

A Importância do diagnóstico precoce do penfigoide cicatricial: Relato de caso

The importance of early diagnosis in cicatricial pemphigoid: case report

Thiago de Santana Santos¹, Flávia Tatiane Barbosa Lima², Emanuel Sávio de Souza Andrade³, Emanuel Dias de Oliveira e Silva⁴, Ana Cláudia Amorim Gomes⁵

¹ Mestrando em CTBMF da FOP/UPE.

² Especialista em CTBMF pela FOP/UPE.

³ Doutor em Patologia Bucal pela UFRN. Professor Adjunto de Patologia Bucal da FOP/UPE.

⁴ Coordenador da Residência e Especialização de CTBMF do HUOC/UPE. Professor Adjunto da Disciplina de Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial da FOP/UPE.

⁵ Especialista, Mestre e Doutora em CTBMF pela FOP/UPE, Professora Adjunta da Disciplina de Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial da FOP/UPE.

Descritores:

penfigoide cicatricial; corticosteróide sistêmico; patologia oral

Resumo

O penfigoide cicatricial é uma doença bolhosa inflamatória de caráter crônico e autoimune que afeta primariamente as superfícies mucosas. Auto anticorpos são produzidos contra o complexo de adesões dos hemidesmosomas da membrana basal da pele e mucosas. Afeta a cavidade bucal, laringe, esôfago, membrana ocular e raramente a pele. A formação de cicatrizes é característica e pode resultar em cegueira, quando envolve a conjuntiva ocular. O envolvimento da mucosa bucal é observado na maioria dos pacientes e, quando acomete a gengiva, produz um quadro de gengivite descamativa. A etiologia é desconhecida, no entanto tem sido relatada a indução por drogas como possível desencadeador da doença. O diagnóstico é obtido com base na história clínica, biópsia e imunofluorescência direta. O tratamento é feito através de corticosteroide tópico ou sistêmico, na dependência da gravidade da doença. O presente trabalho tem por objetivo relatar um caso de penfigoide cicatricial onde a paciente apresentava apenas lesões bucais, tendo sido estabelecido o diagnóstico por meio da histopatologia através da microscopia óptica a qual apresentou aspecto bastante característico. O tratamento instituído foi o uso de corticosteroide sistêmico. A paciente está em tratamento, com evolução satisfatória e compatível com o diagnóstico.

Keywords:

Cicatricial Pemphigoid. Systemic Corticosteroids. Oral Pathology

Abstract

The cicatricial pemphigoid is a bullous disease of character chronic inflammatory and auto-immune diseases primarily affecting the mucosal surfaces. Auto-antibodies are produced against the hemidesmosomal complex of members of the basal membrane of the skin and mucous membranes. Affects the oral cavity, larynx, esophagus, eye membrane and rarely the skin. The formation of scar tissue is characteristic and can result in blindness if it involves the ocular conjunctiva. The involvement of the oral mucosa is observed in most patients and when affects the gingiva produces a table of gingivitis peel. The etiology is unknown, however, has been reported to be induced by drugs as a possible trigger of the disease. The diagnosis is made based on clinical history, biopsy and direct immunofluorescence. Treatment is realized by topical or systemic corticosteroids, depending on the severity of the disease. This study aims to report a case of cicatricial pemphigoid in which the patient had oral lesions only was the diagnosis established by histopathology by light microscopy which showed very characteristic appearance. The treatment was the use of systemic corticosteroids. The patient is in treatment, with satisfactory evolution and is compatible with the diagnosis.

Correspondência para / Correspondence to:

Ana Cláudia Amorim Gomes

Av. Gal. Newton Cavalcanti, 1.650 - Tabatinga - Camaragibe/Pernambuco - Brasil CEP 54753-220

E-mail: thiago.ctbmf@yahoo.com.br

INTRODUÇÃO

O penfigoide cicatricial (PC) é definido como doença autoimune, inflamatória e crônica, em que bolhas subepiteliais são identificadas no exame microscópico. Tais bolhas surgem quando autoanticorpos são produzidos contra antígenos, principalmente o epeligrin. Esses autoanticorpos

atuam na membrana basal, especificamente nos hemidesmosomas, resultando em desinserção destes e, consequentemente, formação de bolhas na membrana basal.^{3,4,13,15-17,20} A presença de lesões típicas de penfigoide pode ocorrer também em pacientes que fazem uso periódico de medicações como: captopril, carbamazepina, clonidina, furosemida e amoxicilina.²

A cavidade bucal tem sido descrita como o sítio mais comum de acometimento do penfigoide cicatricial, no entanto outras superfícies também podem ser afetadas com certa frequência, dentre elas, pode-se citar a conjuntiva ocular, mucosa nasal laringe, esôfago, reto e pele.^{1,3,12,15} A formação de cicatrizes na laringe e esôfago pode trazer sérias complicações para o paciente.¹⁹ Na cavidade bucal, os locais mais afetados são gengiva, mucosa bucal, palato e língua, sendo a gengiva o sítio mais comum de aparecimento das lesões.^{2,12,15}

É imprescindível relatar que, na maioria das vezes, é na boca que a doença se manifesta primariamente, sendo observado gengivite descamativa, lesões vésico-bolhosas e ulcerações.¹⁹ A resposta positiva para o sinal de Nikolsky (condição na qual as camadas superficiais da pele se desprendem das camadas inferiores com uma ligeira fricção) é frequente, podendo haver períodos de exacerbação e remissão das lesões, que, quando ulceradas, podem ser bastante dolorosas.^{4,6,12,15,19}

Em contraste com as lesões bucais que raramente deixam cicatrizes, quando há o envolvimento da conjuntiva ocular, observa-se que, em 15% dos casos, há perda da visão devido à formação de fibrose subconjuntival, que progride para inflamação e erosão da conjuntiva. As tentativas de cura levam a cicatrizes que tendem a unir a conjuntiva ocular com a palpebral, fato denominado de simbléforo, podendo haver inversão da pálpebra, ou seja, entropião. As cicatrizes podem obstruir as aberturas das glândulas lacrimais, proporcionando produção deficiente de lágrimas e maior produção de ceratina, progredindo para a ceratinização da córnea, culminando em amaurose (perda completa da visão).^{1,5,12,15,19}

A faixa etária mais acometida é a partir da quarta década, sendo mais comum no sexo feminino na proporção de 2:1.^{2,11,12}

O diagnóstico definitivo pode ser obtido através da biópsia e posterior análise histopatológica, em que é observada a separação da camada basal epitelial do extrato subjacente, formando vesículas subepiteliais e vacuolização na lâmina basal abaixo do epitélio intacto. Pacientes com manifestação apenas bucal do penfigoide cicatricial exibem depósitos de IgG e C3 na membrana basal que podem ser identificados através da imunofluorescência direta, sendo este o exame complementar mais confiável para o diagnóstico. É também comum a presença de outras imunoglobulinas. Nos pacientes que desenvolvem apenas lesões bucais, raramente é identificado IgG na circulação sanguínea, o que limita o diagnóstico por imunofluorescência indireta.^{2,9,13} É fundamental que a biópsia incisional seja realizada em área de epitélio e de tecido conjuntivo intactos, para que se possa avaliar, de forma precisa, a interface desses dois tecidos. Em certos casos, é necessária a repetição da biópsia até obtenção de material adequado.^{12,13}

Após ter sido estabelecido o diagnóstico, o tratamento deve ser individualizado; para cada paciente, não existe um protocolo bem definido para o tratamento de penfigoide cicatricial. Lesões assintomáticas não requerem tratamento medicamentoso.^{4,12} A terapêutica medicamentosa a ser instituída pode ser baseada em corticosteroide tópico, quando as lesões são exclusivamente bucais. Porém, para lesões mais persistentes, é recomendável o uso de corticoide intralesional. Quando há falha no tratamento à base de corticoide tópico ou quando as lesões são mais agressivas e acometem a conjuntiva ocular, trato respiratório ou genitália, está indicado o uso de medicação sistêmica como corticosteroides, sendo o mais indicado a prednisona associada a agente imunossupressor.^{2,4,11,12}

Pacientes que não respondem à corticoterapia são beneficiados com o uso de medicamentos, como: tetraciclina,

azitromicina, ciclofosfamida e nicotinamida.^{2,4,12} Além disso, resultados satisfatórios têm sido relatados na literatura com a utilização de dapsona, um agente derivado da sulfã o qual apresenta ação imunossupressora, sendo necessária a monitoração periódica do paciente devido ao risco de desenvolvimento de anemia hemolítica. Vale ressaltar que o controle do biofilme dental e outros irritantes locais na cavidade bucal são de suma importância no tratamento do penfigoide cicatricial.^{4,14-16} Após o diagnóstico definitivo de penfigoide cicatricial, os pacientes devem ser encaminhados ao oftalmologista, mesmo que não apresentem quadro clínico de envolvimento ocular.^{10,12}

Mobini et al.¹¹ avaliaram 29 pacientes portadores PC com lesões exclusivamente bucais que foram tratados por meio de corticoide tópico ou por associação de corticoide tópico e sistêmico. A decisão da modalidade terapêutica a ser administrada para cada paciente foi baseada na severidade, extensão e nos sintomas da doença. Pacientes com doença severa foram beneficiados pelo uso da dapsona, e o tempo médio de tratamento foi de 42 meses.

Sami et al.^{17,18} pesquisaram o uso intravenoso de imunoglobulina em pacientes portadores de PC ocular não responsivo a outras modalidades de tratamento. Os autores relatam controle da doença de forma satisfatória, tendo sido estabilizadas as lesões oculares durante o período do tratamento.

O objetivo do presente trabalho é o de apresentar um caso clínico de uma paciente portadora de penfigoide cicatricial, discutindo os aspectos de diagnóstico e condutas de tratamento bem como ressaltar a importância do papel do cirurgião-dentista no diagnóstico precoce dessa patologia.

RELATO DO CASO

Paciente do sexo feminino, 77 anos de idade, leucoderma procurou um cirurgião-dentista especialista em Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial queixando-se de “problemas gengivais” e “ardência na boca”. Os sintomas persistiam há 04 meses, e, na anamnese, a paciente relatou possuir hipertensão arterial sistêmica compensada, hemangioma cerebral diagnosticado há 03 anos e estar em tratamento médico medicamentoso com Lacetim H[®] para controlar a hipertensão e Gardenal devido ao hemangioma cerebral. Em relação às lesões bucais, já havia sido submetida a tratamento periodontal e à aplicação de omcilon-A[®] em orobase, noplak[®], sem resultados significantes. Ao exame físico, não foram observadas lesões na conjuntiva ocular ou



Figura 1 - Aspecto clínico da lesão vésico-bolhosa na região da gengiva inserida lingual e gengiva eritematosa

na pele. Ao exame intrabucal foi diagnosticada hiperemia gengival, lesões vésico-bolhosas em gengiva inserida (fig. 1), gengivite descamativa em região de incisivos, caninos e pré-molares inferiores, resposta positiva ao sinal de Nikolsky, candidose eritematosa na mucosa do palato duro abaixo da prótese superior e higiene bucal pouco satisfatória. De acordo com a anamnese e os achados do exame físico, foi estabelecido como hipótese de diagnóstica descamação gengival medicamentosa ou doença autoimune como o pênfigo. Procedeu-se, então, à biópsia incisional de gengiva inserida em região de pré-molares e encaminhamento da peça ao laboratório de patologia oral. O laudo histopatológico foi de penfigoide cicatricial, apresentando as seguintes características: acantose irregular com acantólise basal focal, associada a moderado infiltrado linfoplasmocitário com neutrófilos no estroma subjacente; fibrose regular e discretas fendas

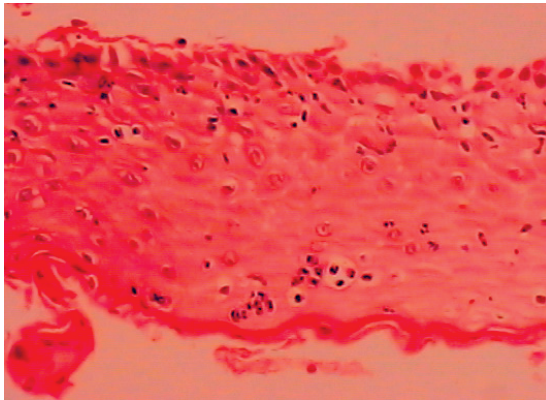


Figura 2 - Análise histopatológica demonstrando acantose irregular, acantólise basal focal associada a infiltrado inflamatório linfo-plasmocitário com neutrófilos no estroma subjacente. Notam-se fendas subepidérmicas.

subepidérmicas (Fig. 2). Após obtenção do diagnóstico definitivo, a paciente foi encaminhada para o oftalmologista, dermatologista e neurologista. O oftalmologista não detectou qualquer alteração ocular. A dermatologista não observou lesão na pele. Foi solicitado o parecer de neurologista para avaliar se havia associação do Gardenal como fator etiológico da lesão, no entanto, essa relação não foi estabelecida. Foi, então, instituída a terapêutica medicamentosa da seguinte forma: tetraciclina 500mg duas cápsulas de 12 em 12 horas, durante 30 dias, nicotinamida 500mg 01 comprimido de 8 em 8 horas, durante as refeições, prednisona 20mg 02 comprimidos ao dia, durante 15 dias, após esse período, 35mg durante 15 dias e de acordo com a melhora do quadro sintomatológico, a dose foi reduzida gradualmente a cada 15 dias passando a ser utilizado 15mg, 10mg e finalmente 5mg, que é a dose atual. Foi indicado também Carbonato de Cálcio, Vitamina D e Daktarin gel®, pois a paciente apresentava candidose, provavelmente associada à má higiene da prótese, bem como uso desta para dormir. Após a instituição da terapêutica medicamentosa e instruções de higiene oral, houve remissão significativa das lesões, e a paciente evoluiu sem queixas há um ano (Fig. 3).

DISCUSSÃO

O PC acomete, mais comumente, a mucosa bucal sendo a pele e a conjuntiva ocular, as regiões menos afetadas.^{12,19} Todavia, Robinson¹⁵ relatou níveis de acometimento ocular superiores a 80% e perda total de visão em 15% dos



Figura 3 - Aspecto clínico após um ano do diagnóstico definitivo. Ausência de lesões e gengiva clinicamente normal, a despeito da presença de cálculos dentários supragengivais

casos. Mobini et al.¹¹ afirmam que, ao contrário dos pacientes portadores de lesões em pele e conjuntiva ocular, os pacientes com lesões exclusivamente bucais apresentam um curso da doença com menor morbidade. Isso pode explicar o fato de a paciente atualmente estar sendo bem controlada, pois, só eclodiram lesões vésico-bolhosas na região intrabucal.

Scully et al.¹⁹ relatam a presença de vesículas ou bolhas no PC que tendem a se romper e formar um halo amarelado, onde fica caracterizada reação inflamatória e de pseudomembrana irregular, que é a manifestação mais comum da gengivite descamativa. American academy of periodontology², Chan³, Faria Júnior et al.⁶ Robinson¹⁵ citam como principais características de PC na cavidade bucal apenas a formação de vesículas ou bolhas, erosões e úlceras na mucosa, que tendem a curar sem deixar cicatrizes, quadro bastante semelhante ao encontrado na paciente do caso relatado. No entanto, de acordo com Chan³, o exame físico para pacientes com suspeita de PC deve avaliar, além das mucosas bucal e ocular, a presença de epistaxe, disfagia, disúria e sangramento retal.

Uma vez que geralmente as lesões por pênfigo e penfigoide cicatricial acometem previamente a cavidade bucal¹⁹ é necessário destacar o papel do cirurgião-dentista quanto ao diagnóstico precoce dessas doenças autoimunes, como neste caso apresentado, em que, em tempo hábil, a paciente foi encaminhada para tratamento médico e obteve êxito no controle da doença.

Técnicas sofisticadas de imunofluorescência direta têm sido capazes de distinguir subgrupos de PC. A diferenciação é realizada através da identificação de proteínas do Sistema Complemento, IgG ou outras imunoglobulinas a nível de membrana basal. Pacientes portadores de PC com manifestação exclusiva na cavidade bucal costumam demonstrar, no exame de imunofluorescência direta, depósitos lineares de IgG no entanto, no exame de imunofluorescência indireta, não é possível detectar níveis séricos desse mesmo autoanticorpo^{2,7,9,13}. De acordo com Scully¹⁹ é fundamental o exame imunohistoquímico para diagnóstico de doenças imunologicamente mediadas. No entanto, o exame histopatológico tem significado bastante expressivo no diagnóstico de PC, pois se pode observar a separação da membrana basal epitelial do tecido conjuntivo subjacente, ocasionando vacuolização e bolhas subepiteliais, permanecendo a superfície epitelial intacta.^{2,3} No caso relatado, o diagnóstico foi

alcançado com base nos achados clínicos e histopatológicos, não sendo indicado o exame de imunofluorescência direta, visto que a paciente apresentou quadro clínico, e o exame histopatológico foi suficientemente elucidativo para a confirmação da hipótese do diagnóstico.

O tratamento preconizado para o PC tem sido à base de drogas imunossupressoras, visto que se trata de uma doença imunologicamente mediada.

Segundo Doan et al.⁵ a sulfasalazina mostrou-se eficaz no tratamento de PC com envolvimento ocular como substituta da dapsona em pacientes intolerantes a esta droga, apesar de Hoang-Xuan et al.⁸ sugerirem que quando há envolvimento, apenas, da conjuntiva ocular pode-se tratar de uma entidade patológica distinta do penfigoide de acometimento mucocutâneo. Roest et al.¹⁴ afirmam que o uso de prednisona associado à ciclosfosfamida tem demonstrado melhores resultados do que a prednisona isoladamente, em casos de PC com acometimento ocular bilateral. Scully et al.¹⁹ relatam o uso de corticoide tópico em lesões exclusivamente bucais, no entanto, os referidos autores^{5,8} também relatam a utilização de drogas imunossupressoras, como a dapsona, nessas mesmas lesões e em concordância com Scully et al.¹⁹ afirmam que é desconhecida a resposta de cada subtipo de PC a determinadas drogas. No caso apresentado a dermatologista optou pelo tratamento inicial com corticoide sistêmico, pois a paciente apresentava gengivite descamativa de forma difusa na cavidade bucal o que limita à terapia com agentes tópicos e já tinha utilizado omcilon-A[®] em orabase, sem qualquer involução do processo patológico. O esquema terapêutico foi formulado, utilizando-se doses decrescentes (40mg, 35mg 15mg, 10mg e 05mg) de prednisona, de acordo com a melhora do quadro clínico. A tetraciclina e nicotinamida foram prescritos pela dermatologista, estando em concordância com Darling e Daley⁴ e Scully et al.¹⁹ que advogam por esta associação. Nistatina em gel foi prescrita, pois a paciente apresentou infecção fúngica durante o curso da doença, fato corroborado por Scully et al.¹⁹ que relatam serem comuns candidoses durante o tratamento sistêmico com drogas imunossupressoras. É de importância fundamental a orientação, por parte do cirurgião-dentista, ao paciente quanto à necessidade de boa higiene bucal, pois é descrito na literatura que a melhora da higiene bucal interfere, de forma positiva, no curso da doença.^{4,12,14,15}

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O diagnóstico das doenças imunologicamente mediadas como o penfigoide cicatricial deve ser, preferencialmente, estabelecido com base na imunofluorescência direta, entretanto, o exame histopatológico pode apresentar aspectos bastante característicos, que associados ao exame físico, permitem estabelecer o diagnóstico.

A terapêutica aplicada a cada paciente deve ser individualizada, visto que o PC apresenta um curso altamente variável, desde lesões que tendem a desaparecer espontaneamente àquelas que progridem agressivamente, envolvendo diversas superfícies mucosas e pele.

É de fundamental importância para o tratamento do PC que o cirurgião-dentista esteja capacitado a realizar o diagnóstico precoce dessa patologia, conhecendo seus sinais e sintomas, uma vez que desempenha um importante papel no tratamento de tais pacientes dentro de uma equipe multidisciplinar.

REFERÊNCIAS:

1. Ahmed M, Zein G, Khawaja F, Foster CS. Ocular cicatricial pemphigoid: pathogenesis, diagnosis and treatment. *Prog Ret Eye Res.* 2004;23(6): 579-592.
2. American Academy of Periodontology. Oral features of mucocutaneous disorders. *J Can Dent Assoc.* 2005;71(11): 851-54.
3. Chan L. Mucous membrane pemphigoid. *Clin Dermatol.* 2001;19:703-11.
4. Darling MR, Daley T. Blistering mucocutaneous diseases of the oral mucosa - A review: Part 1. Mucous membrane pemphigoid. *J Can Dent Assoc.* 2005;71(11): 851-54.
5. Doan S, Lerouic JF, Robin H, Prost C, Savoldelli M, Hoang-Xuan T. Treatment of ocular cicatricial pemphigoid with Sulfasalazine. *Am Acad Ophthalmol.* 2001;108(9): 1565-68.
6. Faria Júnior NB, Silveira EJD, Freitas RA, Galvão HC. Estudo de lesões orais associadas a doenças dermatológicas. *RBPO.* 2004;3(2): 81-87.
7. Fleming TE, Korman NJ. Cicatricial pemphigoid. *J Am Acad Dermatol.* 2000;43:571-91.
8. Hoang-Xuan T, Robin H, Demers PE, Heller M, Toutblanc M, Dubertret L, Prost C. Pure ocular cicatricial pemphigoid a distinct immunopathologic subset of cicatricial pemphigoid. *Am Acad Ophthalmol.* 1999;106: 355-61.
9. Jordan CKR, Daniels TE, Greenspan JS, Regezi J. Advanced diagnostic methods in oral and maxillofacial pathology. Part II: Immunohistochemical and immunofluorescent methods. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2002;93: 56-74.
10. Miserocchi E, Baltatzis S, Roque MR, Ahmed AR, Foster CS. The effect of treatment and its related side effects in patients with severe ocular cicatricial pemphigoid. *Am Acad Ophthalmol.* 2002;109:111-18.
11. Mobini N, Nagarwalla N, Ahmed R. Oral pemphigoid subset of cicatricial pemphigoid? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1998;85:37-43.
12. Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE. *Patologia Oral e Maxilofacial.* 3a ed. São Paulo: Elsevier; 2009.
13. Parisi E, Raghavendra S, Werth VP, Sollecito TP. Modification to the approach of the diagnosis of mucous membrane pemphigoid: A case report and literature review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2003;95(2): 182-186.
14. Roest M, Venning V, Khumalo N, Kirtschig G, Wojnarowska G. Cicatricial Pemphigoid (mucousmembrane pemphigoid). *Evidence-base Dermatology* (on line). 2003. Disponível em URL: <http://www.blackwellpublishing.com/medicine/bmj/dermatology/pdfs/cicatricial.pdf> (2009 Jul 24).
15. Robinson NA. Desquamative gingivitis: A sign of mucocutaneous disorders a review. *Aust Dent J.* 2003;48(4):206-211.

16.Sakamoto K, Mori, K, Hashimoto T, Yancey KB, Nakashima T. Antiepileptin cicatricial pemphigoid of the larynx successfully treated with a combination of tetracycline and niacinamide. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2002;128(12):1420-1423.

17.Sami N, Bhol KC, Ahmed AR. Intravenous Immunoglobulin Therapy in patients with multiple mucosal involvement in mucous membrane pemphigoid. Clinic Immunol. 2002; 102(1): 59-67.

18.Sami N, Letko E, Androudi S, Daoud Y, Foster S, Ahmed AR. Intravenous immunoglobulin therapy in patients with ocular cicatricial pemphigoid - A long-term follow-up. Am Acad Ophthalmol. 2004;111: 1380-82.

19.Scully C., Carozzo M., Gandolfo S., Puiatti P., Monteil R., Update on mucous membrane pemphigoid. A heterogeneous immune-mediated subepithelial blistering entity. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 1999;88:56-68.

20.Shimanovich I, Skrobek C, Rose C, Nie Z, Hashimoto T, Bröcker EB, Zillikens D. Pemphigoid gestationis with predominant involvement of oral mucous membranes and IgA autoantibodies targeting the C-terminus of BP180. J Am Acad Dermatol. 2002;47:780-784.