

CARTAS - CASO CLÍNICO

Nova mutação *ATP2C1* (c.1840-1G>A) em caso esporádico de doença de Hailey-Hailey perianal isolada associada a infecção por papilomavírus humano tipo 58



Prezado Editor,

A doença de Hailey-Hailey (DHH), ou pênfigo benigno crônico familiar (OMIM:169600), é doença bolhosa autossômica dominante rara, caracterizada por bolhas recorrentes, erosões e placas maceradas afetando principalmente as regiões intertriginosas. É causada pela mutação *ATP2C1*, que codifica a via secretora $\text{Ca}^{2+}/\text{Mn}^{2+}$ -ATPase 1 (SPCA1).^{1,2} Na atualização em 16 de maio de 2022, 264 variantes públicas haviam sido documentadas no banco de dados *ATP2C1* LOVD (<https://databases.lovd.nl/shared/genes/ATP2C1>). Relatamos um caso esporádico de DHH perianal causada por nova mutação de *splicing* de *ATP2C1* associada à infecção por papilomavírus humano (HPV) 58.

Paciente masculino chinês, de 21 anos, apresentou em setembro de 2021, com história de três anos de prurido perianal, eritema e papuloplasmas maceradas (fig. 1A). Relatava diarreia crônica há 10 anos, sem história familiar de dermatose semelhante, e sem história de atividade sexual. As sorologias para sífilis, HIV e vírus herpes simples foram negativas. Os achados da colonoscopia foram normais. Com base na hibridização *Dot blot* positiva para HPV58, no esfregaço da lesão e teste do ácido acético, o paciente foi diagnosticado com verrugas genitais (condiloma acuminado) e tratado com eletrofulguração e três sessões de terapia fotodinâmica (PDT) com ácido 5-aminolevulínico.

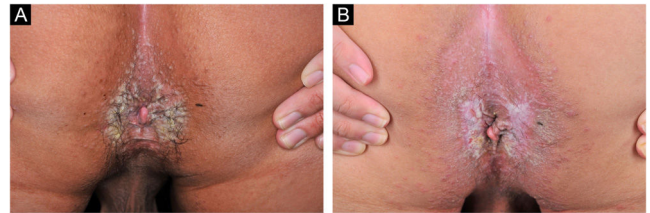


Figura 1 Exame clínico. (A) Eritema perianal e papuloplasmas maceradas. (B) Diminuição discreta da lesão seis meses após utilização de *laser* de CO_2 .

Houve melhora das lesões; no entanto, elas apresentaram recidiva um mês após o tratamento, e o reexame para HPV (no esfregaço da lesão) foi negativo. Uma biópsia de lesão cutânea mostrou hiperqueratose, parakeratose focal e disqueratose sem coilocitose; acantólise suprabasal com aspecto de “parede de tijolos dilapidada” e discreto infiltrado linfo-histiocitário perivascular na derme superior (fig. 2A). Nenhuma lesão comparável foi observada em outras regiões do corpo. Foi feito diagnóstico final de DHH associada à infecção por HPV58. As lesões responderam mal à terapia com metilprednisolona oral, ciclosporina, metotrexato, corticosteroides tópicos, antibióticos e tacrolimus por três meses. O sequenciamento de Sanger do sangue periférico do paciente revelou nova mutação de *splicing* em heterozigose c.1840-1G>A (p.?) no íntron 19 de *ATP2C1* (NM_014382.4) e a sequência do tipo selvagem em seus pais (fig. 3). Avaliação imuno-histoquímica com o anticorpo policlonal SPCA1 (PA5-109430; Invitrogen, Carlsbad, CA, EUA) revelou que a expressão epidérmica era menor na lesão de DHH do que na pele perianal sã de outro paciente utilizada como controle (fig. 2 B-C). O paciente foi submetido à terapia com *laser* de CO_2 ultrapulsado não ablativo, obtendo discreta redução da lesão, porém com melhora acentuada do prurido (fig. 1B).

O paciente apresentava nova mutação em heterozigose *ATP2C1* c.1840-1G>A na região de *splicing* do íntron 19. A análise com *mutation taster* previu que essa variante pode ser mutação de *splicing* patogênica e causar disfunção do SPCA1 ao afetar os locais de ligação ao magnésio.^{1,3} Consistente com relato anterior,² a imunorreatividade do SPCA1 era reduzida na lesão da DHH em comparação com a pele controle. Mutações no *ATP2C1* levam à homeostase de cálcio defeituosa e ausência de adesão entre queratinócitos.⁴

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2022.12.011>

☆ Como citar este artigo: Zhu Y, Fan Y-M, Cai Y-X, Chen Y-H, Qiu F. A novel *ATP2C1* mutation (c.1840-1G>A) in a sporadic case of isolated perianal Hailey-Hailey disease with human papillomavirus type 58 infection. *An Bras Dermatol.* 2024;99:605–7.

☆☆ Trabalho realizado no Departamento de Dermatologia, Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang, Guangdong, China.

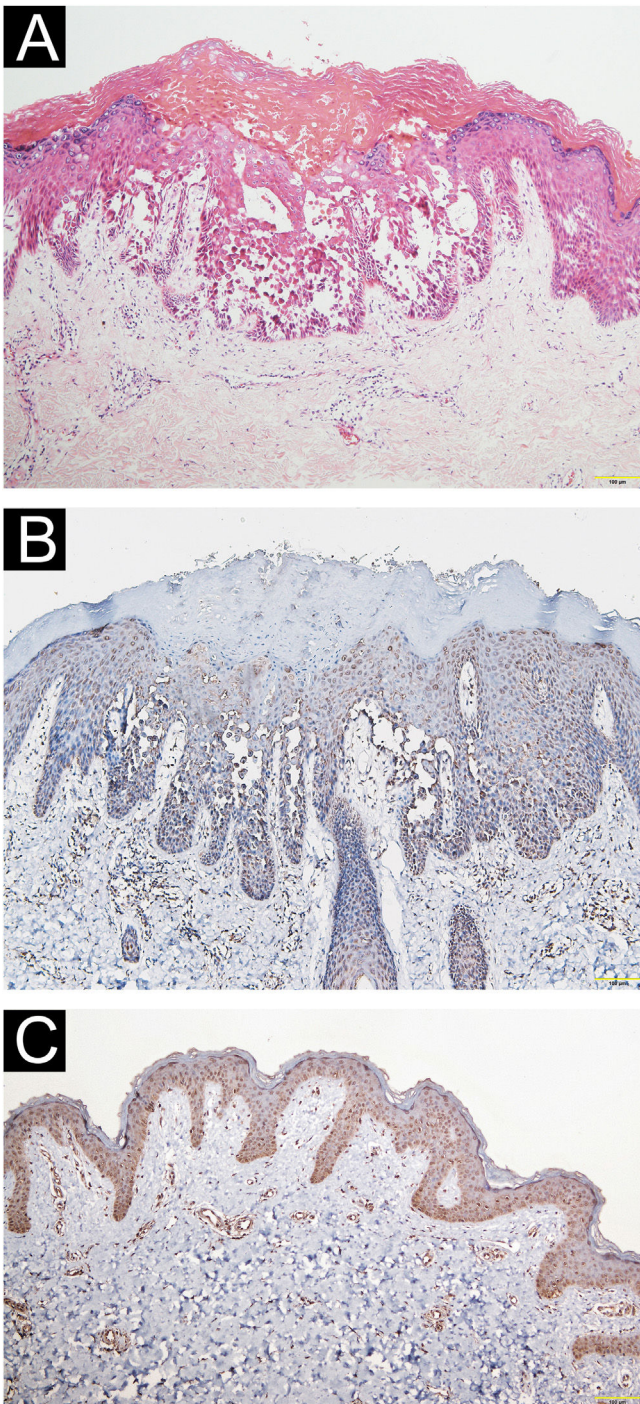


Figura 2 Avaliação histopatológica e imuno-histoquímica. (A) Hiperkeratose, parakeratose focal e disqueratose sem coilocitose, acantólise suprabasal com aspecto de “parede de tijolos dilapidada” e discreto infiltrado linfo-histiocitário perivascular na derme superior (Hematoxilina & eosina, 100 ×). (B) Avaliação imuno-histoquímica revelando redução da expressão epidérmica de hSPCA1 na lesão da doença de Hailey-Hailey. (C) Comparação com pele controle normal (100 ×).

Pacientes com DHH são suscetíveis a infecções em virtude das alterações na barreira cutânea, mas existem poucos relatos de DHH concomitante com infecções por HPV6, 16 e 39.⁴ Como as pápulas típicas com aspecto em couve-flor e o envolvimento genital estavam ausentes, e a PDT resultou em negatividade do HPV58 e coilocitose, não está claro se a positividade do HPV58 representou colonização transitória ou infecção subclínica neste caso. Entretanto, a infecção por HPV pode complicar o curso e o prognóstico da DHH.⁴

Embora não existam diretrizes de tratamento para DHH, a cirurgia ablativa, incluindo dermoabrasão, terapia com *laser* de CO₂ e Er:YAG e coagulação plasmática com argônio, pode ser eficaz.⁵ No entanto, a eficácia clínica da terapia com *laser* de CO₂ não ablativo e da PDT foi insatisfatória neste caso.

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

Yao Zhu: Aprovação da versão final do manuscrito; elaboração e redação do manuscrito.

Yi-Ming Fan: Aprovação da versão final do manuscrito; elaboração e redação do manuscrito ou revisão crítica de conteúdo intelectual importante; concepção e planejamento do estudo.

Yan-Xia Cai: Aprovação da versão final do manuscrito; participação efetiva na orientação da pesquisa; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados.

Yong-Hua Chen: Aprovação da versão final do manuscrito; participação efetiva na orientação da pesquisa.

Fang Qiu: Aprovação da versão final do manuscrito; revisão crítica da literatura.

Conflito de interesses

Nenhum.

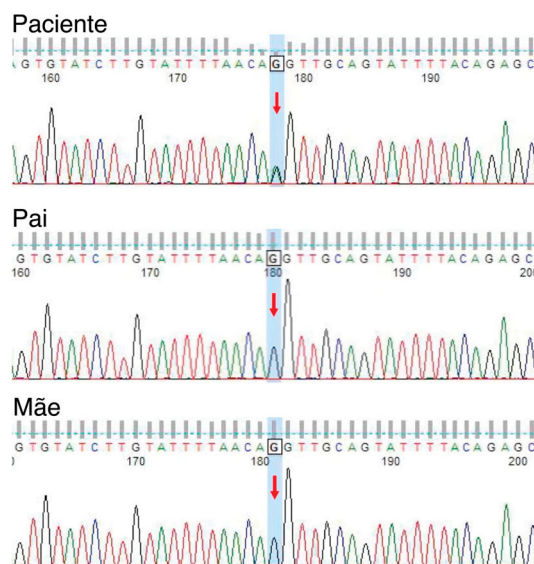


Figura 3 Detecção genética. Sequenciamento de Sanger de sangue periférico revelando nova mutação de *splicing* em heterozigose c.1840-1G>A no íntron 19 de *ATP2C1* no paciente e sequência de tipo selvagem em seus pais.

Referências

1. Yang L, Zhang Q, Zhang S, Liu Y, Liu Y, Wang T. Generalized Hailey-Hailey disease: novel splice-site mutations of *ATP2C1* gene in Chinese population and a literature review. *Mol Genet Genomic Med.* 2021;9:e1580.
2. Li X, Zhang D, Ding J, Li L, Wang Z. Identification of *ATP2C1* mutations in the patients of Hailey-Hailey disease. *BMC Med Genet.* 2020;21:120.
3. Deng H, Xiao H. The role of the *ATP2C1* gene in Hailey-Hailey disease. *Cell Mol Life Sci.* 2017;74:3687–96.
4. Li F, Zhang Y, Li Q, Li H, Zhu X, Wang M. *Condylomata acuminata* in a case of Hailey-Hailey disease with a novel mutation. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2021;19:454–5.
5. Rogner DF, Lammer J, Zink A, Hamm H. Darier and Hailey-Hailey disease: update 2021. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2021;19:1478–501.

Yao Zhu , Yi-Ming Fan , Yan-Xia Cai *, Yong-Hua Chen e Fang Qiu

Departamento de Dermatologia, Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang, Guangdong, China

* Autor para correspondência.

E-mail: 15816098248@163.com (Y.-X Cai).

Recebido em 8 de novembro de 2022; aceito em 16 de dezembro de 2022

<https://doi.org/10.1016/j.abdp.2024.04.003>
2666-2752/ © 2024 Publicado por Elsevier España, S.L.U. em nome de Sociedade Brasileira de Dermatologia. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Melanoma amelanótico com lesão neural simulando hanseníase^{☆,☆☆}

Prezado Editor,

O melanoma amelanótico/hipomelanótico (MAH) é subtipo de melanoma cutâneo com pouco ou nenhum pigmento na inspeção macroscópica e avaliação dermatoscópica, ou ausência da melanina na histopatologia. É entidade rara, de



variável frequência, entre 0,4% e 27,9%, mas possivelmente subestimada.¹

A ausência de pigmentação e de critérios clínicos para a suspeita do melanoma e a variabilidade morfológica do MAH possivelmente influenciam no diagnóstico errôneo e tardio.^{1,2} MAH pode mimetizar variadas condições benignas e malignas de etiologias diversas, inflamatórias ou infecciosas, além das neoplásicas.^{1,2}

Paciente do sexo feminino, de 81 anos, foi encaminhada com suspeita de hanseníase por perda de força e queda da mão esquerda há dois meses e lesões assintomáticas no cotovelo esquerdo há três anos. O exame evidenciou agrupamento de pápulas e nódulos róseos, levemente brilhantes, não aderentes aos planos profundos, com vasos polimórficos na dermatoscopia, na lateral do cotovelo (fig. 1A); déficit de abdução do braço e da extensão do cotovelo, punho e dedos esquerdos; e massa palpável de 5 cm na axila à esquerda. A ressonância magnética mostrou lesão expansiva envolvendo o feixe vaso-nervoso axilar à esquerda (fig. 1B);

DOI do artigo original: <https://doi.org/10.1016/j.abd.2022.12.012>

☆ Como citar este artigo: Westin AT, Barros Junior SA, Souza CS. Amelanotic melanoma with neural lesion simulating leprosy. *An Bras Dermatol.* 2024;99:608–10.

☆☆ Trabalho realizado na Divisão de Dermatologia, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP, Brasil.