcoidose cutânea são classificadas como específicas e não específicas. As específicas contêm granulomas sarcoidais e as não específicas são processos reativos. As lesões cutâneas específicas da sarcoidose manifestam-se como lesões maculopapulares, nodulares, placas, nódulos subcutâneos, cicatrizes infiltrativas e lúpus pérmio. As lesões não específicas mais comuns são o eritema nodoso, eritema multiforme, calcificações e o prurigo.	A sarcoidose pode estar restrita ao DIC quando este desequilíbrio imunológico é induzido por estimulação antigénica localizada em associação com: disfunção local da drenagem linfática, sinalização neuroimune anormal, ou mecanismos de feedback imunológico focalmente desordenados. Nos granulomas sarcóides que aparecem em tatuagens, após HZ, e após reações de corpo estranho podem representar uma forma de reação de hipersensibilidade tardia. Embora o antígeno contribuinte na sarcoidose cicatricial não tenha sido determinado com certeza, a própria cicatriz pode induzir uma reação autoimune a antígenos de colágeno ou elastina.	Contribui- ções
10.1111/j.1600-0560.2006.00563.x	10.1016/j.clindermatol.2014.04.013	DOI
Inglês	Inglês	Idioma
Espanha	EUA	País
Não informado	Declarados	Con- flitos
Não informado	Declarados	Finan- ciamento
Exclusão de pacientes com sarcoidose sem apresentação histológica clássica ou cutânea	Poucos casos e metodologia de revisão não informada	Vieses
Estudo retrospectivo de lâminas histológicas de 32 pacientes, sem intervenção posterior	Revisão narrativa e de relato de casos	Metodo- logia
32 pacientes	Não se aplica	Parti- cipantes
Não informada	Não informada	Duração
Não informada (retrospectivo)	Não se aplica	Intervenção

Madhe <i>et al.</i> , 2011	Lotti <i>et al.</i> , 2014.	Identificador
Phenomena in dermatology	The role of neuropeptides in the control of regional immunity	Título
Indian Journal of Dermatology	Clinics in Dermatology	Periódico
Revisão narrativa	Revisão narrativa	Tipo de estudo
A compreensão dos mecanismos subjacentes a estes variados fenômenos dermatológicos melhoram a nossa compreensão das doenças e suas causas, bem como ajudam médico no manejo racional das mesmas. No FW, algumas alterações residuais da primeira dermatose devem ser a causa da localização e, assim, contribuem para a patogênese da segunda. Sendo o HSs ou o HZ apenas as mais comuns, porém não as únicas.	Aborda uma rede multidirecional interativa entre nervos cutâneos, o eixo neuroendócrino e o sistema imunológico, o sistema psiconeuroendócrino-imune (SPNEI). Embora os nervos não sejam sempre aparentemente envolvidos no desenvolvimento de novas doenças, sua destruição ou alteração como resultado da primeira doença pode influenciar significativamente o sistema imunológico local por meio da liberação anormal de NPs e outros mediadores. Tais substâncias anormalmente liberadas, juntamente com outros fatores locais, podem refletir como a base para o desenvolvimento de novas doenças na mesma área afetada; no entanto, a modulação "central" do distrito cutâneo não deve ser ignorada.	Contribuições
10.4103/0378-6323.79695	10.1016/j.clinidematol.2014.04.011	DOI
Inglês	Inglês	Idioma
Índia	Itália	País
Não informado	Não informado	Conflitos
Não informado	Não informado	Financiamento
Metodologia de revisão não informada	Metodologia de revisão não informada	Vieses
Revisão narrativa	Revisão narrativa	Metodologia
Não informado	Não informado	Participantes
Não informada	Não informada	Duração
Não se aplica	Não se aplica	Intervenção

Marcoval <i>et al.</i> , 2003.	Marcoval <i>et al.</i> , 2001.	Identificador
Papular sarcoidosis of the knees: A clue for the diagnosis of erythema nodosum-associated sarcoidosis	Foreign Bodies in Granulomatous Cutaneous Lesions of Patients With Systemic Sarcoidosis	Título
Journal of the American Academy of Dermatology	Archives of Dermatology	Periódico
Estudo de coorte retrospectivo	Estudo de coorte retrospectivo	Tipo de estudo
A sarcoidose papular dos joelhos pode ser considerada uma forma frequente de sarcoidose cutânea, observada principalmente em formas agudas da doença, frequentemente associada ao eritema nodoso. A sarcoidose deve ser considerada no diagnóstico diferencial de uma cicatriz aumentada, previamente inativa. Embora a patogênese da sarcoidose cicatricial seja desconhecida, as lesões podem se desenvolver em cicatrizes causadas por trauma mecânico, como punção venosa e cicatrizes causadas por infecção, como HZ bem como em tatuagens. Clinicamente, as lesões são papulosas e podem ser confundidas com queloides, tornando o seu diagnóstico ainda mais desafiante.	A inoculação de materiais exógenos, através de trauma mínimo e inaparente pode induzir a formação de granulomas em pacientes com sarcoidose. A sarcoidose cutânea cicatricial (fenômeno isopático), ocupa um lugar de destaque na teoria do DIC, por apresentar intrincados acontecimentos imunológicos que também podem ser compartilhados por outros fenômenos dermatológicos como o FK e FW, tornando a cicatriz um sítio nitidamente vulnerável ao acometimento dessa doença e outras desordens granulomatosas.	Contribuições
10.1067/mjd.2003.490	0	DOI
Inglês	Inglês	Idioma
Espanha	Espanha	País
Nenhum	Não informado	Conflitos
Nenhum	Não informado	Financiamento
Pequeno número de pacientes (18)	Pequeno número de pacientes (14)	Vieses
Revisão de lâminas histológicas de casos de sarcoidose cutânea acometendo o joelho	Revisão de lâminas histológicas de casos de sarcoidose cutânea	Metodologia
18 pacientes	14 pacientes	Participantes
Estudo retrospectivo com revisão de lâminas histológicas coletadas de arquivo médico, num período de 28 anos	Casos coletados ao longo de 26 anos em arquivo hospitalar	Duração
Não informada, estudo retrospectivo	Não informada, estudo retrospectivo	Intervenção

Marcoval <i>et al.</i> , 2012.	Marcoval <i>et al.</i> , 2011	Identificador
Skin manifestations of sarcoidosis	Specific cutaneous lesions in patients with systemic sarcoidosis: Relationship to severity and chronicity of disease	Título
La Presse Médicale	Clinical and Experimental Dermatology	Periódico
Revisão narrativa	Estudo de coorte retrospectivo	Tipo de estudo
As manifestações cutâneas da sarcoidose são classificadas como específicas, quando a biópsia revela granulomas não caseosos e inespecíficas, tipicamente o eritema nodoso. As lesões cutâneas específicas mais frequentes são maculopapulares, nódulos subcutâneos, sarcoidose cicatricial, placas e lúpus pérmio. Lesões cutâneas têm significado prognóstico. A síndrome de Löfgren é geralmente associada a bom prognóstico e resolução espontânea. As lesões maculopapulares e os nódulos subcutâneos estão mais frequentemente associados à remissão da doença sistêmica em dois anos, enquanto as placas e, principalmente, o lúpus pérmio são características da doença crônica.	Consideram que as tatuagens induzam a um DIC, tanto que a infiltração granulomatosa de tatuagens antigas e o desenvolvimento de lesões granulomatosas da pele em locais que continham material de corpo estranho tem sido atualmente consideradas como variantes da sarcoidose cicatricial. Assim sendo, sarcoidose deve ser descartada em qualquer cicatriz que mude de aspecto ou se amplie.	Contribuições
10.1016/j.lpm.2012.02.046	10.1111/j.1365-2230.2011.04128.x	DOI
Inglês	Inglês	Idioma
Espanha	Espanha	País
Nenhum	Nenhum	Conflitos
Não informado	Não informado	Financiamento
Metodologia de revisão não informada	Incluiu apenas paciente com sarcoidose sistêmica e pele histologicamente comprovada e pequeno número de participantes	Vieses
Revisão narrativa	Revisão de lâminas histológicas e de prontuários clínicos	Metodologia
Não se aplica	86 pacientes	Participantes
Não informada	No mínimo, dois anos	Duração
Não se aplica	Seguimento individual de cada paciente no serviço	Intervenção

Miura <i>et al.</i> , 2016.	Martires <i>et al.</i> , 2011.	Identificador
Ichthyosiform sarcoidosis: report of three cases from Japan and literature review	Localization of Sclerotic-type Chronic Graft-vs-Host Disease to Sites of Skin Injury	Título
Sarcoidosis Vasculitis and Diffuse Lung Diseases	Archives of Dermatology	Periódico
Revisão narrativa	Relato de série de casos	Tipo de estudo
As lesões cutâneas específicas e inespecíficas. As específicas contêm granulomas sarcoidais e as inespecíficas são processos reativos. As lesões cutâneas específicas da sarcoidose manifestam-se como maculopapulares, nódulos, placas, nódulos subcutâneos, cicatrizes infiltrativas e ictiosiforme. As lesões não específicas mais comuns são o eritema nodoso, eritema multiforme, calcificações e o prurigo. A forma ictiosiforme pode ser negligenciada ou diagnosticada erroneamente como pele seca xerótica, que é frequentemente encontrada em	A localização de GVHD crônica do tipo esclerótica pode ocorrer após muitos tipos de lesão da pele, incluindo UV e RI, picadas de agulha, infecção viral e pressão ou fricção. O reconhecimento desse fenômeno pode ser útil para o diagnóstico precoce da doença esclerótica. Descobertas recentes sobre as consequências imunológicas de lesões menores na pele podem fornecer pistas importantes para a patogênese subjacente da doença de pele mediada pela doença de GVHD.	Contribuições
10.1007/s001050050730	10.1001/archdermatol.2011.226	DOI
Inglês	Inglês	Idioma
Japão	EUA	País
Não informado	Intramural dos Institutos Nacionais de Saúde (NIH), Centro de Pesquisa do Câncer, Programa Nacional de Pesquisa do Instituto Nacional de Saúde (NIH), Centro de Pesquisa do Câncer, Instituto Nacional do Câncer, e pela Clínica	Conflitos
Não informado	Os mesmos descritos no item anterior	Financiamento
Pequeno número de casos relatados (3)	Relato de poucos casos (4)	Vieses
Relato de série de casos	Revisão narrativa e de relato de casos	Metodologia
3 pacientes	4 pacientes	Participantes
Não informada	2 anos	Duração
Não informada	Variadas (descritas individualmente no relato)	Intervenção

Patrizi <i>et al</i> , 2004.	Identificador
Lichen Striatus: Clinical And Laboratory Features Of 115 Children	Título
Pediatric Dermatology	Periódico
Estudo de coorte retrospectivo	Tipo de estudo
Aceita-se que o líquen estriado (LE) segue as linhas de Blaschko e que tal distribuição é um sinal tanto do conceito topográfico quanto patogênico. As linhas de Blaschko têm uma origem embriológica e correspondem à direção da migração e do crescimento das células cutâneas, resultando em um mosaicismo cutâneo. O LE tem se origina na expressão de uma mutação somática que ocorre após a fertilização produz um clone de células cutâneas aberrantes precocemente durante a embriogênese. As características histopatológicas e imuno-histoquímicas de líquen estriado sugerem que ele representa uma resposta autoimune mediada por linfócitos CD8 contra um queratinócitos clonais mutados.	Contribuições
10.1111/j.0736-8046.2004.21302.x	DOI
Inglês	Idioma
Itália	País
Não informado	Conflitos
Não informado	Financiamento
Estudo retrospectivo pode ter rejeitado pacientes possivelmente elegíveis por dados clínicos inconsistentes no relato em prontuário.	Vieses
Registros médicos e fotografias foram usados em estudo retrospectivo de 115 crianças afetadas por líquen striatus que foram vistos na Dermatologia Pediátrica.	Metodologia
115 pacientes	Participantes
11 anos	Duração
O acompanhamento foi realizado exames periódicos ou a administração de um questionário por telefone.	Intervenção

Piccolo <i>et al</i> , 2014	Identificador
Segmental Immune Disorders Resulting From Neurologic Injuries	Título
Clinics in Dermatology	Periódico
Relato de série de casos	Tipo de estudo
A pele é innervada por uma complexa rede de fibras nervosas incluindo nervos sensoriais aferentes, nervos parassimpáticos e simpáticos pós-ganglionares. Além de sua função neurológica motora e sensitiva, o sistema nervoso cutâneo atua fisiologicamente (por exemplo, vasoconstrição, vasodilatação, crescimento celular e diferenciação) e fisiopatologicamente (por exemplo, inflamação, regulação imunológica e apoptose). Os sistemas foram considerados estritamente conectados e comunicando-se uns com os outros por via de uma interação de citocinas e NPs, incluindo a substância P (SP), o peptídeo intestinal vasoativo (VIP), peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP) e outros. Subsequentemente, há evidências que um desequilíbrio de NPs locais subjaz a uma lista crescente de distúrbios cutâneos.	Contribuições
10.1016/j.clindermatol.2014.04.010	DOI
Inglês	Idioma
Itália	País
Não informado	Conflitos
Não informado	Financiamento
Metodologia de revisão não informada/pequeno número de pacientes	Vieses
Relato de série de casos	Metodologia
3 pacientes	Participantes
Não informada	Duração
Não informada	Intervenção

Piette and Rosenbach, 2015.	Piccolo <i>et al.</i> , 2016.	Identifica- dor
Granuloma anulare: Pathogenesis, disease associations and triggers, and therapeutic options	Ruocco's Immunocompromised Cutaneous District	Título
Journal of the American Academy of Dermatology	International Journal of Dermatology	Periódico
Revisão narrativa	Revisão narrativa	Tipo de estudo
Há relatos que o GA tem se desenvolvido como uma resposta isotópica em locais de infecção prévia por HZ. Além de vários outros relatos de casos demonstrarem o mesmo fenômeno, o mesmo também foi relatado após a infecção por varicela em crianças. Um caso de GA após infecção por HZ também mostrou características de uma resposta isomórfica em um relato isolado. No geral, pelo menos algumas variantes do GA podem ser em última análise, ser causadas por uma hipersensibilidade do tipo tardia, por uma fonte ainda desconhecida. Talvez, dada a multiplicidade de gatilhos, associações e apresentações, seja possível que não haja nenhuma causa única do GA, mas sim vários caminhos que culminam nessa condição.	O DIC pode ser causado por uma miríade de fatores, porém que culminam em duas categorias principais de alteração, que atuam de forma isolada ou conjunta: a) dano neurológico, central ou periférico, o qual distorce a inervação cutânea e a consequente liberação de neuromediadores controladores de processo inflamatório imunes; b) linfostase crônica, seja ela clínica ou subclínica, por causa primária ou secundária, alterando o tráfego de células imunitárias na pele; o que leva à perturbação da defesa imunológica cutânea e denotando um sistema arrojado de interação entre a pele, o sistema nervoso e o sistema imunológico, batizado de sistema neuroimunocutâneo.	Contribui- ções
10.1016/j.jaad.2015.03.055	10.1111/ijd.13086	DOI
Inglês	Inglês	Idioma
EUA	Itália	País
Nenhum	Nenhum	Con- flitos
Nenhum	Não informado	Finan- ciamento
Metodologia de revisão não informada	Metodologia de revisão não informada	Vieses
Revisão narrativa	Revisão narrativa	Metodo- logia
Não informado	Não informado	Parti- cipantes
Não informada	Não informada	Duração
Não informada	Não se aplica	Intervenção

Ruocco <i>et al</i>, 2002.	Pugashetti <i>et al</i>, 2010.	Identifica- dor
Isotopic Response After Herpesvirus Infection: An Update	Calcium May Preferentially Deposit In Areas Of Elastic Tissue Damage	Título
Journal of the American Academy of Dermatology	Journal of the American Academy of Dermatology	Periódico
Revisão narrativa	Estudo de coorte retrospectivo	Tipo de estudo
Explora os possíveis efeitos patogênicos da lesão nervosa após infecção herpética na origem do DIC, por meio liberação alterada de NPs, interação de citocinas no componente imune celular cutâneo e suas relações com o sistema endócrino.	Um fator estudado no fenômeno desregulatório cutâneo segmentar é o da calcificação cutânea, a deposição de sais de cálcio insolúveis e amorfos na pele, pode ocorrer quando a regulação do cálcio é interrompida como resultado de eventos locais ou sistêmicos. Desta feita, o pseudoxantoma elástico (PXE) pode ser um modelo de doença apropriado para apoiar a hipótese de deposição de cálcio em áreas de <i>lmr</i> . A PXE é uma condição genética rara na qual uma mutação de perda de função no gene ABCC6 leva a fibras de tecido elástico calcificadas anormal e prematuramente na derme, retina e sistema cardiovascular.	Contribui- ções
10.1067/mjd.2002.118362	10.1016/j.jaad.2010.01.046	DOI
Inglês	Inglês	Idioma
Itália	EUA	País
Não informado	Nenhum	Con- flitos
Não informado	Sem financiamento externo	Finan- ciamento
Metodologia de revisão não informada	Pequeno número de casos clínicos incluídos	Vieses
Revisão narrativa	Análise histológica de 3 pacientes com calcinose cutânea	Metodo- logia
Não informado	3 pacientes	Parti- cipantes
Não informada	Não informada	Duração
Não informada	Não	Intervenção

Ruocco <i>et al.</i> , 2013.	Ruocco <i>et al.</i> , 2012	Identificador
Cutaneous sarcoidosis: an intriguing model of immune dysregulation	Beyond Zoster: Sensory And Immune Changes In Zoster-Affected Dermatomes: A Review	Título
International Journal of Dermatology	Acta Dermato-Venereologica	Periódico
Revisão narrativa	Revisão narrativa	Tipo de estudo
Os alelos HLA-DRB1 * 03, HLA-DRB1 * 11 e HLA-DRB1 * 12 foram associados a um risco aumentado para o desenvolvimento da sarcoidose, enquanto os alelos HLA-DRB1 * 01 e HLA-DRB1 * 04 parecem ser protetores. Além disso, a formação de granulomas é iniciada pela interação de antígenos sarcoides ainda não neutralizados com CAA, tais como macrófagos ou células dendríticas com expressão aumentada do MHC II. Esses antígenos são internalizados, processados e carregados no sulco de ligação a peptídeos de moléculas do MHC de classe II para formar os complexos do peptídeo MHC. A apresentação de partículas imunogênicas não degradáveis por CCA para células T CD4 desencadeiam uma resposta imune celular com a secreção de citocinas: TNF- α , IL-12, IL-15 e IL-18, que geram inflamação granulomatosa nos órgãos-alvo.	Nos dermatomas infectados pelo (VZV), o dano e a redução das fibras nervosas sensoriais que contêm e liberam neuromoduladores, podem resultar em uma resposta imune ora defeituosa, ora excessiva. Reações imunes locais excessivas são representadas pela ocorrência de líquen plano, doença liquenoide do enxerto contra o hospedeiro, psoríase, acne e farmacodermias, confinados ou mais intensos na pele previamente comprometida pela infecção por VZV.	Contribuições
10.1111/ijd.12566	10.2340/00015555-1284	DOI
Inglês	Inglês	Idioma
Itália	Itália	País
Nenhum	Não informado	Conflitos
Nenhum	Não informado	Financiamento
Metodologia de revisão não informada	Metodologia de revisão não informada	Vieses
Revisão narrativa	Revisão narrativa	Metodologia
Não se aplica	4 pacientes	Participantes
Não informada	Não informada	Duração
Não se aplica	Não informada	Intervenção

Rusocco <i>et al.</i> , 2011.	Rusocco <i>et al.</i> , 2009.	Identificador
Opportunistic Localization Of Skin Lesions On Vulnerable Areas	The Immunocompromised District: A Unifying Concept For Lymphoedematous, Herpes-Infected And Otherwise Damaged Sites	Título
Clinics in Dermatology	Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology	Periódico
Revisão narrativa	Revisão narrativa	Tipo de estudo
O fenômeno isotópico pós-herpético de Wolf é um exemplo de DIC associado a lesão neurológica. Além de causarem problemas sensoriais, como dor HZ ou coceira HS, o dano nervoso sensitivo pode alterar localmente a liberação e a função de neuromoduladores que percorrem a mesma via sensorial. De fato, uma liberação anômala dos NPs pode interferir com a sinalização normal para receptores específicos de células imunocompetentes. A interação neuroimune localmente alterada poderia explicar propensão para doenças oportunistas se desenvolverem em áreas infectadas por herpes.	Sabe-se que todos os tipos de cicatrizes são locais passíveis ao desenvolvimento de neoplasias, infecções e reações imunológicas alteradas. Os mecanismos envolvidos no surgimento dessas entidades foram recentemente estudados e agrupados sob o denominador "distúrbio cutâneo imunocomprometido" (DIC). O conceito de DIC denota uma desregulação imune regional causada por insuficiência do fluxo linfático e/ou liberação alterada de diversos neuropeptídeos. A alteração local da resposta imune pode ser tanto defeituosa quanto excessiva. Bem como uma área curada de aspecto normal pode manter características moleculares "cicatriciais".	Contribuições
10.1016/j.clindermatol.2011.03.003	10.1111/j.1468-3083.2009.03345.x	DOI
Inglês	Inglês	Idioma
Itália	Itália	País
Não informado	Nenhum	Conflitos
Não informado	Nenhum	Financiamento
Metodologia de revisão não informada	Metodologia de revisão não informada	Vieses
Revisão narrativa	Revisão narrativa e de relato de casos	Metodologia
Não informado	Não se aplica	Participantes
Não informada	Não informada	Duração
Não se aplica	Não se aplica	Intervenção

Ruocco et al., 2014.	Ruocco et al., 2014	Identificação
Wolf's Post-Herpetic Isotopic Response: Infections, Tumors, And Immune Disorders Arising On The Site Of Healed Herpetic Infection	The Immunocompromised District In Dermatology: A Unifying Pathogenic View Of The Regional Immune Dysregulation	Título
Clinics in Dermatology	Clinics in Dermatology	Periódico
Revisão narrativa e relato de série de casos	Revisão narrativa	Tipo de estudo
As respostas imunes irregulares obtidas nesse relato mostraram que o comportamento imune de um dermatomo afetado por HZ pode ser diferente do do dermatomo contralateral correspondente, apoiando assim a existência de desregulação imune em áreas infectadas por herpes.	A vantagem do termo abrangente como distrito imunocomprometido cutâneo (DIC) é que ele abrange todas as possíveis causas envolvidas em uma desestabilização imunológica local. Várias designações, altamente específicas e restritivas, foram cunhadas para definir dermatoses associadas ao <i>Imr</i> e ao <i>LMR</i> , a exemplo das reações isomosaicótópica (mosaicismo cutâneo), resposta isotópica pós-herpética de Wolf (após infecção herpética), isoradiotópica (radiação ionizante), isofototópica (raios ultravioleta), isocaumotópica (queimadura), isotraumatotópica (trauma), isovacinotópica (vacinação), isotatuatópica (tatuagem), isoneurotópica (neural) e isolinfostática (linfostase).	Contribuições
10.1016/j.clindermatol.2014.04.003	10.1016/j.clindermatol.2014.04.004	DOI
Inglês	Inglês	Idioma
Itália	Itália	País
Não informado	Não informado	Conflitos
Não informado	Não informado	Financiamento
Limitado número de pacientes (7)	Metodologia de revisão não informada	Vieses
Investigações experimentais com testes de contato foram realizadas em sete pacientes sensibilizado ao níquel e com histórico de HZ.	Revisão narrativa	Metodologia
7 pacientes	Não se aplica	Participantes
2 anos	Não informada	Duração
Não informada	Não se aplica	Intervenção

Schiavo <i>et al.</i> , 2014a.	Ruocco <i>et al.</i> , 2014.	Identifica- dor
Granulomatous Dysimmune Reactions (Sarcoidosis, Granuloma Annulare, And Others) On Differently Injured Skin Areas	Radiation Dermatitis, Burns, And Recall Phenomena: Meaningful Instances Of Immunocompromised District	Título
Clinics in Dermatology	Clinics in Dermatology	Periódico
Revisão narrativa	Revisão narrativa	Tipo de estudo
Sugere que o GA seja uma reação de hipersensibilidade do tipo tardia, em que o linfócito T auxiliar tipo 1 (Th1-helper), produtor de interferon C, ativa macrófagos para expressarem o TNF- α , bem como metaloproteinases de matriz tipos 2 e 9, levando à formação de granulomas cutâneos. Casos familiares de granuloma anular sugerem a possibilidade de um componente hereditário. As frequências do alelo HLA-B8 foram relatadas como aumentadas em variantes localizadas, enquanto que o HLA-A29 e o HLA-BW35 são relatados como sendo associados ao GA generalizado. O GA pode ocorrer em pele traumatizada ou queimada e em áreas de HZ curado, vacinação ou tatuagem.	Integrantes listados como causadores de DIC são a radiação ionizante (RI) e a radiação ultravioleta (UV), por causarem alterações na expressão gênica, desorganização nos processos mitocondriais, parada do ciclo celular e apoptose. A radiação pode causar mutações em protooncogenes, oncogenes e genes supressores de tumor. Mutações nesses genes resultam na ativação e subsequente transformação neoplásica de células contendo esses genes. Além disso, a RI também é capaz de destruir os precursores radiosensíveis de Linfócitos T e células de Langerhans, bem como de afetar biologia dos ceratinócitos. Na radiodermatite e em queimaduras, a rede linfática é profundamente interrompida, com dilatação anormal de alguns vasos e obstrução de outros, o que resulta num obstáculo ao trânsito de células imunitárias; em contrapartida, as fibras nervosas periféricas também são estranguladas e/ou interrompidas por fibrose dérmica..	Contribui- ções
10.1016/j.clindermatol.2014.04.012	10.1016/j.clindermatol.2014.04.014	DOI
Inglês	Inglês	Idioma
Itália	Itália	País
Não informado	Não informado	Con- flitos
Não informado	Não informado	Finan- ciamento
Metodologia de revisão não informada	Metodologia de revisão não informada	Vieses
Revisão narrativa	Revisão narrativa	Metodo- logia
Não se aplica	Não se aplica	Parti- cipantes
Não informada	Não informada	Duração
Não	Não se aplica	Intervenção

Schiavo <i>et al</i> , 2014b.	Identificador
Locus Minoris Resistentiae: An Old But Still Valid Way Of Thinking In Medicine	Título
Clinics in Dermatology	Periódico
Revisão narrativa	Tipo de estudo
Historicamente, a identificação de uma área vulnerável do corpo, também conhecida como locus minoris resistentiae (lmr, do latim, "lugar de menor resistência") pode ser definida como um local que oferece menor resistência a alguma doença em relação ao restante do corpo. Existem referências de tal vulnerabilidade nos mitos épicos de Aquiles e Siegfried. Nesses textos clássicos, o calcanhar de Aquiles e o ombro de Siegfried representam o equivalente mitológico do lmr na medicina, porque em qualquer órgão interno ou região corporal com capacidade de defesa alterada, seja de forma congênita ou adquirida, um processo de doença pode ocorrer mais facilmente do que em outros sítios. Em contrapartida, também existe o efeito oposto, conhecido como Locus Majoris Resistentiae (LMR, do latim "lugar de maior resistência"), no qual um local do corpo apresenta maior resistência a uma doença, em relação ao restante dos órgãos, incluindo a pele.	Contribuições
10.1016/j.clindermatol.2014.04.001	DOI
Inglês	Idioma
Itália	País
Não informado	Conflitos
Não informado	Financiamento
Metodologia de revisão não informada	Vieses
Revisão narrativa	Metodologia
Não se aplica	Participantes
Não informada	Duração
Não se aplica	Intervenção

Wolf & Wolf, 2015	Techernev, 2006	Identificador
“Wolf’s isotopic response”: the originators speak their mind and set the record straight	Cutaneous sarcoidosis: the great imitator	Título
Clinics in Dermatology	American Journal of Clinical Dermatology	Periódico
Editorial (exceção)	Revisão narrativa	Tipo de estudo
Os autores querem expandir o critério (resposta isotópica/fenômeno de Wolf) para incluir cicatrizes, alterações de pigmento, alterações de cor ou várias outras alterações mínimas deixadas pela primeira doença. É de suas opiniões que a essência de uma resposta isotópica ocorre quando o local da doença curada determina o local da segunda doença totalmente não relacionada com a original..	A imunopatogênese da sarcoidose e sua cascata de processos inflamatórios ainda são um tanto incertas, sabendo-se que a ativação de macrófagos alveolares e células T são a base do processo de inflamação e formação de granulomas. Acredita-se que a apresentação de um antígeno ainda não definido seja capaz de induzir sarcoidose pulmonar. Inicialmente, macrófagos alveolares e células T são ativados; posteriormente, essas células, mediante a liberação de vários mediadores, ativam monócitos sanguíneos. Isso é seguido pela ativação de macrófagos teciduais e formação de granulomas epitelióides não caseosos. Os macrófagos apresentam certo antígeno às células T. Células T induzem acúmulo e diferenciação de mononucleares fagocitários, com subsequente formação de granulomas de células epitelioides.	Contribuições
10.1016/j.clindermatol.2017.02.003	10.2165/00128071-200607060-00006	DOI
Inglês	Inglês	Idioma
Israel	Alemanha	País
Não informado	Nenhum	Conflitos
Não informado	Nenhum	Financiamento
Editorial, opinião de especialistas criadores do termo em estudo	Metodologia de revisão não informada	Vieses
Opinião de especialistas cunhadores do termo em estudo	Revisão narrativa	Metodologia
Não informado	Não se aplica	Participantes
Não informado	Não informada	Duração
Não se aplica	Não se aplica	Intervenção

Wolf <i>et al.</i> , 2014.	Wolf <i>et al.</i> , 2011.	Identifica- dor
Wolf's Isotopic Response: The First Attempt To Introduce The Concept Of Vulnerable Areas In Dermatology	Wolf's Isotopic Response	Título
Clinics in Dermatology	Clinics in Dermatology	Periódico
Revisão narrativa	Revisão narrativa	Tipo de estudo
A descrição da resposta isotópica de Wolf, que é análoga, mas não idêntica à resposta isomórfica descrita há cerca de 120 anos por Koebner, ilustra a contribuição dos achados morfológicos e das ideias originais para acompanhar o progresso em curso no campo da dermatologia.	Alguns problemas na definição da resposta isotópica de Wolf são fornecidos com ênfase especial em sua sobreposição com a resposta isomórfica de Koebner, um fenômeno similar, mas diferente. Também são abordadas várias questões associadas a outro termo, "não-resposta isotópica", que foi introduzido em analogia à "não isomórfica falta de resposta" para descrever a ausência de uma erupção no local de outra doença de pele não relacionada e já curada, ou poupando os locais de outra doença de pele não relacionada e já curada. No espírito da presente edição, essa contribuição discute apenas a morfologia clínica e não a etiologia ou a biologia molecular da resposta isotópica de Wolf.	Contribui- ções
10.1016/j.clindermatol.2014.04.002	10.1016/j.clindermatol.2010.09.015	DOI
Inglês	Inglês	Idioma
Israel	Israel	País
Não informado	Não informado	Con- flitos
Não informado	Não informado	Finan- ciamento
Metodologia de revisão não informada	Metodologia de revisão não informada	Vieses
Revisão narrativa e de relato de casos	Revisão narrativa e de relato de casos	Metodo- logia
Não informado	Revisão de literatura de 176 relatos	Parti- cipantes
Não informada	Não informada	Duração
Não se aplica	Não se aplica	Intervenção

Wollenberg <i>et al.</i> , 2011.	Identificador
Skin Diseases Following A Christmas Tree Pattern	Título
Clinics in Dermatology	Periódico
Revisão narrativa	Tipo de estudo
A distribuição "zosteriforme", "blaschoide" e em "árvore de natal" de dermatoses que seguem a distribuição metassérica das linhas de Blaschko e dos dermatômos cutâneos, referem-se a dermatoses de distribuição associadas a dano neural ou polissomia pós-zigótica, de variadas causas. Seguindo esse raciocínio, as regiões cutâneas com anomalias inatas da barreira cutânea ou com malformações anatómicas macroscópicas ou com defeitos de desenvolvimento que dão origem a clones celulares mutados são candidatos a se tornarem distritos imunocomprometidos congênitos na vida.	Contribuições
10.1016/j.clindermatol.2010.09.011	DOI
Inglês	Idioma
Alemanha	País
Não informado	Conflitos
Não informado	Financiamento
Metodologia de revisão não informada	Vieses
Revisão narrativa	Metodologia
Não informado	Participantes
Não informada	Duração
Não se aplica	Intervenção

APÊNDICE 3

Quadro A3 - Relação sumariada dos dados coletados nos estudos excluídos da análise por inelegibilidade para análise sistemática, por redação em idioma não eleito pelos pesquisadores.

Título	Ano	Autores	Periódico	DOI	Idioma	País
Refractory epistaxis after electromagnetotherapy	1996	Vykouril, J.	Prakticky Lekar	0	Tcheco	República Tcheca
Skar sarkoidozu	1996	Aksakal, A.B., Ilter, N., Tanyaldirik, A., Bozkurt, M.	Turkish Journal of Dermatopathology	0	Turco	Turquia
Ruckenmarknahe Regionalanasthesien bei Bakteriamie	1997	Beland, B., Prien, T., Van Aken, H.	Anaesthesist	10.1007/s001010050435	Alemão	Alemanha
Allopurinol in treatment of cutaneous sarcoidosis	1998	Pfau A, Stolz W, Karrer S, Szeimies RM, Landthaler M.	Hautarzt	0	Alemão	Alemanha
Granuloma annulare after herpes zoster: isotopic response	1998	Bygum A.	Ugeskr Laeger	0	Dinamarquês	Dinamarca
Stille zwerchfellruptur als spatkomplikation nach rechtsseitiger hemihepatektomie	1999	Gardetto, A., Konigsrainer, A., Steurer, W., Margreiter, R.	Viszeralchirurgie	0	Alemão	Áustria
An unusual case of primary hyperparathyroidism in a woman with Gorlin-Goltz syndrome	2000	Zofková I, Kuklík M, Novák Z, Betka J, Dorazilová V.	Vnitr Lek.	0	Tcheco	República Tcheca
Distale Femurfraktur durch das Schraubenloch einer LAD-Verankerung: Eine Fallstudie	2000	Radler, C., Wozasek, G.E., Seitz, H., Vécsei, V.	Acta Chirurgica Austriaca	0	Alemão	Áustria
Spezifische hautinfiltrate eines extrakutanen B-zell-lymphoms in einem abheilenden herpes simplex	2000	Reimann, S., Kütting, B., Dercken, C., Metzke, D.	Hautarzt	0	Áustria	Alemão
Das sohlengeschwür beim rind: Eine literaturübersicht	2001	Lischer, Ch.J., Ossent, P.	Berliner und Munchener Tierarztliche Wochenschrift	0	Alemão	Alemanha
Study on the permeability of 125I-sinomenine via the transdermal delivery way in rats	2002	Zhang N, Xu L, Xu P, Zhong G.	Zhong Yao Cai.	0	Chinês	China
Sarkoidoza układowa ze zmianami skórnyymi w bliznach pourazowych - Opis przypadku	2002	Dziankowska-Bartkowiak, B., Dadoush, D., Sysa-Jędrzejowska, A.	Przegląd Dermatologiczny	0	Polonês	Polônia

Título	Ano	Autores	Periódico	DOI	Idioma	País
A case of psoriasis developed by Koebner phenomenon after radiation therapy	2003	Hong S.-S., Lee Y.-J., Kim H.-Y.	Korean Journal of Dermatology	0	Coreano	Coréia Do Sul
A clinical and histopathologic study of lichen nitidus	2003	Park J.H., Kye Y.C., Kim S.N.	Korean Journal of Dermatology	0	Coreano	Coréia Do Sul
Heinrich köbner und der "isomorphe reizeffekt". Geschichte und überblick	2003	Kuner, N., Hartschuh, W., Khan-Durani, B.	Hautarzt	0	Alemão	Alemanha
Stomakomplikationen - Korrekturverfahren	2003	Fischer, F., Bruch, H.-P., Roblick, U., Benecke, C., Schiedeck, T.H.K.	Coloproctology	10.1007/s00053-003-5090-8	Alemão	Alemanha
A case of vitiligo developed on the sites of DNCB application in a patient with alopecia areata	2004	Kim S.S., Seo Y.J., Kim K.H., Kim K.J.	Korean Journal of Dermatology	0	Coreano	Coréia Do Sul
A Case of Zosteriform Lichen Planus	2004	Choi H.J., Chung C.S., Park C.J.	Korean Journal of Dermatology	0	Coreano	Coréia Do Sul
Acquired reactive perforating collagenosis during renal dialysis	2004	Nishihara, S., Kobayashi, H., Kutsuna, H., Ishii, M.	Skin Research	0	Japonês	Japão
Erythema elevatum diutinum	2004	Štork, J., Čermáková, M., Šlajsová, M.	Cesko-Slovenska Dermatologie	0	Tcheco	República Tcheca
Fatal amniotinfusion with previous choriocarcinoma in a parturient woman	2004	Hrgović, Z., Bukovic, D., Mrčela, M., Slezehnrübl, E., Karelovic, D.	Zentralblatt fur Gynakologie	10.1055/s-2004-44879	Alemão	Croácia
Psoriasis psychosoziale aspekte	2004	Niemeier, V., Gieler, U.	Haut	0	Alemão	Alemanha
Recurrent Koebner phenomenon in psoriasis after skin grafts	2005	Choi D.J., Oh C.W.	Korean Journal of Dermatology	0	Coreano	Coréia Do Sul
A case of zosteriform lichen planus	2006	Byun, J.Y., Moon, K.W., Kim, S.H., Choi, H.Y., Myung, K.B., Choi, Y.W.	Korean Journal of Dermatology	0	Coreano	Coreia do Sul
Heinrich Köbner (1838-1904) - Zalozyciel wroclawskiej szkoły dermatologii i jeden z twórców dermatologii niemieckiej	2006	Białynicki-Birula, R.	Dermatologia Kliniczna	0	Polonês	Polônia
Objaw Köbnera. Rys historyczny i współczesne poglady na patomechanizm	2006	Baran, W., Batycka, A., Baran, E.	Postepy Dermatologii I Alergologii	0	Polonês	Polônia
Koebner phenomenon induced by sunburn in a patient with mild psoriasis	2007	Dih G.F., De Vijlder H.C., Hegt V.N., Van Praag M.C.G.	Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie en Venereologie	0	Holandês	Holanda

Transition processes in Stratum corneum model lipid membranes with a mixture of free fatty acids	2009	Riabova Nlu, Kiselev MA, Balagurov AM.	Biofizika	0	Rússia	Russo
Título	Ano	Autores	Periódico	DOI	Idioma	País
A posztoperatív sebgyógyulási zavarokról	2009	Bartos, G., Markovics, G., Várföldi, T., Buzáné Kis, P.	Orvosi Hetilap	10.1556/OH.2009.28429	Húngaro	Hungria
Research advances in Köebner phenomenon	2009	Wang T., Liu Y.-H.	Acta Academiae Medicinæ Sinicae	10.3881/j.issn.1000-503X.2009.01.030	Chinês	China
Successfully combined management of the aberrant retrosophageal arteria subcalvia dextra aneurysm (arteria lusoria)	2010	Sefránek, V., Vulev, I., Slysko, R., Zita, Z., Balázs, T.	Rozhledy v chirurgii: měsíčník Československé chirurgické společnosti	0	Eslovaco	Eslovênia
Erworbene reaktive perforierende Kollagenose nach Herpes zoster als isotopische Antwort?	2011	Scola, N., Gambichler, T., Altmeyer, P., Stücker, M., Kreuter, A.	Hautarzt	10.1007/s00105-011-2202-1	Alemão	Alemanha
Topikal takrolimus tedavisine çok iyi yanit veren skar sarkoidozu	2011	Aksoy, B., Aksoy, H.M., Akin, O., Yüksesol, I.	Turkderm Deri Hastaliklari ve Frengi Arsivi	10.4274/turkderm.81567	Turco	Turquia
Pathogenese der Divertikulose und Divertikelkrankheit des Kolons	2012	Wedel, T., Barrenschée, M., Hellwig, I., Harde, J., Bttner, M.	Viszeralmedizin	10.1159/000339349	Alemão	Alemanha
Cutaneous sarcoidosis: Clinical presentation and diagnostic difficulties	2012	Błaszczuk M.	Przegląd Dermatologiczny	0	Polonês	Polônia
Scar sarcoidosis: A case report	2012	Zhang Y.-F., Shi X.-Y., Ma D.-L.	Journal of Clinical Dermatology	0	Chinês	China
Wolf's isotopische Antwort: Lokale kutane B-zell-lymphom-infiltration nach H. Zoster N. Trigemini	2012	Kowalzik, L., Bertolini, J., Eickenscheidt, L., Ehrich, D., Hammerschmidt, D., Schwarz, M., Pönnighaus, J.-M., Wickenhauser, C.	Aktuelle Dermatologie	10.1055/s-0032-1310148	Alemão	Alemanha
A case of plaque-type cutaneous sarcoid preceded by scar sarcoidosis	2013	Fujioka A., Yokogawa M., Nakajima K., Tarutani M., Sano S.	Nishinihon Journal of Dermatology	0	Japonês	Japão
Scar sarcoidosis	2013	Türk B.G., Özkapu T., Türkmen M., Kazandi A., Ceylan C.	Turkderm Deri Hastaliklari ve Frengi Arsivi	10.4274/turkderm.68736	Turco	Turquia
Scar sarcoidosis arising from various types of traumatized skin	2014	Kim, H., Seol, J.E., Park, I.H., Kang, J.N., Sung, H.S., Jung, S.Y.	Korean Journal of Dermatology	0	Coreano	Coréia Do Sul
Eröffnung der Pulpahöhlen durch das routinemäßige Abschleifen der Inzisivi	2014	Hessling-Zeinen, U.	Praktische Tierarzt	0	Alemão	Alemanha

(Id3) und Canini (Cd) bei neugeborenen Saugferkeln						
Título	Ano	Autores	Periódico	DOI	Idioma	País
Periprosthetic knee infection after a cat bite	2015	Spelitz D, Freund N, Halabi M.	Orthopade	10.1007/s00132-015-3140-x	Alemão	Alemanha
A case of poikiloderma at site of childhood herpes zoster	2015	Walanabe, A., Iida, N.	Japanese Journal of Plastic Surgery	0	Japonês	Japão
Een opspelend litteken	2015	Van Der Hilst, J., Wisanto, E., Messiaen, P.	Tijdschrift voor Geneeskunde	10.2143/TVG.71.14-15.2001912	Holandês	Bélgica
Disseminated specific cutaneous infiltrates of B-cell chronic lymphocytic leukemia - Wolf's isotopic response following herpes zoster infection	2016	Wollina, Uwe; Schoenlebe, Jacqueline	Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft	10.1111/ddg.12670	Alemão	Alemanha
Granuloma anulare v lokalizaci zhojeného herpes zoster: Wolfova izotopická reakce	2016	Brabcová, K., Pizinger, K.	Cesko-Slovenska Dermatologie	0	Tcheco	República Tcheca
Wolf'un izotopik yaniti: iki olgu sunumu ve literatürün gözden geçirilmesi	2016	Balevi, A., Tavlı, Y.U., Özdemir, M., Çakır, A.	Türk Dermatoloji Dergisi	10.4274/tdd.2091	Turco	Turquia
Ungewöhnliche Schrittmacherkomplikation bei Morbus Still	2017	Haj Kheder, S., Hummel, T., Majewski, H., Jimenez, R., Wutzler, A.	Herzschrittmachertherapie und Elektrophysiologie	10.1007/s00399-017-0494-2	Alemão	Alemanha
Význam kortikální kosti pro odolnost kosti proti zlomeninám	2017	Vyskočil, V., Pavelka, T.	Osteologický Bulletin	0	Tcheco	República Tcheca

10. ANEXOS

ANEXO 1

Figura A1 - Caso clínico de paciente com fenômeno de Koebner associado a tatuagem, com desenvolvimento de lesões psoriásicas.



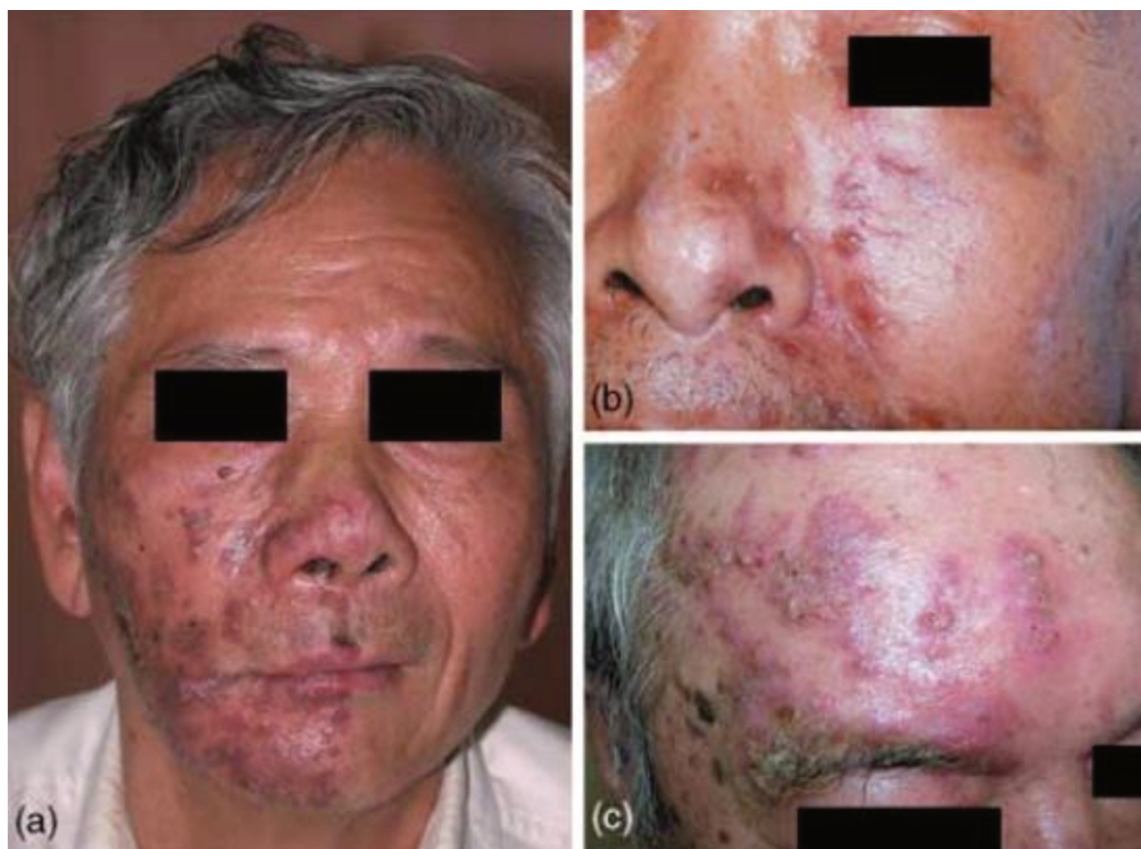
Fonte: Arias-Santiago S, Espineira-Carmona MJ, Aneiros-Fernandez J. The Koebner phenomenon: psoriasis in tattoos. CMAJ. 2013;185(7):585.

Figura A2 - Caso clínico de paciente com fenômeno de pseudo-Koebner apresentando lesões moluscoides seguindo linha de escoriação cutânea, em paciente com Hanseníase.



Fonte: Ghorpade A. Molluscoid skin lesions in histoid leprosy with pseudo-isomorphic Koebner phenomenon. *Int J Dermatol.* 2008;47(12):1278–1280.

Figura A3 - Casos clínicos de pacientes desenvolvendo fenômeno de Wolf por granuloma fúngico em sítio de herpes zoster prévio tratado.



Fonte: Huang C-W, Tu M-E, Wu Y-H, Lin Y-C. Isotopic response of fungal granuloma following facial herpes zoster infections – report of three cases. *Int J Dermatol.* 2007;1;46(11):1141–1145.

Figura A4 - Caso clínico de paciente com fenômeno isopático: desenvolvimento de sarcoidose cutânea cicatricial em área tatuada.



Fonte: Mahony J, Helms SE, Brodell RT. The sarcoidal granuloma: A unifying hypothesis for an enigmatic response. Clin Dermatol. 2014;32(5):654–659.

Figura A5 - Caso clínico de paciente com distrito imunocomprometido cutâneo: efeito halo ao redor de tatuagem em um paciente com vasculite leucocitoclástica disseminada.



Fonte: Chen CA, Mikailov A, Faulkner-Jones B, Wu PA. Leukocytoclastic vasculitis sparing a tattoo with halo effect. *JAAD Case Rep.* 2015;1(5):269–271.

ANEXO 2

Figura B. Parecer consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa da Unicamp

 CEPUNICAMP Comitê de Ética em Pesquisa	COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UNICAMP - CAMPUS CAMPINAS											
PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP												
DADOS DO PROJETO DE PESQUISA												
Título da Pesquisa: FENÔMENOS ISOMÓRFICO (DE KOEBNER), PSEUDO-ISOMÓRFICO (PSEUDO-KOEBNER), ISOTÓPICO (DE WOLF), ISOPÁTICO E DISTRITO IMUNOCOMPROMETIDO CUTÂNEO - REVISÃO SISTEMÁTICA												
Pesquisador: Gabriel VillasBôas dos Santos Tabosa												
Área Temática:												
Versão: 1												
CAAE: 61525016.6.0000.5404												
Instituição Proponente: Hospital de Clínicas da UNICAMP												
Patrocinador Principal: Financiamento Próprio												
DADOS DO PARECER												
Número do Parecer: 1.841.688												
Apresentação do Projeto:												
O fenômeno de Koebner ou isomórfico, refere-se ao surgimento de lesões, em áreas cutâneas sãs, que sofreram algum tipo de trauma, desenvolvendo lesões semelhantes a dermatoses prévias, enquanto que o fenômeno pseudo-isomórfico ou pseudo-Koebner é o processo similar, mas associado a um agente infeccioso. Por sua vez, o fenômeno isotópico ou de Wolf, dá-se com a ocorrência de nova dermatose em sítio não relacionado ou recuperado de doença cutânea anterior. As respostas isomórfica e isotópica podem surgir em decorrência dos mais diversos traumas, sendo as principais doenças associadas a esses fenômenos o vitiligo, a psoríase, o líquen plano, o molusco contagioso e o herpes-zóster. Outrossim, o fenômeno isopático ocorre com a emergência da mesma dermatose em área cicatrizada, como ocorre na sarcoidose. Contudo, a patogênese de tais fenômenos permanece obscura e suas definições ainda são controversas. Como exemplo, apresentamos relato de caso de um paciente atendido no ambulatório de dermatologia da UNICAMP, com quadro de hanseníase, desenvolvida após tatuagem em membro superior direito. A possível interação entre os fenômenos estudados, atuando na gênese da doença, além da provável existência da influência de um "distrito imunocomprometido cutâneo" favorecendo tal processo, torna interessante o estudo desses fenômenos, motivando-nos a revê-los de forma sistemática, afim de encontrar elementos que subsidiem uma síntese dos fenômenos ou até mesmo a												
<table border="0"> <tr> <td>Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126</td> <td>CEP: 13.083-887</td> </tr> <tr> <td>Bairro: Barão Geraldo</td> <td></td> </tr> <tr> <td>UF: SP</td> <td>Município: CAMPINAS</td> </tr> <tr> <td>Telefone: (19)3521-8936</td> <td>Fax: (19)3521-7187</td> </tr> <tr> <td colspan="2">E-mail: cep@fcm.unicamp.br</td> </tr> </table>			Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126	CEP: 13.083-887	Bairro: Barão Geraldo		UF: SP	Município: CAMPINAS	Telefone: (19)3521-8936	Fax: (19)3521-7187	E-mail: cep@fcm.unicamp.br	
Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126	CEP: 13.083-887											
Bairro: Barão Geraldo												
UF: SP	Município: CAMPINAS											
Telefone: (19)3521-8936	Fax: (19)3521-7187											
E-mail: cep@fcm.unicamp.br												



COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UNICAMP - CAMPUS CAMPINAS



Continuação do Parecer: 1.841.688

proposição de novas teorias sobre eles, de acordo com as evidências mais recentes.

Objetivo da Pesquisa:

Rever, empregando as bases de dados que integrem publicações biomédicas, as publicações sobre os fenômenos isomórfico (de Koebner), pseudoisomórfico (pseudo-Koebner), isotópico (de Wolf), isopático e do distrito imunocomprometido cutâneo, individualizando-os e/ou reunindo-os sob um denominador conveniente, conforme as interações entre eles. A. Efetuar pesquisa por meio de descritores previamente determinados sobre os assuntos propostos. B. Analisar, catalogar e revisar sistematicamente as publicações, que se enquadrem nos critérios de elegibilidade do estudo, acerca dos temas pesquisados, nos últimos vinte anos (1996-2016). C. Comparar os conceitos e evidências patogênicas acerca dos fenômenos propostos e inferir sobre a natureza individual e/ou comum dos mesmos. D. Estabelecer as relações entre os fenômenos estudados e a manifestação clínica de hanseníase após tatuagem do paciente acima descrito.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Segundo o pesquisador:

Riscos: Descoberta de possíveis complicações associadas entre a hanseníase e os fenômenos estudados, no caso do paciente índice, as quais, na eventualidade da existência de algum novo dado decorrente deste projeto de pesquisa, que possam de alguma forma, modificar seu prognóstico, tratamento ou que tenha implicações para seus familiares. Nessa ocorrência, o mesmo será prontamente informado.

Benefícios: os resultados deste trabalho poderão oferecer subsídios que contribuam para melhorar a qualidade do ensino em dermatologia, ao capacitar os profissionais da saúde a reconhecer os fenômenos analisados e os seus mecanismos patogênicos. Ademais, poderão auxiliar a definir o diagnóstico e, portanto, o tratamento do paciente.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um relato de caso com revisão da literatura. O trabalho será realizado pelo médico residente em patologia. Serão utilizados para a pesquisa a análise do prontuário do paciente, fotografias, e material biológico (blocos de parafina) que está arquivado no Departamento de Anatomia Patológica do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas. Solicita-se dispensa do TCLE, com justificativa.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os termos obrigatórios foram apresentados de maneira adequada.

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br



COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UNICAMP - CAMPUS CAMPINAS



Continuação do Parecer: 1.841.688

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O protocolo de pesquisa está de acordo com a resolução 466/12.

Considerações Finais a critério do CEP:

- O sujeito de pesquisa deve receber uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (quando aplicável).

- O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (quando aplicável).

- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado. Se o pesquisador considerar a descontinuação do estudo, esta deve ser justificada e somente ser realizada após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou. O pesquisador deve aguardar o parecer do CEP quanto à descontinuação, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de uma estratégia diagnóstica ou terapêutica oferecida a um dos grupos da pesquisa, isto é, somente em caso de necessidade de ação imediata com intuito de proteger os participantes.

- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas e aguardando a aprovação do CEP para continuidade da pesquisa. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial.

- Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente seis meses após a data deste parecer de aprovação e ao término do estudo.

- Lembramos que segundo a Resolução 466/2012, item XI.2 letra e, "cabe ao pesquisador

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br

	COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UNICAMP - CAMPUS CAMPINAS			
Continuação do Parecer: 1.841.688				
apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento".				
Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:				
Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_806592.pdf	11/10/2016 15:40:32		Aceito
Folha de Rosto	folhaderosto.pdf	11/10/2016 15:38:25	Gabriel VillasBôas dos Santos Tabosa	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	dispensatcle.PDF	07/10/2016 17:25:02	Gabriel VillasBôas dos Santos Tabosa	Aceito
Outros	mpdf.pdf	07/10/2016 17:23:23	Gabriel VillasBôas dos Santos Tabosa	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	fenomenos_projeto.PDF	07/10/2016 17:21:35	Gabriel VillasBôas dos Santos Tabosa	Aceito
Situação do Parecer: Aprovado				
Necessita Apreciação da CONEP: Não				
CAMPINAS, 29 de Novembro de 2016				
_____ Assinado por: Renata Maria dos Santos Celeghini (Coordenador)				
Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126 Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887 UF: SP Município: CAMPINAS Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br				
Página 04 de 04				