

Penfigoide bolhoso tratado com sucesso com dupilumabe^{☆☆}



Prezado Editor,

O penfigoide bolhoso (PB), uma dermatose bolhosa autoimune crônica que afeta predominantemente os idosos, é caracterizada pela formação de bolhas na pele e prurido. Atualmente, as principais opções de tratamento são representadas por corticosteroides e imunossupressores. Os esteroides muitas vezes precisam ser administrados em altas doses, com subseqüentes eventos adversos e questões de segurança.^{1,2} Portanto, modalidades de tratamento mais seguras são necessárias. O dupilumabe é agente biológico usado para tratar o PB nos últimos anos.² Aqui, descrevemos uma paciente idosa com PB recalcitrante tratado com sucesso com dupilumabe.

Paciente feminina, de 89 anos, foi internada com história de um mês de eritema com prurido intenso, vesículas e bolhas. Ao exame, havia eritema urticariforme e vesículas no tronco e extremidades. Bolhas tensas isoladas foram observadas no abdome e coxas bilateralmente (fig. 1), com preservação das superfícies mucosas. Embora as lesões tivessem evoluído para erosões (fig. 2), o sinal de Nikolsky foi negativo. Além disso, a paciente apresentava diabetes *mellitus* tipo 2 e hipotireoidismo e fazia uso de metformina e levotiroxina há mais de 20 anos, negando uso de novos medicamentos. As investigações laboratoriais revelaram eosinofilia leve; no entanto, nenhuma outra anormalidade significante estava presente. Extensa investigação para neoplasias malignas subjacentes e doenças reumatológicas não apresentou resultados dignos de nota nos exames laboratoriais e de imagem. A histopatologia de pele demonstrou



Figura 1 Bolhas tensas isoladas podem ser vistas na coxa direita.



Figura 2 Erosões no tronco e regiões glúteas.

formação de bolha subepidérmica com infiltrado de eosinófilos (fig. 3). A imunofluorescência direta revelou separação subepidérmica com deposições lineares contínuas de IgG e C3 ao longo da zona da membrana basal. O quadro clínico, em combinação com os achados histopatológicos e imunológicos, confirmou o diagnóstico de PB. Iniciou-se com prednisona 80 mg e após duas exacerbações durante a redução gradual da prednisona foi tomada a decisão de prosseguir com azatioprina 200mg e tetraciclina 500 mg. Embora doses moderadas de prednisona reduzissem efetivamente a gravidade das lesões bolhosas, o prurido e o diabetes não foram suficientemente controlados. As tentativas de diminuir muito lentamente a prednisona resultaram em exacerbações da doença e prurido intenso ao longo de três anos. Dado o estado grave e as limitações do tratamento da paciente, seu tratamento foi transferido para um

DOI do artigo original:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2023.07.014>

☆ Como citar este artigo: Martinez DAS, Periquito AFS, Roa GG, Lupi JP, Treu CM, Lupi O. Bullous pemphigoid successfully treated with Dupilumab. *An Bras Dermatol.* 2024;99:778–80.

☆☆ Trabalho realizado no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

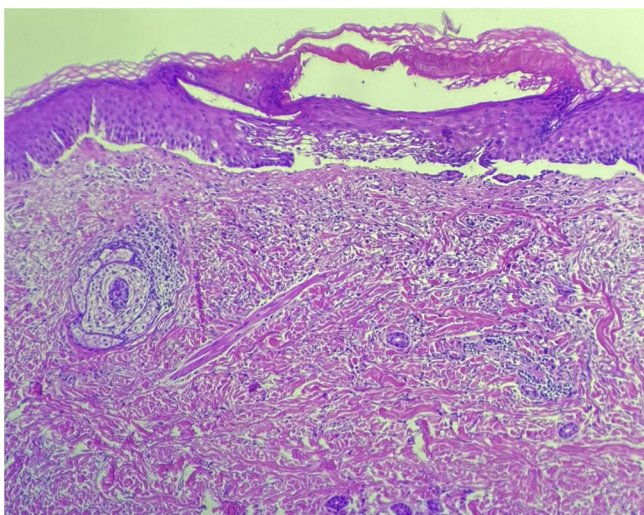


Figura 3 Histopatologia revelando formação de bolhas subepidérmicas com infiltrado inflamatório contendo (Hematoxilina & eosina, 100×).



Figura 4 As lesões regrediram deixando hiperpigmentação pós-inflamatória.

ensaio terapêutico com dupilumabe, com dose de ataque inicial de 600 mg administrada por via subcutânea seguida de injeções subcutâneas semanais de 300 mg. No seguimento de seis meses, houve resolução completa das bolhas e do prurido após o tratamento isolado com dupilumabe (fig. 4).

O PB é doença autoimune que ocorre principalmente em idosos, afetando gravemente sua saúde e qualidade de vida.³ O tratamento geralmente envolve corticosteroides tópicos/sistêmicos, antibióticos, azatioprina, dapsona,

metotrexato e micofenolato mofetil.^{4,5} Esses regimes apresentam efeitos adversos significativos e é necessária atenção cuidadosa em pacientes idosos.

A inflamação do tipo 2 é uma resposta imune que exerce papel importante na defesa do hospedeiro contra parasitas e é predominantemente mediada por células linfóides inatas do grupo 2 (ILC2s), células T auxiliares tipo 2 (Th2), eosinófilos e citocinas relevantes, como IL-4, IL-5 e IL-13. Um grande número de estímulos pode desencadear inflamação do tipo 2, incluindo helmintos, diversas alergias, certas infecções virais ou bacterianas e moléculas endógenas. O processo envolve respostas imunes inatas e adaptativas.^{1,3} Um número crescente de estudos revelou que o PB é doença Th2-dominante com subsequente superexpressão de citocinas do tipo Th2, como IL4, IL5 e IL13. A IL4 está especificamente associada ao recrutamento de eosinófilos, o que contribui para o prurido incessante presente nessa doença.⁶

O dupilumabe é anticorpo monoclonal, desenvolvido recentemente, que bloqueia a sinalização de IL-4 e IL-13, ambas citocinas cruciais na resposta de Th2.⁷⁻⁹ Por esse motivo, a hipótese é que a redução na atividade da doença obtida nos casos relatados até agora pode estar relacionado à redução nas respostas do tipo Th2 induzidas pela inibição da transdução do sinal de IL-4 e IL-13 induzida por dupilumabe.¹ A European Academy of Dermatology and Venereology já considera o dupilumabe tratamento opcional para PB refratário.¹⁰

O tratamento do PB pode ser desafiador, especialmente em casos refratários. Entretanto, o papel e a eficácia do dupilumabe ainda não estão completamente claros; certamente, o dupilumabe não deve ser considerado o tratamento de primeira escolha, mas sim terapia de resgate para pacientes selecionados com PB recalcitrante. Embora o presente caso destaque o uso do dupilumabe como nova terapia no tratamento de PB, são necessários estudos adicionais. O perfil de efeitos colaterais leves do dupilumabe o tornaria opção ideal para o tratamento de idosos e pacientes com comorbidades.

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

Daniela de Abreu e Silva Martinez: Elaboração e redação do manuscrito; participação intelectual em conduta prope-dêutica e/ou terapêutica de casos estudados; aprovação da versão final do manuscrito; revisão crítica da literatura.

Amanda de Freitas Sampaio Periquito: Elaboração e redação do manuscrito; aprovação da versão final do manuscrito.

Graciela Galva Roa: Elaboração e redação do manuscrito; aprovação da versão final do manuscrito.

João Pedro Lupi: Elaboração e redação do manuscrito; aprovação da versão final do manuscrito.

Curt Maфра Treu: Elaboração e redação do manuscrito; participação intelectual em conduta prope-dêutica e/ou

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 Mafrá 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 anti-fosfolípidos (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.