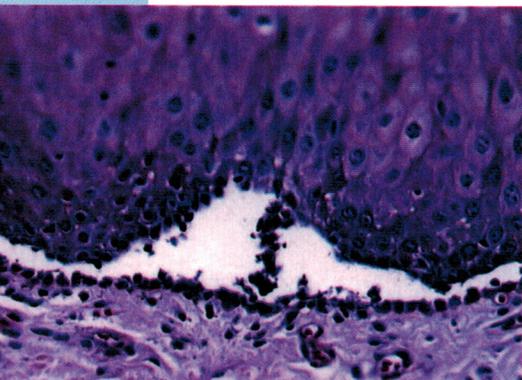


Pênfigo vulgar: relato de caso clínico

Glauco Issamu MIYAHARA¹
 Renata CALLESTINI²
 Melaine de Almeida LAWALL³



Palavras-chave: Pênfigo vulgar, diagnóstico, tratamento.

Data de recebimento: 24-11-2003
 Data de aceite: 3-2-2004

RESUMO

O pênfigo vulgar é uma doença auto-imune que afeta pele e mucosas, sendo de relevância na odontologia devido à grande incidência em mucosa bucal. As manifestações bucais são, muitas vezes, o primeiro sinal da doença. Atualmente, os tratamentos utilizados baseiam-se no uso de corticosteroíde em associação com drogas imunossupressoras, o que aumentou a sobrevida e melhorou a qualidade de vida dos pacientes. Torna-se importante a atuação do cirurgião-dentista no diagnóstico precoce dessa doença favorecendo o estabelecimento de um tratamento menos agressivo e de um melhor prognóstico para o paciente.

¹ Professor Assistente Doutor – disciplina de Estomatologia e Periodontia da Faculdade de Araçatuba-UNESP.

² Professora Assistente Doutora – disciplina de Patologia Geral e Bucal da Faculdade de Odontologia de Araçatuba-UNESP.

³ Mestre em Estomatologia pela Faculdade de Odontologia de Araçatuba.

INTRODUÇÃO

A condição conhecida como pênfigo representa quatro doenças relacionadas de etiologia auto-imune: pênfigo vulgar, pênfigo vegetante, pênfigo foliáceo e pênfigo eritematoso (NEVILLE et al., 1998). Dentre essas formas, a mais comum é o pênfigo vulgar, com incidência de 0,1 a 0,5 casos em 100.000 pessoas anualmente (KORMAN, 1988).

O pênfigo vulgar é de grande importância na área odontológica, pois as lesões bucais precedem as lesões cutâneas na maioria das vezes (HERBST; BYSTRYN 2000; MIGNONA et al., 1997; ROBINSON; LOZADA; FRIEDEN, 1997; SIROIS; FATAHZADEH; ETTLIN, 2000). A boca é envolvida em 70% dos casos e representa um único sítio em 50% dos pacientes com essa condição (SIROIS; FATAHZADEH; ETTLIN, 2000). Trata-se de uma doença importante, visto que, quando não tratada adequadamente e a tempo, pode levar o paciente a óbito.

A etiologia do pênfigo ainda é desconhecida, mas tem sido relacionada com a presença de auto-anticorpos circulantes que se ligam às proteínas desmossomais, alterando a adesão intercelular e levando à acantólise da camada suprabasal do epitélio. Clinicamente, esse processo se apresenta como uma desintegração bolhosa ou vesicobolhosa que envolve áreas de pele e mucosas (KORMAN, 1988).

ASPECTOS CLÍNICOS

O pênfigo vulgar acomete principalmente adultos na faixa etária dos quarenta aos sessenta anos (CASTRO, 1992; LAMEY, 1992; MIGNONA et al., 1997; ROBINSON; LOZADA; FRIEDEN, 1997; SHAFER, 1985; SOARES; TORRES, 1998). Afeta ambos os gêneros, com ligeira predileção pelo feminino, e parece ser mais comum em judeus e em povos mediterrâneos (CASTRO, 1992; NEVILLE et al., 1998). A doença atinge pele e mucosa, principalmente a bucal. Contudo, as mucosas, como a nasal, da laringe, da vulva, da vagina, do esôfago e ano-retal, podem ser afetadas e, mais raramente, a mucosa conjuntival (COLEMAN; NELSON, 1996; MIGNONA et al., 1997). As lesões de pele apresentam-se como vesículas ou bolhas flácidas, com conteúdo líquido, podendo tornar-se purulento e hemorrágico. Essas erupções vesicobolhosas rom-

pem-se facilmente formando ulcerações superficiais eritematosas, propensas a infecções secundárias. Ocorrem em qualquer região do corpo, principalmente em tronco e membros (CASTRO, 1992; LAMEY, 1992; MIGNONA et al., 1997a; ROBINSON; LOZADA; FRIEDEN, 1997; SHAFER, 1985; SOARES; TORRES, 1998).

As lesões bucais apresentam-se como vesículas e/ou bolhas de diâmetros variáveis, com conteúdo seroso claro, purulento ou sanguinolento que, ao se romperem, produzem ulcerações irregulares superficiais com leito avermelhado e dolorido, logo recobertas por pseudomembrana, circundada por eritema difuso (MIGNONA et al., 1997; NEVILLE et al., 1998; ROBINSON; LOZADA; FRIEDEN, 1997; SHAFER, 1985). Essas lesões podem aparecer em toda a boca, sendo prevalentes em palato mole e mucosa jugal (MIGNONA et al., 1997a; MIGNONA et al., 1997), acompanhadas por dor intensa, causando dificuldades na fonação, mastigação e deglutição, além de sialorréia e halitose (AMAGAI et al., 1999; ARAUJO; ARAÚJO, 1984; CASTRO, 1992; COLEMAN; NELSON, 1996; EVERSOLE, 1994).

DIAGNÓSTICO

A anamnese do paciente é extremamente importante e pode contribuir muito para o diagnóstico. Entre as hipóteses diagnósticas estão outras doenças vesicobolhosas, como eritema multiforme, líquen plano (erosivo, bolhoso), gengivostomatite herpética aguda, dermatite herpetiforme, epidermólise bolhosa e, menos freqüentemente, ulceração aftosa recorrente, pênfigo foliáceo, penfigóide benigno das mucosas e bolhoso (CASTRO, 1992; ROBINSON; LOZADA; FRIEDEN, 1997; SOARES; TORRES, 1998).

A fricção da pele ou mucosa clinicamente normal dos pacientes causa o desprendimento do epitélio com a formação de uma bolha ou mesmo de uma ulceração, caracterizando o sinal de Nikolsky positivo. Embora importante, esse sinal não é patognomônico do pênfigo vulgar, da mesma forma que a bulbo aspiração (BORAKS, 1995; CASTRO, 1992; COLEMAN; NELSON, 1996; SHAFER; HING; LEVY, 1985).

Além dos achados clínicos e do sinal de Nikolsky positivo, o exame citopatológico pode ser usado como auxiliar no diagnóstico do pênfigo vulgar, sendo

necessário, contudo, o exame histopatológico para a sua confirmação.

Na análise histopatológica, evidencia-se a formação de uma fenda intra-epitelial logo acima da camada basal do epitélio, secundária à acantólise, que ocorre devido ao rompimento das pontes intercelulares da camada espinhosa do epitélio. Algumas das células soltas assumem uma forma arredondada, com tumefação e hiperchromatismo nuclear, chamadas células de Tzanck. Tais células também podem ser detectadas por meio da análise citopatológica do esfregaço obtido por raspagem de áreas ulceradas da mucosa bucal (KORMAN, 1988; NEVILLE et al. 1998). É possível evidenciar um infiltrado inflamatório discreto no tecido conjuntivo subjacente (ARAÚJO; ARAÚJO, 1984; EVERSOLE, 1994; LAMEY et al., 1992; MIGNONA et al., 1997 a; MIGNONA et al., 1997b).

A análise de imunofluorescência direta e indireta é muito usada no diagnóstico do pênfigo vulgar. A imunofluorescência direta deve ser realizada em tecido perilesional fresco, com corte por congelamento ou fixado em solução de Michel, de modo que os depósitos intercelulares de anticorpos IgG contra as estruturas de adesão celular são encontrados em praticamente todos os pacientes com a doença (IgA ou IgM e componente do complemento C3 podem ser visualizados em alguns casos). Já a imunofluorescência indireta é positiva em 80 a 90% dos casos, demonstrando a presença de anticorpos circulantes no soro do paciente. É realizada incubando-se mucosa normal, animal ou humana, com soro do paciente com suspeita de pênfigo, adicionando antiglobulina humana conjugada com fluoresceína (EVERSOLE, 1994; LAMEY et al., 1992; MIGNONA et al., 1997a; MIGNONA et al., 1997b; NEVILLE et al., 1998; SHAFER; HINK; LEVI, 1985).

Segundo Amagai et al. (1999), o aspecto clínico do pênfigo é definido pelo auto-anticorpo antidesmogleína presente no soro do paciente, ou seja, pacientes com pênfigo vulgar predominantemente de mucosa apresentavam negatividade sorológica contra desmogleína-1 (Dsg1) e positividade contra desmogleína-3 (Dsg3). Ao mesmo tempo, todas as suas amostras de pênfigo vulgar com manifestações mucocutâneas apresentavam positividade contra Dsg1 e Dsg3. A desmogleína é um componente dos desmossomos que forma as junções entre as células epiteliais. Assim, esses auto-anticorpos rompem a adesão celular, levando à formação das bolhas intra-epiteliais.

TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

Quanto mais rápido for estabelecido o diagnóstico, menos agressivo será o tratamento e melhor o prognóstico do caso.

Na maioria das vezes, o tratamento do pênfigo vulgar consiste em corticosteróides sistêmicos, normalmente a prednisolona. Devido aos inúmeros efeitos colaterais conseqüentes, ao uso prolongado de corticosteróides, passou-se a usar, em associação, droga imunossupressora, como a azatioprina, ciclofosfamida, metotrexato ou ciclosporina, a fim de diminuir as doses de corticosteróide necessárias para a manutenção nos períodos de remissão da doença (CASTRO; 1992; CORREIA et al., 1993; EVERSOLE, 1984; FERNANDES; PEREZ, 2001; HERBST; BYSTRYN, 2000; LAMEY et al., 1992; MIGNONA et al., 1997b; NEVILLE et al., 1998; ROBINSON; LOZADA; FRIEDEN, 1997; SHAFER; HINK; LEVI, 1985; SOARES; TORRES, 1998). Esse tratamento é sintomático e pode, muitas vezes, ser necessário durante toda a vida do paciente. Inicia-se, geralmente, com a corticoterapia (prednisolona) em doses elevadas (1 a 2mg/kg/dia) durante algumas semanas ou meses, até estabelecer uma dose de manutenção variável que evite a formação de novas lesões. Aos poucos, essa dose vai sendo diminuída, podendo até ser suspensa em certos casos, durante períodos de remissão da doença (COLEMAN; NELSON, 1996; FERNANDES; PEREZ, 2001; HERBST; BYSTRYN, 2000; ROBINSON; LOZADA; FRIEDEN, 1997; SHAFER; HING; LEVI, 1985; SIROIS; FATAHZADEH; ETTLIN, 2000; SOARES; TORRES, 1998). Soluções para bochecho e pomadas à base de acetato de triancinolona podem ser usadas a fim de diminuir a dor e o desconforto do paciente (ARAÚJO; ARAÚJO, 1984; ROBINSON; LOZADA; FRIEDEN, 1997; SOARES; TORRES, 1998).

Por tratar-se de uma doença sistêmica, é necessário que os pacientes sejam sempre acompanhados por um médico que, na maioria das vezes, é o dermatologista (CORREIA et al., 1993; HERBST; BYSTRYN, 2000; MIGNONA et al., 1997b; SOARES; TORRES, 1998). É importante salientar que o profissional responsável que acompanhar o tratamento deve possuir experiência sobre a patologia.

Hoje, com o advento da terapia de corticosteróides, o número de pacientes que morrem dessa doença geralmente não passa de 19% dos casos, apesar das complicações relacionadas com o uso prolongado dessas substâncias (HERBST; BYSTRYN, 2000; NEVILLE et al., 1998; SHAFER; HING; LEVI, 1985).

CASO CLÍNICO

Paciente A.L.M., 38 anos de idade, sexo masculino, cor branca, procurou a Faculdade de Odontologia de Araçatuba – UNESP, com história de úlceras na cavidade bucal há cerca de 45 dias. O paciente disse ter percebido a presença da primeira lesão no assoalho bucal e ela teria surgido como uma bolha que rapidamente se rompeu formando uma ulceração acompanhada por dor.

Ao exame intrabucal, constatou-se a presença de úlceras em semimucosa labial inferior, recobertas por pseudomembranas que logo se romperam devido à manipulação, levando ao sangramento (FOTO 01). Áreas ulceradas envolvendo praticamente todo palato mole (FOTO 02), mucosa jugal em ambos os lados, junto à papila parotídea, fundo de fórnix direito e assoalho bucal também foram observadas, além de uma lesão em mucosa genital.

O paciente estava clinicamente debilitado, com

tosse rouca, persistente e com extrema sensibilidade em orofaringe. Apresentava quadro de anemia microcítica e depressão, diagnosticados anteriormente por outros profissionais procurados pelo paciente, que não conseguiram solucionar sua queixa.

A partir desses achados, chegou-se ao diagnóstico diferencial de pênfigo vulgar, penfigóide benigno das mucosas ou eritema multiforme, com diagnóstico clínico de pênfigo vulgar. Foi realizada biópsia incisional em região de semimucosa labial íntegra e citologia esfoliativa em palato e fundo de fórnix. Na análise citopatológica, observamos a presença de células epiteliais de todas as camadas, algumas com morfologia característica de células acantolíticas (FOTO 03). Na análise histopatológica, constatamos a presença de fendas intra-epiteliais com preservação da camada basal do epitélio aderida ao conjuntivo subjacente (FOTO 04). Com os quadros microscópicos descritos, obtivemos o diagnóstico definitivo de pênfigo vulgar.

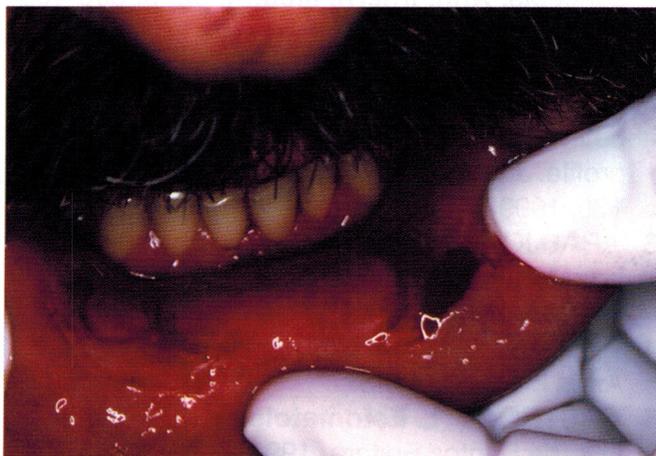


Fig. 1 - Úlceras sangrantes na região de lábio inferior



Fig. 2 - Região ulcerada abrangendo praticamente todo o palato mole

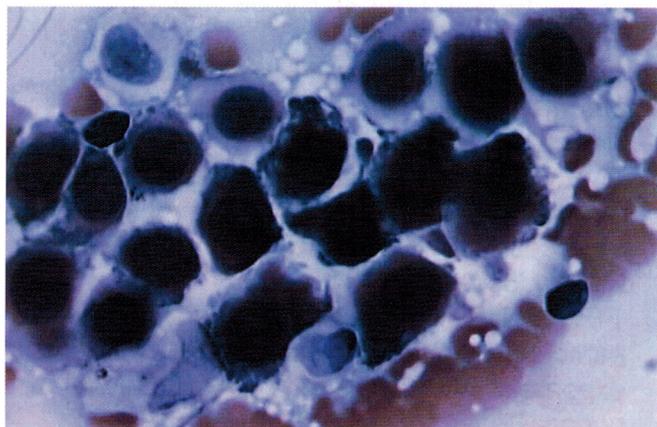


Fig. 3 - Células acantolíticas características, observadas na análise citopatológica, apresentando forma arredondada, com tumefação e hiperchromatismo nuclear, (Papanicolau, Aumento original 100X)

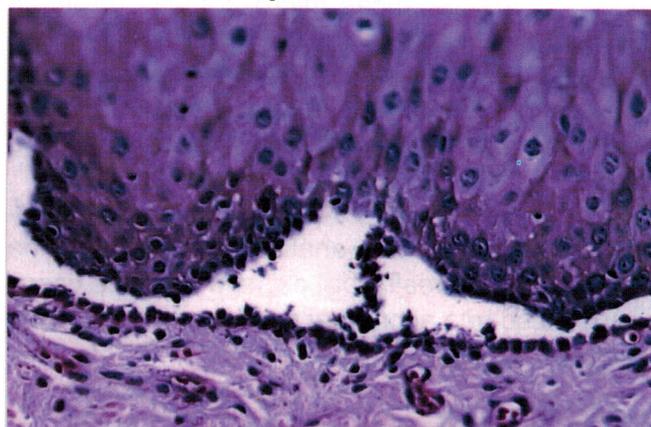


Fig. 4 - Ponto de clivagem da fenda intra-epitelial com células acantolíticas soltas e a preservação da camada basal na lâmina própria (H.E., Aumento original 40X)

Foi prescrito ao paciente Dexametasona tópica para realização de bochechos e encaminhamento ao dermatologista. Não havendo melhora do grave quadro, o paciente foi encaminhado ao Hospital do Pênfigo, em Campo Grande, onde foi tratado com 80mg de Prednisolona e 100mg de Azatioprina. As doses foram gradativamente diminuídas e, atualmente, está fazendo uso de 45mg de Prednisolona e mantém a mesma dose de Azatioprina. O paciente apresenta quadro clínico estável, isento de lesões em mucosa bucal e pele, apenas com inchaço pelo uso do corticosteroide.

DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

Considerando que a boca está envolvida em 70% dos casos de pênfigo vulgar e é sítio único de manifestação em cerca de 50%, torna-se importante que o cirurgião-dentista esteja familiarizado com os aspectos clínicos dessa doença, a fim de realizar um diagnóstico precoce, estabelecendo um tratamento menos agressivo e criando chances de um prognóstico melhor. É indispensável lembrar a necessidade da atuação conjunta do cirurgião-dentista com o médico para melhorar a qualidade de vida dos pacientes com pênfigo vulgar.

Um dado clínico relevante é a escolha do local para a realização da biópsia incisional. Áreas ulceradas nem sempre irão apresentar as características microscópicas necessárias para a confirmação do diagnóstico. Sendo assim, as áreas de mucosa íntegra são ideais, visto que será possível observar o início da formação das fendas intra-epiteliais, logo acima da camada basal do epitélio. Caso as características microscópicas da lesão não estejam de acordo com os achados clínicos, o estomatologista e o patologista deverão atuar conjuntamente e uma nova investigação cuidadosa deverá ser realizada em busca de um diagnóstico correto.

Embora nesse caso o diagnóstico definitivo tenha sido obtido após a análise histopatológica da primeira biópsia realizada, existem diversos casos em que isso não acontece, sendo necessárias novas intervenções cirúrgicas.

ABSTRACT

PEMPHIGUS VULGARIS: CASE REPORT

Pemphigus vulgaris is an autoimmune disease that can affect the skin and mucosa. This disorder is relevant to dentistry due to its large incidence in the buccal mucosa. The buccal manifestations are, some times, the first signal of the illness. Nowadays, the available treatment is based on the use of corticosteroids in association with immunosuppressive drugs which has increased the survival of the patients and their quality of life. The performance of the dentist is important in order to make a precocious diagnosis and establish the least aggressive treatment that has the best prognostic for the patient.

Key words: Pemphigous vulgaris, diagnosis, treatment.

REFERÊNCIAS

- 1 AHMED, A. R. et al. Pemphigus: current concepts. *Ann. Intern. Med.*, v. 92, p. 396-405, 1980.
- 2 AMAGAI, M. et al. Clinical and laboratory studies: the clinical phenotype of pemphigus is defined by the anti-desmoglein autoantibody profile. *J. Am. Acad. Dermatol.*, v. 40, p. 167-170, 1999.
- 3 ARAÚJO, N. S.; ARAÚJO, V. C. **Patologia bucal**. São Paulo: Livraria Editora Artes Médicas, 1984.
- 4 BORAKS, S. **Diagnóstico bucal**. São Paulo: Artes Médicas, 1995.
- 5 CASTRO, A. L. **Estomatologia**. São Paulo: Livraria Santos Editora, 1992.
- 6 COLEMAN, G. C.; NELSON, J. F. **Princípios de diagnóstico bucal**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996.
- 7 CORREIA, S. S et al. Ciclosporina no tratamento do pênfigo vulgar. *An. Bras. Dermatol.*, v. 68, p. 291-293, 1993.
- 8 EVERSOLE, L. R. Immunopathology of oral mucosa ulcerative, desquamative and bullous diseases. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, v. 77, n. 555-571, 1994.
- 9 FERNANDES, N. C.; PEREZ, M. Treatment of pemphigus vulgares and pemphigus foliaceus: experience with 71 patients over a 20 year period. *Rev. Inst. Med. Trop.*, São Paulo, v. 43, p. 33-36, 2001.
- 10 HERBST, A.; BYSTRYN, J. Patters of remission in pemphigus vulgaris. *J. Am. Acad.*

- Dermatol.**, v. 42, p. 422-27, 2000.
- 11 KORMAN, N. PEMPHIGUS. **J. Am. Acad. Dermatol.**, v. 18, p. 1219-1238, 1988.
12. LAMEY, P. J. et al. Oral presentation of pemphigus vulgaris and its response to systemic steroid therapy. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.**, v. 74, p. 54-57, 1992.
- 13 MIGNONA, M. D. et al. Immunocytochemical detection of autoantibody deposits in Tzanck smears from patients with oral pemphigus. **J. Oral Pathol. Med.**, v. 26, p. 254-257, 1997.
- 14 MIGNONA, M. D. et al. Oral pemphigus: clinical significance of esophageal involvement. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.**, v. 84, p. 179-184, 1997.
- 15 NEVILLE, B. W., et al. **Patologia oral e maxilofacial**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998.
- 16 ROBINSON, J. C.; LOZADA-NUR, F.; FRIEDEN, I. Oral pemphigus vulgaris: a review of the literature and a report on the management of 12 cases. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.**, v. 84, p. 349-355, 1997.
- 17 SHAFER, W. G., HING, M. K., LEVY, B. M. **Tratado de patologia bucal**. 4. ed. México: Interamericana, 1985.
18. SIROIS, D. A.; FATAHZADEH, M.; ETTLIN, D. Diagnostic patterns and delays in pemphigus vulgaris: experience with 99 patients. **Arch. Dermatol.**, v. 136, p. 1569-1570, 2000.
- 19 SOARES, H. A.; TORRES, S. M. Pênfigo vulgar: importância para o cirurgião dentista. **Odontologia – USP**, Bragança Paulista, v. 16, p. 69-79, 1998.
- 20 SONIS, S. T.; FAZIO, R. C.; FANG, L. **Princípios e prática de medicina oral**. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara koogan, 1996.

Correspondência para/ Reprint request to:

Melaine de Almeida Lawall

Endereço: SHIS - QI 23 conjunto 07 casa 03

Bairro: Lago Sul - CEP: 71660-070

Cidade: Brasília - DF