

CARTAS - TERAPIA

Síndrome de Stevens-Johnson desencadeada por pembrolizumabe^{☆,☆☆}

Prezado Editor,

A imunoterapia representa avanço importante na terapia de neoplasias malignas, tendo sido o melanoma sua primeira liberação, ganhando com o passar do tempo outras indicações. Seu princípio terapêutico é a ativação de linfócitos-T, retirando sua inibição com anticorpos monoclonais voltados a proteínas ou receptores com efeito inibidor.¹ O Nobel de Medicina de 2018 foi agraciado aos

descobridores dessa possibilidade de liberar células-T no tratamento oncológico, iniciando uma nova era.

Em 2011, ipilimumabe (um anticorpo anti-CTLA-4) foi aprovado para o tratamento de melanoma metastático, seguido pela aprovação de nivolumabe e pembrolizumabe em 2014 (ambos anti PD-1), todos para melanoma.¹ Posteriormente, houve liberação para outras neoplasias, bem como da terapia combinada de dois anticorpos, com efeito somatório, como ipilimumabe + nivolumabe para melanoma em 2015.¹

Seus efeitos adversos ocorrem da agressão de tecidos não neoplásicos pelas células T ativadas, sendo mais comum tireoidite (em 10% dos pacientes recebendo anti-PD-1 e até 20% na terapia combinada de ipilimumabe + nivolumabe),

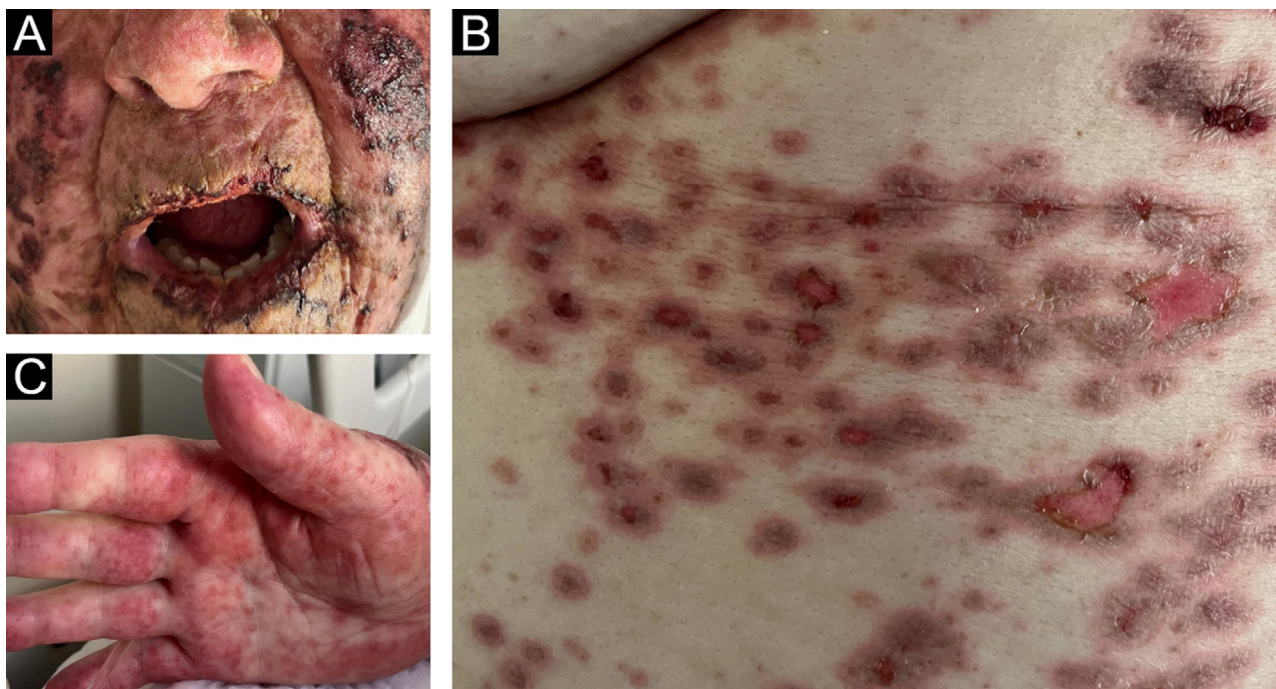


Figura 1 (A) Erosões na mucosa labial e regiões malaras. (B) Lesões palmares. (C) Lesões em alvo no abdome.

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2024.08.011>

[☆] Como citar este artigo: de Almeida Jr HL, Sartori DS, Paganelli A, Sias KFB, Capuá LC, Farezin DC. Pembrolizumab-induced Stevens-Johnson syndrome. An Bras Dermatol. 2025;100. <https://doi.org/10.1016/j.abd.2024.08.011>.

^{☆☆} Trabalho realizado na Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, RS, Brasil.

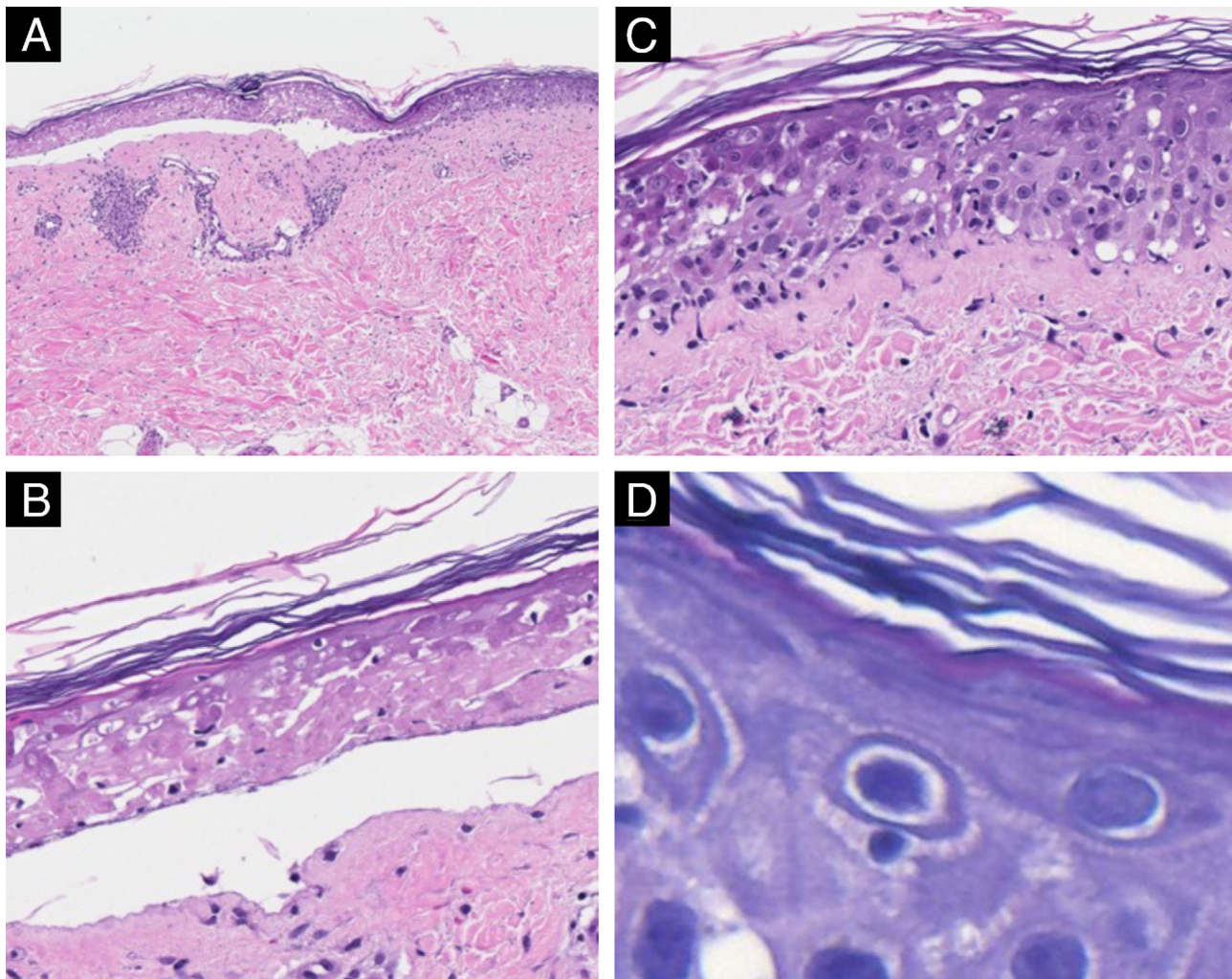


Figura 2 Microscopia óptica com Hematoxilina & eosina. (A) Descolamento epidérmico e discreto processo inflamatório na derme ($\times 100$). (B) Detalhe da necrose epidérmica no centro da lesão ($\times 200$). (C) Detalhe da borda da lesão com necrose isolada de queratinócitos e exocitose linfocitária ($\times 200$). (D) Satelitose linfocitária na borda da lesão ($\times 400$).

hipofisite (5% a 10% dos pacientes, mais comum com ipilimumabe) e insuficiência adrenal.² Colite, manifestações reumatológicas (lembrando artrite reumatoide, polimialgia reumática, polimiosite e síndrome de Sjögren), neurológicas e cardíacas (miocardite apresenta alta mortalidade nesses pacientes) também são descritas.

A pele também pode ser envolvida, com manifestações variando desde prurido a exantemas, psoríase, líquen plano, penfigoide bolhoso e até reações graves no espectro Stevens-Johnson/Lyell.^{2,3} Vitiligo é mais comum em pacientes tratados de melanoma, sugerindo imunidade contra melanócitos neoplásicos e epidérmicos.²

Descrevemos uma paciente de 83 anos, do sexo feminino, previamente hipertensa, com histórico de excisão de timoma em 2022. Dois anos após, apresentou lesão vegetante no calcanhar direito, cujo exame histológico demonstrou neoplasia maligna indiferenciada, estendendo-se ao derma reticular; o exame imuno-histoquímico (IHQ) foi positivo para marcadores melanocíticos, confirmando melanoma. Dada a dificuldade da abordagem cirúrgica, foi

indicada terapia com pembrolizumabe pela oncologia. Dez dias após o início do tratamento, a paciente apresentou dor na cavidade oral com surgimento de crostas (fig. 1A). Havia também lesões palmares (fig. 1B) e, com a disseminação do quadro, surgiram lesões em alvo, com erosão central (fig. 1C).

Em função desse quadro, a paciente foi internada recebendo terapia com corticoide sistêmico. Apesar da terapêutica e do uso de antibióticos sistêmicos, a paciente evoluiu para sepse e êxito letal.

Foi realizada biópsia de lesão cutânea, na qual se observou necrose proeminente da epiderme com seu descolamento (fig. 2A). Em exame detalhado, identificou-se necrose epidérmica na área da bolha (fig. 2B). Na transição para a área não afetada, havia necrose de queratinócitos e presença de inúmeros linfócitos na epiderme (fig. 2C), e em grandes aumentos várias figuras de satelitose foram vistas nessa mesma área (fig. 2D). A derme exibiu escasso infiltrado inflamatório perivascular linfocitário.

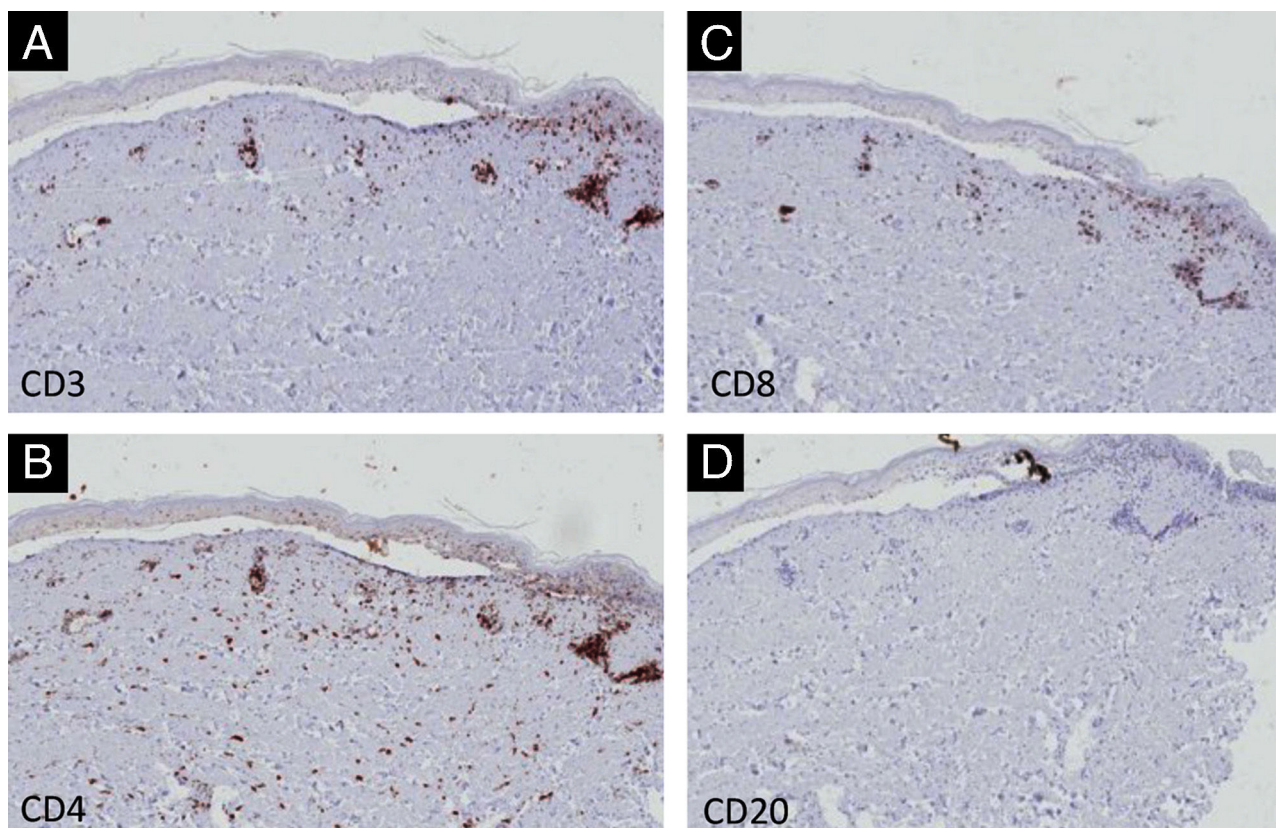


Figura 3 Imuno-histoquímica – pequeno aumento ($\times 40$) com discreto infiltrado dérmico com positividade para células CD3, CD4 e CD8 (A-C), com negatividade para CD20 (D).

À IHQ com anticorpos anti-CD3, CD4, CD8 e CD20, com intuito de identificar os subtipos de linfócitos envolvidos, observou-se com pequenos aumentos discreto infiltrado dérmico com a expressão de células CD3, CD4 e CD8 positivas, sendo negativas com o anticorpo CD20 (fig. 3). O exame detalhado demonstra que o infiltrado na derme é intenso com células CD3 e CD4 positivas e menos intenso com células CD8 (fig. 4). Na epiderme, o infiltrado é mais intenso por células CD3 positivas seguido por células CD8 positivas (fig. 4). Os resultados com o marcador de linfócitos B, anti-CD20, foram negativos.

Dada a possibilidade clínica de pênfigo paraneoplásico, foram realizadas imunofluorescências indiretas em bexiga de rato e pele normal, as quais foram negativas.

Há inúmeros relatos de síndrome de Stevens-Johnson associada ao uso de pembrolizumabe e de maneira semelhante à paciente relatada, alguns com somente uma dose da imunoterapia;⁴⁻⁷ porém, há relatos inclusive após a nona dose.⁸ Também há relatos com outros anticorpos monoclonais utilizados em imunoterapia.

Nossos achados histológicos são semelhantes aos descritos, com necrose epidérmica e pouco infiltrado dérmico.⁹ Há somente um relato de IHQ, demonstrando predomínio de células CD8, em leve discordância com nossos achados de predominância epidérmica de células CD3 juntamente com CD8 positivas; a proteína CD3 participa da ativação das células CD8 positivas, podendo haver sua coexpressão.⁹ É necessário exame de mais casos com IHQ para melhor compreensão desses achados.

A satelitose encontrada neste caso é característica de afecções mediadas por células-T, como na doença enxerto-hospedeiro, e demonstra histologicamente a ativação das células T pela imunoterapia.¹⁰

Os achados de IHQ confirmam a agressão epidérmica por células de linhagem T.

Os relatos da literatura de síndrome de Stevens-Johnson por pembrolizumabe têm neoplasias de base, desfechos e intensidades variadas, inclusive com associação com outras enfermidades autoimunes,^{7,8} as quais podem contribuir para a gravidade dos casos, devendo dermatologistas estar atentos a essas possibilidades.

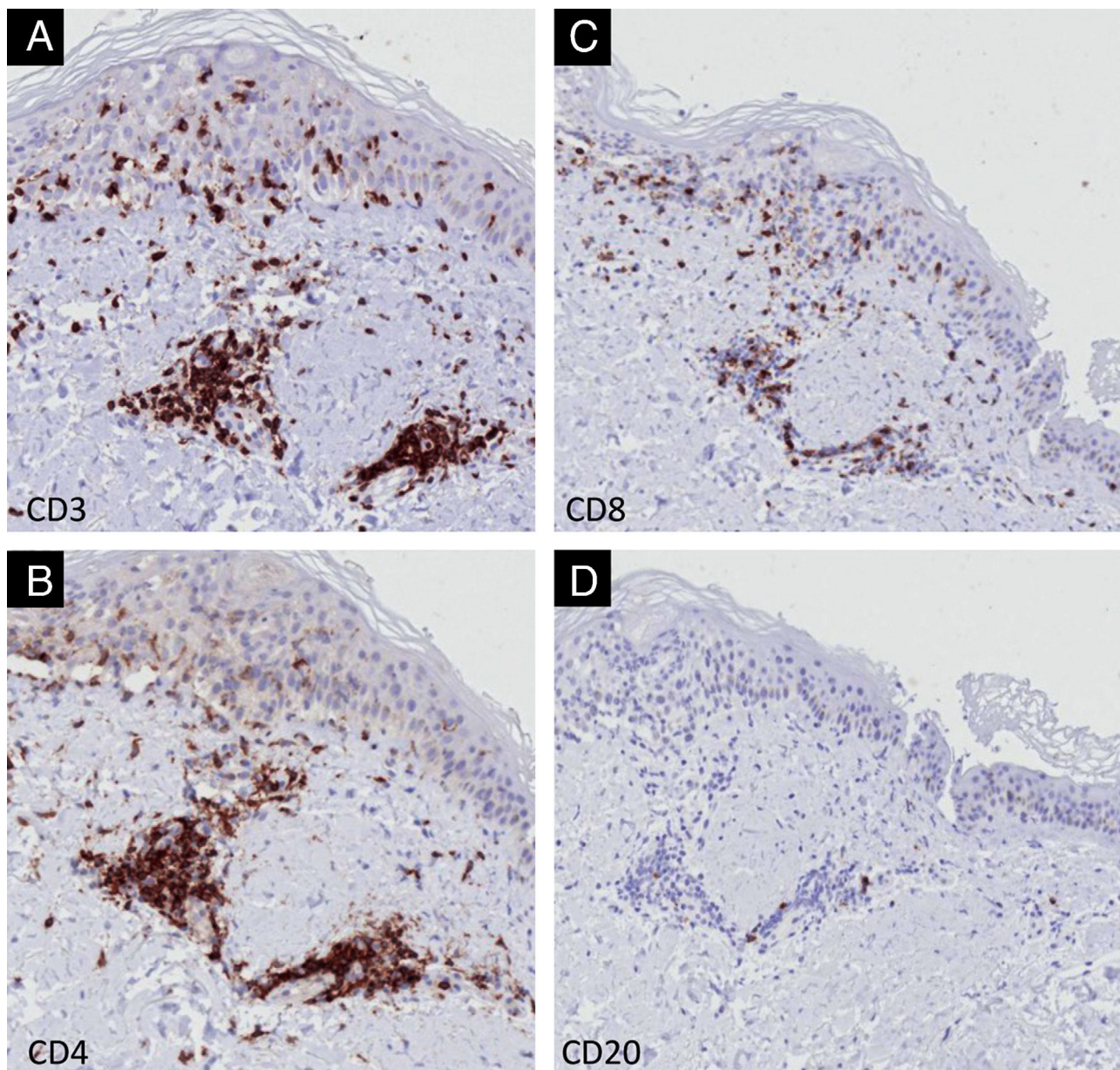


Figura 4 Imuno-histoquímica – detalhe ($\times 400$) demonstrando maior positividade na derme de CD3 e CD4 (A e B) e na epiderme para CD3 (A) e CD8 (C). Negatividade para CD20 (D).

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.

Aline Paganelli: 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; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.

Karen Francisca Borges Sias: Aprovação da versão final do manuscrito; 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.

estudados; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.

Luísa Coelho Capuá: Aprovação da versão final do manuscrito; 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.

Darlan Cleerson Farezin: Aprovação da versão final do manuscrito; 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

1. Wei SC, Duffy CR, Allison JP. Fundamental mechanisms of immune checkpoint blockade therapy. *Cancer Discov.* 2018;8:1069–86.
2. Johnson DB, Nebhan CA, Moslehi JJ, Balko JM. Immune-checkpoint inhibitors: long-term implications of toxicity. *Nat Rev Clin Oncol.* 2022;19:254–67.
3. Watanabe T, Yamaguchi Y. Cutaneous manifestations associated with immune checkpoint inhibitors. *Front Immunol.* 2023;14:1071983.
4. Ryu S, Jun I, Kim TI, Seo KY, Kim EK. Pembrolizumab-induced Stevens-Johnson syndrome with severe ocular complications. *Ocul Immunol Inflamm.* 2022;30:1533–5.
5. Sandhu M, Kc B, Bhandari J, Gambhir HS, Farah R. Pembrolizumab-associated Stevens-Johnson syndrome in a patient with metastatic non-small cell lung cancer: a case report. *Cureus.* 2023;15:e41439.
6. Oguri T, Sasada S, Shimizu S, Shigematsu R, Tsuchiya Y, Ishioka K, et al. A case of Guillain-Barré syndrome and Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrosis overlap after pembrolizumab treatment. *J Investig Med High Impact Case Rep.* 2021;9, 23247096211037462.
7. Cao J, Li Q, Zhi X, Yang F, Zhu W, Zhou T, et al. Pembrolizumab-induced autoimmune Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis with myositis and myocarditis in a patient with esophagogastric junction carcinoma: a case report. *Transl Cancer Res.* 2021;10:3870–6.
8. Hwang A, Iskandar A, Dasanu CA. Stevens-Johnson syndrome manifesting late in the course of pembrolizumab therapy. *J Oncol Pharm Pract.* 2019;25:1520–2.
9. Ellis SR, Vierra AT, Millsop JW, Lacouture ME, Kiuru M. Dermatologic toxicities to immune checkpoint inhibitor therapy: a review of histopathologic features. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83:1130–43.
10. Shulman HM, Cardona DM, Greenson JK, Hingorani S, Horn T, Huber E, et al., NIH Consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: II. The 2014 Pathology Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21:589–603.

Hiram Larangeira de Almeida Junior ^{a,*},
 Debora Sarzi Sartori ^b, Aline Paganelli ^c,
 Karen Francisca Borges Sias ^b, Luísa Coelho Capuá ^d
 e Darlan Cleerson Farezin ^d

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

^b Hospital Escola, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, RS, Brasil

^c Laboratório Centro de Anatomia Patológica (CAP), Pelotas, RS, Brasil

^d Faculdade de Medicina, Universidade Católica de Pelotas, Pelotas, RS, Brasil

* Autor para correspondência.

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

Recebido em 15 de julho de 2024; aceito em 25 de agosto de 2024