

Referências

1. Stalder JF, Aubert H, Anthoine E, Futamura M, Marcoux D, Morren MA, et al. Topical corticosteroid phobia in atopic dermatitis: international feasibility study of the TOPICOP score. *Allergy*. 2017;72:1713–9.
2. Borges RB, Azambuja GS, Mancuso ACB, Leotti VB, Hirakata VN, Camey SA, et al. PSS. Health: power and sample size for health researchers via Shiny. R package version 0.1.5. 2020. Disponível em: <https://CRAN.R-project.org/package=PSS>. Health.
3. Lee JY, Her Y, Kim CW, Kim SS. Topical corticosteroid phobia among parents of children with atopic eczema in Korea. *Ann Dermatol*. 2015;27:499–506.
4. Moret L, Anthoine E, Aubert-Wastiaux H, le Rhun A, Leux C, Mazereeuw-Hautier J, et al. TOPICOP©: a new scale evaluating topical corticosteroid phobia among atopic dermatitis outpatients and their parents. *PLoS One*. 2013;8:e76493.
5. Dufresne H, Bataille P, Bellon N, Compain S, Deladrière E, Bekel L, et al. Risk factors for corticophobia in atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34:e846–9.
6. Saito-Abe M, Futamura M, Yamamoto-Hanada K, Yang L, Suzuki K, Ohya Y. Topical corticosteroid phobia among caretakers of children with atopic dermatitis: a cross-sectional study using TOPICOP in Japan. *Pediatr Dermatol*. 2019;36:311–6.
7. Gomes TF, Kieselova K, Guiote V, Henrique M, Santiago F. A low level of health literacy is a predictor of corticophobia in atopic dermatitis. *An Bras Dermatol*. 2022;97:704–9.
8. Hon KL, Tsang YCK, Pong NH, Luk DCK, Lee VW, Woo WM, et al. Correlations among steroid fear, acceptability, usage frequency, quality of life and disease severity in childhood eczema. *J Dermatolog Treat*. 2015;26:418–25.
9. Mueller SM, Itin P, Vogt DR, Walter M, Lang U, Griffin LL, et al. Assessment of “corticophobia” as an indicator of non-adherence to topical corticosteroids: a pilot study. *J Dermatolog Treat*. 2017;28:104–11.
10. Song SY, Jung SY, Kim EY. Steroid phobia among general users of topical steroids: a cross-sectional nationwide survey. *J Dermatolog Treat*. 2019;30:245–50.

Bruna Ossanai Schoenardie ^{a,*},
 Gabriela Fortes Escobar ^a,
 Jéssica Pauli Damke ^a,
 Gabriel Cardozo Müller ^{b,c},
 e Renan Rangel Bonamigo ^{a,d}

^a Serviço de Dermatologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil

^b Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil

^c Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Universidade do Vale do Taquari, Lajeado, RS, Brasil

^d Serviço de Dermatologia, Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil

* Autor para correspondência.

E-mail: bruna@ossanai.com (B. Ossanai Schoenardie).

Recebido em 23 de janeiro de 2023; aceito em 5 de abril de 2023

<https://doi.org/10.1016/j.abdp.2024.02.004>

2666-2752/ © 2024 Sociedade Brasileira de Dermatologia.

Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Pili canaliculi provocados por cetuximabe – Análise ultraestrutural tridimensional^{☆☆}



Prezado Editor,

Anticorpos monoclonais (mAbs) vêm, desde o final da década de 1990, cada vez mais sendo usados em terapias antitumorais, sendo parte da vertente de tratamentos antineoplásicos denominada terapia-alvo. Uma vez que apresentam a vantagem de serem direcionados direta e majoritariamente à lesão e a seu microambiente, seu uso reduz o dano a células saudáveis e boa parte dos efeitos adversos das terapias não específicas.¹

Ao se ligar à porção extracelular dos receptores do fator de crescimento epitelial (EGFR) e interromper o acoplamento de seus ligantes habituais, os anticorpos monoclonais

anti-EGFR impedem o seguimento das reações em cascata deflagradas por sua ativação. Em tese, a ativação desses receptores que, sabidamente, fazem parte de uma família composta por quatro membros distintos, mas que compartilham elementos estruturais em comum, culmina em proliferação celular, angiogênese, inibição do apoptose e metastatização. Por esse motivo, o bloqueio do EGFR vem sendo usado como terapia-alvo para uma série de neoplasias que cursam com a superexpressão do EGFR, que é, por si só, considerada critério de pior prognóstico.^{2,3}

A inibição do EGFR afeta, também, a proliferação de células não neoplásicas, em virtude da presença natural desses receptores em queratinócitos, glândulas sebáceas e folículos pilosos. Posto isso, essa modalidade terapêutica apresenta potencial para deflagrar efeitos cutâneos adversos que, embora geralmente sejam bem tolerados e autolimitados, quando graves podem restringir o uso dos medicamentos.⁴

Entre as reações dermatológicas mais comuns está a erupção acneiforme que surge na região do tronco e da face, sem a presença de comedões. O acometimento ungueal, de cabelos e surgimento de telangiectasias também podem compor o quadro; paroníquia, granuloma piogênico, alopecia, tricomegalia de cílios e hipertricrose na face também podem ser vistas. Estudos demonstram que o alongamento e a retificação dos cílios, associados à alteração na textura dos cabelos, podem estar presentes com modificações ultra-

[☆] Como citar este artigo: Almeida Jr HL, Sartori DS, Shinzato FYS, Julião SS, Saueressig S. *Pili canaliculi* caused by cetuximab – A three-dimensional ultrastructural analysis. *An Bras Dermatol*. 2024;99:442–5.

^{☆☆} Trabalho realizado na Pós-Graduação em Saúde e Comportamento da Universidade Católica de Pelotas, Pelotas, RS, Brasil.



Figura 1 Aspecto clínico com cabelos crespos. Na inserção de cílios alongados.

estruturais e subclínicas. Outro efeito menos comum é o surgimento de nevos melanocíticos e angioedema.⁵

Efeitos de três fármacos que atuam inibindo o EGFR panitumumabe, erlotinibe e gefitinibe já foram avaliados por meio de microscopia eletrônica de varredura, tendo sido observados canais e torções de fios. Por meio dessas investigações, foram evidenciadas alterações que geraram variantes clínicas ou subclínicas do fenótipo descrito como *pili canaliculi*, caracterizadas por cabelos crespos ou ondulados.⁶

O cetuximabe é anticorpo monoclonal inibidor do EGFR e, em combinação com quimioterapia, é aprovado como primeira linha no tratamento de câncer colorretal metastático com expressão do receptor em questão, e até individualmente em pacientes intolerantes à quimioterapia.

Mesmo tendo mecanismos de ação semelhantes aos de fármacos cujos efeitos nos cabelos já foram observados, especula-se se as diferenças estruturais entre o cetuximabe e elas possam evocar efeitos distintos. Nesse contexto, este trabalho visa a observação, por meio de microscopia eletrônica de varredura, da ultraestrutura tridimensional dos cílios e dos cabelos de paciente em uso da terapia em questão.

Examinamos paciente do sexo feminino de 64 anos, a qual apresentou carcinoma de cólon com metástases hepáticas, tratada com quimioterapia (protocolo *FOLFIRI*: fluorouracil + leucovorin + *irinotecan*) e cetuximabe havia 12 meses. A paciente foi encaminhada para tratar erupção acneiforme do tronco e face, a qual respondeu ao tratamento com tetraciclina oral (500 mg, 2 x /dia, por 10 dias). A paciente relatou alteração da ondulação do cabelo (fig. 1), o qual ficou crespo após o início da terapia oncológica. Os cílios mudaram a curvatura e ficaram alongados (fig. 1).

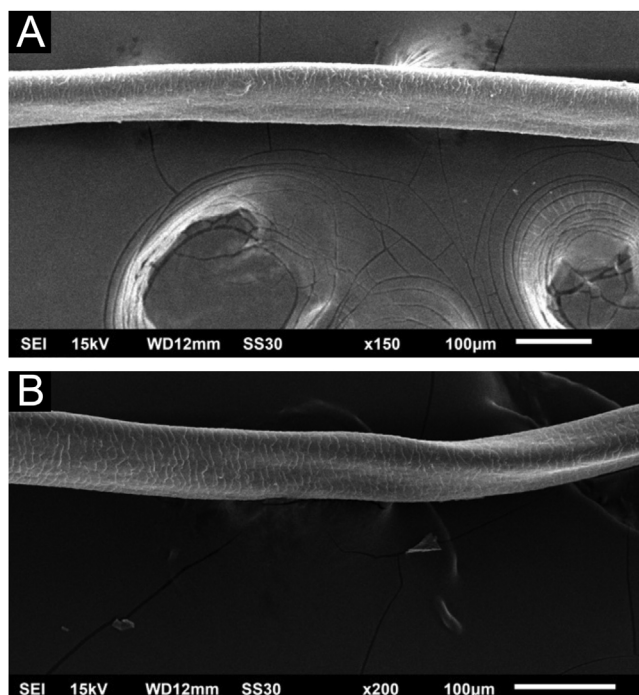


Figura 2 Microscopia eletrônica de varredura. (A) Fio de cabelo com canal longitudinal (x150). (B) Fio de cabelo com canal longitudinal e torção discreta (x200).

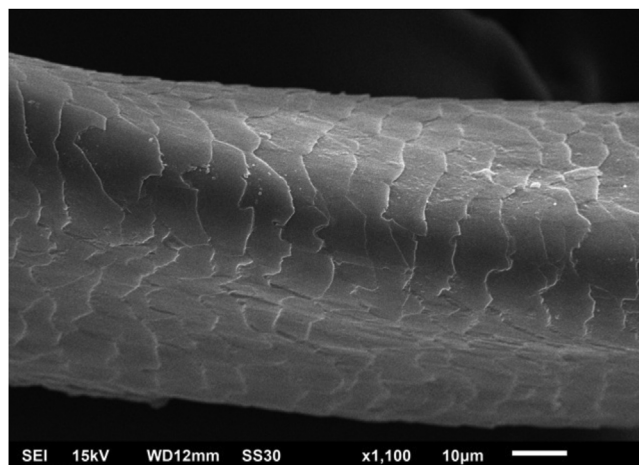


Figura 3 Microscopia eletrônica de varredura - grande aumento com detalhe de canal e torção (x1.100).

Foram coletados cabelos e cílios examinados *in natura* com microscopia eletrônica de varredura.

Nos fios de cabelo foram observados, em pequenos aumentos, canais longitudinais nos fios e discretas torções (fig. 2). com grandes aumentos, os canais ficam bem evidentes (fig. 3). O exame de cílios mostra alterações mais pronunciadas, com canais bem desenvolvidos, duplos (fig. 4a) ou únicos (fig. 4b).

Esses achados mostram que a alteração estimulada pelo cetuximabe provoca canais nas hastas, os quais mudam a elasticidade dos fios, alterando sua curvatura ou tornando-os crespos. Essas alterações são sobreponíveis às provocadas

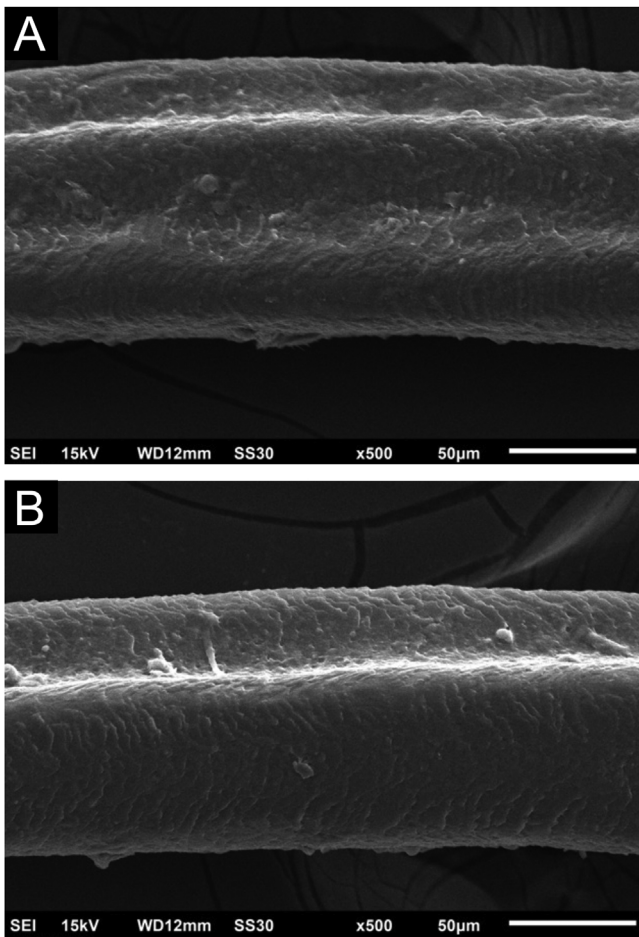


Figura 4 Microscopia eletrônica de varredura. (A) Cílio com dois canais ($\times 500$). (B) Cílio com canal único bem evidente ($\times 500$).

pelo panitumumabe⁶ e pelos inibidores orais de EGF, e semelhante a formas genéticas de *pili canaliculi*, que ficam no espectro dos cabelos impenteáveis. As torções encontradas foram discretas, não caracterizando também *pili torti*, pois teriam que girar 180° .⁷

Tanto com cetuximabe quanto com panitumumabe,⁶ os cílios são ultraestruturalmente mais afetados, com canais mais proeminentes. Os autores supõem que possa ser decorrente de sua fase anágena mais lenta ou curta.

As outras medicações utilizadas concomitantemente, seguindo o protocolo de doença metastática de cólon, não devem ser a causa das alterações dos pelos que relatamos, pois são características de inibidores do EGFR.

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

Hiram Larangeira de Almeida Jr.: Aprovação da versão final do manuscrito; concepção e planejamento do estudo; elaboração e redação do manuscrito; 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; revisão crítica do manuscrito.

Debora Sarzi Sartori: Aprovação da versão final do manuscrito; concepção e planejamento do estudo; elaboração e redação do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito;

Felipe Yusuke Sato Shinzato: Aprovação da versão final do manuscrito; concepção e planejamento do estudo; elaboração e redação do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.

Samuel da Silva Julião: Aprovação da versão final do manuscrito; concepção e planejamento do estudo; elaboração e redação do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.

Sílvia Saueressig: Aprovação da versão final do manuscrito; concepção e planejamento do estudo; elaboração e redação do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.

Conflito de interesses

Nenhum.

Referências

- Chidharla A, Parsi M, Kasi A. Cetuximab 2022 May 8. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
- Fornasier G, Francescon S, Baldo P. An update of efficacy and safety of cetuximab in metastatic colorectal cancer: a narrative review. *Adv Ther.* 2018;35:1497–509.
- Muraro E, Fanetti G, Lupato V, Giacomarra V, Steffan A, Gobitti C, et al. Cetuximab in locally advanced head and neck squamous cell carcinoma: biological mechanisms involved in efficacy, toxicity and resistance. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2021;164:103424.
- Santiago F, Gonçalo M, Reis JP, Figueiredo A. Adverse cutaneous reactions to epidermal growth factor receptor inhibitors: a study of 14 patients. *An Bras Dermatol.* 2011;86:483–90.
- Rodarte CM, Abdallah OA, Barbosa NF, Koch LO, Resende UM. Cutaneous reactions due to the use of epidermal growth factor receptor inhibitors: two case reports. *An Bras Dermatol.* 2009;84:667–70.
- Sartori DS, Almeida AL, Oliveira GS, Almeida HL Jr. Scanning electron microscopy of panitumumab-induced eyelash and hair alterations – Pili canaliculi. *An Bras Dermatol.* 2022;97:240–2.
- Hoffmann A, Waśkiel-Burnat A, Żółkiewicz J, Blicharz L, Rakowska A, Goldust M, et al. Pili torti: a feature of numerous congenital and acquired conditions. *J Clin Med.* 2021;10:3901.

Hiram Larangeira de Almeida Jr.  ^{a,b,*},
 Debora Sarzi Sartori  ^a, Felipe Yusuke Sato Shinzato  ^c,
 Samuel da Silva Julião  ^c
 e Sílvia Saueressig  ^c

^a Pós-Graduação em Saúde e Comportamento, Universidade Católica de Pelotas, Pelotas, RS, Brasil

^b Departamento de Dermatologia, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, RS, Brasil

^c Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, RS, Brasil

* Autor para correspondência.

E-mail: hiramalmeidajr@hotmail.com (H.L. Almeida Jr).

<https://doi.org/10.1016/j.abdp.2024.02.022>

2666-2752/ © 2024 Sociedade Brasileira de Dermatologia.

Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Prevalência da associação do líquen escleroso vulvar com tireoidite de Hashimoto^{☆,☆☆}



Prezado Editor,

O líquen escleroso (LE) é doença crônica inflamatória e cicatricial de etiologia desconhecida, que acomete principalmente a região anogenital de mulheres no período pré-pubere e pós-menopausa.¹⁻³ Sua real prevalência se mantém desconhecida, sobretudo pelo subdiagnóstico.⁴ A ausência de sintomatologia em até 39% dos casos e a omissão das queixas anogenitais pelas pacientes contribuem para esse cenário.⁴

Clinicamente, o líquen escleroso vulvar (LEV) se manifesta por pápulas eritematosas ou manchas marfim, por vezes hiperkeratóticas, que podem coalescer formando placas. Em geral, as lesões são simétricas e acometem os pequenos e grandes lábios, períneo e a pele da região perianal. Nos estágios mais avançados, pode haver apagamento dos pequenos lábios e sepultamento clitoriano. Prurido, dor e dispareunia estão entre os sintomas mais relatados e tendem à acentuação noturna.^{2,4} Também podem ocorrer disúria, disfunção miccional e sangramento urinário em decorrência de fissuras.^{2,5} A histopatologia mostra atrofia da epiderme, hiperqueratose e degeneração das células basais. Na derme papilar há fibrose densa, edema e inflamação crônica perivascular, com predomínio de eosinófilos.²

A etiologia do LEV permanece incompletamente elucidada, porém são crescentes as evidências da origem multifatorial, incluindo aspectos genéticos, autoimunes, hormonais e antecedentes infecciosos.² A participação da autoimunidade foi proposta pela associação frequente entre o LEV e a história pessoal ou familiar de doenças autoimunes.⁴ Nos tecidos acometidos pelo LEV, há disfunção das células T-reguladoras (Tregs) e baixos níveis de interleucina-10, criando ambiente favorável à autoimunidade.^{4,6} Essa hipótese se fortalece pela detecção de autoanticorpos no soro de pacientes portadoras de LEV,

tais como anticorpos contra a proteína da matriz extracelular 1, encontrados em cerca de 74% dos casos.^{1,7} Além disso, foram descritos anticorpos contra integrantes da zona da membrana basal, em especial as proteínas transmembrana BP180 e BP230, em 30% dos pacientes com LEV, sem correlação com a gravidade clínica e prurido.^{7,8} Até 40% das portadoras de LEV têm o domínio NC16A da BP180 como um alvo para células T circulantes.⁷ Recentemente, foi descrito caso de mulher de 77 anos com diagnóstico prévio de LEV e esclerodermia localizada (EL), que desenvolveu quadro de penfigoide bolhoso cujas lesões manifestaram-se exclusivamente nos locais previamente acometidos por LEV e EL. Acreditamos que o LEV e o EL preexistentes tenham atuado como facilitadores no desenvolvimento do penfigoide bolhoso, em virtude da reatividade de células-T à proteína BP180, frequentemente associada ao LEV, e do aumento da sinalização do tipo Th2 associada à EL.⁷

As doenças tireoidianas são as desordens autoimunes mais frequentemente associadas ao LEV, presentes em até 39% dos casos.^{4,9} A tireoidite de Hashimoto (TH) é caracterizada por hiperplasia da tireoide, infiltração de linfócitos no parênquima glandular e presença de anticorpos contra antígenos tireoidianos. É considerada a principal causa de hipotireoidismo no Brasil e acomete cerca de 2% das mulheres de todo o mundo.¹⁰ Diversos autores advogam sobre a associação entre LEV e tireoidopatias autoimunes; a autoimunidade é o provável elo entre essas afecções.^{1,2,4}

Para a detecção de hipotireoidismo, a dosagem do hormônio tireostimulante (TSH) é considerada o padrão ouro.

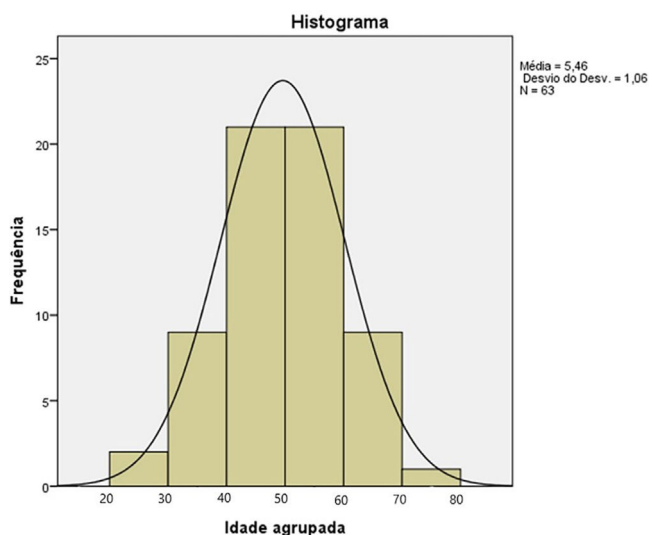


Figura 1 Distribuição por idade das 63 pacientes com LEV.

[☆] Como citar este artigo: Azevedo MSS, Chambô Filho A, Diniz LM, Quimquim JB, Souza VWL, Moura LA. Prevalence of the association of vulvar lichen sclerosus with Hashimoto's thyroiditis. An Bras Dermatol. 2024;99:445-7.

^{☆☆} Trabalho realizado no Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes, Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória, ES, Brasil; Hospital da Santa Casa de Misericórdia de Vitória, Vitória, ES, Brasil; Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.