

CASO CLÍNICO

Imunoglobulina intravenosa para tratamento de epidermólise bolhosa adquirida grave refratária a terapia imunossupressora convencional*

Intravenous immunoglobulin for treatment of severe acquired bullous epidermolysis refractory to conventional immunosuppressive therapy

Carolina Balbi Mosqueira¹
Augusto Frederico de Paula Xavier³
Alda Maria Penna Galvão⁵

Laura de Albuquerque Furlani²
Paulo Rowilson Cunha⁴

Resumo: A epidermólise bolhosa adquirida é doença bolhosa subepidérmica crônica e rara. Geralmente, inicia-se na fase adulta, sendo a etiologia desconhecida, embora vinculada à presença de anticorpos contra o colágeno tipo VII. Há formação de bolhas, espontaneamente ou após trauma, podendo causar complicações graves. O tratamento é desapontador e difícil. Além da terapia convencional com corticoides sistêmicos, recentemente, novas modalidades terapêuticas promissoras estão sendo utilizadas, dentre elas, a imunoglobulina intravenosa. Destaca-se, neste relato, o difícil manejo clínico desta doença, e a melhora importante com a imunoglobulina intravenosa.

Palavras-chave: Epidermólise bolhosa adquirida; Imunoglobulinas intravenosas; Imunossupressores

Abstract: Acquired bullous epidermolysis is a chronic and rare bullous subepidermal disease. It usually begins in adulthood and its etiology is unknown although it is associated with antibodies against type VII collagen. There are spontaneous and trauma induced formation of blisters that may cause serious complications. Treatment is disappointing and difficult. Apart from conventional therapy with systemic corticosteroid, new therapeutic modalities such as intravenous immunoglobulin are currently being used. This report highlights the extremely difficult clinical management of this rare disease and the important improvement provided by intravenous immunoglobulin.

Keywords: Acquired bullous epidermolysis; Immunosuppressive agents; Immunoglobulins, intravenous

INTRODUÇÃO

A epidermólise bolhosa adquirida (EBA) é doença subepidérmica rara, crônica, que acomete a pele e mucosas e, geralmente, iniciada na vida adulta.^{1,2} Sua incidência é de 0,2 por milhão de pessoas, sem predileção por raça ou sexo.³ Há associação com o alelo HLA DR2, sugerindo predisposição à EBA nos portadores desse fenótipo, além de haver também maior suscetibilidade ao lúpus bolhoso.⁴ A etiologia é desconhecida, embora seja vinculada à presença de anticorpos contra o colágeno tipo VII, principal com-

ponente estrutural das fibrilas de ancoragem da junção dermo-epidérmica, o que levaria à redução do número de fibrilas de ancoragem.² Há fragilidade da pele, formando-se bolhas, espontaneamente ou usualmente após traumas. As lesões ocorrem em regiões de apoio ou predispostas ao trauma e resultam em cicatriz com ou sem mílios.^{1,5} Pode causar complicações graves e estar associada a outras doenças sistêmicas.¹ A análise histológica da lesão mostra bolha subepidé-

Recebido em 13.08.2008.

Aprovado pelo Conselho Consultivo e aceito para publicação em 08.12.2008.

* Trabalho realizado no Serviço de Dermatologia da Faculdade de Medicina de Jundiaí - Jundiaí (SP), Brasil.

Conflito de interesse: Nenhum / *Conflict of interest:* None

Suporte financeiro: Nenhum / *Financial funding:* None

¹ Médica residente em Dermatologia da Faculdade de Medicina de Jundiaí - Jundiaí (SP), Brasil.

² Médica residente em Dermatologia da Faculdade de Medicina de Jundiaí - Jundiaí (SP), Brasil.

³ Médico residente em Dermatologia da Faculdade de Medicina de Jundiaí - Jundiaí (SP), Brasil.

⁴ Professor titular do Serviço de Dermatologia da Faculdade de Medicina de Jundiaí - Jundiaí (SP). Professor livre docente da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - Jundiaí (SP), Brasil.

⁵ Médica especialista em Dermatologia - Jundiaí (SP), Brasil.

mica, com variado infiltrado inflamatório dérmico.¹ A EBA é caracterizada, à imunofluorescência direta, pela deposição linear de imunorreagentes (depósitos de IgG e C3), na junção dermo-epidérmica.^{1,3} A imunofluorescência indireta do soro do paciente pode demonstrar os anticorpos. Na técnica de *salt-split skin* são evidenciados autoanticorpos, do lado dérmico, após a clivagem artificial.⁶

O tratamento é frequentemente desapontador e difícil.^{1,7,8} Recentemente, novas modalidades terapêuticas promissoras foram reportadas como: ciclosporina, colchicina, plasmaférese, fotoquimioterapia extracorpórea e, em particular, a imunoglobulina intravenosa (IgIV).^{1,7,8}

RELATO DO CASO

Paciente feminina, 54 anos, há seis anos, queixa-se de aparecimento de bolhas flácidas e tensas, algumas hemorrágicas, outras de conteúdo claro (Figura 1). Ao exame físico, além das bolhas referidas, apresentava erosões nas mucosas oral e conjuntival, associadas a cicatrizes e mÍlios, sem acometimento ungueal (Figuras 2, 3 e 4).

O exame histopatológico evidenciou bolha subepidérmica e infiltrado linfocitário na derme superior; a imunofluorescência direta demonstrou depósito linear de IgG, IgA e C3, na zona da membrana basal, e a imunofluorescência indireta (*salt-split skin*) revelou depósito de IgG, no lado dérmico da bolha, confirmando o diagnóstico de EBA (Figura 5).

A paciente foi tratada com prednisona em alta dose (100mg/dia) e talidomida (100 mg/dia), mantendo o quadro que evoluiu com novas lesões, rouquidão, epistaxe e disfagia, além de complicações pela corticoterapia, como hipertensão arterial e diabetes. Apesar da introdução de metotrexato e dapsona, após



FIGURA 2: Lesão erosiva na mucosa oral

4 meses, apresentou insuficiência respiratória por estenose laríngea, necessitando traqueostomia (Figura 6). Em decorrência da refratariedade do caso, optou-se pela imunoglobulina humana intravenosa 400mg/Kg/dia, por cinco dias consecutivos (seis ciclos a intervalo de quatro semanas), com importante melhora clínica.

DISCUSSÃO

A EBA, como pôde ser demonstrada, no caso clínico relatado, é doença potencialmente grave e limitante, cujo tratamento convencional é, muitas vezes, frustrante, com modesto resultado clínico, curtas remissões e muitas recidivas. A localização frequente das lesões em mãos e pés limita muito as atividades diárias dos doentes.¹

A terapia convencional apresenta modesto resultado clínico e consiste no uso de corticosteroide



FIGURA 1: Bolha hemorrágica



FIGURA 3: Lesão erosiva na mucosa conjuntival



FIGURA 4: Cicatrizes e míliaos



FIGURA 6: Estenose laríngea exigindo traqueostomia

sistêmico, em alta dose, a longo prazo, em monoterapia ou em combinação com agentes imunossupressores.⁷ Os imunossupressores adjuvantes - como azatioprina, metotrexato e ciclofosfamida - e os anti-inflamatórios - como a dapsona e a talidomida - são usados tanto pelo efeito poupador de corticosteroide, como para tentar induzir a remissão em pacientes, cuja doença é refratária ao corticosteroide isoladamente.

Novas modalidades terapêuticas têm sido usadas em um número limitado de casos: colchicina, ciclosporina, plasmáfereze e fotoquimioterapia extracorpórea e IgIV.¹

Como a paciente apresentou resposta insatisfatória ao tratamento convencional de corticoterapia, em combinação com talidomida, metotrexato e dapsona, além de desenvolver importantes efeitos colaterais, a terapia com IgIV foi considerada. De acordo

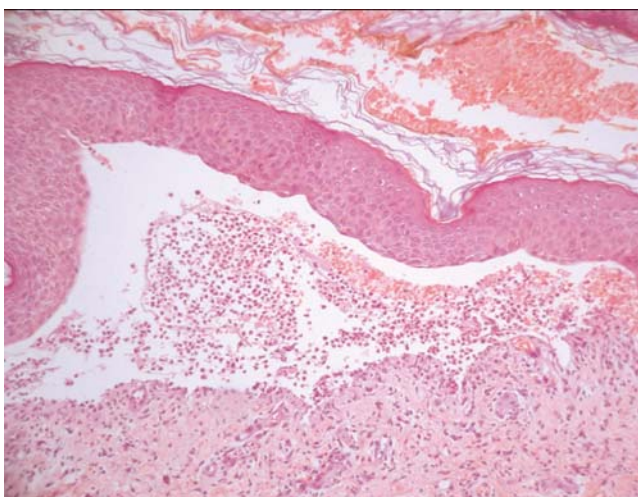


FIGURA 5: Bolha subepidêmica, com infiltrado linfocitário na derme superior

com estudos preliminares a IgIV, pode ser de grande benefício no tratamento da EBA.^{1,7-15}

O reagente utilizado na terapia IgIV é um produto preparado, a partir de soros obtidos de 1000 a 15000 doadores por lote.^{1,7,13} A imunoglobulina age modulando a resposta autoimune, ocorrendo redução do título de anticorpos, além de sua neutralização.^{12,13}

Os efeitos colaterais mais frequentes associados a essa terapia são: febre; calafrios, rubor; cefaleia; mialgias; náuseas e taquicardia. Podem ocorrer graves efeitos secundários, como: hemólise; neutropenia transitória; insuficiência renal aguda; meningite asséptica e anafilaxia.⁸ A paciente apresentou apenas discreta sialorreia.

A dose preconizada de IgIV é de 400 mg / kg / dia, durante cinco dias, totalizando em 2g/kg por ciclo, em infusão lenta, de aproximadamente quatro horas. Repete-se novo ciclo a cada quatro a seis semanas.^{1,7,8}

Após a terapia, a paciente apresentou estabilização do quadro, com diminuição do número de lesões, após traumas mínimos e melhora da cicatrização.

Embora o alto custo da terapia seja um fator limitante, a IgIV mostrou-se uma opção terapêutica viável, eficaz e bem tolerada, com importante melhora da fragilidade cutânea, redução das lesões e melhora na qualidade de vida dos pacientes, devendo, inclusive, ser considerada ao início da doença, antes do surgimento de complicações advindas da própria doença e dos tratamentos. □

REFERÊNCIAS

1. Engineer L, Ahmed AR. Emerging treatment for epidermolysis bullosa acquisita. *J Am Acad Dermatol.* 2001;44:818-28.
2. Woodley DT, Sarret Y, Briggaman RA. Autoimmunity type VII collagen. *Semin Dermatol.* 1991;10:232-9.
3. Sitaru C. Experimental models of epidermolysis bullosa acquisita. *Exp Dermatol.* 2007;16:520-31.
4. Gammon WR, Heise ER, Burke WA, Fine JD, Woodley DT, Briggaman RA. Increased frequency of HLA-DR2 in patients with autoantibodies to epidermolysis bullosa acquisita antigen: evidence that the expression of autoimmunity to type VII collagen is HLA class II allele associated. *J Invest Dermatol.* 1988;91:228-32.
5. Roenigk JHH, Ry JG, Bergfeld. Epidermolysis bullosa acquisita. Report of three cases and review of all published cases. *Arch Dermatol.* 1971;103:1-10.
6. Gammon WR, Fine JD, Forbes M, Briggaman RA. Immunofluorescence on split skin for the detection and differentiation of basement membrane zone autoantibodies. *J Am Acad Dermatol.* 1992;27:79-87.
7. Pastar Z, Rados Z, Lipozencic J, Dobric I, Marinovic B, Ishii N, et al. Case of concurrent epidermolysis bullosa acquisita and anti-p200 pemphigoid - how to treat it? *Int J Dermatol.* 2007;46:295-8.
8. Ahmed AR, Dahl MV. Consensus statement on the use of intravenous immunoglobulin therapy in the treatment of autoimmune mucocutaneous blistering diseases. *Arch Dermatol.* 2003;139:1051-9.
9. Meier F, Sönnichsen K, Schaumburg-Lever G, Dopfer R, Rassner G. Epidermolysis bullosa acquisita: efficacy of high-dose intravenous immunoglobulins. *J Am Acad Dermatol.* 1993;29:334-7.
10. Caldwell JB, Yancey KB, Engler RJ, James WD. Epidermolysis bullosa acquisita: efficacy of high-dose intravenous immunoglobulins. *J Am Acad Dermatol.* 1994;31:827-8.
11. Mohr C, Sunderkötter C, Hildebrand A, Biel K, Rütter A, Rütter GH, et al. Successful treatment of epidermolysis bullosa acquisita using intravenous immunoglobulins. *Br J Dermatol.* 1995;132:824-6.
12. Harman KE, Black MM. High-dose intravenous immune globulin for the treatment of autoimmune blistering diseases: an evaluation of its use in 14 cases. *Br J Dermatol.* 1999;140:865-74.
13. Jolles S. High-dose intravenous immunoglobulin (hdIVIg) in the treatment of autoimmune blistering disorders. *Clin Exp Immunol.* 2002;129:385-9.
14. Kofler H, Wambacher-Gasser B, Topar G, Weinlich G, Schuler G, Hintner H, et al. Intravenous immunoglobulin treatment in therapy-resistant epidermolysis bullosa acquisita. *J Am Acad Dermatol.* 1997;36:331-5.
15. Harman KE, Whittam LR, Wakelin SH, Black MM. Severe, refractory epidermolysis bullosa acquisita complicated by an oesophageal stricture responding to intravenous immune globulin. *Br J Dermatol.* 1998;139:1126-7.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA / MAILING ADDRESS:

Paulo Rowilson Cunha

*Endereço: Isai Leiner 152 Bairro: Jardim Brasil
13201854 Jundiaí - SP, Brasil*

Tel.: 11 4521 8459

E-mail: drpaulocunha@bol.com.br

Como citar este artigo/*How to cite this article*: Mosqueira CB, Furlani LA, Paula Xavier AF, Cunha PR, Galvão AMP. Imunoglobulina intravenosa para tratamento de epidermólise bolhosa adquirida grave refratária a terapia imunossupressora convencional. *An Bras Dermatol.* 2010;85(4):521-4.