



## CASO CLÍNICO

# Pitiríase rubra pilar acantolítica associada ao uso tópico de imiquimode a 5%: relato de caso e revisão da literatura ☆,☆☆



Oriete Gerin Leite <sup>a,\*</sup>, Sandra Tagliolatto <sup>a,b</sup>, Elemir Macedo de Souza <sup>c</sup>  
e Maria Letícia Cintra <sup>d</sup>

<sup>a</sup> Dermoclínica, Campinas, SP, Brasil

<sup>b</sup> Departamento de Dermatologia, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

<sup>c</sup> Disciplina de Dermatologia, Departamento de Clínica Médica, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brasil

<sup>d</sup> Departamento de Anatomia Patológica, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brasil

Recebido em 13 de junho de 2018; aceito em 8 de janeiro de 2019

Disponível na Internet em 13 de fevereiro de 2020

### PALAVRAS-CHAVE

Aminoquinolinas;  
Ceratoze actínica;  
Erupção por droga;  
Metotrexato;  
Pitiríase rubra pilar

**Resumo** O uso tópico de modificadores da resposta imune, como o imiquimode, tem aumentado na dermatologia. Embora seu uso tópico seja bem tolerado, pode estar associado a exacerbações de doenças inflamatórias cutâneas generalizadas, possivelmente pela circulação sistêmica de citocinas pró-inflamatórias. Relatamos caso de desenvolvimento de pitiríase rubra pilar, dermatose rara eritêmato-papuloescamosa, em mulher de 60 anos durante tratamento com imiquimode 5% creme para ceratoze actínica. Evoluiu com quadro eritrodérmico e ceratoderma palmoplantar, apresentou resolução clínica progressiva após introdução de metotrexato. Ressaltamos a importância do reconhecimento de possíveis reações sistêmicas associadas ao uso tópico do imiquimode.

© 2019 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/>).

## Introdução

Pitiríase rubra pilar (PRP) é uma dermatose eritêmato-papuloescamosa rara, semelhante clínico-patologicamente à psoríase. De etiologia não estabelecida, embora descrita como autolimitada, pode afetar intensamente a qualidade de vida do paciente.

Foi relatada em três artigos a associação da PRP ao uso de imiquimode no tratamento de ceratoses actínicas e carcinoma basocelular superficial. Relatamos caso de PRP

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2019.01.009>

☆ Como citar este artigo: Leite OG, Tagliolatto S, Souza EM, Cintra ML. Acantholytic pityriasis rubra pilaris associated with topical use of imiquimod 5%: case report and literature review. An Bras Dermatol. 2020;95:63–6.

☆☆ Trabalho realizado na Dermoclínica, Campinas, SP, Brasil.

\* Autor para correspondência.

E-mail: [oriete.leite@gmail.com](mailto:oriete.leite@gmail.com) (O.G. Leite).



**Figura 1** Erupção papulodescamativa eritematosa no tronco e seguimento cefálico.



**Figura 2** Confluência das lesões e evolução para eritrodermia, com áreas de pele sã. Note o acometimento palmar com ceratoderma alaranjada.

durante uso de imiquimode para ceratose actínica, com boa resposta ao tratamento com metotrexato.

## Relato do caso

Paciente do sexo feminino, 60 anos, branca, apresentava ceratose actínica havia três meses na região peitoral direita, confirmada por biópsia. Imiquimode creme 5% foi prescrito para o tratamento tópico cinco vezes por semana. Após duas semanas, iniciou quadro de febre, diarreia, mialgia e fadiga associada à exulceração da lesão inicial e surgimento de lesões eritematosas papulodescamativas no couro cabeludo, face e tronco (fig. 1). O tratamento foi suspenso. Exames laboratoriais não evidenciaram alterações.

Apesar de introduzido corticoide tópico e anti-histamínico oral, houve pioria da erupção com espraiamento e confluência das lesões sentido craniocaudal (fig. 2). Feita biópsia de lesões e introduzida prednisona 40 mg/d. Na histologia, observou-se hiperplasia psoriasiforme da epiderme, hiperparaceratose alternada com ortoceratose, áreas de hipogranulose, moderado infiltrado linfo-histiocitário perivascular superficial e focos de disceratose acantolítica (fig. 3).

Após quatro semanas do início da erupção, a paciente apresentava-se eritrodérmica, com áreas de pele sã, associada a ectrópio e ceratoderma palmoplantar alaranjada. Foi definido o diagnóstico clínico-histopatológico de (PRP). Metotrexato foi introduzido por via oral, na dose de 15 mg por semana, e o corticoide oral foi retirado gradativamente.

Os exames sorológicos (HIV, hepatites B e C) resultaram negativos, assim como US abdominal e RX de tórax estavam normais. Houve melhoria progressiva do quadro eritrodérmico após três meses, quando foi iniciada a redução do metotrexato. A superfície cutânea normalizou-se após nove meses do início do quadro (fig. 4).

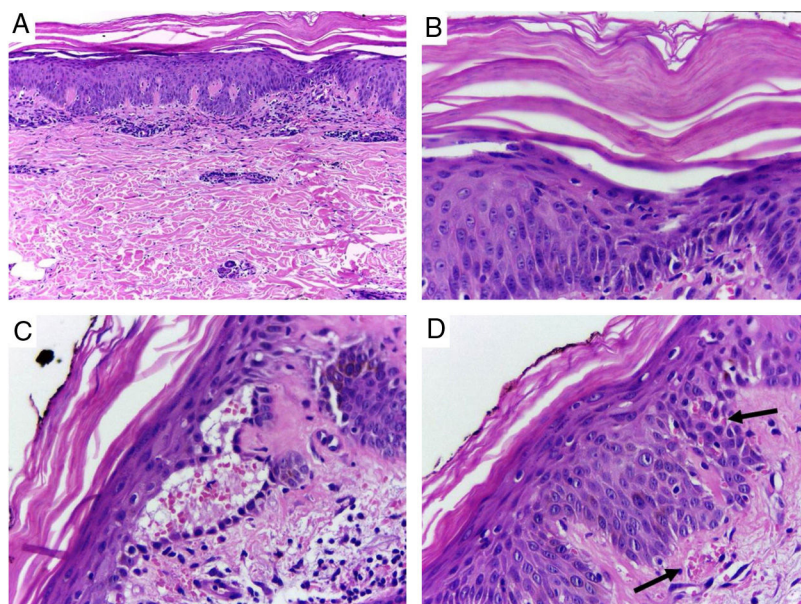
## Discussão

A PRP é uma desordem rara da queratinização. A forma clássica (Tipo I) ocorre em adultos de ambos os sexos, com erupção de pápulas foliculares que se confluem em placas descamativas eritemato-alaranjadas, com espraiamento craniocaudal, geralmente evolui para eritrodermia com ilhotas de pele sã e ceratoderma palmoplantar. São descritas ainda formas atípicas, acometimento de crianças e uma forma associada à infecção pelo HIV.<sup>1</sup>

A histopatologia evidencia hiperplasia psoriasiforme, hiperkeratose folicular, hiperparaceratose alternada com ortoceratose e infiltrado linfocitário perivascular superficial. A ocorrência de disceratose acantolítica, como no presente caso, é comum e pode induzir erros diagnósticos, pela semelhança histológica com doença de Grover, Darier ou pênfigo.<sup>2</sup> Magro e Crowson (1997) sugerem que a presença de disceratose acantolítica seja frequente e possa servir como fator preditivo de PRP na diferenciação histopatológica com psoríase.<sup>3</sup>

Apesar da etiologia não elucidada, uma das principais hipóteses para PRP seria a resposta imune exacerbada a gatilhos antigênicos. Acredita-se que infecções virais, bacterianas, neoplasias, doenças autoimunes e drogas modificadoras da resposta imune possam desempenhar papel em sua patogênese.<sup>1-3</sup> Estudos evidenciam que na PRP, analogamente à psoríase, a via de resposta imune T-helper 1 (Th1) está ativada com aumento de citocinas pró-inflamatórias como TNF- $\alpha$ , INF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-17e IL-23.<sup>4</sup>

A ativação da resposta Th1 seria também responsável pela ação deficiente da vitamina A encontrada na pele afetada por PRP. Citocinas inflamatórias alteram a sinalização de receptores retinoides dos queratinócitos, levam à queratinização anormal e hiperplasia epidérmica.<sup>3</sup> Dentre as opções terapêuticas para PRP encontram-se retinoides orais, metotrexato, fototerapia e biológicos com atividade anti-TNF- $\alpha$ , anti-IL-17 e anti-IL-23.<sup>1,2</sup>



**Figura 3** Pele, região abdominal, visão panorâmica: A, hiperqueratose, acantose psoriasiforme e moderado infiltrado linfóide perivascular superficial; B, pormenor da imagem anterior, nota-se hiperparaceratose alternada; C, área de disceratose acantolítica e fenda intraepidérmica suprabasal; D, acentuada congestão (seta) com eliminação transepidérmica de hemácias. Hematoxilina & eosina, aumento original de 100× (A) e 400× (B, C, D).



**Figura 4** Resolução da doença após nove meses.

O imiquimode é um agente estimulador da resposta imunológica, indicado para tratamento tópico de ceratose actínica, carcinoma basocelular superficial e condiloma acuminado. Nos últimos anos, seu uso tem se ampliado para tratamento de outras condições dermatológicas *off-label*.<sup>5</sup>

Como agonista de receptores toll-like7 (TLR-7) presentes nas células do sistema imune inato (células dendríticas e macrófagos) e queratinócitos, o imiquimode desempenha ação antitumoral e antiviral. A ligação ao TLR-7 promove aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias com perfil Th1, como TNF- $\alpha$ , IFN- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-8, entre outras, assim como inibe a via anti-inflamatória Th2.<sup>5</sup>

Seu uso tópico é seguro e bem tolerado, com reações locais reversíveis e transitórias, mas efeitos adversos sistêmicos podem ocorrer. Foram descritos sintomas gripais, mialgia, febre, cefaleia e fadiga, reversíveis com a suspensão do medicamento.<sup>6</sup> Mais do que à absorção sistêmica do imiquimode, credita-se à circulação sistêmica de citocinas inflamatórias a etiologia desses efeitos adversos.<sup>6</sup>

Imiquimode foi associado à exacerbação e ao desencadeamento de erupções cutâneas inflamatórias, como psoríase, dermatite esfoliativa, eritema multiforme, pênfigo e lúpus subagudo.<sup>7</sup> Psoríase tem sido induzida por imiquimode

tópico em ratos, com aumento de INF- $\alpha$  e das IL-1, IL-6, IL-17, IL-23.<sup>7</sup>

Yang et al. (2008) relataram exacerbação da PRP em paciente de 67 anos sob tratamento com imiquimode tópico 5% para ceratoses actínicas na face e no couro cabeludo. Duas semanas após o início do imiquimode, assim como em nosso relato, o paciente desenvolveu quadro gripal associado ao espriamento das lesões foliculares eritemato-descamativas. Houve melhora após 26 meses de tratamento com acitretin.<sup>8</sup>

Gómez-Moyano et al. (2010) descreveram PRP eritrodérmica em paciente de 56 anos, durante tratamento com imiquimode para CBC superficial no dorso. Como em nosso caso, a histopatologia apresentava focos de disceratose acantolítica. Houve melhora da PRP após dois meses com acitretin.<sup>9</sup>

Mesinkovska et al. (2011) publicaram um caso de PRP acantolítica, em paciente de 65 anos, em uso tópico de imiquimode 3,75% para tratamento de ceratoses actínicas. Apresentou melhora após fototerapia UVB *narrowband*.<sup>10</sup>

A relação causal entre imiquimode e PRP permanece desconhecida. O imiquimode pode ter sido gatilho para PRP na medida em que promoveu ativação da via inflamatória Th1

e a circulação sistêmica de citocinas TNF- $\alpha$ , INF- $\alpha$ , corroborou a principal teoria para sua patogênese.<sup>1,4,5</sup> Sintomas sistêmicos *flu-like* ocorreram após uso do imiquimode, sem qualquer evidência de processo infeccioso, configuraram efeito adverso já bem documentado.<sup>5,6</sup> Além disso, o uso do metotrexato, com ação antagonista do TNF- $\alpha$ ,<sup>4</sup> resultou na regressão das lesões.

O uso de medicamentos com atividade imunológica na dermatologia tem crescido consistentemente. O dermatologista deve estar apto ao reconhecimento de possíveis efeitos colaterais sistêmicos e exacerbação ou deflagração de doenças cutâneas inflamatórias.

### Suporte financeiro

Nenhum.

### Contribuição dos autores

Oriete Gerin Leite: Aprovação da versão final do manuscrito; concepção e planejamento do estudo; elaboração e redação do manuscrito; participação efetiva na orientação da pesquisa; revisão crítica da literatura.

Sandra Tagliolatto: Aprovação da versão final do manuscrito; concepção e planejamento do estudo; elaboração e redação do manuscrito; participação efetiva na orientação da pesquisa; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica do manuscrito.

Elemir Macedo de Souza: Aprovação da versão final do manuscrito; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.

Maria Letícia Cintra: Aprovação da versão final do manuscrito; elaboração e redação do manuscrito; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.

### Conflitos de interesse

Nenhum.

### Referências

1. Wang D, Chong VC, Chong WS, Oon HH. A Review on Pityriasis Rubra Pilaris. *Am J Clin Dermatol*. 2018;19:377–90.
2. Klein A, Landthaler M, Karrer S. Pityriasis rubra pilaris: a review of diagnosis and treatment. *Am J Clin Dermatol*. 2010;11:157–70.
3. Magro CM, Crowson AN. The clinical and histomorphological features of pityriasis rubra pilaris. A comparative analysis with psoriasis. *J Cutan Pathol*. 1997;24:416–24.
4. Koch L, Schöffl C, Aberer W, Massone C. Methotrexate Treatment for Pityriasis Rubra Pilaris: A Case Series and Literature Review. *Acta Derm Venereol*. 2018;98:501–5.
5. Hanna E, Abadi R, Abbas O. Imiquimod in dermatology: an overview. *Int J Dermatol*. 2016;55:831–44.
6. Heikkinen AK, Susitaival P. Severe systemic reaction to topical imiquimod. *Acta Derm Venereol*. 2011;91:594–5.
7. Patel U, Mark NM, Machler BC, Levine VJ. Imiquimod 5% cream induced psoriasis: a case report, summary of the literature and mechanism. *Br J Dermatol*. 2011;164:670–2.
8. Yang FC, Jessup C, Dahiya M, Reynolds R. Pityriasis rubra pilaris exacerbation with topical use of imiquimod. *Int J Dermatol*. 2008;47:1076–8.
9. Gómez-Moyano E, Crespo-Erchiga A, Vera Casaño A, Sanz Trelles A. Pityriasis rubra pilaris with focal acantholytic dyskeratosis during treatment with imiquimod 5% cream. *Actas Dermosifiliogr*. 2010;101:898–900.
10. Atanaskova Mesinkovska N, Dawes D, Sood A, Bergfeld W. Acantholytic pityriasis rubra pilaris associated with imiquimod 3.75% application. *Case Rep Dermatol Med*. 2011;2011:412684.