

Ryuto Mukaiyama: Aprovação da versão final do manuscrito; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito; elaboração e redação do manuscrito.

Toshiyuki Yamamoto: Aprovação da versão final do manuscrito; revisão crítica da literatura; obtenção, análise e interpretação dos dados; concepção e planejamento do estudo; revisão crítica do manuscrito; elaboração e redação do manuscrito.

Conflito de interesses

Nenhum.

Referências

1. Onsun N, Kaya G, Işık BG, Güneş B. A generalized pustular psoriasis flare after CoronaVac COVID-19 vaccination: case report. *Health Promot Perspect.* 2021;11:261–2.
2. Elamin S, Hinds F, Tolland J. De novo generalized pustular psoriasis following Oxford-AstraZeneca COVID-19 vaccine. *Clin Exp Dermatol.* 2022;47:153–5.
3. Perna D, Jones J, Schadt CR. Acute generalized pustular psoriasis exacerbated by the COVID-19 vaccine. *JAAD Case Rep.* 2021;17:1–3.
4. Yamazaki K and Nagata S. *Practical Dermatology.* 2023;V45V:P68-71.
5. Yatsuzuka K, Murakami M, Kuroo Y, Fukui M, Yoshida S, Muto J, et al. Flare-up of generalized pustular psoriasis combined with systemic capillary leak syndrome after coronavirus disease 2019 mRNA vaccination. *J Dermatol.* 2022;49:454–8.
6. Frioui R, Chamli A, Zaouak A, Imen Hlel, Khanchel F, Fenniche S, et al. A case of new-onset acute generalized pustular psoria-

sis following Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine. *Dermatol Ther.* 2022;35:e15444.

7. Pavia G, Gargiulo L, Spinelli F, Avagliano J, Valenti M, Borrioni RG, et al. Generalized pustular psoriasis flare in a patient affected by plaque psoriasis after BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine, successfully treated with risankizumab. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022;36:e502–5.
8. Tachibana K, Kawakami Y, Tokuda M, Sato S, Sugihara S, Miyake T, et al. Flare-up of generalized pustular psoriasis following Pfizer-BioNTech BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine: two cases without mutations of IL36RN and CARD14 genes. *J Dermatol.* 2022;49:e393–4.
9. Shahidi-Dadras M, Tabary M, Robati RM, Araghi F, Dadkhahfar S. Psoriasis and risk of the COVID-19: is there a role for angiotensin converting enzyme (ACE)? *J Dermatolog Treat.* 2022;33:1175–6.
10. Farkas A, Tonel G, Nestle FO. Interferon-alpha and viral triggers promote functional maturation of human monocyte-derived dendritic cells. *Br J Dermatol.* 2008;158:921–9.

Misaki Kusano *, Ryuto Mukaiyama 
e Toshiyuki Yamamoto 

Departamento de Dermatologia, Fukushima Medical University, Fukushima, Japão

* Autor para correspondência.

E-mail: k963@fmu.ac.jp (M. Kusano).

Recebido em 10 de abril de 2023; aceito em 12 de julho de 2023

<https://doi.org/10.1016/j.abdp.2024.06.002>
2666-2752/ © 2024 Publicado por Elsevier España, S.L.U. em nome de Sociedade Brasileira de Dermatologia. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Associação de penfigoide bolhoso e doença de Grover induzidos por terapia de *checkpoint* imunológico[☆]



Prezado Editor,

Os inibidores de *checkpoint* imunológico (ICI) foram recentemente estabelecidos como ferramenta terapêutica essencial para vários tipos avançados de câncer, incluindo melanoma e outras neoplasias malignas cutâneas. Os eventos adversos imunorrelacionados (irAES, do inglês *immune-related adverse events*) são complicações frequentes desses tratamentos, em que a pele é um dos órgãos mais afetados.¹

Em geral, de 25% a 50% dos pacientes que recebem ICI (incluindo inibidores de CTLA-4, PD-1 e PD-L1) desenvolvem irAES cutâneos.^{2,3}

Apresentamos o caso de um homem de 90 anos tratado com pembrolizumabe (inibidor de PD-1) em virtude de um carcinoma espinocelular avançado do lóbulo da orelha (pT2pN2bM0). Dois meses após iniciar o tratamento com pembrolizumabe, o paciente queixou-se de bolhas e erosões crostosas pruriginosas localizadas nas regiões cervical e abdominal. Um mês depois, notou o aparecimento de outras lesões cutâneas pruriginosas no dorso, com persistência de bolhas e erosões que agora acometiam também os membros inferiores. O exame cutâneo mostrou pápulas eritematosas de 3 a 5 mm, distribuídas por toda a região dorsal. Na região cervical lateral direita havia grande placa eritematosa com bolha serosa e diversas erosões crostosas. Outras pequenas lesões erosivas crostosas foram observadas nas regiões hipogástrica e lombar e em ambas as pernas (*fig. 1*).

Duas biopsias de pele de 4 mm foram obtidas da região dorsolombar. A histopatologia mostrou hiperqueratose paraceratótica, acantólise suprabasal e células disceratóticas. A derme superficial apresentava infiltrado inflamatório linfocitário com alguns eosinófilos (*fig. 2A*). A imunofluorescência direta (IFD) mostrou forte positividade linear para C3 e IgG ao longo da membrana basal (*figs. 2B, 2C*). Achados histopa-

DOI do artigo original:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2023.07.018>

[☆] Como citar este artigo: Pinto-Pulido EL, Polo-Rodríguez I, González-Cañete M, Medina-Expósito I, Vélez-Velázquez MD, Medina-Montalvo S. Association of bullous pemphigoid and Grover disease induced by immune checkpoint therapy. *An Bras Dermatol.* 2024;99:775–7.

Trabalho realizado no Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Universidad de Alcalá, Madrid, Espanha.

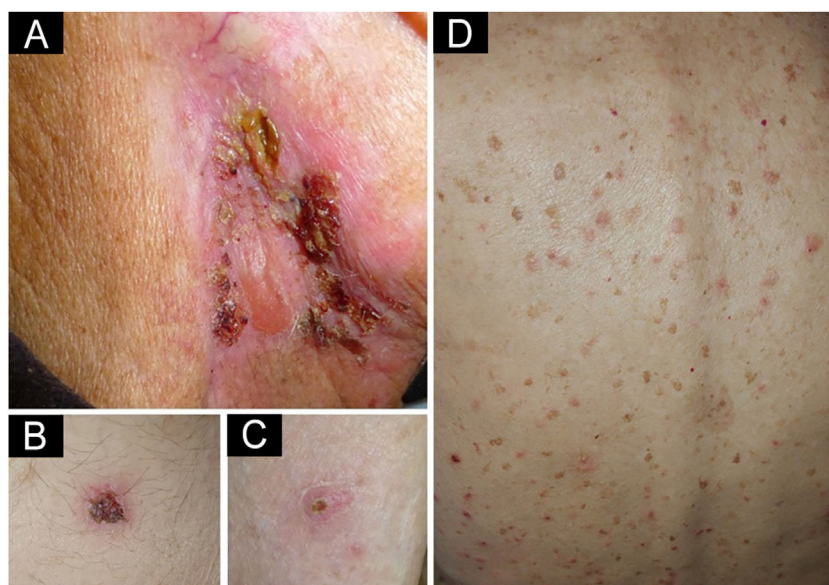


Figura 1 (A) Placa eritematosa com bolha serosa e erosões crostosas na região cervical lateral direita. Erosões crostosas localizadas na região abdominal inferior (B) e pré-tibial (C). (D) Pápulas eritematosas distribuídas no dorso do paciente.

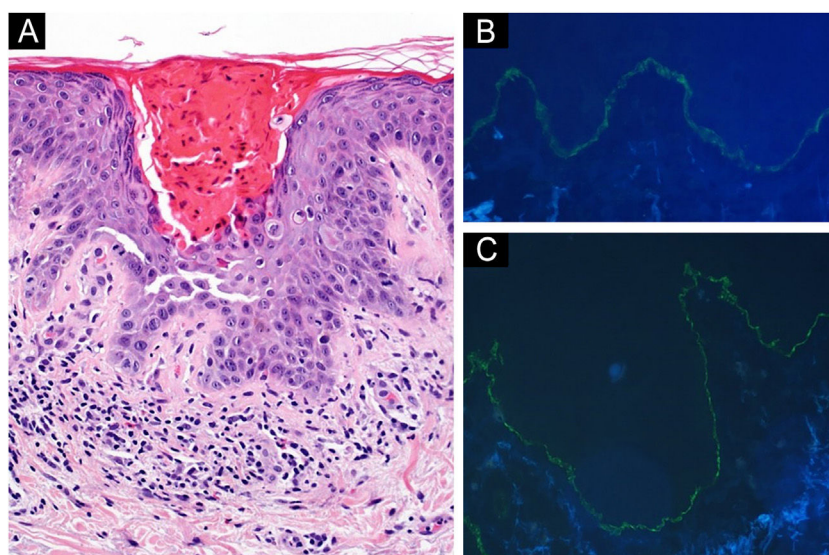


Figura 2 (A) Histopatologia de uma das pápulas eritematosas na região dorsolombar esquerda do paciente. (A) Observam-se hiperqueratose paraceratótica, acantólise suprabasal e células disqueratóticas. Discreto infiltrado inflamatório linfocitário com alguns eosinófilos é observado na derme superficial (Hematoxilina & eosina, 20 \times). Imunofluorescência direta da pele normal da região dorso-lombar esquerda, adjacente à erosão crostosa: depósitos lineares de IgG (B) e C3 (C) são observados ao longo da zona da membrana basal.

tológicos e clínicos sugeriram a simultaneidade de doença de Grover (DG) e penfigoide bolhoso (PB). Apesar do tratamento tópico com propionato de clobetasol, as lesões cutâneas e o prurido pioraram. Por isso, o pembrolizumabe foi descontinuado e iniciada prednisona oral (dose reduzida de 20mg/dia), resultando na eliminação das lesões cutâneas.

Entre os pacientes que recebem ICI, a incidência relatada de PB é de 0,3%-1%^{1,3} e de 0,2% para DG. Incidências significativamente mais altas foram encontradas em relação à coorte de controles que não utilizou essas terapias.³ O

desenvolvimento concomitante de ambas as doenças em pacientes submetidos à imunoterapia foi relatado até o momento em três casos. Todos receberam nivolumabe, outro inibidor da PD-1, e eram masculinos. O tempo de início foi três, nove e 18 meses após o início do ICI. Em contraste com o presente paciente, eles primeiro desenvolveram características de DG e depois de DG e PB.^{4,5}

A ocorrência concomitante de DG e PB em pacientes que não estão recebendo ICI também foi descrita. Em todos eles, a DG precedeu o PB ou surgiu ao mesmo tempo.^{6,7} Portanto, uma das hipóteses propostas é que o ato de coçar frequen-

temente em virtude do prurido da DG favorece a destruição celular e, assim, aumenta a exposição a antígenos como o BP320, alterando a resposta imunológica e favorecendo o desenvolvimento do PB.⁷ Entretanto, isso não explicaria a sequência temporal do presente paciente. Outra hipótese é que ambas as doenças sejam desencadeadas pelo mesmo fator.⁷ Apesar de não ser possível provar com certeza a causalidade, consideramos que, no presente caso, o desenvolvimento de ambas as entidades foi desencadeado pelo pembrolizumabe, pois foi observado dois a três meses após seu início, foi resolvido após a retirada do ICI e ambas as doenças foram anteriormente associadas com inibidores de PD-1 (*Naranjo Adverse Drug Reaction Probability Scale 4*, possível). A concordância de dados clínicos e histopatológicos de ambas as doenças no presente caso e naqueles relatados anteriormente sugere que os mecanismos pelos quais esse medicamento desencadeou ambas as doenças podem estar relacionados entre si.

Ao encontrar lesões cutâneas clínica e histopatologicamente atípicas, deve-se considerar a possível simultaneidade de duas dermatoses diferentes. Em pacientes com ICI, essa possibilidade é maior, pois foi demonstrada incidência de diversas doenças cutâneas.

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

Elena Lucía Pinto-Pulido: Obtenção dos dados; revisão da literatura; participação efetiva na orientação da pesquisa; elaboração e redação do manuscrito.

Isabel Polo-Rodríguez: Obtenção dos dados; revisão da literatura; participação efetiva na orientação da pesquisa; revisão do manuscrito; leitura e aprovação da versão final do manuscrito.

Marta González-Cañete: Revisão de literatura; participação efetiva na orientação da pesquisa; elaboração e redação do manuscrito; leitura e aprovação da versão final do manuscrito.

Ileana Medina-Expósito: Obtenção dos dados; revisão da literatura; participação efetiva na orientação da pesquisa; leitura e aprovação da versão final do manuscrito.

María Dolores Vélez-Velázquez: Obtenção dos dados; revisão da literatura; participação efetiva na orientação da pesquisa; leitura e aprovação da versão final do manuscrito.







Susana Medina-Montalvo: Obtenção dos dados; revisão da literatura; participação efetiva na orientação da pesquisa; revisão do manuscrito; leitura e aprovação da versão final do manuscrito.

Conflito de interesses

Nenhum.

Referências

1. Nikolaou VA, Apalla Z, Carrera C, Fattore D, Sollena P, Riganti J, et al. Clinical associations and classification of immune checkpoint inhibitor-induced cutaneous toxicities: a multicentre study from the European Academy of Dermatology and Venereology Task Force of Dermatology for Cancer Patients. *Br J Dermatol*. 2022;187:962–9.
2. Apalla Z, Nikolaou V, Fattore D, Fabbrocini G, Freitas-Martinez A, Sollena P, et al. European recommendations for management of immune checkpoint inhibitors-derived dermatologic adverse events. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36:332–50.
3. Wongvibulsin S, Pahalyants V, Kalinich M, Murphy W, Yu KH, Wang F, et al. Epidemiology and risk factors for the development of cutaneous toxicities in patients treated with immune-checkpoint inhibitors: a United States population-level analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2022;86:563–72.
4. Jendoubi F, Sibaud V, Meyer N, Tournier E, Fortenfant F, Livideanu CB, et al. Bullous pemphigoid associated with Grover disease: a specific toxicity of anti-PD-1 therapies? *Int J Dermatol*. 2022;61:e200–2.
5. Khazaeli M, Grover R, Pei S. Concomitant nivolumab associated Grover disease and bullous pemphigoid in a patient with metastatic renal cell carcinoma. *J Cutan Pathol*. 2023;50:520–3.
6. Donati M, Paolino G, Didona D, Panetta C, Vollono L, Mercuri SR, et al. Bullous pemphigoid as a further association in extensive cases of Grover disease. *G Ital Dermatol Venereol*. 2020;155:515–6.
7. Ellenbogen E, Geller S, Azrielant S, Zeeli T, Goldberg I, Schmidt E, et al. Grover disease and bullous pemphigoid: a clinicopathological study of six cases. *Clin Exp Dermatol*. 2019;44:524–7.

Elena Lucía Pinto-Pulido ^{a,*}, Isabel Polo-Rodríguez ^a, Marta González-Cañete ^a, Ileana Medina-Expósito ^b, María Dolores Vélez-Velázquez ^b e Susana Medina-Montalvo ^a

^a *Departamento de Dermatología, Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Universidad de Alcalá, Madrid, Espanha*

^b *Departamento de Patología, Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Universidad de Alcalá, Madrid, Espanha*

* Autor para correspondência.

E-mail: elucia.pinto95@gmail.com (E.L. Pinto-Pulido).

Recebido em 2 de julho de 2023; aceito em 26 de julho de 2023

<https://doi.org/10.1016/j.abdp.2024.06.004>

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/>).