

ESPECIALIDADE CONVIDADA

PÊNFIGO VULGAR - UM CASO PEDIÁTRICO

PEMPHIGUS VULGARIS - A PEDIATRIC CASE

Ana Cristina Faria Boto . *Unidade Funcional de Pediatria, Hospital Cuf Descobertas, Lisboa*

Júlia Galhardo . *Serviço de Pediatria, Hospital Dona Estefânia, Lisboa*

Margarida Ramos . *Serviço de Pediatria, Hospital Dona Estefânia, Lisboa*

Maria Helena Neves . *Unidade Funcional de Pediatria, Hospital Cuf Descobertas, Lisboa*

Vasco Sousa Coutinho . *Dermatologia, Hospital Cuf Descobertas, Lisboa*

Ana Serrão Neto . *Unidade Funcional de Pediatria, Hospital Cuf Descobertas, Lisboa*

Ana Leça . *Serviço de Pediatria, Hospital Dona Estefânia, Lisboa*

Correspondência: Ana Cristina Faria Boto . *Serviço de Pediatria Hospital Cuf Descobertas*

Rua Mário Botas, Parque das Nações, 1998-018 Lisboa . 919 950 731 . ana.boto@hospitalcufdescobertas.pt

RESUMO

O Pênfigo Vulgar é uma doença auto-imune rara na infância, com evolução crónica e mortalidade significativa. A doença manifesta-se por lesões vesiculares, semelhantes a infecções benignas, mas que são refractárias ao tratamento sintomático e persistem após a fase aguda. Apresenta-se o caso de uma criança de três anos com lesões muco-cutâneas orais, persistentes. A biópsia permitiu o diagnóstico de Pênfigo Vulgar, tendo sido iniciada terapia corticosteroide sistémica. A dificuldade no controlo da doença levou à introdução de outros fármacos imunossupressores, até se atingir a estabilidade clínica. Todas as opções de tratamento do Pênfigo apresentam efeitos iatrogénicos, sendo imprescindível um equilíbrio entre controlo da doença e qualidade de vida do doente.

PALAVRAS-CHAVE: Pênfigo vulgar, Corticosteróides, Imunoglobulina, Imunossupressores.

Acta Paediatr Port 2008;39(4):152-4

SUMMARY

Pemphigus vulgaris is a rare disease with chronic severe progression and significant mortality. It is seldom diagnosed in children and reminds infectious diseases which are more common and benign. The blistering lesions are persistent and do not respond to symptomatic treatment. The case presented refers to a three year old boy with persistent oral blistering lesions. After the diagnosis of Pemphigus vulgaris treatment was started with corticosteroid, but the difficulty in disease control led to the use of other immunosuppressive medication. All these therapies have collateral effects that need to be weighted against disease control and quality of life.

KEY-WORDS: *Pemphigus vulgaris, Corticosteroid, Immunoglobulin, Immunosuppressors.*

Acta Paediatr Port 2008;39(4):152-4

INTRODUÇÃO

O Pênfigo Vulgar é uma patologia vesico-bolhosa sistémica, de natureza auto-imune, pouco frequente. Apresenta maior prevalência nas populações mediterrânicas e entre os judeus Askenasi, surgindo entre os 40 e 60 anos^(1,2). É particularmente rara na criança, não existindo em Portugal casos pediátricos descritos. A evolução é crónica, com lesões muco-cutâneas persistentes e/ou recorrentes. Sem terapêutica, tem uma mortalidade significativa⁽³⁾. As vesículas assemelham-se às de outras doenças bolhosas da infância, mais benignas e auto-limitadas, mas não respondem ao tratamento sintomático e não têm evolução espontânea para a cura.

O diagnóstico depende do estudo histopatológico das lesões, feito por biópsia, que evidencia desagregação típica entre queratinócitos e células circundantes da derme (acantólise). A imunofluorescência directa dos tecidos confirma a presença de IgG e eventualmente outras Igs e componentes do complemento entre as células epiteliais e é o método diagnóstico de eleição⁽⁴⁾.

Na doença são produzidos auto-anticorpos dirigidos contra proteínas dos desmossomas (desmogleínas) responsáveis pela adesão inter-celular, com subsequente desagregação da barreira intraepitelial e formação das vesículas. As desmogleínas são de dois tipos principais: desmogleína 3 (cuja expressão predomina no epitélio das mucosas) e desmogleína 1 (expressa em todas as assentadas da epiderme). A predominância de um dos tipos de anticorpos determina a localização das lesões e a gravidade do quadro⁽⁴⁻⁶⁾. Os títulos séricos destes estão directamente correlacionados com a actividade da doença, permitindo monitorizar a eficácia terapêutica e prever recorrências⁽⁷⁾.

A mortalidade associada à doença diminuiu de 50% nos anos seguintes ao diagnóstico para 5-10% a médio prazo, mas depende de medicação regular com corticosteroide sistémico ou outros fármacos imunossuppressores.

RELATO DE CASO

Criança de três anos de idade, sexo masculino, caucasiano, sem antecedentes relevantes. Foi observada pelo Pediatra assistente após aparecimento de úlceras da mucosa oral. Esteve medicada com nistatina oral mas, por aumento das lesões, febre e recusa alimentar, foi reavaliada em Serviço de Urgência. Ao exame salientava-se prostração, desidratação ligeira e lesões vesiculares e erosivas da mucosa oral. Não existiam outras lesões cutâneas, nem outros sinais de doença sistémica. Foi hospitalizada para re-hidratação endovenosa e medicada com aciclovir. A criança teve alta melhorada, mantendo algumas lesões residuais. Houve nova exacerbação das vesículas e foi reinternada (um mês após o início dos sintomas). As serologias virais foram negativas e o estudo das imunoglobulinas e populações linfocitárias foi normal. A avaliação dermatológica, seguida de biópsia da mucosa, demonstrou as alterações típicas de Pênfigo Vulgar. Iniciou-se terapêutica com prednisolona oral (1mg/kg/dia), sob supervisão dermatológica, com regressão da maioria das lesões. A perspectiva dos efeitos secundários associados à terapêutica prolongada com corticosteróides levou a família a suspender a medicação.

A criança permaneceu assintomática durante um mês e meio, altura em que houve reagravamento clínico, com recusa alimentar e perda ponderal de 16%. Foi reinternada noutra Unidade Pediátrica, salientando-se ao exame, febre, úlceras nasais e orais, disfagia ligeira, disфонia e lesões exsudativas e vesico-bolhosas dispersas pelo tronco (25% da superfície corporal). A titulação sérica de anticorpos anti-desmogleína 3 evidenciou o título de 1/1500. Não tinha alterações no hemograma, nem presença de outros anticorpos auto-ímmunes. Foi excluído envolvimento oftalmológico e cardiológico. Iniciou-se prednisolona (2mg/Kg/dia), imunoglobulina endovenosa (2g/Kg/dose) e mometasona tópica. Verificou-se progressiva cicatrização lesional e descida do título sérico de anticorpos anti-desmogleína 3 (1/120). O estudo dos antigénios leucocitários humanos revelou a presença de alelos associados a uma maior susceptibilidade para o Pênfigo Vulgar: DR4 (DRB1*0402) e DRw6 (DQB1*0503).

Nos sete meses seguintes, manteve ciclos mensais de imunoglobulina e prednisolona sistémica, em doses variáveis. Houve dificuldade na redução de corticosteróides, tendo-se alcançado um mínimo de 0,3mg/Kg/dia. Aos quatro meses, por intolerância, foi reduzida a dose de imunoglobulina para 1g/Kg/dose. Neste período, nunca foi conseguida a cicatrização completa das úlceras orais.

Ao décimo quarto mês de doença foi readmitida por exacerbação da doença. Aumentou-se a dose de prednisolona (1mg/Kg/dia) e a frequência dos ciclos de imunoglobulina (1g/Kg/dose, cada 3 semanas). Nos meses seguintes manteve lesões orais e não se conseguiu diminuir a prednisolona além dos 0,5mg/Kg/dia. Ao 19º mês de doença iniciou azatioprina (2,5mg/Kg/dia). Houve resolução completa das lesões e actualmente (22º mês de doença) encontra-se assintomática, medicada com azatioprina na dose descrita, prednisolona oral (0,3mg/Kg/dia) e ciclos mensais de imunoglobulina intravenosa (1g/Kg/dose). Até à data, não foram observados efeitos colaterais associados às terapêuticas em curso.

DISCUSSÃO

O Pênfigo Vulgar é uma doença auto-imune pouco comum. Na literatura são descritos casos, sobretudo em adultos, muitos deles diagnosticados em consultas de Dermatologia ou Estomatologia. Esta patologia tem uma baixa incidência na população: 0,5 a 3 casos/100.000 indivíduos/ano.

No caso relatado, o aparecimento de lesões vesiculares na mucosa oral de uma criança, levou ao diagnóstico de outras doenças mais prevalentes. A persistência das mesmas motivou a realização de biópsia, que possibilitou o diagnóstico definitivo dois meses após o início da sintomatologia. O tratamento com corticosteroide oral foi interrompido após a primeira remissão e, o posterior reagravamento das lesões, levou à introdução de imunoglobulina endovenosa e mais tarde de azatioprina, até se conseguir remissão completa (sob terapia imunossupressora tripla).

Na literatura é recomendada a intervenção terapêutica em graus, com adição de nova medicação por intolerância ou baixa efectividade dos fármacos prévios. O objectivo é obter o controle clínico e laboratorial, com poucos efeitos secundários. Deve iniciar-se corticoterapia sistémica em doses elevadas, com diminuição progressiva até dose mínima de

manutenção. A remissão sustentada é lenta e variável de doente para doente. A aplicação corticosteróide tópica pode permitir o uso de doses sistêmicas inferiores e nos casos resistentes à terapêutica oral, deverá ser considerada a pulsoterapia de metilprednisolona^(8,9).

Outra terapêutica investigada com resultados positivos, como adjuvante ou alternativa, é a imunoglobulina intravenosa mensal. Vários estudos evidenciam o controle da doença com redução nas doses de corticosteróides^(4,10,11).

Alguns estudos referem o uso de diferentes imunossuppressores (azatioprina, ciclofosfamida, metotrexato e micofenolato de mofetil) como forma de diminuir a dose de corticosteróide. Destes, a azatioprina tem sido mais utilizada, pela maior eficácia demonstrada.

Se não houver resposta terapêutica, outras alternativas são o rituximab, anticorpo monoclonal anti-CD20 dirigido aos linfócitos B e usado como anti-neoplásico, e a plasmaférese. Estas opções devem ser ponderadas apenas em situações refractárias^(5,9,12). O rituximab, tem aplicação na falência da imunossupressão clássica e a dosagem utilizada é sobreponível à dos linfomas. Para minorar o risco infeccioso, resultante da diminuição dos níveis de anticorpos, tem sido combinado com imunoglobulina intravenosa. Esta combinação parece ser eficaz no controle da doença e na prevenção de infecções sistêmicas graves. Todavia, os poucos estudos realizados em população pediátrica têm limitado a criação de protocolos terapêuticos específicos^(7,13,14).

No caso relatado houve grande dificuldade no controle cutâneo, mas uma resposta favorável na titulação de auto-anticorpos (descida do título sérico de anti-desmogleína 3 de 1/1500 para 1/120). A opção terapêutica futura deverá basear-se num equilíbrio entre fármacos, com efeitos secundários de gravidade potencial, e estabilidade da doença, medida pela remissão de lesões e determinação sérica de anticorpos.

É importante definir objectivos no tratamento do Pênfigo Vulgar em Pediatria: Procurar a remissão completa, com regimes terapêuticos agressivos, ou obter uma melhor qualidade de vida, com algumas lesões residuais?

A resposta a esta questão dependerá da realização de um maior número de estudos pediátricos.

BIBLIOGRAFIA

1. Ahmed AR, Yunis EJ, Khatri K, Wagner R, Notani G, Awdeh Z, *et al*. Major histocompatibility complex haplotype studies in ashkenazi jewish patients with pemphigus vulgaris. *Proc Natl Acad Sci* 1990; 87: 7658-62.
2. Ahmed AR, Mohimen A, Yunis EJ, Mirza NM, Kumar V, Beutner EH, *et al*. Linkage of pemphigus vulgaris antibody to the major histocompatibility complex in healthy relatives of patients. *J Exp Med* 1993; 177: 419-24.
3. Scully C, Challacombe SJ. Pemphigus vulgaris: update on etiopathogenesis, oral manifestations and management. *Crit Rev Oral Biol Med* 2002; 13: 397-408.
4. Hashimoto T. Recent advances in the study of the pathophysiology of pemphigus. *Arch Dermatol Res* 2003; 295: S2-S11.
5. Darling MR, Daley T. Blistering mucocutaneous diseases of the oral mucosa – A review: Part 2. Pemphigus vulgaris. *J Can Dent Assoc* 2006; 72: 63-66.
6. Kalish RS. Pemphigus Vulgaris: the other half of the story. *J Clin Invest* 2000; 106: 1433-1435.
7. Ahmed AR, Spigelman Z, Cavacini LA, Posner MR. Treatment of Pemphigus Vulgaris with rituximab and intravenous immune globulin. *N Engl J Med* 2006; 355: 1772-9.
8. Herbst A, Bystryn JC. Patterns of remission in Pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 422-7.
9. Toth GG, Jonkman MF. Therapy of Pemphigus. *Clin Dermatol* 2001;19: 761-7.
10. Mimouni D, Blank M, Ashkenazi L, Milner Y, Frusic-Zlotkin M, Anhalt GJ, *et al*. Protective effect of intravenous immunoglobulin (IVIg) in an experimental model of pemphigus vulgaris. *Clin Exp Immunol* 2005; 142: 426-32.
11. Engineer L, Bhol KC, Ahmed R. Analysis of current data on the use of intravenous immunoglobulins in management of pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: 1049-57.
12. Cummins DL, Mimouni D, Anhalt GJ, Noursari CH. Oral cyclophosphamide for treatment of pemphigus vulgaris and foliaceus. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 276-9.
13. Cianchini G, Corona R, Frezzolini A, Ruffelli M, Didona B, Puddu P. Treatment of severe Pemphigus with rituximab: Report of 12 cases and a review of the literature. *Arch Dermatol* 2007; 143: 1033-8.
14. Harman KE, Albert S, Black MM. Guidelines for the management of Pemphigus vulgaris. *Br J Dermatol* 2003;149: 926-37.

