

Contribuição dos autores

Mariany Lima Rezende: Concepção e o desenho do estudo.

Ana Luiza Castro Fernandes Villarinho: Revisão crítica do conteúdo intelectual importante; Participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados.

Maria das Graças Mota Melo: Participação efetiva na orientação da pesquisa.

Clarissa Vita Campos: Revisão crítica da literatura; aprovação da versão final do manuscrito.

Suporte financeiro

Nenhum.

Conflitos de interesse

Nenhum.

Referências

1. Milam EC, Nassau S, Banta E, Fonacier L, Cohen DE. Occupational contact dermatitis: an update. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8:3283–93.
2. Paulsen E, Andersen KE. Lettuce contact allergy. *Contact Dermatitis*. 2016;74:67–75.
3. Silva LP, Borges BA, Veloso MP, Chagas-Paula DA, Gonçalves RV, Novaes RD. Impact of sesquiterpene lactones on the skin and skin-related cells? A systematic review of in vitro and in vivo evidence. *Life Sci*. 2021;265:118815.
4. Silva Belluco PE, Giavina-Bianchi P, Belluco RZF, Novaes MRCG, Reis CMS. Prospective study of consecutive patch testing in patients with contact dermatitis using an adapted Latin American baseline series. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2023;55:235–42.
5. Paulsen E. The sesquiterpene lactone mix: a review of past, present and future aspects. *Contact Dermatitis*. 2023;89:434–41.
6. Ducombs G, Benezra C, Talaga P, Andersen KE, Burrows D, Camarasa JG, et al. Patch testing with the “sesquiterpene lactone mix”: a marker for contact allergy to Compositae and other sesquiterpene-lactone-containing plants. A multicentre study of the EECDRG. *Contact Dermatitis*. 1990;22:249–52.
7. Jacob M, Brinkmann J, Schmidt TJ. Sesquiterpene lactone mix as a diagnostic tool for Asteraceae allergic contact dermatitis: chemical explanation for its poor performance and Sesquiterpene lactone mix II as a proposed improvement. *Contact Dermatitis*. 2012;66:233–40.
8. Barbaud A. Mechanism and diagnosis of protein contact dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2020;20:117–21.

Mariany Lima Rezende  ^{a,*},
 Ana Luiza Castro Fernandes Villarinho  ^b,
 Maria das Graças Mota Melo  ^b
 e Clarissa Vita Campos  ^a

^a Hospital Federal de Bonsucesso, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^b Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

* Autor para correspondência.

E-mail: marianylrezende@gmail.com (M.L. Rezende).

Recebido em 15 de fevereiro de 2024; aceito em 3 de abril de 2024

<https://doi.org/10.1016/j.abdp.2024.10.014>

2666-2752/ 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/>).

Amiloidose cutânea discrômica causada por mutações heterozigóticas compostas de *GPNMB* em linhagem chinesa^{☆,☆☆}



Prezado Editor,

Amiloidose cutânea discrômica (ACD, OMIM #617920) é doença autossômica recessiva ou dominante rara causada pela mutação do gene da glicoproteína não metastática B (*GPNMB*) e caracterizada por hiper/hipopigmentação

mosqueada clinicamente difusa e deposição dérmica de amilóide. Até o momento, 16 mutações diferentes de *GPNMB* de 28 linhagens de ACD foram documentadas na literatura em inglês.^{1–5} O presente caso descreve uma família chinesa com ACD autossômica recessiva com mutações heterozigóticas compostas de *GPNMB*.

Paciente feminina, chinesa, de 26 anos, apresentou história de 21 anos de pigmentação mosqueada generalizada assintomática. A despigmentação iniciou-se nos membros e espalhou-se progressivamente por todo o corpo. Várias bolhas pruriginosas ocorreram de forma recorrente nos braços durante o verão e cicatrizaram espontaneamente sem deixar cicatrizes, mas fotossensibilidade estava ausente. O exame dermatológico mostrou numerosas máculas reticuladas hiper/hipopigmentadas afetando quase todo o corpo, com leve acometimento da face e região cervical, pouparo o dorso, mãos e pés (fig. 1A). Cabelo, unhas, dentes e mucosas eram normais. Dois irmãos apresentavam lesões semelhantes (fig. 1B-C), mas outros membros da família, incluindo pais não consanguíneos, não foram afetados. A dermatoscopia mostrava máculas brancas, irregulares, mal definidas, circundadas por pigmentação acastanhada e vasos lineares indistintos (fig. 1D). Os exames laboratoriais,

DOI do artigo original:

<https://doi.org/10.1016/j.abdp.2024.01.009>

☆ Como citar este artigo: Zhong CJ, Li FG, Li W, Fan YM. Amyloidosis cutis dyschromica caused by compound heterozygous *GPNMB* mutations in a Chinese pedigree. An Bras Dermatol. 2025;100:174–8.

☆☆ Trabalho realizado no Guangdong Medical University, Dongguan, Guangdong, China.

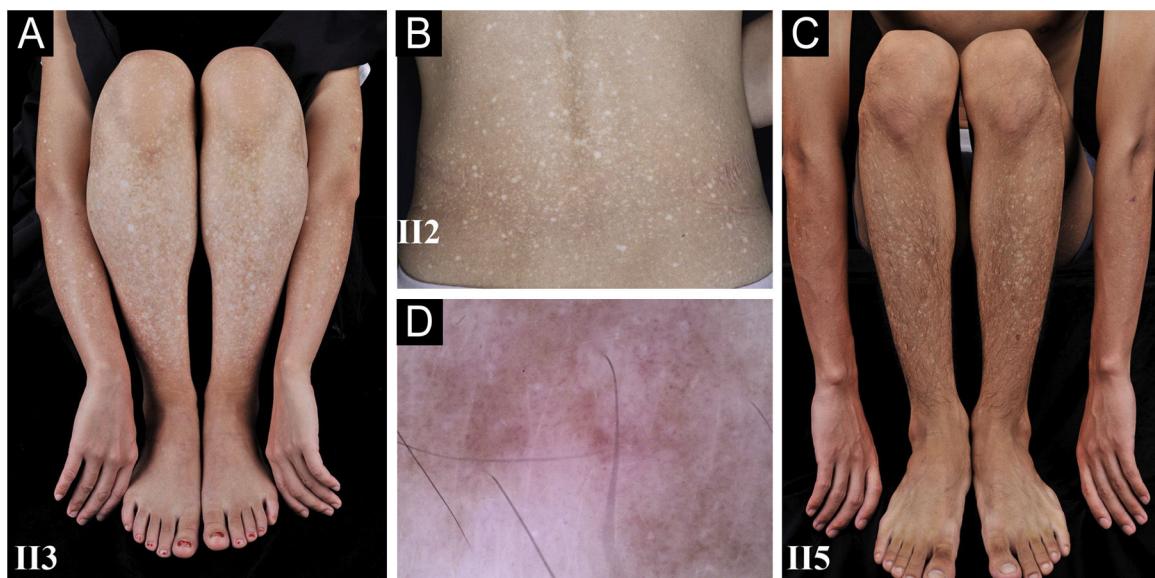


Figura 1 Observação clínica e dermatoscópica. (A-C) Hiperpigmentação difusa mesclada com numerosas máculas hipopigmentadas nos membros e região dorsal em três pacientes com ACD, sem comprometimento do dorso das mãos e pés. (D) A dermatoscopia apresentava máculas brancas, irregulares, mal definidas, circundadas por pigmentação acastanhada e vasos lineares indistintos (ampliação original 60 ×).

incluindo hemograma completo, urinálise, perfil bioquímico e de anticorpos antinucleares, radiografia de tórax e ultrassonografia abdominal não mostraram resultados dignos de nota. A microscopia óptica de lesão no braço revelou epiderme hiperqueratótica e parcialmente atrófica com hipopigmentação da camada basal na área hipopigmentada, e epiderme hiperqueratótica com pequena hiperpigmentação e degeneração vacuolar focal da camada basal, depósitos eosinofílicos amorfos e melanófagos esparsos estavam presentes na derme papilar na área hipopigmentada (fig. 2A). A coloração pelo método de Masson-Fontana mostrou hiper-melanose na área hipopigmentada. Os depósitos dérmicos foram melhor evidenciados na coloração pelo método do vermelho do Congo e na imunomarcação com citoqueratina CK 34βE12 de alto peso molecular (fig. 2B). Biópsias de pele adicionais foram obtidas de outros membros da família (II2, II4 e II5). A coloração pelo método do vermelho do Congo e a imunomarcação com CK 5/6 exibiram depósitos amiloïdes abundantes na lesão hipopigmentada e em pequena quantidade na lesão hipopigmentada em três indivíduos afetados, e ausentes em um portador, II4, com a mutação c.565C>T. Na imuno-histoquímica, a expressão citoplasmática de GPNMB nas camadas basal e suprabasal foi fraca na lesão hipopigmentada e ausente na lesão hipopigmentada de pacientes com ACD, e moderada na pele do antebraço do portador II4 com a mutação c.565C>T e no controle normal (fig. 2C-F). A microscopia eletrônica revelou agregados fibrilares intracitoplasmáticos em queratinócitos basais degenerados e destruição parcial da lámina basal e da citomembrana entre os depósitos amiloïdes superiores e as células basais em algumas áreas. Corpos fibrilares homogêneos eram circundados por feixes de colágeno e processos fibroblásticos e histiocíticos na derme papilar (fig. 3).

O sequenciamento do exoma completo e o de Sanger do DNA do sangue periférico identificaram mutações hete-

rozigóticas compostas de c.565C> T (p.R189 *) no exón 5 e c.1092delT (p.P365Lfs * 21) no exón 7 de GPNMB em três irmãos afetados (fig. 4A-B), que eram respectivamente derivadas da mãe e do pai. Três irmãos afetados foram diagnosticados com ACD, e as lesões cutâneas do probando permaneceram estáveis após 4,5 anos de seguimento.

Mutações heterozigóticas compostas de GPNMB na mutação c.565C> T conhecida e uma nova mutação c.1092delT foram encontradas nesta família. Assim, 17 mutações de GPNMB associadas a ACD de 29 linhagens de ACD (incluindo o presente caso) foram identificadas, a saber: sete (41,2%) frameshift, cinco (29,4%) nonsense, quatro (23,5%) missense e uma (5,9%) mutação splice (fig. 4C).¹⁻⁵ O mutante c.565C>T é mutação nonsense comum na população do Leste Asiático e mutação fundadora em pacientes chineses com ACD, resultando em terminação prematura (p.R189*) no domínio N-terminal de GPNMB.^{1,2} Além disso, semelhante ao mutante c.1056delT (p.P353Lfs*20),¹ c.1092delT(p.P365Lfs*21) pode ser uma nova mutação frameshift causando terminação prematura entre domínios da doença renal policística-símile e Kringle-símile de GPNMB.

GPNMB é altamente expresso em melanócitos e é fundamental para a formação de melanossomas.¹ A expressão de GPNMB estava diminuída em lesões hipopigmentadas de pacientes com ACD e vitílico.² Os portadores heterozigotos de GPNMB com c.700+5G>T apresentaram hiperpigmentação leve e expressão negativa de GPNMB e nenhuma deposição de amiloide em uma linhagem semidominante.³ Entretanto, um portador com a mutação c.565C>T manifestou fenótipo normal e expressão de GPNMB na presente linhagem com ACD recessiva. Esses resultados sugerem que a haploinsuficiência do GPNMB não pode contribuir para o fenótipo da ACD.²

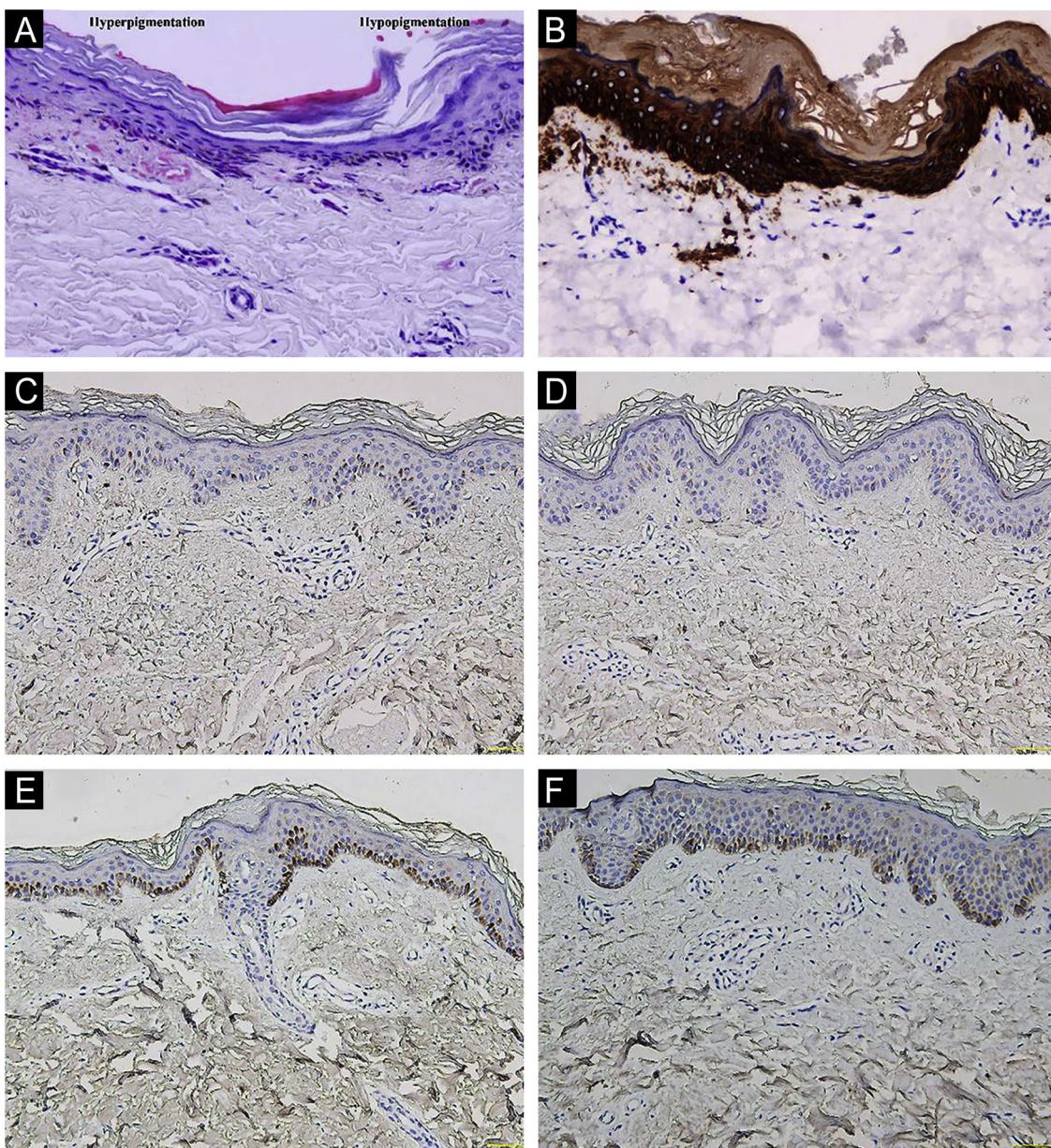


Figura 2 Estudo histopatológico e imuno-histoquímico. (A) A coloração pela Hematoxilina & eosina mostrou epiderme hiperceratótica com pequena hiperpigmentação e degeneração vacuolar focal da camada basal, e depósitos eosinofílicos amorfos e melanófagos esparsos na derme papilar (lado esquerdo); e epiderme hiperceratótica e parcialmente atrófica com hipopigmentação da camada basal (lado direito; ampliação original 200×). (B) A imunomarcação com citoqueratina 34 β E12 revelou depósitos amiloïdes na derme superior (ampliação original 200×). (C-F) A imunorreatividade de *GPNMB* foi fraca na lesão hiperpigmentada (C) e ausente na lesão hipopigmentada (D) do paciente II5, e moderada na pele do antebraço do portador II4 com mutação c.565C>T (E) e no controle normal (F; ampliação original 200×).

Os depósitos amiloïdes eram abundantes na lesão hiperpigmentada e escassos na lesão hipopigmentada e imunorreativos com CK5/6 e CK34 β E12.^{1,4} A microscopia eletrônica revelou corpos fibrilares homogêneos na derme papilar e agregados fibrilares intracitoplasmáticos em queratinócitos degenerados.^{1,3} Meios condicionados de melanócitos silenciados para *GPNMB* aumentaram a apoptose de queratinócitos.³ Esses resultados indicam que queratinócitos degenerados e necróticos podem contribuir para a formação de amiloide.¹ Embora as mutações associa-

das à ACD possam causar localização aberrante de *GPNMB*,² seu papel na patogenia da ACD ainda precisa ser elucidado.

Suporte financeiro

Este estudo recebeu suporte financeiro do Discipline Construction Project of Guangdong Medical University (4SG21277P).

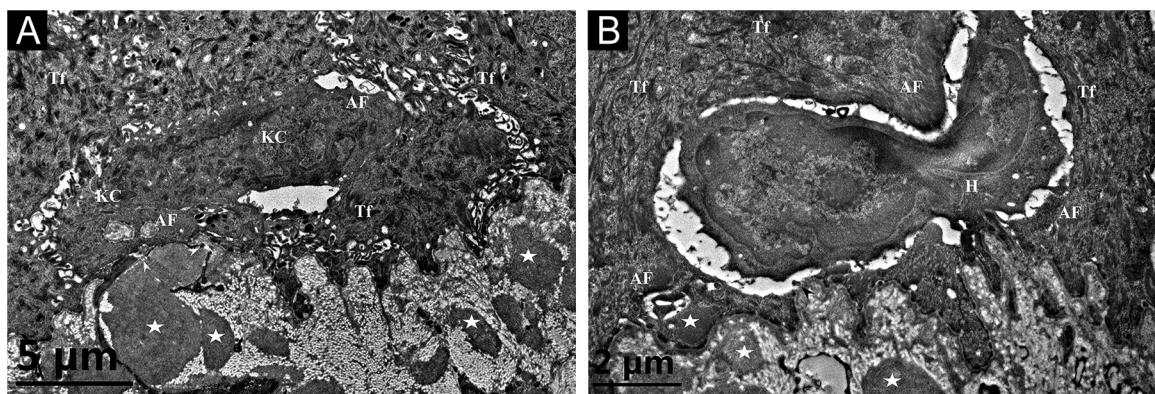


Figura 3 Microscopia eletrônica de transmissão. (A) Filamentos citoplasmáticos semelhantes a substância amiloide (AF) em dois queratinócitos basais degenerados (KC), tonofilamentos (Tf) em queratinócitos normais adjacentes, ruptura parcial (pontas de setas) da lâmina basal e citomembrana entre o depósito amiloide superior e a célula basal degenerada, e corpos fibrilares (asteriscos) na derme papilar (ampliação original 8.000 \times). (B) Um histiócito (H) está localizado entre dois queratinócitos basais parcialmente degenerados contendo AF e Tf; observa-se ruptura parcial (ponta de seta) da lâmina basal e da citomembrana, e corpos fibrilares (asteriscos) na derme papilar (ampliação original 15.000 \times).

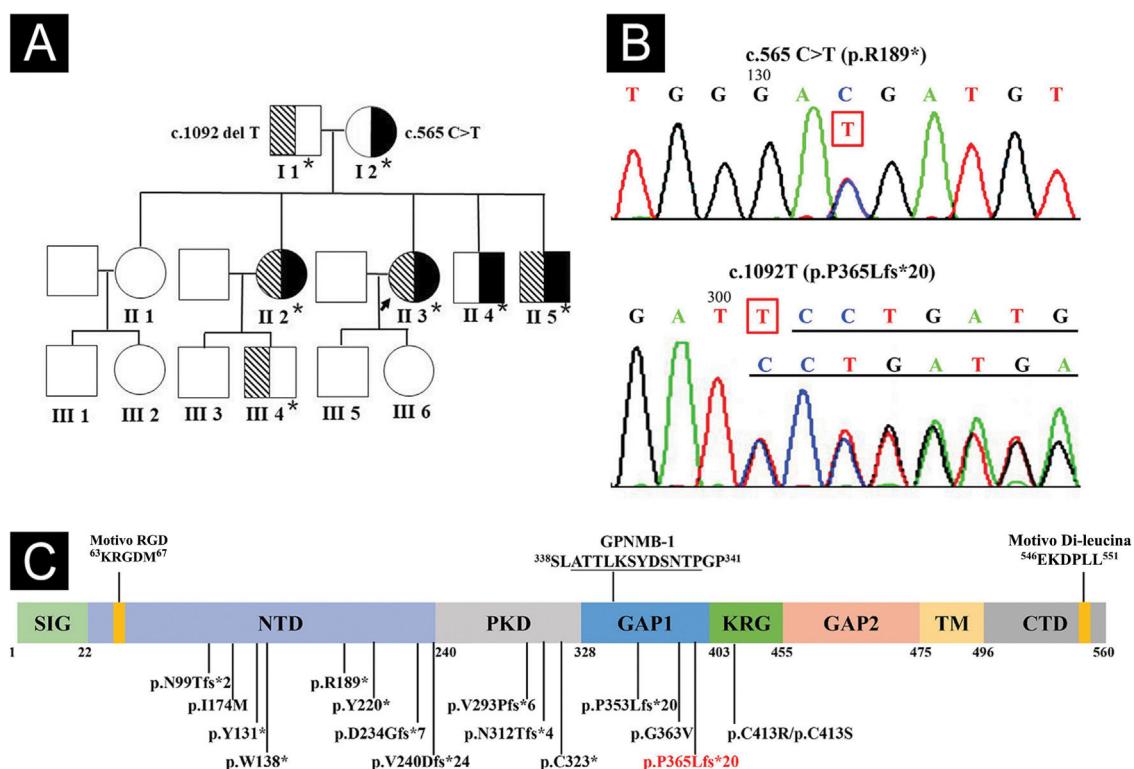


Figura 4 Heredograma e sequenciamento de *GPNMB* e estrutura proteica. (A) Linhagem do probando. Os asteriscos representam os participantes com testes genéticos. (B) O sequenciamento de Sanger do probando mostrou mutações heterozigóticas compostas de c.565C>T no exón 5 e c.1092delT no exón 7 de *GPNMB*. (C) Estrutura e 16 mutações da proteína *GPNMB* humana originadas de 17 *GPNMB* mutantes (p.V240Dfs*24 derivados dos mutantes c.717_718delTG e c.719_720delTG). Uma nova mutação c.1092delT nessa linhagem está marcada em vermelho. Mutantes *GPNMB*-1 (uma isoforma de *splice* de *GPNMB*) com inserção *in frame* de 12 aminoácidos (sublinhada) e motivos tipo RGD e Di-leucina também são mostrados. SIG, domínio de sequência de sinal; NTD, domínio N-terminal; PKD, domínio de doença renal policística-símile; KRG, domínio Kringle- símile; TM, domínio transmembrana; CTD, domínio citoplasmático C-terminal.

Contribuição dos autores

Ci-Juan Zhong: Concepção e planejamento do estudo; obtenção, análise e interpretação dos dados; elaboração e redação do manuscrito.

Fang-Gu Li: Concepção e planejamento do estudo; obtenção, análise e interpretação dos dados; elaboração e redação do manuscrito.

Wen Li: Obtenção, análise e interpretação dos dados.

Yi-Ming Fan: Concepção e planejamento do estudo; obtenção, análise e interpretação dos dados; revisão crítica do manuscrito; aprovação da versão final do manuscrito.

Conflito de interesses

Nenhum.

Referências

- Yang CF, Lin SP, Chiang CP, Wu YH, H'ng WS, Chang CP, et al. Loss of GPNMB causes autosomal recessive amyloidosis cutis dyschromica in humans. *Am J Hum Genet.* 2018;102:219-32.
- Qin W, Wang H, Zhong W, et al. Amyloidosis cutis dyschromica cases caused by GPNMB mutations with different inheritance patterns. *J Dermatol Sci.* 2021;104:48-54.
- Onoufriadi A, Hsu CK, Eide CR, Nanda A, Orhcard GE, Tomita K, et al., Semidominant GPNMB mutations in amyloidosis cutis dyschromica. *J Invest Dermatol.* 2019;139:2550-4, e9.
- Wang H, Zhong Z, Wang X, Zheng L, Wang Y, Wang S, et al. Case report: amyloidosis cutis dyschromica: dermoscopy and reflectance confocal microscopy and gene mutation analysis of a Chinese pedigree. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:774266.

- Wang X, Sun J. A homozygous Y131X GPNMB mutation in a Chinese family with amyloidosis cutis dyschromica. *Int J Dermatol.* 2022;61:e118-20.

Ci-Juan Zhong  , Fang-Gu Li  , Wen Li   e Yi-Min Fan   *

^a Centro de Dermatologia, Cirurgia Plástica e Estética, The First Dongguan Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Dongguan, China

^b Departamento de Dermatologia, Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang, China

* Autor para correspondência.

E-mail: ymfan1963@163.com (Y. Fan).

Recebido em 5 de dezembro de 2023; aceito em 6 de janeiro de 2024

<https://doi.org/10.1016/j.abdp.2024.10.011>

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/>).

Penigoide bolhoso simulando necrólise epidérmica tóxica^{☆,☆☆}



Prezado Editor,

O penigoide bolhoso (PB) é afecção bem conhecida, desencadeada por autoanticorpos dirigidos contra proteínas hemidesmossômicas envolvidas na aderência do queratinocito basal à membrana basal. Seu diagnóstico é estabelecido por bolha subepidérmica, com infiltrado rico em eosinófilos e identificação de anticorpos contra moléculas da zona da membrana basal (ZMB).¹

Inúmeras variantes são reconhecidas além do quadro clássico com bolhas tensas disseminadas, como quadros prurigoides, eritrodérmicos, urticariformes e também simulando necrólise epidérmica tóxica (NET).¹ A forma urticariforme é a mais frequente dentre as formas não bolhosas.²

Examinamos paciente negra de 52 anos de idade, sem comorbidades, a qual uma semana após utilizar prednisona, ceftriaxona e pantoprazol para faringite, começou a apresentar eritema difuso com descamação por todo o tegumento (fig. 1A). Foi feita a hipótese clínica de farmacodermia. Dadas a disseminação e a intensidade do quadro, foi prescrita metilprednisolona 500 mg, endovenoso (EV), durante cinco dias. Após o corticóide EV, foi mantida prednisona 60 mg oral. Após a medicação EV, começaram

a surgir pequenas bolhas (fig. 1B), sem acometimento mucoso com eosinofilia discreta. No décimo dia começou a haver desprendimento epidérmico, lembrando NET (figura 1C-D), com piora da eosinofilia (chegando a 3.700 eosinófilos/mm³).

Como a paciente apresentasse febre, iniciou-se ciprofloxacina EV e diminuiu-se a prednisona para 40 mg, o que levou ao aparecimento de algumas bolhas novas. Foi então biopsiada uma bolha, que mostrou clivagem subepidérmica, sem necrose epitelial e acentuado infiltrado eosinofílico na derme e no interior da bolha (fig. 2). A imuno-histoquímica demonstrou depósito de IgG no assoalho e teto da bolha (fig. 3). A imunofluorescência indireta demonstrou positividade linear de IgG na ZMB. Nos dez dias seguintes, houve piora do desnudamento da pele. No vigésimo dia havia áreas de reepitelização, erosões das bolhas e bolhas novas concomitantemente (fig. 4A). Com a dose de 40 mg de prednisona oral, houve controle do quadro após quatro semanas (fig. 4B). A eosinofilia persistiu e a paciente relatava prurido acentuado, mesmo com as lesões sob controle.

A simulação de NET por PB é conhecida e rara,^{3,4} e o diagnóstico pode ser difícil na fase inicial da doença.⁵ Há também relato de caso desencadeado por imunoterapia para neoplasia sólida.⁶ É provável que a produção intensa de anticorpos contra as proteínas hemi-desmossômicas leve ao desprendimento da epiderme, mas sem necrose epitelial como na NET. Outras doenças autoimunes que agredem a junção dermoepidérmica também podem simular NET.⁷

A eosinofilia periférica, como no caso descrito, ocorre em 50% dos casos⁸ de PB e a eosinofilia tecidual é critério para seu diagnóstico. Sua intensidade correlaciona com a gravidade do quadro.⁹

Este caso documenta variante rara de PB, bem como a dificuldade diagnóstica inicial.

DOI do artigo original:

<https://doi.org/10.1016/j.abdp.2024.03.009>

☆ Como citar este artigo: de Almeida Jr. HL, Piltcher da Silva R, Jorge VM. Bullous pemphigoid mimicking toxic epidermal necrosis. *An Bras Dermatol.* 2025;100:178-80.

☆☆ Trabalho realizado na Universidade Católica de Pelotas, Pelotas, RS, Brasil e Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, RS, Brasil.