

CARTAS - CASO CLÍNICO

Desenvolvimento de penfigoide bolhoso após resolução de prurigo nodular ☆☆☆



Prezado Editor,

Paciente do sexo feminino, 40 anos, com síndrome de alergia oral, procurou o departamento queixando-se de erupções pruriginosas que apareceram havia um ano. Ao exame físico, apresentava vários nódulos firmes no tronco e nas extremidades (fig. 1). Além disso, foi observada hiperqueratose subungueal. A histopatologia revelou proliferação epidérmica irregular, discreta infiltração de células mononucleares e fibrose na derme superior (fig. 2). O exame laboratorial mostrou contagem de leucócitos de $9.700 \mu\text{L}$ (12% eosinófilos) e aumento de AST (63 UI/L) e ALT (62 UI/L). O nível sérico de IgE estava acima de 5.000 UI/mL, enquanto o nível do anticorpo anti-BP180-NC16A IgG estava dentro da normalidade. A paciente foi tratada com várias terapias,



Figura 1 Várias lesões de prurigo nodular na região dorsal

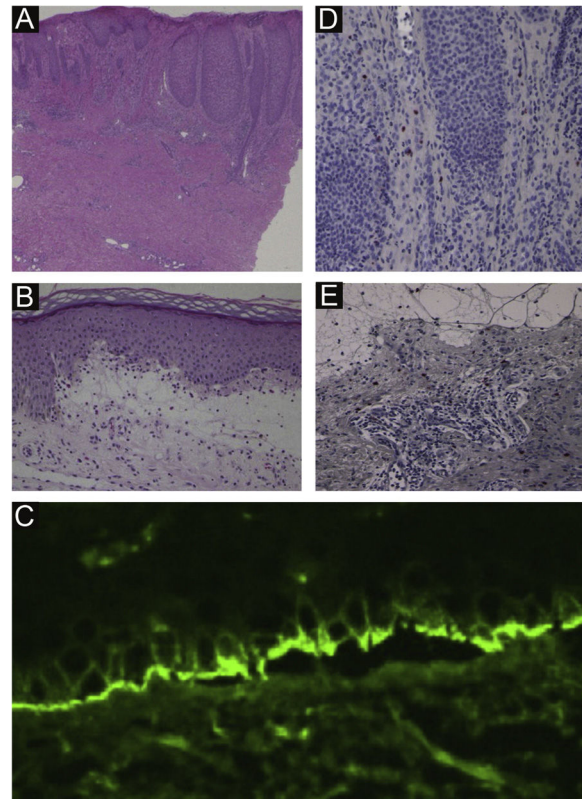


Figura 2 (A) Aspecto histopatológico do prurigo nodular mostrando acantose irregular da epiderme, infiltrado de células inflamatórias na derme superior e fibrose na derme ($40\times$). (B) Histopatologia da lesão bolhosa mostrando bolha subepidérmica com infiltração de eosinófilos ($100\times$). (C) Imunofluorescência direta mostrando deposição linear de IgG na zona da membrana basal. (D) Imunomarcagem com BB-1 na pele lesional do prurigo nodular ($200\times$). (E) Imunomarcagem com BB-1 na pele lesional do penfigoide bolhoso ($200\times$)

todas ineficazes. Entretanto, as lesões nodulares haviam melhorado drasticamente quando ela retornou ao hospital, dois anos depois (fig. 3). A paciente afirmava ter se divorciado, o que, suspeitou-se, teve o efeito de reduzir seu estresse mental com melhora das lesões cutâneas. O nível sérico de IgE permaneceu elevado (3.614 UI/mL). Três anos e meio após a resolução completa, voltou a visitar o Departamento queixando-se de prurido, e lesões eritematosas e bolhosas. O exame físico mostrou bolhas tensas, erosões e eritema edematoso nas extremidades superiores e na região dorsal (fig. 4). Os exames laboratoriais mostraram

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2022.11.003>

☆ Como citar este artigo: Abreu NC, França SDT, Marcelo Júnior HB, Ladeira AN. Case for diagnosis: disseminated erythematous and scaly plaques. *An Bras Dermatol.* 2023;98:689–91.

☆☆ Trabalho realizado no Departamento de Dermatologia, Fukushima Medical University, Fukushima, Japão.

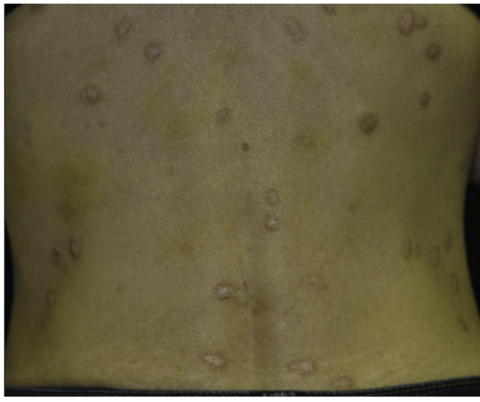


Figura 3 Acentuada melhora das lesões nodulares após dois anos



Figura 4 Lesões bolhosas e eritematosas no tronco

aumento do número de eosinófilos (10%) no sangue periférico, e o título sérico do anticorpo anti-BP180-NC16A IgG estava acima de 10.000 U/mL (nível de corte: < 10). A histopatologia de uma das bolhas revelou bolha subepidérmica com infiltração acentuada de eosinófilos (fig. 2). A imunofluorescência direta mostrou deposição linear de IgG e C3 na zona da membrana basal (fig. 2), e a imunofluorescência indireta com separação dermoepidérmica utilizando NaCl 1 M (*split-skin*) revelou anticorpos IgG circulantes no teto da clivagem. A paciente foi tratada com pulsoterapia de metilprednisolona (1.000 mg por três dias consecutivos), seguida por prednisolona oral, metotrexato, ciclosporina e terapia de plasmaférese. O exame imuno-histopatológico revelou basófilos BB1-positivos nas lesões de prurigo nodular (PN) e penfigoide bolhoso (PB; fig. 2). As células imunomarcadas foram contadas em 10 campos aleatórios em grande aumento (400×) utilizando um microscópio óptico, que mostrou $13,8 \pm 5,2$ no PN *versus* $15,2 \pm 5,0$ em lesões de PB.

Relatamos aqui um caso de PB que ocorreu após resolução completa de PN grave. Caso semelhante foi relatado por Yoshimoto et al.,¹ que desenvolveu PB 10 meses após a

melhora do PN negativo para autoanticorpos. Eles especularam que o prurido e a inflamação local no PN levaram à exposição de neoepítopos na membrana basal, resultando na produção de anticorpos penfigoide.² Chen et al.² sugeriram que o acometimento da zona da membrana basal (ZMB) pode ter exposto os antígenos “self” ao sistema imunológico e induzido uma resposta autoimune contra os componentes da ZMB. Esse fenômeno de “epitope spreading” pode ter ocorrido no presente caso durante sua longa evolução.

Estudos recentes mostraram que a infiltração basofílica foi observada em PN e PB nos estados ativos.^{3,4} Os basófilos são uma das principais fontes de produção de citocinas do tipo Th2, levando ao aumento dos níveis de IgE.

Em conclusão, o número de basófilos estava aumentado em ambas as lesões de PB e PN e pode ter desempenhado importante papel na indução de PB e PN no presente caso.

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

Tomoko Hiraiwa: Concepção e planejamento do estudo; obtenção de dados ou análise e interpretação dos dados; análise estatística; redação do manuscrito ou revisão crítica de conteúdo intelectual importante; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação efetiva na orientação da pesquisa; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica da literatura; aprovação da versão final do manuscrito.

Natsuko Matsumura: Participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica da literatura; aprovação da versão final do manuscrito.

Tatsuhiko Mori: Participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica da literatura; aprovação da versão final do manuscrito.

Nobuyuki Kikuchi: Participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica da literatura; aprovação da versão final do manuscrito.

Toshiyuki Yamamoto: Concepção e planejamento do estudo; análise estatística; participação efetiva na orientação da pesquisa; revisão crítica da literatura; aprovação da versão final do manuscrito.

Conflito de interesses





Nenhum.

Agradecimento

Os autores agradecem a Sra. Chiyako Miyagishi (Departamento de Dermatologia, Tokyo Medical and Dental University) pela coloração especial utilizando anticorpo anti-BB-1.

Referências

1. Yoshimoto N, Ujiie H, Hirata Y, Izumi K, Nishie W, Shimizu H. Bullous pemphigoid developed in a patient with prurigo nodularis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31:e187-9.
2. Chen LS, Vanderlugt CJ, Hashimoto T, Nishikawa T, Zone JJ, Black MM, et al. Epitope Spreading: lessons from autoimmune skin disease. *J Invest Dermatol.* 1998;110:103-9.
3. Ugajin T, Takahashi M, Miyagishi C, Takayama K, Yokozeki H. A case of bullous pemphigoid associated with infiltration and activation of basophils. *Br J Dermatol.* 2015;173:1095-8.
4. Inui K, Ugajin T, Namiki T, Yokozeki H. Chronic prurigo: a retrospective study of 168 cases. *J Dermatol.* 2020;47:283-9.

Tomoko Hiraiwa *, Natsuko Matsumura ,
Tatsuhiko Mori , Nobuyuki Kikuchi 
e Toshiyuki Yamamoto 

Departamento de Dermatologia, Fukushima Medical University, Fukushima, Japão

* Autor para correspondência.

E-mail: toishi@fmu.ac.jp (T. Hiraiwa).

Recebido em 26 de setembro de 2022; aceito em 28 de novembro de 2022

<https://doi.org/10.1016/j.abdp.2023.05.013>

2666-2752/ © 2023 Publicado por Elsevier España, S.L.U. em nome de Sociedade Brasileira de Dermatologia. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Caso para diagnóstico. Placas eritemato-descamativas e hiperkeratóticas disseminadas ☆,☆☆



Prezado Editor,

Paciente de 4 anos, sexo masculino, procedente de zona rural, apresentava placas eritemato-descamativas disseminadas, algumas com crostas espessas aderidas e de aspecto vegetante, desde os 3 anos (figs. 1 e 2). Não havia deterioração do estado geral ou histórico familiar relevante. A mãe relatava múltiplas internações prévias em razão de pericardite, pneumonia e infecções cutâneas, além de episódios de candidíase oral e genital.

Exames micológicos diretos das lesões cutâneas do tronco e couro cabeludo revelaram a presença de hifas, pseudo-hifas e leveduras – posteriormente identificadas como *Microsporium gypseum* e *Candida albicans* por espectrometria de massa MALDI-TOF (*Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization Time-of-Flight*). A biopsia cutânea revelou acantose irregular, espongirose, ceratocrosta e edema dérmico, além de inúmeras hifas e esporos restritos ao estrato córneo (fig. 3). Análise do genoma identificou rara mutação em heterozigose no éxon 7 do gene transdutor de sinal e ativador de transcrição-1 (*STAT1*; variante c.501A→C; p.Gln167His).

Qual o seu diagnóstico?

- a) Síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS).

- b) Imunodeficiência combinada grave (SCID).
c) Candidíase mucocutânea crônica (CMCC).
d) Síndrome de hiper-IgE (HIES).

Discussão

O diagnóstico de candidíase mucocutânea crônica (CMCC) por mutação do gene *STAT1*, além da dermatofitose extensa, foi estabelecido com base na correlação clínico-laboratorial. Exames complementares, incluindo *Coombs* indireto, função tireoidiana, sorologia para anti-HIV I e II, autoanticorpos, dosagem de imunoglobulinas e imunofenotipagem de linfócitos, foram normais. Fluconazol oral foi iniciado, com regressão parcial das lesões (fig. 4).

A CMCC configura um grupo heterogêneo de síndromes raras caracterizadas por infecções persistentes e não invasivas da pele, unhas e mucosas por *Candida* spp., causadas por defeitos imunológicos primários.¹ Mutações de *STAT1* do tipo ganho de função estão subjacentes à forma autossômica dominante da doença e resultam em respostas defeituosas das células Th1 e Th17, caracterizadas por produção reduzida de interferon- γ , interleucina (IL) 17 e IL-22 – citocinas cruciais para a defesa antifúngica da pele e mucosas.²⁻⁴ Que seja do nosso conhecimento, este é o primeiro relato em que a variante detectada é documentada em associação com CMCC.

Tipicamente, nessa forma da doença, surgem placas eritemato-descamativas ou crostosas, hiperkeratóticas e generalizadas antes dos 5 anos de idade, por vezes acompanhadas de paroníquia, hiperkeratose e distrofia ungueais. A mucosa oral é a mais frequentemente acometida, embora as mucosas esofágica, genital e laringea possam ser afetadas. Além da infecção crônica por *Candida*, há também maior suscetibilidade a infecções por dermatófitos e bactérias. Ainda, metade dos pacientes tem hipotireoidismo, doença inflamatória intestinal ou citopenias autoimunes associadas.^{5,6}

Análise de genes relevantes, como *STAT1*, *AIRE* e *CARD9*, configura o único teste laboratorial definitivo para o diagnóstico da CMCC. Outras imunodeficiências, incluindo SCID, HIES e AIDS, podem resultar em candidíase crônica, mas quase invariavelmente cursam com infecções invasivas por *Candida* e características clínico-laboratoriais adicionais.

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abdp.2022.08.013>

☆ Como citar este artigo: Abreu NC, França SDT, Marcelo Júnior HB, Ladeira AN. Case for diagnosis. Disseminated erythematous and scaly plaques: chronic mucocutaneous candidiasis. *An Bras Dermatol.* 2023;98:691-4.

☆☆ Trabalho realizado no Departamento de Dermatologia, Hospital Infantil João Paulo II e do Hospital Eduardo de Menezes, Belo Horizonte, MG, Brasil.