

## CARTA – CASO CLÍNICO

### Forma esporádica de epidermólise bolhosa simples com pigmentação moteada ☆☆☆



Prezado Editor,

As epidermólises bolhosas (EB) constituem desordens bolhosas hereditárias nas quais as bolhas surgem espontaneamente ou são desencadeadas por mínimos traumas; essa denominação foi sugerida por Koebner em 1886. As EB são divididas em quatro grandes grupos (simples, junctionais, distróficas e a síndrome de Kindler) e em diversos fenótipos clínicos distintos, de acordo com o nível de clivagem e as características clínicas e moleculares.<sup>1,2</sup>

A epidermólise bolhosa simples com pigmentação moteada (EBS-PM) é um raro subtipo da epidermólise bolhosa simples (EBS) (*Online Mendelian Inheritance in Man* [OMIM] n°. 131960). Caracteriza-se por bolhas não cicatríciais principalmente nas extremidades distais e por hiperpigmentação moteada progressiva. Até 2013, apenas 15 famílias e oito casos esporádicos haviam sido relatados, segundo dados do Hospital Infantil Universitário Niño Jesus, de Madrid, o que nos motivou a fazer este relato.<sup>2</sup>

Paciente do sexo feminino, 2 anos, fototipo III, com história de bolhas na pele desde o nascimento. Ao exame dermatológico apresentava bolhas dessecadas nos pés e máculas hiper e hipocrômicas dispersas pelo tegumento com aspecto moteado (figs. 1 e 2). Pápulas normocrômicas no dorso dos quirodáctilos e oncodistrofia também foram observadas. As bolhas apareciam de maneira espontânea ou após mínimos traumas, segundo o relato da mãe, e localizavam-se principalmente nas extremidades distais dos membros. Aos 2 meses, iniciaram-se as máculas hiper e hipocrômicas. A mãe também referia episódios de mucosite oral leve. Foi feita biópsia de bolha recente e o material foi levado para imunomapeamento (fig. 3), o qual resultou em EBS. Considerando-se a clínica da paciente e o achado laboratorial, concluiu-se pelo diagnóstico de EBS-PM, possível caso esporádico, frente à ausência de história familiar para EB ou outra dermatose bolhosa até o momento. A paciente



**Figura 1** Máculas hiper- e hipocrômicas disseminadas dispersas sobre o tegumento, com aparência moteada.

DOI referente ao artigo:

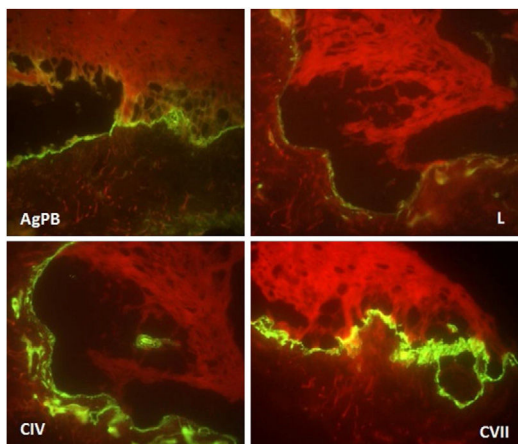
<https://doi.org/10.1016/j.abd.2019.08.033>

☆ Como citar este artigo: Ferreira FR, Pereira CF, Moretto JC, Naville MP. Sporadic form of epidermolysis bullosa simplex with mottled pigmentation. *An Bras Dermatol.* 2020;95:536–8.

☆☆ Trabalho realizado no Hospital Universitário de Taubaté, Taubaté, SP, Brasil.



**Figura 2** Bolhas dessecadas e vesículas no pé esquerdo.



**Figura 3** Imunomapeamento: depósito fluorescente no assoalho da bolha (lado dérmico) observado com todos os marcadores antigênicos (antígeno do penfigoide bolhoso, laminina, colágenos IV e VII).

está em acompanhamento clínico ambulatorial. Orientações familiares foram feitas a fim de reduzir o surgimento de novas bolhas e melhorar a convivência da paciente com sua genodermatose.

Descrita pela primeira vez em 1979 por Fischer e Gedde-Dahl, a EBS-PM tem início na infância e origem genética. É uma EBS basal causada por uma mutação no gene *KRT5* que codifica a citoqueratina 5. Ocorre mais comumente devido a uma mutação p24L heterozigótica circunstancial no domínio V1 não helicoidal da citoqueratina 5.<sup>1,2</sup>

O diagnóstico dessa dermatose é baseado em achados clínicos característicos, história familiar, imunomapeamento e/ou microscopia eletrônica de transmissão, bem como análise molecular ou da mutação, quando possível.<sup>2</sup>

Clinicamente, caracteriza-se por bolhas não cicatriciais principalmente nas extremidades distais e por hiperpigmentação moteada progressiva, a qual não ocorre no local das bolhas e frequentemente desaparece na vida adulta. Alguns casos podem ser acompanhados de máculas hipocrômicas, conforme observado em nossa paciente. Também há registro de hiperqueratose focal palmar e plantar. Pequenas pápulas verrucosas acraís, oncodistrofia e acometimento leve da mucosa podem ser observados durante a infância. Achados incomuns incluem fotossensibilidade e desordens dentárias (cáries).<sup>2</sup>

O diagnóstico diferencial de EBS-PM inclui outras formas de EBS (principalmente tipo herpetiforme de Dowling-Meara), síndrome Kindler, displasia ectodérmica de Naegeli-Franceschetti-Jadassohn (NFJ), outras formas de discromia, doença de Dowling-Degos e até mesmo casos atípicos da doença de Darier com mutações em *ATP2A2*.<sup>2-4</sup>

Frente à hipótese clínica de EB e para determinar o plano de clivagem, o imunomapeamento ou a microscopia eletrônica de transmissão deve ser feito. O imunomapeamento tem precisão diagnóstica semelhante à da microscopia eletrônica de transmissão, com a vantagem de execução e leitura mais simples e rápida. Está associado ao uso de anticorpos monoclonais e pode ser considerado uma técnica de imunofluorescência indireta. Na EBS, a clivagem ocorre na camada basal (intraepidérmica). O depósito da fluorescência no assoalho da bolha (lado dérmico) é observado com todos os marcadores antigênicos (antígeno do penfigoide bolhoso, laminina, colágeno IV e VII), como observado neste caso.<sup>5</sup>

A análise ultraestrutural das áreas pigmentadas nessa forma de EBS demonstra abundantes melanossomas maduros dentro das células basais.<sup>2</sup>

Assim, relatamos um caso raro de EBS-PM, possivelmente esporádico. Ressaltamos a raridade desse subtipo de EBS e suas características clínicas marcantes que favorecem diagnósticos futuros e destacamos seu caráter benigno, com lesões não cicatriciais ou deformantes e com regressão da hiperpigmentação na vida adulta.

## Suporte financeiro

Nenhum.

## Contribuição dos autores

Flávia Regina Ferreira: Aprovação da versão final do manuscrito; concepção e planejamento do estudo; elaboração e redação do manuscrito; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.

Carolina Fernandes Pereira: Aprovação da versão final do manuscrito; concepção e planejamento do estudo; elaboração e redação do manuscrito; revisão crítica da literatura.

Juliana Carvalho Moretto: Aprovação da versão final do manuscrito; concepção e planejamento do estudo; elaboração e redação do manuscrito; revisão crítica da literatura.

Mariana Patriota Naville: Aprovação da versão final do manuscrito; concepção e planejamento do estudo; elaboração e redação do manuscrito; revisão crítica da literatura.

## Conflitos de interesse

Nenhum.

## Referências

1. Fine JD, Bruckner-Tuderman L, Eady RA, Bauer EA, Bauer JW, Has C, et al. Inherited epidermolysis bullosa: Updated recom-

- mentations on diagnosis and classification. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70:1103–26.
- Echeverría-García B, Vicente A, Hernández Á, Mascaró JM, Colmenero I, Terrón A, et al. Epidermolysis bullosa simplex with mottled pigmentation: a family report and review. *Pediatr Dermatol.* 2013;30:e125–31.
  - Hamada T, Yasumoto S, Karashima T, Ishii N, Shimada H, Kawano Y, et al. Recurrent p.N767S mutation in the ATP2A2 gene in a Japanese family with haemorrhagic Darier disease clinically mimicking epidermolysis bullosa simplex with mottled pigmentation. *Br J Dermatol.* 2007;157:605–8.
  - Zhang J, Li M, Yao Z. Updated review of genetic reticulate pigmented disorders. *Br J Dermatol.* 2017;177:945–59.
  - Alves ACF, Machado MCMR, Cymbalista NC, Oliveira ZNP, Sotto MN, Prianti MG, et al. Immunomapping in the diagnosis of hereditary epidermolysis bullosa dystrophica. *An Bras Dermatol.* 2001;76:551–60.

Flávia Regina Ferreira \*, Carolina Fernandes Pereira ,  
Juliana Carvalho Moretto  e Mariana Patriota Naville 

*Serviço de Dermatologia, Hospital Universitário de Taubaté, Taubaté, SP, Brasil*

\* Autor para correspondência.

E-mail: [dermagica@uol.com.br](mailto:dermagica@uol.com.br) (F.R. Ferreira).

Recebido em 1 de maio de 2019; aceito em 20 de agosto de 2019

Disponível na Internet em 13 de junho de 2020

2666-2752/ © 2020 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-nc-nd/4.0/>).

## Apresentação rara da síndrome de Rothmund-Thomson com novas mutações heterozigóticas compostas do gene RECQL4<sup>☆,☆☆</sup>



Prezado Editor,

A síndrome de Rothmund-Thomson (SRT) é distúrbio autosômico recessivo raro, caracterizado por lesão facial (poiquilodermia é característica diagnóstica importante), retardo de crescimento, cabelo/cílios/sobrancelhas esparsos, cataratas juvenis, anormalidades esqueléticas, defeitos ósseos do antebraço ou mão e uma predisposição ao câncer. Existem duas formas clínicas: o tipo I, caracterizado por poiquilodermia, displasia ectodérmica e catarata juvenil de etiologia desconhecida, e o tipo II, caracterizado por poiquilodermia, defeitos ósseos congênitos, maior frequência de neoplasias malignas (principalmente osteossarcoma) e mutação no gene RECQL4 (8q24.3).<sup>1</sup> Até o momento, foram relatados cerca de 400 casos.

Os autores relatam caso de poiquilodermia e retardo de crescimento em uma menina chinesa com duas mutações RECQL4 em um novo arranjo heterozigótico composto (c.2492.2493del e c.1391-2A>C) registrado por triagem mutacional, o primeiro relato em SRT.

A paciente é menina de 2 anos com poiquilodermia bilateral na face e orelhas. Os pais relataram que a criança apresentava eritema, edema e formação de bolhas na face bilateralmente desde os 6 meses, que gradualmente evoluíram para hipo- e hiperpigmentação reticulada. A paciente também apresentou afinamento das sobrancelhas, fotossensibilidade e problemas gastrintestinais, inclusive vômitos ou

diarreia crônica. Nenhum dos pais ou a irmã de 5 anos apresentou os mesmos sintomas. A paciente nasceu a termo, com leve anormalidade nos dedos dos pés. No entanto, ganho de peso lento, baixa estatura e retardo dentário foram observados no exame físico. O exame dermatológico encontrou despigmentação, hiperpigmentação, atrofia puntiforme e telangiectasia bilateralmente na face e nas orelhas (fig. 1). Quando a paciente tinha um ano, sua densidade mineral óssea foi avaliada e considerada baixa. Capacidade cognitiva, testes oftalmológicos e outros resultados de exames estavam dentro dos limites normais e nenhuma outra alteração foi encontrada.

Para o diagnóstico molecular diferencial de poiquilodermia, foi feito o sequenciamento de exoma direcionado. A triagem mutacional para BLM, o gene defeituoso na síndrome de Bloom e em outras doenças relacionadas à poiquilodermia, foi negativa. O sequenciamento genético revelou duas mutações heterozigóticas no gene RECQL4 (fig. 2). Uma delas é uma mutação localizada no éxon 9, que consiste na alteração de uma adenina por uma citosina (c.1391-2A>C), que também foi observada no pai e na irmã, ambos não afetados. Essa mutação não foi relatada, mas deve-se assumir um possível efeito sobre a proteína por meio de uma variante aceitadora de *splicing*. No outro alelo, a mutação foi uma deleção de dois nucleotídeos encontrados no éxon 16 (c.2492.2493delAT) que produz um deslocamento de quadro (p.His831Argfs); essa mutação é rara e foi mais recentemente avaliada por Kitao et al.<sup>2</sup> Essa mutação foi observada na mãe, não afetada. Essas duas mutações, respectivamente, são de origem materna e paterna e foram denominadas mutações heterozigóticas compostas de acordo com a lei de herança autossômica recessiva. Sua irmã apresenta apenas c.1391-2A>C, uma mutação heterozigótica, e teoricamente não apresentará sintoma.

A paciente tem sinais clínicos como poiquilodermia, sobrancelhas esparsas, baixa estatura, anormalidade dentária e anormalidade esquelética leve, como descrito na literatura.<sup>3,4</sup> Até o momento, a paciente não apresenta catarata ou neoplasia. Ao contrário de outros casos relatados na literatura, a lesão não afeta suas extremidades e os autores consideram que a paciente é jovem demais para mostrar todos os sintomas. A SRT foi diagnosticada de acordo com

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2019.10.006>

☆ Como citar este artigo: Zhang X, Geng S, Zheng Y. Rare presentation of Rothmund-Thomson syndrome with novel compound heterozygous mutations of the RECQL4 gene. *An Bras Dermatol.* 2020;95:538–40.

☆☆ Trabalho realizado no Departamento de Dermatologia, Second Affiliated Hospital, Xi'an Jiaotong University, Shaanxi, China.