

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE

FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**Ceratoses actínicas: padrões dermatoscópicos encontrados nas lesões
extrafaciais.**

Clarissa Prieto Herman Reinehr

Porto Alegre

2016

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE

FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**Ceratoses actínicas: padrões dermatoscópicos encontrados nas lesões
extrafaciais.**

Clarissa Prieto Herman Reinehr

Orientador: Prof. Dr. Renato Marchiori Bakos

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Medicina: Ciências Médicas, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas.

Porto Alegre

2016

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Cristina e Júlio, que sempre incentivam o meu crescimento pessoal e profissional.

Aos meus avós, sempre presentes, verdadeiros exemplos de humildade e honestidade.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Prof. Dr. Renato Marchiori Bakos, por todo auxílio no mundo da dermatoscopia. Agradeço por toda sua atenção, apoio e entusiasmo em ensinar.

Ao Prof. Dr. Lúcio Bakos, por compartilhar seu imenso conhecimento em dermatologia, tão importantes e essenciais durante minha formação como dermatologista, agradeço por sua disposição.

À Prof^a. Dr^a. Tania Cestari, chefe do serviço de dermatologia do HCPA, sempre tão presente durante a residência médica em dermatologia.

Aos demais preceptores do Departamento de Dermatologia: Professor Dr. Luis Fernando Bopp Muller, Dr^a. Miriam Peres, Dr^a. Ane Pires, Dr^a. Isabel Kuhl, Dr^a. Márcia Zampese, Dr^a. Juliana Boza, Dr^a. Lia Dantas, Dr^a. Gabriela Maldonado, Dr^a. Perla Procianoy, Dr^a. Nicolle Mazzotti e Dr^a. Maria Luiza Sanchotene pelos ensinamentos e pela contribuição na minha formação.

À Dr^a. Célia Kalil, por ser uma constante motivação ao meu estudo na dermatologia.

À Dr^a. Gabriela Garbin, por todo auxílio na seleção dos pacientes durante a execução deste trabalho.

Aos meus irmãos, Henrique e Vinícius, por estarem sempre ao meu lado.

Ao Eduardo, por toda paciência, companheirismo e auxílio.

Aos colegas de residência e de mestrado pela amizade e pelos aprendizados compartilhados.

Aos funcionários do serviço de dermatologia do HCPA, por todo auxílio.

Aos pacientes por sua participação no estudo, permitindo que novas descobertas sejam feitas e a que a medicina, e mais especificamente a dermatologia e a dermatoscopia, possam sempre evoluir.

Ao FINEP e CNPQ pelo incentivo financeiro.

RESUMO

Título: Padrões dermatoscópicos das ceratoses actínicas extrafaciais: caracterização de lesões pigmentadas e não pigmentadas.

Base teórica

Ceratoses actínicas são proliferações anormais de queratinócitos. Estudos avaliando o padrão dermatoscópico de ceratoses actínicas extrafaciais são escassos.

Objetivos

O objetivo principal deste estudo é analisar o padrão dermatoscópico de ceratoses actínicas localizadas em sítios extrafaciais, além de comparar os padrões encontrados nas lesões extrafaciais com os observados nas faciais.

Métodos

Pacientes com ceratoses actínicas faciais e extrafaciais concomitantemente foram submetidos a um exame clínico e dermatoscópico, com registro fotográfico de suas ceratoses actínicas.

Resultados

Sessenta e oito pacientes foram incluídos no estudo. Um total de 258 lesões extrafaciais e 68 faciais foram analisadas. Os achados dermatoscópicos mais encontrados nas ceratoses actínicas extrafaciais foram escamas opacas branco-amareladas (97,3%) e eritema (57,4%). Os dois achados em combinação foram observados em 55,4% das lesões extrafaciais. Pigmento foi observado em 22,5% das lesões extrafaciais. Pigmentação acastanhada homogênea foi a estrutura pigmentada mais prevalente nas lesões pigmentadas extrafaciais (93,1%). O teste exato de Fisher demonstrou uma associação positiva entre possuir lesões pigmentadas extrafaciais e possuir lesões pigmentadas na face ($p < 0,001$).

Conclusão

As combinações eritema associado a escamas opacas amareladas e escamas amareladas associadas à pigmentação são sugestivas para o diagnóstico de ceratoses actínicas extrafaciais. Ceratoses actínicas pigmentadas ocorreram concomitantemente em sítios extrafaciais e faciais.

Palavras-chave: ceratoses actínicas, ceratoses actínicas extrafaciais, ceratoses actínicas pigmentadas, dermatoscopia

ABSTRACT

Title: Dermoscopic patterns of non-facial actinic keratosis: characterization of pigmented and non-pigmented lesions.

Background

Actinic keratoses (AKs) are dysplastic proliferations of keratinocytes. Studies evaluating non-facial dermatoscopic patterns of AK are scarce.

Objectives

This study aimed to evaluate the dermoscopic patterns of AKs located in non-facial sites and to compare their patterns with facial lesions.

Methods

Patients with concomitant facial and non-facial AKs were recruited to participate and evaluated by clinical and dermoscopic images of their AKs.

Results

Sixty eight patients were included in the study. A total of 258 non-facial AKs and 68 facial AKs were analyzed. The most frequent non-facial AK dermoscopic structures were yellow opaque scales (97,3%) and erythema (57,4%). When analyzed in combination, scales plus erythema were found in 55,4% of non-facial AKs. Pigmented structures were observed in 22,5% non-facial AKs. Homogeneous brown pigmentation was the most prevalent pigmented structure in non-facial pigmented AK (pAK) (93,1%). There was a positive association between patients having concomitant pigmented facial and non-facial AKs ($p < 0,001$).

Conclusions

The combinations of erythema and yellow opaque scales or yellow opaque scales and homogeneous pigmentation are suggestive, respectively, of non-pigmented and pigmented non-facial AKs. Pigmented AKs occur concomitantly in facial and non-facial areas.

Key words: actinic keratosis, dermoscopy, non-facial actinic keratosis, pigmented actinic keratosis

LISTA DE FIGURAS

REVISÃO DA LITERATURA

- Figura 1:** Estratégia de busca de referências bibliográficas sobre as bases que fundamentam os objetivos deste estudo. Resultados com a combinação de palavras-chave. 15
- Figura 2:** Vasos finos e ondulados circundando os folículos em ceratose actínica facial. 33
- Figura 3:** Ceratose actínica facial, típico padrão em morango: pseudorrede eritematosa, escamas esbranquiçadas e *plugs* ceratóticos foliculares circundados por halo esbranquiçado. 33
- Figura 4:** Progressão dermatoscópica da ceratose actínica para CEC invasivo. 36
- Figura 5:** A) Placa descamativa vermelho-acastanhada periorbital direita. B) Dermatoscopia: padrão anular-granular cinza-acastanhado circundando folículos pilosos, esboçando pseudorrede pigmentada. 39
- Figura 6:** Pseudorrede pigmentada típica das ceratoses actínicas faciais pigmentadas. 39
- Figura 7:** Halo acinzentado perifolicular em ceratose actínica pigmentada facial (setas pretas). 40
- Figura 8:** Representação esquemática do halo acinzentado perifolicular nas ceratoses actínicas pigmentadas. 40
- Figura 9:** Ceratose actínica pigmentada localizada nas extremidades, pigmento acastanhado esboçando delicada pseudorrede pigmentada. 42

ARTIGO EM INGLÊS

- Figure 1:** Non facial AKs: A) AK located on forearm showing scales, erythema and dotted vessels within a lentiginous skin; B) AK located on forearm showing only white scales; C) AK located on the upper extremity showing scales, erythema and dotted vessels; D) hyperkeratotic AK on the dorsa of the hand with scales and erythema. 62
- Figure 2:** Dermoscopy of AK located on the forearm (A) and on the dorsa of the hand (B) with red pseudonetwork and dotted vessels. 63
- Figure 3:** A) Pigmented AK located on extremities with homogeneous brown pigmentation and scales. B) Hyperkeratotic AK on the leg with thick scales and homogenous brown pigmentation. 63
- Figure 4:** Pigmented AK occurring in distinct body sites in the same patient. A) Facial pAK: Reddish-brown scaly plaque on the right periorbital region; B) Dermoscopy with annular-granular pattern surrounding follicular openings outlining a pigmented pseudonetwork. C)

Non-facial pAK in the same patient on the dorsa of the hand; D) Dermoscopy with scales and homogeneous brown pigmentation. 64

LISTA DE TABELAS

REVISÃO DA LITERATURA

Tabela 1: Diagnóstico diferencial das lesões pigmentadas faciais pela dermatoscopia 41

ARTIGO EM INGLÊS

Table 1: Frequency of dermatoscopic structures of non-facial actinic keratoses (n=258)..... 65

Table 2: Dermatoscopic patterns among patients with both non-facial and facial AK. 66

Table 3: Comparison between having pigmented non-facial AK and pigmented facial AK. . 66

LISTA DE ABREVIATURAS

AK: *actinic keratosis* (ceratose actínica)

Bcl-2: *B-cell lymphoma 2 protein* (proteína célula-B de linfoma 2)

C: citosina

CBC: carcinoma basocelular

CEC: carcinoma espinocelular

CPNM: câncer de pele não melanoma

DNA: *deoxyribonucleic acid* (ácido desoxirribonucleico)

E6: proteína E6

E7: proteína E7

EUA: Estados Unidos da América

FPS: fator de proteção solar

G: guanina

HPV: papilomavírus humano

IC: intervalo de confiança

INCA: Instituto Nacional do Câncer

KIN: *Keratinocytic intraepidermal neoplasia classification* (classificação queratinocítica de neoplasia intraepidérmica)

Ki-67: antígeno KI-67

OR: *odds ratio* (razão de chances)

pAK: pigmented actinic keratosis

PCNA: *Proliferating cell nuclear antigen* (antígeno de proliferação celular nuclear)

p14: protein p14

p15: protein p15

p16: protein p16

p53: protein p53

SBD: Sociedade Brasileira de Dermatologia

T: timina

UV: ultravioleta

UVA: ultravioleta A

UVB: ultravioleta B

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	13
2. JUSTIFICATIVA E REVISÃO DA LITERATURA	14
2.1 Definição.....	16
2.2 Patogênese e fatores de risco	16
2.3 Epidemiologia	19
2.4 Associação e progressão para neoplasias	20
2.5 Aspectos clínico-histológicos das ceratoses actínicas.....	24
2.6 Classificações das ceratoses actínicas	27
2.7 Diagnósticos diferenciais.....	28
2.8 Fundamentos de dermatoscopia.....	29
2.9 Dermatoscopia nas ceratoses actínicas.....	31
2.9.1 Dermatoscopia das ceratoses actínicas faciais	32
2.9.2 Dermatoscopia das ceratoses actínicas extrafaciais	36
2.9.3 Dermatoscopia das ceratoses actínicas pigmentadas.....	37
2.9.3.1 Dermatoscopia das ceratoses actínicas pigmentadas faciais	37
2.9.3.2 Dermatoscopia das ceratoses actínicas pigmentadas extrafaciais	42
3. OBJETIVOS	43
3.1 - Objetivo principal	43
3.2 - Objetivos específicos	43
4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	44
5. ARTIGO EM INGLÊS	54
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS	67

1. INTRODUÇÃO

As ceratoses actínicas, descritas em 1896 por Dubreuilh, em conjunto com as ríides, as telangiectasias, a flacidez cutânea, a atrofia e as alterações pigmentares são marcadores do envelhecimento cutâneo e refletem a taxa de exposição solar cumulativa a que o paciente foi exposto.(1,2) O reconhecimento e tratamento precoce das ceratoses actínicas é fundamental, evitando a progressão destas lesões para câncer de pele não melanoma (CPNM), associado a maior morbidade e que necessitaria de procedimentos terapêuticos de maior complexidade.(1,3–5) Neste contexto, a dermatoscopia consiste em método auxiliar de rápida execução no diagnóstico das ceratoses actínicas, diferenciando-as de ceratoses seborreicas, carcinomas basocelulares (CBC), e carcinomas espinocelulares (CEC) *in situ* ou invasivos.(6)

Nas ceratoses actínicas, os achados dermatoscópicos descritos incluem os vasos em ponto de distribuição regular, o “padrão em morango”, o “sinal da roseta” e os vasos glomerulares, observados na ceratose actínica bowenoide.(6–8) Embora descrito em mais de 90% das lesões faciais de ceratose actínica, o padrão em morango é raramente descrito em lesões extrafaciais.(8,9) Os estudos descrevendo os padrões dermatoscópicos das ceratoses actínicas extrafaciais são escassos, e avaliaram pequeno número de lesões.(8–11) Pesquisas que avaliem maior número de lesões extrafaciais, a fim de elucidar os achados dermatoscópicos destas, são importantes para auxiliar no diagnóstico, e até mesmo no seguimento pós-tratamento das mesmas.(9)

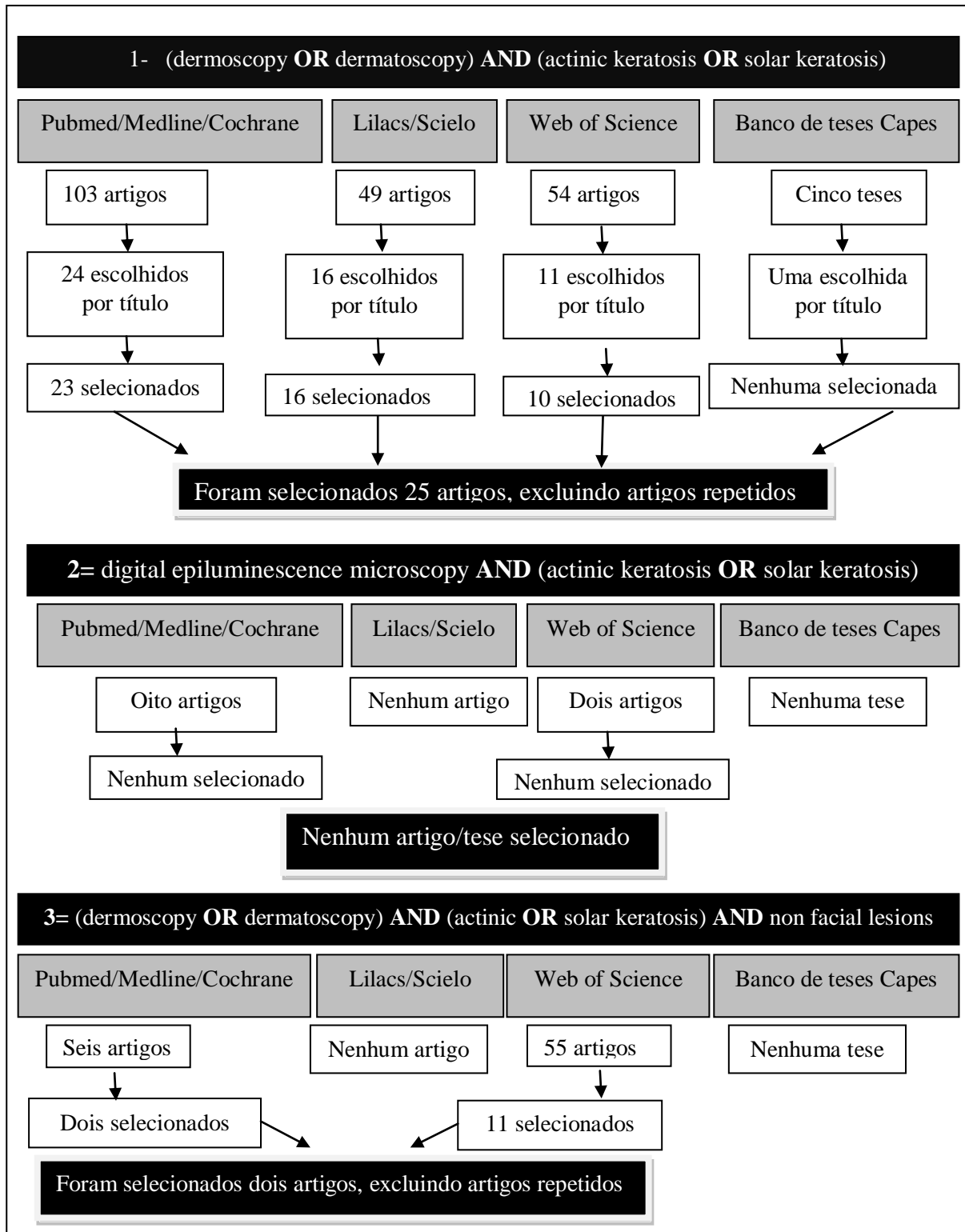
2. JUSTIFICATIVA E REVISÃO DA LITERATURA

A revisão da literatura foi realizada através das bases de dados PubMed/Medline/Cochrane, Scielo/Lilacs, Web of Science e o banco de teses da CAPES, utilizando as palavras chaves “(dermoscopy OR dermatoscopy) AND (actinic keratosis OR solar keratosis)”, “digital epiluminescence microscopy AND (actinic OR solar keratosis)” e “(dermoscopy OR dermatoscopy) AND (actinic OR solar keratosis) AND non facial lesions” (Figura 1). Além disso, artigos com os termos “(actinic keratosis OR solar keratosis)” e com “(dermoscopy OR dermatoscopy OR digital epiluminescence microscopy)” também foram selecionados. Foram selecionados artigos do ano de 1953 a 2016, nas línguas inglesa, espanhola e portuguesa.

Tendo em vista a escassez de dados referentes à dermatoscopia das ceratoses actínicas extrafaciais na literatura e a alta prevalência de ceratoses actínicas na população do sul do Brasil, em que fototipos baixos são frequentes, a investigação do padrão dermatoscópico das ceratoses actínicas extrafaciais se faz pertinente.

O estudo dos padrões dermatoscópicos observados poderá auxiliar no correto diagnóstico das ceratoses actínicas, permitindo o tratamento precoce das mesmas e evitando a progressão para lesões invasivas.

Figura 1: Estratégia de busca de referências bibliográficas sobre as bases que fundamentam os objetivos deste estudo. Resultados com a combinação de palavras-chave.



2.1 Definição

Ceratoses actínicas, também denominadas ceratoses senis ou ceratoses solares, são proliferações de queratinócitos com variados graus de displasia na epiderme (displasias queratinocíticas intraepiteliais), e, portanto, apresentam potencial de transformação maligna para CPNM, mais especificamente para CEC, sendo consideradas lesões pré-neoplásicas.(1,5,12) As lesões localizam-se preferencialmente em áreas fotoexpostas e são consideradas marcadores de fotoexposição crônica e de risco para desenvolvimento de neoplasias cutâneas.(1,12,13) Alguns autores consideram as ceratoses actínicas como neoplasias intraepidérmicas devido à atipia celular apresentada, e acreditam que é apenas questão de tempo para que a classificação destas como lesões pré-malignas seja suplantada.(2,14–16) O primeiro autor a defender esse posicionamento foi Sutton, em 1938, em publicação denominando as ceratoses actínicas como sendo, na realidade, CECs superficiais.(2)

O termo ceratose senil foi descrito por Pinkus, em 1958, avaliando lesões de ceratose actínica clínica e histologicamente, e comparando-as com a histologia das ceratoses seborreicas e da pele sem lesões.(17) O significado do termo ceratose actínica remete a lesões descamativas e espessas induzidas por radiação do tipo eletromagnética.(15)

2.2 Patogênese e fatores de risco

A radiação ultravioleta (UV) é o principal fator envolvido na patogênese, atuando como um carcinógeno completo, pois atua tanto como iniciador quanto como promotor da carcinogênese. (12,18,19) A exposição excessiva à radiação UV ativa cascatas de sinalização molecular ao nível celular resultando em efeito inflamatório imunossupressivo, que predispõe a falhas na apoptose e à diferenciação celular defeituosa.(12)

A radiação do tipo UVA (320-400nm) atinge a pele mais profundamente do que a UVB (290-320nm). Desta forma, ela causa danos através da produção de espécies reativas de oxigênio, que danificam as membranas celulares, seus núcleos e proteínas.(20) Além disso, os raios UVA promovem mutações no DNA de substituição de guanina (G) por timina (T).(21) O resultado deste estresse oxidativo são vias de transdução de sinal e de interação celular defeituosas, com proliferação celular anormal.(12) Já a exposição à radiação ultravioleta do

tipo B (UVB) é absorvida pelo DNA celular e promove erros no reparo de dímeros de ciclobutano pirimidina e na produção de 6-4-fotoprodutos, que resultam nas substituições características citosina (C) por timina (T).(20) A radiação UVB é a principal responsável por mutações na proteína p53 e no gene da telomerase, e atua também aumentando a produção de citocinas pró-inflamatórias.(15,21,22)

Em suma, os principais mecanismos para a formação de ceratoses actínicas são inflamação, estresse oxidativo, imunossupressão, apoptose prejudicada, desregulação do ciclo celular e da proliferação celular e remodelamento tecidual.(12)

Os principais fatores de risco para o desenvolvimento de ceratoses actínicas são possuir fototipos de Fitzpatrick I e II (cabelos ruivos e loiros, olhos azuis e verdes, pele clara que nunca ou raramente bronzeia e que facilmente sofre queimaduras solares), idade acima de 80 anos, sexo masculino, a presença de distúrbios genéticos como xeroderma pigmentoso, albinismo, síndrome de Rothmund-Thompson, síndrome de Cockayne e síndrome de Bloom, a exposição cumulativa aos raios UV, a imunossupressão e a radioterapia prévia.(15,23–27) Pacientes com elastose solar, telangiectasias na face e efélides são considerados de risco para desenvolvimento de CPNM e para lesões pré-neoplásicas, como as ceratoses actínicas.(25) Indivíduos calvos apresentam *odds ratio* (OR) de 7,0 para desenvolverem dano actínico severo na área do couro cabeludo afetada.(28) Em estudo de caso controle realizado no ano de 2003, em Pelotas, Rio Grande do Sul, pacientes de pele branca foram seis vezes mais propensos a desenvolverem lesões pré-malignas e malignas cutâneas. Além disso, pessoas de cabelo loiro ou ruivo apresentaram OR de 5,3 para desenvolverem lesões pré-malignas e malignas de pele quando comparados com pacientes de cabelos escuros, e as com olhos azuis um OR de 4,3 em relação às pessoas com olhos castanhos. Outros marcadores de risco encontrados foram elastose solar (OR=4,4), *cutis rhomboidalis nuchae* (OR=2,9) e 10 ou mais melanoses no dorso das mãos (OR= 6), todos ajustados para fatores de confusão.(25)

O Brasil, bem como os demais países da América Latina, é um país em que a miscigenação racial ocorre de maneira significativa; em estudo de Puig *et al* de 2015, que avaliou pacientes portadores de melanoma, os autores observaram que 70% destes possuíam ancestralidade europeia.(29) O estudo concluiu que pacientes de pele clara e origem europeia são mais propensos a desenvolverem melanoma; este dado pode ser extrapolado para o que

observamos com as ceratoses actínicas, que são mais prevalentes em pacientes com estas características fenotípicas.(28)

Um grupo específico considerado de risco para desenvolvimento de ceratoses actínicas e CPNM é o dos pacientes imunossuprimidos, em especial os pacientes transplantados em uso de medicamentos imunossupressores sistêmicos. Em transplantados de órgãos sólidos, como pulmão, rim e fígado, o CPNM é a neoplasia mais prevalente.(30) Pacientes imunossuprimidos estão sob maior risco de desenvolverem lesões cutâneas decorrentes dos efeitos carcinogênicos da radiação UV, apresentam maior prevalência de ceratoses actínicas e maior risco de progressão destas lesões para CEC.(31) Como nestes pacientes a radiação UV também é determinante para o desenvolvimento das lesões, as mesmas apresentam topografia semelhante à encontrada nos pacientes imunocompetentes, que favorecem áreas fotoexpostas. Ulrich *et al* realizaram estudo com uso diário de protetor solar FPS>50 em pacientes transplantados que recebiam medicamento imunossupressor para verificar se o uso apresentava efeito protetor contra o surgimento de CPNM. O estudo incluiu dois grupos: 60 pacientes transplantados renais que receberam o protetor solar para aplicação diária pela manhã, acrescida de orientações quanto a outras medidas para fotoproteção, e 60 pacientes que receberam apenas as orientações sobre medidas de fotoproteção. Os pacientes foram seguidos por 24 meses. Os resultados observaram benefício no uso de protetor solar para redução do número de novas ceratoses actínicas, ocorrendo inclusive regressão espontânea de ceratoses actínicas nos pacientes que utilizaram o protetor solar, e para redução no risco de surgimento de CECs ($p<0,01$). (30) O uso regular de protetor solar em pacientes imunocompetentes como um agente redutor do desenvolvimento de ceratoses actínicas já havia sido proposto por um estudo australiano e outro americano.(32,33) Ainda, Green e colaboradores demonstraram benefício no uso diário de protetor solar FPS > 15 para redução da incidência de novos CECs em pacientes imunocompetentes.(34)

Outro grupo de indivíduos com risco elevado para desenvolvimento de ceratoses actínicas e neoplasias cutâneas é o dos trabalhadores de áreas externas, principalmente da agricultura e da construção civil. Pacientes que realizam suas atividades laborais ao ar livre apresentam risco duas a três vezes maior de desenvolver ceratoses actínicas ao longo da vida do que os pacientes que trabalham em ambientes fechados.(36–38) Estudo europeu de caso-controle multicêntrico avaliou 1416 trabalhadores de áreas externas e observou que estes

pacientes possuíam menor informação sobre a etiologia das neoplasias cutâneas e que os mesmos utilizavam menos protetor solar do que os trabalhadores de áreas internas. Em relação ao risco de neoplasias cutâneas esses trabalhadores possuíam risco 2,5 vezes maior de desenvolver ceratoses actínicas e CECs e 1,8 para CBC. O tempo total de exposição à radiação UV também foi importante na avaliação de riscos: tempo superior a cinco anos realizando atividades laborais em áreas externas resultou em aumento do risco para todas as neoplasias cutâneas, com um OR de 3,45 para ceratoses actínicas, 3,67 para CEC, 3,32 para CBC e 1,97 para melanoma ($p < 0,005$).⁽³⁶⁾ Para alguns autores, a suspeita de lesão de CPNM, incluindo nessa categoria as ceratoses actínicas, em pacientes com alta exposição ocupacional à radiação UV deve ser considerada doença ocupacional.^(37,38) Em consenso internacional, de autoria alemã, italiana, inglesa, grega, portuguesa, canadense e belga, os autores ressaltam a necessidade de se criar um plano de ação com o objetivo de reduzir as taxas de CPNM decorrente da exposição solar ocupacional.⁽³⁸⁾ Essas ações incluiriam programas educacionais quanto aos efeitos da radiação UV para os trabalhadores, regulamentação quanto ao número máximo de horas diárias a que os trabalhadores são expostos, criação de programas de notificação de casos de CPNM e identificação dos pacientes de maior risco, devido à características fenotípicas, dentre os trabalhadores de áreas externas.⁽³⁸⁾

É sugerido que o paciente com ceratose actínica seja considerado um paciente de risco para desenvolvimento de outras neoplasias cutâneas, uma vez que muitos dos fatores de risco para as mesmas e para neoplasias cutâneas são coincidentes, com necessidade de reavaliações cutâneas periódicas.^(1,39)

2.3 Epidemiologia

Ceratoses actínicas apresentam prevalência entre 11 a 26% nos EUA e entre 40 a 60% na Austrália nos indivíduos caucasianos acima de 40 anos.^(24,27,35,40) Devido à alta prevalência, representam a segunda causa de consulta dermatológica nos EUA e o quarto diagnóstico dermatológico mais frequente no Brasil.⁽¹⁾ Se considerarmos os pacientes acima de 65 anos, ceratoses actínicas representam o principal motivo de consulta dermatológica no Brasil (17,2%), de acordo com enquête realizada em 2006 pela Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD), com dados referentes a 57343 pacientes.⁽⁴¹⁾ A enquête também demonstrou variações de acordo com a região do país; as ceratoses actínicas representaram 2,89% dos diagnósticos na região Norte e 7,4% na região Sul.⁽⁴¹⁾ Pacientes diagnosticados

com ceratoses actínicas apresentam risco de apresentarem novas lesões nos 12 meses que se seguem de 60%.(35,42)

Estudos avaliando a prevalência das ceratoses actínicas demonstram variação de acordo com os fototipos dos pacientes avaliados e com o grau de exposição à radiação UV, que varia de acordo com a localização geográfica da região estudada (Austrália > EUA > Europa).(28) Em 2002, Gupta *et al* analisaram os atendimentos ambulatoriais de 1990 a 1999 nos EUA e encontraram uma prevalência de 14% para ceratoses actínicas.(43) Dados referentes à população australiana, mais especificamente de Queensland, encontraram prevalência de 43% a 46%.(40,44) Na Holanda, dados de 2013 revelaram prevalência de 37,5%; ao estratificar para sexo, a prevalência foi de 49% nos homens e de 28% nas mulheres.(28) Resultados semelhantes foram encontrados em estudo austríaco: 39,2% dos homens e 24,3% das mulheres apresentavam ceratoses actínicas, com uma prevalência média de 31%.(45) Portugal e Itália apresentaram prevalência inferior, de 9,6% e de 1,4%, respectivamente.(46,47) Estudos asiáticos avaliando ceratoses actínicas, realizados na China e no Japão, observaram valores muito inferiores aos encontradas nos países ocidentais, com prevalência de ceratoses actínicas de 0,52% e de 0,004%.(48,49)

2.4 Associação e progressão para neoplasias

Estudos descrevendo o risco de transformação maligna de uma única ceratose actínica apresentam dados que variam de 0,1% a 16%.(42,50–53) Outros referem que o risco em 10 anos é de cerca de 10% para pacientes imunocompetentes, e de 20% em imunocomprometidos.(4,13,53) Em 1997, Moon *et al* realizaram um estudo de intervenção controlado por placebo em pacientes que possuíam 10 ou mais ceratoses actínicas para avaliar o uso de retinol na prevenção de CEC e CBC. No grupo placebo, o estudo observou que o risco dos pacientes com mais de 10 ceratoses actínicas apresentarem CEC em cinco anos foi de 14%, demonstrando que o risco de transformação maligna é maior em pacientes com múltiplas lesões.(54)

As ceratoses actínicas são descritas como um contínuo, em que a ceratose actínica representaria o polo mais benigno, enquanto o CEC representaria o estágio final, mais agressivo.(12,55–57) Além disso, estudos apontam que 60% a 80% dos CECs desenvolvem-se em áreas de ceratoses actínicas.(51,52,58,59) Em 1998, Mittelbronn *et al* avaliaram 165

CECs excisados através dos exames histopatológicos e encontraram associação com ceratoses actínicas na área do espécime excisado em 82,4% das lesões (136 lesões); destas, 26,7% eram CECs superficiais surgindo de uma ceratose actínica prévia e 55,7% apresentavam as ceratoses actínicas nas proximidades do CEC. Os resultados trouxeram maior grau de evidência para a correlação entre as duas lesões.(59) Já Criscione *et al*, em 2009, realizaram o seguimento de 169 participantes com 7784 ceratoses actínicas localizadas na cabeça e pescoço, encontrando um risco de 0,6% em um ano e de 2,57% em quatro anos para que uma ceratose actínica sofresse transformação para CEC. Além disso, 65% dos CECs diagnosticados durante o tempo de seguimento do estudo e 36% dos CBCs localizavam-se em áreas onde previamente haviam ceratoses actínicas.(51) Os resultados de Criscione demonstraram que as ceratoses actínicas possuíam maior chance de evolução para neoplasias cutâneas do que havia sido previamente relatado.

Alguns autores sugerem que o tempo seria um co-fator para a transformação das ceratoses actínicas em lesões invasivas, associando o surgimento destas ao processo de envelhecimento cronológico.(18) Nesse sentido, Fuchs *et al* realizaram um estudo retrospectivo avaliando 91 CECs que se desenvolveram sobre áreas em que previamente haviam ceratoses actínicas confirmadas por exame anatomopatológico, e concluiu que o tempo médio de transformação para lesões invasivas foi de 24,6 meses (IC de 95%: 21.04 - 28.16 meses).(57)

Mutações em genes específicos e alterações na regulação do ciclo celular são relacionadas à tumorigênese, o que inclui os tumores cutâneos e as ceratoses actínicas.(60) O clássico modelo de carcinogênese em múltiplas etapas é aplicado para explicar a transformação maligna de ceratoses actínicas: uma mutação inicial em um gene, geralmente supressor tumoral, levaria à lesão precursora, resultado da instabilidade genética e/ou da perda de controle do ciclo celular. Posteriormente, mutações em oncogenes levariam ao acréscimo de propriedades neoplásicas e o resultado seria um carcinoma invasivo.(56)

As alterações na telomerase estão entre as primeiras a ocorrer nas ceratoses actínicas; a atividade acelerada da mesma prolonga o ciclo celular, com a possibilidade de ocorrer imortalização da célula, o que favorece o acúmulo de danos genéticos nestas linhagens.(15) O gene supressor tumoral p53, localizado no braço curto do cromossomo 17 e responsável pelo reparo celular após exposição à radiação UV, também sofre mutações; de acordo com Ziegler

et al em estudo avaliando 40 ceratoses actínicas, mutações ocorreram em 60% das lesões. O estudo procurou por evidências para determinar o momento em que a mutação do gene p53 teria ocorrido, e observou que os pacientes possuíam múltiplas mutações nas áreas fotodanificadas, com mutações diferentes presentes em cada ceratose actínica; além disso, uma única ceratose actínica possuía mutações em mais de um sub-clone de p53. Estes achados permitiram concluir que as mutações ocorreram antes ou durante a expansão clonal da ceratose actínica, como efeito da exposição à radiação UV.(61) Estudos posteriores avaliaram mutações no gene p53 não somente em ceratoses actínicas mas também em CECs, como o de Nelson *et al* (62), que teve seus resultados corroborados pelo estudo de Einspahr *et al*. Neste último, mutações do gene p53 foram observadas em 63% das ceratoses actínicas avaliadas, em 38,5% dos casos na pele fotodanificada adjacente às ceratoses actínicas e em 54% dos CECs avaliados.(60) A proteína p53 atua na regulação da apoptose, e mutações do seu produto afetam a sinalização celular e reduzem a capacidade apoptótica dos queratinócitos expostos à radiação UV.(60) Alterações deste gene estão associadas, junto a outros fatores, no processo de transformação maligna das ceratoses actínicas para CECs.(60) Evidências desta associação estão no fato de muitos tratamentos para ceratoses actínicas levarem à redução da expressão do gene p53 mutado, como já demonstrado em estudos com *peelings* químicos seriados (63), e com a aplicação tópica de imiquimod (64), de 5-fluorouracil (65) e de mebutato de ingenol.(66)

Além do p53, outros marcadores de apoptose, como o Bcl-2, e de proliferação celular, como Ki-67 e PCNA, foram estudados nas ceratoses actínicas e CECs. O estudo de Dornelas *et al*, avaliou a expressão destes marcadores em ceratoses actínicas, CECs e na pele sem lesões, e observou maior expressão de p53 e Bcl-2 nas ceratoses actínicas, o que sugere imortalização celular por alterações na apoptose, perpetuando células com dano no DNA não reparado.(67) Este padrão foi diferente do observado nas lesões de CEC, que expressaram Ki-67, indicando intensa atividade proliferativa.(67) Outras associações estudadas incluem mutações nas proteínas supressoras tumorais p14, p15 e p16, encontradas em ceratoses actínicas e mais fortemente em CECs, a associação com sorotipos específicos de papilomavírus humano (HPV), que inibem a apoptose através da expressão de proteínas E6 e E7 e tornam as células mais propensas a acumular danos genéticos induzidos pela radiação UV, e a ativação de genes da família ras, envolvidos em vias mitogênicas que promovem proliferação celular desregulada.(68–71)

As ceratoses actínicas com maior risco de transformação maligna são as que apresentam induração, hiperqueratose importante, diâmetro superior a 1cm e aquelas que apresentam crescimento rápido, sangramento, eritema ou ulceração.(5,72–74) Outros fatores associados à progressão para CEC são: presença de múltiplas ceratoses actínicas, pacientes imunossuprimidos sistemicamente e pacientes em uso de medicamentos fotossensibilizantes.(5) A topografia das lesões também influencia o risco de transformação maligna, de acordo com o estudo de revisão de Smit *et al.* Segundo a revisão, o risco absoluto de evolução para CEC das ceratoses actínicas localizadas no pescoço, tronco e extremidades inferiores foi superior ao das lesões na cabeça e nas extremidades superiores ($p=0,025$). (50) Ceratoses actínicas de pacientes albinos que residem em áreas tropicais também possuem maior risco de evolução para lesões invasivas; quando ocorre, esta evolução tende a ser mais precoce, já na terceira e quarta décadas de vida, o que exige tratamento das ceratoses actínicas tão logo sejam diagnosticadas.(75)

Em estudo observacional retrospectivo de Chen *et al.*, ceratoses actínicas apresentaram um OR de seis vezes para aumento do risco de desenvolvimento de melanoma e de CPNM ($p\leq 0,001$). (76) Em 2011, estudo de caso controle realizado por Gon *et al* no Paraná observou que a presença de ceratoses actínicas representavam um OR de 4,98 ($p=0,001$) para desenvolvimento de CBC. Os resultados sugerem que na presença de marcadores cutâneos de fotoexposição crônica, como as ceratoses actínicas, os pacientes devam ser considerados sob maior risco de desenvolverem CPNM do tipo CBC.(77) Em 2013, a metanálise realizada por Khalesi *et al* para avaliar a associação entre marcadores de fotodano cutâneo e a presença de CBC corroborou os achados de Gon, demonstrando um OR de 3,28 para desenvolvimento de CBC nos pacientes portadores de ceratoses actínicas. A metanálise demonstrou também que o OR aumentava conforme o número de ceratoses actínicas apresentadas: pacientes com mais de dez lesões apresentavam OR de 4,97.(78)

Bakos *et al* avaliaram os fatores de risco para desenvolvimento de melanoma cutâneo na população brasileira, e incluiu as lesões pré-malignas, o que abrange as ceratoses actínicas, entre as características destes pacientes. Além das lesões pré-malignas, pele e cabelos claros, efélides e queimaduras solares na infância foram as características observadas nos pacientes de alto risco para desenvolvimento de melanoma.(79) Os resultados deste estudo ressaltam a importância das reavaliações frequentes nos pacientes portadores de ceratoses actínicas, pelo

fato de poderem ser consideradas marcadores de risco para ocorrência de neoplasias cutâneas, incluindo o melanoma, apesar de não existir uma relação direta entre as duas entidades.

Pacientes receptores de transplantes de órgãos sólidos possuem risco aumentado de apresentarem malignidades cutâneas. Hartewelt *et al* avaliaram pacientes transplantados renais e observaram que a incidência de CECs nessa população era 250 vezes maior do que a da população geral, e a de CBCs era 10 vezes maior.(80) Já o estudo de Wallingford *et al* com 452 pacientes transplantados renais, com média de idade de 53 anos e em uso de imunossuppressores sistêmicos em média há 11 anos, demonstrou que os pacientes portadores de ceratoses actínicas que apresentavam o maior risco de transformação maligna para CEC eram aqueles que apresentavam áreas de campo de cancerização, ou seja, áreas de dano actínico crônico contendo ceratoses actínicas confluentes (OR=93, com significância estatística).(81)

2.5 Aspectos clínico-histológicos das ceratoses actínicas

Ceratoses actínicas apresentam-se como máculas, pápulas ou placas hiperqueratóticas, de bordas mal definidas, sobre uma base eritematosa, por vezes melhor identificadas à palpação do que à inspeção visual. Podem ser únicas ou múltiplas, e sua coloração pode variar do róseo, ao eritematoso ou acastanhado.(13,82) Zalaudek *et al* observaram múltiplas lesões em 69,1% dos pacientes avaliados.(55) As lesões apresentam lenta progressão e podem ser recobertas por escamas secas aderentes amareladas ou acastanhadas.(1,10) Podem ser pigmentadas, apresentar grau variável de infiltração e são, na maioria, assintomáticas.(1,10,83) Ao exame clínico, as lesões possuem toque arenoso, que remete ao de uma lixa.(13)

As ceratoses actínicas localizam-se majoritariamente em áreas fotoexpostas, uma vez que o principal fator etiopatogênico das lesões é a exposição cumulativa à radiação UV, como face, couro cabeludo em indivíduos calvos, colo, região cervical, ombros, antebraços e dorso das mãos.(35) Lesões na cabeça, pescoço e antebraços representam 75% das lesões relatadas.(24) No estudo de Frost e Green, a localização das ceratoses actínicas foi analisada de acordo com o sexo dos pacientes. Tanto homens quanto mulheres apresentavam as lesões localizadas majoritariamente nos membros superiores e as restantes na cabeça, totalizando 91

a 93,5% das lesões; os pacientes masculinos apresentavam maior número de lesões nas orelhas e no pescoço do que as pacientes femininas.(35)

As variantes clínicas de ceratoses actínicas incluem a ceratose actínica hiperkeratótica, atrófica, pigmentada, a queilite actínica, a ceratose actínica liquenoide e o corno cutâneo.(82) Via de regra, o corno cutâneo deve ser sempre biopsiado, pois esta apresentação clínica pode ocorrer também no CEC e a análise histológica é a única capaz de elucidar o diagnóstico.(82) A queilite actínica é a variante de ceratose actínica que acomete os lábios, 95% dos casos ocorrendo no lábio inferior, e apresenta-se como área avermelhada e descamativa que pode apresentar fissuras e ulceração, além de áreas de leucoplasia e de hiperqueratose focal. O diferencial com CEC do lábio é de extrema importância, uma vez que tumores desta localização possuem potencial de metastatização mais elevado. A biópsia da lesão está indicada quando existirem áreas ulceradas, aumento da espessura da semimucosa, mudança na textura do lábio e quando houver perda da definição entre a transição da comissura labial e a pele adjacente.(84) A ceratose actínica pigmentada caracteriza-se clinicamente por apresentar coloração que varia do acastanhado ao amarelo-enegrecido e pode apresentar superfície lisa, verrucosa ou levemente descamativa.(10) O subtipo liquenoide, por sua vez, apresenta-se como placa ou pápula rósea, ocorre usualmente nas extremidades superiores ou no tronco, e o principal diagnóstico diferencial é com o CBC.(10)

Em pacientes com fotodano severo, as ceratoses actínicas podem ser múltiplas e mal-delimitadas, de tal forma a constituir áreas de lesões contíguas; nessas situações, a contagem das lesões se torna impraticável.(75) Quando múltiplas, as ceratoses actínicas podem formar o chamado campo de cancerização, descrito por Slaughter em 1953, caracterizado por alterações pré-neoplásicas do epitélio após longa exposição a carcinógenos e constituído por lesões em diferentes fases, desde ceratoses actínicas subclínicas até CECs.(85) O campo de cancerização representa o conjunto de alterações encontradas na pele com fotodano crônico e com múltiplos focos de CPNM, incluído múltiplas ceratoses actínicas.(86) Além disso, mesmo a pele perilesional clinicamente normal apresenta modificações genéticas associadas à carcinogênese.(1) No relato inicial de Slaughter, o autor sugere que as alterações cutâneas adjacentes aos tumores cutâneos excisados, no caso específico um CEC, poderiam contribuir para recidivas tumorais por apresentarem alterações pré-neoplásicas.(85)

O conhecimento a respeito do campo de cancerização permite afirmar com base genética que as ceratoses actínicas são uma patologia crônica, e ressalta a necessidade de tratamento de toda a extensão da área apresentando lesões; ao realizar apenas o tratamento pontual das lesões visíveis ao exame clínico, o tecido adjacente mutado, com potencial para o surgimento de lesões futuras, é negligenciado.(86) Vanharanta *et al*, em estudo de 2012, ressaltam a importância do microambiente favorável para o desenvolvimento de neoplasias. O autor propõe que mudanças nos fibroblastos dérmicos alterariam o estroma e precederiam o surgimento das neoplasias cutâneas; estas alterações estariam implicadas no fenômeno do campo de cancerização, explicando o surgimento de múltiplas lesões primárias após exposição a um agente mutagênico, como a radiação ultravioleta.(87) Além disso, o autor propõe que estas alterações nos fibroblastos seriam epigenéticas, ou seja, transmitidas às gerações futuras.

O diagnóstico das ceratoses actínicas é baseado no exame clínico, no entanto, em algumas situações a biópsia cutânea e o envio do material para análise histopatológica são necessários; são elas: lesões grandes, presença de sangramento, ulceração ou induração, prurido intenso sobre a lesão, ausência de resposta aos tratamentos habituais e presença de alguma característica não usual.(15,82,88)

Quanto à história natural, as ceratoses actínicas podem evoluir de três formas: permanecer estáveis ao longo do tempo, regredir espontaneamente ou evoluir para CEC. (12,22,53) Estudo australiano de 1986 avaliou 1040 pacientes quanto a presença de ceratoses actínicas, 59,2% deles apresentavam ceratoses actínicas, totalizando 1873 lesões. Estes pacientes foram reavaliados em 12 meses quanto a evolução de suas lesões: 25,9% das lesões apresentaram regressão espontânea; além disso, houve um aumento de 21,5% no número total de lesões em 12 meses devido ao surgimento de novas lesões e a taxa de incidência de evolução para CEC foi de 0,24% para cada ceratose actínica apresentada.(42) Werner *et al* observaram em uma revisão sistemática que existe um risco inerente de progressão de uma única ceratose actínica para CEC.(89) Além disso, os autores observaram que a história natural das ceratoses actínicas variava de acordo com três subgrupos de pacientes identificados: pacientes sem história de CPNM prévio ou imunossupressão, pacientes imunossuprimidos e pacientes com CPNM prévio, o primeiro grupo com lesões de melhor prognóstico. Além disso, os autores ressaltam as características dinâmicas e crônicas das

ceratoses actínicas: enquanto algumas lesões regridem de forma espontânea, outras evoluem para lesões invasivas; identificar quais lesões irão evoluir para CEC ainda é um desafio.(89)

Ao exame histopatológico, as ceratoses actínicas caracterizam-se pela presença de queratinócitos atípicos e pleomórficos na camada basal da epiderme e por uma maturação defeituosa dos queratinócitos nas camadas mais superficiais, resultando na arquitetura anormal da epiderme. Ocorre aumento do número de mitoses e perda da polaridade dos queratinócitos.(22) Em geral, as lesões tendem a poupar as áreas do acrossiríngeo e do acrotriqueo, e sobre estas estruturas a queratinização ocorre normalmente, como resultado, ocorre alternância de áreas de paraqueratose e de hiperqueratose, denominada sinal da bandeira.(88) Além disso, um infiltrado inflamatório leve composto por linfócitos e histiócitos pode ser encontrado, bem como áreas de acantose e acantólise.(13,83) Elastose solar frequentemente acompanha as áreas de lesão, devido à exposição solar crônica a que estes pacientes foram submetidos; no entanto, a mesma pode não estar presente em pacientes que apresentem genodermatoses com dano no reparo do DNA.(88)

2.6 Classificações das ceratoses actínicas

Diferentes classificações para ceratoses actínicas foram propostas. De acordo com o exame clínico as lesões foram classificadas em três graduações por Olsen *et al*: grau I- facilmente palpáveis e pouco visíveis, grau II- facilmente visíveis e palpáveis e grau III- visíveis e hiperqueratóticas.(90) Já Röwert-Huber *et al* classificaram as ceratoses actínicas de acordo com o exame histológico em grau I (queratinócitos atípicos na camada basal e suprabasal da epiderme), grau II (queratinócitos atípicos nos 2/3 inferiores da epiderme) e grau III (atipia superior a 2/3 da epiderme e envolvimento do epitélio anexial).(16)

Cockerell classificou as ceratoses actínicas de acordo com o exame clínico e com o grau de atipias dos queratinócitos observados no exame histológico da seguinte forma: grau I (mácula plana sem hiperqueratose e sem superfície rugosa, podendo ser inclusive subclínica, histopatologia com atipia de queratinócitos apenas no terço inferior da epiderme), grau II (lesão hiperqueratótica com induração variável, histopatologia com atipia nos 2/3 inferiores da epiderme) e grau III (placas induradas, que podem ser pigmentadas, com atipia intensa envolvendo todo o epitélio).(88) As lesões grau III são consideradas CECs *in situ*. Essa classificação é semelhante à utilizada para graduar neoplasias cervicais (classificação KIN –

Keratinocitic intraepidermal neoplasia classification), a diferença da classificação de Cockerell é que esta leva em consideração também o aspecto clínico da lesão. De acordo com Cockerell haveria uma progressão através das fases antes que a lesão evoluísse para CEC (via clássica). No entanto, nem sempre a progressão para CEC é precedida pela transição do grau I ao III. O estudo de Fernández-Figueras *et al* avaliou os exames anatomopatológicos de 196 CECs excisados, localizados majoritariamente na face, e observou a associação com ceratoses actínicas grau I em 63,8% dos casos, grau II em 17,9% e grau III em 18,4% dos CECs.(91) Os resultados do estudo demonstraram que todos os graus de ceratoses actínicas podem evoluir para CEC e que o tratamento das mesmas não deve ser negligenciado. Nas lesões grau I, a evolução para CEC possivelmente ocorre por invasão de estruturas anexiais por queratinócitos atípicos; essas ceratoses actínicas são denominadas ceratoses actínicas proliferativas.(91)

O estudo de Schmitz *et al*, de 2016, avaliou o grau de concordância entre a graduação clínica de Olsen e a graduação histológica de Röwert-Huber *et al*. O estudo observou que em apenas 53,8% das 892 ceratoses actínicas avaliadas apresentavam concordância entre a graduação clínica e a histológica, reiterando a necessidade de tratamento de todas as ceratoses actínicas, independente da graduação clínica.(92)

Outra classificação, proposta por Goldberg *et al*, em 1994, dividiu as ceratoses actínicas em lesões proliferativas, que são resistentes à terapêutica e com tendência ao crescimento e a evoluir para CEC, e não proliferativas.(93)

Com base no exame histopatológico, é ainda possível dividir as ceratoses actínicas em sete subtipos: hipertrófico, atrófico, bowenoide, acantolítico, epidermolítico, liquenoide e pigmentado.(1,39,94) A sobreposição de subtipos histológicos em uma única lesão é possível.(22)

Zalaudek *et al* propuseram um sistema graduação das ceratoses actínicas faciais de acordo com os achados dermatoscópicos, que será devidamente explanado na sessão **Dermatoscopia das ceratoses actínicas faciais**.(95)

2.7 Diagnósticos diferenciais

O diagnóstico diferencial das ceratoses actínicas inclui ceratose seborreica, doença de Bowen, CEC, lentigo solar, estucoqueratose, CBC, poroceratose, acantoma de células claras,

psoríase, lúpus eritematoso, líquen plano e verruga viral.(1,9) A dermatoscopia pode auxiliar na diferenciação entre as lesões: verrugas, por exemplo, apresentam vasos puntiformes e vasos trombosados nas áreas de maior pressão, como nas verrugas plantares(96); CBCs tipicamente apresentam vasos arboriformes, e, quando pigmentados, pigmento em folha de bordo, em roda de leme e/ou em pontos/glóbulos azul-acinzentados(97); já a doença de Bowen apresenta vasos glomerulares agrupados e focalmente distribuídos.(98)

Em relação ao diagnóstico das ceratoses actínicas pigmentadas, os principais diferenciais são o lentigo maligno, o lentigo solar e a ceratose liquenoide.(99) O correto reconhecimento de cada uma destas lesões é essencial, pois as mesmas variam em relação ao prognóstico e aos tratamentos necessários.(99) Neste contexto, a dermatoscopia é essencial, pois auxilia na diferenciação das mesmas.

2.8 Fundamentos de dermatoscopia

A dermatoscopia, também denominada microscopia por epiluminescência ou microscopia de superfície, compreende técnica não invasiva *in vivo* que permite a avaliação de estruturas não visualizadas a olho nu através da ampliação das imagens, observadas por um sistema óptico.(100,101) Embora relatos de seu uso sejam descritos desde o século XVII, o primeiro dermatoscópio binocular foi introduzido por Zeiss na metade do século XX.(101) O primeiro dermatoscópio portátil foi descrito por Goldman em 1958. Diferentemente dos equipamentos atuais, o equipamento não possuía fonte de luz acoplada, mas permitia uma boa visualização, para os parâmetros da época, com o uso de luz ambiente adequada.(102) Em 1989, Stolz *et al*, em carta à revista Lancet, descreveram o benefício dos então novos dermatoscópios manuais, mais leves e com custo mais acessível, e descreveram seu uso no diagnóstico de diferentes lesões na prática clínica.(103) Ainda em 1989 ocorreu o primeiro consenso de terminologia dermatoscópica, realizado em Hamburgo, Alemanha, que definiu os principais termos dermatoscópicos utilizados.(104) Atualmente, o dermatoscópio é item indispensável, considerado por muitos como o estetoscópio do dermatologista.(97)

Inicialmente descrita como adjuvante no diagnóstico clínico de lesões pigmentadas melanocíticas, ao longo dos anos a dermatoscopia adquiriu importância no diagnóstico de lesões pigmentadas não melanocíticas e não pigmentadas em diversas dermatoses, incluindo lesões neoplásicas, infecciosas, hamartomatosas e inflamatórias.(98,101,105,106) A técnica

apresenta benefício na avaliação de diversas dermatoses, complementando o exame clínico dermatológico, pois permite a visualização das estruturas morfológicas características a cada dermatose de forma rápida e magnificada, e com isso eleva a acurácia diagnóstica.(7,106,107) Além disso, por se tratar de técnica não invasiva, a dermatoscopia permite avaliar as lesões sem as desvantagens associadas aos exames invasivos, como a biópsia cutânea, que causam desconforto ao paciente, além de exigirem maior tempo para sua realização e de serem mais onerosos.(108) A técnica pode ser considerada uma ligação entre o exame clínico e o exame anatomopatológico.(96)

A dermatoscopia é realizada através de uma lente específica acoplada a um dispositivo, que gera um feixe de luz que incide na superfície cutânea a 20°.(101) Além da magnificar a imagem e fornecer uma fonte de luz, a dermatoscopia permite a visualização de estruturas localizadas abaixo da superfície cutânea, na epiderme e derme superficial, pois torna a camada córnea translúcida.(101,109) Os dois principais cromóforos visualizados à dermatoscopia são a melanina, observada por coloração que varia do preto ao marrom e ao azul-acinzentado, de acordo com a profundidade em que se encontra, e a hemoglobina, cuja coloração varia do avermelhado ao violáceo.(7)

O dermatoscópio manual usualmente magnifica a imagem em x10 o tamanho original.(106) Há modelos de dermatoscópio manual que utilizam luz halógena não polarizada e necessitam de imersão em óleo, água ou álcool para evitar a reflexão da luz durante o uso.(106) Alguns autores sugerem o uso de gel de ultrassom quando for utilizado o dermatoscópio de luz não polarizada, pois ele permitiria aplicar menor pressão sobre a pele e, com isso, evitaria o colapso dos vasos, facilitando a visualização das estruturas vasculares.(7,110) Já o dermatoscópio que utiliza luz polarizada, introduzido em 2001, não necessita de meio de imersão, e a técnica dermatoscópica não necessita do contato do aparelho com a superfície cutânea, que é posicionado a cerca de 1cm de distância da pele.(100,111) Embora não necessite de meio de imersão, na dermatoscopia sob luz polarizada a pele deve estar não deve estar ressecada ou com escamas, pois estas características causam reflexão da luz e dificultam a visualização das estruturas dermatoscópicas.(112) A terminologia utilizada para descrever os achados dermatoscópicos é extremamente técnica, e pode ser pouco compreensível fora de seu contexto, tanto termos descritivos quanto metafóricos são utilizados.(113)

Considerada uma evolução na técnica dermatoscópica, a videodermatoscopia, realizada através de lentes de magnificação acopladas a um sistema de vídeo-câmera, permite maiores ampliações das imagens (x10 a x1000), além do registro fotográfico para comparação temporal das lesões.(106) Esses sistemas permitem ainda realizar medições seriadas das lesões em relação ao diâmetro da lesão e à assimetria.(114)

2.9 Dermatoscopia nas ceratoses actínicas

A dermatoscopia permite a visualização horizontal da epiderme, desta forma, os vasos dispostos paralelamente à superfície cutânea são visualizados como linhas, e os perpendiculares como pontos ou enovelados.(7) Nas lesões não pigmentadas, como nas ceratoses actínicas não pigmentadas, a análise de estruturas vasculares, que não são visíveis a olho nu, são de extrema valia para a diferenciação com outras lesões.(8)

Em 2006, o uso da dermatoscopia como método complementar no diagnóstico de ceratoses actínicas foi descrito por Zalaudek *et al.*(6) Em 2011, o estudo de Rosendhal *et al* demonstrou um aumento da sensibilidade para diagnóstico de neoplasias cutâneas malignas pigmentadas, incluindo nesse grupo as ceratoses actínicas pigmentadas, de 70,5% para 82,6% quando a dermatoscopia foi associada ao exame clínico dermatológico.(115) Posteriormente, Huerta-Brogeras *et al* relataram uma sensibilidade de 98,7% e uma especificidade de 95% da dermatoscopia para o diagnóstico de ceratoses actínicas, utilizando como padrão-ouro o exame histopatológico.(107) A dermatoscopia pode ainda ser utilizada para auxiliar na escolha do tratamento mais adequado e no seguimento das lesões, para avaliar o sucesso terapêutico.(108,116,117)

Em relação às ceratoses actínicas não pigmentadas, em 2010 Zalaudek *et al*, propuseram um algoritmo em três etapas para avaliação do componente vascular de tumores cutâneos não pigmentados.(112) O primeiro passo consiste em avaliar a morfologia dos vasos, que podem ser puntiformes, lineares irregulares, em grampo de cabelo, em vírgula, glomerulares e arboriformes; o padrão em morango, observado nas ceratoses actínicas faciais, é considerado um padrão global específico de vasos, em conjunto com os vasos em coroa e as áreas/glóbulos vermelhos leitosos. O segundo passo consiste no reconhecimento do padrão arquitetural em que os vasos estão dispostos na lesão, e o terceiro na busca por características adicionais, como a presença de escamas amareladas, observadas nas ceratoses actínicas.(112)

2.9.1 Dermatoscopia das ceratoses actínicas faciais

O estudo de Zalaudek *et al* de 2006 estudou 41 lesões de ceratoses actínicas não pigmentadas faciais e observou quatro achados dermatoscópicos essenciais nestas lesões.(6) O primeiro refere-se ao eritema formando uma pseudorrede vascular de coloração rósea-avermelhada circundando os folículos pilosos, o qual foi encontrado em 95% dos casos.(6) À dermatoscopia a pseudorrede vascular consiste em vasos telangiectásicos de grande calibre, mal focados, localizados entre as aberturas foliculares.(6) O segundo descreve escamas branco-amareladas, observadas em 85% dos casos.(6) Vasos finos e ondulados circundando os folículos foram observados 81% dos casos (Figura 2) e aberturas foliculares preenchidas por *plugs* queratóticos amarelados, circundadas ou não por um halo cinza-esbranquiçado, conferindo aspecto alvoide, foram observadas em 66% dos casos, especialmente em lesões localizadas no dorso nasal e nas lesões hiperqueratóticas.(6) Este estudo criou o termo “padrão em morango”, referindo-se a semelhança da associação dos achados acima descritos (pseudorrede vascular, *plugs* amarelados nos óstios foliculares, escamas branco-amareladas e vasos finos e ondulados) com a superfície de um morango (Figura 3), atualmente considerado característico na dermatoscopia das ceratoses actínicas não pigmentadas faciais; no estudo, ele foi encontrado em 95% dos casos.(6) Estudo de Kittler *et al* propõe que termos dermatoscópicos que remetem à analogias, como o termo “padrão em morango”, sejam modificados para termos descritivos, que descreveriam as estruturas com maior exatidão; deste modo, o “padrão em morango” seria denominado “padrão eritematoso sem estruturas interrompido por aberturas foliculares e círculos brancos”.(118) Há controvérsias sobre o assunto, alguns autores defendem que analogias facilitam o aprendizado para os iniciantes na dermatoscopia e sugerem que tanto termos descritivos quanto metafóricos sejam utilizados.(113,119,120)

Figura 2: Vasos finos e ondulados circundando os folículos em ceratose actínica facial.

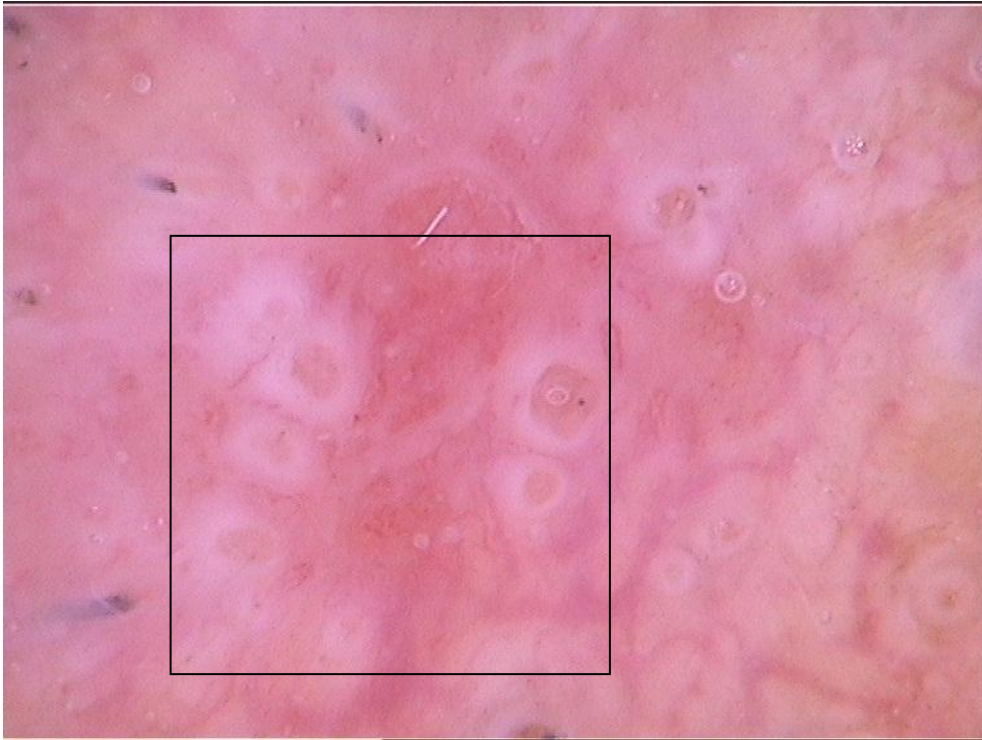


Imagem: acervo do autor

Figura 3: Ceratose actínica facial, típico padrão em morango: pseudorrede eritematosa, escamas esbranquiçadas e *plugs* ceratóticos foliculares circundados por halo esbranquiçado.



Imagem: acervo do autor

Outro estudo de Çayirli *et al* em ceratoses actínicas faciais demonstrou presença de vasos finos e ondulados em 75%, vasos em ponto em 44,8%, descamação em 67,2%, eritema com pseudorrede em 67,2% e halos brancos circundando os folículos em 44,8% das lesões não pigmentadas.(105) Os vasos finos e ondulados devem ser diferenciados dos vasos observados na pele atrófica fotodanificada, que são mal focados e regularmente distribuídos na pele fotoexposta.(10)

O sinal da roseta, também foi descrito em ceratoses actínicas não pigmentadas na face visualizadas sob dermatoscopia com luz polarizada.(7,113) Trata-se de figura geométrica formada por quatro pontos esbranquiçados transparentes que formam um quadrado no centro da abertura folicular, lembrando um trevo de quatro folhas.(7,121) O sinal da roseta possivelmente ocorre pela característica birrefringente da queratina presente nas lesões, em áreas alternando ortoqueratose com paraqueratose.(7,121)

Alguns subtipos clínicos de ceratoses actínicas apresentam dermatoscopia peculiar, como o observado na ceratose actínica bowenoide. Esse subtipo de ceratose actínica apresenta vasos glomerulares regularmente distribuídos ao longo de toda a lesão, o que as diferencia da doença de Bowen, que apresenta vasos glomerulares irregularmente distribuídos e agrupados.(8) Já a ceratose actínica hiperqueratótica apresenta um padrão dermatoscópico inespecífico, pois a hiperqueratose apresenta uma coloração que varia do amarelo ao róseo, impedindo a visualização das estruturas subjacentes.(10)

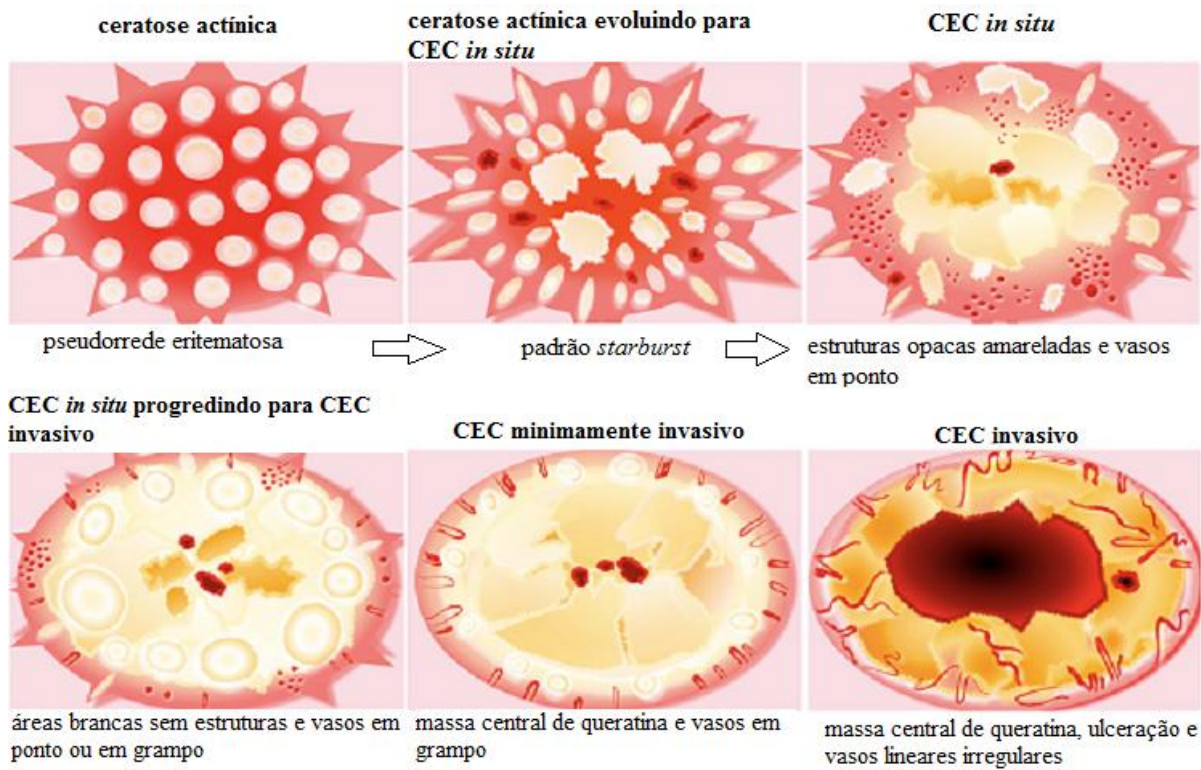
O estudo de Huerta-Brogeras *et al* de 2012 descreveu os principais achados dermatoscópicos encontrados em 178 ceratoses actínicas, a topografia facial foi observada em 78,1% das lesões, 35,4% encontravam-se no couro cabeludo e apenas três lesões localizavam-se nos membros superiores e no dorso.(107) No estudo, o diagnóstico de ceratose actínica era firmado quando dois dos achados dermatoscópicos eram encontrados, sendo eles: pseudorrede eritematosa, escamas superficiais, vasos lineares e ondulados e aberturas foliculares com *plugs* centrais.(107) Em relação à dermatoscopia, o estudo apontou que a pseudorrede eritematosa e os *plugs* nas aberturas foliculares foram os achados mais prevalentes nas ceratoses actínicas, sendo a pseudorrede eritematosa o achado mais específico.(107) Quando os dois achados acima estavam presentes na lesão, a sensibilidade foi de 95.6% e a especificidade foi de 95% para o diagnóstico de ceratose actínica.(107) Os vasos lineares e ondulados foram mais comuns em homens e foram achado específico, porém pouco sensível,

para diagnóstico de ceratose actínica. Os *plugs* foliculares foram incomuns nas lesões de pacientes com menos de 50 anos. Não foram descritas as variações dermatoscópicas de acordo com a topografia lesional neste estudo.(107)

Quando o paciente apresenta múltiplas ceratoses actínicas, alguns autores descrevem que as lesões tendem a seguir um mesmo padrão dermatoscópico, que é peculiar ao paciente.(122) Essa tendência a seguir o mesmo padrão dermatoscópico também ocorre em relação à pigmentação, enquanto alguns pacientes, em geral de fototipos mais altos, apresentam múltiplas lesões pigmentadas, outros, de fototipos mais baixos, apresentam múltiplas ceratoses actínicas não pigmentadas.(122) A presença de uma lesão com dermatoscopia diferente entre as demais deve servir como uma pista, sinalizando para CPNM da mesma forma que o “sinal do patinho feio” (“*ugly duck sign*”) sinaliza para o diagnóstico de melanoma.(122)

Zalaudek *et al* avaliaram 243 lesões queratinocíticas faciais, do ponto de vista da dermatoscopia, incluindo 70 ceratoses actínicas, 71 CECs *in situ*, 78 CECs invasivos e 48 ceratoacantomas. A população em estudo era composta majoritariamente por pacientes de pele clara, que já haviam apresentado melanoma ou CPNM prévio, e os pacientes apresentavam múltiplas ceratoses actínicas. As imagens dermatoscópicas foram avaliadas e o exame histopatológico das lesões foi utilizado como padrão-ouro. Em relação à dermatoscopia diferentes achados foram encontrados de acordo com o tipo de lesão: ceratoses actínicas foram associadas à pseudorrede eritematosa ($p < 0,001$) e CECs *in situ* com vasos em ponto/glomerulares, escamas opacas amareladas e microerosões ($p < 0,001$). Os CECs invasivos e os ceratoacantomas apresentaram vasos em grampo, vasos irregulares, folículos targetoides, áreas esbranquiçadas sem estruturas, massas centrais de queratina e ulceração ($p < 0,001$).⁽⁵⁵⁾ Em relação ao estudo inicial da autora de 2006, em que 95% das lesões apresentaram a pseudorrede eritematosa, este estudo apresentou o achado em 70% dos casos, possivelmente pelo maior número de lesões estudadas.^(6,55) Os autores sugerem que a progressão das ceratoses actínicas para CECs possa ser observada dermatoscopicamente pelo surgimento de vasos perifoliculares, inicialmente em ponto, que evoluem com aumento de tamanho e se tornam convolutos e agrupados, além disso ocorreria a miniaturização e o desaparecimento das aberturas foliculares e a formação de massas de queratina e ulceração central (Figura 4).⁽⁵⁵⁾

Figura 4: Progressão dermatoscópica da ceratose actínica para CEC invasivo.



Adaptado de: Zalaudek I *et al.* Dermatoscopy of facial actinic keratosis, intraepidermal carcinoma, and invasive squamous cell carcinoma: a progression model. *J Am Acad Dermatol.* 2012;66:589–97.

Em 2014, Zalaudek I *et al* correlacionaram a graduação clínica das ceratoses actínicas faciais com os achados dermatoscópicos observados. Os autores sugerem a classificação das ceratoses actínicas em três graduações: grau I para lesões iniciais, que apresentam pseudorrede eritematosa e escamas à dermatoscopia, grau II para lesões com eritema de base e aberturas foliculares alargadas amareladas e queratóticas (“padrão em morango”) e grau III para lesões hiperqueratóticas que apresentam áreas amareladas sem estrutura ou aberturas foliculares alargadas preenchidas por *plugs* hiperqueratóticos amarelados sobre um fundo de descamação branco-amarelado.(95,123)

2.9.2 Dermatoscopia das ceratoses actínicas extrafaciais

Estudos avaliando o padrão dermatoscópico de ceratoses actínicas extrafaciais são escassos na literatura. Em 2010, Zalaudek *et al* descreveram eritema e escamas superficiais como os padrões dermatoscópicos observados nas ceratoses actínicas extrafaciais.(8) O

eritema é frequentemente acompanhado por vasos em ponto.(8) Nas ceratoses actínicas hiperqueratóticas, o padrão vascular muitas vezes não é visível, o que dificulta o diagnóstico destas lesões.(124) Em 2012, Huerta-Brugeras *et al* avaliaram três ceratoses actínicas extrafaciais, dentre um total de 178 lesões, no estudo que validou a dermatoscopia como método auxiliar no diagnóstico das mesmas, no entanto o autor não descreve os achados observados nas lesões extrafaciais.(107)

Lee *et al*, em estudo que avaliou 34 ceratoses actínicas, três delas de topografia extrafacial (localizadas no braço, antebraço e quirodátilo), observou à dermatoscopia que as três lesões apresentavam escamas e uma dela apresentava pseudorrede eritematosa.(9)

2.9.3 Dermatoscopia das ceratoses actínicas pigmentadas

2.9.3.1 Dermatoscopia das ceratoses actínicas pigmentadas faciais

A dermatoscopia das lesões pigmentadas faciais é diferente da encontrada nas demais áreas corporais.(99) Diferenças nas características histológicas da pele da região facial podem explicar essa variação.(125,126) Na face, há menor densidade de cristas epidérmicas e uma maior densidade de estruturas anexiais.(125,126) Além disso, na pele facial fotodanificada, a junção dermo-epidérmica está retificada, e as lesões pigmentares formam uma pseudorrede, que poupa os óstios foliculares; tanto lesões melanocíticas quanto não melanocíticas pigmentadas faciais podem apresentar pseudorrede pigmentada.(99,113) Os principais tipos de pigmentação que podem ser observados nas ceratoses actínicas são: pseudorrede acastanhada, pigmento homogêneo, pigmento anular-granular, pigmento acastanhado ou acinzentado em pontos e glóbulos e halo pigmentado acinzentado perifolicular.(11) Moscarella *et al* avaliaram 17 ceratoses actínicas pigmentadas, 12 delas de topografia facial, e observaram nas lesões pigmentadas faciais predomínio de pseudorrede pigmentada e de pigmento anular-granular; estes padrões foram encontrados em 58,8% das lesões.(11)

As ceratoses actínicas pigmentadas faciais, caracterizadas por apresentarem pigmento epidérmico, apresentam como principal diagnóstico diferencial o lentigo maligno.(125,127) O prognóstico e tratamento destas lesões diferem consideravelmente, pois enquanto a última deve ser excisada, as ceratoses actínicas pigmentadas podem ser tratadas com medidas menos

agressivas.(125,127,128) Embora somente o exame anatomopatológico forneça o diagnóstico definitivo, a dermatoscopia pode auxiliar na diferenciação. (126,128,129) À dermatoscopia, as duas lesões podem apresentar múltiplos pontos, glóbulos e estrias acinzentadas ou acastanhadas perifoliculares, e um padrão anular-granular (ocasionado devido à coalescência dos pontos e glóbulos com a evolução da lesão) (Figura 5).(10,125,126,128) Além disso, a presença da pseudorrede cinza-azulada reportada em muitos casos refere-se à hiperpigmentação na camada malphigiana, interrompida pelas aberturas foliculares (Figura 6).(125,126) Alguns aspectos permitem a diferenciação dermatoscópica entre os dois tipos de lesões: 1- presença de aberturas foliculares assimétricas e de borda hiperpigmentada circundando as aberturas foliculares são encontradas mais comumente no lentigo maligno,(10,128,129) 2- a presença de um halo homogêneo acinzentado contornando as aberturas foliculares é observada somente na ceratose actínica pigmentada;(127) 3- na ceratose actínica os pontos e glóbulos tem tamanho uniforme e distribuição regular, característica não encontrada no lentigo maligno.(10,130)

Em 2010, Uhlenhake *et al* realizaram estudo de revisão de ceratoses actínicas pigmentadas, com 20 artigos analisados; nas lesões faciais, pontos e glóbulos cinza-acastanhados preservando os óstios foliculares, padrão anular-granular resultante da confluência dos pontos e glóbulos e pseudorrede pigmentada foram os padrões descritos.(130) Çayirli *et al*, em estudo de 2013, encontraram os mesmo três padrões pigmentares descritos na revisão de Uhlenhake.(105)

Figura 5: A) Placa descamativa vermelho-acastanhada periorbital direita. B) Dermatoscopia: padrão anular-granular cinza-acastanhado circundando folículos pilosos, esboçando pseudorrede pigmentada.

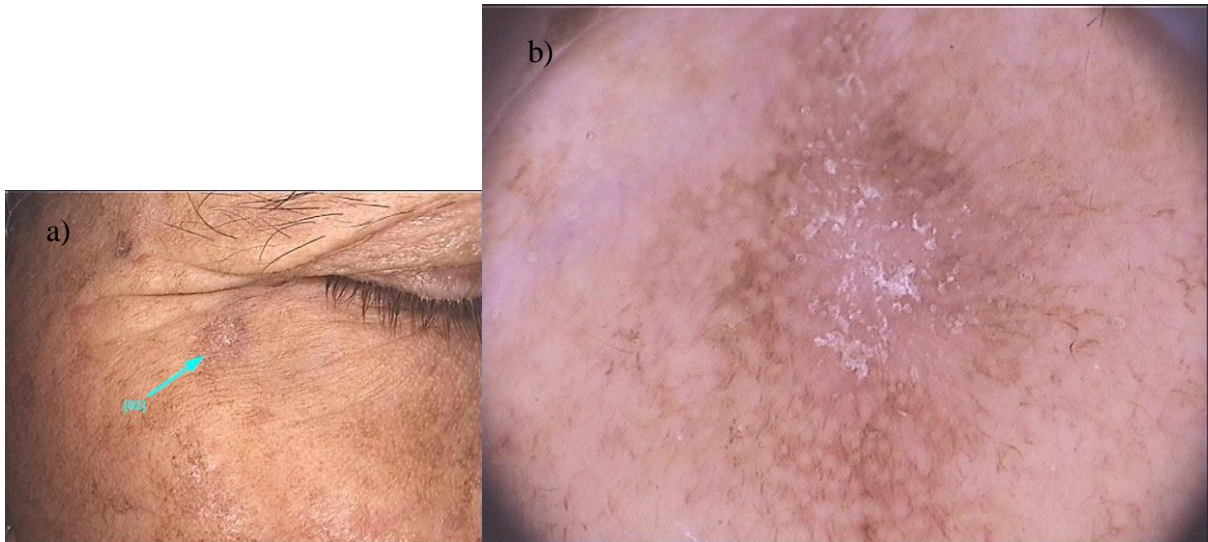


Imagem: acervo do autor

Figura 6: Pseudorrede pigmentada típica das ceratoses actínicas faciais pigmentadas.



Imagem: acervo do autor

Em 2014, Nascimento *et al* descreveram um halo acinzentado circundando as aberturas foliculares e formando um anel interno à pseudorrede acastanhada (*inner gray halo*) na dermatoscopia de ceratoses actínicas pigmentadas (Figuras 7e 8).(127) O estudo buscou avaliar se este achado poderia auxiliar na diferenciação dermatoscópica entre ceratoses

actínicas pigmentadas e lentigos malignos. Foram avaliadas 79 lesões faciais, 58 ceratoses actínicas pigmentadas e 21 lentigos malignos, todos confirmados por exame anatomopatológico. As lesões foram avaliadas por dois dermatologistas experientes em dermatoscopia. O halo acinzentado perifolicular foi observado em 91,4% das ceratoses actínicas pigmentadas, com sensibilidade de 91,4% e especificidade de 71,4% para diagnóstico de ceratose actínica pigmentada ($p=0,001$).⁽¹²⁷⁾

Figura 7: Halo acinzentado perifolicular em ceratose actínica pigmentada facial (setas pretas).

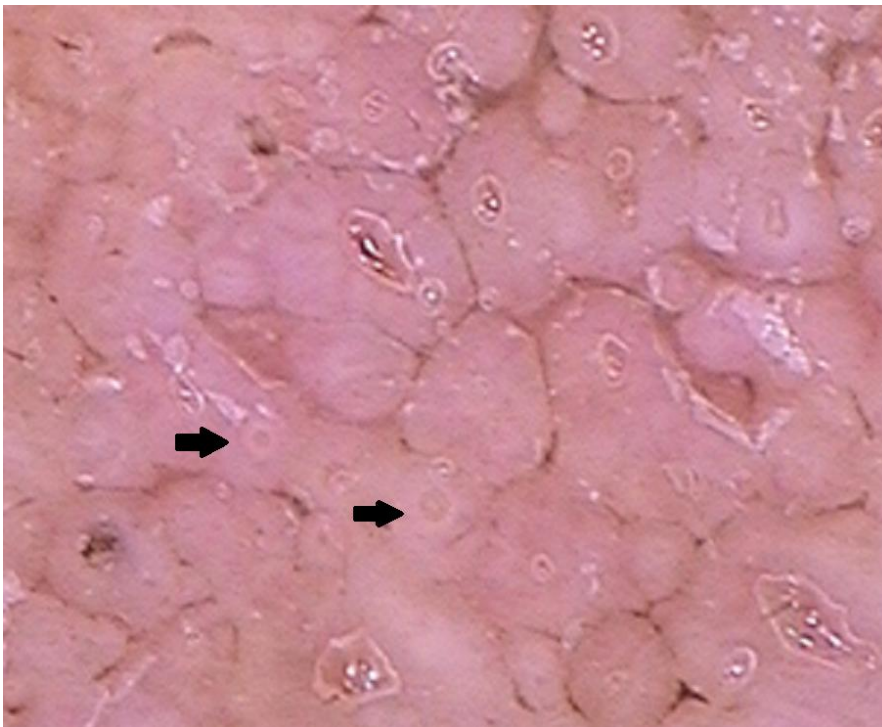


Imagem: acervo do autor

Figura 8: Representação esquemática do halo acinzentado perifolicular nas ceratoses actínicas pigmentadas.

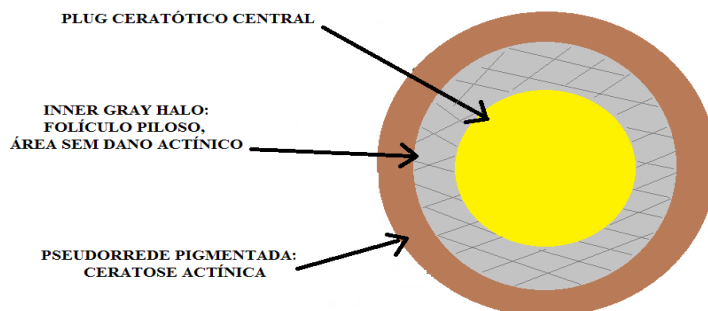


Figura adaptada de: Nascimento MM *et al.* Inner gray halo, a novel dermoscopic feature for the diagnosis of pigmented actinic keratosis: Clues for the differential diagnosis with lentigo maligna. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71:708–15.

Chung *et al* avaliaram 167 pacientes com ceratoses actínicas pigmentadas e observaram colisão de lesões na análise histopatológica em 138 lesões (83%); o lentigo solar foi o mais comumente associado, observado em 72% dos casos de colisão de lesões.(131) Nestas situações, o diagnóstico clínico-dermatoscópico é insuficiente e a biópsia cutânea é necessária.

Outras lesões pigmentadas não melanocíticas faciais que devem ser diferenciadas das ceratoses actínicas pigmentadas são as ceratoses seborreicas pigmentadas em fase inicial, o lentigo solar e a ceratose liquenoide.(126,132) À dermatoscopia, ceratoses seborreicas faciais apresentam padrão cerebriforme, pseudoaberturas foliculares e pseudocistos de milia, além de possuírem bordas bem delimitadas e demarcadas; lentigos solares apresentam pigmentação acastanhada homogênea, resultado da carga homogênea de pigmento nos queratinócitos.(132); ambas podem ainda apresentar borda roída por traças, estruturas em impressão digital e sinal da geleia. Já a ceratose liquenoide apresenta estruturas romboidais, padrão anular-granular e grânulos cinza-acastanhados difusos (Tabela 1).(126)

Tabela 1: Diagnóstico diferencial das lesões pigmentadas faciais pela dermatoscopia

	Ceratoses actínicas pigmentadas	Lentigo maligno melanoma	Lentigo senil	Ceratose seborreica	Ceratose liquenoide
Estruturas romboidais	+	+	-	-	+/-
Granulação cinza-acastanhada	Distribuição uniforme perifolicular	Distribuição difusa	-	-	Distribuição difusa
Padrão anular-granular	+	+	-	-	+
Pigmentação folicular assimétrica	-	+	-	-	-
Áreas de pigmentação homogênea	-	+	-	-	-
Bordas roídas por traças	+/-	-	+	+	-
Sinal da geleia	-	-	+	+	-
Estruturas em impressão digital	-	-	+	+	-

Adaptado de: Ciudad C *et al*. Diagnostic utility of dermoscopy in pigmented actinic keratosis. *Actas Dermosifiliográficas*. 2011;102:623–6.

Ao exame histopatológico, ceratoses actínicas pigmentadas faciais apresentam os mesmos achados das lesões não pigmentadas, acrescidas da presença de melanina na epiderme e na derme, em geral dentro de melanófagos.(131)

2.9.3.2 Dermatoscopia das ceratoses actínicas pigmentadas extrafaciais

Peris *et al* referem que ceratoses actínicas pigmentadas do tronco e membros apresentam padrão reticular com uma típica rede pigmentar delicada (Figura 9).(10) Esse achado foi corroborado por Moscarella *et al* ao avaliar ceratoses actínicas pigmentadas, a rede pigmentada foi observada em três de cinco lesões extrafaciais incluídas no estudo, localizadas no tronco e na perna.(11) Também podem estar presentes, de forma associada ou isolada, múltiplos pontos e glóbulos irregulares de coloração acastanhada a cinza-azulada.(10)

Figura 9: Ceratose actínica pigmentada localizada nas extremidades, pigmento acastanhado esboçando delicada pseudorede pigmentada.



Imagem: acervo do autor

3. OBJETIVOS

3.1 - Objetivo principal

Analisar o padrão dermatoscópico de ceratoses actínicas localizadas em sítios extrafaciais.

3.2 - Objetivos específicos

Verificar quais estruturas dermatoscópicas são as mais frequentemente encontradas nas ceratoses actínicas extrafaciais.

Comparar os achados dermatoscópicos de ceratoses actínicas extrafaciais e faciais quanto às características encontradas.

Verificar se pacientes que apresentam ceratoses actínicas pigmentadas em topografia extrafacial também tendem a apresentar lesões pigmentadas na topografia facial.

4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Schmitt JV, Miot HA. Actinic keratosis: a clinical and epidemiological revision. *An Bras Dermatol*. 2012;87:425–34.
2. Heaphy MR, Ackerman AB. The nature of solar keratosis: A critical review in historical perspective. *J Am Acad Dermatol*. 2000;43:138–50.
3. Ianhez M, Fleury LFF, Miot HA, Bagatin E. Retinoids for prevention and treatment of actinic keratosis. *An Bras Dermatol*. 2013;88:585–93.
4. Cohen JL. Actinic keratosis treatment as a key component of preventive strategies for nonmelanoma skin cancer. *J Clin Aesthetic Dermatol*. 2010;3:39–44.
5. Rigel DS, Stein Gold LF. The importance of early diagnosis and treatment of actinic keratosis. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68:20–7.
6. Zalaudek I, Giacomel J, Argenziano G, Hofmann-Wellenhof R, Micantonio T, Di Stefani A, et al. Dermoscopy of facial nonpigmented actinic keratosis. *Br J Dermatol*. 2006;155:951–6.
7. Martín JM, Bella-Navarro R, Jordá E. Vascular patterns in dermoscopy. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 2012;103:357–75.
8. Zalaudek I, Kreusch J, Giacomel J, Ferrara G, Catricalà C, Argenziano G. How to diagnose nonpigmented skin tumors: a review of vascular structures seen with dermoscopy: part II. Nonmelanocytic skin tumors. *J Am Acad Dermatol*. 2010;63:377–86.
9. Lee JH, Won CY, Kim GM, Kim SY. Dermoscopic features of actinic keratosis and follow up with dermoscopy: a pilot study. *J Dermatol*. 2014;41:487–93.
10. Peris K, Micantonio T, Piccolo D, Fargnoli MC. Dermoscopic features of actinic keratosis. *J Ger Soc Dermatol*. 2007;5:970–6.
11. Moscarella E, Rabinovitz H, Zalaudek I, Piana S, Stanganelli I, Oliviero MC, et al. Dermoscopy and reflectance confocal microscopy of pigmented actinic keratoses: a morphological study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29:307–14.
12. Berman B, Cockerell CJ. Pathobiology of actinic keratosis: ultraviolet-dependent keratinocyte proliferation. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68:10–9.
13. Anwar J, Wrone DA, Kimyai-Asadi A, Alam M. The development of actinic keratosis into invasive squamous cell carcinoma: evidence and evolving classification schemes. *Clin Dermatol*. 2004;22:189–96.
14. Lober BA, Lober CW. Actinic keratosis is squamous cell carcinoma. *South Med J*. 2000;93:650–5.

15. Fu W, Cockerell CJ. The Actinic (Solar) Keratosis: A 21st-Century Perspective. *Arch Dermatol.* 2003;139:66-70.
16. Röwert-Huber J, Patel MJ, Forschner T, Ulrich C, Eberle J, Kerl H, et al. Actinic keratosis is an early in situ squamous cell carcinoma: a proposal for reclassification. *Br J Dermatol.* 2007;156:8–12.
17. Pinkus H. Keratosis senilis; a biologic concept of its pathogenesis and diagnosis based on the study of normal epidermis and 1730 seborrheic and senile keratoses. *Am J Clin Pathol.* 1958;29:193–207.
18. Callen JP, Bickers DR, Moy RL. Actinic keratoses. *J Am Acad Dermatol.* 1997;36:650–3.
19. Spencer J. Understanding actinic keratosis: epidemiology, biology, and management of the disease. *J Am Acad Dermatol.* 2013;68:1.
20. Timares L, Katiyar SK, Elmets CA. DNA damage, apoptosis and langerhans cells--Activators of UV-induced immune tolerance. *Photochem Photobiol.* 2008;84:422–36.
21. Dodds A, Chia A, Shumack S. Actinic Keratosis: Rationale and Management. *Dermatol Ther.* 2014;4:11–31.
22. Roewert-Huber J, Stockfleth E, Kerl H. Pathology and pathobiology of actinic (solar) keratosis - an update: Pathology and pathobiology of actinic keratosis. *Br J Dermatol.* 2007;157:18–20.
23. Lucas R, Prüss-Üstün A, World Health Organization. Solar ultraviolet radiation: global burden of disease from solar ultraviolet radiation. Geneva: World Health Organization, Public Health and the Environment, 2006.
24. Harvey I, Frankel S, Marks R, Shalom D, Nolan-Farrell M. Non-melanoma skin cancer and solar keratoses II analytical results of the South Wales Skin Cancer Study. *Br J Cancer.* 1996;74:1308–12.
25. Passos da Rocha F, Menezes AMB, Larangeira de Almeida Junior H, Tomasi E. Marcadores e fatores de risco para queratoses actínicas e carcinomas basocelulares: um estudo de caso-controle. *An Bras Dermatol.* 2004;79:441–54.
26. Gomez Lira M, Mazzola S, Tessari G, Malerba G, Ortombina M, Naldi L, et al. Association of functional gene variants in the regulatory regions of COX-2 gene (PTGS2) with nonmelanoma skin cancer after organ transplantation. *Br J Dermatol.* 2007;157:49–57.
27. Salasche SJ. Epidemiology of actinic keratoses and squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol.* 2000;42:4–7.
28. Flohil SC, van der Leest RJT, Dowlathshahi EA, Hofman A, de Vries E, Nijsten T. Prevalence of Actinic Keratosis and Its Risk Factors in the General Population: The Rotterdam Study. *J Invest Dermatol.* 2013;133:1971–8.

29. Puig S, Potrony M, Cuellar F, Puig-Butille JA, Carrera C, Aguilera P, et al. Characterization of individuals at high risk of developing melanoma in Latin America: bases for genetic counseling in melanoma. *Genet Med*. 2016;18:727-36.
30. Ulrich C, Jürgensen JS, Degen A, Hackethal M, Ulrich M, Patel MJ, et al. Prevention of non-melanoma skin cancer in organ transplant patients by regular use of a sunscreen: a 24 months, prospective, case-control study. *Br J Dermatol*. 2009;161:78-84.
31. Nashan D, Meiss F, Müller M. Therapeutic strategies for actinic keratoses--a systematic review. *Eur J Dermatol*. 2013;23:14-32.
32. Naylor MF, Boyd A, Smith DW, Cameron GS, Hubbard D, Neldner KH. High sun protection factor sunscreens in the suppression of actinic neoplasia. *Arch Dermatol*. 1995;131:170-5.
33. Thompson SC, Jolley D, Marks R. Reduction of solar keratoses by regular sunscreen use. *N Engl J Med*. 1993;329:1147-51.
34. Green A, Williams G, Neale R, Hart V, Leslie D, Parsons P, et al. Daily sunscreen application and betacarotene supplementation in prevention of basal-cell and squamous-cell carcinomas of the skin: a randomised controlled trial. *Lancet*. 1999;354:723-9.
35. Frost CA, Green AC. Epidemiology of solar keratoses. *Br J Dermatol*. 1994;131:455-64.
36. Trakatelli M, Barkitzi K, Apap C, Majewski S, De Vries E, the EPIDERM group. Skin cancer risk in outdoor workers: a European multicenter case-control study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30:5-11.
37. Fartasch M, Diepgen TL, Schmitt J, Drexler H. The relationship between occupational sun exposure and non-melanoma skin cancer: clinical basics, epidemiology, occupational disease evaluation, and prevention. *Dtsch Arztebl Int*. 2012;109:715-20.
38. John SM, Trakatelli M, Gehring R, Finlay K, Fionda C, Wittlich M, et al. Consensus report: Recognizing non-melanoma skin cancer, including actinic keratosis, as an occupational disease - A Call to Action. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30:38-45.
39. Ko CJ. Actinic keratosis: facts and controversies. *Clin Dermatol*. 2010;28:249-53.
40. Frost CA, Green AC, Williams GM. The prevalence and determinants of solar keratoses at a subtropical latitude (Queensland, Australia). *Br J Dermatol*. 1998;139:1033-9.
41. Perfil nosológico das consultas dermatológicas no Brasil. *An Bras Dermatol*. 2006;81:549-58.
42. Marks R, Foley P, Goodman G, Hage BH, Selwood TS. Spontaneous remission of solar keratoses: the case for conservative management. *Br J Dermatol*. 1986;115:649-55.
43. Gupta AK, Cooper EA, Feldman SR, Fleischer AB. A survey of office visits for actinic keratosis as reported by NAMCS, 1990-1999. *National Ambulatory Medical Care Survey*. *Cutis*. 2002;70:8-13.

44. Frost C, Williams G, Green A. High incidence and regression rates of solar keratoses in a queensland community. *J Invest Dermatol.* 2000;115:273–7.
45. Eder J, Prillinger K, Korn A, Geroldinger A, Trautinger F. Prevalence of actinic keratosis among dermatology outpatients in Austria. *Br J Dermatol.* 2014;171:1415–21.
46. Naldi L, Chatenoud L, Piccitto R, Colombo P, Placchesi EB, La Vecchia C. Prevalence of Actinic Keratoses and Associated Factors in a Representative Sample of the Italian Adult Population: Results From the Prevalence of Actinic Keratoses Italian Study, 2003-2004. *Arch Dermatol.* 2006;142:722-6
47. Massa A, Alves R, Amado J, Matos E, Sanches M, Selores M, et al. Prevalence of cutaneous lesions in Freixo de Espada à Cinta. *Acta Médica Port.* 2000;13:247–54.
48. Zhao Y, Li CY, Wen CM, Wei YB, Li RY, Wang G, et al. The prevalence of actinic keratosis in patients visiting dermatologists in two hospitals in China. *Br J Dermatol.* 2016;174:1005–10.
49. Naruse K, Ueda M, Nagano T, Suzuki T, Harada S, Imaizumi K, et al. Prevalence of actinic keratosis in Japan. *J Dermatol Sci.* 1997;15:183–7.
50. Smit P, Plomp E, Neumann H a. M, Thio HB. The influence of the location of the lesion on the absolute risk of the development of skin cancer in a patient with actinic keratosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27:667–71.
51. Criscione VD, Weinstock MA, Naylor MF, Luque C, Eide MJ, Bingham SF, et al. Actinic keratoses: Natural history and risk of malignant transformation in the Veterans Affairs Topical Tretinoin Chemoprevention Trial. *Cancer.* 2009;115:2523–30.
52. Marks R, Rennie G, Selwood TS. Malignant transformation of solar keratoses to squamous cell carcinoma. *Lancet.* 1988;1:795–7.
53. Glogau RG. The risk of progression to invasive disease. *J Am Acad Dermatol.* 2000;42:23–4.
54. Moon TE, Levine N, Cartmel B, Bangert JL, Rodney S, Dong Q, et al. Effect of retinol in preventing squamous cell skin cancer in moderate-risk subjects: a randomized, double-blind, controlled trial. Southwest Skin Cancer Prevention Study Group. *Cancer Epidemiol Biomark Prev.* 1997;6:949–56.
55. Zalaudek I, Giacomel J, Schmid K, Bondino S, Rosendahl C, Cavicchini S, et al. Dermatoscopy of facial actinic keratosis, intraepidermal carcinoma, and invasive squamous cell carcinoma: a progression model. *J Am Acad Dermatol.* 2012;66:589–97.
56. Ratushny V, Gober MD, Hick R, Ridky TW, Seykora JT. From keratinocyte to cancer: the pathogenesis and modeling of cutaneous squamous cell carcinoma. *J Clin Invest.* 2012;122:464–72.
57. Fuchs A, Marmur E. The kinetics of skin cancer: progression of actinic keratosis to squamous cell carcinoma. *Dermatol Surg.* 2007;33:1099–101.

58. Czarnecki D, Meehan CJ, Bruce F, Culjak G. The majority of cutaneous squamous cell carcinomas arise in actinic keratoses. *J Cutan Med Surg.* 2002;6:207–9.
59. Mittelbronn MA, Mullins DL, Ramos-Caro FA, Flowers FP. Frequency of pre-existing actinic keratosis in cutaneous squamous cell carcinoma. *Int J Dermatol.* 1998;37:677–81.
60. Einspahr JG, Alberts DS, Warneke JA, Bozzo P, Basye J, Grogan TM, et al. Relationship of p53 mutations to epidermal cell proliferation and apoptosis in human UV-induced skin carcinogenesis. *Neoplasia.* 1999;1:468–75.
61. Ziegler A, Jonason AS, Leffell DJ, Simon JA, Sharma HW, Kimmelman J, et al. Sunburn and p53 in the onset of skin cancer. *Nature.* 1994;372:773–6.
62. Nelson MA, Einspahr JG, Alberts DS, Balfour CA, Wymer JA, Welch KL, et al. Analysis of the p53 gene in human precancerous actinic keratosis lesions and squamous cell cancers. *Cancer Lett.* 1994;85:23–9.
63. Abdel-Daim M, Funasaka Y, Kamo T, Ooe M, Matsunaka H, Yanagita E, et al. Preventive effect of chemical peeling on ultraviolet induced skin tumor formation. *J Dermatol Sci.* 2010;60:21–8.
64. Smith K, Hamza S, Germain M, Skelton H. Does Imiquimod Histologically Rejuvenate Ultraviolet Radiation–Damaged Skin? *Dermatol Surg.* 2007;33:1419–28.
65. Guimarães COZ, Miot HA, Bagatin E. Five percent 5-fluorouracil in a cream or for superficial peels in the treatment of advanced photoaging of the forearms: a randomized comparative study. *Dermatol Surg.* 2014;40:610–7.
66. Cozzi S-J, Ogbourne SM, James C, Rebel HG, de Gruijl FR, Ferguson B, et al. Ingenol mebutate field-directed treatment of UVB-damaged skin reduces lesion formation and removes mutant p53 patches. *J Invest Dermatol.* 2012;132:1263–71.
67. Dornelas MT, Rodrigues MF, Machado DC, Gollner ÂM, Ferreira AP. Expressão de marcadores de proliferação celular e apoptose no carcinoma espinocelular de pele e ceratose actínica. *An Bras Dermatol.* 2009;84:469–75.
68. Hodges A, Smoller BR. Immunohistochemical Comparison of P16 Expression in Actinic Keratoses and Squamous Cell Carcinomas of the Skin. *Mod Pathol.* 2002;15:1121–5.
69. Struijk L. Markers of Cutaneous Human Papillomavirus Infection in Individuals with Tumor-Free Skin, Actinic Keratoses, and Squamous Cell Carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006;15:529–35.
70. Kanellou P, Zaravinos A, Zioga M, Stratigos A, Baritaki S, Soufla G, et al. Genomic instability, mutations and expression analysis of the tumour suppressor genes p14ARF, p15INK4b, p16INK4a and p53 in actinic keratosis. *Cancer Lett.* 2008;264:145–61.
71. Spencer JM. Activated ras Genes Occur in Human Actinic Keratoses, Premalignant Precursors to Squamous Cell Carcinomas. *Arch Dermatol.* 1995;131:796.

72. Berhane T, Halliday GM, Cooke B, Barnetson RSC. Inflammation is associated with progression of actinic keratoses to squamous cell carcinomas in humans. *Br J Dermatol.* 2002;146:810–5.
73. Quaedvlieg PJF, Tirsi E, Thissen MRTM, Krekels GA. Actinic keratosis: how to differentiate the good from the bad ones? *Eur J Dermatol.* 2006;16:335–9.
74. Goldberg LH, Chang JR, Baer SC, Schmidt JD. Proliferative actinic keratosis: three representative cases. *Dermatol Surg.* 2000;26:65–9.
75. Cohn BA. From sunlight to actinic keratosis to squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol.* 2000;42:143–4.
76. Chen GJ, Feldman SR, Williford PM, Hester EJ, Kiang S-H, Gill I, et al. Clinical diagnosis of actinic keratosis identifies an elderly population at high risk of developing skin cancer. *Dermatol Surg.* 2005;31:43–7.
77. Gon A, Minelli L. Risk factors for basal cell carcinoma in a southern Brazilian population: a case-control study. *Int J Dermatol.* 2011;50:1286–90.
78. Khalesi M, Whiteman DC, Doi SAR, Clark J, Kimlin MG, Neale RE. Cutaneous Markers of Photo-Damage and Risk of Basal Cell Carcinoma of the Skin: A Meta-Analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2013;22:1483–9.
79. Bakos L, Mastroeni S, Bonamigo RR, Melchi F, Pasquini P, Fortes C. A melanoma risk score in a Brazilian population. *An Bras Dermatol.* 2013;88:226–32.
80. Hartevelt MM, Bavinck JN, Kootte AM, Vermeer BJ, Vandenbroucke JP. Incidence of skin cancer after renal transplantation in The Netherlands. *Transplantation.* 1990;49:506–9.
81. Wallingford S, Russell S, Vail A, Proby C, Lear J, Green A. Actinic Keratoses, Actinic Field Change and Associations with Squamous Cell Carcinoma in Renal Transplant Recipients in Manchester, UK. *Acta Derm Venereol.* 2015;95:830–4.
82. Moy RL. Clinical presentation of actinic keratoses and squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol.* 2000;42:8–10.
83. Butani A, Arbesfeld DM, Schwartz RA. Premalignant and Early Squamous Cell Carcinoma. *Clin Plast Surg.* 2005;32:223–35.
84. Vieira RAMAR, Minicucci EM, Marques MEA, Marques SA. Actinic cheilitis and squamous cell carcinoma of the lip: clinical, histopathological and immunogenetic aspects. *An Bras Dermatol.* 2012;87:105–14.
85. Slaughter DP, Southwick HW, Smejkal W. Field cancerization in oral stratified squamous epithelium; clinical implications of multicentric origin. *Cancer.* 1953;6:963–8.
86. Torezan LAR, Festa-Neto C. Cutaneous field cancerization: clinical, histopathological and therapeutic aspects. *An Bras Dermatol.* 2013;88:775–86.

87. Vanharanta S, Massagué J. Field Cancerization: Something New Under the Sun. *Cell*. 2012;149:1179–81.
88. Cockerell CJ. Histopathology of incipient intraepidermal squamous cell carcinoma (“actinic keratosis”). *J Am Acad Dermatol*. 2000;42:11–7.
89. Werner RN, Sammain A, Erdmann R, Hartmann V, Stockfleth E, Nast A. The natural history of actinic keratosis: a systematic review. *Br J Dermatol*. 2013;169:502–18.
90. Olsen EA, Abernethy ML, Kulp-Shorten C, Callen JP, Glazer SD, Huntley A, et al. A double-blind, vehicle-controlled study evaluating masoprocol cream in the treatment of actinic keratoses on the head and neck. *J Am Acad Dermatol*. 1991;24:738–43.
91. Fernández-Figueras MT, Carrato C, Sáenz X, Puig L, Musulen E, Ferrándiz C, et al. Actinic keratosis with atypical basal cells (AK I) is the most common lesion associated with invasive squamous cell carcinoma of the skin. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29:991–7.
92. Schmitz L, Kahl P, Majores M, Bierhoff E, Stockfleth E, Dirschka T. Actinic keratosis: correlation between clinical and histological classification systems. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30:1303–7.
93. Goldberg LH, Joseph AK, Tschien JA. Proliferative actinic keratosis. *Int J Dermatol*. 1994;33:341–5.
94. Rosen T, Lebwohl MG. Prevalence and awareness of actinic keratosis: barriers and opportunities. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68:2–9.
95. Zalaudek I, Piana S, Moscarella E, Longo C, Zendri E, Castagnetti F, et al. Morphologic grading and treatment of facial actinic keratosis. *Clin Dermatol*. 2014;32:80–7.
96. Tschandl P, Argenziano G, Bakos R, Gourhant J-Y, Hofmann-Wellenhof R, Kittler H, et al. Dermoscopy and entomology (entomodermoscopy). *J Dtsch Dermatol Ges*. 2009;7:589–96.
97. Russo T, Piccolo V, Lallas A, Argenziano G. Recent advances in dermoscopy. *F1000Res*. 2016;5:184
98. Zalaudek I, Argenziano G, Di Stefani A, Ferrara G, Marghoob AA, Hofmann-Wellenhof R, et al. Dermoscopy in General Dermatology. *Dermatology*. 2006;212:7–18.
99. Lallas A, Argenziano G, Moscarella E, Longo C, Simonetti V, Zalaudek I. Diagnosis and management of facial pigmented macules. *Clin Dermatol*. 2014;32:94–100.
100. Palacios-Martínez D, Díaz-Alonso RA. Dermatoscopy for beginners(i): general information. *Semergen*. 2016. [Epub ahead of print]
101. Campos-do-Carmo G, Ramos-e-Silva M. Dermoscopy: basic concepts. *Int J Dermatol*. 2008;47:712–9.

102. Goldman L. A Simple Portable Skin Microscope for Surface Microscopy. *Arch Dermatol.* 1958;78:246.
103. Stolz W. Skin surface microscopy. *The Lancet.* 1989;334:864–5.
104. Bahmer FA, Fritsch P, Kreusch J, Pehamberger H, Rohrer C, Schindera I, et al. Terminology in surface microscopy. Consensus meeting of the Committee on Analytical Morphology of the Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Forschung, Hamburg, Federal Republic of Germany, Nov. 17, 1989. *J Am Acad Dermatol.* 1990;23:1159–62.
105. Çayirli M, Köse O, Demiriz M. Clinical, dermoscopic and immunohistochemical assessment of actinic keratoses and evaluation of the effectiveness of diclofenac therapy with immunohistochemical analysis. *Arch Dermatol Res.* 2013;305:389–95.
106. Micali G, Lacarrubba F, Massimino D, Schwartz RA. Dermatoscopy: Alternative uses in daily clinical practice. *J Am Acad Dermatol.* 2011;64:1135–46.
107. Huerta-Brogeras M, Olmos O, Borbujo J, Hernández-Núñez A, Castaño E, Romero-Maté A, et al. Validation of dermoscopy as a real-time noninvasive diagnostic imaging technique for actinic keratosis. *Arch Dermatol.* 2012;148:1159–64.
108. Malvey J. A new vision of actinic keratosis beyond visible clinical lesions. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29:3–8.
109. Hirokawa D, Lee JB. Dermatoscopy: an overview of subsurface morphology. *Clin Dermatol.* 2011;29:557–65.
110. Ayhan E, Ucmak D, Akkurt Z. Vascular structures in dermoscopy. *An Bras Dermatol.* 2015;90:545–53.
111. Lee JB, Hirokawa D. Dermatoscopy: Facts and controversies. *Clin Dermatol.* 2010;28:303–10.
112. Zalaudek I, Kreusch J, Giacomel J, Ferrara G, Catricalà C, Argenziano G. How to diagnose nonpigmented skin tumors: A review of vascular structures seen with dermoscopy. *J Am Acad Dermatol.* 2010;63:361–74.
113. Kittler H, Marghoob AA, Argenziano G, Carrera C, Curiel-Lewandrowski C, Hofmann-Wellenhof R, et al. Standardization of terminology in dermoscopy/dermatoscopy: Results of the third consensus conference of the International Society of Dermoscopy. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74:1093–106.
114. Rubegni P, Burrioni M, Andreassi A, Fimiani M. The role of dermoscopy and digital dermoscopy analysis in the diagnosis of pigmented skin lesions. *Arch Dermatol.* 2005;141:1444–6.
115. Rosendahl C, Tschandl P, Cameron A, Kittler H. Diagnostic accuracy of dermoscopy for melanocytic and nonmelanocytic pigmented lesions. *J Am Acad Dermatol.* 2011;64:1068–73.

116. Longo C, Borsari S, Benati E, Moscarella E, Alfano R, Argenziano G. Dermoscopy and Reflectance Confocal Microscopy for Monitoring the Treatment of Actinic Keratosis with Ingenol Mebutate Gel: Report of Two Cases. *Dermatol Ther.* 2016;6:81–7.
117. Deinlein T, Richtig G, Schwab C, Scarfi F, Arzberger E, Wolf I, et al. The use of dermoscopy in diagnosis and therapy of nonmelanocytic skin cancer. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2016;14:144–51.
118. Kittler H, Ried E, Rosendahl C, Cameron A. Dermoscopy of unpigmented lesions of the skin: A new classification of vessel morphology based on pattern analysis. *Dermatopathol Pract Concept.* 2008;14:3.
119. Blum A, Argenziano G. Metaphoric and descriptive terminology in dermoscopy: Combine “blink” with “think.” *Dermatol Pract Concept.* 2015;31;5:23
120. Giacomel J, Zalaudek I, Marghoob AA. Metaphoric and descriptive terminology in dermoscopy: Lessons from the cognitive sciences. *Dermatol Pract Concept.* 2015;5:69–74.
121. Cuellar F, Vilalta A, Puig S, Palou J, Salerni G, Malveyh J. New dermoscopic pattern in actinic keratosis and related conditions. *Arch Dermatol.* 2009;145:732.
122. Giacomel J, Lallas A, Argenziano G, Bombonato C, Zalaudek I. Dermoscopic “signature” pattern of pigmented and nonpigmented facial actinic keratoses. *J Am Acad Dermatol.* 2015;72:57–9.
123. Zalaudek I, Argenziano G. Dermoscopy of actinic keratosis, intraepidermal carcinoma and squamous cell carcinoma. *Curr Probl Dermatol.* 2015;46:70–6.
124. Giacomel J, Zalaudek I. Pink Lesions. *Dermatol Clin.* 2013;31:649–78.
125. Pock L, Drlík L, Hercogová J. Dermoscopy of pigmented actinic keratosis--a striking similarity to lentigo maligna. *Int J Dermatol.* 2007;46:414–6.
126. Ciudad C, Avilés JA, Suárez R, Lázaro P. Diagnostic utility of dermoscopy in pigmented actinic keratosis. *Actas Dermo-Sifiliográficas.* 2011;102:623–6.
127. Nascimento MM, Shitara D, Enokihara MMSS, Yamada S, Pellacani G, Rezza GG. Inner gray halo, a novel dermoscopic feature for the diagnosis of pigmented actinic keratosis: Clues for the differential diagnosis with lentigo maligna. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71:708–15.
128. Zalaudek I, Ferrara G, Leinweber B, Mercogliano A, D’Ambrosio A, Argenziano G. Pitfalls in the clinical and dermoscopic diagnosis of pigmented actinic keratosis. *J Am Acad Dermatol.* 2005;53:1071–4.
129. Akay BN, Kocyigit P, Heper AO, Erdem C. Dermoscopy of flat pigmented facial lesions: diagnostic challenge between pigmented actinic keratosis and lentigo maligna. *Br J Dermatol.* 2010;163:1212–7.

130. Uhlenhake EE, Sangueza OP, Lee AD, Jorizzo JL. Spreading pigmented actinic keratosis: A review. *J Am Acad Dermatol.* 2010;63:499–506.
131. Chung HJ, McGuigan KL, Osley KL, Zendell K, Lee JB. Pigmented solar (actinic) keratosis: An underrecognized collision lesion. *J Am Acad Dermatol.* 2013;68:647–53.
132. Goncharova Y, Attia EAS, Soud K, Vasilenko IV. Dermoscopic features of facial pigmented skin lesions. *ISRN Dermatol.* 2013;2013:546813.

5. ARTIGO EM INGLÊS

Title: Dermoscopic patterns of non-facial actinic keratosis: characterization of pigmented and non-pigmented lesions.

Authors: Clarissa Prieto Herman Reinehr¹, Gabriela Garbin¹, Renato Marchiori Bakos^{1,2}

Affiliations:

1- Department of Dermatology, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Brazil;

2- Postgraduate Program in Medical Sciences - Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Brazil

Correspondence Author: Clarissa Prieto Herman Reinehr – Rua Ramiro Barcellos 2350, CEP 90035-903, Porto Alegre, Brazil. cla.reinehr@gmail.com

ABSTRACT

Background

Actinic keratoses (AKs) are dysplastic proliferations of keratinocytes. Studies evaluating non-facial dermatoscopic pattern of AKs are scarce.

Objectives

This study aimed to evaluate the dermatoscopic patterns of AKs located in non-facial sites and to compare their patterns with facial lesions.

Material and Methods

Patients with concomitant facial and non-facial AKs were recruited to participate and evaluated by clinical and dermatoscopic images of their AKs.

Results

68 patients were included in the study. A total of 258 non-facial AKs and 68 facial AKs were analyzed. The most frequent non-facial AK dermatoscopic structures were yellow opaque scales (97,3%) and erythema (57,4%). When analyzed in combination, scales plus erythema were found in 55,4% of non-facial AKs. Pigmented structures were observed in 22,5% non-

facial AKs. Homogeneous brown pigmentation was the most prevalent pigmented structure in non-facial pigmented AK (pAK) (93,1%). There was a positive association between patients having concomitant pigmented facial and non-facial AKs ($p < 0,001$).

Conclusions

The combinations of erythema and yellow opaque scales or yellow opaque scales and homogeneous pigmentation are suggestive, respectively of non-pigmented and pigmented non-facial AKs. Pigmented AKs occur concomitantly in facial and non-facial areas.

Key words: actinic keratosis, dermoscopy, non-facial actinic keratosis, pigmented actinic keratosis

INTRODUCTION:

Clinically, actinic keratoses (AKs) present as macules, papules or hyperkeratotic plaques with an erythematous background. At initial stages they might be better identified by palpation rather than by visual inspection.(1,2) They may also be pigmented and show variable degrees of infiltration.(3,4)

Dermoscopy as a complementary method for AK diagnosis was initially proposed by Zalaudek et al in 2006.(5) Latter, Huerta-Brogeras and colleagues related a sensibility of 98,7% and a specificity of 95% for the diagnosis of AK with the technique.(6)

Few studies evaluated dermatoscopic patterns of non-facial AKs. In 2010, Zalaudek et al described erythema and surface yellow scales as dermatoscopic structures of non-facial AK; the authors also observed dotted vessels associated to erythema.(7) Peris et al studied non-facial pigmented actinic keratosis (pAK) and reported a delicate pigmented pseudonetwork, that could be associated to multiple dots and globules with a bluish-grey color.(4)

Due to the scarce data about non-facial AK dermoscopy, this study aimed to describe non-facial AK dermatoscopic structures and patterns among patients that also presented facial AKs and to compare patterns between AKs in distinct body sites.

MATERIAL AND METHODS

Study design

The prevalence of dermoscopic structures and patterns observed in non-facial AK was evaluated through an observational study. Seventy patients with concomitant non-facial and facial AKs older than 18 years old were recruited to participate, between April 2015 and November 2015. Patients that had received treatment for AK 60 days prior to the study were excluded.

Data regarding to skin type, personal history of previous skin cancer, immunosuppression and other medical information were collected.

Dermoscopic analysis

Clinical and dermoscopic images of all lesions were obtained through a digital dermatoscope (Fotofinder Systems, Tübingen, Germany) and were recorded in high-definition JPG format. Dermoscopic evaluation was performed with x20 magnification for all lesions. For every patient, we selected representative lesions of non-facial and facial AKs.

Initially the frequency of dermoscopic structures in non-facial AKs was graded. Structures analyzed were: erythema, surface scales, dotted vessels, linear-wavy vessels, glomerular vessels, red pseudonetwork, follicular plugs, follicular openings with whitish halo and presence of pigmentation. Pigmentation was classified according to the following: slate-grey pigmentation, annular-granular pattern, rhomboidal structures, pigmented pseudonetwork, inner grey halo and homogeneous brown pigmentation.

Then we sought to compare the patterns found in these lesions with the dermoscopic aspect of facial AKs in the same patient. Dermoscopic structures were evaluated based in a consensus between two investigators.

Statistical analysis

Considering previous studies and an α value of 5% with a power of 80% we reached a sample size of 64 patients to achieve statistical significance (WinPepi statistic software).(7,8) Due to potential losses, an increase of 10% in the final sample size resulted in 70 patients.

Statistic analysis was performed with SPSS (Statistical Package for Social Sciences, IBM Corp, Armonk, NY) version 18.0. Categorical variables were analyzed through relative and absolute frequencies. Quantitative variables were analyzed by mean and standard deviation. Fisher's Exact Test was used for bivariate analysis of the variables pigmented facial AK and pigmented non-facial AK. Qui-Square test corrected by the Yates continuity factor was used to compare dermoscopic patterns between non-facial and facial AKs.

RESULTS

Patients' demographics and clinical characteristics

Seventy patients were initially recruited; two were excluded because of poor quality of the images collected. The mean age of all participants was 71 years old (range: 43-93), 38 (55,9%) were men, 64 presented multiple AKs and phototypes ranged from II (63,8%) to III (36,8%). Ten patients were immunosuppressed (14,7%) and 77,9% had a history of previous skin cancer, 18 patients presented more than one type of previous skin cancer.

We evaluated 258 non-facial AK. Non-facial lesions were located on forearms (106 lesions), hands (147), legs (4) and foot (1). The number of non-facial AKs evaluated per patient ranged from one to 10 lesions, with a mean of 3,8 non-facial lesions evaluated per patient, four patients (5,8%) presented only one non-facial AK.

Dermoscopic analysis

Dermoscopic analysis of non-facial AKs (n=258) presented yellow scales as the most prevalent dermoscopic structure (97,3%), followed by erythema (56,4%) and presence of pigmentation (22,5%) (Table 1). Examples of non-facial AKs are illustrated in Figure 1. Although uncommon, the red pseudonetwork was observed in two non-facial AKs (Figure 2). Moreover, we observed erythema and yellow opaque scales combined in 55,43% and yellow opaque scales plus homogenous brown pigmentation in 20,15% of non-facial AK (Table 2). Both patterns were statistically significant for this diagnosis in comparison to facial lesions ($p < 0,001$ and $p = 0,009$, respectively).

The most prevalent pigmented structure in non-facial pAK (n=58) was homogeneous brown pigmentation (Figure 3), found in 54 lesions (93,1%). Grey pigmentation was observed in 5,2% and annular-granular pigmentation in 1,7% non-facial AKs (Table 1).

When evaluating facial AK in these patients (n=68), the red pseudonetwork was the most prevalent structure, found in 54 lesions (79,5%), yellow opaque scales were found in 62 lesions (91,2%) and erythema in 15 lesions (22,1%). Regarding to the dermoscopic aspects of facial pAK (n=21), brown pseudonetwork occurred in 16 lesions (Figure 4) (76,2%) and homogeneous brown pigmentation in four lesions. The inner gray halo was observed in only one facial pAK associated to the pigmented pseudonetwork. Major dermoscopic patterns of facial AKs are described in Table 2, scales associated to pseudonetwork and scales associated to perifollicular pigmentation were associated to facial AK ($p < 0,001$).

We could demonstrate a statistically significant association between having non-facial pAK and facial pAK ($p < 0,001$) although we could not demonstrate a positive association between other factors for the occurrence of non-facial pAK (Table 3).

DISCUSSION

Differences among dermoscopic aspects of non-facial and facial actinic keratoses lesions are expected due to anatomic aspects. We could demonstrate in a larger sample of non-facial AKs that they possess characteristic dermoscopic aspects especially in comparison to facial lesions. In 2010, Zalaudek et al described erythema, surface yellow scales and dotted vessels as dermatoscopic structures commonly seen in non-facial AK, from observations in unpublished data.(7) Our study found similar patterns, being also these dermatoscopic structures the most commonly found in non-facial AK. Although present in only two non-facial AK, the red pseudonetwork was also observed in lesions located on the dorsa of the hand and on the forearm.

This difference between non-facial and facial AK is expected based on the lower density of adnexal structures in non-facial skin, that correspond to the spared hypopigmented “holes” in facial lesions.(9) This explains why the dermoscopic structures follicular plugs and whitish halos were not observed in non-facial AKs in our sample.

Little is known about dermoscopic aspects of pAK in non-facial lesions. On histopathology, pAK shows the same findings of non-pigmented AK plus the presence of melanin in epidermis and dermis, in individual keratinocytes or inside melanophages, which correspond to the black or grey dots and globules seen on dermoscopy.(4,10–12) Peris et al reported pAK on the trunk and limbs presenting a delicate pigmented network.(4) This finding was corroborated by Moscarella et al, that observed the pigmented network in three out of five non-facial lesions located on the trunk and leg.(11) Multiple irregular dark-brown to blue-gray dots and globules can also be found, in association to the pigmented network or isolated.(4,13) In our sample, the homogeneous brown pigmentation was observed in 93,1% non-facial pAK. This homogeneous pigmentation corresponds on histopathology to pigmented keratinocytes along a flattened dermoepidermal junction, a result of chronically photodamaged skin.(9) Besides, we observed that the combination of homogeneous brown pigmentation and scales was significantly associated to the diagnosis of non-facial AK ($p = 0,009$), when comparing these lesions with facial AK.

When comparing non-facial with facial AK, facial lesions present well defined dermatoscopic criteria like: red pseudonetwork, white-to-yellow surface scales, fine linear-wavy vessels surrounding the hair follicles and hair follicles filled with yellowish keratotic plugs.(5) Other dermatoscopic patterns include the Rosette's sign and glomerular vessels in bowenoid AK.(7,14,15) The red pseudonetwork was found in 79,5% facial AK in our study, this corroborates the frequencies found in previous studies that ranged from 70-95% of the cases.(5,16)

Studies that evaluated dermatoscopic patterns of pAK described mostly facial lesions, possibly due to the important differential diagnosis of other facial pigmented disorders like lentigo maligna.(9,12,17–20) They report brownish-grey dots and globules regularly surrounding the follicular ostia, the annular-granular pattern, the inner gray halo and the pigmented pseudonetwork as the most commonly found dermoscopic structures in facial pAK dermoscopy.(13,19) In our sample, the pigmented pseudonetwork was the most prevalent dermatoscopic feature, observed in 76,2% of facial pAK.

Finally, we could demonstrate that there was an association in having concomitant facial and non-facial pAK. We can assume that while some patients, usually the ones with higher phototypes, have multiple pigmented lesions, others, with lower skin phototypes, tend to have multiple non-pigmented AK, both on the face and on non-facial sites.(21)

A potential limitation of our study is that the majority of non-facial lesions were located on the upper limbs and that only lesions located on the limbs were evaluated. In addition, although formed of consecutive patients with AKs, our sample was composed of patients with only Fitzpatrick's phototypes II and III, possibly because AK mostly occur in patients with lighter skin types. We infer that with a more heterogeneous group we could have demonstrated associations between occurrence of pigmented lesions and skin types.

In summary, the results of our study enhance the knowledge about non-facial AK dermatoscopic findings and may contribute to early diagnosis of AK, preventing their transformation into skin malignancies.(3) We observed that the combination of erythema plus yellow opaque scales and of yellow opaque scales plus pigmentation are suggestive for the diagnosis of non-facial AK by dermoscopy. The classic red pseudonetwork, well described in previous studies, was the most commonly pattern observed in facial AK. Additionally non-facial pAK usually present with homogeneous brown pigmentation and less commonly with slate-grey pigmentation or annular-granular pattern. Besides that, a positive association

between having pigmented AK on the face and on non-facial sites was statistically significant and should be taken into account when evaluating patients with multiple lesions.

Key words: actinic keratosis, dermoscopy, non-facial actinic keratosis, pigmented actinic keratosis

CONFLICT OF INTEREST: The authors state no conflict of interest.

REFERENCES

1. Frost CA, Green AC. Epidemiology of solar keratoses. *Br J Dermatol.* 1994;131:455–64.
2. Anwar J, Wrone DA, Kimyai-Asadi A, Alam M. The development of actinic keratosis into invasive squamous cell carcinoma: evidence and evolving classification schemes. *Clin Dermatol.* 2004;22:189–96.
3. Schmitt JV, Miot HA. Actinic keratosis: a clinical and epidemiological revision. *An Bras Dermatol.* 2012;87:425–34.
4. Peris K, Micantonio T, Piccolo D, Fargnoli MC. Dermoscopic features of actinic keratosis. *J Ger Soc Dermatol.* 2007;5:970–6.
5. Zalaudek I, Giacomel J, Argenziano G, Hofmann-Wellenhof R, Micantonio T, Di Stefani A, et al. Dermoscopy of facial nonpigmented actinic keratosis. *Br J Dermatol.* 2006;155:951–6.
6. Huerta-Brogeras M, Olmos O, Borbujo J, Hernández-Núñez A, Castaño E, Romero-Maté A, et al. Validation of dermoscopy as a real-time noninvasive diagnostic imaging technique for actinic keratosis. *Arch Dermatol.* 2012;148:1159–64.
7. Zalaudek I, Kreusch J, Giacomel J, Ferrara G, Catricalà C, Argenziano G. How to diagnose nonpigmented skin tumors: a review of vascular structures seen with dermoscopy: part II. Nonmelanocytic skin tumors. *J Am Acad Dermatol.* 2010;63:377–86.
8. Çayirli M, Köse O, Demiriz M. Clinical, dermoscopic and immunohistochemical assessment of actinic keratoses and evaluation of the effectiveness of diclofenac therapy with immunohistochemical analysis. *Arch Dermatol Res.* 2013;305:389–95.
9. Lallas A, Argenziano G, Moscarella E, Longo C, Simonetti V, Zalaudek I. Diagnosis and management of facial pigmented macules. *Clin Dermatol.* 2014;32:94–100.
10. Chung HJ, McGuigan KL, Osley KL, Zendell K, Lee JB. Pigmented solar (actinic) keratosis: An underrecognized collision lesion. *J Am Acad Dermatol.* 2013;68:647–53.

11. Moscarella E, Rabinovitz H, Zalaudek I, Piana S, Stanganelli I, Oliviero MC, et al. Dermoscopy and reflectance confocal microscopy of pigmented actinic keratoses: a morphological study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29:307–14.
12. Pock L, Drlík L, Hercogová J. Dermoscopy of pigmented actinic keratosis--a striking similarity to lentigo maligna. *Int J Dermatol*. 2007;46:414–6.
13. Uhlenhake EE, Sanguenza OP, Lee AD, Jorizzo JL. Spreading pigmented actinic keratosis: A review. *J Am Acad Dermatol*. 2010;63:499–506.
14. Rigel DS, Stein Gold LF. The importance of early diagnosis and treatment of actinic keratosis. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68:20–7.
15. Martín JM, Bella-Navarro R, Jordá E. Vascular patterns in dermoscopy. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 2012;103:357–75.
16. Zalaudek I, Giacomel J, Schmid K, Bondino S, Rosendahl C, Cavicchini S, et al. Dermoscopy of facial actinic keratosis, intraepidermal carcinoma, and invasive squamous cell carcinoma: a progression model. *J Am Acad Dermatol*. 2012;66:589–97.
17. Goncharova Y, Attia EAS, Soud K, Vasilenko IV. Dermoscopic features of facial pigmented skin lesions. *ISRN Dermatol*. 2013;2013:546813.
18. Ciudad C, Avilés JA, Suárez R, Lázaro P. Diagnostic utility of dermoscopy in pigmented actinic keratosis. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 2011;102:623–6.
19. Nascimento MM, Shitara D, Enokihara MMSS, Yamada S, Pellacani G, Rezza GG. Inner gray halo, a novel dermoscopic feature for the diagnosis of pigmented actinic keratosis: Clues for the differential diagnosis with lentigo maligna. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71:708-15
20. Zalaudek I, Ferrara G, Leinweber B, Mercogliano A, D'Ambrosio A, Argenziano G. Pitfalls in the clinical and dermoscopic diagnosis of pigmented actinic keratosis. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53:1071–4.
21. Giacomel J, Lallas A, Argenziano G, Bombonato C, Zalaudek I. Dermoscopic “signature” pattern of pigmented and nonpigmented facial actinic keratoses. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72:57–9.

FIGURES

Figure 1: Non facial AKs: A) AK located on forearm showing scales, erythema and dotted vessels within a lentiginous skin; B) AK located on forearm showing only white scales; C) AK located on the upper extremity showing scales, erythema and dotted vessels; D) hyperkeratotic AK on the dorsa of the hand with scales and erythema. (Original magnification x 20, Fotofinder systems)

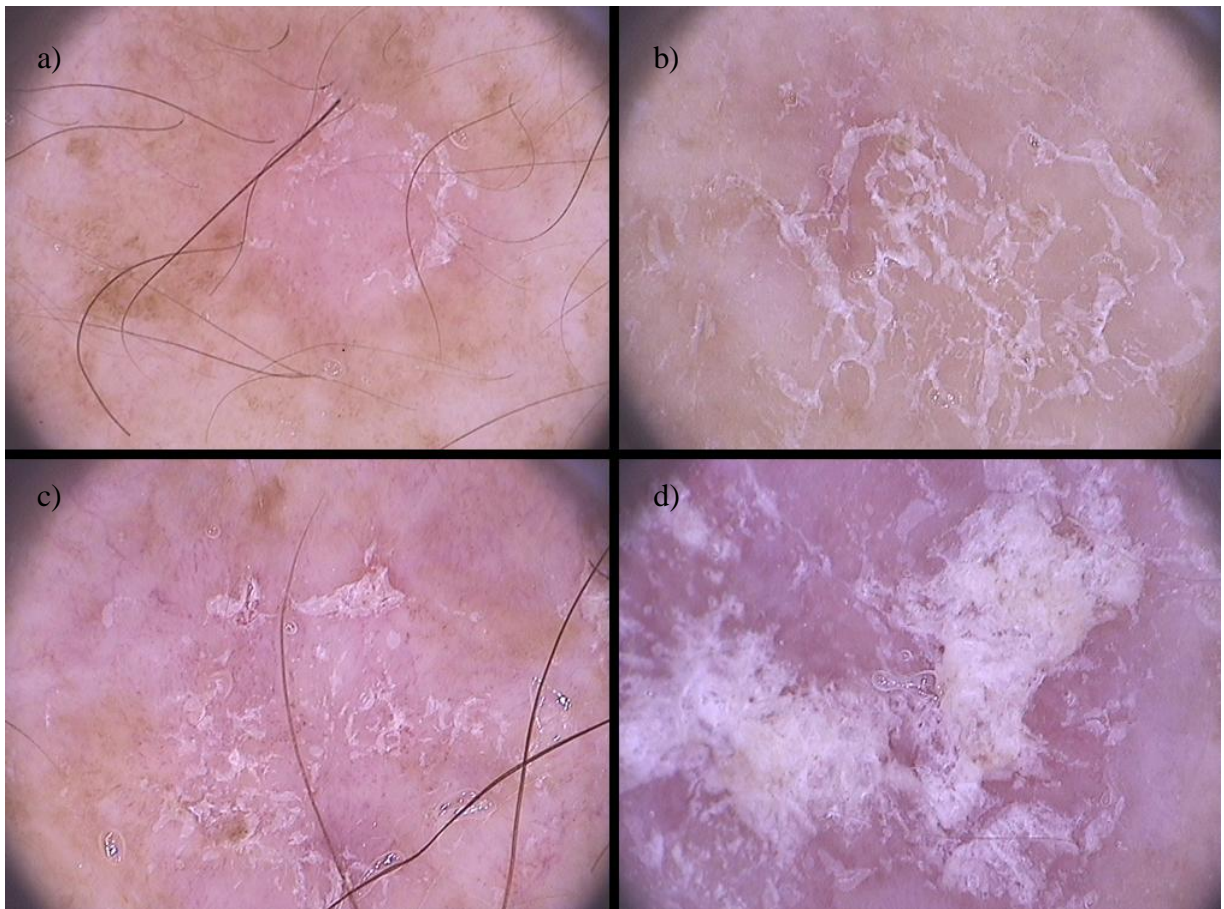


Figure 2: Dermoscopy of AK located on the forearm (A) and on the dorsa of the hand (B) with red pseudonetwork and dotted vessels. (Original magnification x 20 and x 50, Fotofinder systems)

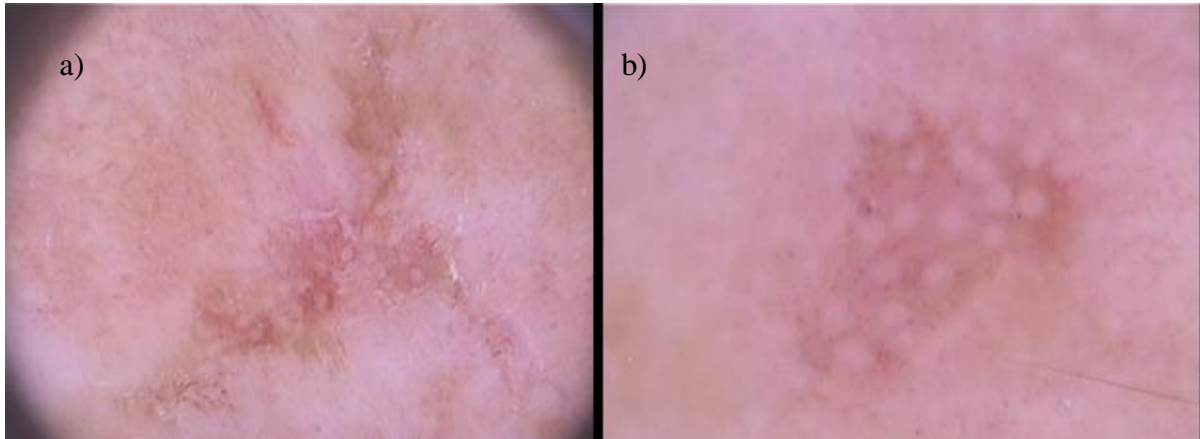


Figure 3: A) Pigmented AK located on extremities with homogeneous brown pigmentation and scales. B) Hyperkeratotic AK on the leg with thick scales and homogenous brown pigmentation. (Original magnification x 20, Fotofinder systems)

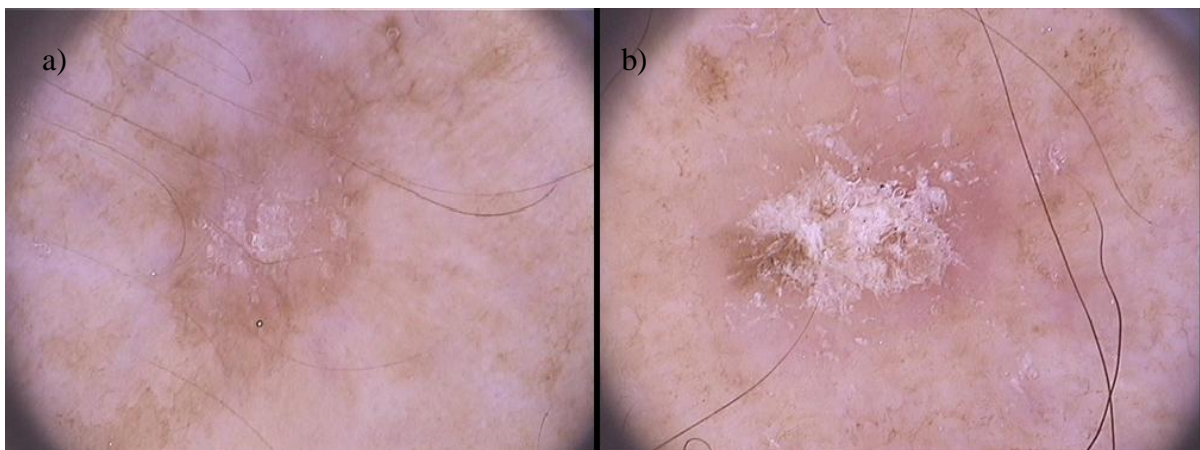
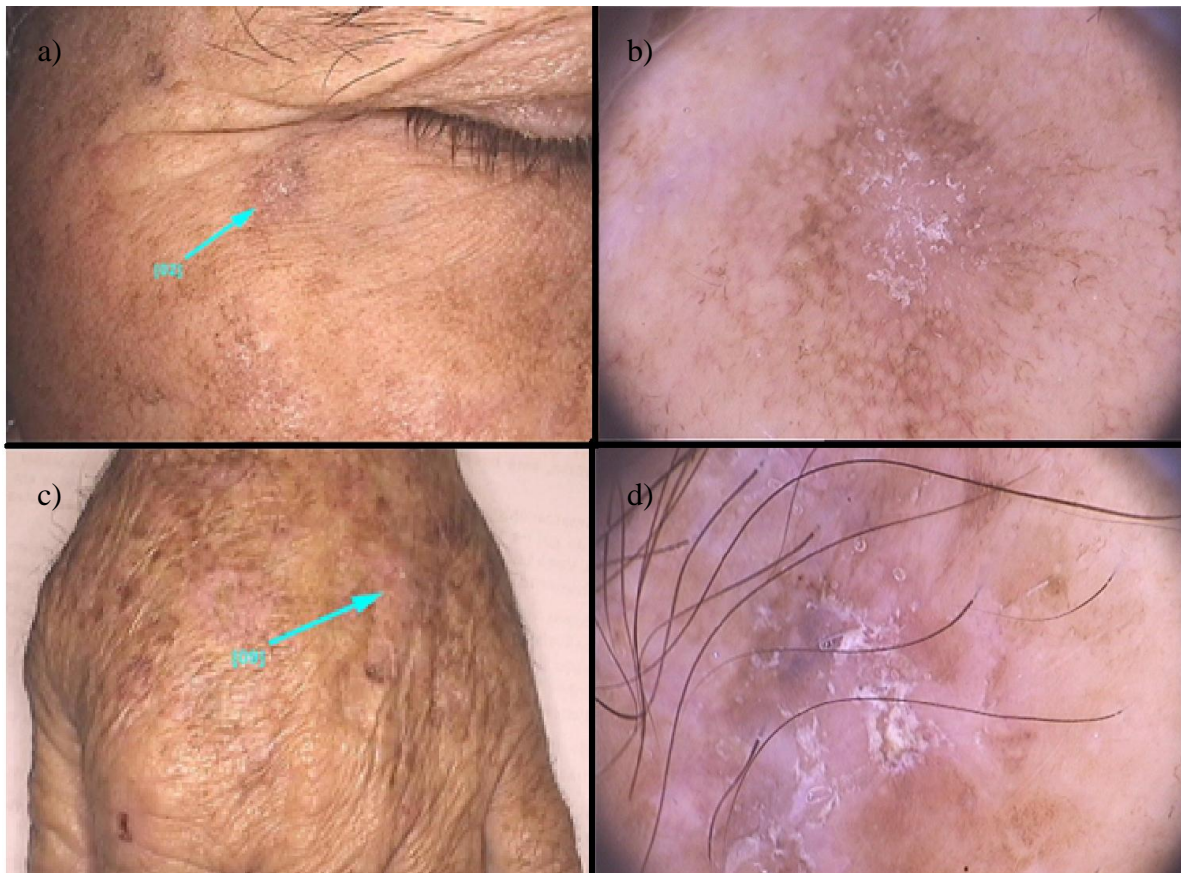


Figure 4: Pigmented AK occurring in distinct body sites in the same patient. A) Facial pAK: Reddish-brown scaly plaque on the right periorbital region; B) Dermoscopy with annular-granular pattern surrounding follicular openings outlining a pigmented pseudonetwork. C) Non-facial pAK in the same patient on the dorsa of the hand; D) Dermoscopy with scales and homogeneous brown pigmentation. (Original magnification x 20, Fotofinder systems)



TABLES:**Table 1:** Frequency of dermatoscopic structures of non-facial actinic keratoses (n=258)

Dermatoscopic structure	n (%)
Scales	251 (97,3)
Erythema	147 (56,4)
Dotted vessels	39 (15,2)
Linear, wavy vessels	18 (7)
Red pseudonetwork	2 (0,8)
Follicular plugs	0 (0)
Follicular openings with whitish halo	0 (0)
	58 (22,5)
Pigmented structures	Homogenous brown pigmentation 54 (93,1%)
	Slate-grey pigmentation 3 (5,2%)
	Annular-granular pigmentation 1 (1,7%)

Table 2: Dermatoscopic patterns among patients with both non-facial and facial AK.

	n (%)		P value*
	Non-facial (n=258)	Facial (n=68)	
DERMATOSCOPIC PATTERNS			
Erythema and scales	143 (55,43%)	14 (20,59%)	p<0,001
Erythema, scales and dotted vessels	22 (8,53%)	0 (0%)	p=0,007
Erythema, scales and linear/wavy vessels	10 (3,88%)	2 (2,94%)	p=0,716
Scales and red pseudonetwork	1 (0,39%)	48 (70,59%)	p<0,001
Scales and homogeneous brown pigmentation	52 (20,15%)	4 (5,88%)	p=0,009
Scales and perifollicular pigmentation (granular or pseudonetwork)	1 (0,39%)	15 (22,06%)	p<0,001

*P value calculated with the Yates correction for continuity chi-square

Table 3: Comparison between having pigmented non-facial AK and pigmented facial AK.

		Non-facial pAK		Total
		Yes	No	
Facial pAK	Yes	25	6	31
	No	8	29	37
Total		33	35	68

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O artigo apresentado avaliou os padrões dermatoscópicos encontrados nas lesões extrafaciais. As associações das estruturas escamas e eritema, e escamas, eritema e vasos em ponto foram estatisticamente significativas para o diagnóstico de ceratoses actínicas extrafaciais, quanto comparadas com as lesões faciais. O clássico “padrão em morango”, descrito em estudos que analisaram a dermatoscopia das ceratoses actínicas faciais, foi observado em lesões extrafaciais neste trabalho, embora de forma rara, demonstrando que a característica não é exclusiva da topografia facial.

Quando observamos os achados dermatoscópicos das ceratoses actínicas pigmentadas extrafaciais, o presente estudo observou prevalência da pigmentação acastanhada homogênea, além disso, pigmento acinzentado e pigmento anular-granular foram observados em algumas lesões.

Outra associação observada foi a concordância entre possuir lesão pigmentada facial e extrafacial nos pacientes avaliados, o que nos permite inferir que a presença de pigmento nas ceratoses actínicas possa estar relacionada a características individuais, possivelmente relacionadas ao fototipo segundo a classificação de Fitzpatrick, conforme sugerido no artigo de 2015 de Giacomel *et al*, que avaliou apenas dois pacientes. Nesse aspecto nosso estudo é inovador, pois avalia esta associação em um número significativo de pacientes.

A importância de estabelecer quais estruturas e padrões dermatoscópicos são encontrados nas ceratoses actínicas extrafaciais está em favorecer o diagnóstico e o tratamento precoce destas lesões, evitando a progressão das mesmas para neoplasias cutâneas invasivas.