

CARTAS - INVESTIGAÇÃO

Microscopia eletrônica de varredura de alterações pilares induzidas por ibrutinibe ☆☆☆



Prezado Editor,

A tirosina quinase de Bruton (BTK) é essencial para o desenvolvimento e maturação de linfócitos B. Indivíduos com mutações nessa enzima não maturam essas células e têm agamaglobulinemia ligada ao X, que é a forma mais comum de agamaglobulinemia congênita.¹

A BTK também é expressa em células tumorais, e sua inibição ganha cada vez mais importância no tratamento de neoplasias da linhagem B.² A BTK participa da ativação dessas células, sendo importante para a sobrevivência de células B malignas; portanto, sua inibição diminui a proliferação e sobrevivência das mesmas.

O ibrutinibe é um potente inibidor irreversível da BTK. Ele foi o primeiro inibidor dessa enzima aprovado pelo FDA para o tratamento das seguintes enfermidades em adultos: doença crônica do enxerto contra o hospedeiro, após falha de uma ou mais linhas de terapia sistêmica, leucemia linfocítica crônica/linfoma linfocítico de pequenas células (LLC/LLPC), LLC/LLPC em adultos com deleção de 17p; linfoma de células do manto em adultos que receberam pelo menos uma terapia anterior, linfoma da zona marginal recidivante/refratário, em adultos que necessitam de terapia sistêmica e receberam pelo menos uma terapia anterior com base em anti-CD20 e na macroglobulinemia de Waldenström.³

Os parafefeitos descritos são fadiga, diarreia, edema periférico, arritmias cardíacas (fibrilação atrial), sangramentos e infecções (trato respiratório).⁴⁻⁶

O ibrutinibe pode ter efeitos adversos cutâneos, com pico de incidência no primeiro ano de tratamento. As manifestações mais comuns são erupções cutâneas, petéquias e equimoses. Também podem ocorrer urticária, herpes simples e reativação de herpes-zóster, paniculite e síndrome de Stevens-Johnson.^{6,7}



Figura 1 Modificação da ondulação do cabelo.

Apesar da especificidade pela BTK, alguns efeitos cutâneos lembram os produzidos por inibidores do EGF (fator de crescimento epidérmico; do inglês, *epidermal growth factor*),⁸ como a descrita erupção acneiforme, a alteração dos cabelos/cílios⁹ e sulcos longitudinais nas unhas.

Examinamos um paciente de 72 anos, o qual utilizava ibrutinibe havia seis meses, para tratamento de linfoma do manto não responsivo à terapêutica convencional. O paciente referiu alteração discreta dos cabelos, com mudança da ondulação dos mesmos (fig. 1). Alguns fios foram cortados e examinados *in natura* com microscopia eletrônica de varredura. Em médio aumento, foram observados discretos canais longitudinais nas hastes pilares (fig. 2A, B), os quais não são vistos em cabelos normais (fig. 2C). Com grandes aumentos, esses canais ficam bem evidentes (figs. 3 e 4).

Não encontramos na literatura relatos do exame com microscopia eletrônica de varredura de cabelos com alterações provocadas por ibrutinibe. Há alguns relatos com inibidores de EGF, nos quais canais também foram descritos nas hastes pilares,⁹ nesse caso com maior repercussão clínica, deixando os cabelos crespos e os cílios alongados (tricomelia) e sem curvatura. Os canais vistos nesses casos por indução medicamentosa são semelhantes àqueles em famílias com cabelos impentíveis,¹⁰ e em uma forma de *pili canaliculi* síndrômica, associada com degeneração do

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2022.10.005>

☆ Como citar este artigo: Almeida Jr HL, Sartori DS, Malkoun D, Cunha CEP. Scanning electron microscopy of ibrutinib-induced hair shaft changes. *An Bras Dermatol*. 2023;98:520-3.

☆☆ Trabalho realizado na Pós-Graduação em Saúde e Comportamento, Universidade Católica de Pelotas, Pelotas, RS, Brasil.

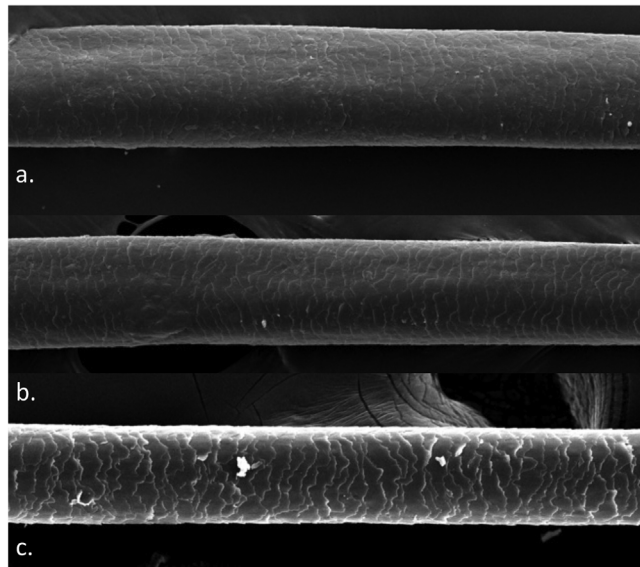


Figura 2 Microscopia eletrônica de varredura. (A e B) Médio aumento com canais discretos na haste pilar ($300\times$ e $270\times$). (C) Controle normal ($300\times$).

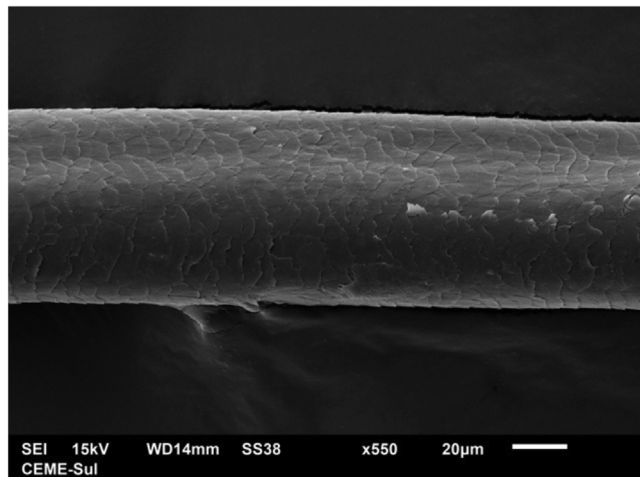


Figura 3 Microscopia eletrônica de varredura. Grande aumento com canal na haste pilar ($550\times$).

sistema nervoso central, chamada de neuropatia axonal gigante.¹¹

Os achados desse paciente demonstram, em exame ultra-estrutural, similaridade entre as alterações dos inibidores de EGF e de BTK.

A inibição da BTK é um conceito em expansão no tratamento de neoplasias hematológicas, com 22 fármacos em desenvolvimento. O surgimento de medicamentos com menor toxicidade sistêmica e cutânea é possível em um futuro próximo.^{10,12}

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

Hiram Larangeira de Almeida Jr: Aprovação da versão final do manuscrito; concepção e planejamento do estudo; elaboração e redação do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação efetiva na

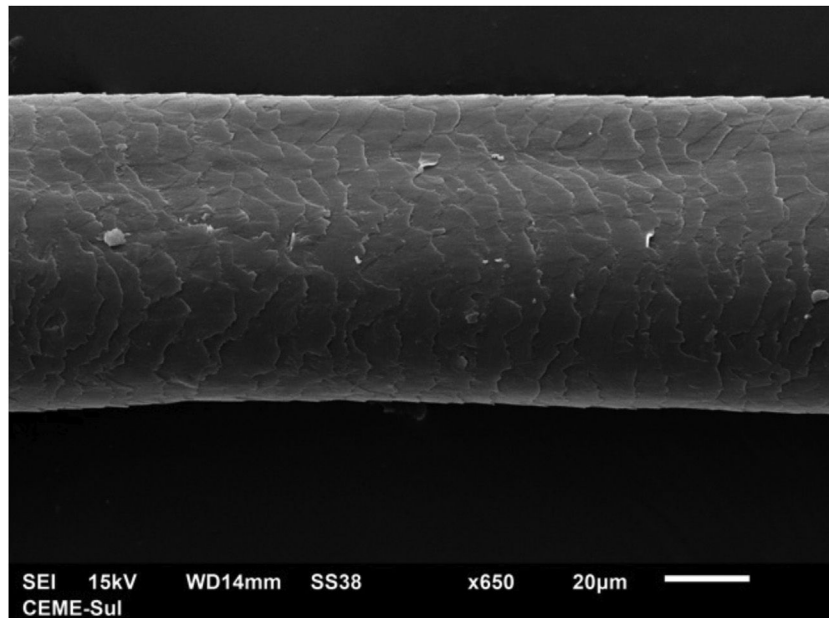


Figura 4 Microscopia eletrônica de varredura. Grande aumento com canal na haste pilar (650 ×).

orientação da pesquisa; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.

Debora Sarzi Sartori: Aprovação da versão final do manuscrito; concepção e planejamento do estudo; elaboração e redação do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.

Douglas Malkoun: Aprovação da versão final do manuscrito; concepção e planejamento do estudo; elaboração e redação do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.

Carlos Eduardo Pouey Cunha: Aprovação da versão final do manuscrito; concepção e planejamento do estudo; elaboração e redação do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.

Conflito de interesses

Nenhum.

Referências

- Cardenas-Morales M, Hernandez-Trujillo VP. Agammaglobulinemia: from X-linked to Autosomal Forms of Disease. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2022;63:22–35.
- Pal Singh S, Dammeijer F, Hendriks RW. Role of Bruton's tyrosine kinase in B cells and malignancies. *Mol Cancer*. 2018;17:57.
- update.com [Internet]. Ibrutinibe: informações sobre medicamentos. UpToDate. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/ibrutinib-drug-information>.
- Paydas S. Management of adverse effects/toxicity of ibrutinib. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2019;136:56–63.
- Lasica M, Tam CS. Management of Ibrutinib Toxicities: a Practical Guide. *Curr Hematol Malig Rep*. 2020;15:177–86.
- Lipsky A, Lamanna N. Managing toxicities of Bruton tyrosine kinase inhibitors. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2020;2020:336–45.
- Sibaud V, Beylot-Barry M, Protin C, Vigaros E, Recher C, Ysebaert L. Dermatological Toxicities of Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitors. *Am J Clin Dermatol*. 2020;21:799–812.
- Singer S, Tan SY, Dewan AK, Davids M, LaCasce AS, Treon SP, LeBoeuf NR. Cutaneous Eruptions from Ibrutinib Resembling EGFR Inhibitor-Induced Dermatologic Adverse Events. *J Am Acad Dermatol*. 2019;S0190–9622(19), 33308-0.
- Sartori DS, Almeida AL, Oliveira GSP, Almeida HL Jr. Scanning electron microscopy of panitumumab-induced eyelash and hair alterations – Pili canaliculi. *An Bras Dermatol*. 2022;97:240–2.
- Cunha Filho RR, Almeida HL Jr, Rocha NM, Castro LAS. Síndrome dos cabelos impenteáveis (pili canaliculi): variabilidade clínica em 12 membros de uma família. *An Bras Dermatol*. 2008;83:53–5.
- Almeida HL Jr, Garcias G, Silva RM, Batista SL, Pasetto F. Pili canaliculi as manifestation of giant axonal neuropathy. *An Bras Dermatol*. 2016;91:125–7.
- Estupiñán HY, Berglöff A, Zain R, Smith CIE. Comparative Analysis of BTK Inhibitors and Mechanisms Underlying Adverse Effects. *Front Cell Dev Biol*. 2021;9:630942.

Hiram Larangeira de Almeida Jr ^{a,b,*},
 Debora Sarzi Sartori ^b, Douglas Malkoun ^a
 e Carlos Eduardo Pouey Cunha ^a

^a Departamento de Dermatologia, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, RS, Brasil

^b Programa de Pós-Graduação em Saúde e Comportamento, Universidade Católica de Pelotas, Pelotas, RS, Brasil

* Autor para correspondência.

E-mail: hiramalmeidajr@hotmail.com (H.L. Almeida Jr).

Recebido em 4 de setembro de 2022; aceito em 18 de outubro de 2022

<https://doi.org/10.1016/j.abdp.2023.03.011>

2666-2752/ © 2023 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/>).

Função tireoidiana e anticorpos tireoidianos em pacientes com alopecia areata: comparação de padrões clínicos^{☆,☆☆}



Prezado Editor,

A alopecia areata (AA) é doença que afeta homens e mulheres, com prevalência geral de 1,2 a 2,2%.^{1,2} Relatou-se forte conexão entre AA e doenças da glândula tireoide, pois ambas compartilham um componente autoimune comum com variações genéticas semelhantes.¹ Vários estudos caso-controle mostraram proporção maior de casos com diagnóstico de doenças da tireoide ou com parâmetros alterados na função tireoidiana e testes de autoanticorpos, em comparação com a população em geral.^{3,4} Entretanto, os estudos que analisam essa associação de acordo com as apresentações clínicas da AA (por exemplo, AA difusa, AA multilocular e AA ofiase) ainda são limitados.

O objetivo deste estudo foi comparar, de acordo com os padrões clínicos da AA, as variações dos resultados nos testes de função tireoidiana (tiroxina [T4] e hormônio estimulante da tireoide [TSH]) e nos testes de anticorpos tireoidianos (anticorpo antitireoglobulina [TGAb] e anticorpo antiperoxidase tireoidiana [TPOAb]) em uma coorte de pacientes avaliados para anormalidades da tireoide durante o processo de diagnóstico em um centro latino-americano.

Realizamos revisão retrospectiva dos casos de AA diagnosticados entre 2017 e 2020 em Cali, Colômbia. Foram analisados adultos identificados com padrão clínico compatível com AA difusa, AA multilocular ou AA ofiásica, que realizaram avaliação da função tireoidiana durante o diagnóstico de AA. Apenas pacientes que tiveram pelo menos uma dosagem de T4 ou TSH e TGAb ou TPOAb foram incluí-

dos neste relato. A aprovação ética foi obtida do conselho de revisão institucional.

Os valores de T4 ou TSH fora da faixa normal foram classificados como função tireoidiana anormal. Da mesma maneira, nível alterado de anticorpos tireoidianos foi definido por quantificações de TPOAb ou TGAb. Os pontos de corte normais foram de 5,0-11,0 ug/dL para T4, 0,4-4,0 UI/mL para TSH, <35 UI/mL para TPOAb e menos de 20 UI/mL para TGAb. Casos com diagnóstico anterior de doença tireoidiana foram considerados com função tireoidiana anormal e níveis de anticorpos alterados.

Todas as análises foram realizadas com o *software* Stata versão 16.0 (StataCorp, Texas, EUA). O teste não paramétrico de Kruskal-Wallis foi utilizado para a comparação das variáveis quantitativas. As variáveis qualitativas foram testadas usando o teste qui-quadrado ou teste exato de Fisher. Valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

Foram incluídos neste estudo 89 pacientes com AA, 32 deles (36,0%) com padrão difuso, 31 (34,8%) com padrão multilocular e 26 (29,2%) com padrão ofiásico. A mediana de idade foi de 40 anos (intervalo interquartil [IIQ] de 35 a 52 anos), e 85,4% (76) eram do sexo feminino. Aproximadamente um em cada quatro pacientes com AA relataram diagnóstico concomitante de doença tireoidiana, e todos eram tratados com levotiroxina. A condição tireoidiana concomitante frequente era hipotireoidismo ($n=20$), seguido por nódulos tireoidianos ($n=2$) e câncer ($n=1$; *tabela 1*).

A proporção de casos com valores alterados de T4, TSH, TPOAb ou TGAb de acordo com os padrões clínicos de AA é

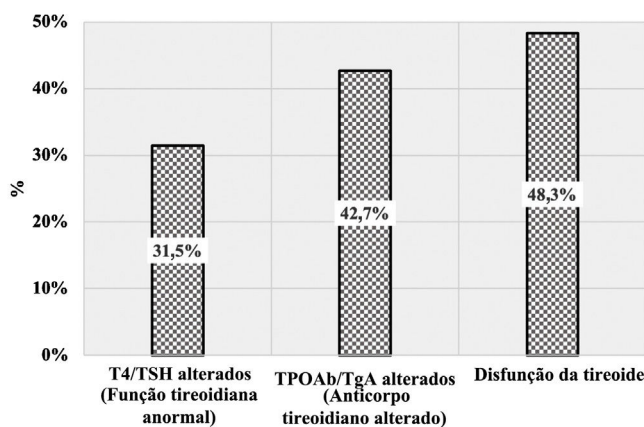


Figura 1 Proporção de casos de AA com disfunção da tireoide.

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abdp.2022.10.007>

☆ Como citar este artigo: Celorio W, Cifuentes L, Cantor E, Wagner A. Thyroid function and thyroid antibodies in patients with alopecia areata: a comparison of clinical patterns. *An Bras Dermatol*. 2023;98:523-5.

☆☆ Trabalho realizado na Clínica Imbanaco Grupo Quirón Salud, Cali, Colômbia.