



Localizador: 16031

Medicina **Cutânea**
Ibero-Latino-Americana

Penfigoide bolhoso: chamando a atenção para concomitância com neoplasias malignas

Bullous pemphigoid: calling attention to concomitance with malignant neoplasms

Nátalie Schnaider Borelli,* Andrea Penhalber Frange,* Artur Antonio Duarte,†
Alexandre Ozores Michalany§

Palavras chave:

Penfigoide bolhoso,
neoplasias, sintomas
concomitantes.

Key words:

Bullous pemphigoid,
neoplasms, concurrent
symptoms.

RESUMO

Relatamos o caso de uma paciente feminina de 69 anos com diagnóstico há 4 meses de neoplasia pulmonar e há 1 mês com surgimento de bolhas tensas em membros inferiores sendo feito diagnóstico de penfigoide bolhoso. A ocorrência concomitante entre penfigoide bolhoso e neoplasias malignas é frequente porém ainda não foi completamente elucidado se tratase de patologias coincidentes ou se possuem alguma relação de causa e efeito.

ABSTRACT

We report the case of a 69 years old female patient diagnosed 4 months ago with lung cancer and 1 month with the emergence of tense blisters on the lower limbs and the diagnosis of bullous pemphigoid. The simultaneous occurrence of bullous pemphigoid and malignancies is common but has not been fully elucidated whether this is coincidental pathologies or have any relationship of cause and effect.

INTRODUÇÃO

O penfigoide representa um grupo de doenças autoimunes vesico-bolhosas subepiteliais com três variantes clínicas: penfigoide gestacional, penfigoide das membranas mucosas e penfigoide bolhoso.¹

O penfigoide bolhoso é uma doença crônica, limitada, que evolui com remissões e exacerbações, com formação de bolhas grandes e tensas, com conteúdo claro, podendo surgir em base normal ou eritematosa, com predileção por áreas flexurais. Costuma iniciar-se como lesão pruriginosa intensa, seguida de erupção generalizada com formação de bolhas.² O prurido é variável e o acometimento de mucosa pode estar presente em cerca de 10-35% dos pacientes e geralmente é limitado à mucosa bucal. Predomina em idosos (acima dos 70 anos), porém já foram descritos alguns casos na infância. As lesões podem persistir por vários dias, deixando área de crosta e erosão. Não apresenta predileção por sexo ou raça. Não há indícios de um componente genético no desencadeamento da doença, os casos parecem ocorrer de forma esporádica. A incidência é de 6 a 12 casos novos por milhão de pessoas por ano.³

Para realização do diagnóstico tem-se como base os aspectos clínicos, imunológicos e histopatológicos. A Resposta autoimune no penfigoide bolhoso é caracterizada pela presença de autoanticorpos IgG dirigidos contra dois antígenos nos hemidesmossomos da membrana basal: BP 180 (antígeno BP 2) e BP 230 (antígeno BP 230), que podem ser detectados pela imunofluorescência direta e indireta.² A imunofluorescência direta demonstra, em 90-100% dos casos, uma banda linear de imunorreação na membrana basal, principalmente de IgG E C3. Na histopatologia tem-se bolha subepidérmica, com moderado infiltrado inflamatório, de conteúdo predominantemente eosinofílico e infiltrado perivascular linfocitocitário.³

Com exceção dos casos em que a doença é localizada e o tratamento pode ser feito com cuidados locais e corticoides tópicos, normalmente o tratamento de escolha utilizado é o corticoide sistêmico. 1 Caso os corticoides não controlem isoladamente a doença ou estejam contraindicados, pode-se utilizar outras drogas imunossupressoras, como por exemplo, a azatioprina, o micofenolato de mofetil, metotrexato e a ciclofosfamida.²

* Residente de Dermatologia na Universidade de Santo Amaro.

† Doutorado em Dermatologia na Universidade de São Paulo. USP Coordenador Chefe do Ambulatório de Psoríase, Imunobiológicos e Colagenoses da Universidade de Santo Amaro.

§ Médico Patologista Assistente da Universidade de Santo Amaro, Médico Patologista do Laboratório Paulista de Dermatologia.

Conflito de interesses: Nenhum.

Recebido:
30/Julio/2016.

Aceito:
07/Diciembre/2016.



APRESENTAÇÃO DO CASO

Paciente feminina, 69 anos, refere surgimento de bolhas nas pernas há 30 dias.

Ao exame dermatológico: bolhas tensas em membros inferiores, que iniciaram como placas de bordas bem delimitadas, eritematosas e elevadas associadas à prurido e ardor local (*Figuras 1 a 3*).

Relata fazer uso eventual de dipirona, paracetamol e uso há 5 dias de penicilina benzatina.

Como antecedentes pessoais a paciente apresentava diagnóstico há 4 meses de câncer de pulmão realizado por biópsia de fragmento pulmonar com análise anatomopatológica: carcinoma não pequenas células infiltrando parede brônquica com extensa necrose.

Foram aventadas as hipóteses diagnósticas de eritema polimorfo bolhoso e penfigóide bolhoso.

Realizou-se a biópsia de uma bolha tensa e exame anatomopatológico que revelou: formação bolhosa subepidérmica contendo no interior pequeno número de leucócitos polimorfonucleares em meio a material seroso. Na derme superficial nota-se ectasia sanguínea e linfática com infiltrado linfocitário perivascular, confirmando o diagnóstico de penfigóide bolhoso (*Figuras 4 e 5*). O tratamento foi realizado com prednisona 40 mg/dia por 30 dias com redução gradual da dosagem durante 2 meses. A paciente evoluiu com melhora das lesões, apresentando apenas áreas de hiperpigmentação pós-inflamatória. Paciente

manteve-se durante esse período, aguardando o início do tratamento da neoplasia no centro de referência oncológico em que faz seguimento do seu caso.

DISCUSSÃO

Alguns estudos sugerem a associação de penfigóide bolhoso com comorbidades como doenças neurológicas (tais como demência e doença de Parkinson), doenças



Figura 2. Bolhas tensas em membros inferiores.



Figura 1. Bolhas tensas em membros inferiores, que iniciaram como placas de bordas bem delimitadas e eritematosas.



Figura 3. Placas de bordas bem delimitadas e eritematosas.

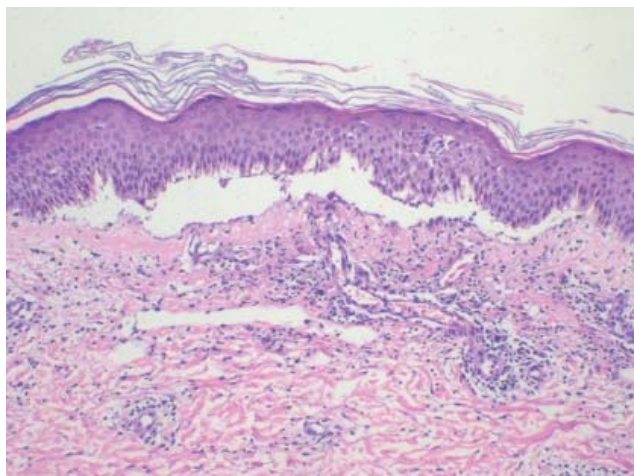


Figura 4. Exame histopatológico demonstrando a presença de bolha subepidérmica.

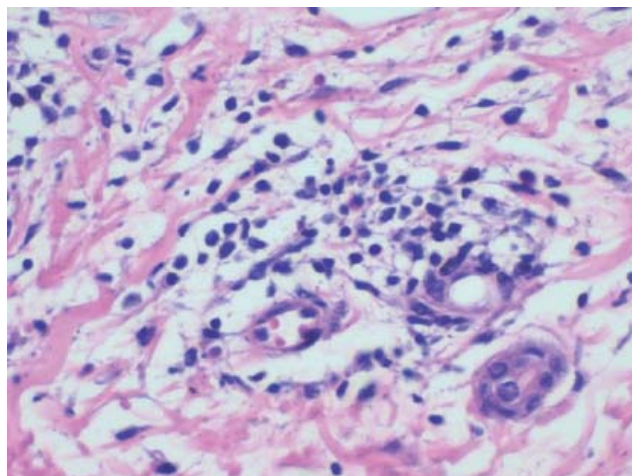


Figura 5. Na derme superficial nota-se ectasia sanguínea e linfática com infiltrado linfocitário perivascular.

psiquiátricas (tais como desordens bipolares), diabetes mellitus e neoplasias.⁴ Ainda não se estabeleceu totalmente se existiria realmente uma associação entre essas comorbidades e se há uma relação de causa e efeito que possa ser estabelecida, para que pudéssemos determinar, por exemplo, fatores de risco para o desenvolvimento de penfigoide bolhoso.⁵

Parece existir um aumento na taxa de mortalidade após a realização do diagnóstico de penfigoide bolhoso.³ O fato de ser uma doença mais comum na população idosa e dessa população por si só já apresentar, normalmente, diversas comorbidades associadas, além do possível quadro de imunossupressão causado pelo tratamento, pode justificar as maiores taxas de mortalidade entre os pacientes com esse diagnóstico.⁴ Da mesma forma, alguns autores consideram que associação do penfigoide bolhoso e as neoplasias seria somente uma coincidência pela faixa etária de acometimento, para outros, no entanto, ainda não se pode descartar a possibilidade de se tratar de uma doença paraneoplásica.⁵

A hipótese diagnóstica de penfigoide por medicamento foi aventada pelo uso prévio de dipirona, paracetamol e penicilina benzatina, porém esta hipótese foi descartada, pois, mesmo após a suspensão dessas medicações a paciente manteve o quadro clínico descrito, além de tratar-se de medicações menos associadas a esta patologia e os jovens serem mais acometidos.

Neste relato a paciente é idosa, apresentando, portanto, a faixa etária classicamente descrita na literatura como a mais acometida nessa doença, porém apresentou, diferentemente do habitual, diagnóstico de neoplasia com manifestações pulmonares antecedendo o quadro

clínico dermatológico. Normalmente, nos casos descritos na literatura, os pacientes apresentam inicialmente o diagnóstico de penfigoide bolhoso, com as lesões cutâneas características e só após costumam apresentar outros sinais e sintomas, com o então diagnóstico neoplásico.⁴

Os pacientes com penfigoide bolhoso apresentam uma ativação inflamatória endotelial, representada por níveis elevados de citocinas pro-inflamatórias, E-selectinas e fator de crescimento do endotélio vascular. Partindo dessa fisiopatologia, formula-se a hipótese de que essa ativação poderia ser responsável por predispor os pacientes à eventos vasculares, doenças tromboembólicas, infecções e neoplasias, corroborando as formulações de que o penfigoide bolhoso estivesse de fato associado à neoplasias e que, portanto, pacientes com esse diagnóstico teriam maior risco de malignidade.² Apesar disso, alguns autores rebatem essa possível teoria, com a crítica de que os títulos de anticorpos antimembrana basal nos pacientes com neoplasia e penfigoide bolhoso foram semelhantes aos dos pacientes sem doença maligna, levando a possível conclusão de que essa associação não seria estatisticamente significativa.¹ Além disso, na maior parte dos pacientes as manifestações clínicas do penfigoide bolhoso evoluíram apesar do tratamento ou ressecção da neoplasia. Como no caso clínico descrito, em que a paciente apresentou melhora das lesões cutâneas apesar de permanecer durante todo o período sem tratamento efetivo para a neoplasia.³

Conclui-se, portanto, que apesar de existirem pacientes que apresentam concomitantemente essas duas doenças ainda não se dispõe de teorias que possam efetivamente comprovar ou excluir se é uma associação real ou apenas coincidente, dada a dificuldade de se excluir outras

causas associadas como até mesmo o uso medicamentos, fazendo-se necessário manter as investigações e os relatos sobre esses casos.

CONCLUSÕES

Conclui-se, portanto, que apesar de existirem pacientes que apresentam concomitantemente essas duas doenças ainda não se dispõe de teorias que possam efetivamente comprovar ou excluir se é uma associação real ou

apenas coincidente, fazendo-se necessário manter as investigações e os relatos sobre esses casos.

Correspondência:

Dra. Andrea Penhalber Frange
Rua Apiacás, número 688 apto 91,
Perdizes/São Paulo,
CEP: 05017020, Brasil.
E-mail: andreafrange@gmail.com

REFERÊNCIAS

1. Barbosa LN, Silva RS, Verardino GC, Gripp AC, Alves MFGS. Penfigoide de membranas mucosas com estenose esofágica grave. *An Bras Dermatol.* 2011; 86 (3): 565-568.
2. Zanella RR, Xavier TA, Tebcherani AJ, Aoki V, Sanchez APG. Penfigoide bolhoso no adulto mais jovem: relato de três casos. *An Bras Dermatol.* 2011; 86 (2): 355-358.
3. Cunha PR, Barraviera SRCS. Dermatoses bolhosas auto-imunes. *An Bras Dermatol.* 2009; 84 (2): 111-124.
4. Teixeira VB, Cabral R, Brites MM, Vieira R, Figueiredo A. Bullous pemphigoid and comorbidities: a casecontrol study in Portuguese patients. *An Bras Dermatol.* 2014; 89 (2): 274-278.
5. Brick KE, Weaver CH, Savica R, Lohse CM, Pittelkow MR, Boeve BF et al. A population-based study of the association between bullous pemphigoid and neurologic disorders. *J Am Acad Dermatol.* 2014; 71 (6): 1191-1197.