

Reação cutânea granulomatosa após preenchimento facial durante o tratamento de melanoma metastático com imunoterapia: relato de caso ☆☆☆



Prezado Editor,

O aumento da expectativa de vida favorece a busca por intervenções estéticas que objetivam eliminar os sinais indesejáveis da idade. O uso de material de preenchimento tornou-se frequente na Dermatologia para contornar alterações decorrentes do processo de envelhecimento da pele, porém reações de corpo estranho podem ocorrer, em especial na presença de fatores de risco. Apresentamos um quadro de reação granulomatosa em áreas de procedimento estético realizado previamente em uma paciente do sexo feminino, de 79 anos, com melanoma maligno em tratamento com imunoterapia, ainda raramente relatado na literatura dermatológica.

Paciente do sexo feminino, 79 anos, com história de exérese de melanoma nodular em 5º pododáctilo direito (T3b), cursando com metástases em trânsito dois anos após o diagnóstico. Após 16 semanas do início do pembrolizumabe, foram observados nódulos com distribuição linear na região periocular bilateralmente e na região da glabella (fig. 1). A paciente referiu histórico de procedimentos injetáveis com finalidade estética dois anos antes do diagnóstico do melanoma, mas não lembrava do produto injetável utilizado.

A ultrassonografia dermatológica evidenciou espessamento dos tecidos gordurosos da hipoderme localizados na região periorbital bilateralmente, especialmente nas regiões laterais, envolvendo também a hipoderme na região frontal e dorsal da base do nariz (fig. 2A). Nessas regiões, foram observadas algumas áreas de aspecto grosseiramente nodular, hiperecogênicas, com sombra acústica posterior sugerindo a presença de calcificações – as maiores medindo 1,2 cm na região nasal, 0,6 cm na região lateral da órbita direita e aproximadamente 0,9 cm na região periorbital esquerda –, infiltração e redução da ecogenicidade dos tecidos gordurosos na hipoderme da região frontal e leve infiltração dos tecidos adiposos da hipoderme envolvendo a região periorbital bilateralmente junto às calcificações descritas, que demonstravam pequeno aumento da vascularização.

O exame anatomopatológico evidenciou extenso processo inflamatório granulomatoso, com células gigantes na derme, vesículas vazias e redondas, de diferentes tamanhos, fagocitadas por células gigantes, sem evidência de necrose ou presença de células neoplásicas (fig. 2B).



Figura 1 Nódulos na região periocular.

Após 24 semanas do início da imunoterapia, a paciente apresentou reação liquenoide líquen plano *like* em membros superiores. Optou-se, em decisão com a paciente, por não realizar procedimento para remoção dos granulomas nem utilizar corticosteroide sistêmico em virtude da vigência de imunoterapia, mantendo acompanhamento.

O aprimoramento facial com preenchimentos dérmicos para fins cosméticos vem aumentando nos últimos anos, e os procedimentos não são isentos de complicações. Podem ocorrer complicações mais precoces, como infecção, reação de hipersensibilidade, descoloração da pele, oclusão vascular e irregularidade. Após meses ou anos, pode haver reação granulomatosa de corpo estranho, migração do material e cicatrizes.

Alguns especialistas defendem o diagnóstico clínico das reações inflamatórias tardias, na vigência de nódulos firmes que surgem meses ou anos após procedimento injetável. Outros consideram a imagem ultrassonográfica o padrão ouro, por sua capacidade de especificar a localização de nódulos de início tardio, bem como de demonstrar a densidade da composição do preenchimento. Biopsia e envio para culturas podem auxiliar no diagnóstico diferencial, a fim de descartar infecção. Não há consenso sobre o melhor gerenciamento de reações inflamatórias tardias.¹ Desse modo, optou-se por não enviar material para culturas no caso em questão.

No cenário de melanoma metastático, pode-se alcançar melhor sobrevida global com a imunoterapia. Um exemplo são os medicamentos anti-PD-1 (pembrolizumabe ou nivolumabe). No entanto, o aumento das taxas de resposta e sobrevida estão também associados com eventos adversos relacionados ao sistema imunológico. Cerca de 30% a 40% dos pacientes tratados com anti-PD1 podem ser acometidos, e as manifestações cutâneas são diversas.² Alguns casos de reação do tipo corpo estranho já foram descritos em pacientes submetidos a preenchimentos e portadores de patologias em uso de terapia biológica.^{3,4}

DOI do artigo original:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2024.01.007>

☆ Como citar este artigo: Meneghello LP, Schulz DG, Aita VH, Weber MF. Granulomatous reaction after facial filler during metastatic melanoma treatment with immunotherapy: a case report. An Bras Dermatol. 2025;100:181–3.

☆☆ Trabalho realizado na Clínica Privada, Santa Maria, RS, Brasil.

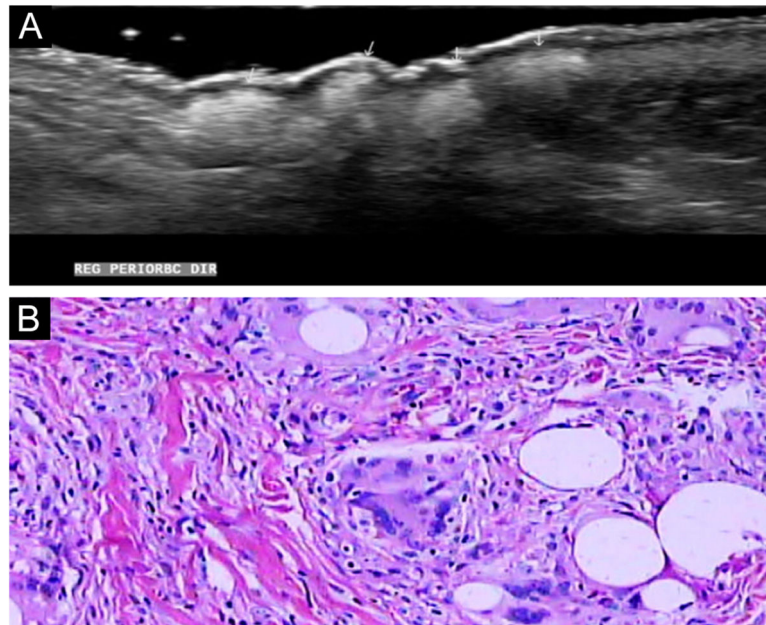


Figura 2 (A) Ultrassonografia mostrando áreas hiperecoicas de nódulos grosseiros. (B) Histopatologia com processo inflamatório granulomatoso, com células gigantes na derme, vesículas redondas vazias de tamanhos variados, fagocitadas por células gigantes e sem evidência de necrose (Hematoxilina & eosina, 400×).

A inflamação granulomatosa de corpo estranho envolve cinco fases: reconhecimento da inflamação, adsorção de proteínas, adesão de macrófagos, fusão de macrófagos e *crossstalk* entre células inflamatórias. Os granulomas são compostos por células gigantes multinucleadas, linfócitos-T, histiócitos e fibroblastos. As características histológicas dos granulomas de corpo estranho variam dependendo do preenchimento usado.⁵

A associação de reações de hipersensibilidade a preenchedores e outras complicações de procedimentos estéticos avançados em pacientes em uso de imunoterapia, como o caso apresentado, é desafiador e ainda pouco relatado na literatura. Com o aumento da prevalência de injeções cosméticas, os dermatologistas devem considerar uma reação granulomatosa relacionada ao procedimento estético em pacientes que desenvolvam alguma alteração na pele durante o tratamento com imunobiológicos.

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

Luana Pizarro Meneghello: Participação efetiva na orientação da pesquisa; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica do manuscrito; aprovação da versão final do manuscrito.

Diéssica Gisele Schulz: Elaboração e redação do manuscrito; revisão crítica da literatura; aprovação da versão final do manuscrito.

Verônica Hamann Aita: Elaboração e redação do manuscrito; revisão crítica da literatura; aprovação da versão final do manuscrito.

Marcio Freitas Valle de Lemos Weber: Participação efetiva na orientação da pesquisa; aprovação da versão final do manuscrito.

Conflito de interesses

Nenhum.

Referências

- Vengalil N, Council LM, Michalski BM. Foreign body granulomas to polymethylmethacrylate soft tissue filler following COVID-19 infection. *JAAD Case Rep.* 2023;41:1-3.
- Gault A, Anderson AE, Plummer R, Stewart C, Pratt AG, Rajan N. Cutaneous immune-related adverse events in patients with melanoma treated with checkpoint inhibitors. *Br J Dermatol.* 2021;185:263-71.
- Dhaliwal P, Ibad S, Losak D, Cockerell C. A case of granulomatous hypersensitivity reactions to a dermal filler precipitated by PD-1 checkpoint inhibitor therapy. *SKIN The Journal of Cutaneous Medicine.* 2021;5:41-5.
- Hibler BP, Yan BY, Marchetti MA, Momtahn S, Busam KJ, Rossi AM. Facial swelling and foreign body granulomatous reaction to hyaluronic acid filler in the setting of tyrosine kinase inhibitor therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32:225-7.
- Lee JM, Kim YJ. Foreign body granulomas after the use of dermal fillers: pathophysiology, clinical appearance, histologic features, and treatment. *Arch Plast Surg.* 2015;42:232-9.

Luana Pizarro Meneghello ^{a,*},
Diéssica Gisele Schulz ^b, Verônica Hamann Aita ^c
e Marcio Freitas Valle de Lemos Weber ^d

^a *Dermatologista, Universidade Franciscana, Santa Maria, RS, Brasil*

^b *Departamento de Dermatologia, Hospital Universitário de Brasília, Brasília, DF, Brasil*

^c Departamento de Dermatologia, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil
^d Radiologista, Clínica Privada, Santa Maria, RS, Brasil

* Autor para correspondência.

E-mail: lupmene@yahoo.com.br (L.P. Meneghello).

Recebido em 18 de agosto de 2023; aceito em 12 de janeiro de 2024

<https://doi.org/10.1016/j.abdp.2024.10.001>

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/>).

Gêmeos monozigóticos afetados pela síndrome SAPHO^{☆,☆☆}



Prezado Editor,

Gêmeos monozigóticos de 15 anos, nascidos de pais não consanguíneos, apresentaram história de cinco meses de lesões ulcerativas acneiformes graves e dolorosas na face, região dorsal e tórax. O paciente 1 relatou dor esternal e lombar acentuada, enquanto o paciente 2, apenas dor lombar de pequena intensidade. Além disso, a mãe estava preocupada com a rápida perda ponderal de ambos. Os registros médicos revelaram um histórico de um ano de acne moderada e nódulos recorrentes nas axilas e virilhas. O histórico familiar de acne e doença articular era negativo. Ambos tinham nódulos inflamatórios, comedões, pústulas, bem como úlceras hemorrágicas dolorosas com crostas aderentes na região dorsal, tórax e região occipital (fig. 1). Foram observados múltiplos nódulos e fístulas nas áreas inguinal e axilar. Com base nos achados clínicos dos gêmeos, foi feito diagnóstico preliminar de acne fulminante (AF) em combinação com hidradenite supurativa (HS), e foi iniciada terapia com corticosteroides orais (prednisona 0,7 mg/kg/dia) em combinação com clindamicina tópica para as lesões inguinais e axilares, a ser aplicada uma vez ao dia. Após duas semanas de tratamento, as lesões ulcerativas melhoraram; por isso a prednisona foi reduzida em 5 mg a cada sete dias para cada gêmeo. As investigações laboratoriais mostraram aumento da velocidade de hemossedimentação e da proteína C-reativa no dois pacientes. No entanto, a contagem completa e diferencial de células sanguíneas, fosfatase alcalina, cálcio, fosfato e anticorpos antinucleares, fator reumatoide, anticorpo anti-peptídeo citrulinado cíclico estavam dentro dos níveis de normalidade. Em virtude da dor no peito e na região dorsal e do aumento do marcador inflamatório, os pacientes foram encaminhados para os departamentos de Reumatologia e Radiologia. A ressonância magnética (RM) do paciente 1 mostrou intensidade de sinal alterada na articulação sacro-iliaca esquerda e no arco posterior da quarta costela à direita, enquanto para paciente 2, a RM destacou intensidade de

sinal alterada na articulação sacro-iliaca esquerda (fig. 2). A evidência de sacroileíte em ambos levou ao diagnóstico de síndrome de sinovite-acne-pustulose-hiperostose-osteíte (SAPHO). Tratamento com adalimumabe, medicamento que tem como alvo o fator de necrose tumoral (TNF)-alfa, na dose de 40 mg a cada 14 dias, juntamente com zolendronato e prednisona oral, foi iniciado. Após seis meses, houve melhora acentuada nas lesões de acne e HS (fig. 3) e desconforto ósseo não foi mais relatado. Além disso, o nível dos marcadores de inflamação sistêmica normalizou e ambos apresentaram ganho ponderal.

Apesar da remissão da síndrome SAPHO no dois irmãos, a natureza crônica da HS exigiu abordagem de tratamento direcionada. Como o adalimumabe é um dos poucos tratamentos aprovados para HS, decidiu-se continuar a administração a longo prazo. Consultas de seguimento dermatológico-reumatológico são agendadas a cada seis meses.

A síndrome SAPHO é doença rara, afetando 1 em cada 10.000 caucasianos.¹ Embora sua patogênese seja desconhecida, recentemente foi sugerido que seja autoinflamatória. Entretanto, uma combinação de fatores hereditários, infecciosos e imunológicos pode contribuir para o início e o desenvolvimento da doença.² O diagnóstico da síndrome SAPHO é baseado na história, clínica e achados obtidos por investigações de imagem. Atualmente, não há consenso universal entre os pesquisadores sobre os critérios diagnósticos.³ Os principais diagnósticos diferenciais para a síndrome SAPHO incluem osteíte infecciosa, osteomielite, neoplasias malignas e outros distúrbios ósseos e articulares. As articulações esternocostais e esternoclaviculares e o ligamento costoclavicular são os mais envolvidos. As imagens radiográficas podem mostrar alterações ósseas hiperostóticas, lesões escleróticas, osteólise, reação periosteal e lesões osteoproliferativas envolvendo ênteses.⁴ Dermatoses acneiformes e neutrofílicas são os principais achados para o diagnóstico da síndrome SAPHO. Notavelmente, até 60% das manifestações dermatológicas são pustulose palmoplantar e 25% dos pacientes, principalmente homens, apresentam acne nodulocística moderada a grave. Outras condições relacionadas, como HS, doença de Sneddon-Wilkinson, síndrome de Sweet e pioderma gangrenoso, são menos comuns. Aproximadamente 10% dos portadores da síndrome SAPHO apresentam sintomas como febre e fadiga.⁵ Marcadores de inflamação elevados, leucocitose e anemia leve podem estar presentes nos resultados laboratoriais. O tratamento da síndrome SAPHO é necessário para o alívio dos sintomas e prevenção de complicações futuras, como comprometimento da função óssea e articular. As estratégias de tratamento geralmente são baseadas em evidências de rela-

DOI do artigo original:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2024.03.008>

[☆] Como citar este artigo: Scandagli I, Rosi E, Silvi G, Ruggieri M, Amadori T, Prignano F. Monozygotic twins affected by SAPHO syndrome. *An Bras Dermatol.* 2025;100:183–5.

^{☆☆} Trabalho realizado no Departamento de Ciências da Saúde, Seção de Dermatologia, University of Florence, Florença, Itália.