



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA (UFPB)

CENTRO DE CIÊNCIAS MÉDICAS

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

GRADUANDA: RAYSSA SILVA LEAL MOUSINHO

ORIENTADORA: ANA ISABEL VIEIRA FERNANDES

JOAO PESSOA – PB

SETEMBRO/2013

Pênfigo vulgar com comprometimento de mucosa oral e pele: relato de caso.

Pemphigus vulgaris with oral mucosa and skin involvement: a case report.

Autores: Fernandes A. I. V¹, Mousinho R. S. L.².

1: Infectologista e docente do curso de Medicina da UFPB;

2: Graduanda em medicina na UFPB;

RESUMO

Introdução: O pênfigo vulgar (PV) é uma doença vesicobolhosa autoimune crônica que acomete pele e mucosas através da formação de bolhas intraepiteliais que facilmente se rompem, transformando-se em ulcerações bastante dolorosas. Apesar de ser uma doença pouco comum em nosso meio, o PV é importante porque, se não tratado adequadamente, pode levar a morte. **Relato do caso:** Paciente feminina, 42 anos, apresentou lesões ulcerosas e placas esbranquiçadas restritas à mucosa oral, sendo tratada inicialmente para estomatite herpética associada a monilíase. Evoluiu com surgimento de lesões bolhosas e ulcerosas cutâneas, com sinal de Nikolsky positivo. O estudo histopatológico confirmou PV, e a paciente foi tratada com prednisona, apresentando melhora do quadro. **Comentários:** Na maioria dos casos, o PV manifesta-se inicialmente na mucosa bucal, podendo posteriormente disseminar-se para outras membranas mucosas e pele. A presença de bolhas intra-orais é rara devido a sua rápida ruptura, por isso é mais comum a visualização de erosões e ulcerações. O diagnóstico precoce é essencial, devendo-se atentar para as características clínicas típicas da doença, bem como realizar biópsia da lesão ou do tecido perilesional para avaliação histológica. O tratamento é feito com corticosteróides que devem ser administrados nos estágios iniciais determinando um curso favorável para a doença.

Descritores: Pênfigo; Úlceras Orais; Candidíase.

ABSTRACT

Introduction: Pemphigus vulgaris (PV) is a chronic autoimmune bullous disease which affects the skin and mucous membranes through the formation of intraepithelial blisters that

rupture easily, becoming very painful ulcerations. Although it is an uncommon disease in our midst, PV is important because, if not treated properly, it can lead to death. **Case Report:** A female patient, 42, had ulcers and white plaques restricted to the oral mucosa, being treated initially for herpetic stomatitis associated with moniliasis. She evolved with bullous and ulcerated skin lesions with positive Nikolsky sign. Histopathological examination confirmed PV, and the patient was treated with prednisone, showing improvement. **Comments:** In most cases, PV initially manifests itself in the oral mucosa and may later spread to other mucosal sites and skin. The presence of intraoral blisters is rare due to its rapid rupture, thus visualization of erosions and ulcerations is more common. Early diagnosis is essential and professionals should be alert to the typical clinical features of the disease, as well as perform a biopsy of the lesion or perilesional tissue for histological evaluation. Treatment with corticosteroids should be administered in the early stages determining a favorable course of the disease.

Descriptors: Pemphigus; Oral Ulcer; Candidiasis.

INTRODUÇÃO

Pênfigo (do grego pemphix: bolha) é a designação de um conjunto de doenças vesicobolhosas com tendência à progressão, de evolução crônica e ilimitada e prognóstico grave¹. Atualmente, sabe-se que se trata de um grupo de patologias autoimunes, em que os portadores da doença apresentam anticorpos contra proteínas do complexo desmossomial responsáveis pela adesão intercelular no epitélio da pele e mucosa. Havendo destruição dessas estruturas de aderência, ocorre o afastamento das células, caracterizando o fenômeno denominado acantólise. Como consequência, surgem no interior do epitélio fendas ou bolhas que são preenchidas por líquido ou material sanguinolento. As mesmas tendem a se romper, transformando-se em ulcerações que provocam dor debilitante, perda de líquidos e desequilíbrio eletrolítico².

Há duas formas clínicas principais de pênfigo: o vulgar e o foliáceo. A cada uma delas acrescentam-se dois subtipos mais benignos, respectivamente pênfigo vegetante e pênfigo eritematoso³. No Brasil, o tipo mais comum de pênfigo é o foliáceo na sua forma endêmica, também chamada de fogo selvagem. Porém, dados dos Estados Unidos e Europa apontam o pênfigo vulgar como o tipo mais comum dessa bulose que, apesar de sua baixa ocorrência em nosso meio, é considerada uma patologia importante, já que pode ser fatal quando não diagnosticada e tratada na fase inicial⁴.

Este trabalho tem por objetivo relatar um caso de pênfigo vulgar em paciente do sexo feminino com 42 anos que desenvolveu lesões na mucosa oral e também em pele, alertando para a importância de se realizar o diagnóstico precoce desta doença a fim de melhorar o seu prognóstico.

CASO CLÍNICO

Paciente do sexo feminino, 42 anos, parda, encaminhou-se para o serviço de Doenças Infectocontagiosas do Hospital Universitário Lauro Wanderley queixando-se de dor na boca e dificuldade para se alimentar, tendo perdido 4kg no último mês, associado a prurido na face e no nariz. Relatou ter procurado profissionais, que prescreveram antibióticos, analgésicos e antissépticos tópicos, mas que não observou melhora.

Ela não reclamava de outras lesões em áreas mucosas ou na pele. Durante o exame clínico, observaram-se na cavidade oral múltiplas lesões ulceradas de tamanhos variados, associadas a placas esbranquiçadas e odor fétido, além de dentição precária. Não foram notadas lesões aparentes em outros sítios.

A hipótese diagnóstica foi estomatite herpética associada a infecção bacteriana secundária ou a monilíase. Dessa forma foi iniciado aciclovir, unasyn, fluconazol e nistatina oral. O exame micológico confirmou presença de *Candida albicans*, e após o sexto dia de tratamento houve melhora do aspecto das lesões orais e da odinofagia. A paciente recebeu então alta hospitalar, após realização de exodontia de múltiplos focos dentários.

Contudo, passados oito dias, a paciente retornou ao serviço com piora da dor e presença de sangramento na cavidade oral. A inspeção intra-oral revelou extensas áreas ulceradas e sangrantes localizadas em mucosa jugal direita e esquerda, dorso da língua, mucosa labial e vermelhão do lábio inferior, além de presença de placa esbranquiçada e fétida em língua. Após alguns dias de internação, foram observadas também lesões bolhosas e ulcerosas em membros superiores, abdome e dorso, associadas a prurido nessas regiões.



Figura 1: Visão frontal dos lábios da paciente mostrando áreas ulceradas e erosadas envolvendo a região de vermelhão dos lábios, e pontos crostosos no limite com a porção cutânea dos lábios.



Figura 2: Lesões crostosas no antebraço direito da paciente.

Realizada a manobra clínica de fricção com uso de gaze, houve desprendimento de tecido em áreas aparentemente intactas. Aventou-se então a possibilidade de pênfigo, sendo realizada biópsia incisional, com retirada de fragmentos da língua, mucosa jugal e lábio inferior. Os espécimes teciduais retirados foram encaminhados para o exame histopatológico, o qual confirmou o diagnóstico de pênfigo vulgar.

Foi então iniciado tratamento com prednisona e azatioprina, tendo havido boa resposta, com cicatrização das lesões cutâneas e melhora do aspecto das lesões orais. A paciente recebeu alta em bom estado geral, sendo encaminhada ao ambulatório de dermatologia para acompanhamento.



Figura 3: Paciente mostrando melhora da lesão nos lábios após 10 dias de tratamento com prednisona.

COMENTÁRIOS

O PV ocorre mais frequentemente em indivíduos adultos, sendo a faixa etária mais acometida entre a 5ª e 6ª décadas de vida. É raro na infância, embora exista na literatura relatos de casos em crianças e adolescentes³. Em relação à prevalência por sexo, existe discordância na literatura quanto ao acometimento preferencialmente em mulheres.

A etiologia exata do PV ainda não é totalmente definida. No entanto, autores são unânimes ao afirmar o caráter autoimune da doença. Isso pode ser evidenciado pela presença de autoanticorpos contra as ligações intercelulares epiteliais pavimentosas, predominantemente do tipo IgG₄, também chamados de anticorpos tipo pêfigo. Eles reagem contra glicoproteínas presentes nos desmossomos responsáveis pela adesão intercelular. Os sítios moleculares específicos das subclasses de glicoproteínas de superfície foram identificados como sendo a desmogleína 3 e desmogleína 1, sendo a primeira expressa nas camadas superficiais da epiderme das mucosas e pele, e a segunda restrita às camadas basal e suprabasal da epiderme da pele⁵. Quando ocorre a união entre as desmogleínas e os autoanticorpos específicos, determina-se o fenômeno da acantólise, ocorrendo perda do contato entre as células e a formação de uma fenda que separa a camada basal e a camada espinhosa. Esta fenda, ao ser preenchida por material líquido ou sanguinolento, acarreta a formação de vesículas ou bolhas que podem variar entre alguns milímetros a vários centímetros e que afetam mucosas e peles^{1,2}. Em aproximadamente 70% a 90% dos casos, os sinais da doença aparecem inicialmente na mucosa bucal, sendo os locais mais frequentemente envolvidos o palato, a mucosa labial, a mucosa jugal, o ventre da língua e a gengiva⁶.

É uma doença universal, porém parecem existir fatores genéticos e étnicos que predis põem ao desenvolvimento dos autoanticorpos que causam o pêfigo. Fato que reforça tal constatação é a crescente incidência nos judeus asquenazes, indivíduos do norte da Índia e povos do mediterrâneo². Contudo, além da presença de fatores endógenos, é imprescindível para o desenvolvimento de PV a presença de fatores exógenos, como certas drogas (captopril, cefalosporina, diclofenaco), agentes físicos (radioterapia, queimadura térmica, radiação ultravioleta), temperos do gênero *Allium* (alho, alho-poró, cebola), estresse emocional, procedimentos cirúrgicos e infecções virais (herpesvírus). Esses fatores podem contribuir para o início, progressão ou recaída do PV⁷.

No caso clínico relatado, a paciente fez uso de cefalexina e diclofenaco, antes da internação, na tentativa de tratar as lesões. Porém, esses agentes, somados à considerável carga de estresse emocional enfrentada pela paciente, podem ter, na verdade, contribuído

para sua piora. Uma vez internada, a paciente foi submetida a procedimento cirúrgico para realização de exodontia, outro fator exógeno conhecido que pode ter facilitado a progressão da doença, com surgimento de lesões em outros sítios.

É raro o paciente relatar a presença de bolhas intra-orais, e estas dificilmente podem ser identificadas ao exame clínico, por causa da rápida ruptura do teto fino e friável das bolhas, sendo mais comum a visualização de erosões e ulcerações distribuídas ao acaso na mucosa⁸. Esta característica típica do PV deve ser considerada pelo clínico ao fazer a anamnese e exame físico, do contrário pode ser fator complicador para o diagnóstico da doença, levando o profissional a confundir o PV com outras lesões ulcerativas comuns de boca, tais quais úlceras aftosas recorrentes e as lesões associadas às infecções herpéticas⁶.

O diagnóstico de PV deve se basear na análise de um conjunto de fatores, dentre eles, os aspectos clínicos, a manobra semiotécnica do sinal de Nikolsky, biópsia no tecido adjacente às lesões para realização de exame histopatológico e de imunofluorescência direta de tecido perilesional. Deve-se, primeiramente observar a presença das manifestações típicas de PV e história clínica compatível. Depois, é essencial a pesquisa do sinal de Nikolsky, que consiste na expressão clínica da acantólise. Este sinal é considerado positivo quando, ao se friccionar fortemente a pele ou mucosa do paciente portador de pênfigo com a polpa digital ou com um instrumento rombo, ocorre a formação de uma bolha com líquido purpúreo hemorrágico no local onde foi feita a fricção e as camadas epiteliais suprabasais são destacadas¹. Embora seja um achado clínico clássico do pênfigo, o sinal de Nikolsky não lhe é patognomônico, sendo necessário um exame de biópsia com a retirada de uma amostra de tecido de uma vesícula ou bolha intacta ou, quando esta já está rompida, retira-se uma amostra da sua margem, que é onde provavelmente podem ser observados melhor os aspectos específicos da doença. O exame histopatológico do material colhido revela as características histológicas típicas do pênfigo, com visualização de fenda suprabasilar em cujo interior encontram-se flutuando grupos de células com alterações degenerativas características, denominadas células de Tzanck ou células acantolíticas³. Já através da imunofluorescência direta é possível evidenciar anticorpos fixados no tecido. Pode-se ainda submeter o soro do paciente à imunofluorescência indireta, a qual demonstra a presença e a concentração de anticorpos circulantes⁶.

No caso descrito, os cortes histológicos do material biopsiado evidenciaram o processo de acantólise, mostrando fendas intraepiteliais com extravasamento sero-hemorrágico e ocasionais células epiteliais arredondadas com alterações degenerativas, tais

como tumefação dos núcleos e hipercromatismo, compatíveis com células de Tzanck. A presença dessas características histológicas típicas confirmou o diagnóstico de PV.

Uma vez diagnosticado PV, deve-se iniciar prontamente o tratamento a fim de evitar a progressão da doença e diminuir sua mortalidade, que em casos não tratados pode chegar a 90%. O tratamento do PV consiste primeiramente no emprego de corticosteroides sistêmicos. Associado à corticoterapia, pode-se fazer uso de outras drogas imunossupressoras, como azatioprina, visando a redução da produção de autoanticorpos e a completa remissão da doença⁹. O maior risco que esse tratamento oferece é o advento de complicações decorrentes do uso prolongado de corticosteroides, sobretudo aumento da susceptibilidade a infecções sistêmicas, a que se deve um índice de mortalidade de 5% a 10%¹⁰. Entretanto, antes do uso desses medicamentos o PV era mortal em 60% a 80% dos casos⁴.

No caso apresentado, havia coexistência de pêfigo vulgar e candidíase oral. Porém, a paciente não se encontrava previamente em uso de corticosteroides, o que sugere que a presença de *Candida albicans* pode ter sido facilitada por outro fator imunossupressor não percebido ou relatado pela paciente, ou mesmo ocasionada pelo próprio PV, que por mecanismos autoimunes corrompe a integridade da barreira epidérmica.

O aspecto mais importante do PV é o seu reconhecimento, diagnóstico e tratamento ainda em fase inicial. Quanto mais precocemente for feito o diagnóstico, mais cedo poderá se instituir o tratamento, o que permite administração de doses menores de corticosteroides, reduzindo o risco de reações adversas e melhorando o prognóstico³. Além disso, o diagnóstico precoce associado a tratamento adequado previne a disseminação da doença para outros locais, o que torna necessário um tratamento mais intensivo⁹.

REFERÊNCIAS

- 1) Risso, M, Villalpando, KT, Pinho, MN, Filho, RP. Pênfigo vulgar: relato de caso clínico. Rev. Gaúcha Odontol. 2001; 59(3): 515-520.
- 2) Scully, C, Challacombe, SJ. Pemphigus vulgaris: update on etiopathogenesis, oral manifestations, and management. Crit Rev Oral Biol Med. 2002; 13:397-408.
- 3) Amormino, SAF, Barbosa AAM. Pênfigo vulgar: revisão de literatura e relato de caso clínico. R. Periodontia - Junho 2010 - Volume 20 - Número 02.
- 4) Robinson, JC, Lozada-Nur, F, Frieden, I. Oral pemphigus vulgaris: a review of the literature and a report on the management of 12 cases. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 1997; 84(4): 349-55.
- 5) Carli, JPD et.al. Pênfigo e suas variações. Odonto, jul/dez 2011; 19 (38): 15-29.
- 6) Moleri AB, Jordão MB, Ribeiro MC, Moreira LC. Lesões Oraís do Pênfigo Vulgar: A importância do diagnóstico precoce. Acta Scientiae Medica_On line. Vol. 1(2): 72-79; 2008.
- 7) Ruocco E, Wolf R, Ruocco V, Brunetti G, Romano F, Lo Schiavo A. Pemphigus: associations and management guidelines: facts and controversies. Clin Dermatol. 2013, jul-ago; 31(4): 381-90.
- 8) Femiano, F, Gombos, F, Nunziata, M, Esposito, V, Scully, C. Pemphigus mimicking aphthous stomatitis. J Oral Pathol Med 2005; 34(8):508-10.
- 9) Frew JW, Martin LK, Murrell DF . Evidence-based treatments in pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. Clin Dermatol. 2011, out; 29(4): 599-606.
- 10) Nafiseh E, Hossein M, Pedram N et al. Pemphigus Vulgaris and Infections: A Retrospective Study on 155 Patients. Autoimmune Diseases, vol. 2013, Article ID 834295, 5 pages, 2013.