

terapêutica de casos estudados; aprovação da versão final do manuscrito.

Omar Lupi: Elaboração e redação do manuscrito; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; aprovação da versão final do manuscrito.







Conflito de interesses

Nenhum.

Referências

1. Russo R, Capurro N, Cozzani E, Parodi A. Use of dupilumab in bullous pemphigoid: where are we now? *J Clin Med*. 2022;11:3367.
2. Zhang Y, Xu Q, Chen L, Chen J, Zhang J, Zou Y, Gong T, Ji C. Efficacy and safety of dupilumab in moderate-to-severe bullous pemphigoid. *Front Immunol*. 2021;12:738907.
3. Zhang L, Chen Z, Wang L, Luo X. Bullous pemphigoid: the role of type 2 inflammation in its pathogenesis and the prospect of targeted therapy. *Front Immunol*. 2023;14:1115083.
4. Zhou AE, Shao K, Ferenczi K, Adalsteinsson JA. Recalcitrant bullous pemphigoid responsive to dupilumab in an adolescent patient. *JAAD Case Rep*. 2022;29:149–51.
5. Santi CG, Gripp AC, Roselino AM, Mello DS, Gordilho JO, Marsillac PF, et al. Consensus on the treatment of autoimmune bullous dermatoses: bullous pemphigoid, mucous membrane pemphigoid and epidermolysis bullosa acquisita - Brazilian Society of Dermatology. *An Bras Dermatol*. 2019;94:33–47.
6. Saleh M, Reedy M, Torok H, Weaver J. Successful treatment of bullous pemphigoid with dupilumab: a case and brief review of the literature. *Dermatol Online J*. 2021;27, 13030/qt0dv3f9h6.
7. Liang J, Abulikemu K, Maolidan, Hu F, Zhao J, Qiu Y, et al. Nine cases of refractory bullous pemphigoid treated with dupilumab and literature review. *Int Immunopharmacol*. 2023;116:109788.

8. Zhang X, Man X, Tang Z, Dai R, Shen Y. Dupilumab as a novel therapy for bullous pemphigoid. *Int J Dermatol*. 2023;62:e263–6.
9. Muñoz-Bellido FJ, Moreno E, Dávila I, Dupilumab: A review of present indications and off-label uses. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2022;32:97–115.
10. Borradori L, Van Beek N, Feliciani C, Tedbirt B, Antiga E, Bergman R, et al. Updated S2K guidelines for the management of bullous pemphigoid initiated by the European academy of dermatology and venereology (Eadv). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36:1689–704.

Daniela de Abreu e Silva Martinez ^{a,*},
 Amanda de Freitas Sampaio Periquito ^b,
 Graciela Galva Roa ^b, João Pedro Lupi ^c,
 Curt Mafra Treu ^b
 e Omar Lupi ^{a,b}

^a Departamento de Imunologia, Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^b Departamento de Dermatologia, Policlínica Geral do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^c Departamento de Medicina, Hospital Universitário Pedro Ernesto, Universidade Estadual do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

* Autor para correspondência.

E-mail: daniela.dasm@gmail.com (D.A. Martinez).

Recebido em 20 de junho de 2023; aceito em 2 de agosto de 2023

<https://doi.org/10.1016/j.abdp.2024.05.025>
 2666-2752/ © 2024 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/>).

Resposta inadequada à terapia antiplaquetária na síndrome de Sneddon. É hora de reavaliar as recomendações de manejo?^{☆,☆☆}



Prezado Editor,

Paciente do sexo feminino, de 46 anos, apresentava máculas violáceas assintomáticas na pele havia mais de 20 anos. A paciente era hipertensa e havia sofrido acidente vascular cerebral isquêmico (AVCI) aos 38 anos; na apresentação estava em tratamento com enalapril, aspirina e rosuvastatina. Apesar desses medicamentos, ela sofreu um segundo AVCI aos 46 anos, causando disartria secundária, afasia anômica e hemiparesia do lado direito. A paciente apresentava

longo histórico de enxaquecas desde a juventude e havia sofrido um aborto espontâneo. O exame físico revelou máculas reticuladas violáceas interrompidas, assintomáticas, nos braços, tronco, regiões glúteas e pernas (figs. 1 e 2).

A histopatologia em biópsia cutânea ampla e profunda mostrou múltiplas pequenas artérias com espessamento da parede, hiperplasia intimal, estenose e obliteração do lúmen, com sinais secundários de retunelamento e neovascularização na derme reticular e tecido subcutâneo (fig. 3).

A angiografia por ressonância magnética do cérebro revelou infartos nas áreas cerebelar frontal esquerda, parietal direita e cerebelar posteroinferior direita e sequelas parenquimatosas no território irrigado pela artéria cerebral medial direita e esquerda. O ecocardiograma e eletrocardiograma Holter de 24 horas foram normais. O tempo de protrombina foi de 65%, INR 1,38, FAN 1/80 padrão pontilhado. Os anticorpos anti-DNA, anti-ENA, ANCA e antifosfolípidos (aPL) foram negativos. O teste de trombofilia revelou deficiência de proteína S. Foi diagnosticada síndrome de Sneddon (SS) aPL (–) com deficiência de proteína S; iniciou-se tratamento com rivaroxabana.

A SS é vasculopatia neurocutânea subdiagnosticada que compreende artérias de pequeno e médio calibre, com incidência estimada de 4/1.000.000 casos por ano, com mediana

DOI do artigo original:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2024.01.001>

[☆] Como citar este artigo: Lecaros C, Coulon G, Reculé F, Castro A, Del Puerto C. Inadequate response to antiplatelet therapy in Sneddon's syndrome. Time to re-evaluate management recommendations?. *An Bras Dermatol*. 2024;99:780–3.

^{☆☆} Trabalho realizado na Faculdade de Medicina, Clínica Alemana, Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile.

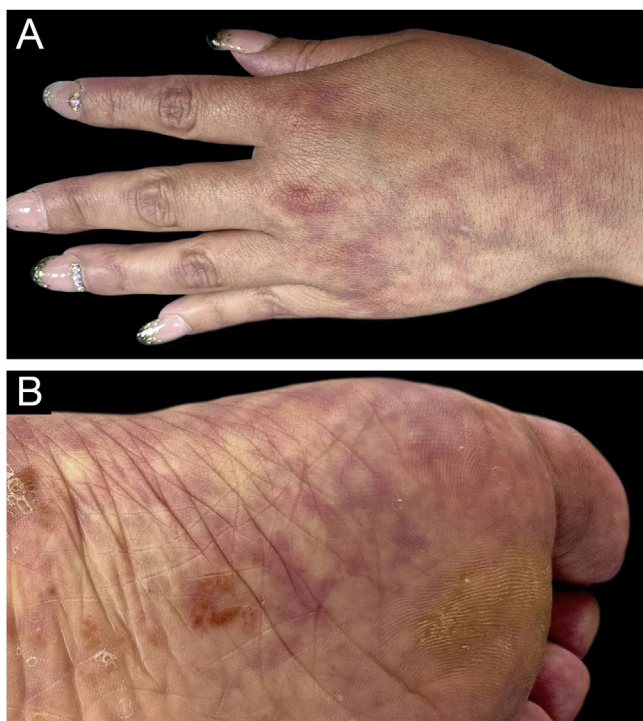


Figura 1 Livedo racemoso na síndrome de Sneddon. (A-B) Máculas reticulares irregulares violáceas extensas na mão e região plantar.

de idade de 40 anos.¹ Sua etiologia é pouco compreendida, embora tenham sido propostos mecanismos autoimunes e trombóticos. Foi descrita condição autossômica recessiva de SS com mutações no *CERC1* (que codifica a adenosina desaminase 2).²

A SS é caracterizada por manifestações do sistema nervoso central (dores de cabeça, AVC múltiplos, comprometimento cognitivo), livedo racemoso persistente, hipertensão, valvopatia cardíaca e, menos frequentemente, envolvimento renal e ocular.^{1,3} A SS é classificada de acordo com a presença de aPL em dois grupos: SS_{APL-} e SS_{APL+} .¹

Em pacientes com SS_{APL-} , é importante considerar outras causas de trombofilia. Em uma série recente, 27% dos pacientes submetidos a testes de trombofilia tiveram resultados positivos.⁴ Pacientes com SS_{APL+} apresentam máculas de livedo com ramificações mais finas, maior frequência de trombocitopenia, convulsões e coreia.^{3,5} Pacientes com SS_{APL-} apresentam maior número de AVC antes do diagnóstico.⁴

As recomendações de tratamento diferem para pacientes com SS_{APL-} e SS_{APL+} .³⁻⁸ Para os estágios iniciais de SS_{APL-} , recomenda-se monitoramento regular com imagens cerebrais e, em caso de sintomas prodrômicos, prescrição de aspirina em baixas doses. Após evento isquêmico, os medicamentos antiplaquetários são o tratamento de primeira linha.⁸ Para pacientes com SS_{APL+} , recomendações de manejo semelhantes são sugeridas inicialmente, mas no caso de trombose arterial é recomendada terapia anticoagulante.³ Essa diferença é baseada em duas séries retrospectivas.^{5,6} Francès et al. acompanharam 46 pacientes (19 SS_{APL+} e 27 SS_{APL-}) por seis anos.⁵ Os autores destacam que entre os pacientes SS_{APL+} , aqueles que receberam anticoagulantes

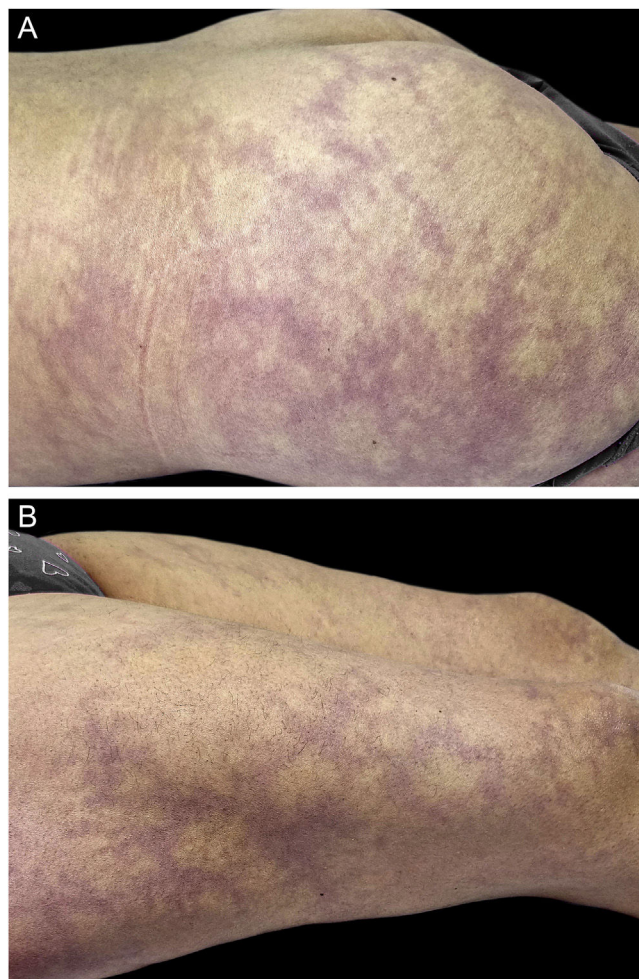


Figura 2 Livedo racemoso na síndrome de Sneddon. (A-B) Observe a largura das ramificações (> 1 cm) na região glútea e extremidades inferiores da paciente com síndrome de Sneddon e deficiência de proteína S.

tiveram significativamente menos AVC do que aqueles em terapia antiplaquetária. Entretanto, no subgrupo SS_{APL-} não houve diferenças no número de AVC, independentemente da terapia.⁵ Bottin et al. acompanharam 53 pacientes com SS_{APL-} por 20 anos e não encontraram diferenças significantes em eventos isquêmicos entre essas duas terapias.⁶ Entretanto, a série recentemente publicada por Starmans et al. levanta questões sobre essas recomendações.⁴ Nesse estudo retrospectivo de 53 pacientes (14 SS_{APL+} e 39 SS_{APL-}) com 21 anos de seguimento, alguns pacientes foram tratados com terapia antiplaquetária e alguns com anticoagulação, independentemente dos títulos de APL. Durante o seguimento, os pacientes com anticoagulação oral tiveram sobrevida livre de doença significativamente mais longa, já que o tempo até a recorrência do primeiro AVC nesse grupo foi duas vezes maior do que naquele que recebeu terapia antiplaquetária (46 vs. 26,5 meses, respectivamente). Os autores recomendam iniciar a terapia antiplaquetária e mudar para terapia de anticoagulação oral logo após qualquer episódio isquêmico recorrente.⁴

O presente relato de caso enfatiza que é necessário exame detalhado nesses pacientes, dado o maior risco de

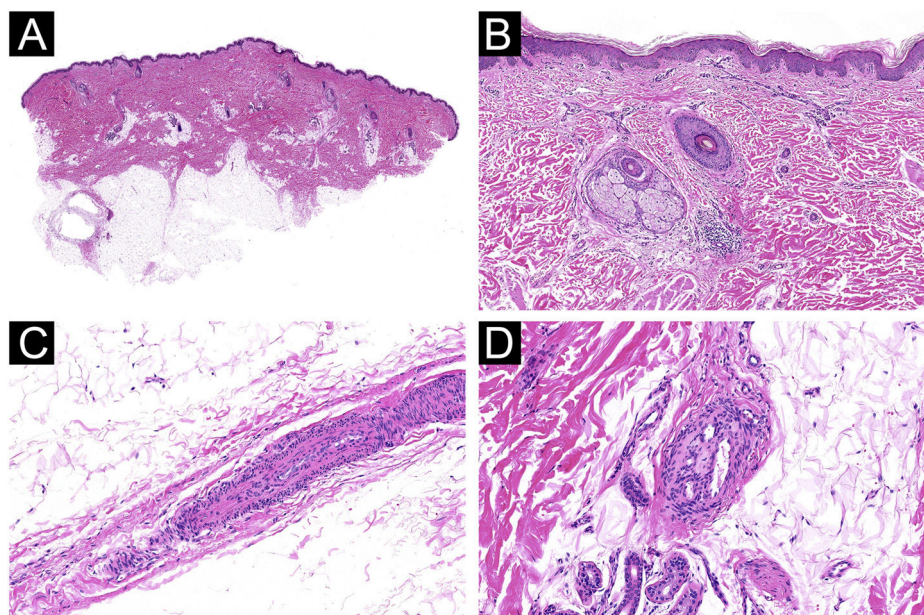


Figura 3 Histopatologia de pele evidenciando vasculopatia oclusiva na síndrome de Sneddon. (A–B) Pequenas artérias na derme profunda e hipoderme com espessamento mural e hiperplasia intimal (Hematoxilina & eosina, 4 × e 10 ×). (C) Detalhe da estenose e obliteração do lúmen do vaso (Hematoxilina & eosina, 40 ×). (D) Sinais de retunelamento e neovascularização sem vasculite (Hematoxilina & eosina, 40 ×).

trombofilia concomitante. A associação entre SS e deficiência de proteína S foi relatada anteriormente.⁹ Além disso, o presente caso mostra que a terapia antiplaquetária pode não ser suficiente para o controle da doença em pacientes com SS_{APL-} (tabela 1). Dada a importância de prevenir a demência de início precoce, os anticoagulantes orais de ação direta – que demonstraram eficácia semelhante aos antagonistas da vitamina K com menor risco de hemorragia intracraniana em pacientes com AVCI e fibrilação atrial¹⁰ – devem ser fortemente considerados em pacientes SS_{APL-} sintomáticos.

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

Cristóbal Lecaros: Concepção e planejamento do estudo; obtenção, análise e interpretação dos dados; elaboração e redação do manuscrito ou revisão crítica de conteúdo intelectual importante; revisão crítica da literatura; aprovação da versão final do manuscrito.

Gabriela Coulon: Concepção e planejamento do estudo; obtenção, análise e interpretação dos dados; elaboração e redação do manuscrito ou revisão crítica de conteúdo intelectual importante; revisão crítica da literatura; aprovação da versão final do manuscrito.

Francisca Reculé: Concepção e planejamento do estudo; obtenção, análise e interpretação dos dados; elaboração e redação do manuscrito ou revisão crítica de conteúdo intelectual importante; revisão crítica da literatura; aprovação da versão final do manuscrito.

Tabela 1 Tratamentos e desfechos relatados em séries publicadas sobre a síndrome de Sneddon

Séries	Número de pacientes	Seguimento	Terapia ^a	Desfecho
Francès et al. ⁵	46 pacientes	6 anos	SS _{APL+}	0,06 AVC por ano
	19 SS _{APL+}		ACO (11)	0,5 AVC por ano
	27 SS _{APL-}		Antiplaquetária (5)	0,056 AVC por ano
Bottin et al. ⁶	56 pacientes	20 anos	SS _{APL-}	0,08 AVC por ano
			ACO (10)	3% recorrência de AVC
			Antiplaquetária (18)	2,7% recorrência de AVC
Starmans et al. ⁴	31 pacientes	28 meses	ACO	46 meses SD
			ACO	26,5 meses SD
			Antiplaquetária	

ACO, terapia anticoagulante; SD, sobrevivida da doença; SS_{APL-}, síndrome de Sneddon não associada a anticorpos antifosfolípidos; SS_{APL+}, síndrome de Sneddon associada a anticorpos antifosfolípidos.

^a Número de pacientes.

Alex Castro: Participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; elaboração e redação do manuscrito ou revisão crítica de conteúdo intelectual importante; revisão crítica da literatura; aprovação da versão final do manuscrito.

Constanza Del Puerto: Concepção e planejamento do estudo; obtenção, análise e interpretação dos dados; elaboração e redação do manuscrito ou revisão crítica de conteúdo intelectual importante; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica da literatura; aprovação da versão final do manuscrito.

Conflito de interesses

Nenhum.

Referências

1. Kong SS, Azarfar A, Bhanusali N. Sneddon syndrome: under diagnosed disease, complex clinical manifestations and challenging diagnosis. A case-based review. *Rheumatol Int.* 2021;41:987-91.
2. Zhou Q, Yang D, Ombrello AK, Zaviyalov AV, Toro C, Zaviyalov AV, et al. Early-onset stroke and vasculopathy associated with mutations in ADA2. *N Engl J Med.* 2014;370:911-20.
3. Samanta D, Cobb S, Arya K. Sneddon syndrome: a comprehensive overview. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2019;28:2098-108.
4. Starmans NLP, van Dijk MR, Kappelle LJ, Frijns CJM. Sneddon syndrome: a comprehensive clinical review of 53 patients. *J Neurol.* 2021;268:2450-7.
5. Francès C, Papo T, Wechsler B, Laporte JL, Biousse V, Piette JC. Sneddon syndrome with or without antiphospholipid antibodies. A comparative study in 46 patients. *Medicine (Baltimore).* 1999;78:209-19.
6. Bottin L, Francès C, de Zuttere D, Boëlle PY, Muresan IP, Alamowitch S. Strokes in Sneddon syndrome without antiphospholipid antibodies. *Ann Neurol.* 2015;77:817-29.

7. Kalashnikova LA, Nasonov EL, Kushekbaeva AE, Gracheva LA. Anticardiolipin antibodies in Sneddon's syndrome. *Neurology.* 1990;40:464-7.
8. Assan F, Bottin L, Francès C, Moguelet P, Tavolaro S, Barbaud A, et al. Antiphospholipid-negative Sneddon's syndrome: a comprehensive overview of a rare entity. *Ann Dermatol Venereol.* 2022;149:3-13.
9. Sayin R, Bilgili SG, Karadag AS, Tombul T. Sneddon syndrome associated with Protein S deficiency. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2012;78:407.
10. Seiffge DJ, Paciaroni M, Wilson D, Koga M, Macha K, Cappellari M, et al. Direct oral anticoagulants versus vitamin K antagonists after recent ischemic stroke in patients with atrial fibrillation. *Ann Neurol.* 2019;85:823-34.

Cristóbal Lecaros ^a, Gabriela Coulon ^a,
Francisca Reculé ^a, Alex Castro ^b
e Constanza Del Puerto ^{a,*}

^a Departamento de Dermatologia, Faculdade de Medicina, Clínica Alemana, Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile

^b Departamento de Patología, Faculdade de Medicina, Clínica Alemana, Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile

* Autor para correspondência.

E-mail: mdelpuerto@alemana.cl (C. Del Puerto).

Recebido em 20 de setembro de 2023; aceito em 12 de janeiro de 2024

<https://doi.org/10.1016/j.abdp.2024.04.019>

2666-2752/ © 2024 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/>).

Penfigoide bolhoso, psoríase e artrite psoriásica multirrefratários ao tratamento com resposta bem sucedida ao guselcumabe^{☆,☆☆}



Prezado Editor,

Paciente do sexo masculino, de 48 anos, acompanhado por 12 anos com psoríase moderada placas, tratado com corticosteroides tópicos, como furoato de mometasona e dipropionato de betametasona (nunca havia recebido tratamento sistêmico ou fototerapia), apresentou surto de

prurido e lesões bolhosas com piora acentuada da psoríase (figs. 1 e 2). A histopatologia mostrou bolha subepidérmica contendo eosinófilos (fig. 3A), e a imunofluorescência direta demonstrou deposição linear de C3 (Agilent Dako, referência F0201) e IgG (Agilent Dako, referência F0202) na membrana basal (fig. 3B e 3C). Esses achados, associados com a positividade do teste ELISA para anticorpos IgG antiBP180 28 RU/mL, e IgG antiBP230 33 RU/mL (ARUP Laboratories, código de teste 0092566) confirmaram o diagnóstico de penfigoide bolhoso (PB).

Assim, iniciou-se azatioprina 100 mg/dia, com pouca resposta após 11 meses de tratamento. A mudança para ciclosporina 300 mg/dia foi inicialmente eficaz, mas não se conseguiu obter controle adequado após 13 meses. O início do uso de metotrexato 7,5 mg semanalmente alcançou remissão quase completa de ambas as doenças em dois meses. Entretanto, o tratamento teve que ser descontinuado no terceiro mês em decorrência de diarreia persistente e trombocitopenia.

Posteriormente, foi iniciado etanercepte 50 mg semanalmente em virtude do aparecimento de artrite psoriásica. A resposta foi boa por seis anos, mas foi identificada neoplasia condroide que, embora parecesse um encondroma,

DOI do artigo original:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2023.07.017>

[☆] Como citar este artigo: Rodríguez-Cuadrado FJ, Roustan-Gullón G, Suárez-Massa D, Hospital-Gil M. Multirefractory bullous pemphigoid, psoriasis and psoriatic arthritis successfully treated with guselcumab. *An Bras Dermatol.* 2024;99:783-5.

^{☆☆} Trabalho realizado no Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Majadahonda, Espanha.