



Associação do polimorfismo –160 C/A do gene *CDH1* da e-caderina com suscetibilidade para desenvolver vitiligo^{☆,☆☆}

Prezado Editor,

O vitiligo é a despigmentação adquirida mais frequente, caracterizada por manchas acrómicas decorrentes da perda de melanócitos.^{1,2} Sua patogênese não é completamente compreendida e acredita-se que seja multifatorial.³ A teoria da melanocitorragia é baseada na observação de que a fricção mecânica leva ao descolamento dos melanócitos e à perda transepidermica, sugerindo que uma adesão deficitária dos melanócitos possa ser o primeiro passo no desenvolvimento do vitiligo.^{2,4,5} A e-caderina é dependente da proteína transmembrana Ca^{2+} e molécula de adesão chave responsável pela mediação das interações melanócito-queratinócito.³ Os queratinócitos em lesões de vitiligo têm expressão mais fraca de e-caderina e receptor do domínio discoidina 1 (DDR1), outra molécula de adesão célula-célula.⁴ Também é observada distribuição anormal de e-caderina na pele normal de pacientes com vitiligo, reforçando a teoria da adesão.⁴ Há poucas informações sobre polimorfismos do gene *CDH1* da e-caderina no vitiligo; oito polimorfismos foram estudados anteriormente e apenas o polimorfismo rs10431924 mostrou associação com vitiligo.² Tarlé et al. observaram associação positiva do alelo T do polimorfismo rs10431924 e vitiligo, particularmente quando acompanhado de comorbidades autoimunes em uma população brasileira.² Enquanto isso, Almasi-Nasrabadi et al. revelaram associação entre o genótipo CC de rs10431924 e o vitiligo em uma população iraniana.¹

O presente estudo de caso-controle foi conduzido com o objetivo de investigar a associação entre dois polimorfismos de nucleotídeo único (SNP, *single nucleotide polymorphism*) do gene *CDH1* e a suscetibilidade para desenvolver vitiligo em uma população mexicana: –347 G→GA (rs5030625) e –160 C/A (rs16260). Ambos os SNPs estudados estão na região promotora do gene *CDH1*, o que significa que esses polimorfismos podem levar à super- ou sub-expressão da e-caderina e, portanto, podem ter correlação com a patogênese do vitiligo.^{6,7} Pacientes com diagnóstico clínico de vitiligo e controles saudáveis sem história familiar de vitiligo foram recrutados no Departamento de Dermatologia do Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” em Monterrey, México. Uma amostra de sangue

Tabela 1 Características demográficas de casos e controles

Variável	Casos (n = 116), n (%)	Controles (n = 121), n (%)
Sexo	Masculino	49 (42,2%)
	Feminino	67 (57,8%)
Idade (anos - média ± desvio padrão)	40,15 ± 12,8	31,9 ± 13,8
Vitiligo	Comum	97 (83,6%)
	Acrofacial	6 (5,2%)
	Mucoso	1 (0,9%)
	Focal	12 (10,3%)

venoso foi obtida de todos os indivíduos para isolamento de DNA genômico utilizando o método *salting-out* com concentração final de DNA de 0,1-1,0 µg/µL. A frequência alélica dos polimorfismos de *CDH1* rs5030625 e rs16260 foi caracterizada por análise de polimorfismo de fragmentos de restrição utilizando a reação em cadeia da polimerase (PCR - RFLP), usando um termociclador MJ Mini PTC1148 (Bio-Rad, Hercules; CA, EUA). Os primers para *CDH1* rs5030625 (5'-GCCCGACTTGCTCTCTACTAC-3' e 5'-GGCCACAGCCAATCAGCA-3') e *CDH1* rs16260 (5'-TGATCCCAGGTCTTAGTGAG-3' e 5'-AGTCTGAACTGACTTCCGCA-3') foram obtidos de IDT (Coralville; IA, EUA). De acordo com protocolos previamente publicados, as enzimas *Ban*II e *Bst*EII (New England Biolabs; MA, EUA) foram respectivamente utilizadas na análise de restrição.^{6,8} Todo o produto digerido foi analisado por eletroforese em gel de agarose a 2,5% corado com brometo de etídio e observados em transiluminador UVP modelo 2 de alto desempenho (Upland; CA, EUA).

O tamanho da amostra foi calculado considerando-se a prevalência de vitiligo no México (4%) e um poder estatístico de 97,5% ($Z = 1,96$), resultando em amostra mínima de 114 indivíduos.⁹ A análise estatística foi realizada com o software IBM SPSS Statistics for Windows versão 21.0 (IBM Corp; NY, EUA) e o software Epi Info™ para Windows versão 7 (CDC, EUA). Um teste de equilíbrio de Hardy-Weinberg foi obtido para os alelos utilizando testes de aderência (*goodness-of-fit*), enquanto a dependência genotípica entre pacientes e controles foi determinada com um teste Qui-Quadrado. As razões de chance (*odds ratios*) foram calculadas a partir de tabelas de contingência 2×2 . Um valor de $p < 0,05$ foi considerado significativo após a correção de Bonferroni.

Um total de 116 indivíduos com vitiligo (49 homens e 67 mulheres) e 121 controles (45 homens e 76 mulheres) foram recrutados. As características demográficas são apresentadas na **tabela 1**. O tipo de vitiligo mais frequente foi o generalizado ($n = 97$; 83,6%). As frequências dos genótipos *CDH1* rs5030625 dos casos e controles são apresentadas na **tabela 2**; o genótipo mais comum foi o GA/G (casos $n = 92$; 79,3%; controles $n = 102$; 84,3%), seguido do genótipo GA/GA (casos $n = 13$; 11,2%; controles $n = 12$; 9,9%) e finalmente o genótipo GG (casos $n = 11$; 9,5%; controles $n = 7$; 5,8%). Após a análise estatística, não foi observada associação entre os genótipos *CDH1* rs5030625 e vitiligo ($p = 0,512$). As frequências dos genótipos *CDH1* rs16260 são mostradas na **tabela 3**. Nos indivíduos com vitiligo, o genótipo AA predominou

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2022.07.003>

☆ Como citar este artigo: Kubelis-López DE, Zapata-Salazar NA, Salinas-Santander MA, Sánchez-Domínguez CN, Morlett-Chávez JA, Ocampo-Candiani J. Association of e-cadherin gene *CDH1* polymorphism -160C/A with susceptibility to develop vitiligo. *An Bras Dermatol.* 2023;98:376–8.

☆☆ Trabalho realizado no Departamento de Dermatologia, Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” e Departamento de Bioquímica e Medicina Molecular, Faculdade de Medicina “Dr. José Eleuterio González”, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, Nuevo León, México.

Tabela 2 Frequência de genótipo *CDH1* rs5030625

<i>CDH1</i> rs5030625	Casos (n = 116), n (%)	Controles (n = 121), n (%)	χ^2	p
GG	11 (9,5%)	7 (5,8%)	1,339	0,512
GA/G	92 (79,3%)	102 (84,3%)		
GA/GA	13 (11,2%)	12 (9,9%)		

Tabela 3 Frequência de genótipos *CDH1* rs16260

<i>CDH1</i> rs16260	Casos (n = 116), n (%)	Controles (n = 121), n (%)	χ^2	p
AA	70 (60,4%)	57 (47,1%)	4,176	0,1247
CA	39 (33,6%)	54 (44,6%)		
CC	7 (6%)	10 (8,3%)		

<i>CDH1</i> rs16260	Casos (n = 116), n (%)	Controles (n = 121), n (%)	χ^2	p	OR	IC95%
AA	70 (60,3%)	57 (47,1%)	4,17	0,041	1,709	1,020-2,861
CA/CC	46 (39,7%)	64 (52,9%)	4,17	0,041	0,585	0,349-0,980

OR, *odds ratio*; IC, intervalo de confiança.

(n=70; 60,4%) seguido pelo genótipo CA (n=39; 33,6%) e por último o genótipo CC (n=7; 6%). No grupo controle, o genótipo AA foi o mais frequente (n=54; 47,1%), seguido do genótipo CA (n=54; 44,6%) e o menos frequente foi o genótipo CC (n=10; 8,3%). A análise estatística não encontrou nenhuma associação entre os genótipos *CDH1* rs16260 e vitiligo (p=0,124), mas a sub-análise de um modelo genético comparando o genótipo AA aos genótipos CA/CC mostrou associação entre o risco de desenvolver vitiligo e o genótipo AA (p=0,041; OR=1,709; IC95% 1,020-2,861; [tabela 3](#)).

Este é o primeiro estudo dos polimorfismos *CDH1* rs503062 e rs16260 no vitiligo; observou-se associação entre o genótipo AA do *CDH1* rs16260 e o risco de desenvolver vitiligo quando comparado aos genótipos CC/CA. Este estudo reforça o papel da e-caderina no desenvolvimento do vitiligo. Mais estudos sobre o polimorfismo rs16260 do gene *CDH1* são necessários para confirmar esses achados.

Ética

O presente estudo foi conduzido de acordo com a Declaração de Helsinque e foi aprovado pelo comitê de ética e pesquisa do University Hospital "Dr. José Eleuterio González" com registro DE20-00013.

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

David Emmanuel Kubelis-López: Concepção e planejamento do estudo; obtenção, análise e interpretação dos dados; redação do manuscrito; revisão crítica da literatura e aprovação da versão final do manuscrito.

Natalia Aranza Zapata-Salazar: Concepção e planejamento do estudo; obtenção, análise e interpretação dos dados; redação do manuscrito; revisão crítica da literatura e aprovação da versão final do manuscrito.

Mauricio Andrés Salinas-Santander: Concepção e planejamento do estudo; orientação da pesquisa; obtenção, análise e interpretação dos dados; redação do manuscrito; revisão crítica da literatura e aprovação da versão final do manuscrito.

Celia Nohemí Sánchez-Domínguez: Concepção e planejamento do estudo; orientação da pesquisa; obtenção, análise e interpretação dos dados; redação do manuscrito; revisão crítica da literatura e aprovação da versão final do manuscrito.

Jesús Antonio Morlett-Chávez: Obtenção, análise e interpretação dos dados; revisão do manuscrito; revisão crítica da literatura e aprovação da versão final do manuscrito.

Jorge Ocampo-Candiani: Concepção e planejamento do estudo; Orientação da pesquisa; obtenção, análise e interpretação dos dados; redação do manuscrito; revisão crítica da literatura e aprovação da versão final do manuscrito

Conflito de interesses

Nenhum.

Agradecimentos

Agradecemos a Ana Cecilia Xolalpa Rosales e Marely Eugenia Gómez Galindo por todo seu apoio e trabalho.

Referências

- Almasi-Nasrabadi M, Amoli MM, Robati RM, Rajabi F, Ghalamkar-pour F, Gauthier Y. CDH1 and DDR1 common variants confer risk to vitiligo and autoimmune comorbidities. *Gene*. 2019;700:17–22.
- Tarle RG, Silva de Castro CC, do Nascimento LM, Mira MT. Polymorphism of the E-cadherin gene CDH1 is associated with susceptibility to vitiligo. *Experimental dermatology*. 2015;24:300–2.
- Bakry OA, Hagag MM, Kandil MA, Shehata WA. Aquaporin 3 and E-Cadherin Expression in Perilesional Vitiligo Skin. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*. 2016;10:WC01–6.
- Wagner RY, Luciani F, Cario-Andre M, Rubod A, Petit V, Benzekri L, et al. Altered E-Cadherin Levels and Distribution in Melanocytes Precede Clinical Manifestations of Vitiligo. *J Invest Dermatol*. 2015;135:1810–9.
- Grill C, Benzekri L, Rubod A, Aktary Z, Ezzedine K, Taieb A, et al. Epidermal melanocytes in segmental vitiligo show altered expression of E-cadherin, but not P-cadherin. *Br J Dermatol*. 2018;178:1204–6.
- Zou XP, Dai WJ, Cao J. CDH1 promoter polymorphism (-347G->A) is a possible prognostic factor in sporadic colorectal cancer. *World J Gastroenterol*. 2009;15:5340–5.
- Wang Y, Yang H, Li L, Wang H, Zhang C, Xia X. E-cadherin (CDH1) gene promoter polymorphism and the risk of colorectal cancer: a meta-analysis. *Int J Colorectal Dis*. 2012;27:151–8.
- Liu YC, Shen CY, Wu HS, Chan DC, Chen CJ, Yu JC, et al. Helicobacter pylori infection in relation to E-cadherin gene promoter polymorphism and hypermethylation in sporadic gastric carcinomas. *World J Gastroenterol*. 2005;11:5174–9.
- Canizares O. Geographic dermatology: Mexico and Central America. The influence of geographic factors on skin diseases. *Arch Dermatol*. 1960;82:870–93.
- David Emmanuel Kubelis-López ^{ID a}, Natalia Aranza Zapata-Salazar ^{ID a}, Mauricio Andrés Salinas-Santander ^{ID b}, Celia Nohemí Sánchez-Domínguez ^{ID c}, Jesús Antonio Morlett-Chávez ^{ID b} e Jorge Ocampo-Candiani ^{ID a,*}

^a Departamento de Dermatologia, Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González", Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, Nuevo León, México

^b Departamento de Pesquisa, Faculdade de Medicina Saltillo Unit, Universidad Autónoma de Coahuila, Saltillo, Coahuila, México

^c Departamento de Bioquímica e Medicina Molecular, Faculdade de Medicina "Dr. José Eleuterio González", Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, Nuevo León, México

* Autor para correspondência.

E-mail: jocampo2000@yahoo.com.mx

(J. Ocampo-Candiani).

Recebido em 11 de abril de 2022; aceito em 4 de julho de 2022

<https://doi.org/10.1016/j.abdp.2023.02.009>

2666-2752/ © 2023 Sociedade Brasileira de Dermatologia.

Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open

Access sob a licença de CC BY

(<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

O que é líquen plano penfigoide? Destaque de três casos com discussão do diagnóstico diferencial e sugestão de diretrizes de classificação ^{☆,☆☆}



Prezado Editor,

Doenças autoimunes cutâneas existem em um espectro biológico. Uma condição conceitualmente desafiadora é o líquen plano penfigoide (LPP), cujos casos parecem compartilhar características de penfigoide bolhoso e líquen plano. Aqui os autores apresentam três casos recentes e enfatizam que a classificação como LPP pode ser feita utilizando características clínicas em conjunto com achados histopatológicos e de imunofluorescência. Mais especificamente,

a classificação como LPP pode ser feita no contexto de: 1) lesões liquenoides, clínica e histopatologicamente; 2) deposição linear ao longo da zona da membrana basal (ZMB) de IgG e/ou C3 em exame de imunofluorescência; e 3) ausência de evidências para apoiar outro diagnóstico específico.

As descrições clínicas de LPP geralmente incluem lesões semelhantes a líquen plano com o achado adicional de bolhas tensas.¹ A histopatologia é considerada semelhante à do líquen plano. Imunofluorescência positiva mostrando deposição ao longo da junção dermoepidérmica é considerada característica essencial. Vários estudos descobriram que o autoantígeno é direcionado contra o subdomínio NC16A do colágeno do tipo XVII (BP180).² Entretanto, heterogeneidade significante em antígeno(s) alvo-específico(s) foi documentada.^{3–6}

Os critérios de classificação são usados para ajudar a agrupar as doenças e facilitar seu estudo.⁷ Eles não devem servir como critérios diagnósticos, mas são frequentemente utilizados a nível prático, enfatizando características importantes da doença. Particularmente, como os critérios diagnósticos tem limitações devido a características inerentes de sensibilidade e especificidade, os critérios de classificação são publicados pelo American College of Rheumatology enquanto os critérios diagnósticos não são. Dada a controvérsia histórica associada ao LPP, essa é uma doença para a qual diretrizes semelhantes a critérios de classificação seriam clinicamente úteis.

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2022.08.007>

[☆] Como citar este artigo: Maggard R, Culton DA, Blake A, Googe P, Miedema J. What is Lichen planus pemphigoides? A highlight of three cases with discussion of differential diagnosis and suggestion of simple classification guidelines. *An Bras Dermatol*. 2023;98:379–82.

^{☆☆} Trabalho realizado na University of North Carolina at Chapel Hill; Chapel Hill, EUA.