



## CARTA – CASO CLÍNICO

### Primeiro caso de pênfigo paraneoplásico positivo para autoanticorpos IgG contra integrina $\alpha 6$ ☆☆

Prezado Editor,

O pênfigo paraneoplásico (PPN) é doença bolhosa autoimune (DBA) rara associada a uma neoplasia.<sup>1</sup> As seguintes características podem ser utilizadas como referências para o possível diagnóstico de PPN: incluindo lesões mucosas, características histopatológicas indicativas de acantólise ou líquen plano, teste positivo para autoanticorpos contra proteínas plaquinas e associação com neoplasia.<sup>2</sup> No PPN, foram identificados autoanticorpos contra diversos autoantígenos da zona de membrana basal (ZMB), como BP180, laminina (LM)-332 e LM $\gamma 1$ .<sup>2,3</sup> Dada a alta taxa de mortalidade do PPN, particularmente nos casos com bronquiolite obliterante, é importante o diagnóstico rápido e preciso.<sup>2</sup>

Paciente feminina de 34 anos veio à instituição dos autores com história de um mês de manchas brancas na mucosa oral. A histopatologia de uma biópsia na língua revelou áreas de hiperplasia e de adelgaçamento do epitélio da mucosa, juntamente com degeneração hidrópica das células basais e infiltração inflamatória de linfócitos e plasmócitos (fig. 1A e B), indicando líquen plano. No 118º dia, a paciente apresentou recorrência da ulceração oral, erosão, bolhas e estrias brancas (fig. 1C), acompanhadas de sensibilidade e sinal de Nikolsky positivo, indicativo de possível DBA. O exame histopatológico de uma biópsia da região bucinadora mostrou características de líquen plano (dados não mostrados). A imunofluorescência direta revelou marcação intercelular com IgG (fig. 1D) e C3, mas não com IgA e IgM (tabela S1).

A imunofluorescência indireta (IFI) usando pele humana normal mostrou ausência de imunorreatividade com IgG (fig. 2A), mas positividade com IgA (fig. 2B). A IFI em bexiga

de rato mostrou imunomarcção com IgG na superfície de células epiteliais e na ZMB (fig. 2C). A IFI usando pele humana normal submetida à técnica de *salt-split skin* 1M (ssIFI) mostrou imunomarcção com IgG e IgA nos lados epidérmico e da área de clivagem (fig. 3A e 3B). O *immunoblotting* (IB) de extrato epidérmico detectou autoanticorpos IgG e IgA contra envoplaquina e periplaquina (fig. 4A). O IB do extrato dérmico detectou autoanticorpos IgG e IgA anti-LM $\gamma 1$  (fig. 4B). O IB da proteína recombinante (PR) integrina  $\alpha 6\beta 4$  detectou autoanticorpo IgG anti-integrina  $\alpha 6$  (fig. 4C). O IB de PR LM332 e PR LM332 ELISA *in house* não detectaram autoanticorpos contra LM332 (dados não mostrados).<sup>4</sup> Além disso, os testes ELISA confirmaram a presença de autoanticorpos IgG contra BP230, mas não contra Desmogleína (Dsg) 1, Dsg3, BP180 ou colágeno tipo VII (fig. 4D). No dia 125, surgiu erosão ocular pela primeira vez (dados não mostrados). Um resumo abrangente dos achados sorológicos e de imunofluorescência deste caso é apresentado na tabela S1.

Com base nos dados mencionados, suspeitou-se que a condição dessa paciente fosse PPN. Posteriormente, um tumor de Castleman foi encontrado e excisado cirurgicamente, com a histopatologia revelando sarcoma de células dendríticas foliculares. Além disso, bronquiolite obliterante foi confirmada por histopatologia pulmonar. Após a cirurgia, os sintomas da paciente foram gradualmente aliviados com a terapia apropriada. Uma visão geral abrangente das características clínicas e do regime de tratamento, do dia 0 ao dia 332, está resumida na tabela S2.

No presente caso, as análises sorológicas iniciais da DBA sugeriram o possível diagnóstico de PPN, o que acelerou a descoberta do tumor de Castleman, confirmou o diagnóstico de PPN e resultou em subsequente ajuste das estratégias terapêuticas. Isso ressalta a importância fundamental do diagnóstico sorológico precoce do PPN.

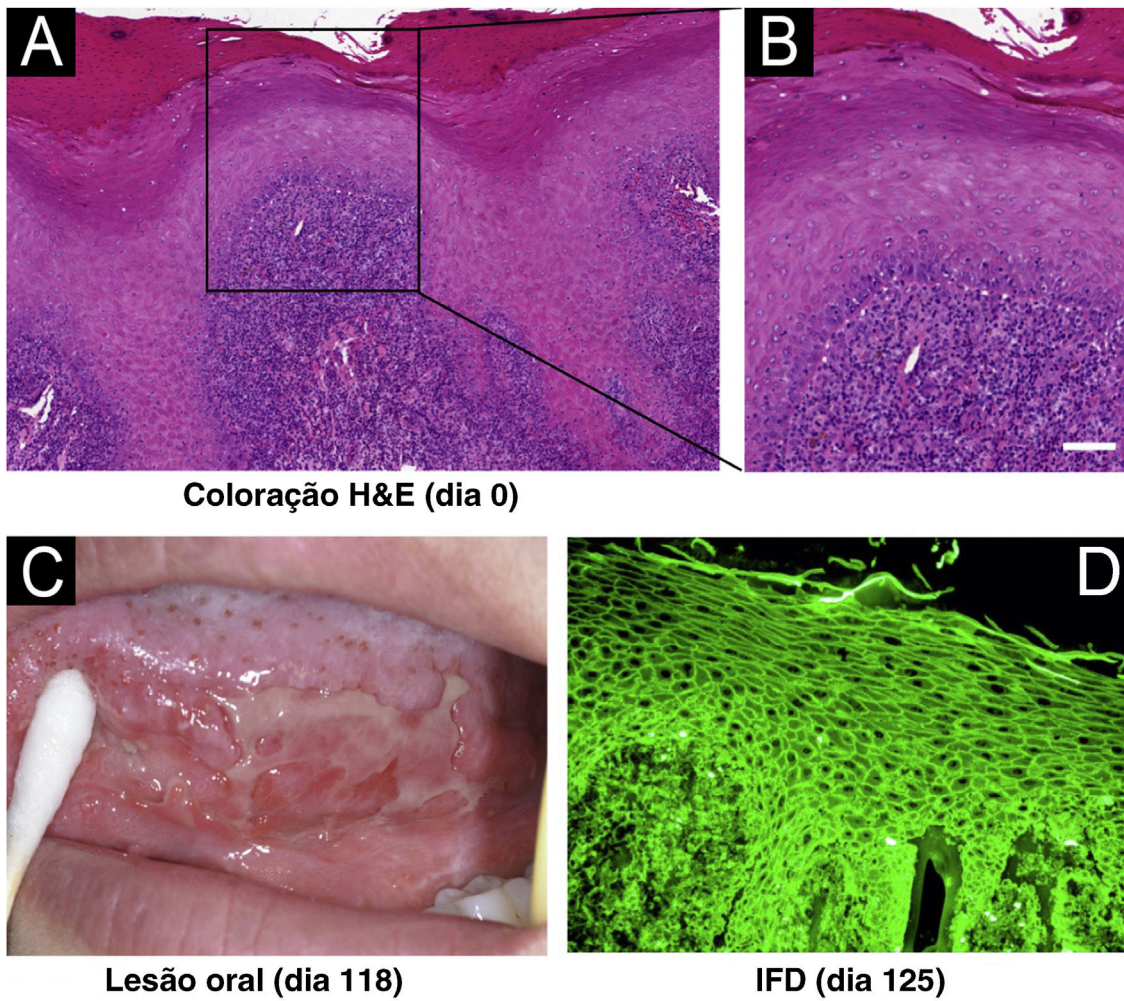
Durante a progressão da doença, essa paciente apresentou lesões na mucosa sem lesões cutâneas concomitantes. Além das proteínas plaquinas, o soro dessa paciente também foi positivo para autoanticorpos contra integrina  $\alpha 6$ , LM $\gamma 1$  e BP230. Que seja de conhecimento dos autores, este é o primeiro caso relatado de PPN com autoanticorpos anti-integrina  $\alpha 6$ . Tanto a integrina  $\beta 4$  quanto a integrina  $\alpha 6$  são consideradas autoantígenos importantes para o pênfigoide da membrana mucosa (PMM) ocular puro, embora a integrina  $\alpha 6$  (30%) seja menos comum que a integrina  $\beta 4$  (60%).<sup>5</sup> Além disso, autoanticorpos IgG e IgA contra integrina  $\alpha 6$  e/ou integrina  $\beta 4$  foram detectados em PMM ocular puro.<sup>5</sup> Notavelmente, a integrina  $\alpha 6$  é considerada o princi-

DOI referente ao artigo:

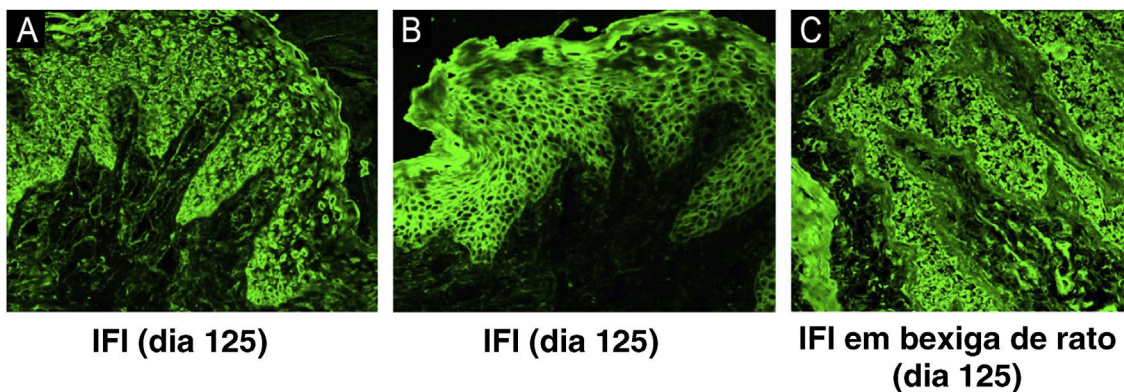
<https://doi.org/10.1016/j.abd.2024.04.016>

☆ Como citar este artigo: Li Y, Dong Y, Zeng X, Li W, Zhou Y, Li X. The first case of paraneoplastic pemphigus positive for IgG autoantibodies against integrin  $\alpha 6$ . *An Bras Dermatol.* 2025;100. <https://doi.org/10.1016/j.abd.2024.04.016>.

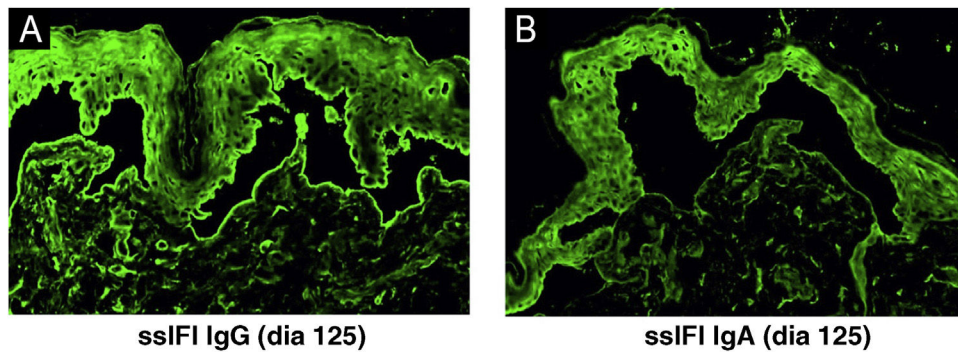
☆☆ Trabalho realizado no Departamento de Medicina Laboratorial, Faculdade de Medicina, Dalian University, Dalian, China.



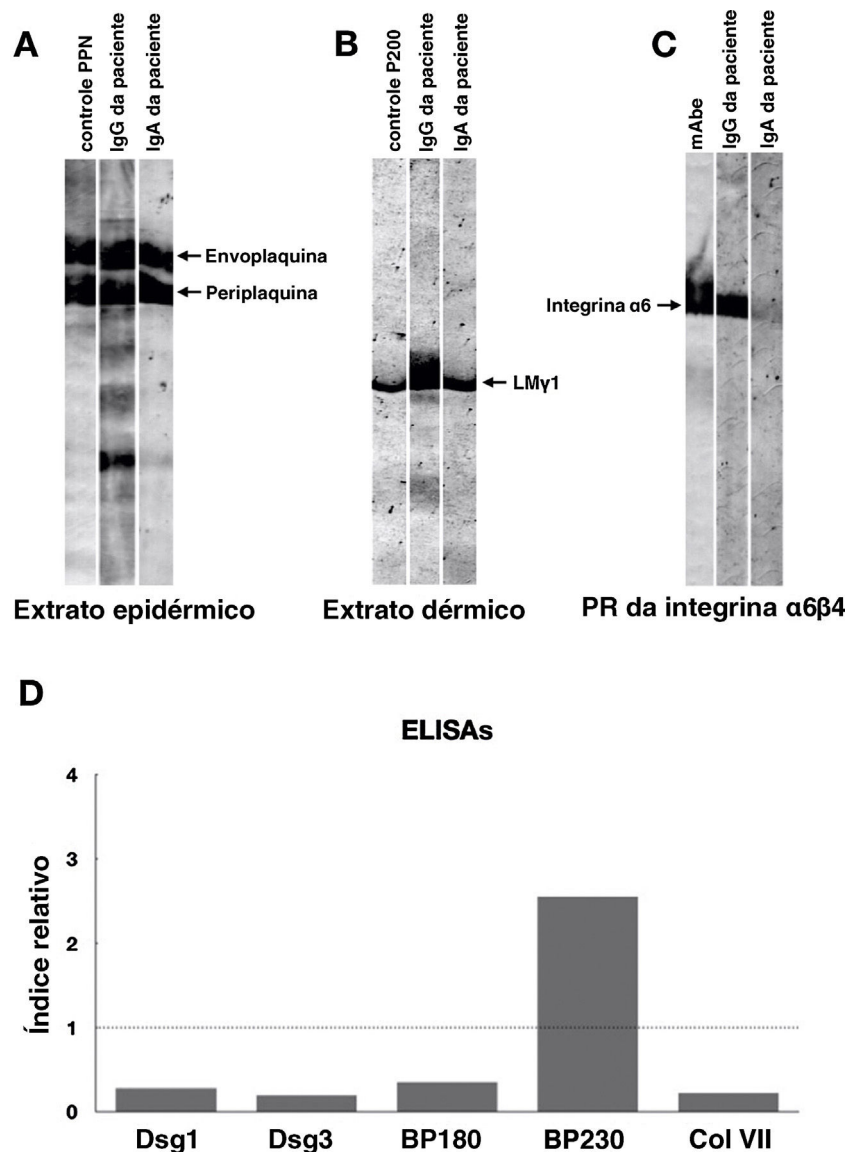
**Figura 1** Características clínicas e histopatológicas da paciente. (A e B) Histopatologia de biópsia da mancha branca da margem direita da língua (coloração de Hematoxilina & eosina, barra = 50  $\mu$ m). (C) Lesões orais. (D) Imunofluorescência direta (IFD) mostrou imunomarcção intercelular com IgG.



**Figura 2** Resultados da imunofluorescência indireta (IFI) com soro dessa paciente. IFI utilizando pele humana normal mostrou ausência de imunoreatividade com IgG (A) e imunomarcção intercelular com IgA (B). IFI utilizando como substrato tecido de bexiga de rato mostrou imunomarcção com IgG e IgA na superfície de células epiteliais e na ZMB (C).



**Figura 3** IFI utilizando o soro da paciente na técnica de *salt-split skin* com NaCl 1 M em substrato de pele humana normal (ssIFI); mostrou imunomarcção com IgG (A) e IgA (B) nos lados epidérmico e dérmico da área de clivagem.



**Figura 4** Resultados de *immunoblotting* e ELISA do soro da paciente. (A) O *immunoblotting* do extrato epidérmico mostrou autoanticorpos IgG e IgA positivos contra envoplaquina e periplaquina. (B) O *immunoblotting* do extrato dérmico mostrou autoanticorpos IgG e IgA positivos contra laminina (LM) γ1. (C) O *immunoblotting* da proteína recombinante (PR) da integrina α6β4 mostrou autoanticorpos IgG positivos contra a integrina α6. A PR da integrina α6β4 foi adquirida de R&D systems (Minneapolis, MN, EUA). mAb, anticorpo monoclonal para integrina α6 (Beyotime, Xangai, China). (D) Detecção de autoanticorpos IgG contra desmogleína (Dsg) 1, Dsg3, BP180, BP230 e colágeno tipo VII por ELISA utilizando kit disponível comercialmente (MBL, Japão). Apenas os autoanticorpos anti-BP230 foram positivos. As linhas pontilhadas indicam o valor de corte.

pal autoantígeno do PMM oral.<sup>6</sup> Recentemente, o grupo dos autores relatou um caso de PMM, que apresentou apenas lesões em mucosa e foi positivo apenas para autoanticorpos anti-LM $\gamma$ 1, indicando papel potencial dos autoanticorpos anti-LM $\gamma$ 1 no desenvolvimento de lesões em mucosa.<sup>7</sup>

A detecção de autoanticorpos anti-integrina  $\alpha$ 6 no presente caso de PPN ressalta a importância de incorporar a integrina  $\alpha$ 6 e a integrina  $\beta$ 4 na avaliação diagnóstica de pacientes com essa doença. Além disso, os autores acreditam que a investigação científica do papel patogênico dos autoanticorpos direcionados a essa molécula merece mais atenção.

## Suporte financeiro

Este trabalho foi patrocinado pelo Education Fund Item of the Liaoning Province (LJKMZ20221843).

## Contribuição dos autores

Ying Li: Elaboração e redação do manuscrito, revisão crítica de conteúdo intelectual importante, aprovação da versão final a ser publicada, acesso total a todos os dados do estudo e assumiu a responsabilidade pela integridade dos dados e pela precisão da análise dos dados, coletou informações de casos e dados laboratoriais e analisou os dados.

Yunmei Dong: Elaboração e redação do manuscrito, revisão crítica de conteúdo intelectual importante, aprovação da versão final a ser publicada, obtenção de informações de casos e dados laboratoriais e análise dos dados.

Xin Zeng: Elaboração e redação do manuscrito, revisão crítica de conteúdo intelectual importante, aprovação da versão final a ser publicada, obtenção de informações de casos e dados laboratoriais e análise dos dados.

Wei Li: Elaboração e redação do manuscrito, revisão crítica de conteúdo intelectual importante, aprovação da versão final a ser publicada, obtenção de informações de casos e dados laboratoriais e análise dos dados.

Yu Zhou: Elaboração e redação do manuscrito, revisão crítica de conteúdo intelectual importante, aprovação da versão final a ser publicada, acesso total a todos os dados do estudo e responsabilidade pela integridade dos dados e precisão da análise dos dados, concepção e planejamento do estudo, obtenção de informações de casos e dados laboratoriais, e análise de dados.

Xiaoguang Li: Elaboração e redação do manuscrito, revisão crítica de conteúdo intelectual importante, aprovação da versão final a ser publicada, acesso total a todos os dados do estudo e responsabilidade pela integridade dos dados e precisão da análise dos dados, concepção e planejamento do estudo, obtenção de informações do caso e dados laboratoriais, e análise de dados.

## Conflito de interesses

Nenhum.

## Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <https://doi.org/10.1016/j.abdp.2025.01.002>.

## Referências

1. Anhalt GJ, Kim SC, Stanley JR, Korman NJ, Jabs DA, Kory M, et al. Paraneoplastic pemphigus. An autoimmune mucocutaneous disease associated with neoplasia. *N Engl J Med.* 1990;323:1729–35.
2. Kim JH, Kim SC. Paraneoplastic pemphigus: paraneoplastic autoimmune disease of the skin and mucosa. *Front Immunol.* 2019;10:1259.
3. Ohzono A, Sogame R, Li X, Teye K, Tsuchisaka A, Numata S, et al. Clinical and immunological findings in 104 cases of paraneoplastic pemphigus. *Br J Dermatol.* 2015;173:1447–52.
4. Liu W, Sun X, Gao Y, Li H, Shi L, Cheng L, et al. A Chinese case of concurrent anti-laminin  $\gamma$ 1 pemphigoid and anti-laminin 332-type mucous membrane pemphigoid. *J Dermatol.* 2023;50:e69–71.
5. Li X, Qian H, Sogame R, Hirako Y, Tsuruta D, Ishii N, et al. Integrin  $\beta$ 4 is a major target antigen in pure ocular mucous membrane pemphigoid. *Eur J Dermatol.* 2016;26:247–53.
6. Rashid KA, Gürcan HM, Ahmed AR. Antigen specificity in subsets of mucous membrane pemphigoid. *J Invest Dermatol.* 2006;126:2631–6.
7. Kuang W, Qian H, Zhang Q, Li W, Hashimoto T, Zeng X, et al. Case report: mucous membrane pemphigoid with IgG and IgA anti-laminin  $\gamma$ 1 antibodies and IgA anti-Laminin  $\alpha$ 5 antibodies. *Front Immunol.* 2022;13:903174.

Ying Li <sup>a</sup>, Yunmei Dong <sup>a</sup>, Xin Zeng <sup>a</sup>, Wei Li <sup>b</sup>, Yu Zhou <sup>a</sup> e Xiaoguang Li <sup>c,d,\*</sup>

<sup>a</sup> State Key Laboratory of Oral Diseases, National Clinical Research Center for Oral Diseases, Chinese Academy of Medical Sciences Research Unit of Oral Carcinogenesis and Management, West China Hospital of Stomatology, Sichuan University, Chengdu, China

<sup>b</sup> Departamento de Dermatovenereologia, Rare Disease Center, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, China

<sup>c</sup> School of Public Health and Laboratory Medicine, Hunan University of Medicine, Huaihua, China

<sup>d</sup> Departamento de Medicina Laboratorial, Chronic Disease Research Center, Medical College, Dalian University, Dalian, China

\* Autor para correspondência.

E-mail: [liqian0041@139.com](mailto:liqian0041@139.com) (X. Li).

Recebido em 5 de março de 2024; aceito em 8 de abril de 2024