

Primeiro relato de uso de tocilizumabe para doença de Darier com exacerbações no verão☆☆☆☆



Prezado Editor,

A doença de Darier (DD), também conhecida como queratose folicular, é dermatose rara causada por mutações no gene *ATP2A2*. Não há tratamentos curativos atualmente validados disponíveis para DD, além dos retinoides orais, e a maioria dos casos é tratada sintomaticamente.¹ Aqui, os autores descrevem o primeiro caso de uso de anticorpo monoclonal humano contra IL-6R (tocilizumabe) no tratamento de exacerbações de DD no verão.

Paciente do sexo feminino, de 23 anos, apresentou história de mais de 10 anos de múltiplas pápulas queratóticas marrom-amareladas pruriginosas, cobertas por escamas untuosas. O exame físico mostrou pápulas difusas, vermelhas, confluentes, com hiperqueratose, a confluência tinha aspecto flocular com múltiplas pústulas e crostas (fig. 1A). Durante o verão ou antes da menstruação, os sintomas tornaram-se graves e caracterizaram-se por mais pápulas e pústulas visíveis no antebraço, com sensação de queimação e prurido intenso, que impossibilitavam o sono. A paciente não tinha antecedentes médicos ou familiares relevantes. Os resultados dos exames laboratoriais mostraram níveis séricos acentuadamente aumentados de IL-6, 24,40 pg/mL (normal: <3,0 pg/mL) e TNF- α , 6,71 pg/mL (normal: <3,10 pg/mL), mas os níveis de IL-4, 0,1 pg/mL (normal: <3,0 pg/mL)

e IL-10, 3,37 pg/mL (normal: <4,1 pg/mL) estavam normais. A histopatologia mostrou hiperqueratose focal com formação de espículas e lise de células disqueratóticas sugerindo o diagnóstico de DD (fig. 1B). Além disso, a análise imuno-histoquímica da pele mostrou fraca positividade para IL-6 (fig. 1C). Mutação (c.193T>G:p.L65V) no gene *ATP2A2* foi identificada usando sequenciamento completo do exoma. Finalmente, ela foi diagnosticada com DD. A isotretinoína levou a ligeira melhora; no entanto, mesmo em pequenas doses, houve efeitos colaterais intoleráveis. A paciente estava estressada com o prurido e desejava mais tratamento. Após assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido, recebeu tratamento com tocilizumabe (8 mg/kg, repetido em intervalos de duas semanas). Durante esse período, ela utilizou emolientes para complementar o tratamento. Após dois meses de seguimento, a quantidade de lesões no antebraço (fig. 2A-D), o prurido e a qualidade do sono melhoraram significativamente.

Em experimentos *in vitro*, a luz UV diminuiu a expressão do gene *ATP2A2*, o que é consistente com DD exacerbada por calor e luz UV, e a expressão gênica de *ATP2A2* foi aumentada após o uso de anticorpo contra IL-6.² Anticorpos contra IL-6 foram propostos na literatura para o tratamento de pacientes com DD com exacerbações no verão.³ Entretanto, nenhum caso de uso clínico foi relatado. No presente estudo, os autores verificaram que o tocilizumabe alivia o prurido nas exacerbações ocorridas no verão em pacientes com DD e controla a progressão da inflamação da pele. Entretanto, os imuno-biológicos podem melhorar as genodermatoses atuando na inflamação secundária e não na mutação em si.

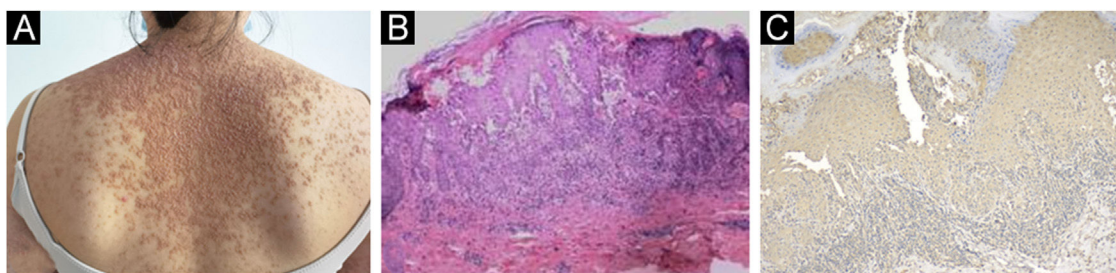


Figura 1 (A) A paciente apresentava pápulas miliares vermelhas difusas, com distribuição irregular e confluência focal. (B) A histopatologia mostrou hiperqueratose focal com formação de espículas e lise de células disqueratóticas sugerindo o diagnóstico de doença de Darier. (C) A imunomarcagem foi realizada incubando as amostras com anti-IL-6 (A11114, 1:200, ABclonal Biotech) e houve reação fracamente positiva (100 \times) (marrom claro) para IL-6.

☆ Como citar este artigo: Chen L, Wang W, Zhou S, Li Z. The first report of Tocilizumab for Darier disease with summer exacerbations. An Bras Dermatol. 2024;99:485–6.

☆☆ Trabalho realizado em Wenzhou, Zhejiang, China.

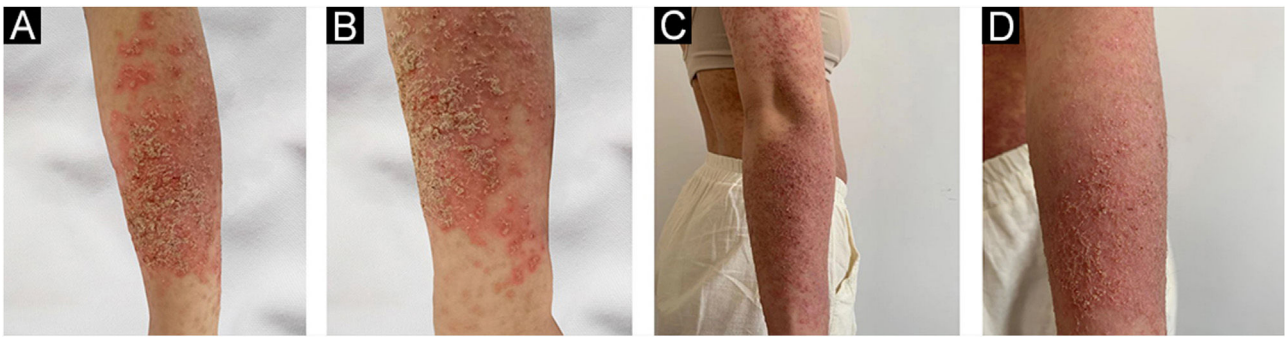


Figura 2 (A e B) Múltiplas pápulas e crostas visíveis no antebraço. (C e D) Após a administração de tocilizumabe (8 mg/kg) por dois meses, as pápulas e crostas diminuíram e houve melhora acentuada da sensação de queimação da paciente.

Suporte financeiro

Este trabalho recebeu suporte financeiro da Zhejiang Provincial Natural Science Foundation of China (LY22H60030).

Contribuição dos autores

Lele Chen: Redação do manuscrito ou revisão crítica de conteúdo intelectual importante.

Wenwen Wang: Obtenção dos dados, ou análise e interpretação dos dados.

Sen Zhou: Análise estatística.

Zhiming Li: Aprovação da versão final do manuscrito.





Conflito de interesses

Nenhum.

Referências

1. Haber RN, Dib NG. Management of Darier disease: a review of the literature and update. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2021;87:14–21.

2. Mayuzumi N, Ikeda S, Kawada H, Ogawa H. Effects of drugs and anticytokine antibodies on expression of ATP2A2 and ATP2C1 in cultured normal human keratinocytes. *Br J Dermatol.* 2005;152:920–4.
3. Takagi A, Kamijo M, Ikeda S. Darier disease. *J Dermatol.* 2016;43:275–9.

Lele Chen , Wenwen Wang , Sen Zhou 
e Zhiming Li *

The First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Wenzhou, Zhejiang, China

*Autor para correspondência.

E-mail: wylzm1@163.com (Z. Li).

Recebido em 29 de setembro de 2022; aceito em 25 de outubro de 2022

<https://doi.org/10.1016/j.abdp.2024.02.010>
2666-2752/ © 2024 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/>).