

Dermatite psoriasiforme após erupção maculopapular durante a administração continuada de pembrolizumabe[☆]



Prezado Editor,

Paciente do sexo masculino, de 73 anos, com carcinoma espinocelular (CEC) irressecável de cabeça e pescoço, foi tratado com pembrolizumabe (200mg) mensalmente. Ele não apresentava histórico familiar ou pessoal de doenças cutâneas, incluindo psoríase. Logo após a segunda administração do medicamento, o paciente desenvolveu exantema pruriginoso, que se espalhou para tronco e extremidades. O exame físico mostrou eritema coalescente e pápulas no tronco e nas extremidades (fig. 1). O exame histopatológico mostrou alterações vacuolares na camada basal da epiderme e infiltração proeminente de eosinófilos na derme superior (fig. 2). Como o grau de eventos adversos imuno-relacionados (irAEs, do inglês *immune-related adverse events*) cutâneos era 2, o pembrolizumabe foi continuado sob tratamento com corticosteroide tópico; entretanto, o eritema piorou gradualmente e, após a quinta administração, o pembrolizumabe foi descontinuado. Prednisolona oral foi administrada na dose de 5-10 mg/dia, mas as lesões cutâneas pioraram ainda mais e surgiram diferentes erupções cutâneas. Um mês após a suspensão do pembrolizumabe foram observados eritema com infiltração e placas eritematosas levemente ceratóticas no tronco e nas extremidades (fig. 3). Não foi observado envolvimento mucoso. A histopatologia em uma segunda biopsia revelou abscesso neutrofílico subcórneo, queratinização celular individual, degeneração por liquefação da camada basal da epiderme e infiltrados celulares dérmicos contendo eosinófilos (fig. 4). Após aumento da dose de prednisolona oral para 30 mg/dia e administração por duas semanas, as lesões cutâneas melhoraram. Após a suspensão da prednisolona, não houve recorrência das lesões cutâneas.

O presente caso desenvolveu inicialmente eritema coalescente maculopapular ou morbiliforme no tronco e extremidades cinco semanas após o início do uso de pembrolizumabe. A histopatologia da biopsia inicial mostrou alterações na interface dermoepidérmica e infiltração proeminente de eosinófilos na derme superior. Como o pembrolizumabe foi eficaz para o CEC, seu uso foi continuado em associação com corticosteroide tópico, mas o eritema pruriginoso piorou gradualmente e o pembrolizumabe foi interrompido após a quinta administração. A erupção cutânea foi tratada com prednisolona oral (inicialmente 5 mg/dia por uma semana e 10 mg/dia por mais uma semana); no entanto, dois meses depois, a erupção cutânea apresentou piora e o fenótipo clínico apresentou agravamento gradual.



Figura 1 Eritema coalescente difuso e lesões papulosas no tronco e extremidades.

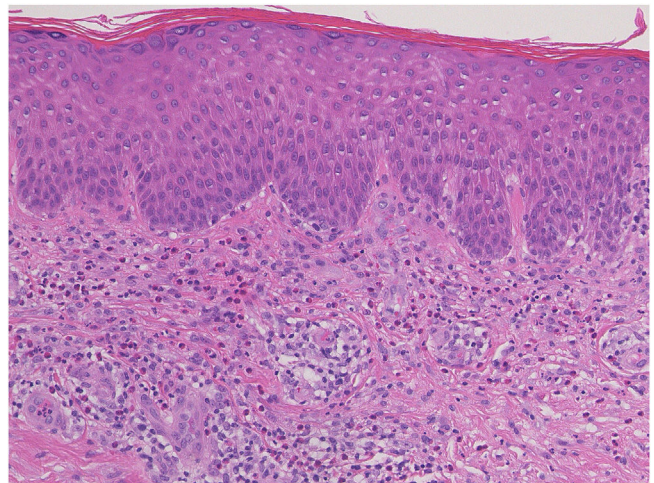


Figura 2 Histopatologia mostrando degeneração vacuolar da camada basal da epiderme e infiltração por células mononucleares e eosinófilos na derme superior.

DOI do artigo original:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2023.03.012>

[☆] Como citar este artigo: Sato M, Yamamoto T. Psoriasiform rash following maculopapular eruption during the continued administration of pembrolizumab. *An Bras Dermatol.* 2024;99:786-8.

Trabalho realizado no Fukushima Medical University, Fukushima, Japão.



Figura 3 Eritema ceratótico bem definido no cotovelo.

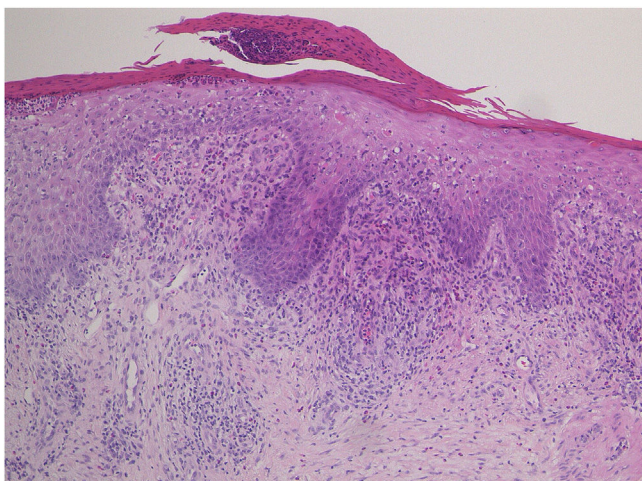


Figura 4 Histopatologia mostrando microabscesso subcórneo, proliferação epidérmica, queratinização celular individual dispersa e degeneração por liquefação na camada basal da epiderme.

É interessante observar que a histopatologia na segunda biópsia revelou alterações psoriasiformes, com abscesso neutrofílico subcórneo, enquanto também foram observadas alterações de queratinização de células epidérmicas individuais e degeneração por liquefação.

Embora seja bem conhecido o fato de que vários irAEs cutâneos apareceram em decorrência do uso de inibidores de *checkpoint* imunológico (ICIs),¹⁻³ há poucos relatos sobre alterações fenotípicas de irAEs cutâneos durante o uso prolongado de ICIs. Até o momento, existe apenas um relato em que o pembrolizumabe causou lesões semelhantes a líquen plano, e posteriormente desenvolveu penfigoide bolhoso.⁴ Os autores especularam que os ICIs causaram a quebra da tolerância imunológica na junção dermoepidérmica por meio de reações liquenoides. Além disso, a continuidade do uso dos ICIs pode induzir lesões cutâneas iguais ou diferentes,⁵ em grau escalonado. Na maioria dos casos, os irAEs são de grau 1 ou 2 e podem ser controlados com tratamento tópico sem descontinuação dos ICIs. No entanto, no presente caso, a manifestação cutânea piorou durante a administração continuada de pembrolizumabe, e não foi controlada com corticosteroide tópico e oral. O pembrolizumabe foi finalmente descontinuado, mas as lesões cutâneas pioraram ainda mais mesmo após a interrupção do tratamento. Além disso, o fenótipo das lesões cutâneas mudou de eritema coalescente inicial para placas ceratóticas e alterações histopatológicas psoriasiformes. Posteriormente, as lesões cutâneas pioraram gradualmente e os intervalos de administração de pembrolizumabe foram prolongados; entretanto, as lesões cutâneas não foram controladas e finalmente o pembrolizumabe foi descontinuado, substituindo-se por prednisona oral. Contudo, dois meses após a descontinuação do pembrolizumabe, surgiram diferentes fenótipos de lesões cutâneas características psoriasiformes na histopatologia. Portanto, é necessário monitoramento cuidadoso e de longo prazo, bem como manejo adequado dos irAEs cutâneos.

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

Mayu Sato: Concepção do estudo, pesquisa, análise e interpretação dos dados, redação da versão inicial do manuscrito, leitura e aprovação da versão final do manuscrito.

Toshiyuki Yamamoto: Concepção do estudo, elaboração do manuscrito, leitura e aprovação da versão final do manuscrito.

Conflito de interesses

Nenhum.

Referências

1. Dolladille C, Ederhy S, Sassier M, Cautela J, Thuny F, Cohen AA, et al. Immune checkpoint inhibitor rechallenge after immune-

- related adverse events in patients with cancer. *JAMA Oncol.* 2020;6:865–71.
- Pollack MH, Betof A, Dearden H, Rapazzo K, Valentine I, Brohl A, et al. Safety of seruming anti-PD-1 in patients with immune-related adverse events (irAEs) during combined anti-CTLA-4 and anti-PD1 in metastatic melanoma. *Ann Oncol.* 2018;29:250–5.
 - Yamamoto T. Skin manifestation induced by immune checkpoint inhibitors. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2022;15:829–41.
 - Sugawara A, Koga H, Abe T, Ishii N, Nakama T. Lichen planus-like lesion preceding bullous pemphigoid development after programmed cell death protein-1 inhibitor treatment. *J Dermatol.* 2021;48:401–4.
 - Dolladille C, Ederhy S, Sassier M, Cautela J, Thuny F, Cohen A, et al. Immune checkpoint inhibitor rechallenge after immune-related adverse events in patients with cancer. *JAMA Oncol.* 2020;6:865–71.

Mayu Sato *
e Toshiyuki Yamamoto 

Departamento de Dermatologia, Fukushima Medical University, Fukushima, Japão

* Autor para correspondência.

E-mail: s-mayu@fmu.ac.jp (M. Sato).

Recebido em 21 de fevereiro de 2023; aceito em 30 de março de 2023

<https://doi.org/10.1016/j.abdp.2024.06.001>

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/>).

Esporotricose de lesão única desencadeando síndrome de Sweet^{☆,☆☆}



Prezado Editor,

A esporotricose é micose profunda causada por fungos dimórficos do gênero *Sporothrix*, usualmente subcutânea e de caráter subagudo ou crônico, mas pode ser sistêmica em casos raros. Ela pode ser classificada em quatro categorias: cutâneo-linfática (cerca de 75% dos casos), cutâneo localizada (20%), disseminada e extracutânea.^{1,2}

As lesões cutâneas tipicamente surgem no sítio de inoculação e são consideradas micose de implantação, adquiridas principalmente ao manejar plantas e/ou solo infectado ou por traumas por animais infectados.^{1,2}

A lesão tem início com pápula inflamatória, evoluindo para nódulo ou goma que ulcera; posteriormente, nas manifestações cutâneo-linfáticas, surgem pápulas e nódulos ao longo de um ou mais cordões linfáticos próximos à lesão inicial.

Nas últimas duas a três décadas, no Brasil, a esporotricose se difundiu zoonoticamente por meio da espécie *Sporothrix brasilienses*, que é a espécie mais encontrada em gatos domésticos, atualmente os principais vetores da doença no país.^{1,2} *Sporothrix brasilienses* está associado a reações de hipersensibilidade e manifestações atípicas da esporotricose, como artrite, eritema nodoso, eritema multiforme e síndrome de Sweet (SS).^{1–3} A SS é dermatose reacional rara que se apresenta tipicamente com lesões cutâneas dolorosas assimétricas do tipo pápulas, nódulos ou placas eritematosas/eritemato-violáceas, frequentemente chamadas de pseudo-vesículas em virtude do aspecto visual

à inspeção – porém, ao palpá-las, percebe-se a consistência papular. Também é chamada de dermatose neutrofílica febril aguda, pois é usual a presença de febre e neutrofilia na apresentação clínica. Histopatologicamente, a SS sempre se apresenta com infiltrado inflamatório neutrofílico denso na derme papilar.⁴

Examinamos uma paciente de 51 anos que teve contato com gato doméstico, sacrificado por esporotricose. A paciente refere que cuidou do gato, porém nunca foi arranhada ou mordida pelo animal.

Duas semanas após a morte do mesmo, a paciente apresentou pústula na coxa (fig. 1A), tratada com neomicina tópica, que evoluiu para lesão ectimoide (fig. 1B). Alguns dias depois, iniciou com lesões disseminadas, com aspecto pseudovesicular (fig. 2) acompanhadas de artralgia, que dificultavam bastante a deambulação. Com a suspeita de SS associada a esporotricose, dada a história de exposição ao gato e sem uso de medicamentos que a pudessem causar, foi iniciado itraconazol oral, 100 mg/dia e prednisona 40 mg/dia. Foi coletada cultura da lesão ectimoide, que resultou positiva para *Sporothrix* sp. (fig. 1C). O exame histopatológico da biópsia da lesão inflamatória do dorso mostrou edema marcado da derme superficial associado a infiltrado linfocitário e neutrofílico com extravasamento de hemácias. Ausência de espongiose ou de dano vacuolar (figs. 3 e 4).

Houve regressão rápida da dor e das lesões inflamatórias. O corticoide foi suspenso em 7 dias, e o tratamento foi completado com antifúngico por 90 dias, com resolução completa da lesão.

Este relato documenta bem a intensa reação de hipersensibilidade em caso bem localizado de lesão única de esporotricose. Em série de dez casos associados à SS,³ nove eram de formas localizadas, como no presente caso. A associação dessa reação de hipersensibilidade com outras micoses profundas também já é bem estabelecida, como histoplasmose,⁵ coccidioomicose e até micobacterioses.⁶

Este caso é peculiar pela intensa reação associada à forma oligossintomática de esporotricose; outro aspecto interessante neste caso é a lesão pustulosa inicial, provavelmente sem trauma de inoculação.

DOI do artigo original:

<https://doi.org/10.1016/j.abdp.2024.03.001>

☆ Como citar este artigo: Almeida Jr HL, Scott da Rocha A, Müller L, Boff AL. Single-lesion sporotrichosis triggering Sweet's syndrome. *An Bras Dermatol.* 2024;99:788–90.

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