

Penfigoide de membranas mucosas com estenose esofágica grave*

Mucous membrane pemphigoid with severe esophageal stricture

Lívia do Nascimento Barbosa¹

Gustavo Costa Verardino³

Maria de Fátima Guimarães Scotelaro Alves⁵

Roberto Souto da Silva²

Alexandre Carlos Gripp⁴

Resumo: O penfigoide de membranas mucosas é entidade nosológica encarada como um fenótipo, que engloba várias dermatoses autoimunes com lesões bolhosas subepidérmicas, ocorrendo predominantemente nas membranas mucosas, com êxito cicatricial. O acometimento esofágico no penfigoide de membranas mucosas é raro e observado em pacientes com lesão disseminada. As alterações mais comuns são múltiplas membranas ou constrictões esofagianas. No presente relato, os autores apresentam paciente com PMM sem lesões cutâneas e estenose esofágica grave, que entrou em remissão após uso de imunoglobulina venosa.

Palavras-chave: Estenose esofágica; Penfigoide bolhoso; Penfigoide mucomembranoso benigno

Abstract: Mucous membrane pemphigoid (MMP) is a rare nosological entity. MMP consists of a clinical phenotype in which several autoimmune subepidermal bullous diseases are classified. It occurs predominantly in the mucous membranes and usually results in scarring. Esophageal involvement in MMP is rare and is generally seen in patients in whom lesions are widespread. The most common alterations are multiple esophageal membranes or strictures. In the present case, the authors report on a patient with MMP without any skin lesions and with severe esophageal strictures who went into remission following use of intravenous immunoglobulin.

Keywords: Esophageal stenosis; Pemphigoid, Benign mucous membrane; Pemphigoid, bullous

INTRODUÇÃO

O penfigoide de membranas mucosas (PMM) é entidade nosológica encarada como um fenótipo, que engloba várias dermatoses autoimunes com lesões bolhosas subepidérmicas como penfigoide bolhoso, epidermólise bolhosa adquirida e dermatite herpetiforme. Entretanto, o PMM acomete, predominantemente, as membranas mucosas, com êxito cicatricial. As lesões localizam-se mais comumente em mucosas oral, ocular, nasofaringeana, esofagiana, laríngea e genital. A variedade e a morbidade da doença dependem do grau de

acometimento e da localização da mucosa afetada. Alguns autores acreditam haver uma correlação com o aumento da incidência de câncer sólido, principalmente naqueles pacientes com doença desencadeada por anticorpos antiepiligrina.¹⁻⁷

RELATO DO CASO

Paciente de 75 anos, sexo feminino, negra, trabalhadora do lar, natural do Rio de Janeiro, que, em fevereiro de 2007, procurou auxílio médico

Recebido em 01.05.2010.

Aprovado pelo Conselho Consultivo e aceito para publicação em 04.06.2010.

* Trabalho realizado no Hospital Universitário Pedro Ernesto – Universidade do Estado do Rio de Janeiro (HUPE – UERJ) – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

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

Suporte financeiro: Nenhum / *Financial funding: None*

¹ Especialista em Dermatologia – Mestranda do Hospital Universitário Antonio Pedro – Universidade Federal Fluminense (HUAP – UFF) – Niterói (RJ), Brasil.

² Mestrando em Medicina pela FCM-UERJ – Preceptor do Ambulatório de Dermatologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto – Universidade do Estado do Rio de Janeiro (HUPE – UERJ) – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

³ Médico – Pós-graduando em Dermatologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto – Universidade do Estado do Rio de Janeiro (HUPE – UERJ) – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

⁴ Mestre em Dermatologia – Professor-auxiliar do Hospital Universitário Pedro Ernesto – Universidade do Estado do Rio de Janeiro (HUPE – UERJ) – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

⁵ Doutora em Dermatologia – Professora-adjunta de Dermatologia e responsável pelo setor de Dermatopatologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto – Universidade do Estado do Rio de Janeiro (HUPE – UERJ) – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

queixando-se de lesões exulceradas na mucosa oral, com aparecimento há cerca de dois anos, que prejudicavam sua mastigação. Afirmava ser previamente hígida até início dos sintomas. Relatava também queixa de disfagia para alimentos sólidos, rouquidão e sensação de corpo estranho nos olhos, com início nos últimos meses e piora progressiva. Negava outras lesões em pele ou mucosa genital e outros sintomas sistêmicos ou uso de medicamentos nos últimos anos. Ao exame físico, a paciente encontrava-se em bom estado geral. Exame de orofaringe revelava lesões erosadas com halo esbranquiçado em palato, língua e lábio inferior, além de poucas lesões erosadas em mucosa jugal (Figura 1). Havia também lesões bolhosas de pequeno diâmetro, friáveis, facilmente rompíveis, principalmente na língua. Não havia lesões em pilares amigdalianos, úvula ou gengivas. Ao exame da mucosa ocular observou-se presença de simbléfaro nasal e temporal superior e inferior bilateralmente (Figura 2). Restante do exame dermatológico, aparelho cardiovascular e respiratório sem outras alterações. Para melhor elucidação do caso, foram solicitados exames complementares e biópsia da mucosa perilesional. A dermatopatologia evidenciou, na coloração pela Hematoxilina-Eosina (HE), infiltrado inflamatório inespecífico e, na imunofluorescência direta, depósito linear de IgG na membrana basal da epiderme (Figura 3). A esofagografia baritada demonstrou estenose significativa em terço médio de esôfago, a qual foi complementada com endoscopia digestiva alta, confirmando a presença da estenose que impedia a passagem do aparelho endoscópico e visualizou inúmeras lesões em mucosa de esôfago, laringe e região supraglótica, que se estendiam após a



FIGURA 2:
Simbléfaro temporal inferior no olho direito

passagem do aparelho (Figura 4). O exame de laringoscopia indireta confirmou a presença de edema e lesões ulceradas em região supraglótica, poupando as pregas vocais. Realizados também radiografia de tórax, colonoscopia, exame ginecológico, mamografia, ultrassonografia de abdome e pelve, todos sem alterações dignas de nota. A partir dos dados obtidos no exame clínico e nos exames complementares, o serviço acreditou no diagnóstico de penfigoide de mucosas e optou por iniciar terapia imunossupressora cautelosa com glicocorticoides, dada a idade avançada da paciente. Foi realizado tratamento com pulsoterapia de metilprednisolona na dose de 1g/dia por três dias consecutivos, com intervalo de uma semana entre



Figura 1: Erosões na mucosa labial e língua

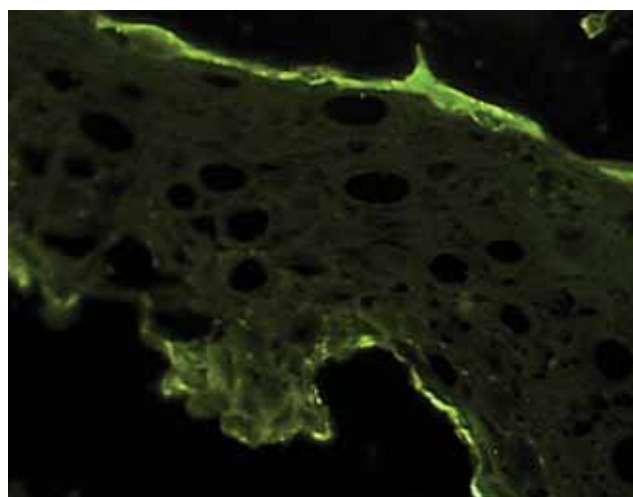


FIGURA 3: Imunofluorescência direta: depósitos lineares de IgG na membrana basal da epiderme



FIGURA 4:
Esofagografia
baritada eviden-
ciando estenose no
terço superior do
esôfago

cada um dos três ciclos realizados. Houve melhora significativa dos sintomas e das lesões da paciente, sendo mantida ambulatorialmente com prednisona 1mg/kg/dia. Realizadas também sessões de dilatação esofágica pelo serviço de gastroenterologia com melhora importante da disfagia referida pela paciente. Iniciado tratamento com lágrimas artificiais e, posteriormente, acompanhamento pelo serviço de Oftalmologia desta unidade. Após dois meses de acompanhamento da paciente, ela retornou ao nosso serviço queixando-se de piora das lesões mucosas. Neste momento, a paciente foi novamente internada e iniciado o primeiro ciclo de imunoglobulina intravenosa 1,5mg/kg, divididos em três dias. Após o tratamento, houve melhora dos sintomas da disfagia logo nos primeiros dias após o pulso, com regressão de algumas lesões de mucosa e não surgimento de novas. A paciente permaneceu em acompanhamento clínico ambulatorial por um ano, em uso de prednisona 10mg/dia, associado aos procedimentos de dilatação esofagiana na gastroenterologia. Após 18 meses do diagnóstico, a paciente evoluiu para óbito por causa indeterminada, não relacionada aos sintomas do penfigoide ou da corticoterapia.

DISCUSSÃO

O PMM é uma doença vesico-bolhosa rara com predomínio em mulheres de meia-idade. Segundo a literatura europeia, tem uma incidência de 1:1.000.000 de pessoas. Sua clínica consiste em lesões, em ordem decrescente, na mucosa oral, conjuntiva, couro cabeludo, genitália, faringe, laringe e esôfago. Atualmente é descrito como um grupo heterogêneo de doenças bolhosas subepidérmicas, crônicas, que acometem predominantemente

membranas mucosas.¹ Seus sinônimos mais utilizados são penfigoide cicatricial, penfigoide de membranas mucosas benigno, penfigoide oral ou penfigoide ocular cicatricial.^{1,2}

O acometimento esofágico no penfigoide de membranas mucosas é raro e observado em pacientes com doença disseminada. As alterações mais comuns são múltiplas membranas ou constrições esofagianas. Apenas 2-13% dos casos de penfigoide de mucosas têm acometimento esofágico, podendo este surgir após anos do início da doença e sendo seu acometimento isolado muito raro.³

A fisiopatologia do PMM é relacionada à produção de anticorpos contra antígenos subepiteliais. O exame histopatológico é indistinguível do penfigoide bolhoso e epidermólise bolhosa adquirida; portanto, o diagnóstico deve ser sempre baseado em critérios clínicos.⁴ Diversos estudos indicam que há associação com alelos do sistema HLA, como HLA-DQB1*0301. Parece haver também a participação de células T no processo de reconhecimento dos antígenos da membrana basal e posterior produção de anticorpos por células B.⁵ Estes autoanticorpos são variados e possuem especificidade para diversos antígenos, como antígeno do penfigoide bolhoso 2, epilegrina e colágeno tipo VII, entre outros.^{1,6,7}

De acordo com a reatividade de cada paciente aos autoanticorpos envolvidos, podemos classificar o penfigoide cicatricial em quatro subgrupos distintos: o primeiro com pacientes apresentando auto-Ac contra lâmina 5, que não podem ser distinguidos dos outros grupos clinicamente; o segundo grupo possui predomínio de acometimento de mucosa ocular; o terceiro gera lesão tanto em pele quanto em mucosa; e o quarto grupo engloba pacientes com acometimento mucoso diverso, sem envolvimento cutâneo.⁸

O estudo de imunofluorescência direta em espécimes histológicos mostra a presença de depósitos imunes (IgG, IgA e/ou C3) de disposição linear na zona da membrana basal.² No presente caso, a positividade foi para IgG, em disposição linear, o que não o distingue da epidermólise bolhosa adquirida ou penfigoide bolhoso.

Para decidir o manejo terapêutico nesses pacientes, devemos subdividi-los em grupo de baixo risco, formado por pacientes com lesões confinadas à mucosa oral, e grupo de alto risco, aqueles com lesões oculares, genitais, faríngeas, esofágicas ou laríngeas. No primeiro grupo, o tratamento é, em geral, conservador; já no segundo, deve ser agressivo, a fim de evitar sequelas. Na terapêutica imunossupressora no segundo grupo podem ser utilizados pulsos de metilprednisolona, ciclofosfamida, rituximabe e até

imunoglobulina venosa nos casos refratários.^{2,9-14} A paciente em questão, classificada como alto risco pelas lesões oculares e esofágicas, foi submetida à pulsoterapia com metilprednisolona e imunoglobulina venosa, com remissão completa após o segundo ciclo da pulsoterapia.

A relevância do caso consiste na raridade da apresentação da doença por longo tempo, sem acometer em nenhum momento a pele, pela gravidade da apresentação esofágica, prejudicando a qualidade de vida da paciente, e pela seqüela estenótica esofágica grave, embora tenha entrado em remissão completa após ciclo de imunoglobulina venosa. □

REFERÊNCIAS

1. Cunha PR, Barraviera SRCS. Dermatoses bolhosas autoimunes. *An Bras Dermatol.* 2009;84:111-24.
2. Chan LS, Ahmed AR, Anhalt GJ, Bernauer W, Cooper KD, Elder MJ, et al. The first international consensus on mucous membrane pemphigoid: definition, diagnostic criteria, pathogenic factors, medical treatment, and prognostic indicators. *Arch Dermatol.* 2002;138:370-9.
3. Sallout H, Anhalt GJ, Firas H, Al-Kawas FH. Mucous membrane pemphigoid presenting with isolated esophageal involvement: a case report. *Gastrointest Endosc.* 2000;52:429-33.
4. Higgins TS, Cohen JC, Sinacori JT. Laryngeal Mucous Membrane Pemphigoid: A Systematic Review and Pooled-Data Analysis. *Laryngoscope.* 2010;120:529-36.
5. Mostafa IM, Hassib NF, Nemat AH. Oral mucous membrane pemphigoid in a 6-year-old boy: diagnosis, treatment and 4 years follow-up. *Int J Paediatr Dent.* 2010;20:76-9.
6. Egan CA, Lazarova Z, Darling TN, Yee C, Yancey KB. Anti-epiligrin cicatricial pemphigoid: clinical findings, immunopathogenesis, and significant associations. *Medicine (Baltimore).* 2003;82:177-86.
7. 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;95:182-6.
8. Borradori L, Bernad P. Pemphigoid Group. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, editors. *Dermatology.* Philadelphia: Mosby; 2008. p.438-41.
9. Fleming TE, Korman NJ. Cicatricial pemphigoid. *J Am Acad Dermatol.* 2000;43:571-91.
10. Foster CS, Sainz De La Maza M. Ocular cicatricial pemphigoid review. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2004;4:435-9.
11. Lazarova Z, Yancey K. Cicatricial pemphigoid: immunopathogenesis and treatment. *Derm Ther.* 2002;15:382-88.
12. Sacher C, Hunzelmann N. Cicatricial pemphigoid (mucous membrane pemphigoid): current and emerging therapeutic approaches. *Am J Clin Dermatol.* 2005;6:93-103.
13. Carr DR, Hefferman MP. Off-label uses of rituximab in dermatology. *Derm Ther.* 2007;20:277-287.
14. Cunha PR, Barraviera SRCS. Dermatoses bolhosas autoimunes. *An Bras Dermatol.* 2009;84:111-24.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA / MAILING ADDRESS:

Lívia do Nascimento Barbosa
Rua Presidente Baker, 72/801, Icaraí
24220-041 Niterói (RJ) - Brasil
Tel.: (21) 26180-3021
E-mail: barbosalivia@terra.com.br

Como citar este artigo/How to cite this article: *Barbosa LN, Souto RS, Veradino GC, Gripp AC, Scotelaro MFG. Penfigoide de membranas mucosas com estenose esofágica grave. An Bras Dermatol. 2011;86(3):565-8*