

# Incidência do pênfigo vulgar ultrapassa a do pênfigo foliáceo em região endêmica para pênfigo foliáceo: análise de série histórica de 21 anos\*

Incidence of pemphigus vulgaris exceeds that of pemphigus foliaceus in a region where pemphigus foliaceus is endemic: Analysis of a 21-year historical series

Gilson Antonio Pereira Gonçalves<sup>1</sup>  
Adriana Martinelli Salathiel<sup>3</sup>  
Domingos Alves<sup>5</sup>

Moema Mignac Cumming Brito<sup>2</sup>  
Thais Serraino Ferraz<sup>4</sup>  
Ana Maria Ferreira Roselino<sup>6</sup>

**Resumo:** FUNDAMENTO: Há dois tipos principais de pênfigo: pênfigo vulgar e pênfigo foliáceo. Nos últimos anos, mudanças clínicas e epidemiológicas relacionadas aos pênfigos têm sido observadas.

OBJETIVOS: Teve-se por objetivo analisar uma série histórica de 21 anos de casos de pênfigo vulgar e pênfigo foliáceo no nordeste do estado de São Paulo, área endêmica para o pênfigo foliáceo.

MÉTODOS: Neste estudo descritivo, foram analisados os dados relacionados à incidência anual e à idade de início do quadro clínico compatível com pênfigo vulgar ou pênfigo foliáceo, no período de 1988 a 2008, comparando-se ambas as formas de pênfigo.

RESULTADOS: O conjunto dos resultados abrange um período de 21 anos, com 103 casos de pênfigo vulgar e 163 casos de pênfigo foliáceo. A comparação das linhas de tendência em relação à incidência mostrou ser esta decrescente para o pênfigo foliáceo em comparação àquela de crescimento para o pênfigo vulgar. Houve variação ampla nas faixas de idade, com persistência da faixa mínima de 10 a 20 anos para o pênfigo foliáceo (média de idade de 32,1 anos), e clara tendência de diminuição da idade mínima para o pênfigo vulgar (média de idade de 41,5 anos), principalmente a partir da metade da primeira década do período total analisado.

CONCLUSÕES: A incidência do pênfigo vulgar ultrapassa aquela do pênfigo foliáceo a partir de 1998, permanecendo assim até os dias de hoje. Esta série histórica de 21 anos vem consubstanciar a modificação da epidemiologia dos pênfigos no Brasil, suscitando novas hipóteses para a sua etiopatogênese.

Palavras-chave: Epidemiologia; Epidemiologia descritiva; Pênfigo

**Abstract:** BACKGROUND: There are two main clinical subsets of pemphigus: pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. Clinical and epidemiological changes related to both types of pemphigus have been observed in the last years.

OBJECTIVES: To analyze a 21-year historical case series of pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus in the northeast region of the state of Sao Paulo, where pemphigus foliaceus is endemic.

METHODS: In this descriptive study, data related to annual incidence and age of onset of symptoms compatible with pemphigus vulgaris or pemphigus foliaceus were analyzed, comparing both forms, in the period from 1988 to 2008.

RESULTS: The overall results cover a period of 21 years, with 103 cases of pemphigus vulgaris and 163 cases of pemphigus foliaceus. An evaluation of the trend lines regarding incidence has shown that pemphigus foliaceus is decreasing while pemphigus vulgaris is increasing. There was great variation in the age ranges, with persistence of the minimum range, from 10 to 20 years old, for pemphigus foliaceus (mean age = 32.1 years old), and clear downward in the minimum age for pemphigus vulgaris (mean age = 41.5 years old), especially from the middle of the first decade of the total period studied.

CONCLUSION: The incidence of pemphigus vulgaris has been exceeding that of pemphigus foliaceus since 1998. The results of this case series comprehending 21 years corroborate the change in the epidemiology of both clinical forms of pemphigus in Brazil, raising new hypotheses for their etiology and pathogenesis.

Keywords: Epidemiology; Epidemiology, descriptive; Pemphigus

Recebido em 24.06.2010.

Aprovado pelo Conselho Consultivo e aceito para publicação em 28.11.10.

\* Trabalho realizado no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HC-FMRP-USP) – Ribeirão Preto (SP), Brasil.  
Conflito de interesse: Nenhum / *Conflict of interest: None*  
Suporte financeiro: Nenhum / *Financial funding: None*

<sup>1</sup> Médico residente em dermatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HC-FMRP-USP) – Ribeirão Preto (SP), Brasil.

<sup>2</sup> Médica especialista em dermatologia em clínica privada – Bahia (BA), Brasil.

<sup>3</sup> Médica especialista em dermatologia; pós-graduanda, nível doutorado direto, área clínica médica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP-USP) – Ribeirão Preto (SP), Brasil.

<sup>4</sup> Médica dermatologista em clínica privada e no Ambulatório de Especialidades Dr. César Antunes da Rocha (centro de referência de hanseníase) – São Paulo (SP), Brasil.

<sup>5</sup> Professor doutor do Departamento de Medicina Social da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP-USP) – Ribeirão Preto (SP), Brasil.

<sup>6</sup> Livre docente; professora associada da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP-USP) – Ribeirão Preto (SP), Brasil.

## INTRODUÇÃO

O termo pênfigo descreve um grupo de doenças bolhosas autoimunes envolvendo a pele e mucosas. Tem como característica histológica a formação de bolha acantolítica intraepidérmica e depósito de IgG na superfície dos queratinócitos. Há dois tipos principais de pênfigo: pênfigo vulgar (PV), no qual a acantólise ocorre no estrato espinhoso suprabasal; e pênfigo foliáceo (PF), com acantólise na camada granulosa subcórnea. Enquanto o PF apresenta exclusivamente autoanticorpos contra desmogleína 1 (anti-dsg1), o PV caracteriza-se pela presença de anticorpos antidesmogleína 3 (anti-dsg3) na forma mucosa e de anti-dsg1 e 3 na forma mucocutânea.<sup>1</sup> O PV tem distribuição mundial, ocorre de forma semelhante em ambos os sexos e tem pico de incidência entre a quarta e a sexta década de vida, podendo acometer qualquer faixa etária. A incidência mundial dos pênfigos é de 0,75-5 casos/1.000.000 ao ano, variando entre os países. A maioria dos casos de PV na América do Norte, Europa e Ásia é esporádica, sendo maior a incidência entre judeus asquenazes, estimando-se 1,6 por 100.000 habitantes ao ano em Jerusalém.<sup>2</sup>

Quanto ao PF, há duas formas de apresentação: uma esporádica, conhecida como pênfigo de Cazenave, com distribuição mundial, e outra endêmica, relacionada a determinadas áreas geográficas, conhecida como fogo selvagem (FS). A diferença entre ambas as formas de apresentação do PF é a sua epidemiologia. O FS é endêmico no Brasil, incidindo em adultos jovens moradores de áreas rurais e vizinhança e em membros familiares.<sup>3</sup> Outros países que também apresentam áreas geográficas endêmicas para PF são Colômbia e Tunísia.<sup>4,5</sup>

Desde a década de 30, houve aumento significativo do número de casos de FS nos estados de São Paulo, Goiás, Mato Grosso e Minas Gerais. No Hospital do Pênfigo Foliáceo em São Paulo, entre 1940 e 1962, registrou-se a seguinte distribuição: 92,5% de PF com mortalidade de 28,7%, e 7,5% de PV com mortalidade de 66,6%.<sup>6</sup>

A história epidemiológica do FS mostra ascensão seguida de queda da endemia. No Hospital do Pênfigo de Goiânia, registraram-se os seguintes números: de 1952 a 1959: 502 casos; de 1960 a 1969: 1.822 casos; de 1970 a 1979: 1.624 casos; de 1980 a 1989: 1.064 casos; de 1990 a 1998 houve redução para 441 pacientes.<sup>7</sup> Entre 1996 e 2001 foram registrados 210 casos com incidência anual praticamente estável.<sup>8</sup> A região nordeste do estado de São Paulo, incluindo os municípios de Franca e Ribeirão Preto, é ainda endêmica para o FS.<sup>9</sup>

Apesar de o PV e o PF serem claramente distintos, há relatos de transição de PV para PF e de PF para PV. Essa transformação é associada a mudanças sorológicas

dos autoanticorpos anti-dsg1 e 3.<sup>10</sup> Por outro lado, Artega *et al.*, em 2000, em estudo envolvendo 276 casos de PF (25 norte-americanos, 10 japoneses e 241 casos de FS de diversos estados brasileiros), detectaram, por meio de Elisa, a presença de anti-dsg3 em 19 pacientes. Nenhum deles apresentava características clínicas ou laboratoriais sugestivas de PV.<sup>11</sup>

Recente estudo envolvendo moradores de Brasília (DF) e Goiás, regiões endêmicas para FS, desenvolvido por Rocha-Alvarez *et al.*, em 2007, detectou oito indivíduos procedentes de áreas rurais com quadro clínico mucocutâneo e histológico compatível com PV, confirmado por anticorpos anti-dsg3.<sup>12</sup> Entre eles, quatro indivíduos também apresentaram títulos de anti-dsg1. Além disso, 15% entre 27 controles saudáveis da mesma região apresentaram títulos de anticorpos anti-dsg3. Os autores sugerem forma rara de PV em área endêmica de FS, a qual foi denominada como PV endêmico. Na literatura não se encontrou estudo semelhante.

Assim, o presente estudo teve por objetivo apresentar a mudança epidemiológica dos pênfigos na região nordeste do estado de São Paulo, com o aumento da incidência de casos de PV em detrimento dos casos de PF em área endêmica para o PF, assim como a diminuição da faixa etária acometida no PV.

## MÉTODOS

Neste estudo descritivo, procedeu-se à análise retrospectiva dos prontuários de pacientes atendidos entre janeiro de 1988 e dezembro de 2008 no ambulatório de doenças autoimunes do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo (FMRP-USP), utilizando-se os códigos da CID para os termos pênfigo, PF, PV e pênfigo vegetante. O período do estudo é limitado à informatização local dos dados. Os prontuários foram revistos para a confirmação diagnóstica do PF e do PV, quanto à idade do início dos sintomas e o ano correspondente, dados disponíveis na ficha de primeira consulta do atendimento. Os dados clínico-epidemiológicos foram digitados em planilhas Excel®, seguidos das tabulações referentes à incidência anual no período, assim como à idade. Para comparar as incidências anuais, fez-se uma análise de tendência linear dessas séries temporais, a partir de uma regressão linear simples e utilizando-se o coeficiente de correlação de Pearson. O nível de significância foi fixado em 0,05 para os testes de hipótese. A descrição da distribuição das idades anotadas anualmente foi particularizada.

## RESULTADOS

Do período de 21 anos, foram revistos 266 prontuários, cuja descrição clínico-histológica, inclui-

da a imunofluorescência direta, permitiu o diagnóstico de pêfingo (163 PFs; 103 PVs). O gráfico 1 mostra as séries de incidência anual (número de casos novos) para as duas manifestações do pêfingo.

A figura é instrutiva ao mostrar as linhas de tendência de cada série, decrescente para o PF em relação ao crescimento da incidência do PV para pacientes oriundos de região endêmica para o PF. Na série para o PF, obteve-se o coeficiente de correlação de Pearson com valor  $r = -0,73$  ( $p = 1,7 \times 10^{-4}$ ), e a reta que melhor se ajusta a esses dados é:

$$y = -0,49x + 998,96. (1)$$

Os erros obtidos para os coeficientes linear e angular da reta foram respectivamente: 213,10 ( $p = 1,5 \times 10^{-4}$ ) e 0,11 ( $p = 1,7 \times 10^{-4}$ ).

Na série para o PV, obteve-se um  $r = 0,69$  ( $p = 5,5 \times 10^{-4}$ ) e o modelo para a tendência linear dessa série é:

$$y = 0,29x - 571,09. (2)$$

Os erros para os coeficientes linear e angular nesse caso são respectivamente: 139,14 ( $p = 6,0 \times 10^{-4}$ ) e 0,07 ( $p = 5,5 \times 10^{-4}$ ).

Assim, mesmo tratando-se de dados populacionais, o nível de significância foi fixado em 0,05 para todos os testes de hipótese. Os valores de p para todos os testes em relação ao coeficiente de correlação ( $H_0: R = 0$ ) e ao coeficiente angular ( $H_0: a = 0$ ) nas duas retas encontradas foram menores que 0,01.

É importante frisar que, apesar de os modelos lineares explicarem o comportamento médio dos dados e servirem como evidência da conclusão da mudança de comportamento de ambas as manifesta-

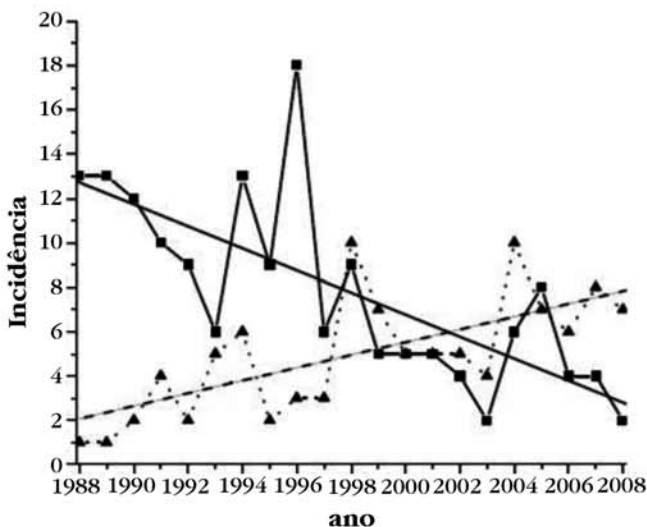


GRÁFICO 1: Incidência anual de PV (▲: linha tracejada) e de PF (■: linha contínua) em uma série histórica de 21 anos. É possível observar as tendências de crescimento (linha tracejada) e decrescimento (linha contínua) para cada conjunto de dados

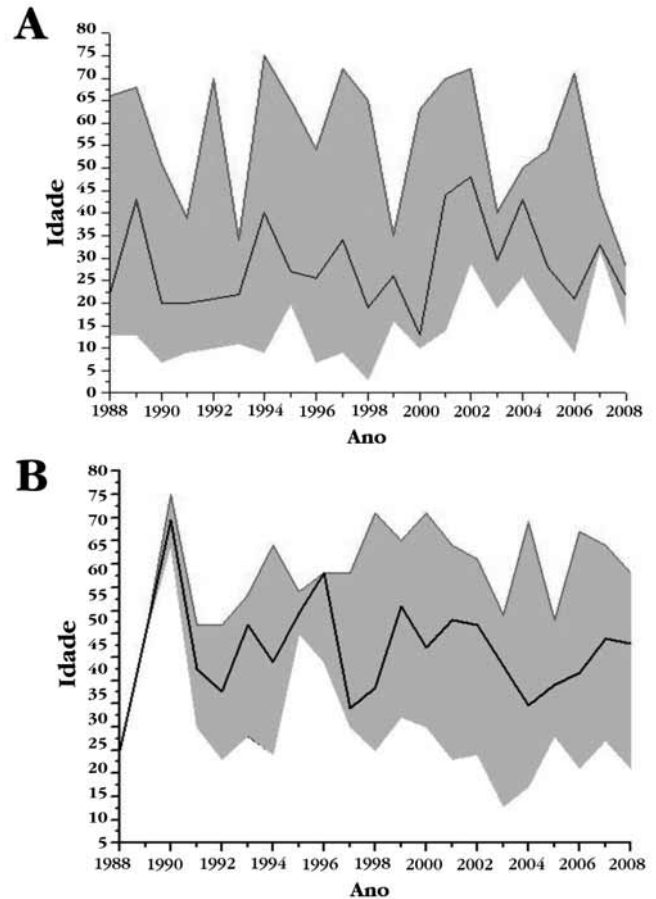


GRÁFICO 2: Distribuição anual das idades dos pacientes com confirmação para PF (A) e PV (B). A linha central (em preto) em cada um dos gráficos mostra a variação anual das medianas das idades

ções do pêfingo, as linhas caracterizando as séries temporais já são suficientes para essa observação. A partir de 1998, o número de casos de PF manteve-se inferior àquele de PV.

No gráfico 2, observa-se a distribuição anual das faixas etárias dos grupos PF e PV, assim como a linha correspondente à variação anual das medianas das idades dos pacientes.

Destacam-se os valores máximos e mínimos das idades para cada ano relatado. Em ambos os grupos existe variação ampla nas idades, podendo-se observar tendência nas linhas de mínimas idades a persistir na faixa de 10 a 20 anos para o PF, e clara tendência de diminuição dessa idade mínima para o PV, principalmente a partir da metade da primeira década do período total analisado. Destaca-se ainda que, para os 163 casos de PF, a média de idade foi de 32,11 anos (3 a 72 anos), com mediana de 29 anos. Para os 103 casos de PV, a média de idade foi de 41,49 anos (8 a 75 anos) e a mediana, de 42 anos.

## DISCUSSÃO

A observação do aumento de incidência do PV em área endêmica para o PF já havia sido relatada em uma série de casos registrados no período de 1977 a 1998, quando a incidência do PF era de 7,1 casos/ano, e a de PV, 1,7 casos/ano.<sup>9</sup> Os resultados confirmaram que a incidência do PV ultrapassou aquela do PF em 1998, permanecendo assim até os dias de hoje. Naquela mesma ocasião, dois pacientes com PV apresentavam genes HLA de classe II de susceptibilidade semelhantes àqueles relatados para o PF.<sup>13</sup>

Em relação à idade no PF, tanto a média quanto a mediana situam-se dentro do esperado. Quanto ao PV, os valores da média e da mediana confirmam a tendência de diminuição da idade por ocasião do diagnóstico, cuja incidência acima da quarta década de vida é relatada.

## CONCLUSÃO

Esta série histórica de 21 anos vem consubstanciar a modificação da epidemiologia dos pênfigos no Brasil, suscitando novas hipóteses para a sua etiopatogênese. □

## REFERÊNCIAS

1. Bystryn JC, Rudolph J. Pemphigus. *Lancet*. 2005;366:61-73.
2. Femiano F. Pemphigus vulgaris: recent advances in our understanding of its pathogenesis. *Minerva Stomatol*. 2007;56:215-23.
3. Culton DA, Qian Y, Li N, Rubenstein D, Aoki V, Filho GH, et al. Advances in pemphigus and its endemic pemphigus foliaceus (Fogo Selvagem) phenotype: A paradigm of human autoimmunity. *J Autoimmun*. 2008;31:311-24.
4. Abrèu-Velez AM, Hashimoto T, Bollag WB, Tobón Arroyave S, Abrèu-Velez CE, Londoño ML, et al. A unique form of endemic pemphigus in Northern Colombia. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49:599-608.
5. Kallel Sellami M, Ben Ayed M, Mouquet H, Drouot L, Zitouni M, Mokni M, et al. Antidesmoglein 1 antibodies in Tunisian healthy subjects: arguments for the role of environmental factors in the occurrence of Tunisian pemphigus foliaceus. *Clin Exp Immunol*. 2004;137:195-200.
6. Aguiar Pupo J. Aspectos originais do Pênfigo Foliáceo no Brasil. *An Bras Dermatol*. 1971;46:53-60.
7. Campbell I, Reis V, Aoki V, Cunha P, Hans Filho G, Alves G, et al. Pênfigo foliáceo endêmico. *An Bras Dermatol*. 2001;76:13-33.
8. Silvestre MC, Almeida Netto JC. Pênfigo foliáceo endêmico: características sócio-demográficas e incidência nas microrregiões do estado de Goiás, baseadas em estudo de pacientes atendidos no Hospital de Doenças Tropicais, Goiânia, GO. *An Bras Dermatol*. 2005;80:261-5.
9. Chiossi MPV, Roselino AM. Endemic pemphigus foliaceus ("fogo selvagem"): A series from the Northeastern region of the state of São Paulo, Brazil, 1973-1998. *Rev Inst Med Trop S. Paulo*. 2001;43:59-62.
10. Ishii K, Amagai M, Ohata Y, Shimizu H, Hashimoto T, Ohya K, et al. Development of pemphigus vulgaris in a patient with pemphigus foliaceus: antidesmoglein antibody profile shift confirmed by enzyme-linked immunosorbent assay. *J Am Acad Dermatol*. 2000;42:859-61.
11. Arteaga LA, Prisyanyh PS, Warren SJ, Liu Z, Diaz LA, Lin MS, et al. A subset of pemphigus foliaceus patients exhibits pathogenic autoantibodies against desmoglein-1 and desmoglein-3. *J Invest Dermatol*. 2002;118:806-11.
12. Rocha-Alvarez R, Ortega-Loayza AG, Friedman H, Campbell I, Aoki V, Rivitti EA, Li N, Diaz LA. Endemic Pemphigus Vulgaris. *Arch Dermatol*. 2007;143:895-9.
13. Roselino AMF, Donadi EA, Deghaide NHS. HLA-A69 e HLA-DRB1\*01 em pênfigo foliáceo. In: *Temas livres*. 53º. CBD, Blumenau, SC, 5 a 9 de setembro de 1998.

MAILING ADDRESS / ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA:

Ana Maria Roselino  
Divisão de Dermatologia da Faculdade de  
Medicina de Ribeirão Preto – Univ. de São Paulo.  
Av. Bandeirantes, 3.900  
14049-900 Ribeirão Preto, SP  
Tel./fax: (+5516) 3633-0236  
E-mail: amfrosel@fmrp.usp.br

Como citar este artigo/How to cite this article: Gonçalves GA, Brito MMC, Salathiel AM, Ferraz TS, Alves D, Roselino AMF. Incidência do pênfigo vulgar ultrapassa a do pênfigo foliáceo em região endêmica para pênfigo foliáceo: análise de série histórica de 21 anos. *An Bras Dermatol*. 2011;86(6):1109-12.