

PÊNFIGO VULGAR COM EXCELENTE RESPOSTA À CICLOSPORINA ORAL

PEMPHIGUS VULGARIS WITH EXCELLENT RESPONSE TO ORAL CYCLOSPORIN

Priscila Wolf **NASSIF**^{1*}, Tamara de Nardo **VANZELA**², Patricia Pinheiro **MONTALVÃO**², Amanda Pohlmann **BONFIM**², Fabíola Menegoti **TASCA**³

1. Médica Dermatologista, Docente da disciplina de Dermatologia do curso de graduação em Medicina da Faculdade Ingá; 2. Acadêmica do curso de graduação em Medicina da Universidade Estadual de Maringá; 3. Médica Dermatologista, Docente da disciplina de Dermatologia do curso de graduação em Medicina da Universidade Estadual de Maringá.

* Av. Rio Branco 852, Zona 5 - Maringá, Paraná, Brasil. CEP: 87015-380. prewolf@gmail.com

Recebido em 17/07/2013. Aceito para publicação em 10/08/2013

RESUMO

O pênfigo vulgar é uma doença bolhosa autoimune que acomete pele e mucosa. Não há um consenso quanto à terapia padrão, entretanto, glicocorticoides sistêmicos vêm sendo usados como base do tratamento, associados a azatioprina, dapsona ou ciclosporina. Relata-se um caso de paciente com pênfigo vulgar, resistente ao tratamento com glicocorticoides, dapsona e azatioprina que respondeu ao uso de ciclosporina.

PALAVRAS-CHAVE: Pênfigo vulgar, ciclosporina, terapêutica.

ABSTRACT

Pemphigus vulgaris is an autoimmune bullous disease that affects the skin and mucous membranes. There is no consensus as to a standard therapy, however, glucocorticoid has been used as the basis of treatment, combined with azathioprine, dapsona, or cyclosporine. A clinical case of pemphigus vulgaris, resistant to treatment with glucocorticoids, dapsona and azathioprine which responded to cyclosporine, is reported.

KEYWORDS: *Pemphigus vulgaris*, cyclosporine, treatment.

1. INTRODUÇÃO

O pênfigo vulgar (PV), rara doença autoimune bolhosa possui mortalidade próxima a 100% se não tratada¹. Auto-anticorpos agem contra proteínas desmossômicas, encontradas nas junções epiteliais dos tecidos de revestimento, acometendo pele e mucosas¹. Inicia, principalmente, entre 5ª e 6ª décadas de vida². Já em relação ao sexo, existe discordância na literatura quanto ao acometimento preferencial em mulheres³.

Apesar da variedade de terapias adjuvantes utilizadas no PV, não existem estudos randomizados controlados demonstrando uma medicação que seja mais eficiente e

segura¹. Os glicocorticoides sistêmicos vem sendo usados como terapêutica de primeira linha⁴, mas pulsoterapia com glicocorticoides, azatioprina, dapsona e ciclosporina também são descritos¹. Relata-se o caso de um paciente com PV resistente à terapêutica com glicocorticoides, pulsoterapia, dapsona e azatioprina, necessitando de tratamento com ciclosporina com boa evolução clínica.

2. RELATO DE CASO CLÍNICO

Paciente do sexo masculino, 44 anos, casado, residente em Maringá, relatava lesões orais há 8 meses, que progrediram para regiões periorbitais, membros superiores e face medial das coxas, associadas à perda ponderal de 27 kg no período. Em relação às patologias pregressas, era hipertenso e intolerante à glicose. Fazia uso de losartana, hidroclortiazida e metformina.

Ao exame físico, apresentava lesões ulceradas em língua, lábios e região perioral, crostosas e vesiculares, em hipogástrico, região inguinal e membros.

A biópsia de pele evidenciou epiderme com espongirose multifocal associada à bolha intraepidérmica suprabasal com células acantolíticas e escassos linfócitos; na derme, exibição de linfócitos perivascularares com escassos neutrófilos e eosinófilos (Figura 1). Foi realizada investigação paraneoplásica com raio-X de tórax, ultrasonografia de abdome total, endoscopia digestiva alta, antígeno prostático específico, além de sorologias para HIV e VDRL, e hemocultura: todos sem alterações.

Quanto ao tratamento, optou-se inicialmente por prednisona 1mg/kg/dia, associada à dapsona 100mg/dia.

Em 10 dias houve melhora apenas das lesões mucosas, quando se introduziu a pulsoterapia com metilprednisolona 1g/dia, por 3 dias associada a azatioprina 100 mg/dia. O paciente demonstrou melhora das lesões, tendo alta hospitalar.

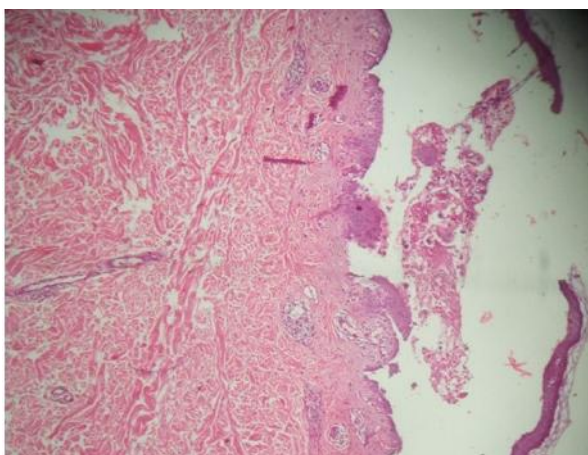


Figura 1. Acanbólise supra-basal.

Após 3 dias, o paciente evoluiu com piora das lesões, apresentando lesões exulceradas e bolhosas, sangrantes e com secreção purulenta, difusas pela face e corpo (Figura 2).

Reinternado, foi aumentado dose da azatioprina para 2mg/kg/dia. Com 15 dias de tratamento, o paciente evoluiu com sepse grave de foco cutâneo e mielossupressão (linfopenia e anemia); optou-se por iniciar antibioticoterapia com ceftazidime e clindamicina, com escalonamento para piperacilina/tazobactam e linezolida, associado ao fluconazol. Ademais, frente ao quadro de imunossupressão grave e à resposta lentificada do paciente ao tratamento, substituiu-se a azatioprina por ciclosporina 3 mg/kg/dia.

Houve melhora e reepitelização progressiva das lesões, ausência de lesões novas, e recuperação imunológica em 7 dias (Figura 3). Reenviar a figura 3 sem texto.

Recebeu alta hospitalar, após 43 dias de internação, com prednisona 100mg/dia, ciclosporina 300mg/dia e seguimento ambulatorial.

3. DISCUSSÃO

Atualmente, não há um consenso a respeito do tratamento do PV⁵. Os glicocorticoides sistêmicos vêm sendo usados como base terapêutica do pênfigo desde a década de 50⁴. Ratnam⁶, em um estudo controlado randomizado, comparou baixa dosagem (45-60mg/d) com alta dosagem (120-180mg/d), sem diferenças significativas no resultado, tempo de controle da doença e taxa de recaída⁶. Opiniões mais experientes sugerem iniciar tratamento com 1mg/kg/dia, visto que a morbidade em longo prazo da droga está mais associada ao acúmulo que à dose inicial⁷.

Quanto ao uso adjuvante de pulsoterapia com glicocorticoides, estudos mostraram que não há diferença no tempo, taxa, ou duração da remissão⁶.

Em um estudo de corte histórica de 12 anos, foi ob-

servado um bom resultado com a prednisona, sendo necessário, porém, algumas vezes, dose superior a 1mg/kg/dia para controle da doença.



Figura 2. Bolhas e exulcerações, algumas com crostas em região infraaxilar, periorbital, lábios e dorso.

Nestes casos, optaram pela associação com dapsona (100mg/dia), com bons resultados³, essa opção mais utilizada em detrimento da sulfassalazina, pentoxifilina, imunoglobulina intravenosa e plasmaférese¹.



Figura 3. Lesões cicatriciais hipercrômicas após tratamento com ciclosporina.

No caso, o esquema utilizado foi prednisona (1mg/kg/dia) associado à dapsona (100mg/dia) com melhora apenas de lesões mucosas.

As terapias de imunomodulação não-esteroidal sistêmicas (azatioprina, ciclofosfamida, micofenolatomofetil e ciclosporina) são usadas como alternativas de manu-

tenção; quando combinadas com glicocorticoides sistêmicos, elas também podem promover o controle da doença e um efeito poupador de esteroide⁴. Uma comparação da capacidade de poupar esteroide, entre azatioprina, micofenolato e ciclofosfamida, demonstrou nenhum benefício ou prejuízo entre elas⁴; por outro lado, um outro estudo apresentou efeito superior da Azatioprina, comparado a ciclosporina e micofenolato⁸. Na Tabela 1, é possível evidenciar um resumo das estratégias clínicas racionais para o tratamento e o controle do pênfigo vulgar.

A segurança da droga é outro aspecto a ser considerado⁴. A azatioprina apresenta riscos de hepatotoxicidade e mielossupressão, que também são efeitos secundários do micofenolatomofetil e da ciclofosfamida⁷; corroborando com o caso acima, sendo o mesmo motivo pelo qual se optou pela suspensão da droga.

Quanto à Ciclosporina, sua ação imunossupressora se dá através da inibição da ativação de linfócitos T e da liberação de citocinas. Em afecções dermatológicas, é indicada principalmente no controle da psoríase, colagenoses, dermatite atópica, líquen plano, alopecia areata, pioderma gangrenoso, hidrosadenite supurativa e síndrome de Sweet^{9,10}. No PV, é usada como poupador de corticoides, geralmente em combinação com este medicamento.

Recentemente, um estudo prospectivo demonstrou que 43% dos pacientes tratados com combinação de prednisona e ciclosporina permaneceram livres de recorrência clínica 5 anos após a descontinuação terapêutica, com perfis de segurança semelhantes entre a combinação de prednisona à ciclofosfamida, ou à azatioprina, com vantagem para a primeira quanto ao tempo de remissão¹⁰.

Frente a outras drogas imunossupressoras com ação citotóxica, é a única que não provoca mielossupressão⁹. Por isso, optou-se por essa medicação em substituição à azatioprina quando o paciente desenvolveu o mesmo efeito.

A ciclosporina tem como contraindicações absolutas hipertensão arterial (HA) de difícil controle, disfunção renal e linfomas de células T. Seus principais efeitos adversos são HA e nefrotoxicidade, sendo necessário avaliação da pressão arterial e da função renal. A dose recomendada é de 3-5mg/kg/dia por no máximo 8-12 meses, na fase aguda da dermatose, com redução lenta para evitar rebote⁹. A dose utilizada no caso foi de 3mg/kg/dia, sendo a HA controlada do paciente uma contra-indicação relativa⁹.

4. CONCLUSÕES

A ciclosporina não é a primeira escolha para tratamento dos casos de PV, mas parece uma alternativa segura e eficaz em casos graves resistentes. Possui a vantagem de não ser potencialmente mielossupressora, aten-

tando-se para as contra-indicações e controle periódico dos possíveis efeitos colaterais.

Tabela 1. Comparação entre imunossupressores para o tratamento do pênfigo vulgar.

	Azatioprina	Ciclosporina	Ciclofosfamida	Micofenolato Mofetil
Indicações	pênfigo vulgar; penfigoide bolhoso, gestacional, e cicatricial; LES; dermatomiosites; vasculites; dermatite atópica; policondrite; recidivante; esclerodermia; psoríase; pioderma gangrenoso; dermatite actínica crônica; <i>acne fulminans</i> ; ptiíase rubra pilar; doença de Behçet; sarcoidose.	psoríase; dermatite atópica; hidrosadenite supurativa; doença de Behçet; colagenoses; liquen plano; síndrome de <i>Sweet</i> ; alopecia areata; pioderma gangrenoso.	micose fungoide; vasculites; buloses; dermatoses neutrofilicas; colagenoses; doenças infiltrativas; histiocitose X; pênfigo vulgar refratário.	Pênfigo vulgar, foliáceo e bolhoso; dermatite atópica; buloses; pioderma gangrenoso; vasculites; colagenoses.
Apresentação	COMP.: 50mg Fr. Amp.: 100mg	CAP.: 10-25-50-100mg Sol. Oral: 100mg/ml Fr. Amp.: 50mg/ml	COMP.: 25-50mg Fr. Amp.: 200-1000mg	COMP.: 180-360-500mg
Dose e Posologia	1-3mg/kg/dia 1 ou 2 tomadas, com as refeições. Após 16 semanas, sem benefício clínico, suspender. Se controle da doença, reduzir dose em 0,5mg/kg/dia a cada 2-4 semanas. leucócitos <4.000 ou plaquetas < 150.000 – reduzir dose e monitorar leucócitos <2.000 ou plaquetas <100.000 – suspender até níveis normais.	3-5mg/kg/dia 2 tomadas com as refeições. Não ultrapassar 8 -12 meses de tratamento ininterrupto. Reduzir lentamente de acordo com melhora clínica para evitar rebote (0,5mg/kg a cada 15 dias). Fazer manutenção com pulsos.	1-5mg/kg/dia dose única ou fracionada. Suspender se: leucócitos <4.000, plaquetas <100.000 ou hepatúria. Pulsoterapia: 6 infusões mensais seguidas de infusões trimestrais. OBS: ingerir grande quantidade de líquido antes e durante a tomada para reduzir riscos de cistite hemorrágica.	35-45mg/kg/dia 2 tomadas com as refeições. Aumento gradual da dose a cada 2-4 semanas.
Posologia em situações especiais	Ajuste de dose em insuficiência hepática e renal. Uso concomitante de alopurinol: reduzir 30% da dose.	Ajuste de dose em insuficiência hepática. Se creatinina >30% do basal: repetir exame em 2 semanas; se ainda elevada, reduzir doze em 1mg/kg.	Ajuste de dose em insuficiência renal.	Ajuste de dose em alterações renais e hipoalbuminemia.
Contra-indicações	Hipersensibilidade à droga; gestação; infecção ativa.	Absolutas: HAS de difícil controle; alteração de função renal; linfoma de células T. Relativas: HAS controlada; gravidez ou lactação; infecção ativa; enxaqueca.	Absolutas: gestação e lactação; hipersensibilidade à droga; depressão da medula óssea. Relativas: infecções; hepatopatia; nefropatia.	Absolutas: gestação e lactação; hipersensibilidade à droga. Relativas: hepatopatia; nefropatia; uso concomitante com azatioprina.
Efeitos Colaterais	Supressão medular; Náuseas, vômitos, diarreia; Alteração de enzima hepáticas; Reação de hipersensibilidade.	HAS; nefrotoxicidade; oncogenicidade.	Leucemia, linfoma e pancitopenia; hepatotoxicidade, náuseas e vômitos; câncer de bexiga e cistite hemorrágica.	Náuseas, vômitos e diarreia; urgência urinária, poliúria, disúria e piúria estéril; mielossupressão, hepatotoxicidade.
Gravidez e lactação	Contraindicação absoluta na gestação. Segurança moderada na lactação.	Contraindicação absoluta.	Contraindicação absoluta.	Contraindicação absoluta.
Metabolismo e excreção	Metabolismo hepático.	Metabolismo hepático e excreção via bile.	Metabolismo hepático e excreção renal.	Metabolismo hepático e excreção renal.
Interações medicamentosas	Alopurinol; captopril; reduz eficácia do DIU.	Drogas que interferem na enzima P450.	Cimetidina, alopurinol, cloranfenicol e clorambucil.	Salicilatos, furosemida, probenicida, fluorquinolonas, metronidazol.
Exames complementares pré-tratamento	HMG; glicemia; ureia; creatinina; hepatograma; sorologias (hepatites, HTLV-I, HIV); hCG; EAS; PPF; PPD; Raio-x tórax.	HMG; eletrólitos; glicemia; creatinina; Clearance de creatinina; lipidograma; ureia; hepatograma; sorologias (hepatites, HTLV-I, HIV); hCG; EAS; PPF; PPD; Raio-x tórax; USG de rins.	HMG; ureia; creatinina; hepatograma; sorologias (hepatites, HIV); hCG; EAS; PPF; PPD; Raio-x de tórax	HMG; glicemia; ureia; creatinina; hepatograma; sorologias (hepatites, HTLV-I, HIV); hCG; EAS; PPF; PPD; Raio-x tórax.
Exames complementares durante o tratamento	1º mês: HMG semanal; função hepática e renal. 2º mês: HMG quinzenal; função hepática e renal. Após: HMG, função hepática e renal bimestrais.	Creatinina quinzenal no 1º mês; HMG, escórias nitrogenadas, EAS, eletrólitos, hepatograma, ácido úrico e lipidograma mensais.	1-3º mês: HMG e EAS semanais; TGO e TGP mensais. 3-6º mês: HMG e EAS quinzenais; TGO e TGP trimestrais. Após 6º mês: HMG e EAS trimestrais; TGO e TGP trimestrais. Preventivo ginecológico e Raio-x tórax semestral.	1º mês: HMG semanal; bioquímica sérica mensal. 2º mês: HMG quinzenal e bioquímica bimestral. 3º mês: HMG bimestral.

REFERÊNCIAS

- [1] Harman KE, Albert S, Black MM. British Association of Dermatologists. Guidelines for the management of pemphigus vulgaris. *BR J Dermatol.* 2003; 149:926-37.
- [2] Miziara ID, Costa EG, Miniti A. O uso da dapsona associado à prednisona no tratamento do pêfigo vulgar. *Ver Bras Otorrinolaringol.* 1994; 60(4):280-286.
- [3] Miziara ID, Ximenes Filho JÁ, Ribeiro FC, Brandão AL. Acometimento oral no pêfigo vulgar. *Rev Bras Otorrinolaringol.* 2003; 69(3):327-31.
- [4] Frew JW, Martin LK, Murrell DF. Evidence-based treatments in pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. *Dermatol Clin.* 2011; 29(4):599-606.
- [5] Strowd LC, Taylor SL, Jorizzo JL, Namazi MR. Therapeutic ladder for pemphigus vulgaris: Emphasis on achieving complete remission. *J Am Acad Dermatol.* 2011 Mar; 64(3):490-4.
- [6] Ratnam K, Phay K, Tan C. Pemphigus therapy with oral prednisolone regimens: a five year study. *Int J Dermatol.* 1990; 29:363-7.
- [7] Murrell DF, Dick S, Ahmed AR et al. Consensus statement on definitions of disease, end points and a therapeutic response for pemphigus. *J Am Acad Dermatol.* 2008; 58(6):1043-6.
- [8] Linda KM, Victoria PW, Elmer VV, Dédée FM. A systematic review of randomized controlled trials for pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. *J Am Acad Dermatol.* 2011; 64:903-8.
- [9] Bressan AL, Silva RS, Fontenelle E, Gripp AC. Imunossupressores em Dermatologia. *Na Bras Dermatol.* 2010; 85(1):9-22.

