

Penfigóide Bolhoso, a propósito de um caso clínico

Bullous Pemphigoid, a clinical case

Filipa Moleiro, Nadine Monteiro, Rui F. Marcos, Graça Lérias, Alberto Mello e Silva

Serviço de Medicina I (HEM- CHLO).

Recebido para publicação a 14.12.11

Aceite para publicação a 22.02.13

Resumo

O Penfigóide Bolhoso é a dermatose bolhosa auto-imune mais comum, sendo caracterizada pela formação de bolhas subepidérmicas. Os autores apresentam um caso de Penfigóide Bolhoso (forma bolhosa generalizada) numa mulher de 80 anos diagnosticada com base em anamnese e exame objectivo minuciosos, tratada com corticoterapia sistémica e tetraciclina bem como tratamento local durante o internamento, com follow-up a um ano. Sendo uma patologia com elevada taxa de mortalidade é importante reconhecê-la para iniciar tratamento dirigido precocemente. Faz-se acompanhamento fotográfico e breve revisão sobre esta entidade com referência a novos avanços.

Palavras chave: Penfigóide bolhoso, dermatose bolhosa subepidérmica auto-imune

Abstract

Bullous Pemphigoid is the most common autoimmune blistering disease, characterized by the presence of subepidermal blisters. The authors present a case control of bullous pemphigoid (generalized bullous form) in an 80-year-old-woman with diagnosis based on a careful anamnesis and examination, treated with systemic corticoid and tetracycline as well as local treatment, having been followed up for one year. Due to its high mortality rate it is important to recognize and treat it as early as possible. A photographic follow-up and a brief review on this matter have been made with reference to some advances.

Key words: Bullous pemphigoid, autoimmune subepidermal bullous dermatosis

Introdução

O Penfigóide Bolhoso (PB) é a dermatose bolhosa auto-imune mais comum e apesar de não haver dados da sua epidemiologia em Portugal, um estudo recente no Reino Unido obteve uma incidência de 4.3 novos casos/100 000 pessoas ano.¹ Afecta principalmente a população idosa sendo a idade média de incidência 77 - 83 anos, estando também descritos casos em idades jovens; sem prevalência de sexos confirmada.

Caracteriza-se pelo desenvolvimento de auto-anticorpos contra 2 componentes dos hemidesmossomas: BP230 (exclusivamente intracelular; com isoformas neuronal, muscular e epitelial²) e BP180 (com componente extracelular) cujo auto-anticorpo em circulação, ao aderir ao respectivo epitopo, condiciona a activação do complemento e consequente quimiofilaxia de eosinófilos e células inflamatórias que libertam proteases responsáveis pela degradação de hemidesmossomas condicionando a formação de bolhas subepidérmicas bem como potencial risco trombótico.³ Apesar do mecanismo fisiopatogénico estar ainda por esclarecer, supõe-se que a exposição de antigénios neuronais possa precipitar uma reacção imune contra epitopos epiteliais² explicando a associação desta dermatose com outras doenças: alterações neurológicas (como demência e Doença de Parkinson) e doenças psiquiátricas (como as Doenças Bipolar e Unipolar e Esquizofrenia nas mulheres). Está também relacionada com a condição de acamado e o uso crónico de certos fármacos (como a espironolactona e alguns neurolépticos).^{2,3}

Para o diagnóstico clínico de PB devem estar presentes 3 dos 4 critérios seguintes (sensibilidade de 90% e especificidade de 83%): (1) ausência de cicatrizes atróficas, (2) ausência de envolvimento da cabeça e pescoço, (3) ausência de envolvimento das mucosas (afectadas em 10-25% dos casos³) e (4) idade superior a 70 anos.⁵ Os autores propõem-se a apresentar um caso clínico de manifestação típica, com diagnóstico realizado exclusivamente em exame objectivo cuidadoso, onde foi importante a articulação com a Dermatologia. A partir deste caso faz-se uma curta revisão teórica do tema esperando alertar para o facto de ser necessário investigar o impacto desta doença em Portugal.

Caso clínico

Mulher de 80 anos de idade, caucasiana, reformada e residente num lar em Lisboa, totalmente dependente de terceiros para as actividades de vida diária, com antecedente pessoal de demência, medicada com Donepezilo, Fluoxetina, Diosmina e Trimetazidina. Foi internada em Janeiro de 2010 por dermatose extensa com duas semanas de evolução de início súbito e manifestada por vesículas e bolhas nos membros inferiores (MI's) com rápida extensão para o tronco e membros superiores, incluindo palmas das mãos (onde apresentava bolhas de conteúdo hemorrágico), Fig. 1. Na região toraco abdominal apresentava manchas eritematosas, pruriginosas, onde posteriormente se desenvolveram várias bolhas de diferentes diâmetros, tensas, pruriginosas e de conteúdo seroso, bem como escoriações lineares de coceira, Fig. 2 e 3. Cerca de uma semana depois do início da dermatose foi observada pela Médica Assistente e fez Benzilpenicilina benzatínica 2400, Deflazacorte e Bromelaína durante uma semana sem melhoria, pelo que foi encaminhada para o Serviço de Urgência.

Negava antecedentes familiares relevantes e não tinha intervenções cirúrgicas anteriores. Teve apenas um internamento prévio, em 2008, por fractura da bacia direita na sequência de queda. Negava hábitos tabágicos, alcoólicos e toxicofílicos.

Ao exame objectivo apresentava bom estado geral e de nutrição, estava consciente e colaborante, desorientada no tempo e no espaço, apirética e eupneica. Apresentava dermatose bolhosa generalizada, com afectação simétrica preferencial das regiões flexoras, Fig. 4 e 5, poupando a cabeça, couro cabeludo, pescoço, mucosas e sem sinal de Nikolsky.

Analicamente destacavam-se Hemoglobina 12.4 g/dL, Leucocitose (13.8 x 10⁹/L) com Eosinofilia (14%), Proteína C Reactiva 0.97mg/dL, Proteínas totais (5.5 g/dL) com Hipoalbuminémia (2.7 g/dL), Ureia 94 mg/dL, Creatinina 1.93 mg/dL, CK 108 U/L, DDímeros 1.0 µg/mL, Troponina I 0.110 µg/L, Tempo Protrombina 11.4 seg (INR 1.0), LDH 542 U/L, Ionograma: Na 141 mmol/L, K 4.83 mmol/L, Cl 111 mmol/L, Mg 2.3 mmol/L, Velocidade de hemossedimentação 8 mm/hora. A Radiografia torácica não tinha alterações.

Foi pedido o apoio da Dermatologia tendo-se colocado a hipótese



FIG. 1
Bolhas de conteúdo hemorrágico



FIG. 2
Bolhas de conteúdo claro em base máculo-palular toraco abdominal



FIG. 3

Bolhas toraco abdominais em pele normal e eritematosa, bem como lesões de coceira

de diagnóstico de Penfigóide Bolhoso. A doente iniciou tratamento com Prednisolona oral 40mg/dia e Doxiciclina 200mg/dia, bem como aplicação local de Ácido fusídico e Óxido de zinco durante 18 dias. Perante a evolução favorável sem o aparecimento de novas lesões, foi feita redução gradual de corticoterapia e teve alta com todas as lesões epitelizadas, sem cicatrização hipertrófica ou hiperpigmentação, Fig. 6, e indicação para completar mais uma semana de Doxiciclina 200 mg/dia e continuar a ser acompanhada pela sua Médica Assistente.

Discussão/Conclusões

A presença de bolhas tensas e resistentes à coceira sugere tratar-se de uma dermatose subepidérmica, pois nestes casos a parte

superior da bolha é constituída por toda a epiderme tornando-a mais resistente; este aspecto aliado ao facto de algumas terem conteúdo hemorrágico aponta fortemente para uma bolha subepidérmica (a derme é vascularizada, ao contrário da epiderme). A ausência de sinal de Nikolsky em pele perilesional também reforça esta hipótese, bem como a ausência de cicatrização hipertrófica.^{3,6}

O contexto epidemiológico juntamente com as características já discutidas, a ausência de envolvimento da cabeça, pescoço e mucosas, a presença de bolhas tensas com base eritematosa, sua distribuição simétrica⁷ e generalizada, com afecção preferencial pelas regiões flexoras, e prurido intenso, apontam fortemente para o diagnóstico de PB (forma bolhosa generalizada, a mais comum)³; além disso, apresentava eosinofilia periférica à semelhança de 50% dos doentes.⁸ Frequentemente não são reconhecidos factores precipitantes; não obstante, dos factores de risco já enumerados a doente apresentava demência e estava acamada.³ Esta entidade nosológica faz diagnóstico diferencial com outras dermatoses bolhosas auto-imunes subepidérmicas: penfigóide cicatricial, herpes gestacional, epidermólise bulhosa adquirida (EBA), lupus eritematoso bolhoso, doença IgA linear e dermatite herpetiforme, entre outras.^{3,5}

A biopsia de bolha recente em zona peri lesional confirma a sua localização subepidérmica bem como infiltrado inflamatório eosinofílico característico. O exame *gold standard* para o diagnóstico é a Imunofluorescência directa onde se confirma a presença de anticorpos IgG e Complemento C3 em banda linear ao longo da membrana basal permitindo distinguir o PB das dermatoses bolhosas epidérmicas.³ No subgrupo das dermatoses bolhosas subepidérmicas há outras entidades menos comuns que podem ser excluídas pela aplicação da técnica de *salt split skin* em pele humana preparada com 1mol/L NaCl antes da Imunofluorescência directa de modo a provocar a clivagem da lâmina lúcida, detectando-se anticorpos na parte superior (*roof*) da peça no PB; e na parte inferior (*floor*) na EBA³, por exemplo.

A Imunofluorescência indirecta documenta a presença de anticor-



FIG. 4

Afecção de áreas flexoras



FIG. 5
Afecção de virilhas (seta) e face antero-interna das coxas



FIG. 6
Região toraco-abdominal com epitelação de todas as lesões, ao dia de alta

pos circulantes, e não tem correlação com a actividade clínica.³ Existem outras técnicas com pouca aplicação na prática, pelo que não são abordadas. O estudo diagnóstico poderá ser realizado após o início da terapêutica.⁹

O PB é uma doença auto-limitada que se não tratada pode persistir durante vários anos, com períodos de remissão espontânea e exacerbações, e quando tratada tende a regredir em 1.5 - 5 anos.³ Em 1953 foi reportada por Lever uma taxa de mortalidade de 24%. Após a introdução de corticoterapia no esquema base de tratamento desta doença, a taxa de mortalidade passa a ser de 6% a 41%,⁹ contribuindo para tal os efeitos secundários conhecidos do uso de corticoterapia sistémica de longa duração numa população vulnerável.^{9,10} Em 2002 foi publicado um artigo sobre um estudo em que se concluiu que a corticoterapia tópica com Propionato de Clobetasol em creme é eficaz na doença moderada e grave e é superior à terapia oral na doença grave¹⁰ sugerindo que a taxa de mortalidade esteja mais dependente do tratamento do que da gravidade da doença propriamente dita, o que é bastante relevante numa população maioritariamente idosa muitas vezes com várias comorbilidades. Na doente apresentada neste artigo a terapêutica com corticóide foi complementada com Doxiciclina, um antibiótico da classe das Tetraciclina, pelo seu potencial anti-inflamatório.⁹

Estão descritos na literatura alguns factores de risco de morte no primeiro ano após hospitalização: idade avançada (> 80.4 anos), dose de corticoterapia oral à data de alta > 37mg/dia, albuminémia \leq 3.6g/dL e velocidade de hemossedimentação > 30mm/hora na admissão; sem afecção de prognóstico pela presença de lesões orais, sexo ou presença de doença maligna (apesar desta ser importante no follow-up a 1-3 anos após a alta hospitalar) ou uso de imunossuppressores adjuvantes.¹¹ Em relação ao prognóstico, mais se acrescenta que está provado o maior risco nestes doentes de acidente vascular cerebral num follow-up a 3 anos.¹² Destes factores de risco a doente a que o caso se reporta apresenta a idade (80 anos) e a hipoalbuminémia (2.7 g/dL); não obs-

tante, um ano após a alta hospitalar a doente teve apenas uma recaída (de muito menor gravidade) cerca de duas semanas após a alta, rapidamente controlada com corticoterapia oral, sem necessidade de internamento.

O PB é a dermatose bolhosa auto-imune mais comum na população idosa e apesar de pouco se saber da sua incidência em Portugal é importante que seja reconhecida para o tratamento correcto ser iniciado prontamente, evitando a sua extensão e complicações. ■

Bibliografia

1. Langan SM, Smeeth L, Hubbard R, Fleming KM, Smith CJP, West J: Bullous pemphigoid and pemphigus vulgaris- incidence and mortality in the UK: population based cohort study. *BMJ* 2008; 337-a180.
2. Chen YJ, Wu CY, Lin MW, Chen TJ, Liao KK, Chen YC et al: Comorbidity profiles among patients with bullous pemphigoid: a nationwide population – based study. *British Association of Dermatologists* 2011; 165: 593-599.
3. Chan L, Bullous Pemphigoid, www.emedicine.com, 2011.
4. Bastuji-Garin S, Joly P, Lemordant P, Sparsa A, Bedane C, Dlaporte E et al: Risk factors for bullous pemphigoid in the elderly: a prospective case-control study. *J Invest Dermatol* 2010; 131:637-641.
5. Vaillant L, Bernard P, Joly P, Prost C, Labeille B, Bedane C et al: Evaluation of clinical criteria for diagnosis of bullous pemphigoid. *Arc Dermatology* 1998; 134:1075-1080.
6. Goldstein B, Goldstein A, Pemphigus, www.uptodate.com, 2009.
7. Bernard P, Bullous pemphigoid, www.orphanet.com, 2006.
8. Southwell B, Riaz F, Khachemoune A, Bullous Pemphigoid: A Short Review, www.emedicine.com, 2009.
9. Wojnarowska F, Kirtschig G, Hight AS, Venning VA, Khumalo

- NP: Guidelines for the management of bullous pemphigoid. *Br J Dermatol* 2002; 147: 214-221.
10. Joly P, Roujeau JC, Benichou J, Picard C, Dreno B, Delaporte E et al: Comparison of oral and topical corticosteroids in patients with bullous pemphigoid. *N Eng J Med* 2002; 346:321-327.
 11. Rzany B, Partscht K, Jung M, Kippers W, Mecking D, Baima B et al: Risk factors for lethal outcome in patients with bullous pemphigoid. *Arc Dermatology* 2002; 138:903-908.
 12. Yang YW, Chen YH, Xirasagar S, Lin HC: Increased risk of stroke in patients with bullous pemphigoid: a population-based follow-up study. *Stroke* 2011; 42:319-323.