

PENFIGOIDE BOLHOSO: UM RELATO DE CASO

BULLOUS PENFIGOID: A CASE REPORT

MEYBEL GONÇALVES MARTINIANO¹, WEBERTON KLEY CUPERTINO XAVIER¹, JÚLIA GONÇALVES PARDO², RAFAEL CARNEIRO REALE¹, THAYS CARVALHO CALDEIRA COELHO¹, BRUNA FIGUEIREDO FONSECA¹, RÍZIA KÉREM GONÇALVES MARTINIANO⁴, LAMARA LAGUARDIA VALENTE ROCHA^{3*}

1. Acadêmicos do curso de graduação em medicina do Centro Universitário de Caratinga (UNEC) – Caratinga, MG; 2. Médica residente em Pediatria do Hospital Infantil São Camilo - Unimed - Belo Horizonte, MG; 3. Professora Doutora do Centro Universitário de Caratinga (UNEC), MG. 4. Acadêmica do curso de graduação em medicina do Centro Universitário do Espírito Santo (UNESC) – Colatina, ES.

*Vila Onze, 36, Centro, Caratinga, Minas Gerais, Brasil. CEP: 35300-100. lamara.laguardia@gmail.com

Recebido em 16/08/2018. Aceito para publicação em 11/09/2018

RESUMO

Introdução: O penfigoide bolhoso é uma dermatose bolhosa autoimune rara e mais comum em idosos, de caráter crônico e com significativa morbidade. Evolui com períodos de surto e remissão. O pródrômo tem duração de semanas a meses e precede o surgimento das bolhas cutâneas. **Descrição do caso clínico:** Paciente idosa, 79 anos, com antecedentes de hipertensão arterial, diabetes mellitus tipo 2 e hemiparesia à direita devido acidente vascular encefálico (AVE) isquêmico. Atendida em pronto socorro hospitalar encaminhada por médico da atenção básica por consequência do surgimento há 20 dias de lesões purulentas pruriginosas em membros superiores, inferiores e tronco sem melhora após tratamento com anti-histamínicos e antifúngicos, instituído devido exame micológico direto indicativo de *Malassezia sp.*. Paciente foi internada e acompanhada pela clínica médica, infectologia e dermatologia. Ao exame dermatológico, apresentava lesões bolhosas tensas de conteúdo seroso sobre pele eritematosa. Feito biópsia de pele para investigação de penfigoide bolhoso e iniciado banhos com clorexidina e antibioticoterapia com oxacilina e ceftazidima pelo quadro infeccioso associado. Sem sucesso terapêutico, evoluiu com formação de novas bolhas. Iniciado prednisona 60mg/dia com melhora após 6 dias de corticoterapia. Sem surgimento de novas lesões, a dose de prednisona foi gradualmente reduzida e iniciado dexametasona tópico. O exame histológico confirmou o diagnóstico de penfigoide bolhoso (PB). No segundo dia de desmame, com as lesões de pele já secas e praticamente cicatrizadas, a paciente evoluiu com piora do estado geral e rebaixamento de consciência. Realizado TC de crânio que evidenciou novo AVE isquêmico evoluindo para óbito. **Comentário:** O diagnóstico precoce do PB é fundamental para a evolução e melhor prognóstico da doença. Ressaltamos a importância de se atentar para o possível diagnóstico de PB e realização de exame histológico para diagnóstico diferencial com outras dermatoses subepidérmicas bolhosas como dermatose bolhosa linear de IgA, epidermólise bolhosa adquirida, lúpus eritematoso sistêmico e dermatite herpetiforme.

PALAVRAS-CHAVE: Penfigoide bolhoso, Bolha subepidérmica, Lesões bolhosas, Corticoterapia.

ABSTRACT

Introduction: Bullous pemphigoid is a rare and common autoimmune bullous dermatosis in the elderly, of a chronic character and with significant morbidity. It evolved with parts of outbreak and remission. The prodrome has a duration of weeks and precedes the appearance of cutaneous blisters. **Description of the clinical case:** An elderly patient of 79 years with a history of arterial hypertension, type 2 diabetes mellitus and right hemiparesis due to ischemic cerebrovascular accident (AVE). Attendance at hospital emergency room by a physician at the emergency base for 20 days of trauma with antihistamines and antifungals due to direct mycological examination with *Malassezia sp.*. Patient was hospitalized and accompanied by infectology and dermatology. At the dermatological examination, she had lesions on the skin strains on the erythematous skin. Made skin biopsy for pemphigus investigation and treated baths with chlorhexidine and oxacillin and ceftazidime for the infectious condition associated, without success, with the evolution of new blisters. Initiated with 60mg / day with improvement after 6 days of steroid therapy. Without Emerging Densities a dose of prednisone was gradual and started dexamethasone topically. Histological examination confirmed the diagnosis of bullous pemphigoid (PB). On the second day of weaning with already dry and practically healed skin lesions, a patient evolved with worse state of consciousness and lowering of consciousness performed CT from his book of ischemic AVE evolving to death. **Comment:** Early diagnosis of BP is fundamental for the evolution and better prognosis of the disease. The importance of the examination for the diagnosis of PB and the accomplishment of histological examination for the inference with other subepidermal bullous dermatoses such as bullous acne vulgaris of IgA, epidermolysis bullosa acquired, systemic lupus erythematosus and dermatitis herpetiformis.

KEYWORDS: Bullous pemphigoid; Subepidermal bubble; Bullous lesions; Corticotherapy.

1. INTRODUÇÃO

Penfigoide bolhoso (PB) é uma doença cutânea autoimune rara, mais comum em idosos, caracterizada pela formação de bolhas tensas polimórficas e pruriginosas sobre a pele saudável ou inflamada. O prurido é geralmente o sintoma inicial e pode estar associado à formação de placas eritematosas. A

suspeita diagnóstica ocorre após o surgimento das lesões bolhosas. Porém, o diagnóstico nem sempre é fácil e a apresentação da doença pode confundir-se com outras dermatoses bolhosas, tardando o início do tratamento adequado, que tem como primeira linha a corticoterapia, tópica ou sistêmica. Apesar da baixa mortalidade, causa prejuízo na qualidade de vida, principalmente em idosos debilitados¹.

2. CASO CLÍNICO

Paciente idosa, 79 anos, sexo feminino, comparece ao pronto socorro hospitalar encaminhada por médico da atenção básica apresentando várias lesões infectadas, bolhosas e extensas em tronco, membros superiores (MMSS) e membros inferiores (MMII), poupando face e mucosas.

Em sua história patológica pregressa trata-se de uma paciente hipertensa, hemiparética à direita e acamada devido sequela de AVC isquêmico há 3 anos, portadora de diabetes mellitus tipo 2. Medicamentos de uso habitual: losartana 50mg, anlodipino 5mg, glimepirida 2mg e metformina 850mg.

Nos últimos 20 dias a paciente transcorreu com lesões infectadas e pruriginosas em MMSS, MMII e tronco. Em atendimento ambulatorial com dermatologista foi administrado anti-histamínico, sem melhora aparente e realizado raspado dérmico para exame micológico direto, o qual evidenciou presença de *Malassezia sp.* Foi então iniciado antifúngico tópico e oral, porém sem boa resposta.



Figura 1. Ruptura de flictenas entremeados por pele eritematosa em membro superior.

Após esse período as pápulas pruriginosas disseminaram para região de tronco e dobras, havendo confluência das lesões e formação de flictenas serosos

com pele íntegra e posterior ruptura de flictenas sem pústulas e com formação de celulite perilesional.



Figura 2: Flictenas rotos, bolhas tensas e lesões crostosas entremeadas por pele eritematosa em membro superior.

Paciente foi submetida à internação para clínica médica com acompanhamento conjunto da infectologia e dermatologia. Exame laboratorial na internação evidenciando anemia normocítica e normocrômica, leucocitose sem desvio, hiperglicemia e hipocalcemia – Hemácias 3,7milhões/mm³ (4 - 5,2milhões/mm³); hemoglobina 10,1 g/dL (12 - 16g/dL); global de leucócitos 14300 u/L (3500 - 10000 u/L); bastonetes 1%; glicose 151 mg/dL (65 - 99 mg/dL); cálcio 7,9 mg/dL (8,9 - 10,0 mg/dL). Ao exame físico: paciente em regular estado geral, corada, desidratada 2+/4+, anictérica, acianótica, lúcida e orientada. Ausência de febre ou tosse. Refere perda de apetite nos últimos 3 dias. Aparelho cardiovascular e respiratório sem alterações. Diurese preservada. Exame dermatológico: cabelos e unhas de topografia normal, mucosas limpas e sem lesões aparentes. Lesões extensas, bolhosas, tensas e serosas em tronco e membros. Pele com umidade 2+/4+, elasticidade, turgor e motilidade compatíveis com a idade.

Médico infectologista solicitou biópsia de pele para investigação de penfigoide bolhoso, iniciou banho com clorexidina 2% e antibioticoterapia venosa com oxacilina 2g de 4/4 horas e ceftazidima 1g endovenosa de 12/12 horas devido às lesões serem porta aberta de infecção em uma paciente diabética.

Após quatro dias de antibioticoterapia as lesões cutâneas apresentaram progressão lenta e formação de novas bolhas, sendo então iniciado prednisona 60mg/dia. A corticoterapia resultou em melhora das lesões, reduzindo-as em número. Porém, no quarto dia

de prednisona houve o surgimento de novas bolhas com conteúdo seroso, sendo mantido corticoide na dose de 60mg/dia por mais dois dias. Totalizados seis dias de prednisona em dose alta, foram evidenciadas melhoras das lesões com ausência de celulite e ressecamento progressivo. No sétimo dia de corticoterapia oral, foi iniciado desmame com redução para 40mg/dia e uso de dexametasona tópica nas lesões.



Figura 3. Lesões em resolução em tronco e membros.

Embora as lesões de pele apresentassem significativa melhora, o estado geral da paciente cursou com relativa piora, necessitando prosseguir com a internação hospitalar.

Paciente com boa aceitação de dieta oral, manifestando dispneia e gemência. Exames laboratoriais mantendo anemia normocítica e normocrômica, leucocitose sem desvio para esquerda. Radiografia de tórax sem alterações. Iniciada nebulização com B2 agonista e ipratrópio e oxigenioterapia por cateter nasal, sem melhora dos sintomas respiratórios. Associado heparina subcutânea para prevenção de tromboembolismo pulmonar por ser uma paciente acamada.

Biópsia de pele evidenciando à macroscopia fragmentos irregulares de pele com cor brancacenta e consistência firme-elástica; à microscopia, pele apresentando hiperqueratose com focos de paraceratose e fenda intraepidérmica suprabasal contendo células acantolíticas na luz; derme papilar edemaciada e vascularizada com focos de infiltrado inflamatório linfocitário, sendo conclusivo o diagnóstico de penfigoide bolhoso.

Após dois dias iniciados o desmame da corticoterapia oral, paciente apresentou boa evolução dermatológica, com lesões de pele secas e praticamente

cicatrizadas, porém cursava com piora do seu estado geral, rebaixamento de consciência, anisocoria e insuficiência respiratória. No dia seguinte foi realizada TC de crânio que evidenciou novo episódio de AVC isquêmico. Paciente evoluiu para óbito horas depois.

3. DISCUSSÃO

O PB é a doença bolhosa autoimune mais comum em idosos. Sua evolução ocorre com períodos de surto e remissão, sendo caracterizada por bolhas polimórficas tensas subepidérmicas causadas pela deposição de imunoglobulinas e complemento na membrana basal, mais precisamente nos hemidesmossomas – responsáveis pela coesão entre derme e epiderme².

O pródromo tem duração de semanas a meses e precede o surgimento das bolhas cutâneas. Nesta fase pode ocorrer exantema pruriginoso, papular ou urticariforme. O prurido pode ser inexistente, mas sua associação é comum e intensa. Quando as bolhas se desenvolvem a lesão clássica corresponde a bolhas tensas de 1 a 3 cm de diâmetro sobre pele eritematosa ou não. Com a evolução das lesões, ocorre ruptura das bolhas deixando erosões e crostas que se resolvem sem deixar cicatrizes³.

Em geral, as lesões tendem a ser numerosas e generalizadas e se distribuem na região inferior do abdome, virilha, axila e face flexora dos membros. Formas localizadas da doença também ocorrem em até 30% dos casos, e podem ser limitadas às pernas, região anogenital e áreas da pele que sofreram trauma acidental ou iatrogênico, por exemplo, radioterapia⁴.

Observa-se frequência significativamente maior de doenças neurológicas como demência, Doença de Parkinson e acidente vascular cerebral em paciente com PB⁵.

O diagnóstico depende de achados laboratoriais mesmo quando a clínica for fortemente sugestiva de penfigoide bolhoso, pois diversas outras lesões dermatológicas apresentam-se com bolhas mucocutâneas⁶.

Características laboratoriais:

- Biópsia da pele lesionada (borda de uma bolha intacta) corada com hematoxilina e eosina. O achado histopatológico inclui: espongiose eosinofílica, principalmente nas lesões precoces; infiltrado de células inflamatórias dérmicas superficiais com linfócitos, eosinófilos e neutrófilos; bolhas subepidérmicas com numerosos eosinófilos em seu interior.
- Biópsia de tecido perilesional para imunofluorescência direta, sendo este considerado padrão ouro para diagnóstico. Os achados desse exame revelam depósitos de IgG e/ou C3 na membrana basal epidérmica.
- Amostra de sangue para imunofluorescência indireta (método ELISA) para detecção de anticorpos (AgPB1 e AgPB2)^{6,7,8}.

A primeira linha de tratamento consiste em corticoterapia tópica ou sistêmica. Mesmo na doença extensa, corticoide tópico de alta potência fornece bons

resultados e até superiores à terapia sistêmica visto que possui mens toxicidade. A medicação de escolha é o clobetasol creme 0,05%. Caso o uso tópico não seja viável, é recomendado o tratamento com glicocorticoide sistêmico em doses iniciais de prednisona ou prednisolona 0,3 mg/kg a 0,75 mg/kg por dia. Em terapia com glicocorticoide sistêmico de forma crônica, devem ser adotadas medidas para prevenir osteoporose^{4,9}.

Pacientes em que a terapia com glicocorticóides sistêmicos não pode ser utilizada devido a comorbidades ou outros fatores, usamos micofenolato mofetil, azatioprina, metotrexato, dapsona ou doxiciclina. Quando pacientes não respondem a nenhum dos tratamentos citados, imunoglobulina intravenosa ou rituximabe são opções⁴.

Além da avaliação clínica, a medição dos níveis séricos de anticorpos BP180 é útil para acompanhar a resposta ao tratamento¹⁰.

3. CONCLUSÃO

O curso clínico do PB é variável, seguindo geralmente um caráter crônico e recidivante. Alguns fatores evidenciam maior risco de reaparecimento da doença no primeiro ano de tratamento, como altos níveis de anticorpos BP180 no momento da cessação da terapia, lesões extensas no momento do diagnóstico e demência associada.

O exame histológico para diagnóstico diferencial com outras dermatoses subepidérmicas bolhosas como dermatose bolhosa linear de IgA, epidermólise bolhosa adquirida, lúpus eritematoso sistêmico e dermatite herpetiforme.

Trata-se de uma doença rara, com grande repercussão na qualidade de vida. Dessa forma, o clínico deve estar atento ao reconhecimento precoce e início do tratamento a fim de obter melhor prognóstico. Além disso, a orientação de cuidados com a pele e encaminhamento para dermatologista podem auxiliar no acompanhamento do doente, desde que o referenciamento não atrase o início da terapia.

REFERÊNCIAS

- [1] Kirtschig G, Middleton P, Bennett C, et al. Interventions for bullous pemphigoid. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; CD002292.
- [2] Schmidt E, et al. Clinical Features and Practical Diagnosis of Bullous Pemphigoid. *Dermatol Clin.* 2011; 29:427–438.
- [3] Murrell DF, Daniel BS, Joly P, et al. Definitions and outcome measures for bullous pemphigoid: recommendations by an international panel of experts. *J Am Acad Dermatol* 2012; 66:479.
- [4] Wojnarowska F, Kirtschig G, Highet AS, et al. Guidelines for the management of bullous pemphigoid. *Br J Dermatol* 2002; 147:214.
- [5] Gambichler T, Segert H, et al. Neurological disorders in patients with bullous pemphigoid: clinical and experimental investigations. *Journal of The European Academy of Dermatology and Venereology.* 2015; 29:1758-1762.

- [6] Kasperkiewicz M, et al. Pemphigoid diseases: Pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Journaul autoimmunity.* 2012; 45, 55-70.
- [7] Kershenovich R, et al. Diagnosis and classification of pemphigus and bullous pemphigoid. *Autoimmunity Reviews.* 13:477-481.
- [8] Bernard P, Antonicelli F. Bullous Pemphigoid: A Review of its Diagnosis, Associations and Treatment. *American Journal of Clinical Dermatology.* 2017; 18:513-528.
- [9] Joly P, Roujeau JC, Benichou J, et al. A comparison of oral and topical corticosteroids in patients with bullous pemphigoid. *N Engl J Med.* 2002; 346:321.
- [10] Feliciani C, Joly P, et al. Management of bullous pemphigoid: the European Dermatology Forum consensus in collaboration with the European Academy of Dermatology and Venereology. *British Journal of Dermatology.* 2015: 172:867–877.