

* Autor para correspondência.

E-mail: michelecsгарcia@yahoo.com.br (M.C. Garcia).

Recebido em 9 de outubro de 2020; aceito em 17 de novembro de 2020

<https://doi.org/10.1016/j.abdp.2022.06.002>

2666-2752/ © 2022 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/>).

Aplicação de imiquimode associada a laser na síndrome de Brooke-Spiegler^{☆,☆☆}



Prezado Editor,

Este caso descreve uma paciente de 34 anos com síndrome de Brooke-Spiegler (SBS). Ao exame dermatológico foram detectadas pápulas normocrômicas confluentes, compatíveis com tricoepiteliomas (fig. 1A, fig. 2A).

Inicialmente, as lesões exuberantes na pele do sulco nasolabial esquerdo foram submetidas à ablação com laser de érbio de campo completo:YAG aplicado na configuração com tamanho de ponto de 3 mm, 6 J/cm², 10 Hz com duração de pulso de 100 μs (Fotona, XS, Dynamis). Em virtude da necessidade de sedoanalgesia para as lesões remanescentes, foi oferecida a combinação de laser de érbio fracionado: YAG e imiquimode tópico.

Os ciclos de tratamento predeterminados de quatro semanas foram repetidos por seis meses como aplicações mensais de laser fracionado ablativo (AFL, do inglês *ablative fractional laser*) imediatamente seguidas de creme de imiquimode aplicado cinco dias consecutivos por semana nas primeiras duas semanas. Isso foi seguido por um período sem tratamento de duas semanas. Ocorreu irritação grave, que diminuiu durante os períodos sem tratamento. No controle de seis meses, o escore autorreferido pela paciente mudou de dez para 0 para a parte tratada com laser de campo completo e dez para dois para as partes tratadas com uma combinação de AFL e imiquimode (fig. 1). A paciente está em seguimento há 1,5 ano sem recorrência (fig. 1B, fig. 2B).

A SBS é uma doença autossômica dominante caracterizada por neoplasias cutâneas benignas de crescimento progressivo, estigmatizantes, localizadas na pele da face e no couro cabeludo.

A excisão cirúrgica e modalidades destrutivas alternativas foram relatadas para neoplasias de pele na SBS.¹ O objetivo ideal das intervenções é remover as lesões sem deixar cicatrizes e sem despigmentação, mas ainda de forma suficientemente eficaz para evitar recorrências. Recentemente, tratamentos tópicos com sirolimus e imiquimode foram sugeridos como abordagens não invasivas.¹⁻⁴

A primeira observação sobre a eficácia do imiquimode foi relatada em um caso com tricoepiteliomas múltiplos faciais (TMF).⁴ A tretinoína tópica foi introduzida no sexto mês para melhorar a penetração do imiquimode. Essa combinação foi mantida até o terceiro ano. Estudo retrospectivo mostrou resposta parcial após 32 semanas de tratamento com imiquimode em dois pacientes com SBS.² Essas durações de tratamento são significativamente maiores quando comparadas às indicações aprovadas de imiquimode (tabela 1). Em um estudo de caso de sujeito único, a eficácia de vários tratamentos foi avaliada. Dois locais receberam imiquimode ou a combinação de AFL e imiquimode. No terceiro mês, o imiquimode tópico não foi eficaz. O resultado do tratamento com AFL e imiquimode também foi semelhante ao AFL isolado. Diferença importante em relação ao presente estudo de combinação é que o imiquimode não foi aplicado imediatamente, mas dois dias após o AFL.¹ É sabido que o AFL aumenta o fluxo de imiquimode de 46 a 127 vezes em múltiplas passagens.⁵ A aplicação imediata do agente tópico é fundamental para o sucesso do tratamento com aplicação associada ao laser (LAD, do inglês *laser assisted delivery*), o que pode explicar as discrepâncias dos resulta-



Figura 1 (A) Na hospitalização, foram detectadas múltiplas pápulas normocrômicas confluentes no dorso nasal, sulcos alares bilaterais e regiões nasolabiais. (B) No último controle, a pele do sulco nasolabial esquerdo apresentava discreta hipopigmentação. Regressão acentuada, com escore de 80% da paciente, foi observada nas partes restantes que receberam a aplicação de imiquimode associada a laser.

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2020.12.014>

☆ Como citar este artigo: Botsali A, Caliskan E. Laser-assisted delivery of imiquimod in Brooke-Spiegler syndrome. *An Bras Dermatol*. 2022;97:541-3.

☆☆ Trabalho realizado no Departamento de Dermatologia, University of Health Sciences, Gulhane Training and Research Hospital, Ancara, Turquia.

Tabela 1 Dados da literatura sobre as opções de tratamento tópico da SBS/TMF

Autor, ano	Tipo/ quantidade de pacientes	Tratamento	Duração semanas (sem)	Resultado
Urquhart JL, 2005	TMF/1	IMI+Tretinoína	156	80% resolução
Alessi SS, 2009	SBS/2	IMI	34	Resposta parcial
LoPiccolo MC, 2011	SBS/1	5 grupos IMI	12	Grau da doença declarado pelo paciente (em comparação com a linha basal) 10/10
		TFD		7/10
		Er: laser YAG		6/10
		Er: laser YAG + IMI		6/10
		Er: laser YAG + TFD		5/10
Tu JH et al., 2016	TMF/2	Laser CO ₂ + Sirolimus	52	Recrescimento limitado
		Sirolimus	30	Progressão limitada da doença

TMF, tricoepitelioma múltiplo facial; SBS, síndrome de Brooke-Spiegler; IMI, imiquimode; TFD, terapia fotodinâmica.

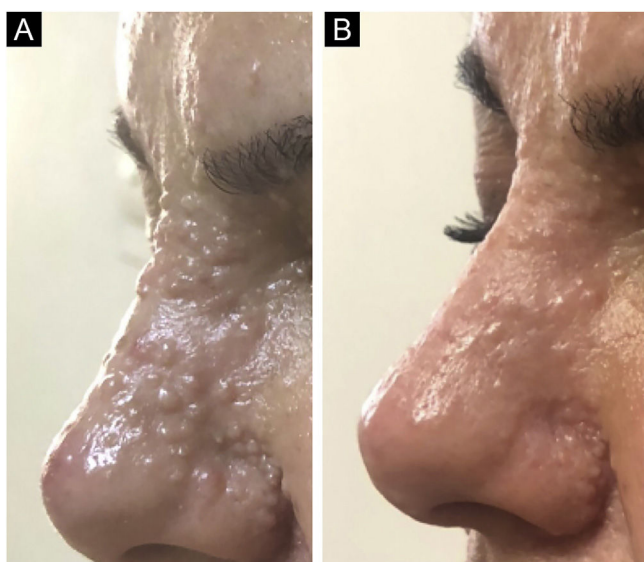


Figura 2 (A) Imagem de perto das lesões de tricoepitelioma localizadas no dorso do nariz. (B) O mesmo local no último seguimento.

dos do tratamento. Uma limitação da observação atual é que o AFL isolado pode fornecer resultados semelhantes, que não podem ser comparados à terapia combinada definida para este caso. Entretanto, deve-se enfatizar que a ausência de recorrência no seguimento de longo prazo é extremamente rara para a SBS e os resultados detectados são notáveis.

Como o imiquimode requer durações de tratamento prolongadas para tricoepiteliomas, o LAD pode ajudar a diminuir sua duração. Outra consideração importante sobre esse regime de tratamento é a ausência de recorrência no seguimento de longo prazo.

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

Aysenur Botsali: Aprovação da versão final do manuscrito; revisão crítica da literatura; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação efetiva na orientação da pesquisa; participação intelectual em conduta prope-dêutica e/ou terapêutica de casos estudados; elaboração e redação do manuscrito; concepção e planejamento do estudo.

Ercan Caliskan: Aprovação da versão final do manuscrito; revisão crítica da literatura; participação efetiva na orientação da pesquisa; participação intelectual em conduta prope-dêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica do manuscrito; concepção e planejamento do estudo.



Conflito de interesses

Nenhum.

Referências

1. Loppiccolo MC, Sage RJ, Kouba DJ. Comparing ablative fractionated resurfacing, photodynamic therapy, and topical imiquimod in the treatment of trichoblastomas of Brooke-Spiegler Syndrome: a case study. *Dermatol Surg.* 2011;37:1047–50.
2. Alessi SS, Sanches JA, Oliveira WR, Messina MC, Pimentel ER, Festa Neto C. Treatment of cutaneous tumors with topical 5% imiquimod cream. *Clinics (Sao Paulo).* 2009;64:961–6.
3. Tu JH, Teng JMC. Use of topical sirolimus in the management of multiple familial trichoepitheliomas. *Dermatol Ther.* 2017;30.
4. Urquhart JL, Weston WL. Treatment of multiple trichoepitheliomas with topical imiquimod and tretinoin. *Pediatr Dermatol.* 2005;22:67–70.
5. Lee WR, Shen SC, Pai MH, Yang HH, Yuan CY, Fang JY. Fractional laser as a tool to enhance the skin permeation of 5-aminolevulinic

acid with minimal skin disruption: a comparison with conventional erbium:YAG laser. *J Control Release*. 2010;145:124–33.

Aysenur Botsali *
e Ercan Caliskan 

Departamento de Dermatologia, Gulhane Training and Research Hospital, University of Health Sciences, Ankara, Turquia

* Autor para correspondência.

E-mail: abotsali@hotmail.com (A. Botsali).

Recebido em 10 de novembro de 2020; aceito em 31 de dezembro de 2020

<https://doi.org/10.1016/j.abdp.2022.06.006>

2666-2752/ © 2022 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/>).

Necrobiose lipóidica surgindo em cicatriz de queimadura antiga em paciente com tireoidite de Hashimoto ^{☆,☆☆}



Prezado Editor,

Uma paciente de 58 anos procurou o serviço queixando-se de lesões cutâneas assintomáticas na parte inferior das pernas, surgidas havia dois anos. Ela não tinha diabetes; entretanto, fora diagnosticada com bócio quase na mesma época do início das lesões cutâneas e estava em acompanhamento. O exame físico mostrou várias placas infiltradas eritemato-acastanhadas, bem circunscritas, com bordas elevadas sobre as tíbias, bilateralmente (figs. 1A e 1B). A lesão inicial surgiu em uma cicatriz de queimadura, originalmente causada por um aquecedor de pés elétrico japonês, utilizado na cama no inverno. Posteriormente, lesões semelhantes aumentaram em número nas áreas circundantes e se espalharam para a parte inferior da outra perna. O exame laboratorial mostrou função hepática e renal normais; entretanto, o anticorpo antitireoglobulina (209,2 UI/mL; normal < 28) e o anticorpo antitireoperoxidase (269,1 UI/mL, normal < 16) estavam elevados. Os níveis do hormônio estimulante da tireoide (TSH), do anticorpo do receptor de TSH e dos hormônios tireoidianos T3 e T4 livre estavam todos dentro dos limites normais. O exame histopatológico revelou necrobiose do colágeno na derme, circundada por inflamação granulomatosa composta por linfócitos, histiócitos e células gigantes multinucleadas (fig. 2A). Também se observavam, agregados linfóides na periferia do colágeno degenerado na derme inferior. O exame imuno-histoquímica mostrou intensa expressão de células T CD3+ (fig. 2B) e células B CD20+ (fig. 2C). Os epítomos de pNAd associados a vênulas endoteliais altas (MECA-79) foram observados dentro dos agregados linfóides (fig. 2D), e células positivas para CXCL13 estavam espalhadas dentro dos agrupamentos linfóides.

A doença mais comum associada à necrobiose lipóidica (NL) é o diabetes *mellitus*, observado em 43% dos pacientes com NL, enquanto distúrbios da tireoide foram detectados em 15%.¹ No presente caso, a NL e a doença da tireoide se desenvolveram quase simultaneamente. Entretanto, os efeitos hormonais sobre o desenvolvimento da NL foram inesperados, porque os níveis de hormônio tireoidiano eram normais. A paciente desenvolveu NL como uma lesão inicial no local da cicatriz de queimadura antiga, sofrida 40 anos antes, depois aumentou em número nas áreas próximas não associadas à cicatriz da queimadura. Os locais de queimadura sofrem uma redução da imunidade e, portanto, tornam-se sítios imunocomprometidos, onde o comportamento imunológico fica prejudicado para sempre.² Alternativamente, a NL pode ter ocorrido fortuitamente na cicatriz antiga.

Outro ponto de interesse no presente caso é a característica histopatológica dos folículos linfóides no espécime biopsiado. Estruturas semelhantes a folículos linfóides foram relatadas na pele lesional de NL com uma frequência de 11% (34 de 310 casos).³ A neogênese linfóide ectópica está associada ao desenvolvimento de vênulas endoteliais altas e é mediada por quimiocinas *homing*. O desenvolvimento de folículos linfóides está associado às interleucinas IL-17 e IL-23.⁴ A IL-17 causa a indução da quimiocina linfóide, CXCL13. No presente caso, CD20 foi detectado no centro dos folículos linfóides, enquanto CD3 foi observado de maneira difusa. As células pNAd-positivas estavam espalhadas dentro dos folículos linfóides. Estudos recentes mostraram que a IL-17 foi detectada em abundância na NL, o que pode induzir a formação de granulomas ao suprimir as células T reguladoras.⁵ Mais estudos são necessários para esclarecer o significado da presença dos folículos linfóides ectópicos na patogênese da NL.

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

Shohei Igari: Projetou o estudo; realizou o estudo e contribuiu para a análise e interpretação dos dados; redigiu o manuscrito; aprovou a versão final do manuscrito.

Mayu Sato: Realizou o estudo e contribuiu na análise e interpretação dos dados; aprovou a versão final do manuscrito.

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abdp.2022.06.006>

☆ Como citar este artigo: Igari S, Sato M, Yamamoto T. Necrobiosis lipoidica arising on an old burn scar in a patient with Hashimoto's thyroiditis. *An Bras Dermatol*. 2022;97:543–5.

☆☆ Trabalho realizado no Departamento de Dermatologia, Fukushima Medical University, Fukushima, Japão.