

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO CASSIANO ANTONIO MORAES
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE**

ELIANE MARTINS DE ARAGÃO PAULA

**O PÊNFIGO E O ACOMETIMENTO GENITAL - SUA IMPORTÂNCIA
NA GINECOLOGIA**

**VITÓRIA, ES
2018**

ELIANE MARTINS DE ARAGÃO PAULA

**O PÊNFIGO E O ACOMETIMENTO GENITAL - SUA IMPORTÂNCIA
NA GINECOLOGIA**

Dissertação apresentada ao Programa de Residência Médica, Universidade Federal do Espírito Santo, como requisito parcial para obtenção do título de Ginecologia e Obstetrícia.

Orientadora: Prof. Dra Neide Aparecida Tosato Boldrini

**VITÓRIA, ES
2018**

AGRADECIMENTOS

Pela conclusão deste estudo agradeço:

Primeiramente a Deus, meu sustento, meu tudo e maior motivo de sempre seguir.

À Prof. Dra. Neide Aparecida Tosato Boldrini pelo exemplo de profissional e pessoa, pelo incentivo, pela confiança, pela paciência doce e maternal e pelo infinito conhecimento compartilhado durante toda a residência e orientação.

Ao meu esposo Maxwel, por acreditar mais em mim do que eu mesma e por ser sempre alicerce, amor e cuidado.

Aos meus lindos pais: exemplo de dedicação e amor. Ao meu irmão André, por ser um grande companheiro e amigo. À minha família amada, pelo apoio incondicional.

Aos mestres do HUCAM, professores queridos, aos médicos residentes e colegas de trabalho, que tornaram os dias mais suaves.

A todos os internos, enfermeiros, técnicos e funcionários do HUCAM, pela agradável convivência, ajuda diária e contribuição contínua na minha formação.

Aos amigos da vida, que a deixam mais bela.

A todas as pacientes que tive a honra e a alegria de assistir e de muito aprender com cada uma.

RESUMO

Introdução: Desde 1889 o Pênfigo aparecia nos relatos como uma doença bolhosa, descamativa, extremamente rara, pouco compreendida e sempre fatal. Sabe-se hoje que Pênfigo é a designação de um grupo de doenças crônicas de etiologia autoimune, que leva a lesões vesicobolhosas, de sintomatologia variada, porém de morbidade expressiva e que vem apresentando grande avanço no tratamento e na resposta clínica. Por acometer o epitélio escamoso, apresenta lesões em pele e mucosas, sendo o acometimento genital uma possibilidade não tão rara.

Objetivo: Alertar e conscientizar o médico ginecologista das possíveis e mais prevalentes doenças dermatológicas bolhosas que podem acometer a região genital, porém, algumas vezes com repercussão sistêmica e que causam grande morbidade e prejuízo à qualidade de vida da paciente. Este estudo irá diferenciar os possíveis subtipos e diagnósticos diferenciais das lesões bolhosas, com foco nas diferentes formas de Pênfigo, para correta abordagem e adequado tratamento.

Metodologia: Feita uma pesquisa para revisão bibliográfica em bases de dados eletrônicos nacionais e internacionais, incluindo SciELO, PUBMED, Up to Date. Em seguida, realizado um relato de caso coletado no ambulatório de trato genital inferior do Hospital Universitário Cassiano Antonio Moraes.

Conclusão: Cabe ao ginecologista conhecer e buscar a melhor forma e a forma mais completa de tratamento, conforme o diagnóstico correto e preciso da doença bolhosa em questão. É preciso pensar na possibilidade do todo e não apenas da doença localizada. O ginecologista precisa estar pronto para orientar com segurança, para acalmar como zelo e para encaminhar quando a assistência multidisciplinar se fizer necessária.

Palavras-chave: Pênfigo Vulgar, Foliáceo, Paraneoplásico, Vulvar, *Penfigóide Bolhoso*, *doença bolhosa*.

ABSTRACT

Introduction: Pemphigus can be found in reports from 1889 as a bullous and scaly disease that was extremely rare, poorly understood and always fatal. It is widely known today that Pemphigus is the common designation for a group characterized by autoimmune etiology chronic diseases, which leads to vesicobullous lesions with varied symptoms, but showing significant morbidity. Fortunately, great advances in treatment and in clinical response have been achieved lately. Because of its attack to the squamous epithelium, it shows lesions on skin and on mucous membranes. And reaching the genital area is also a not so rare possibility.

Objective: The goal is to alert and to make gynecologists aware of the possible and most prevalent bullous dermatological diseases that can affect the genital region. Although prevalent, it sometimes has a systemic repercussion which causes high levels of morbidity and deterioration in the life quality of the patient. This study aims to help differentiate the possible subtypes and differential diagnoses of bullous lesions, focusing on the different forms of Pemphigus. In the hope that it can lead to a more correct approach to the disease and to an appropriate treatment.

Methodology: A research for a bibliographic review was made in national and international electronic databases, including SciELO, PUBMED, Up to Date. And a case report was collected at the lower genital tract clinic from the University Hospital Cassiano Antonio Moraes.

Conclusion: It is up to the gynecologist to know and seek the best treatment in the most complete possible way, following the correct and accurate diagnosis of each specific bullous disease. It is necessary to think about all possibilities and not only the strictly spotted symptom. The gynecologists need to be ready to safely guide patients, to calm them down with care, and to refer them to specialists when multidisciplinary care becomes necessary.

Keywords: *pemphigus vulgaris, foliaceus, paraneoplastic, vulvar, bullous pemphigoid, bullous disease.*

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

BPAG1 - Bollous pemphigoid antigen 1 (antígeno penfigoide bolhoso 1)

BPAG2 - Bollous pemphigoid antigen 2 (antígeno penfigoide bolhoso 2)

DSG – Desmogleína

DSG 1 – Desmogleína 1

DSG 3 – Desmogleína 3

IFD - Imunofluorescência Direta

IFI - Imunofluorescência Indireta

Ig – Imunoglobulina

IgA– Imunoglobulina A

IgG – Imunoglobulina G

PB - Penfigóide Bolhoso

PF – Pênfigo Foliáceo

PPN – Pênfigo Paraneoplásico

PV – Pênfigo Vulgar

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Desmossomos, hemidesmossomos e desmogleínas.....	14
Figura 2 - Bolhas suprabasais vistas no PV.....	14
Figura 3 - Bolhas subcórneas vistas no PF.....	15
Figura 4 - Bolhas subepidérmicas vistas no PB.....	17
Figura 5 - Pênfigo Vegetante, forma rara do PV.....	20
Figura 6 - Diferença histológica e as lesões bolhosas em cada subtipo.....	22
Figura 7 - IFD do PV (a) e do PF (b).....	31
Figura 8 - Evolução da lesão no dia 20/03.....	40
Figura 9 - Evolução da lesão no dia 22/03.....	40
Figura 10 - Evolução da lesão no dia 25/03.....	40
Figura 11 - Evolução da lesão no dia 29/03.....	40
Figura 12 - Evolução da lesão no dia 07/04.....	41
Figura 13 - Evolução da lesão no dia 27/04.....	41

SUMÁRIO

1 REVISÃO DE LITERATURA	10
1.1 INTRODUÇÃO.....	10
1.2 EPIDEMIOLOGIA.....	12
1.3 PATOGENIA.....	13
1.4 ETIOLOGIA.....	17
1.5 APRESENTAÇÃO CLÍNICA.....	18
1.5.1 Pênfigo Vulgar.....	18
1.5.2 Pênfigo Foliáceo.....	20
1.5.3 Pênfigo Paraneoplásico.....	21
1.6 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.....	22
1.7 DIAGNÓSTICO.....	24
1.7.1 Diagnóstico Clínico.....	25
1.7.1.1 Pênfigo Vulgar.....	25
1.7.1.2 Pênfigo Foliáceo.....	26
1.7.1.3 Pênfigo Paraneoplásico.....	27
1.7.2 Diagnóstico Histológico.....	28
1.7.2.1 Pênfigo Vulgar.....	28
1.7.2.2 Pênfigo Foliáceo.....	28
1.7.2.3 Pênfigo Paraneoplásico.....	29
1.7.3 Diagnóstico Sorológico.....	29
1.7.3.1 Pênfigo Vulgar.....	30
1.7.3.2 Pênfigo Foliáceo.....	30
1.7.3.3 Pênfigo Paraneoplásico.....	30
1.7.4 Imunofluorescência Direta.....	30
1.7.4.1 Pênfigo Vulgar.....	30
1.7.4.2 Pênfigo Foliáceo.....	31
1.7.4.3 Pênfigo Paraneoplásico.....	31
1.8 TRATAMENTO.....	31

1.8.1 Cuidados Pré Tratamento.....	32
1.8.2 Tratamento Tópico.....	32
1.8.3 Pênfigo Vulgar e Pênfigo Foliáceo.....	33
1.8.4 Pênfigo Paraneoplásico.....	34
1.8.5 Retirada do Corticóide.....	35
1.9 PROGNÓSTICO.....	36
2 OBJETIVO.....	37
3 METODOLOGIA.....	37
4 RELATO DE CASO.....	38
5 DISCUSSÃO.....	41
6 CONCLUSÃO.....	43
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	45

1 REVISÃO DE LITERATURA

1.1 INTRODUÇÃO

Desde 1889 o Pênfigo aparece como uma doença bolhosa, descamativa, que atingia pés, mãos, boca e com disseminação para o restante do corpo. Falava-se em doença extremamente rara, mais comum em mulheres (questionava-se a relação com ciclo menstrual irregular ou amenorreia), peculiarmente maligna e sempre fatal. Pensava-se na época em dermatite herpetiforme, dermatite sifilítica ou por reação a envenenamentos, porém logo se viu que tais afecções não tinham relação com a doença em questão (Cuthbert, C. F. 1899; Crocker, H. R. 1889).

Pênfigo é a designação de um grupo de doenças crônicas de etiologia autoimune e não apenas uma doença específica. Vem da palavra grega “pemphix”, que significa bolha. Nesse grupo de doenças é possível identificar lesões bolhosas e erosivas presentes em um epitélio escamoso estratificado. Este epitélio é encontrado, por exemplo, na pele e na mucosa oral (locais expressivamente acometidos). Tais doenças podem levar a morbidade e mortalidade significativas, como resultado das complicações possíveis e de seus tratamentos (Herti, M. 2017; Kasperkiewicz, M. et al. 2017).

Tais doenças vesicobolhosas têm como mecanismo comum de ação a formação de autoanticorpos IgG contra proteínas Desmogleínas (DSG) 1 e 3 presentes nos desmossomos das células epiteliais. Tais autoanticorpos levam a uma inibição da interação molecular responsável pela adesão intercelular do epitélio. Como consequência, ocorre a acantólise, que é a perda da adesão entre as células de queratinócitos, em diferentes níveis da epiderme, conforme cada subtipo. A produção destes autoanticorpos já é bem conhecida, porém os fatores genéticos e ambientais envolvidos ainda requerem maiores estudos (Machado, A. R. et al 2017; Kasperkiewicz, M. et al. 2017).

Em alguns casos, as lesões apresentadas podem ser graves, extensas e, algumas vezes, até mesmo fatais, se não tratadas corretamente. Conforme o subtipo do Pênfigo, as bolhas são observadas em níveis diferentes da pele. Portanto, para o correto diagnóstico se faz necessária a avaliação histológica da lesão (Robbins e Cotran, 2010; Kasperkiewicz, M. et al. 2017).

Dentre os subtipos de Pênfigo descritos, os três mais comuns são: Pênfigo Vulgar (PV), Pênfigo Foliáceo (PF) e Pênfigo Paraneoplásico (PPN). Tais subtipos tomarão portanto maior destaque neste estudo (Brunello, L. 2017; Kasperkiewicz, M. et col. 2017; A, S. et al 2010).

De uma forma geral, os subtipos de Pênfigo se diferenciam na apresentação clínica e na histologia. O PV costuma ter acometimento não apenas de pele, mas também de mucosa. Geralmente é um distúrbio mais grave que o PF. As lesões são mais extensas, com bolhas mais profundas, confluentes e com maior morbidade ao paciente. Já o PF costuma se apresentar mais localizado, com preservação das mucosas e com bolhas mais superficiais. O PPN tem sua clínica mais variada, conforme o tipo de neoplasia associado e conforme as condições clínicas do paciente (Kasperkiewicz, M. et al. 2017).

O Penfigóide Bolhoso vale ser lembrado quando se fala em doenças bolhosas, uma vez que o acometimento genital pode ser visto como uma apresentação clínica possível deste diagnóstico diferencial e de patogenia diferente. Cerca de 10% dos casos tem acometimento vulvar. A apresentação clínica pode ser variada: pode envolver apenas a pele ou pele e mucosa, pode ser mais localizada ou também sistêmica. Apesar de lesões profundas, não costumam evoluir com cicatrização ou distorção da pele, a menos que ocorra infecção secundária associada (Robbins e Cotran, 2010; Schmidt, E. et al. 2015).

É de importância ginecológica conhecer as possíveis doenças bolhosas de acometimento genital, apesar de sua raridade, para que haja um correto diagnóstico, uma abordagem, um tratamento e conduta adequados.

1.2 EPIDEMIOLOGIA

A incidência do Pênfigo varia nas diferentes regiões do mundo, corroborando com a hipótese de que fatores genéticos e ambientais exerçam real expressão na manifestação da doença. De uma forma geral, trata-se de uma doença rara, com incidência registrada por milhão de habitantes, justificando por si só a limitação e a dificuldade no estudo e nos registros da doença (Kasperkiewicz, M. et al. 2017; Oliveira, L.A. et al 2016).

Na Europa, no Japão e na América do Norte, o subtipo mais comum é o Vulgar. Já na América do Sul e no Norte da África, o Pênfigo Foliáceo é o mais comum e ocorre de forma endêmica. No Brasil, tal forma é conhecida como “Fogo Selvagem”. Afeta principalmente adultos jovens, com um pico de incidência entre a segunda e a terceira décadas de vida (Kasperkiewicz, M. et al. 2017; Oliveira, L.A. et al 2016).

O Pênfigo geralmente acomete adultos entre 40 e 60 anos de idade, podendo ser visto raramente em crianças. A exceção é a forma endêmica do PF, que com certa frequência acomete crianças e adultos jovens. Existe também a forma neonatal, que é uma forma ainda mais rara e transitória vista em recém nascidos de mães com pênfigo, que transmitem via transplacentária os anticorpos ao feto. O pênfigo neonatal vulgar é mais frequente que o foliáceo (Herti, M. Sitaru, C. et al. 2017).

Alguns estudos demonstram que as lesões genitais no PV não são raras como alguns acreditam, podendo chegar a 45% dos pacientes. Inclusive a mucosa genital é a segunda mais afetada, perdendo para a mucosa oral (Kavala, M. et al. 2015).

Já o subtipo Paraneoplásico não tem sua incidência bem documentada, até mesmo porque é muito menos comum que as demais formas. No PPN a faixa etária mais acometida é dos 45 aos 70 anos, no entanto, também pode ser visto em crianças. Não há predileção quanto ao sexo e por isso homens e mulheres são atingidos igualmente. Não foram estabelecidos riscos quanto às diferenças étnicas, raciais ou geográficas. A informação mais certa é de que sua raridade impede maiores mapeamentos (Anhalt, G. J. Et al 2017; Kasperkiewick, M. et al 2017).

Conforme cada subtipo, os autoanticorpos também parecem ter uma predileção. Em um estudo brasileiro de 2016, os auto anticorpos anti DSG 1 e 3 séricos foram dosados em 68 pacientes com a forma PF, em 20 pacientes com o subtipo PV e em 28 pacientes controles sem a doença. Foi vista uma maior prevalência de anti DSG 1 no PF e de anti DSG 3 no PV. No entanto, os dois autoanticorpos podem estar presentes nos dois subtipos citados (Oliveira, L.A. et al 2016).

1.3 PATOGENIA

As variadas formas de pênfigo tem em comum o caráter autoimune da lesão. Tais doenças vesicobolhosas e de apresentação crônica têm como mecanismo comum de ação a formação de autoanticorpos IgG contra proteínas Desmogleínas (DSG) 1 e 3 (as principais envolvidas, dentre outras) presentes nos desmossomos das células epiteliais. Os desmossomos são estruturas extracelulares proteicas, que permitem uma conectividade e uma adesão intercelular firme e resistente (Figura 1). Tais autoanticorpos levam a uma inibição da interação molecular responsável pela adesão intercelular do epitélio. Como consequência, ocorre a acantólise, que é a perda da adesão entre as células de queratinócitos, em diferentes níveis da epiderme, conforme cada subtipo (Herti, M. Sitaru, C. et al. 2017; Zenzo, G. et al 2016).

Sabe-se, portanto, que um marcador histológico comum a todas as formas de pênfigo é a acantólise: essa perda da coesão intercelular entre os queratinócitos. As adesões intercelulares sofrem dissolução, de forma que as células perdem a sua forma poliédrica e se tornam células esféricas (Robbins e Cotran, 2010; Zenzo, G. et al 2016).

Cada subtipo de pênfigo apresentará uma forma de depósito de autoanticorpos IgG diferente e é exatamente isso que caracterizará o tipo de lesão bolhosa apresentada. Os autoanticorpos causam o rompimento direto dos demossomos,

perdendo sua função adesiva intercelular. No PV geralmente os depósitos são observados em todos os níveis do epitélio e, dessa forma, as lesões bolhosas apresentam-se suprabasais na histologia (Figura 2) (Robbins e Cotran, 2010; Zenzo, G. et al 2016).

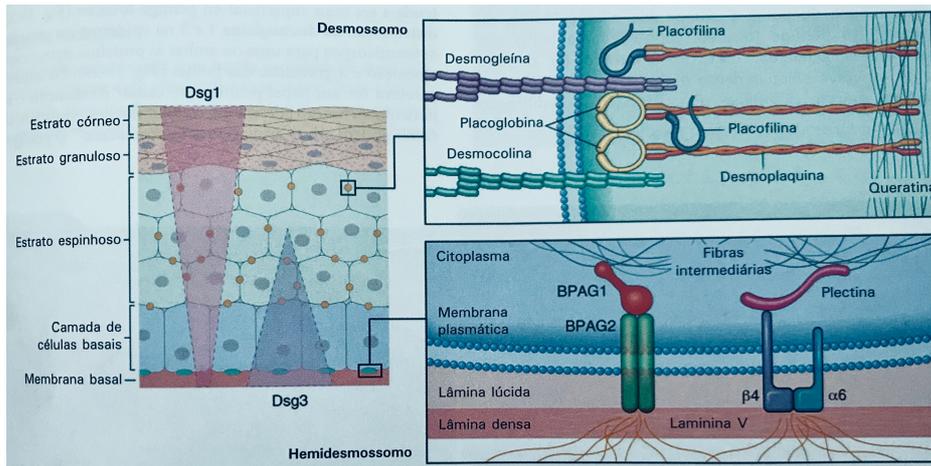


Figura 1: Desmossomos, hemidesmossomos e desmogleínas (Robbins & Cotran, 2010).

No PF, por outro lado, as lesões bolhosas tendem a ser mais superficiais, são subcórneas (Figura 3), pois os depósitos de IgG são vistos também mais superficialmente (Robbins e Cotran, 2010).

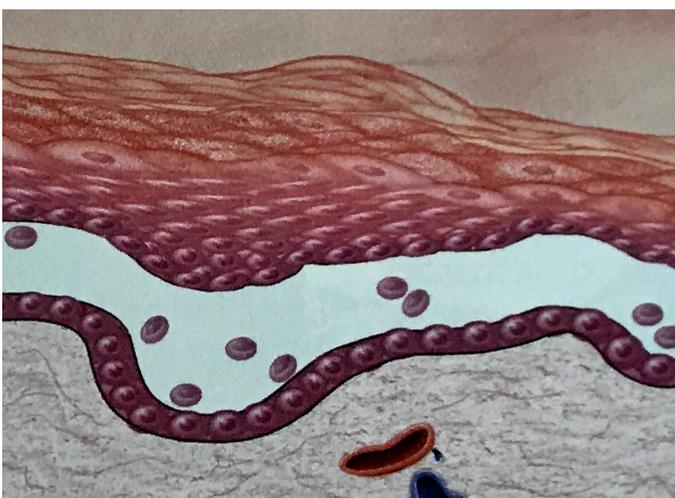


Figura 2: Bolhas suprabasais vistas no PV (Robbins e Cotran, 2010).

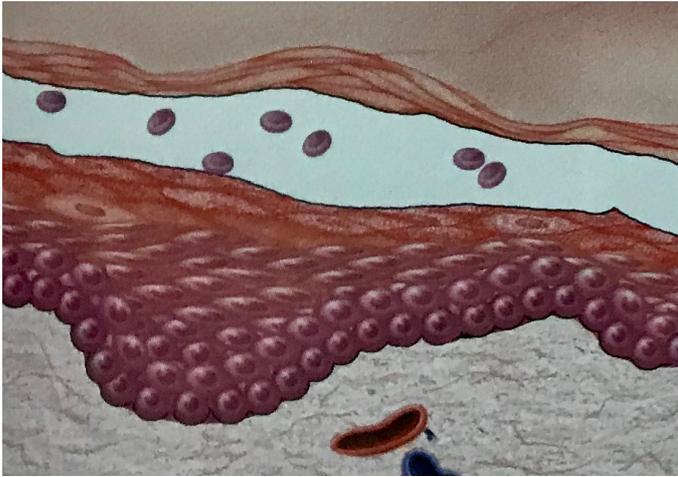


Figura 3: Bolhas subcórneas vistas no PF (Robbins e Cotran, 2010).

Essa diferença de apresentação se justifica também pela distribuição não homogênea das Desmogleínas 1 e 3 (Figura 1). A DSG 1 é vista em todo o epitélio, porém a DSG 3 é mais presente nas camadas mais profundas da epiderme (na camada basal e estrato espinhoso). Nas membranas mucosas, a DSG 3 é mais presente em todo o epitélio, diferente da DSG 1, que tem sua expressão muito menor ao longo das mucosas. Dessa forma, percebe-se que os autoanticorpos IgG no PV reagem contra as duas DSG, porém mais contra a DSG 3. Já no PF a predileção dos autoanticorpos se dá pela DSG 1 (Oliveira, L.A. et al 2016; Herti, M. Sitaru, C. et al. 2017).

Conforme o tipo e prevalência do autoanticorpo expressado, os subtipos de Pênfigo podem ser mais claramente compreendidos. Pacientes com dominância de autoanticorpos contra a DSG 3 apresentarão PV na sua forma mucosa. Pacientes com dominância de autoanticorpos contra DSG 1 apresentarão PF, com suas lesões bolhosas superficiais. Já os pacientes com dominância de autoanticorpos contra as DSG 1 e 3 apresentarão PV na sua forma mucocutânea e mais generalizada (Herti, M. Sitaru, C. et al. 2017).

Apesar do claro papel dos autoanticorpos contra as DSG 1 e 3 na patogenia do PV e do PF, sabe-se que há maior complexidade na apresentação das lesões, na patogenia e também na expressão de vários outros autoanticorpos envolvidos, não

podendo se limitar às desmogleínas conhecidas. Já se reconhece o papel importante que outros autoanticorpos contra desmocolinas, proteínas transmembranas diversas, anti mitocondriais, anti acetilcolina e contra outras desmogleínas exerçam sobre a patogenia da doença (Herti, M. Sitaru, C. et al. 2017; Zenzo, G. et al 2016).

No PPN a doença neoplásica induz a uma desordem autoimune, com ativação de respostas imunes humorais e celulares exacerbadas. Isso se dá, provavelmente, pela desorganização imune induzida por tumores. O grau de ativação imune varia para cada paciente individualmente. Assim, a apresentação clínica acompanha a individualidade de cada paciente. Os autoanticorpos tem como alvo diversas estruturas e proteínas presentes nos desmossomos intercelulares, incluindo a DSG 3, principal protagonista na patogenia do Pênfigo Vulgar. Porém, no PPN, ocorre de forma expressiva a formação de outros autoanticorpos: contra células T e outras estruturas transmembrana. Nesta apresentação, há também importante acantólise, principalmente suprabasal, com conseqüente desenvolvimento de lesões bolhosas suprabasais, semelhantes às lesões vistas no PV. No entanto, no PPN as lesões tem apresentação mais variada, ocorrendo também com uma certa freqüência necrose de queratinócitos e dermatite liquenóide (Anhalt, G. J. et al 2017; Brunello, L. et al. 2017).

No Penfigóide Bolhoso o alvo é outro: o hemidesmossomo e a membrana basal. As proteínas BPAG1 e BPAG2 são encontradas nos Hemidesmossomos (estruturas semelhantes aos desmossomos, porém que conectam uma célula a uma lâmina basal). No PB ou autoanticorpos são contra tais proteínas BPAG 1 e 2. Ocorre um depósito linear de imunoglobulinas e de complemento na membrana basal, de forma que as lesões bolhosas adquiram característica subepidérmica (Figura 4). Aqui a acantólise não tem grande expressão (Robbins e Cotran, 2010; Zenzo, G. et al 2016).

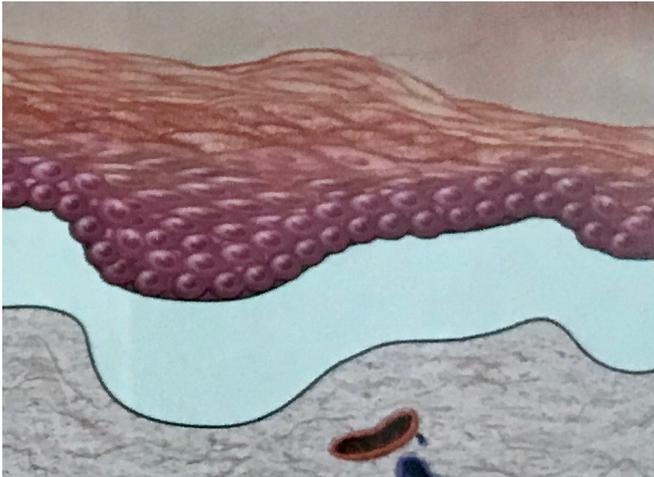


Figura 4: Bolhas subepidérmicas (Robbins e Cotran, 2010).

1.4 ETIOLOGIA

Assim como na maioria das doenças autoimunes, os fatores precipitantes do Pênfigo também não são totalmente compreendidos. Fatores genéticos e ambientais parecem influenciar no desenvolvimento dos autoanticorpos e conseqüentemente no surgimento da doença (Herti, M. Sitaru, C. et al. 2017).

A maioria dos casos de PF são idiopáticos, porém a forma endêmica (Fogo Selvagem) já reconhece alguns fatores ambientais como contribuintes para o desenvolvimento da doença, como por exemplo alguns insetos, que poderiam agir como uma espécie de vetor. Em destaque a espécie *Simulium nigrimanum*, conhecida como mosca negra (Herti, M. Sitaru, C. et al. 2017).

Alguns autores já citam como fatores exacerbadores e contribuintes para o desenvolvimento do PV e do PF a radiação ultravioleta, danos elétricos cutâneos, queimaduras, pesticidas, certos compostos alimentares, fatores dietéticos, infecções virais. Alguns medicamentos também são reconhecidos como potenciais precipitadores da doença: inibidores da enzima conversora de angiotensina (por exemplo o captopril e o enalapril), penicilamina, cefalosporinas, rifampicina, antiinflamatórios não esteroidais (Herti, M. Sitaru, C. et al. 2017).

O PPN ocorre em associação a diversas doenças neoplásicas, porém em sua grande maioria, são as doenças linfoproliferativas que estão mais associadas, seguidas pelos sarcomas (Anhalt, G. J. et al 2017).

Em alguns casos muitos sugestivos de reação paraneoplásica, a neoplasia subjacente não é identificada a tempo e tais pacientes acabam indo a óbito antes da conclusão do diagnóstico. Na maioria das vezes (cerca de 70% dos casos), o diagnóstico da neoplasia precede o PPN e cerca de dois a três anos após o diagnóstico da doença neoplásica é que a manifestação bolhosa se apresentará. (Anhalt, G. J. et al 2017).

Dentre as neoplasias mais envolvidas, podemos citar as seguintes: Linfoma não Hodgkin (cerca de 39% dos casos), Leucemia Linfocítica Crônica (18%), Doença de Castleman (18%), Timomas (6%) e Sarcomas (6%) (Anhalt, G. J. et al 2017).

1.5 APRESENTAÇÃO CLÍNICA

1.5.1 Pênfigo Vulgar

No PV, geralmente a distribuição é generalizada, com acometimento de pele e mucosa. Sua predileção é pelas mucosas da boca, da vulva e da vagina. A mucosa oral, inclusive, costuma ser o local inicial da doença. Suas bolhas são mais frágeis e se rompem facilmente, por isso que sua apresentação clínica é na maioria das vezes com lesões erosivas, eritematosas e dolorosas. As erosões resultantes do rompimento das bolhas também costumam ser facilmente sangrativas, devido a sua maior profundidade, quando comparadas às lesões vistas no PF (Margesson, L. J. et al. 2017; Herti, M. Sitaru, C. et al. 2017).

As lesões em mucosas, (principalmente na mucosa oral) geralmente são acompanhadas de dor intensa. Por outro lado, não é esperado prurido no PV. Tal

quadro álgico prejudica diretamente a alimentação adequada pelo paciente, resultando em perda de peso e desnutrição. Além disso, as lesões cutâneas generalizadas levam a perda da integridade da barreira epidérmica, podendo causar perda de fluidos, proteínas, desequilíbrio hidroeletrólítico, aumentando ainda mais a chance de infecção secundária, num cenário onde a batalha pela homeostase já se encontra fragilizada (Herti, M. et al 2017).

Alguns estudos demonstram que as lesões genitais no PV não são raras como alguns acreditam, podendo chegar a 45% dos pacientes. Inclusive a mucosa genital é a segunda mais afetada, perdendo para a mucosa oral. Porém, percebeu-se que quando ocorre lesão genital, geralmente ocorre lesão da mucosa nasofaríngea associada. Nesses paciente com lesão genital, o exame colpocitológico evidenciou células acantolíticas em 35% dos casos, podendo levar a falsos positivos na avaliação de displasia cervicais (Kavala, M. et al. 2015).

Naquelas paciente com acometimento vulvar, observa-se a seguinte freqüência na distribuição das lesões: cerca de 90% apresentam lesões nos pequenos lábios, 35% na vagina, 28% nos grande lábios e 15% no colo do útero (Akhyani, M. et al. 2008).

O sinal de Nikolsky (descolamento provocado de toda ou de parte da epiderme, após compressão da pele perilesional com o dedo ou objeto rombo), geralmente está presente no PV (Herti, M. Sitaru, C. et al. 2017).

Mais raramente a mucosa pode ser preservada no PV. Nesses casos, o termo PV do tipo cutâneo é usado para se referir a essa forma de apresentação clínica. Mesmo nesses casos, foi comprovada a existência dos dois tipos de autoanticorpos contra DSG 1 e 3, porém por algum motivo, as lesões mucosas nessa forma de apresentação, não se desenvolvem (Herti, M. Sitaru, C. et al. 2017).

Existe um subtipo de PV conhecido como Pênfigo Vegetante (Figura 5). Nesse subtipo, as lesões erosivas evoluem para a formação de placas vegetativas (compostas por tecido de granulação excessivo) e crostosas. Geralmente se

desenvolvem no couro cabeludo, na face e em regiões intertriginosas (Herti, M. Sitaru, C. et al. 2017; Cunha, P. R. et al. 2009).



Figura 5: Pênfigo vegetante, forma rara do PV. (Cunha, P. R. Et al. 2009).

Mulheres que desenvolvam lesões no colo uterino podem apresentar falsos positivos no exame colpocitológico, uma vez que a histologia poderá ser confundida com displasia cervical de diferentes graus (Herti, M. Sitaru, C. et al. 2017).

1.5.2 Pênfigo Foliáceo

Pode ser considerado como uma variante superficial do PV e que geralmente preserva as mucosas. O envolvimento cutâneo, portanto, tem maior expressão. Formam-se bolhas mais superficiais (subcorneais), na maioria das vezes pequenas e dispersas, que rapidamente evoluem para erosões e crostas (Herti, M. Sitaru, C. et al. 2017).

Os locais mais acometidos são o couro cabeludo, a face e o tronco. As lesões podem permanecer mais localizadas, mas podem também tornar-se confluentes e

cobrir grandes áreas da pele. Mais raramente o PF pode progredir e cobrir toda a superfície da pele como um exantema esfoliativo difuso. As lesões bolhosas são acompanhadas de dor e queimação e, apesar de sintomáticas, costumam evoluir sem deixar cicatriz ou sequelas (Herti, M. Sitaru, C. et al. 2017).

O sinal de Nikolsky (descolamento provocado de toda ou de parte da epiderme, após compressão da pele perilesional com o dedo ou objeto rombo), geralmente está presente no PF (Herti, M. Sitaru, C. et al. 2017).

A forma endêmica do PF apresenta características semelhantes à forma idiopática. O que costuma diferenciar é a epidemiologia da doença e a correlação com estímulos ambientais (Herti, M. Sitaru, C. et al. 2017).

1.5.3 Pênfigo Paraneoplásico

As lesões mucosas antecedem as lesões cutâneas. Geralmente o quadro se inicia como uma mucosite erosiva grave e dolorosa. A mucosa oral é a mais acometida inicialmente, porém outros locais também podem apresentar lesões mucosas, como na mucosa da nasofaringe, na conjuntiva e também na região anogenital. Mais raramente no esôfago, estômago ou cólon, comprometendo ainda mais a qualidade de vida do paciente (Anhalt, G. J. et al 2017).

As lesões cutâneas apresentam-se polimórficas e altamente variáveis. As lesões bolhosas podem adquirir características mais frágeis e flácidas, como nos pênfigos vulgar e foliáceo. Ou então, apresentar-se como bolhas firmes e tensas, como vistas no penfigóide bolhoso (Anhalt, G. J. et al 2017).

Não é comum no PPN a ocorrência de lesões psoriaseformes, vegetativas, pustulares ou palmoplantares (Anhalt, G. J. et al 2017).

No PPN pode ocorrer o envolvimento pulmonar. Geralmente o quadro aparece no final da doença e evolui para uma bronquiolite restritiva, podendo ser grave e

obliterante. A patogenia da lesão pulmonar não é claramente conhecida, mas ocorre acantólise, infiltrado inflamatório, deposição de anticorpos e desprendimentos celulares, levando a oclusão alveolar (Anhalt, G. J. et al 2017).

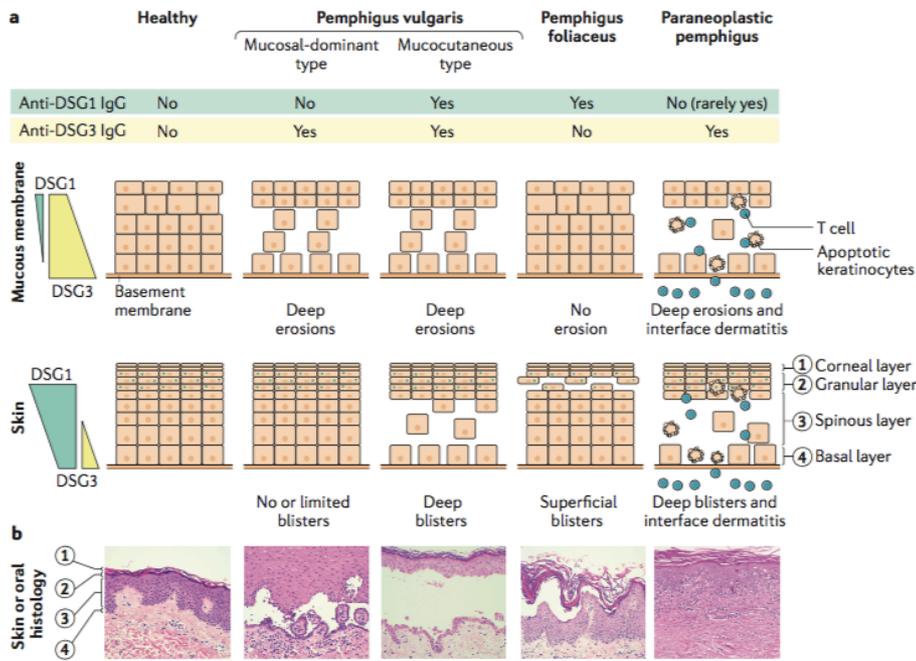


Figura 6: Diferença histológica e as lesões bolhosas em cada subtipo de pênfigo. (Kasperkiewicz, M. et al. 2017).

1.6 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

As lesões bolhosas apresentam diversos diagnósticos diferenciais. Não apenas se confundem entre si e nos diversos subtipos de doença autoimune, mas se confundem com doenças de patogenia completamente diferente, como queimaduras de diferentes graus e por diversos agentes, reações de hipersensibilidade e farmacodermias diversas. Abaixo alguns exemplos serão citados (Margesson, L. J. et al. 2017).

No PV e no PF podemos citar a Síndrome de Stevens-Johnson (eritema multiforme bolhoso) e o penfigóide cicatricial como diagnósticos diferenciais (Margesson, L. J. et al. 2017).

Síndrome de Stevens-Johnson ou eritema multiforme bolhoso ou necrólise epidérmica tóxica é uma reação de hipersensibilidade grave e de surgimento agudo, de progressão rápida e podendo apresentar um pródromo de febre e mal estar geral. Surgem lesões generalizadas, inicialmente pápulas e placas eritematosas, que se desenvolvem em vesículas e bolhas. Podem atingir pele e mucosa, incluindo vulva e vagina. Geralmente são conduzidas em unidades intensivas, pela intensidade do quadro. Pela profundidade e extensão das lesões, geralmente cursam com cicatrizes diversas (Hull, C. Zone, J. J. et al. 2015).

Penfigóide cicatricial (Penfigoide Benigno da Mucosa) é uma doença bolhosa dolorosa das mucosas que se caracteriza por lesões bolhosas, erosões e cicatrizes na mucosa dos olhos, boca e órgãos genitais. Na vulva e na vagina as lesões podem ser muito dolorosas e podem resultar em deformações locais, como apagamento de pequenos lábios, aderências, retrações. Geralmente acometem pessoas de meia idade (Margesson, L. J. et al. 2017).

No penfigóide bolhoso os possíveis diagnósticos diferenciais são: eritema multiforme, farmacodermia, dermatite de contato (Schmidt, E. et al. 2015).

Devido aos variados achados clínicos no PPN, existem muitos diagnósticos diferenciais para a doença: mucosite associada a quimioterapia, PV, farmacodermia, eritema multiforme, líquen plano, dentre outros (Anhalt, G. J. et al 2017).

Penfigóide Gestacional ou herpes gestacional é uma erupção cutânea bolhosa que ocorre no segundo ou terceiro trimestre da gestação. Há um início rápido de placas dolorosas, seguidas de vesículas e bolhas. Tais bolhas tem predileção pela região abdominal, principalmente periumbilical e o envolvimento vulvar é raro. Nessa forma bolhosa são vistos auto anticorpos contra a membrana basal (Ozdemir, O. et al. 2016).

Pênfigo IgA é um tipo raro de Pênfigo que pode ocorrer em qualquer idade, sendo mais comum em adultos de meia idade. Pode ser visto com uma frequência um pouco maior em mulheres. O antígeno alvo desses autoanticorpos é a Desmocolina 1, uma glicoproteína transmembrana também presente nos desmossomos. Formam-se vesículas ou pústulas agrupadas, que evoluem para crostas, além de bolhas subcorneais acantolíticas (Herti, M. Sitaru, C. et al. 2017).

No Penfigóide Bolhoso, o acometimento genital pode ser visto como uma apresentação clínica possível deste diagnóstico diferencial e de patogenia diferente. Cerca de 10% dos casos tem acometimento vulvar. A apresentação clínica pode ser variada: pode envolver apenas a pele ou pele e mucosa, pode ser mais localizada ou também sistêmica. Geralmente o PB acomete indivíduos mais idosos (raro antes dos 60 anos), as bolhas tendem a ser mais tensas, unicolulares, cheias de fluido, profundas e a se romperem com mais dificuldade. O prurido também se apresenta como uma queixa comum. Apesar de lesões profundas (subepidérmicas na histologia), não costumam evoluir com cicatrização ou distorção da pele, a menos que ocorra infecção secundária associada. No Penfigóide Bolhoso o alvo é outro: o hemidesmossomo e a membrana basal (Robbins e Cotran, 2010; Schmidt, E. et al. 2015).

1.7 DIAGNÓSTICO

As lesões bolhosas apresentadas nos diferentes subtipos de Pênfigo, suas manifestações clínicas e a histologia de cada um não são patognomônicas e por isso precisam de testes adicionais para o correto diagnóstico da doença (Anhalt, G. J. et al 2017).

O diagnóstico é feito por meio da avaliação dos achados clínicos somados aos achados histopatológicos, imunopatológicos e sorológicos. Mesmo que em alguns

casos a clínica seja muito sugestiva, a confirmação laboratorial é necessária (Herti, M. Sitaru, C. et al. 2017).

1.7.1 Diagnóstico Clínico

É importante se fazer, inicialmente, uma revisão dos medicamentos utilizados pelo paciente e da posologia de cada um, pois os dados clínicos e laboratoriais não diferenciam com clareza o pênfigo idiopático autoimune do induzido por drogas (Herti, M. Sitaru, C. et al. 2017).

O diagnóstico clínico se dará pela extensão da doença, acometimento de pele e/ou mucosas, aspecto da lesão vesicobolhosa e evolução do quadro (Kasperkiewicz, M. et al. 2017).

1.7.1.1 Pênfigo Vulgar

No PV, geralmente a distribuição é generalizada, com acometimento de pele e mucosa. Sua predileção é pelas mucosas da boca, da vulva e da vagina. A mucosa oral, inclusive, costuma ser o local inicial da doença. Suas bolhas são mais frágeis e se rompem facilmente, por isso que sua apresentação clínica é na maioria das vezes com lesões erosivas, eritematosas e dolorosas. As erosões resultantes do rompimento das bolhas também costumam ser facilmente sangrativas, devido a sua maior profundidade, quando comparadas às lesões vistas no PF (Margesson, L. J. et al. 2017; Herti, M. Sitaru, C. et al. 2017).

As lesões em mucosas (principalmente na mucosa oral) geralmente são acompanhadas de dor intensa. Por outro lado, não é esperado prurido no PV. Tal quadro álgico prejudica diretamente a alimentação adequada pelo paciente, resultando em perda de peso e desnutrição. Além disso, as lesões cutâneas generalizadas levam a perda da integridade da barreira epidérmica, podendo causar perda de fluidos, proteínas, desequilíbrio hidroeletrólítico, aumentando ainda mais a

chance de infecção secundária, num cenário onde a batalha pela homeostase já se encontra fragilizada (Herti, M. et al. 2017).

As lesões genitais no PV não são raras como alguns acreditam, podendo chegar a 45% dos pacientes. Inclusive a mucosa genital é a segunda mais afetada, perdendo para a mucosa oral. Porém, percebeu-se que quando ocorre lesão genital, geralmente ocorre lesão da mucosa nasofaríngea associada. Nesses paciente com lesão genital, o exame colpocitológico evidenciou células acantolíticas em 35% dos casos, podendo levar a falsos positivos na avaliação de displasia cervicais (Kavala, M. et al. 2015).

Naquelas paciente com acometimento vulvar, observa-se a seguinte freqüência na distribuição das lesões: cerca de 90% apresentam lesões nos pequenos lábios, 35% na vagina, 28% nos grande lábios e 15% no colo do útero (Akhyani, M. et al. 2008).

O sinal de Nikolsky (descolamento provocado de toda ou de parte da epiderme, após compressão da pele perilesional com o dedo ou objeto rombo), geralmente está presente no PV (Herti, M. Sitaru, C. et al. 2017).

Mais raramente a mucosa pode ser preservada no PV. Nesses casos, o termo PV do tipo cutâneo é usado para se referir a essa forma de apresentação clínica. Mesmo nesses casos, foi comprovada a existência dos dois tipos de autoanticorpos contra DSG 1 e 3, porém por algum motivo, as lesões mucosas nessa forma de apresentação, não se desenvolvem (Herti, M. Sitaru, C. et al. 2017).

1.7.1.2 Pênfigo Foliáceo

Pode ser considerado como uma variante superficial do PV e que geralmente preserva as mucosas. O envolvimento cutâneo, portanto, tem maior expressão. Formam-se bolhas mais superficiais (subcorneais), na maioria das vezes pequenas e dispersas, que rapidamente evoluem para erosões e crostas (Herti, M. Sitaru, C. et al. 2017).

Os locais mais acometidos são o couro cabeludo, a face e o tronco. As lesões podem permanecer mais localizadas, mas podem também tornar-se confluentes e cobrir grandes áreas da pele. Mais raramente o PF pode progredir e cobrir toda a superfície da pele como um exantema esfoliativo difuso. As lesões bolhosas são acompanhadas de dor e queimação e, apesar de sintomáticas, costumam evoluir sem deixar cicatriz ou sequelas (Herti, M. Sitaru, C. et al. 2017).

O sinal de Nikolsky (descolamento provocado de toda ou de parte da epiderme, após compressão da pele perilesional com o dedo ou objeto rombo), geralmente está presente no PF (Herti, M. Sitaru, C. et al. 2017).

A forma endêmica do PF apresenta características semelhantes à forma idiopática. O que costuma diferenciar é a epidemiologia da doença e a correlação com estímulos ambientais (Herti, M. Sitaru, C. et al. 2017).

1.7.1.3 Pênfigo Paraneoplásico

As lesões mucosas antecedem as lesões cutâneas. Geralmente o quadro se inicia como uma mucosite erosiva grave e dolorosa. A mucosa oral é a mais acometida inicialmente, porém outros locais também podem apresentar lesões mucosas, como na mucosa da nasofaringe, na conjuntiva e também na região anogenital. Mais raramente no esôfago, estômago ou cólon, comprometendo ainda mais a qualidade de vida do paciente (Anhalt, G. J. et al 2017).

As lesões cutâneas apresentam-se polimórficas e altamente variáveis. As lesões bolhosas podem adquirir características mais frágeis e flácidas, como nos pênfigos vulgar e foliáceo. Ou então, apresentar-se como bolhas firmes e tensas, como vistas no penfigoide bolhoso (Anhalt, G. J. et al 2017).

Não é comum no PPN a ocorrência de lesões psoriaseformes, vegetativas, pustulares ou palmoplantares (Anhalt, G. J. et al 2017).

No PPN pode ocorrer o envolvimento pulmonar. Geralmente o quadro aparece no final da doença e evolui para uma bronquiolite restritiva, podendo ser grave e obliterante. A patogenia da lesão pulmonar não é claramente conhecida, mas ocorre acantólise, infiltrado inflamatório, deposição de anticorpos e desprendimentos celulares, levando a oclusão alveolar (Anhalt, G. J. et al 2017; Wieczorek, M. et al. 2016).

1.7.2 Diagnóstico Histológico

Diante do quadro clínico sugestivo, é necessário realizar a biópsia da lesão, que pode ser obtida de lesão cutânea ou mucosa. Dar preferência por biópsia perilesional, abrangendo cerca de 4 milímetros de diâmetro. Uma outra amostra semelhante é necessária para a realização da imunofluorescência direta (IFD), lembrando que esta amostra não deverá ser colocada em formol (Anhalt, G. J. et al 2017; Herti, M. Sitaru, C. et al. 2017).

Cada subtipo de pênfigo apresentará uma forma de depósito de autoanticorpos IgG diferente e é exatamente isso que caracterizará o tipo de lesão bolhosa apresentada. Os autoanticorpos causam o rompimento direto dos demossomos, perdendo sua função adesiva intercelular (Figura 5) (Robbins e Cotran et al, 2010; (Herti, M. Sitaru, C. et al. 2017).

1.7.2.1 Pênfigo Vulgar

No PV geralmente os depósitos são observados em todos os níveis do epitélio e, dessa forma, as lesões bolhosas apresentam-se suprabasais na histologia (Figura 2) (Robbins e Cotran et al, 2010).

Há clivagem intraepitelial e acantólise, principalmente localizada em região suprabasal. Infiltrado inflamatório esparso na derme e com eosinófilos (Herti, M. Sitaru, C. et al. 2017).

1.7.2.2 Pênfigo Foliáceo

No PF, por outro lado, as lesões bolhosas tendem a ser mais superficiais, são subcórneas (Figura 3), pois os depósitos de IgG são vistos também mais superficialmente (Robbins e Cotran et al, 2010).

Há clivagem intraepitelial e acantólise abaixo do estrato córneo ou dentro do estrato granuloso. Infiltrado inflamatório misto na derme superficial com eosinófilos e neutrófilos. No PF induzido por drogas, a prevalência é de eosinófilos (Herti, M. Sitaru, C. et al. 2017).

1.7.2.3 Pênfigo Paraneoplásico

No PPN a doença neoplásica induz a uma desordem autoimune, com ativação de respostas imunes humorais e celulares exacerbadas. Os autoanticorpos tem como alvo diversas estruturas e proteínas presentes nos desmossomos intercelulares, incluindo a DSG 3, principal protagonista na patogenia do Pênfigo Vulgar. Porém, no PPN, ocorre de forma expressiva a formação de outros autoanticorpos: contra células T. Nesta apresentação, há também importante acantólise, principalmente suprabasal, com conseqüente desenvolvimento de lesões bolhosas suprabasais, semelhantes às lesões vistas no PV. No entanto, no PPN as lesões tem apresentação mais variada, ocorrendo também com uma certa freqüência necrose de queratinócitos e dermatite liquenóide (Anhalt, G. J. et al 2017; Brunello, L. et al. 2017).

1.7.3 Diagnóstico Sorológico

O próximo passo é colher o soro do paciente para ensaio imunoenzimático (ELISA) e imunofluorescência indireta (IFI) (Anhalt, G. J. et al 2017; Herti, M. Sitaru, C. et al. 2017).

Estudos sorológicos que detectam anticorpos contra proteínas epidérmicas também são necessários, como o ensaio imunoenzimático (ELISA) para anticorpos de interesse. Outros testes sorológicos mais completos e específicos (por exemplos, os testes sorológicos de Imunoprecipitação e Immunoblot) podem ser realizados em grandes centros e por isso sua disponibilidade e indicação são limitadas e mais precisas (Anhalt, G. J. et al 2017).

Apesar do claro papel dos autoanticorpos contra as DSG 1 e 3 na patogenia do PV e do PF, sabe-se que há maior complexidade na apresentação das lesões, na patogenia e também na expressão de vários outros autoanticorpos envolvidos, não podendo se limitar às desmogleínas conhecidas. Já se reconhece o papel importante que outros autoanticorpos contra desmocollinas, proteínas transmembranas diversas, anti mitocondriais, anti acetilcolina e contra outras desmogleínas exerçam sobre a patogenia da doença (Herti, M. Sitaru, C. et al. 2017).

1.7.3.1 Pênfigo Vulgar

Os autoanticorpos IgG no PV reagem contra as duas DSG principais: a DSG 1 e 2, porém é mais expressiva contra a DSG 3. (Oliveira, L.A. et al 2016; Herti, M. Sitaru, C. et al. 2017).

1.7.3.2 Pênfigo Foliáceo

No PF há maior expressão de autoanticorpos anti DSG 1 (Oliveira, L.A. et al 2016; Herti, M. Sitaru, C. et al. 2017).

1.7.3.3 Pênfigo Paraneoplásico

Há maior expressão de autoanticorpos contra diversas estruturas e proteínas presentes nos desmossomos intercelulares, incluindo a DSG 3. Porém, no PPN, ocorre também a expressão de outros autoanticorpos, como por exemplo contra

células T, contra desmocolinas, proteína transmembranas, anti mitocondriais e anti acetilcolina (Anhalt, G. J. et al 2017; Brunello, L. et al. 2017).

1.7.4 Imunofluorescência direta

1.7.4.1 Pênfigo Vulgar

No PV há depósitos de imunoglobulina ao longo das membranas plasmáticas dos queratinócitos de toda a epiderme, fazendo com que se observe um padrão reticular ou em forma de rede de pesca (Figura 7) (Anhalt, G. J. et al 2017; Robbins e Cotran, 2010).

1.7.4.2 Pênfigo Foliáceo

No PF os depósitos de imunoglobulinas são vistos nas camadas mais superficiais da epiderme, com a acantólise também acompanhando esses depósitos (Figura 6) (Anhalt, G. J. et al 2017).

1.7.4.3 Pênfigo Paraneoplásico

No PPN a imunofluorescência direta pode se mostrar semelhante aos dois padrões acima descritos, corroborando com a apresentação clínica variada da doença (Anhalt, G. J. et al 2017).

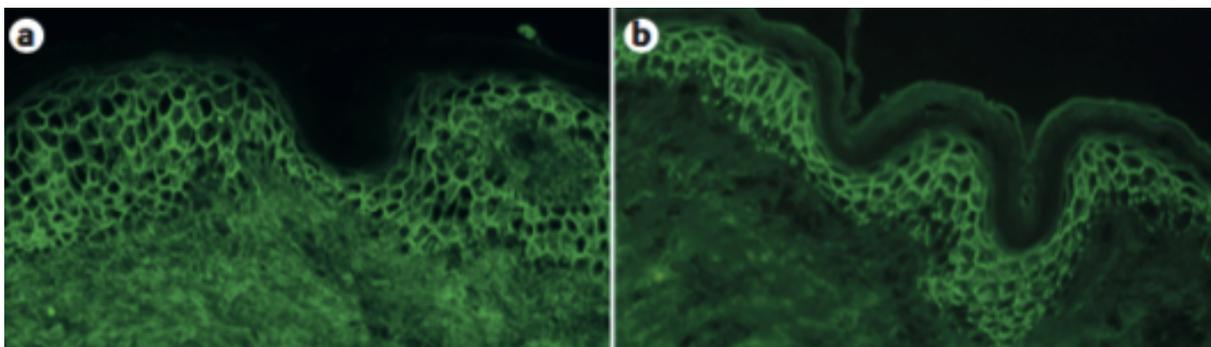


Figura 7: IFD do PV (a) e do PF (b). (Kasperkiewicz, M. et al. 2017).

1.8 TRATAMENTO

O objetivo principal do tratamento dessas lesões bolhosas é induzir à remissão completa ou, pelo menos, levar ao controle rápido das lesões e também minimizar os efeitos adversos possíveis e comuns à terapia proposta (Herti, M. et al. 2017).

Existem terapias comuns aos subtipos de pênfigo e também terapias específicas a cada um deles. Tais terapias específicas serão discutidas abaixo conforme cada subtipo. Já as terapias comuns, de uma forma geral, dizem respeito aos cuidados locais com as lesões bolhosas, que muitas vezes se assemelham a grandes queimados, a depender da extensão da doença.

1.8.1 Cuidados pré tratamento

Por serem doenças de morbidade expressiva, tanto o PV como o PF devem ter seu tratamento instituído o quanto antes e sem demora. Como a terapia é imunossupressora, é preciso lembrar de administrar drogas vermícidas ou anteparasitárias antes do início do tratamento (Herti, M. et al. 2017).

Nos casos extensos, de comprometimento do estado geral ou em pessoas idosas, avaliar a necessidade de internação hospitalar para hidratação venosa, controle hidroeletrólítico, analgesia endovenosa com opióides, cuidados locais e até mesmo antibioticoterapia, esta última quando diante de infecção secundária (Anhalt, G. J. et al 2017).

1.8.2 Tratamento tópico

Nas lesões cutâneas e nas mucosas pode-se utilizar de limpeza frequente com água e/ou antissépticos (por exemplo os antissépticos bucais de uso cotidiano) e nas lesões cutâneas fazer a cobertura da mesma com vaselina ou gel hidratante e gaze. Nas lesões persistentes ou como complemento à terapia sistêmica, pode-se aplicar

corticóides tópicos de alta potência (como o Clobetasol) duas vezes por dia, sobre as lesões. Outra opção para as lesões difíceis e persistentes, seria a aplicação intralesional de Triancinolona. Algumas dessas lesões, principalmente as que evoluem com infecção secundária e permanecem refratárias ao uso de antibióticos, sempre pensar na possibilidade de infecção fúngica associada ou pelo Herpes vírus. Nesses casos, associar antifúngico e antiviral empiricamente (Anhalt, G. J. et al. 2017; Herti, M. et al. 2017).

1.8.3 Pênfigo Vulgar e Pênfigo Foliáceo

Em muito se assemelham os tratamentos dos pênfigos vulgar e foliáceo. O PV tem como terapia inicial os glicocorticóides sistêmicos e geralmente apresentam boa resposta para o controle da doença. Inclusive, foi observada uma queda dramática na mortalidade do PV e do PF com a introdução da terapia com corticóides. Inicia-se com monoterapia em dose imunossupressora (prednisona ou prednisolona via oral ou metilprednisolona endovenosa - não há superioridade comprovada entre essas alternativas). Uma melhora clínica significativa pode ser vista em cerca de duas semanas de tratamento. No entanto, para obtenção de uma resposta favorável, às vezes são necessárias doses elevadas de glicocorticóides e tais doses costumam causar efeitos adversos sérios e com potencial risco de vida. Para minimizar tais efeitos, associam-se aos corticóides imunomoduladores sistêmicos não esteroidais. Tem se conseguido, inclusive, uma ótima resposta e com menores efeitos colaterais quando a terapia inicial se faz com corticoide em dose mais baixa em associação com o Rituximabe (Herti, M. et al. 2017).

Alguns efeitos adversos da terapia prolongada com glicocorticóides sistêmicos podem ser citados: diabetes mellitus, hipertensão arterial, dislipidemia, obesidade central e visceral, úlceras gastrointestinais, suscetibilidade aumentada para infecções generalizadas ou oportunistas, osteoporose, necrose óssea asséptica, dentre outros (Herti, M. et al. 2017).

As drogas imunomoduladoras empregadas são a Azatioprina (uma das mais utilizadas), o Rituximabe (anticorpo quimérico anti linfócitos B específicos, que tem ganhado cada vez mais lugar e não apenas nos casos sistêmicos e refratários, como inicialmente era proposto) Micofenolato Mofetil, Dapsona, Ciclofosfamida (reservada para os casos graves e refratários, devido aos seus graves efeitos colaterais e toxicidade). Em alguns casos individualizados, pode ser necessária a plasmaférese como opção de tratamento (Anhalt, G. J. et al 2017; Herti, M. et al. 2017).

A doença pode ser considerada como estando sob controle quando não há mais o surgimento de novas lesões bolhosas por um período de algumas semanas e quando as lesões existentes se encontram em remissão. A partir de então, a dosagem dos glicocorticóides poderá ser reduzida lenta e progressivamente até a mínima dose necessária e capaz de prevenir o surgimento de novas lesões. Só então a terapia moduladora não esteroideal poderá ser reduzida (Herti, M. et al. 2017).

Alguns estudos sugerem que uma remissão completa é atingida em aproximadamente 60% dos casos de Pênfigo Vulgar e que são necessárias em média 6 a 8 semanas para o controle completo da doença. O objetivo então passa a ser a retirada completa das medicações e em alguns casos essa retirada só será possível em três anos de tratamento total. Pacientes que apresentam lesão mucosa e idade de apresentação da doença menor que 60 anos, têm maior chance de conseguir a remissão completa do quadro (Herti, M. et al. 2017).

1.8.4 Pênfigo Paraneoplásico

É preciso tratar a neoplasia subjacente e os sintomas do paciente. Porém, o tratamento da malignidade nem sempre é benéfico ou leva a boas respostas. Em algumas neoplasias, como na Doença de Castleman e nos Timomas, a ressecção do tumor geralmente resulta na remissão da doença, no entanto pode levar até dois anos para a remissão completa do quadro (Anhalt, G. J. et al 2017).

Devido a raridade da doença e a variedade do quadro, a resposta ao tratamento também é extremamente variada. Como tratamento inicial, os glicocorticóides sistêmicos são a primeira opção. Inicia-se com Prednisona na dose de 1 mg por quilo de peso ao dia, podendo chegar a 2 mg. Em seguida, realiza-se redução progressiva da dose, até chegar a 10 ou 15 mg por dia de Prednisona - dose de manutenção que deverá ser feita até completar 6 meses de tratamento, pelo menos. Vale lembrar que as lesões cutâneas geralmente respondem primeiro e melhor ao tratamento, já as lesões mucosas costumam ser refratárias (Anhalt, G. J. et al 2017).

Outros medicamentos imunossupressores podem ser associados aos glicocorticóides sistêmicos, com benefícios individuais e variados resultados: Ciclofosfamida, Micofenolato Mofetil, Azatioprina e Ciclosporina (Anhalt, G. J. et al 2017).

O Rituximabe também se apresenta como uma opção de terapia com resposta variada. É um anticorpo quimérico anti linfócitos B específicos administrados de forma semanal e endovenosa. Pode-se citar também a plasmaférese como opção de tratamento em alguns casos individualizados (Anhalt, G. J. et al 2017).

1.8.5 Retirada do corticóide

A maneira de desmame do corticoide após estabilização do quadro ainda não foi completamente determinada, porém uma boa resposta pode ser obtida com o esquema a seguir. Lembrar que as drogas imunomoduladoras só poderão ser progressivamente reduzidas após a retirada completa do corticóide (Herti, M. et al. 2017).

Considerando a terapia com Prednisona, a orientação é iniciar a terapia com 1,0 mg a 2,0 mg (no máximo) por quilo de peso do paciente. Após cessação de novas lesões por um período de uma a duas semanas, iniciar a redução progressiva da Prednisona (Herti, M. et al. 2017):

- Reduzir 0,25 mg por quilo de peso a cada semana até atingir a dose de 0,5 mg por quilo de peso.
- Após 14 dias com a menor dose acima, reduzir a dose para 30 mg por dia de Prednisona.
- Realizar reduções na dose de 5 mg a cada 14 dias, até retirada completa da medicação. Caso surjam novas lesões durante a tentativa de desmame da droga, retornar para a dose mínima anterior.

1.9 PROGNÓSTICO

Nos primeiros descritos, falava-se em doença extremamente rara, peculiarmente maligna e sempre fatal (C. Firmino Cuthbert 1899; H. Radcliffe Crocker 1889).

As complicações do pênfigo vulgar eram quase sempre fatais. Antes do uso bem estabelecido dos imunossuppressores, estimava-se cerca de 70 a 100% de morte em cinco anos de doença. Já o pênfigo foliáceo, por apresentar lesões bolhosas mais superficiais que o PV, tinha uma história natural menos agressiva e com melhor prognóstico, a menos que suas lesões também evoluíssem para formas sistêmicas e generalizadas (Herti, M. et al. 2017).

Por serem doenças de morbidade expressiva, tanto o PV como o PF devem ter seu tratamento instituído o quanto antes, mas pelo seu potencial imunossupressor, os tratamentos são passíveis de complicações, principalmente decorrentes de infecções oportunistas das mais diversas. Esses regimes terapêuticos levaram a taxa de mortalidade do PV para 5 a 10%. Boa parte dessas mortes tem sido associadas a essas complicações inerentes ao tratamento (Herti, M. et al. 2017).

Inicialmente via-se o PPN como uma doença de prognóstico muito ruim, em que 75 a 90% dos paciente evoluíam a óbito nos primeiros dois anos da doença. Com o avanço no tratamento e terapias imunossupressoras, hoje os estudos mais recentes

apontam uma taxa de sobrevivência de um, três e cinco anos de 49, 41 e 39% respectivamente (Anhalt, G. J. et al 2017).

2 OBJETIVO

Alertar e conscientizar o médico ginecologista das possíveis e mais prevalentes doenças dermatológicas bolhosas que possam acometer a região genital, algumas vezes, inclusive, com repercussão sistêmica, causando grande morbidade e prejuízo à qualidade de vida da paciente. Para ilustrar tais doenças, feito um relato de caso de uma paciente assistida no Hospital Universitário Antonio Cassiano Moraes com doença dermatológica bolhosa e envolvimento genital importante.

Diferenciar os possíveis subtipos e diagnósticos diferenciais das lesões bolhosas, com foco nas diferentes formas de Pênfigo, para correta abordagem e adequado e tratamento.

Conscientizar o médico da importância de conhecer a doença e a sua evolução natural, levando o ginecologista a pensar na possibilidade do todo e não apenas na doença localizada e também na possibilidade do tratamento correto e bem feito, longo e multidisciplinar (quando necessário) e não apenas imediatista, empírico ou a curto prazo. Para isso, levar o médico a buscar um diagnóstico preciso e criterioso.

3 METODOLOGIA

Foi feita uma pesquisa para revisão bibliográfica em bases de dados eletrônicos nacionais e internacionais, incluindo SciELO, PUBMED, Up to Date, a partir da seguinte combinação de descritores: *pemphigus vulgaris*, *foliaceus*, *paraneoplastic*, *vulvar*, *bullous pemphigoid*, *bullous disease*. Em seguida, foi realizado um relato de caso coletado no ambulatório de Trato Genital Inferior do Hospital Universitário

Cassiano Antonio Moraes, com conclusão do tratamento no Hospital Evangélico (por opção da paciente). Na medida em que a pesquisa prosseguia, referências bibliográficas importantes, citadas nos documentos já pesquisados, também foram consultadas.

Foram selecionados estudos publicados desde os primeiros relatos até os dias atuais, relevando-se aqueles que contivessem maior valor informativo, contribuindo para os objetivos deste trabalho.

4 RELATO DE CASO

N.P.C, feminino, 83 anos, G5 P4 (todos partos normais) A1, casada, do lar, natural de Inhapim - MG, residente em Vitória - ES. Encaminhada ao serviço de patologia do trato genital inferior do hospital universitário Cassiano Antonio Moraes para avaliação de lesão bolhosa extensa em vulva e região interna de coxa esquerda.

História patológica pregressa: hipertensa crônica, cardiopata e história prévia de evento trombótico. Fazia uso de Olmezartana, atenolol, mononitrato de isossorbida, rivaroxabana, nortriptilina, quetiapina e betaistina. Relatava ter sido submetida a duas cirurgias: laqueadura tubária e angioplastia.

História psicossocial: negava etilismo, tabagismo, uso de drogas ilícitas, alergias ou vícios. História familiar: negava doenças hereditárias ou casos semelhantes na família.

Em março de 2017 a paciente iniciou um quadro de dor local e desenvolvimento de lesões bolhosas extensas, que atingiram toda a região vulvar e a região interna de raiz de coxa à esquerda e região glútea. não haviam lesões em outras regiões do corpo. Em aproximadamente uma semana de evolução, as bolhas grandes e confluentes haviam se rompido, dando lugar a uma pele eritematosa, sensível, brilhante, algo secretiva e de limites pouco definidos - semelhante a um grande

queimado. Nessa fase, cerca de uma semana do início do quadro, a paciente procurou atendimento no Hospital das Clínicas de Vitória, no ES. A paciente negava mudança em seus hábitos, negava febre, colporreia ou qualquer outro sintoma que pudesse se associar à lesão. Os testes rápidos de sífilis e HIV foram negativos.

A paciente e os seus familiares acompanhantes foram orientados quanto a importância da internação hospitalar devido a extensão da lesão, possibilidade de infecção secundária, distúrbio hidroeletrólítico, além da idade avançada da paciente. No entanto, os seus familiares optaram por dar seguimento ao tratamento no hospital Evangélico em Vila Velha. Nesse hospital escolhido pelos familiares, a paciente ficou sete dias internada, onde fez uso dos seguintes medicamentos: Clindamicina endovenosa na posologia de 600 mg de oito em oito horas durante sete dias. Ceftriaxone 1 g endovenoso de doze em doze horas durante sete dias. Ivermectina 6mg via oral em dose única, antes de iniciar o corticoide na dose de 1 mg de Prednisona por quilo de peso da paciente. O tratamento empírico escolhido incluía, portanto, doença de base imune. Com relação aos cuidados com a ferida, administraram sulfadiazina de prata e óleo de girassol duas vezes ao dia, durante todo o período de internação. Após os sete dias de internação hospitalar, a paciente foi para casa orientada a usar 20 mg de Prednisona pela manhã, além de manter os cuidados locais que estavam sendo realizados diariamente.

Cerca de 45 dias após o início do quadro, as lesões haviam regredido quase totalmente e sem deixar sequelas ou deformações. A pele cicatrizada adquiriu apenas uma tonalidade mais avermelhada que a pele não acometida ao redor. Devido à boa e rápida resposta ao tratamento empírico, a equipe médica optou pela não realização da biópsia, não sendo possível a elucidação completa do quadro e diagnóstico definitivo. O aspecto bolhoso da lesão era indiscutível, cabendo assim discussão quanto as possibilidades diagnósticas relacionadas.

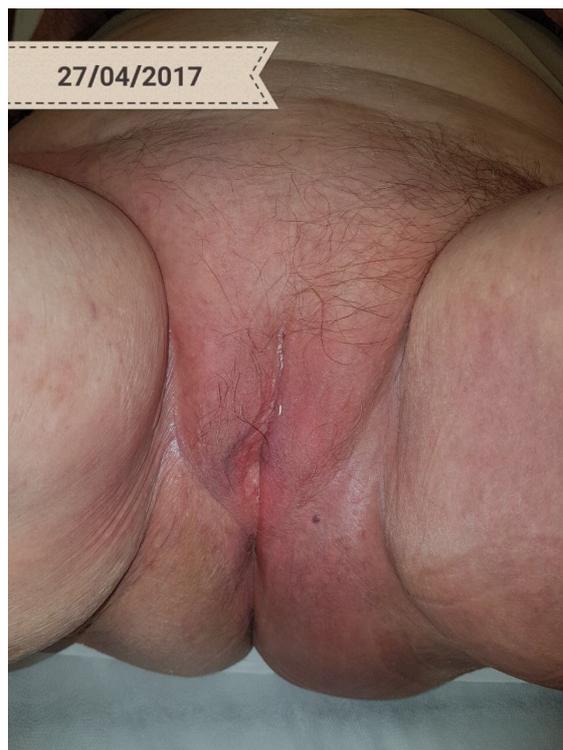
Abaixo pode ser vista a evolução da doença com o tratamento empírico instituído. As imagens são todas de arquivo pessoal doadas pelos familiares da paciente (Figuras 8 a 13).



Figuras 8 e 9: evolução da lesão nos dias 20 e 22 de Março (arquivo pessoal).



Figuras 10 e 11: evolução da lesão nos dias 25 e 29 de Março (arquivo pessoal).



Figuras 12 e 13: evolução da lesão nos dias 7 e 27 de Abril (arquivo pessoal).

5 DISCUSSÃO

Apesar do Pênfigo Vulgar ser o mais acometido em países Europeus, no Japão e América do Norte, o caso clínico relatado veio corroborar com a maior incidência de Pênfigo Foliáceo na América do Sul (Kasperkiewicz, M. et col. 2017; Oliveira, L.A. et al 2016).

Apesar de não ser possível fechar o diagnóstico da doença apresentada no relato de caso, por não haver critérios histológicos e sorológicos disponíveis, duas hipóteses diagnósticas maiores podem ser feitas pela clínica e evolução da doença. São elas: uma forma mais localizada do Pênfigo Vulgar ou o Penfigóide Bolhoso como diagnóstico diferencial.

Pode-se pensar em PF pelas seguintes características: o PF pode cursar com lesões mais localizadas, que podem também tornar-se confluentes e cobrir grandes

áreas da pele. Mais raramente o PF pode progredir e cobrir toda a superfície da pele como um exantema esfoliativo difuso. O envolvimento cutâneo é mais expressivo e as bolhas tendem a ser mais superficiais e frágeis. O sinal de Nikolsky geralmente está presente no PF, assim como foi possível provocar na paciente em questão. Além disso, as lesões bolhosas são acompanhadas de dor e queimação, como visto no caso relatado. Apesar de sintomáticas, costumam evoluir sem deixar cicatriz ou sequelas (Herti, M. Sitaru, C. et al. 2017).

O Penfigóide Bolhoso também deve ser pensado pelas seguintes características: 10% dos casos tem acometimento vulvar, pode envolver apenas a pele ou pele e mucosa e pode ser mais localizada. A faixa etária mais acometida é acima dos 60 anos. Apesar das lesões bolhosas serem mais profundas, tensas e uniloculares no PB, também não costumam evoluir com cicatrização ou distorção da pele (Robbins e Cotran et al, 2010).

Outros subtipos de Pênfigo, como o medicamentoso, não foram pensados, uma vez que as medicações utilizadas pela paciente já vinham sendo administradas de maneira crônica e não foram retiradas durante o tratamento da doença.

O tratamento empírico, ao qual foi submetida a paciente do caso relatado, com antibióticos endovenosos de amplo espectro, associados à terapia imunossupressora realizada, também contribuem para a suspeita diagnóstica de doença de base autoimune.

A hipótese de Pênfigo Paraneoplásico foi descartada pela equipe médica, porém a idade avançada da paciente, a ampla variedade na apresentação clínica do PPN e o fato de que em aproximadamente 30% dos casos a neoplasia não é diagnosticada previamente à manifestação bolhosa, o diagnóstico também poderia ser pensado e inclusive justificaria um controle pós tratamento e um acompanhamento mais regular (Anhalt, G. J. et al 2017).

Sabe-se que o Pênfigo é um grupo de doença rara e que seus registros se tornam ainda mais raros quando não há uma preocupação por parte da equipe médica em

registrar e concluir o diagnóstico corretamente, assim como foi demonstrado no relato de caso, o que justifica a limitação e a dificuldade no estudo e nos registros da doença (Kasperkiewick M et al 2017; Oliveira, L.A. et al 2016).

6 CONCLUSÃO

Com este estudo, foi possível obter um conhecimento mais amplo sobre as lesões dermatológicas bolhosas de acometimento genital, que são tão pouco faladas, apesar do grande desconforto e prejuízo à qualidade de vida da paciente que tais doenças podem causar.

O relato de caso sem uma conclusão precisa do diagnóstico, apresentado neste estudo, veio reafirmar a raridade do quadro e a dificuldade diagnóstica e de condução dessas lesões bolhosas. Perdeu-se a oportunidade de se fazer o melhor pela paciente quando não houve empenho e investigação adequada na hora de buscar o diagnóstico e conseqüentemente o tratamento mais eficaz. É preciso traçar um plano de conduta para que não se faça mais necessário intervir de forma empírica e sem alvo determinado.

Conhecendo os diferentes subtipos de pênfigo, suas características, apresentações clínicas, patogenia, epidemiologia, forma de diagnóstico e tratamento, é possível conduzir o quadro de forma a se confirmar a principal hipótese diagnóstica levantada e, antecipadamente, já preparar a paciente para a evolução natural da doença, para as possibilidades terapêuticas e dificuldades inerentes e esperadas para cada subtipo específico de pênfigo.

A paciente que procura o ginecologista com um quadro de lesões bolhosas anogenitais precisa ser acalmada e investigada. Um fluxograma precisa ser estabelecido e a paciente orientada quanto ao plano de investigação e tratamento. A morbidade da doença assusta e traz angústia à paciente e por isso ela precisa

estabelecer um laço de confiança com seu médico que só poderá ser feito com o comprometimento de ambas as partes.

Com base nos dados expostos anteriormente e no relato do caso, é possível concluir que cabe ao ginecologista conhecer e buscar a melhor forma e a forma mais completa de tratamento, conforme o diagnóstico correto e preciso da doença bolhosa em questão. É preciso levar o ginecologista a pensar na possibilidade do todo e não apenas na doença localizada. Dessa forma, o papel do ginecologista como médico da mulher, mais uma vez toma lugar de destaque, corroborando com a verdade de que o ginecologista precisa estar pronto para orientar com segurança, para acalmar com zelo e para encaminhar quando a assistência multidisciplinar se fizer necessária.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Akhyani, M. et al. Cervicovaginal involvement in pemphigus vulgaris: a clinical study of 77 cases. *British Journal of Dermatology* 2008.

Anhalt, G. J. Paraneoplastic Pemphigus. Janeiro 2017 - Up To Date

Barbosa, N. D. F. Et al. Vulvo-cervico-vaginal manifestations and evaluation of Papanicolaou smears in pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. *American Academy of Dermatology*. Dezembro, 2011.

Brunello, L. Primeview Pemphigus. *Nature reviews - Disease primers*. Maio, 2017.

Cholera, M. et al. Management of Pemphigus Vulgaris. *Adv Ther - Review*. Abril, 2016.

Crocker, H. R. Pemphigus vegetates. Março, 1889.

Cunha, P. R. et al. Dermatoses bolhosas auto-imunes. *An Bras Dermatol*, 2009.

Cuthbert, C. F. Et al. A case of pemphigus foliaceus. *The British Medical Journal*, 1894.

Gregoriou, S. et al. Management of pemphigus vulgaris: challenges and solutions. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology - Review*. Outubro, 2015.

Herti, M. Eming, R. Management of refractory pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. Julho, 2017 - Up To Date.

Herti, M. Geller, S. Initial management of pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. Dezembro, 2017 - Up To Date.

Herti, M. Sitaru, C. Pathogenesis, clinical manifestations, and diagnosis of pemphigus. Maio, 2017 - Up To Date.

Hull, C. Zone, J. J. Approach to the patient with cutaneous blisters. Agosto, 2015 - Up To Date.

Kasperkiewicz, M. et al. Pemphigus. Nature reviews. Disease primers. Maio, 2017.

Kavala, M. et al. Genital involvement in pemphigus vulgaris (PV): Correlation with clinical and cervicovaginal Pap smear findings. *Jam Acad Dermatol* - Volume 73, número 4. Outubro, 2015.

Margesson, L. J. et al. Vulvar lesions: differential diagnosis based on morphology. Abril, 2017 - Up To Date.

Ohzono, A. et col. Clinical and immunological findings in 104 cases of paraneoplastic pemphigus. *British Journal of Dermatology* - BJD. Setembro, 2015. (artigo 22 - PPN)

Ohzono, A. et al. Clinical and immunological findings in 104 cases of paraneoplastic pemphigus. *British Journal of Dermatology*, 2015.

Ozdemir, O. et al. A resistant case of pemphigus gestationis successfully treated with cyclosporine. *Interventional Medicine & Applied Science*, Vol. 8, 2016.

Robbins & Cotran, *Patologia - Bases Patológicas da Doenças*. 8a edição. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010.

Schmidt, E. et al. guideline for the diagnosis of pemphigus vulgaris/foliaceus and bullous pemphigoid. *Journal of the German Society of Dermatology*, 2015.

Sobel, J. D. Desquamative inflammatory vaginitis. Agosto, 2015 - Up To Date.

Tanasilovic, S. et al. Pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus determined by CD86 and CTLA4 polymorphisms. Clinics in Dermatology, Elsevier. 2017.

Vinay, K. et al. Pemphigus vegetans presenting as a verrucous plaque on the finger. British Association of Dermatologists. Clinical and Experimental Dermatology, 2016.

Wieczorek, M. et al. Paraneoplastic pemphigus: a short review. Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology, 2016.

Zenzo, G. et al. The pathogenesis of pemphigus: Controversy vs complexity. John Wiley & Sons A/S. Agosto, 2016.