



## REVISÃO

# Células dendríticas plasmocitoides na dermatologia ☆,☆☆



Natasha Favoretto Dias de Oliveira \*, Claudia Giuli Santi , Celina Wakisaka Maruta e Valeria Aoki

Departamento de Dermatologia, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

Recebido em 3 de julho de 2020; aceito em 10 de agosto de 2020

Disponível na Internet em 1 de janeiro de 2021

## PALAVRAS-CHAVE

Células dendríticas;  
Dermatologia;  
Doenças dermatológicas;  
Imunidade adaptativa;  
Imunidade inata

**Resumo** As células dendríticas plasmocitoides fazem parte da família das células dendríticas e são uma conexão importante entre as imunidades inata e adaptativa. São as mais potentes produtoras de interferon tipo 1, atuando na resposta antiviral, no estímulo de macrófagos e células dendríticas e na ativação e migração de células *natural killer*. As células dendríticas plasmocitoides atuam também na apresentação de antígenos, na resposta linfocitária-T, na imunorregulação e na diferenciação de plasmócitos e secreção de anticorpos. As células dendríticas plasmocitoides não estão presentes habitualmente na pele normal; elas infiltram a pele nos processos de cicatrização e em diversas doenças, como infecções virais, doenças inflamatórias, doenças autoimunes e neoplásicas. Nos últimos anos, a presença das células dendríticas plasmocitoides em diversas doenças dermatológicas foi descrita, podendo indicar sua participação na patogênese. Estudos futuros sobre a atuação das células dendríticas plasmocitoides na dermatologia poderão levar a novos alvos terapêuticos.

© 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/4.0/>).

## Introdução

As células dendríticas plasmocitoides (pDCs) fazem parte da família das células dendríticas e se desenvolvem das células tronco hematopoéticas da medula. Lennert e Remmele

fizeram a primeira menção a esse então novo tipo celular em 1958, denominados linfoblastos e detectados na região paracortical de linfonodos reativos.<sup>1</sup> A partir do final dos anos 1980, as pDCs receberam diversas denominações ao longo do tempo (células-T plasmocitoides, monócitos plasmocitoides).<sup>2–5</sup>

Caracteristicamente, as pDCs exibem CD123 (interleucina-3 receptora de cadeia alfa) e BDCA-2 (*Blood Derived Dendritic Cell Antigen-2* ou CD303) e são mediadores-chave da imunidade inata, as mais potentes produtoras de interferon tipo I (IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$ , IFN- $\lambda$ , IFN- $\omega$  e IFN- $\tau$ ), secretando mil vezes mais IFN- $\alpha$  e IFN- $\beta$  que outros tipos celulares.<sup>6</sup>

Sua ativação ocorre por meio dos TLR (*toll like receptors*) 7 e 9, gerando uma sinalização que induz a expressão

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2020.08.006>

☆ Como citar este artigo: Dias de Oliveira NF, Santi CG, Maruta CW, Aoki V. Plasmocytoid dendritic cells in dermatology. *An Bras Dermatol.* 2021;96:76–81.

☆☆ Trabalho realizado no Departamento de Dermatologia, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

\* Autor para correspondência.

E-mail: [natasha.favoretto@gmail.com](mailto:natasha.favoretto@gmail.com) (N.F. Dias de Oliveira).

de múltiplos genes codificadores de moléculas imunomoduladoras e pró-inflamatórias, tais como IFN- $\alpha$ . O TLR7 responde ao RNA de fita simples (rico em guanosina ou uridina) encontrado nos vírus (influenza, vírus sincicial respiratório), enquanto o TLR 9 detecta moléculas de DNA de fita simples contendo *unmethylated CpG (containing motifs)* comumente encontrados no genoma de vírus como herpes simples (HSV). Assim, as pDCs detectam as infecções virais por reconhecimento dos ácidos nucleicos virais e constituem importantes mediadoras da imunidade antiviral.<sup>6</sup>

As pDCs são uma conexão importante entre as imunidades inata e adaptativa (fig. 1). Essas células produzem IFNs tipo 1 em resposta às infecções virais, promovendo um estado antiviral por meio da expressão de genes estimulados por IFN e do apoptose de células infectadas. Em conjunto com IFN, as interleucinas (IL)-12 e IL-18 ativam as células *natural killer* (NK), gerando a secreção de IFN- $\gamma$  e a lise de células-alvo. A produção de IFN pelas pDCs também leva ao estímulo de macrófagos e células dendríticas. Por meio da expressão de complexos de histocompatibilidade (MHC) e moléculas coestimuladoras (CD80, CD86, CD40), as pDCs promovem a imunidade adaptativa, atuando como células apresentadoras de antígeno tanto para linfócitos-T CD4+ quanto CD8+. A expressão de indoleamina-2,3-dioxigenase (IDO) e ligante coestimulador induzível (ICOSL) geram resposta T-regulatória (Treg), enquanto a produção de TGF- $\beta$  e IL-6 pelas pDCs leva à resposta T-helper (Th) 17. Por meio da produção de IFN-I e IL-12 pelas pDCs há o estímulo da atividade TCD8+ e polarização das células TCD4+ para Th1. A produção de IFN-I, IL-6, fator de ativação da célula B da família TNF (BAFF) e ligante indutor de proliferação (APRIL) pelas pDCs causa a expansão e estimulação plasmócitos produtores de anticorpos. Ligante indutor de apoptose relacionado a TNF (TRAIL) e granzima B conferem às pDCs a capacidade de eliminar células tumorais, induzir apoptose de células TCD4+ infectadas e suprimir a proliferação de células-T. Além disso, as próprias pDCs estimulam a diferenciação de células plasmocitoides por meio de IFNs tipo I e IL-6.<sup>6–10</sup>

As pDCs não estão habitualmente presentes na pele normal; elas infiltram a pele nos processos de cicatrização e em diversas doenças, como infecções virais, doenças inflamatórias, doenças autoimunes e neoplásicas.<sup>2,3</sup> Revisão da literatura sobre a presença de pDCs e doenças dermatológicas será descrita a seguir.

## Lúpus eritematoso cutâneo

No lúpus eritematoso (LE), as pDCs são as principais produtoras de IFN- $\alpha$ . Sabe-se que as pDCs circulantes estão reduzidas nos pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES), uma vez que elas migram e infiltram os tecidos-alvo, como a pele. Diversos estudos demonstraram grandes quantidades de pDCs produtoras de IFN- $\alpha$  nas lesões de lúpus crônico discoide.<sup>11–13</sup>

Tomasini et al. encontraram diferenças na distribuição das pDCs nos diferentes tipos de lúpus: distribuição superficial nos casos de lúpus subagudo e lúpus discoide, e distribuição ao redor de vasos profundos nos casos de lúpus túmido e reticulo-histiocitose multicêntrica.<sup>3</sup> Também verificaram relação positiva entre a intensidade do infiltrado inflamatório e a quantidade de pDCs.

Além disso, o número de pDCs nas lesões de lúpus (LE) e dermatomiosite (DM) correlacionou-se com a expressão de proteína de resistência ao mixovírus (MxA), proteína induzida por IFN- $\alpha/\beta$ , sugerindo que as pDCs são fonte importante de IFN- $\alpha$  nessas doenças.<sup>11,14,15</sup> McNiff et al. verificaram que as pDCs foram preferencialmente detectadas na epiderme nos pacientes com dermatomiosite, quando comparados com os pacientes com lúpus, nos quais a localização foi principalmente na derme, sugerindo que no LE os complexos de autoanticorpos circulantes migram através dos vasos antes de se depositarem na pele.<sup>11</sup>

## Líquen plano

Vries et al. observaram pDCs CD123+ abundantes nos fragmentos de pele de líquen plano, dispostas no infiltrado linfocitário em faixa na junção dermoepidérmica. Além disso, posteriormente demonstraram a replicação de herpes vírus 7 nas células dendríticas plasmocitoides nas lesões de líquen plano (LP) ativo, com diminuição após a remissão da doença.<sup>16,17</sup>

Wang et al. descreveram aumento da infiltração de células dendríticas plasmocitoides no líquen plano oral, propondo que elas seriam as mediadoras da resposta imune inata nessa doença.<sup>18</sup>

## Líquen estriado

Badr et al. encontraram pDCs no infiltrado inflamatório do líquen estriado, sugerindo que elas possam apresentar um papel na patogênese da doença. Além disso, descreveram a distribuição periécrina das pDCs no líquen estriado (LS), que poderia ser um critério histológico útil para diferenciação entre LS e LP.<sup>19</sup>

## Dermatite atópica

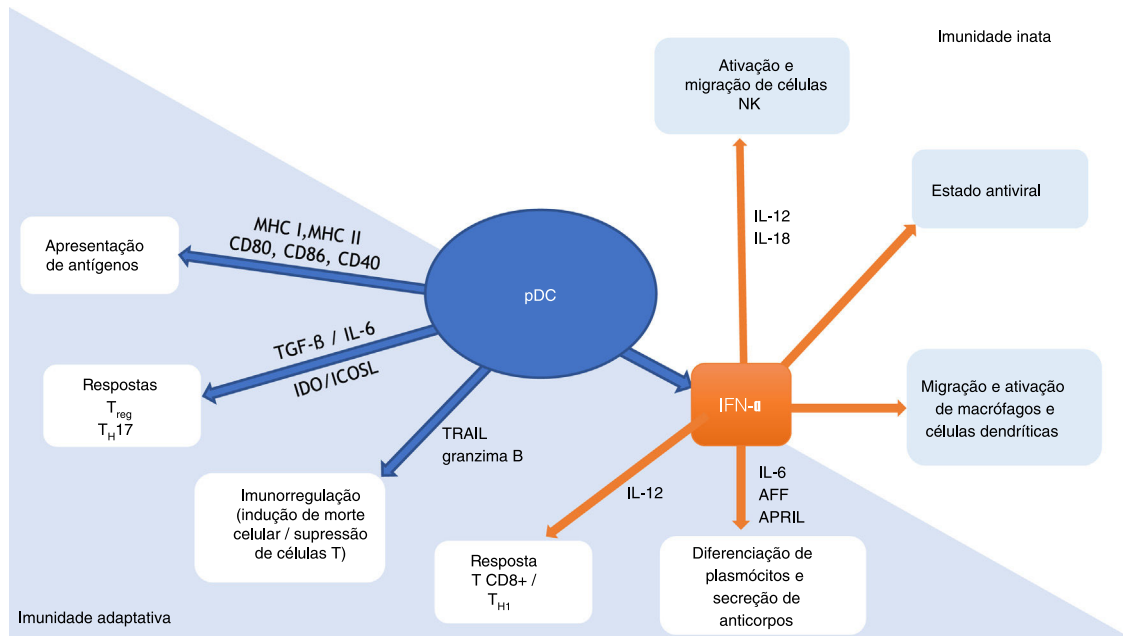
Nos pacientes com dermatite atópica (DA) houve um aumento das pDCs circulantes em comparação a controles; além disso, o recrutamento de pDCs nas lesões de DA foi muito menor do que o encontrado em outras dermatoses, como LE e psoríase. Esse fraco recrutamento de pDCs, resultando na baixa produção de IFN tipo 1 nas lesões de DA poderia explicar a maior suscetibilidade dos pacientes com DA a infecções virais, como infecções por herpes simples ou poxvirus.<sup>20,21</sup>

## Erupção polimorfa à luz

Rossi et al., em contraposição a estudos anteriores, demonstraram aumento estatisticamente significativo de pDCs nos pacientes com erupção polimorfa à luz (EPL), em comparação aos controles saudáveis, provavelmente pelo teste fotoprovocativo realizado.<sup>22,23</sup>

## Psoríase

Nestle et al. encontraram grandes quantidades de pDCs no infiltrado de linfócitos-T presente na derme das placas psoriásicas, ausentes na pele de doadores sadios e de pacientes com DA.<sup>24</sup> Além disso, as pDCs também foram encontradas na pele adjacente, mesmo sem lesões aparentes. Os autores



**Figura 1** Células dendríticas plasmocitoides (pDCs): conexão de relevância entre as imunidades inata e adaptativa. Adaptado de Mitchell et al., 2018 e Swiecki et al., 2015.<sup>9,10</sup>

APRIL, ligante indutor de proliferação; AFF, fator de ativação da célula B da família fator de necrose tumoral alfa; CD, grupo de diferenciação; ICOSL, ligante coestimulador induzível; IDO, indoleamina-2,3-dioxigenase; IFN- $\alpha$ , interferon alfa; IL, interleucina; MHC, complexo de histocompatibilidade; NK, *natural killer*; pDC, célula dendrítica plasmocitoide; TGF- $\beta$ , fator de transformação do crescimento beta; TH, linfócito T-*helper*; TRAIL, ligante indutor de apoptose relacionado ao fator de necrose tumoral alfa; Treg, linfócito T-regulatório.

também verificaram redução das pDCs no sangue periférico dos pacientes com psoríase quando comparados com indivíduos saudáveis, sugerindo que o acúmulo de pDCs na pele dos pacientes com psoríase ocorre devido à redistribuição das pDCs do sangue para a pele.<sup>24</sup> Em modelo animal, os autores demonstraram a produção de IFN- $\alpha$  pelas pDCs na pele lesada e sua influência para a ativação dos linfócitos-T, levando ao desenvolvimento das lesões de psoríase.<sup>24</sup>

Outro estudo sobre psoríase demonstrou que a helioterapia promoveu não apenas melhora clínica, mas também redução do número de pDCs e da expressão de MxA, marcador para IFN- $\alpha$ , na pele lesional, fortalecendo o papel das pDCs na psoríase.<sup>25</sup>

A queratina é um fator quimiotático para pDCs séricas. Albanesi et al. demonstraram forte expressão de queratina na derme de pele adjacente às lesões psoriásicas.<sup>26</sup> Houve baixa expressão de queratina e poucas pDCs nas placas de psoríase crônica, sugerindo que a expressão de queratina ocorre nas fases iniciais do desenvolvimento das lesões de psoríase e se correlaciona temporalmente com a presença das pDCs.

## Pitiríase liquenoide

A fisiopatologia da pitiríase liquenoide (PL) não é totalmente compreendida. A demonstração da expressão de MxA nas lesões de PL estabelece a produção local de IFN tipo 1.<sup>27,28</sup>

Karouni et al. demonstraram a presença de pDCs na pele de pacientes com PL nas duas formas, pitiríase liquenoide e varioliforme aguda (PLEVA) e pitiríase liquenoide crônica (PLC).<sup>29</sup> Além disso, encontraram expressão intensa e difusa de MxA, demonstrando sua ativação e produção de IFN

tipo 1. Os autores sugerem que infecções virais, autoantígenos, trauma, antígenos contra drogas e tumores – previamente associados aos casos de PL – poderiam contribuir para o recrutamento e ativação das pDCs, cuja presença também foi demonstrada em outras dermatites de interface, como líquen plano, líquen estriado, lúpus e dermatomiosite.<sup>29</sup>

## Doença do enxerto versus hospedeiro

Malard et al. identificaram a presença de pDCs em fragmentos de pele de pacientes com DEVH aguda, assim como uma forte expressão de MxA, sinalizando a produção local de IFN tipo 1.<sup>30</sup> Previamente, o mesmo grupo relatou a redução sérica dos níveis de pDCs nos pacientes com DEVH aguda, e os autores sugerem que essa redução retrata a infiltração das pDCs nos tecidos-alvo da DEVH.<sup>30,31</sup> Contudo, a presença de células CD123+ na mucosa oral de pacientes com DEVH crônica não foi superior aos controles no estudo realizado por Botari et al., o que poderia sugerir uma participação das pDCs apenas nos estágios iniciais da doença do enxerto versus hospedeiro (DEVH).<sup>32</sup>

## Verrugas

A demonstração da presença de pDCs ativadas nas verrugas virais inflamadas foi baseada na expressão intensa de MxA, ao contrário dos dados de Tomasini et al.<sup>3,33</sup> Os resultados opostos podem estar relacionados aos diferentes critérios histológicos de verruga inflamada utilizados pelos dois grupos.<sup>33</sup>

Tassone et al. avaliaram pacientes com síndrome WHIM (verrugas, hipogamaglobulinemia, infecções e

**Tabela 1** Doenças dermatológicas e células dendríticas plasmocitoides (pDCs)

Doenças dermatológicas	pDCs
Lúpus eritematoso	LES: pDCs circulantes reduzidas <sup>3,11–13</sup> LD: grande quantidade de pDCs produtoras de IFN- $\alpha$ <sup>3,11–13</sup> LSA, LD: distribuição superficial <sup>3</sup> LT, RHM: distribuição ao redor dos vasos profundos <sup>3</sup> pDCs localizadas preferencialmente na epiderme nos pacientes com DM e na derme nos casos de lúpus <sup>11</sup>
Líquen plano	pDCs dispostas similarmente ao infiltrado linfocitário em faixa na junção dermoepidérmica <sup>16,17</sup> pDCs aumentadas no líquen plano oral <sup>18</sup>
Líquen estriado	pDCs presentes no infiltrado inflamatório Distribuição periécrina das pDCs <sup>19</sup>
Dermatite atópica	pDCs circulantes aumentadas em relação aos controles Menor recrutamento de pDCs nas lesões de DA comparado ao de outras dermatoses, como lúpus eritematoso e psoríase <sup>20,21</sup>
Erupção polimorfa à luz	Wackernagel et al.: <sup>22</sup> pDCs ausentes Rossi et al.: <sup>23</sup> pDCs aumentadas nas lesões de EPL, principalmente na derme. Os autores atribuem a diferença à metodologia com inclusão de teste fotoprovocativo
Psoríase	pDCs presentes no infiltrado linfocitário T na derme das placas de psoríase e na pele perilesional <sup>24</sup> Redução das pDCs no sangue periférico de pacientes com psoríase <sup>24</sup> Helioterapia: redução do número de pDCs e da expressão de MxA <sup>25</sup> Forte expressão de quemerina e presença de pDCs na derme da pele perilesional <sup>26</sup>
Pitíriase liquenóide	Forte expressão de MxA nas lesões de PL (produção local de IFN tipo 1) <sup>27,28</sup> Presença de pDCs na pele em todos os casos (PLEVA e PLC) <sup>29</sup>
Doença do enxerto versus hospedeiro	Presença de pDCs nos fragmentos de pele dos pacientes com DEVH aguda, forte expressão de MxA, sinalizando produção local de IFN tipo 1 <sup>30</sup> Redução de pDCs séricas nos pacientes com DEVH aguda <sup>31</sup> Presença de células CD123+ na mucosa oral de pacientes com DHVS crônica não foi superior <sup>32</sup>
Verrugas	Saadeh et al.: <sup>33</sup> pDCs ativadas nas verrugas virais inflamadas, contrário ao encontrado por Tomasini et al. <sup>3</sup> (possível diferença no critério histológico para verruga inflamada) Redução das pDCs no sangue periférico e nas lesões cutâneas, ausência de produção de IFN tipo 1 (MxA sem expressão) em pacientes com síndrome WHIM <sup>34</sup>
Micoses profundas	pDCs encontradas em 37% dos fragmentos de pele em pacientes com Cromoblastomicose (CBM) e em 50% dos espécimes de pacientes com Paracoccidiodomicose (PCM), porém ausentes nos casos de lacaziose <sup>35</sup>
Hanseníase	Massone et al.: <sup>36</sup> ausência de expressão de CD123, exceto expressão focal em 2 casos de eritema nodoso hansênico Hirai et al.: <sup>37</sup> pDCs no infiltrado inflamatório e ao redor dos vasos. Número de pDCs maior nos casos tuberculoides em relação aos casos virchowianos.
Tumores cutâneos	Queratoacantoma: presença de pDCs em 100% dos casos <sup>38</sup> CEC: presença de pDCs em 90% dos casos <sup>38</sup> QA: correlação entre a quantidade de pDCs recrutadas nas lesões durante o tratamento com imiquimode e o efeito terapêutico da droga <sup>40</sup> CBC: presença de pDCs ativadas produtoras de IFN- $\alpha$ no infiltrado peritumoral durante o tratamento com imiquimode <sup>41</sup> Melanoma: pDCs dispostas ao redor dos vasos, próximas às células tumorais, porém não ativadas. Presença associada ao crescimento tumoral. pDCs ativadas nos casos de melanoma em regressão <sup>42</sup> SK: pDCs presentes em 90% dos casos, porém expressão reduzida de MxA (possível supressão das pDCs pelo HVSK) <sup>43</sup>

CBC, carcinoma basocelular; CBM, cromoblastomicose; CEC, carcinoma espinocelular; DA, dermatite atópica; DEVH, doença do enxerto versus hospedeiro; DM, dermatomiosite; EPL, erupção polimorfa à luz; HVSK, herpes vírus associado ao sarcoma de Kaposi; LD, lúpus discoide; LES, lúpus eritematoso sistêmico; LSA, lúpus subagudo; LT, tumid lúpus; PCM, paracoccidiodomicose; pDCs, células dendríticas plasmocitoides; PL, pitíriase liquenóide; PLC, pitíriase liquenóide crônica; PLEVA, pitíriase liquenóide e varioliforme aguda; QA, queratose actínica; RHM, reticulo-histiocitose multicêntrica; SK, sarcoma de Kaposi; WHIM, verrugas, hipogamaglobulinemia, infecções e mielocatexia.

mielocatexia), que apresentam verrugas refratárias; os autores apontaram redução das pDCs no sangue periférico e nas lesões cutâneas, bem como ausência da produção de IFN tipo 1, avaliada por meio da expressão de MxA, sugerindo a incapacidade de atividade antiviral das pDCs via TLR9.<sup>34</sup>

## Doenças fúngicas

Pagliari et al. avaliaram o papel das pDCs em três micoses profundas (cromoblastomicose, lacaziose e

paracoccidiodomicose).<sup>35</sup> As pDCs foram encontradas em 37% dos fragmentos de pele dos pacientes com cromoblastomicose (CBM) e em 50% dos espécimes de pacientes com paracoccidiodomicose (PCM), porém ausentes nos pacientes com lacaziose. Os autores sugeriram a hipótese de que as pDCs seriam fonte secundária de citocinas relevantes na atividade antifúngica nos casos de CBM e PCM. No caso da lacaziose, a ausência de pDCs poderia significar que essas células não atuam na resposta imune antifúngica.

## Hanseníase

Massone et al. descreveram a ausência de expressão de CD123 nos fragmentos de biópsia de pele de pacientes com hanseníase, exceto pela expressão focal em dois casos de eritema nodoso hansênico, inferindo que as pDCs não estariam envolvidas na resposta imunológica contra o *Mycobacterium leprae*.<sup>36</sup> Hirai et al., contudo, encontraram pDCs no infiltrado inflamatório e também ao redor dos vasos na pele de pacientes com hanseníase. O número de pDCs nos casos tuberculoides foi significativamente maior em comparação com os casos virchowianos.<sup>37</sup>

## Tumores cutâneos

A presença das pDCs nos tumores cutâneos foi analisada por diversos autores. Abbas et al. identificaram em seu estudo a presença de pDCs em 100% dos casos de queratoacantoma (KC) e em 90% dos casos de carcinoma espinocelular.<sup>38</sup> No KC, as pDCs foram mais abundantes, representando uma proporção maior do infiltrado inflamatório, e apresentaram maior atividade, sugerindo um possível papel das pDCs na patogênese da regressão dos KC. Recentemente, Fraga et al. corroboraram a presença abundante de pDCs tanto no KC quanto no carcinoma espinocelular, sem diferença estatisticamente significativa.<sup>39</sup>

Imiquimode é agonista seletivo do TLR7, via ativação do fator de transcrição NF- $\kappa$ B e produção de citocinas inflamatórias, como IFN tipo 1, e é utilizado no tratamento de alguns tumores cutâneos.<sup>40</sup> Carcinomas basocelulares (CBCs) tratados com imiquimode apresentaram pDCs ativadas produtoras de IFN- $\alpha$  no infiltrado peritumoral.<sup>41</sup> Posteriormente, Ogawa et al. demonstraram a correlação entre o número de pDCs recrutadas nas lesões de queratoses actínicas (QA) e efeito terapêutico do imiquimode nesses casos.<sup>40</sup>

A presença das pDCs também foi descrita no melanoma, principalmente localizadas ao redor dos vasos e próximas às células tumorais, tanto nos casos primários quanto nas metástases. Porém, essas pDCs não estão ativadas, há falta de sinalização TLR7 e TLR9 no ambiente tumoral, não há a produção de IFN tipo I, e foram associadas ao crescimento tumoral. Ao contrário, melanomas em regressão apresentam pDCs ativadas, indicando possível atividade antitumoral. O tratamento de tumores cutâneos (QA, CBCs superficiais, doença de Bowen e inclusive lentigo maligno melanoma) com imiquimode (agonista de TLR7 e TLR9) ativa as pDCs a produzirem IFN tipo 1.<sup>42</sup>

Analogamente, Karoui et al. descreveram que, no sarcoma de Kaposi (SK), pDCs estão presentes em 90% dos casos, porém com expressão diminuída de MxA, podendo indicar supressão pelo herpes vírus associado ao sarcoma de Kaposi (HVSK), por meio de proteínas virais que inibiriam as vias de sinalização responsáveis pela ativação das pDCs.

Os principais achados das pDCs nas doenças dermatológicas estão resumidos na [tabela 1](#).<sup>43</sup>

## Conclusão

Sabe-se atualmente que as pDCs são o elo entre a imunidade inata e adaptativa. Essas células não são residentes na pele,

portanto sua presença pode indicar seu papel (tanto central quanto adjuvante) nos processos inflamatórios, autoimunes, neoplásicos e infecciosos. São necessários mais estudos sobre as pDCs, que poderão levar a novos alvos terapêuticos.

## Suporte financeiro

Esse trabalho foi financiado pelo Fundo de Apoio à Dermatologia do Estado de São Paulo, Sebastião Sampaio (FUNADERSP) – Projeto 52-2017.

## Contribuição dos autores

Natasha Favoretto Dias de Oliveira: Aprovação da versão final do manuscrito; concepção e planejamento do estudo; elaboração e redação do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados; revisão crítica da literatura.

Claudia Giuli Santi: Aprovação da versão final do manuscrito; concepção e planejamento do estudo; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação efetiva na orientação da pesquisa; revisão crítica do manuscrito.

Celina Wakisaka Maruta: Aprovação da versão final do manuscrito; concepção e planejamento do estudo; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação efetiva na orientação da pesquisa; revisão crítica do manuscrito.

Valeria Aoki: Aprovação da versão final do manuscrito; concepção e planejamento do estudo; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação efetiva na orientação da pesquisa; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.

## Conflito de interesses

Nenhum.

## Referências

- Lennert K, Remmele W. [Karyometric research on lymph node cells in man I. Germinoblasts, lymphoblasts & lymphocytes]. *Acta Haematol.* 1958;19:13–99.
- Jegalian AG, Facchetti F, Jaffe ES. Plasmacytoid dendritic cells: physiologic roles and pathologic states. *Adv Anat Pathol.* 2009;16:392–404.
- Tomasini D, Mentzel T, Hantschke M, Cerri A, Paredes B, Rütten A, et al. Plasmacytoid dendritic cells: an overview of their presence and distribution in different inflammatory skin diseases, with special emphasis on Jessner's lymphocytic infiltrate of the skin and cutaneous lupus erythematosus. *J Cutan Pathol.* 2010;37:1132–9.
- Feller AC, Lennert K, Stein H, Bruhn HD, Wuthe HH. Immunohistology and aetiology of histiocytic necrotizing lymphadenitis. Report of three instructive cases. *Histopathology.* 1983;7:39–825.
- Facchetti F, de Wolf-Peeters C, Mason DY, Pulford K, van den Oord JJ, Desmet VJ. Plasmacytoid T. cells. Immunohistochemical evidence for their monocyte/macrophage origin. *Am J Pathol.* 1988;133:15–21.
- Gilliet M, Cao W, Liu YJ. Plasmacytoid dendritic cells: sensing nucleic acids in viral infection and autoimmune diseases. *Nat Rev Immunol.* 2008;8:594–606.

7. Saadeh D, Kurban M, Abbas O. Update on the role of plasmacytoid dendritic cells in inflammatory/autoimmune skin diseases. *Exp Dermatol.* 2016;25:21–415.
8. Massone C, Nunzi E, Ribeiro-Rodrigues R, Talhari C, Talhari S, Schettini AP, et al. T regulatory cells and plasmacytoid dendritic cells in Hansen disease: a new insight into pathogenesis? *Am J Dermatopathol.* 2010;32:6–251.
9. Mitchell D, Chintala S, Dey M. Plasmacytoid dendritic cell in immunity and cancer. *J Neuroimmunol.* 2018;322:63–73.
10. Swiecki M, Colonna M. The multifaceted biology of plasmacytoid dendritic cells. *Nat Rev Immunol.* 2015;15:85–471.
11. McNiff JM, Kaplan DH. Plasmacytoid dendritic cells are present in cutaneous dermatomyositis lesions in a pattern distinct from lupus erythematosus. *J Cutan Pathol.* 2008;35:6–452.
12. Rowland SL, Riggs JM, Gilfillan S, Bugatti M, Vermi W, Kolbeck R, et al. Early, transient depletion of plasmacytoid dendritic cells ameliorates autoimmunity in a lupus model. *J Exp Med.* 2014;211:1977–91.
13. Walsh NM, Lai J, Hanly JG, Green PJ, Bosisio F, Garcias-Ladaria J, et al. Plasmacytoid dendritic cells in hypertrophic discoid lupus erythematosus: an objective evaluation of their diagnostic value. *J Cutan Pathol.* 2015;42:8–32.
14. Farkas L, Beiske K, Lund-Johansen F, Brandtzaeg P, Jahnsen FL. Plasmacytoid dendritic cells (natural interferon-alpha/beta-producing cells) accumulate in cutaneous lupus erythematosus lesions. *Am J Pathol.* 2001;159:237.
15. Wenzel J, Schmidt R, Proelss J, Zahn S, Bieber T, Tutling T, Type I. interferon-associated skin recruitment of CXCR31 lymphocytes in dermatomyositis. *Clin Exp Dermatol.* 2006;31:82–576.
16. de Vries HJ, van Marle J, Teunissen MB, Picavet D, Zorgdrager F, Bos JD, et al. Lichen planus is associated with human herpesvirus type 7 replication and infiltration of plasmacytoid dendritic cells. *Br J Dermatol.* 2006;154:4–361.
17. de Vries HJ, Teunissen MB, Zorgdrager F, Picavet D, Cornelissen M. Lichen planus remission is associated with a decrease of human herpes virus type 7 protein expression in plasmacytoid dendritic cells. *Arch Dermatol Res.* 2007;299:9–213.
18. Wang Y, Shang S, Sun Q, Chen J, Du G, Nie H, et al. Increased infiltration of CD11 c<sup>+</sup>/CD123<sup>+</sup> dendritic cell subsets and upregulation of TLR/IFN- $\alpha$  signaling participate in pathogenesis of oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2018;125:67–459.
19. Badr D, Abadi R, Kurban M, Abbas O. Plasmacytoid Dendritic Cells and Type I Interferon Signature in Lichen Striatus. *Pediatr Dermatol.* 2016;33:6–301.
20. Novak N, Bieber T. The role of dendritic cell subtypes in the pathophysiology of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2005;53 2 Suppl 2:S171–6.
21. Wollenberg A, Wagner M, Günther S, Towarowski A, Tuma E, Moderer M, et al. Plasmacytoid dendritic cells: a new cutaneous dendritic cell subset with distinct role in inflammatory skin diseases. *J Invest Dermatol.* 2002;119:1096–102.
22. Wackernagel A, Massone C, Hoefler G, Steinbauer E, Kerl H, Wolf P. Plasmacytoid dendritic cells are absent in skin lesions of polymorphic light eruption. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2007;23:8–24.
23. Rossi MT, Arisi M, Lonardi S, Lorenzi L, Ungari M, Serana F, et al. Cutaneous infiltration of plasmacytoid dendritic cells and T regulatory cells in skin lesions of polymorphic light eruption. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32:91–85.
24. Nestle FO, Conrad C, Tun-Kyi A, Homey B, Gombert M, Boyman O, et al. Plasmacytoid predendritic cells initiate psoriasis through interferon-alpha production. *J Exp Med.* 2005;202:43–135.
25. Heier I, Søyland E, Krogstad AL, Rodríguez-Gallego C, Nenseter MS, Jahnsen FL. Sun exposure rapidly reduces plasmacytoid dendritic cells and inflammatory dermal dendritic cells in psoriatic skin. *Br J Dermatol.* 2011;165:792–801.
26. Albanesi C, Scarponi C, Pallotta S, Daniele R, Bosisio D, Madonna S, et al. Chemerin expression marks early psoriatic skin lesions and correlates with plasmacytoid dendritic cell recruitment. *J Exp Med.* 2009;206:58–249.
27. Wenzel J, Gütgemann I, Distelmaier M, Uerlich M, Mikus S, Bieber T, et al. The role of cytotoxic skin-homing CD8<sup>+</sup> lymphocytes in cutaneous cytotoxic T-cell lymphoma and pityriasis lichenoides. *J Am Acad Dermatol.* 2005;53:7–422.
28. Haller O, Kochs G. Human MxA protein: an interferon- induced dynamin-like GTPase with broad antiviral activity. *J Interferon Cytokine Res.* 2011;31:79–89.
29. Karouni M, Rahal JA, Kurban M, Kibbi AG, Abbas O. Possible role of plasmacytoid dendritic cells in pityriasis lichenoides. *Clin Exp Dermatol.* 2018;43:9–404.
30. Malard F, Bossard C, Brissot E, Chevallier P, Guillaume T, Delaunay J, et al. Increased plasmacytoid dendritic cells and ROR $\gamma$ t-expressing immune effectors in cutaneous acute graft-versus-host disease. *J Leukoc Biol.* 2013;94:1337–43.
31. Mohty M, Blaise D, Faucher C, Bardou VJ, Gastaut JA, Viens P, et al. Impact of plasmacytoid dendritic cells on outcome after reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation. *Leukemia.* 2005;19:1–6.
32. Botari CM, Nunes AJ, Souza MP, Orti-Raduan ES, Salvio AG. Oral chronic graft-versus-host disease: analysis of dendritic cells subpopulations. *An Bras Dermatol.* 2014;89:7–632.
33. Saadeh D, Kurban M, Abbas O. Plasmacytoid dendritic cells and type I interferon in the immunological response against warts. *Clin Exp Dermatol.* 2017;42:62–857.
34. Tassone L, Moratto D, Vermi W, De Francesco M, Notarangelo LD, Porta F, et al. Defect of plasmacytoid dendritic cells in warts, hypogammaglobulinemia, infections, myelokathexis (WHIM) syndrome patients. *Blood.* 2010;116:4870–3.
35. Pagliari C, Kanashiro-Galo L, Silva AA, Barboza TC, Criado PR, Duarte MI, et al. Plasmacytoid dendritic cells in cutaneous lesions of patients with chromoblastomycosis, lacaziosis, and paracoccidioidomycosis: a comparative analysis. *Med Mycol.* 2014;52:397–402.
36. Massone C, Nunzi E, Ribeiro-Rodrigues R, Talhari C, Talhari S, Schettini AP, et al. T regulatory cells and plasmacytoid dendritic cells in Hansen disease: a new insight into pathogenesis? *Am J Dermatopathol.* 2010;32:6–251.
37. Hirai KE, Aarão TL, Silva LM, de Sousa JR, de Souza J, Dias LB Jr, et al. Langerhans cells (CD1a and CD207), dermal dendrocytes (FXIIIa) and plasmacytoid dendritic cells (CD123) in skin lesions of leprosy patients. *Microb Pathog.* 2016;91:18–25.
38. Abbas O, Hussein L, Kurban M, Kibbi AG. Plasmacytoid dendritic cell involvement in the host response against keratoacanthoma. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70:1142–5.
39. Fraga GR, Chow P. Plasmacytoid dendritic cells in keratoacanthoma and squamous cell carcinoma: A blinded study of CD123 as a diagnostic marker. *J Cutan Pathol.* 2020;47:17–21.
40. Ogawa Y, Kawamura T, Matsuzawa T, Aoki R, Shimada S. Recruitment of plasmacytoid dendritic cells to skin regulates treatment responsiveness of actinic keratosis to imiquimod. *J Dermatol Sci.* 2014;76:9–67.
41. Stary G, Bangert C, Tauber M, Strohal R, Kopp T, Stingl G. Tumoricidal activity of TLR7/8-activated inflammatory dendritic cells. *J Exp Med.* 2007;204:1441–51.
42. Di Domizio J, Demaria O, Gilliet M. Plasmacytoid dendritic cells in melanoma: can we revert bad into good? *J Invest Dermatol.* 2014;134:1797–800.
43. Karouni M, Kurban M, Abbas O. Plasmacytoid dendritic cells in skin lesions of classic Kaposi's sarcoma. *Arch Dermatol Res.* 2016;308:92–487.