

CARTAS - CASO CLÍNICO

Mutações heterozigóticas de FGF22 e mosaico de FGFR2 em nevo acneiforme de Munro: estudo de caso ☆☆☆



Prezado Editor,

O nevo acneiforme de Munro, também conhecido como nevo comedônico (MIM 617025), é anomalia rara do desenvolvimento da unidade pilosebácea, classificada como um subtipo de nevo epidérmico. Estudos recentes implicaram vários genes em sua patogênese, incluindo *FGFR2*, *FGFR3* e *NEK9*. Aqui, relata-se um caso de nevo acneiforme de Munro associado a mutação heterozigótica de linhagem germinativa *FGF22* (c.104A>G) e mutação somática de mosaico *FGFR2* (c.755G>C).

A paciente do sexo feminino de 22 anos apresentava placa congênita assintomática no dorso que havia aumentado progressivamente (fig. 1A). O exame físico revelou mancha eritematosa de formato irregular com bordas bem demarcadas na região lombossacral direita. A lesão era cravejada de pápulas foliculares vermelho-escuras a pretas com pontas acuminadas (fig. 1B). Comedões e pelos terminais hipopigmentados eram evidentes na área afetada. A avaliação clínica abrangente não revelou anormalidades sistêmicas.

A histopatologia (fig. 2A) demonstrou acantose leve e hiperqueratose da epiderme (fig. 2B), hiperpigmentação focal da camada basal e hiperplasia do colágeno dérmico. Folículo piloso degenerativo com hiperplasia sebácea proeminente foi observado (fig. 2C), acompanhado por fibrose perifolicular leve e infiltrado linfocítico. A derme superficial exibia infiltração linfocítica perivascular esparsa.

A análise genética identificou mutação heterozigótica de linhagem germinativa em *FGF22* (rs574406266, c.104A>G, p.His35Arg) na pele lesional e no sangue periférico, com base no sequenciamento completo do exoma (WES, do inglês *whole exome sequencing*) do DNA extraído com o

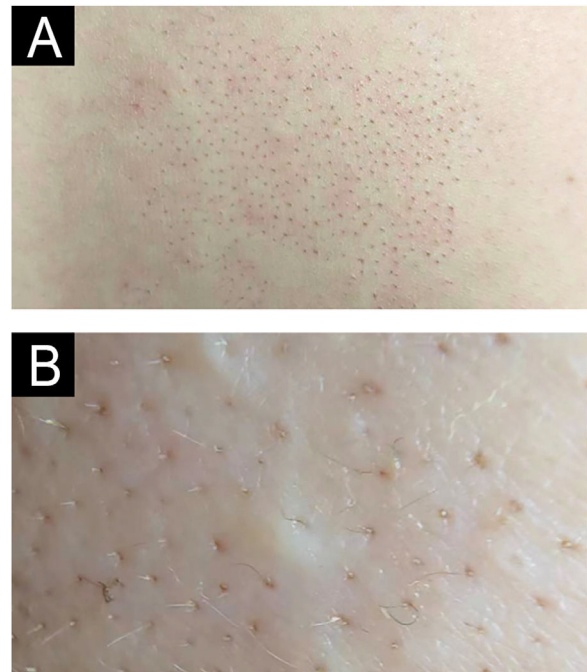


Figura 1 Aspecto clínico (A) e em detalhe (B) da lesão cutânea da paciente.

kit TIANamp Genomic DNA (DP304, TIANGEN, China). Além disso, mutação de mosaico somático em *FGFR2* (rs79184941, c.755G>C, p.Ser252Trp) foi detectada exclusivamente na pele afetada, com frequência de alelo variante de 17%, confirmada pelo sequenciamento de Sanger (fig. 3).

A análise de imunofluorescência (fig. 4) revelou distribuição desigual de células Ki-67-positivas na epiderme e glândulas sebáceas, com maior abundância em comparação com a pele de controle normal. A regulação positiva aberrante de CK6 e a regulação negativa de CK5 foram observadas na epiderme e nas células basais periféricas ao redor das glândulas sebáceas. Notavelmente, os queratinócitos basais e suprabasais demonstraram expressão aumentada e colocalizada de *FGF22* e *FGFR2*, como evidenciado por sinais intensos de fluorescência amarela. Em contraste, as glândulas sebáceas exibiram expressão de *FGFR2*, com expressão mínima de *FGF22*.

Mutações *FGFR2* ativadoras de mosaico cutâneo foram identificadas em vários casos de nevo comedônico, incluindo c.755G>C (p.Ser252Trp),^{1,2} c.758C>G (p.Pro253Arg),³ e

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2025.501141>

☆ Como citar este artigo: Sun J, Wang Y, Zhang L, Zhang C, Ma C. FGF22 heterozygous and FGFR2 mosaic mutations in Munro Acne Nevus: a case study. An Bras Dermatol. 2025;100:501141.

☆☆ Trabalho realizado no Departamento de Dermatologia, Peking University Third Hospital, Pequim, China.

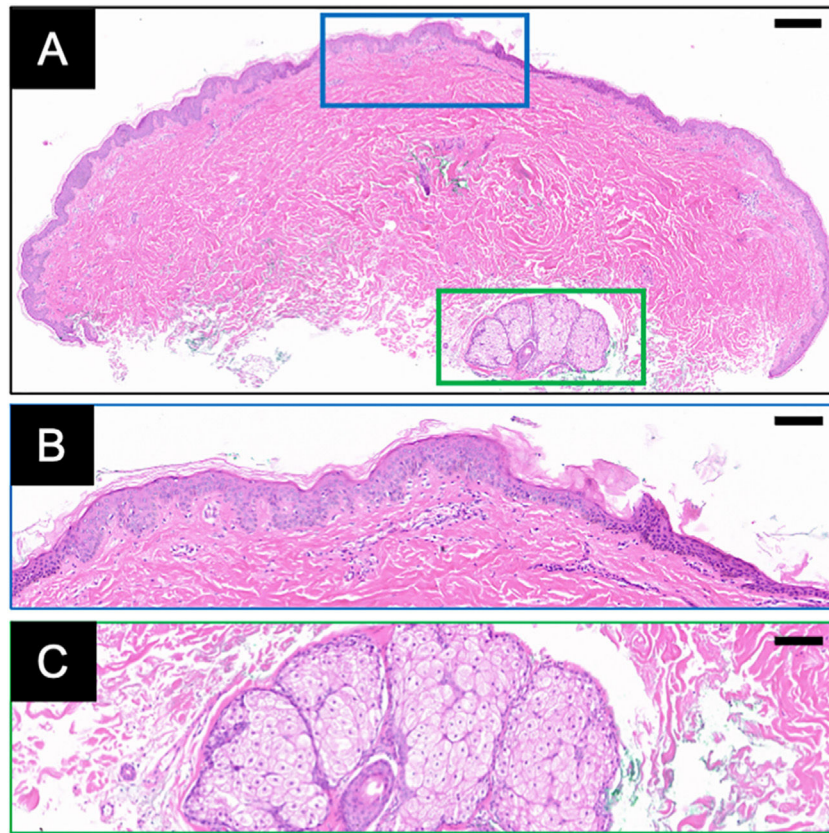


Figura 2 (A) Visão geral da histopatologia com coloração de Hematoxilina & eosina (H&E). (B–C) As caixas azul e verde representam as vistas ampliadas da epiderme e das glândulas sebáceas, respectivamente. Barra de escala: (A) 300 μ m; (B–C) 100 μ m.

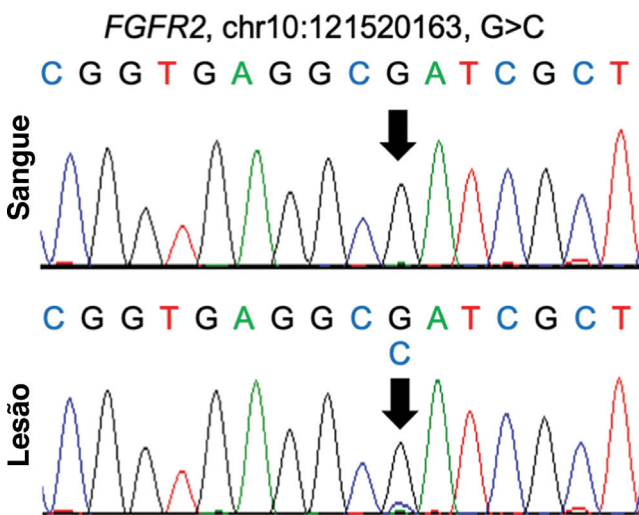


Figura 3 Validação do sequenciamento de Sanger da mutação *FGFR2* identificada por WES no sangue periférico e tecido lesional da paciente.

c.1144T>C (p.Cys382Arg).⁴ A síndrome de Apert também envolve mutações nesses locais do *FGFR2*, mas é tipicamente associada a acne extensa, juntamente com craniossinotose e sindactilia grave das mãos e pés.⁵ As mutações p.Ser252Trp e p.Pro253Arg do *FGFR2* estão localizadas no domínio topológico extracelular, especificamente na região

de ligação entre os domínios semelhantes à imunoglobulina II e III. Essas mutações de ganho de função criam contatos FGF-FGFR adicionais não específicos, permitindo a ligação patológica de FGFs ao *FGFR2*. O presente caso relata pela primeira vez uma paciente chinesa com nevo acnei-forme de Munro portadora da mutação *FGFR2* c.755G>C (p.Ser252Trp). Curiosamente, essa mutação específica foi associada a diversos fenótipos: Larsabal et al.¹ descreveram acantose nigricans nevoide com espessamento localizado da pele e hiperpigmentação, enquanto Melnik et al.² relataram pápulas e pústulas inflamatórias com hipopigmentação. Em comparação, o presente caso exibiu lesões cutâneas relativamente mais brandas em comparação a esses dois casos.

O *FGF22* é potente ativador do *FGFR2* na pele, ligando-se ao *FGFR2* IgIIIc. A mutação p.His35Arg (c.104A>G) do *FGF22* é nova no nevo epidérmico e permanece amplamente não caracterizada (escore SIFT=0,001; escore HVAR do Polyphen2=0,998). O His35 é proximal à região do peptídeo sinal N-terminal, sugerindo que a mutação p.His35Arg possa afetar a secreção do *FGF22* e a localização extracelular. No presente caso, *FGFR2* e *FGF22* estavam claramente colocalizados na epiderme, sugerindo potencial interação ligante-receptor *in situ*. Juntamente com o aumento da expressão de CK6 e Ki-67 nessa área, isso indica que a estratificação epidérmica interrompida e a proliferação anormal de queratinócitos podem estar associadas à sinalização *FGF22/FGFR2*. Propõe-se um modelo em que o *FGF22* mutante atue como ligante hiperativo

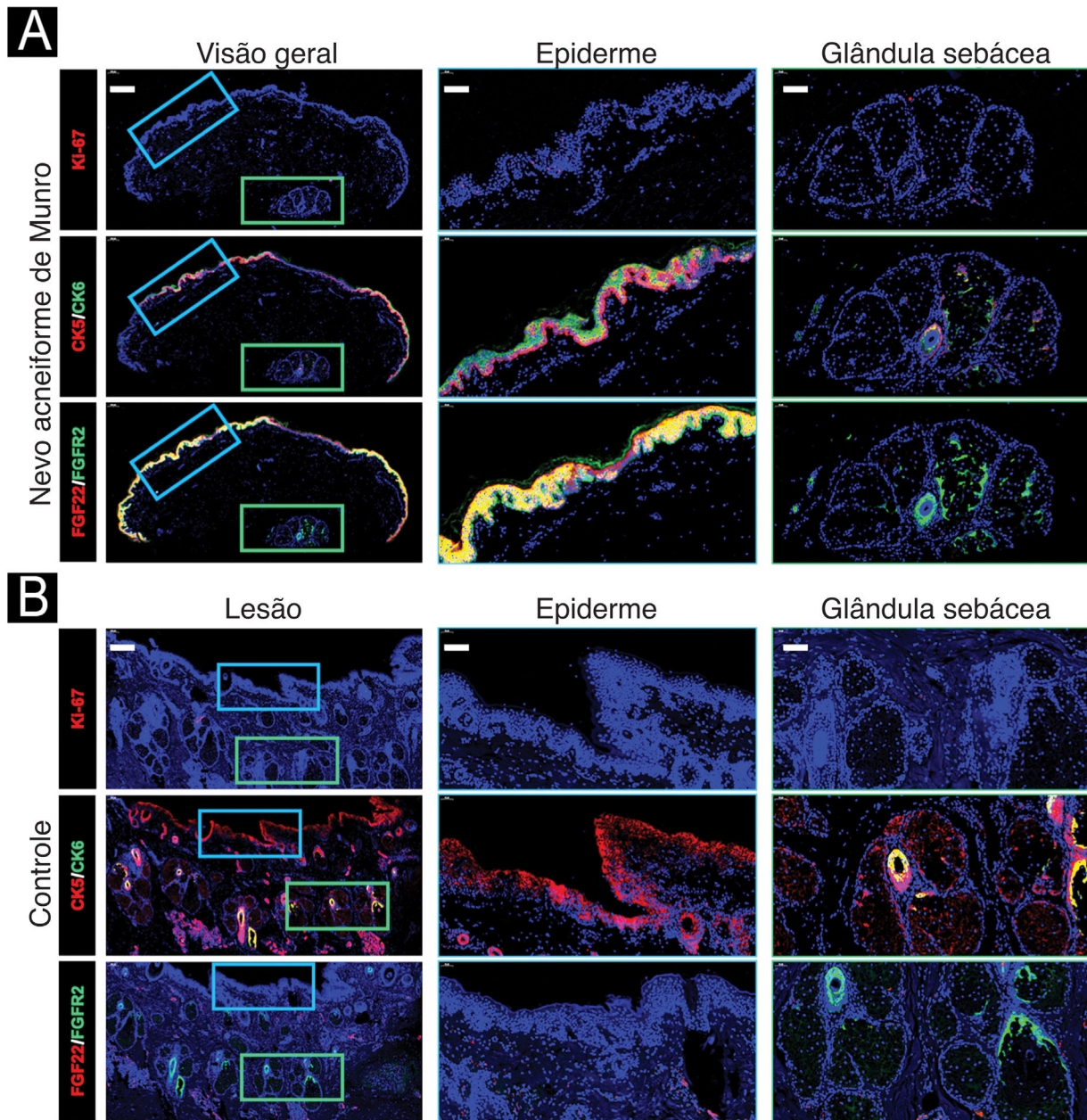


Figura 4 Coloração de imunofluorescência da biópsia lesional (A) e controle saudável (B). Na pele lesional (A), a distribuição desigual de células Ki-67-positivas foi observada na epiderme, os queratinócitos basais e suprabasais demonstraram expressão aumentada e colocalizada de *FGF22* e *FGFR2*, como evidenciado por sinais intensos de fluorescência amarela. Barra de escala: 200 m para visão geral; 50 m para epiderme e glândulas sebáceas.

para ativação constitutiva do *FGFR2*, resultando em ativação sustentada dessas vias e glândulas sebáceas, com maior abundância em comparação à pele de controle normal. O CK6 estava regulado positivamente e o CK5 regulado negativamente na epiderme e nas células basais periféricas das glândulas sebáceas. Os queratinócitos basais e suprabasais mostraram expressão aumentada e colocalizada de *FGF22* e *FGFR2*. Em contraste, as glândulas sebáceas exibiram expressão de *FGFR2*, mas *FGF22* mínimo. Na pele controle saudável, havia presença mínima de células Ki-67-positivas ou CK6 na epiderme e glândulas sebáceas. CK5

foi expresso na epiderme e células basais periféricas das glândulas sebáceas. Queratinócitos basais e suprabasais não exibiram expressão de *FGF22* ou *FGFR2*. Nas células basais periféricas das glândulas sebáceas, a expressão de *FGFR2* foi observada, com *FGF22* ausente.

Suporte financeiro

Nenhum

Contribuição dos autores

Jiachen Sun: Realizou os experimentos e análise de dados, elaboração e redação do manuscrito e revisou criticamente o manuscrito.

Yimeng Wang: Realizou os experimentos e análise de dados, elaboração e redação do manuscrito e revisou criticamente o manuscrito.

Lihua Zhang: Realizou os experimentos e análise de dados, elaboração e redação do manuscrito, forneceu a análise patológica e revisou criticamente o manuscrito.

Chunlei Zhang: Concepção do estudo e projetou os experimentos; revisou criticamente o manuscrito.

Chuan Ma: Concepção do estudo e projetou os experimentos; revisou criticamente o manuscrito.

Conflito de interesses

Nenhum.

Agradecimentos

Os autores expressam sua sincera gratidão à paciente por sua participação e consentimento neste estudo.

Referências

1. Larsabal M, Cogrel O, Caumont C, Jegou MH, Taieb A, Morice-Picard F. Mosaic mutations in FGFR3 and FGFR2 are associated

with naevoid acanthosis nigricans or RAVEN (round and velvety epidermal naevus). *Br J Dermatol*. 2019;180:201–2.

2. Melnik BC, Vakilzadeh F, Aslanidis C, Schmitz G. Unilateral segmental acneiform naevus: a model disorder towards understanding fibroblast growth factor receptor 2 function in acne? *Br J Dermatol*. 2008;158:1397–9.
3. Xie Y, Liu B, Wu Z. Segmental hypopigmented acneiform nevus with FGFR2 gene mutation. *An Bras Dermatol*. 2023;98:710–2.
4. Kuentz P, Fraitag S, Gonzales M, Dhombres F, St-Onge J, Duffourd Y, et al. Mosaic-activating FGFR2 mutation in two fetuses with papillomatous pedunculated sebaceous naevus. *Br J Dermatol*. 2017;176:204–8.
5. Common JEA, Barker JN, van Steensel MAM. What does acne genetics teach us about disease pathogenesis? *Br J Dermatol*. 2019;181:665–76.

Jiachen Sun ^a, Yimeng Wang ^a, Lihua Zhang ^b, Chunlei Zhang ^a e Chuan Ma ^{a,*}

^a Departamento de Dermatologia, Peking University Third Hospital, Pequim, China

^b Departamento de Patologia, Fourth Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Pequim, China

* Autor para correspondência.

E-mail: cma_2000@163.com (C. Ma).

Recebido em 30 de agosto de 2024; aceito em 6 de novembro de 2024