Penfigóide bolhoso em paciente com diabetes mellitus *e hepatite C: tratamento com imunoglobulina endovenosa*

Bullous Pemphigoid in patient with diabetes mellitus and hepatitis C: treatment with endovenous immunoglobulin

RENAN RANGEL BONAMIGO – Dermatologista do Hospital Mãe de Deus, Preceptor da Residência em Dermatologia da Secretaria Estadual da Saúde (Rio Grande do Sul), Mestre e Doutor em Medicina (Universidade Federal do Rio Grande do Sul).
FÁBIO SEGAL – Gastroenterologista do Hospital Moinhos de Vento, Mestre e Doutor em Medicina (Universidade Federal do Rio Grande do Sul).
MAUREN GROISMAN PAPADOPOL – Endocrinologista e Diretora Técnica do Instituto da Criança com Diabetes (RS).

Trabalho desenvolvido em parceria entre as clínicas privadas dos autores.

✉ Endereço para correspondência:
Dr. Renan Rangel Bonamigo
Rua Dr. Vale 605/401B
90560-010 – Porto Alegre – RS – Brasil
Fone (51) 3346-7209/3321-2600/3202612
rbona@portoweb.com.br

SINOPSE

Introdução: O penfigóide bolhoso é a dermatose bolhosa auto-imune mais freqüente, possui importância pelo nível de extensão a que pode acometer o tegumento cutâneo, possuindo prognóstico muito ruim em até um terço dos pacientes. Em suas formas graves, o seu tratamento envolve o uso de corticoesteróides e/ou imunossupressores, os quais podem também acarretar aumento de morbidades, particularmente em pacientes com doenças pré-existentes. O uso de imunoglobulina humana em doses altas pode constituir uma terapia adjuvante segura para determinados casos de penfigóide bolhoso.

Objetivos: Relatar o manejo com imunoglobulina endovenosa em altas doses de um paciente com penfigóide bolhoso, que apresentava hepatite C e *diabetes mellitus*. Tal comorbidades dificultam o tratamento da doença dermatológica com os medicamentos tradicionais. Após três ciclos de imunoglobulina em altas doses, sob forma endovenosa, houve remissão do quadro clínico, sem acréscimo de morbidades pela medicação.

Conclusão: O perfil de segurança e eficácia com o emprego de altas doses de imunoglobulina endovenosa para o tratamento de penfigóide bolhoso, observado em um paciente com *diabetes mellitus* e hepatite C, pode sugerir que essa é uma boa opção para casos semelhantes, onde o manejo medicamentoso exija cuidados especiais.

UNITERMOS: Penfigóide Bolhoso, *Diabetes Mellitus*, Hepatite C, Imunoglobulina.

ABSTRACT

Introduction: *Bullous pemphigoid is the most frequent autoimmune bullous dermatosis. It is important because of the extent to which it can affect the cutaneous tegmentum, and has a very bad prognosis in up to one third of the patients. In its severe forms its treatment involves the use of steroids and/or immunosuppressives, which may also lead to an increased number of morbidities, particularly in patients with pre-existing diseases. The use of human immunoglobulin in high doses may constitute a safe adjuvant therapy for certain cases of bullous pemphigoid.*

Objectives: *to report on the management of a patient with bullous pemphigoid who had hepatitis C and diabetes mellitus, using high doses of immunoglobulin I.V.. These comorbidities make it difficult the treatment the dermatological disease with the traditional medications. After three cycles of high-dose immunoglobulin in I.V. form, there was a remission of the clinical picture, without adding any morbidities due to medication.*

Conclusion: *the safety and effectiveness profile using high doses of immunoglobulin I.V. to treat bullous pemphigoid, observed in a patient who had diabetes mellitus and hepatitis C, may suggest that this is a good choice for similar cases in which drug management requires special care.*

KEY WORDS: *Bullous Pemphigoid, Diabetes Mellitus, Hepatitis C, Immunoglobulin.*

INTRODUÇÃO

O penfigóide bolhoso (PB) é uma doença bolhosa subepidérmica, com característica patogênica essencialmente imunológica, que afeta preferencialmente adultos em faixa etária elevada, apresentando-se com vesículas e bolhas tensas sobre base eritematosa ou sobre a pele sã (1,2).

Lesões urticariformes e pruriginosas podem ocorrer, e todo o tegumento pode ser afetado, ainda que infreqüentemente afete as mucosas. A resolução das lesões bolhosas pode acarretar discromias (mais freqüentemente, hiperpigmentação), mas dificilmente ocorrem cicatrizes (1,2).

O diagnóstico é realizado com base nos achados clínicos, histológicos e imunopatológicos (modernamente através de antígenos circulantes e, mais freqüentemente, através da imunofluorescência direta da lesão, que permite visualizar os depósitos de C3 e IgG na junção dermo-epidérmica) (1,2).

O prognóstico é considerado, em geral, de razoável para bom, ainda que variável, podendo ocorrer desde a resolução espontânea da doença até a evolução para o óbito em determinados casos (1,2,3).

Particularmente, os grupos que apresentam pior prognóstico são os que não recebem tratamento precocemente e os idosos (1,2). Segundo Wojnarowska e col., aproximadamente um terço dos pacientes não-tratados morrem em decorrência do PB (2).

No tratamento tradicional são utilizados corticoesteróides tópicos (nas formas localizadas da doença) ou corticoesteróides sistêmicos (principal

opção terapêutica nas formas generalizadas). Alguns imunossupressores, como a azatioprina e o clorambucil, podem ser utilizados em associação aos corticoesteroídes sistêmicos, para potencializar o efeito da terapia e para minimizar os paraefeitos dos esteróides (pois permitem a diminuição da dose diária e total dos mesmos) (1,2,3).

Outros esquemas terapêuticos descritos como úteis envolvem o uso das sulfonas (dapsona e sulfapiridina), do metotrexate, da associação nicotinamida e tetraciclina, da plasmaferese e da imunoglobulina endovenosa (IgIv) em ciclos de altas doses (1,2,3).

O principal problema da terapêutica escolhida é o binômio eficácia e efeitos colaterais, já que, em sua maioria, as drogas utilizadas são causadoras em potencial de transtornos clínicos graves, como mielossupressão, hepatotoxicidade e elevação de níveis glicêmicos, por exemplo.

A associação do PB com outras doenças está descrita na literatura.[4] Em particular, o *diabetes mellitus* foi relacionado com esta bulose em dois estudos retrospectivos: um demonstrou associação estatisticamente significativa em estudo caso-controle e o outro trabalho demonstrou que a associação do PB com *diabetes mellitus* torna a dermatose mais resistente ao tratamento com corticoesteróides sistêmicos (5,6).

Este relato tem como objetivo apresentar o caso de um paciente com *diabetes mellitus* tipo 2 e hepatite C, e que desenvolveu PB com difícil manejo. A opção pela IgIv resultou em uma resposta terapêutica adequada, com a progressiva diminuição da atividade da doença, traduzida por base eritematosa esmaecida, bolhas menores e, finalmente, interrupção do surgimento de novas lesões. Não foram observados efeitos adversos relevantes com o uso da imunoglobulina.

RELATO DO CASO

Paciente masculino, branco, com 59 anos, aposentado, natural e procedente de Porto Alegre-RS, apresentava história de *diabetes mellitus* há 12 anos (controlada com antidiabéticos orais) e estava em tratamento para hepatite C, com interferon, há 2 meses.

O quadro dermatológico havia iniciado há 10 meses, com intenso prurido nas lesões, que se apresentavam com vesículas e bolhas tensas isoladas e agrupadas, algumas sobre base eritematosa, mas a maioria sobre pele sã. A erupção distribuía-se por todo tegumento cutâneo, porém a maioria das lesões estava concentrada no tórax anterior e posterior e no abdômen (Figura 1). Havia também lesões erosadas e ulceradas na mucosa jugal.

A histopatologia demonstrou lesão bolhosa de clivagem subepidérmica e infiltrado inflamatório predominantemente linfocítico na derme (Figura 2). À imunofluorescência, foram demonstrados depósitos de imunoglobulina G (IgG) e fração 3 do complemento (C3) abaixo da camada basal da epiderme, corroborando o diagnóstico clínico-histopatológico anterior de penfigóide bolhoso.

A primeira opção terapêutica foi pelo uso de corticoesteróide oral. O paciente não apresentou resposta adequada com prednisona em doses habituais para o penfigóide bolhoso (1mg/kg/dia); apenas quando a dose se aproximou de 2 mg/kg/dia foi observada melhora. Com a dosagem elevada de prednisona, porém, os níveis glicêmicos tornaram-se muito elevados, requerendo a instituição de tratamento insulínico. Foi iniciado esquema terapêutico com dapsona (100mg/dia), no sentido de diminuir a necessidade de doses elevadas do corticoesteróide. Após um mês de dapsona, ocorreram queda do hematócrito e hemoglobina e aumento das transaminases.

O uso isolado de nicotinamida e tetraciclina foi tentado, sem sucesso. Estando contra-indicado o emprego de imunossupressores em decorrência da



Figura 1 – Penfigóide bolhoso em atividade: bolhas tensas e erosões.

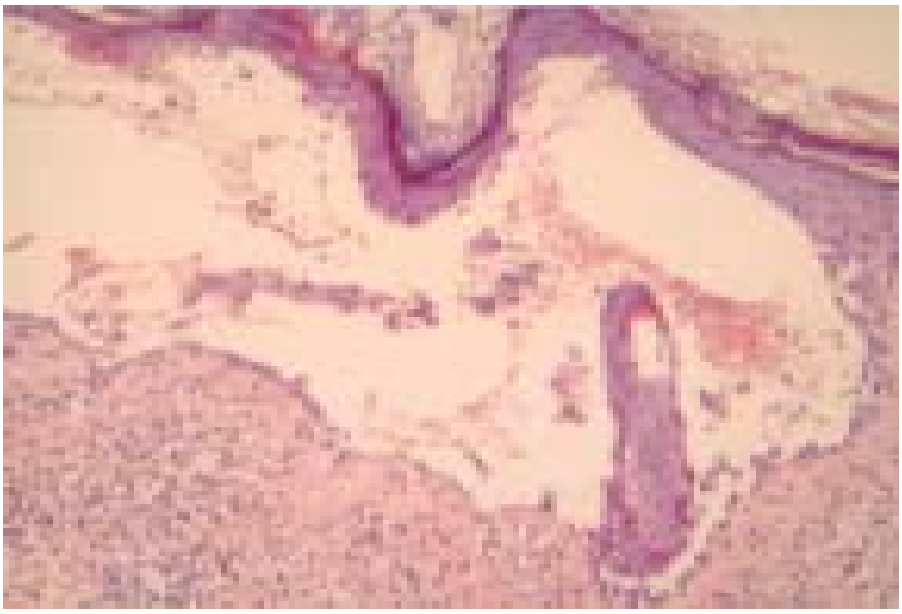


Figura 2 – Dermatopatologia: clivagem subepidérmica e infiltrado inflamatório na derme.



Figura 3 – Resposta clínica após segundo ciclo de imunoglobulina em altas doses.

hepatite C em atividade, optou-se, então, pelo uso de altas doses de imunoglobulina humana (0,4g/kg/dia) intravenosa, por 5 dias consecutivos, em 3 ciclos separados por 4 semanas entre si (2g/kg/ciclo). Após o segundo ciclo, houve uma excelente resposta terapêutica (Figura 3). Não houve efeitos colaterais durante e após as infusões.

Após a realização dos ciclos, o paciente manteve-se bem com doses baixas de prednisona (20mg/dia ou 0,3mg/kg/dia) e associação de tetraciclina e nicotinamida. Ainda que não prescinda de insulinoterapia, seus níveis glicêmicos tornaram-se mais facilmente controláveis, quando comparados ao período de uso de altas doses de corticoesteróide.

DISCUSSÃO

O uso intramuscular de produtos da imunoglobulina ocorre há mais de 30 anos para profilaxia de doenças virais e síndromes de deficiência primária de anticorpos. Há aproximadamente 10 anos foram introduzidas preparações de imunoglobulina para uso endovenoso para uma ampla área de indicações. A forma endovenosa permite o uso de altas doses de imunoglobulinas, que são preparadas a partir de plasma humano com mais de 95% de IgG e traços de IgA e IgM (7,8).

Já foram descritas como responsivas à terapia com a IgIV, ainda que poucos estudos controlados tenham sido descritos: agamaglobulinemia, hipogamablobulinemia, púrpura trombocitopênica imune, doença enxerto-versus-hospedeiro, síndrome de Guillan-Barré, polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica, miastenia grave, trombocitopenia associada ao HIV, púrpura pós-transfusão, esclerose múltipla, polimiosite, *diabetes mellitus* tipo 1, artrite reumatóide, doença intestinal inflamatória e profilaxia de infecçção bacteriana em leucemia linfocítica crônica, em transplantes de medula óssea e em infecção pelo HIV com hipogamaglobulinemia, doença de Kawasaki, lúpus eritematoso sistêmico, esclerodermia, síndrome de hiperimunoglobulinemia E, dermatomiosite, doenças bolhosas auto-imunes, eritema multiforme, necrólise epidérmica tóxica, urticária crônica, dermatite atópica, pioderma gangrenoso e escleromixedema (7,8,9).

Entre as dermatoses bolhosas auto-imunes, há relatos de série de casos, com melhora na grande maioria, de pênfigo foliáceo, pênfigo vulgar, penfigóide bolhoso, penfigóide cicatricial, herpes gestacional, doença IgA linear e epidermólise bolhosa adquirida (7,8,9).

Especificamente em relação ao PB, desde 1985 a terapia com imunoglobulina tem sido descrita, porém é somente a partir de 1995 que os relatos de série de casos se tornam mais freqüentes (10,11).

Mais recentemente, Ahmed publicou estudo com 15 pacientes tratados com 2g/kg/ciclo, por três dias, durante 4 a 5 horas de lenta infusão. Os ciclos foram repetidos a cada 4 semanas até a melhora clínica. O período médio para observar-se a resposta clínica foi de 2,9 meses, os pacientes necessitaram utilizar quantidades menores de corticoesteróides *a posteriori*, o tempo de recidiva foi maior quando comparado ao período anterior e nenhum paciente desenvolveu efeitos adversos graves (12).

A ação da IgIv ocorre através de muitas propriedades imunomodulatórias que são mediadas pela porção Fc da IgG e pelo espectro das regiões variáveis contidas nas preparações de imunoglobulinas. Os principais mecanismos atuantes no uso da IgIv são o bloqueio funcional dos receptores Fc, a eliminação dos complexos imunes circulantes, a supressão anti-idiotípica dos auto-anticorpos, a inibição do dano mediado por complemento, os efeitos modulatórios na produção e liberação de citoquinas e antagonistas de citoquinas (diminuição de interleucina –1, –4, –6 e do fator de necrose tumoral alfa; aumento da interleucina -1ra, –10 e do fator de transformação do crescimento beta), o efeito regulatório da resposta imune celular e o bloqueio dos receptores de morte da superfície celular (7,8,9).

Os esquemas posológicos variam, mas em geral são realizados ciclos de tratamento que duram 5 dias e repetidos uma vez ao mês. A dose diária de infusão costuma ser de 0,4g/kg (7,8,9).

Antes de iniciar o tratamento devem ser realizados os seguintes exames de laboratório: hemograma, função hepática e renal, sorologias para HIV, sorologias para hepatites A/B/C, níveis séricos de imunoglobulinas, fator reumatóide e crioglobulinas séricas (7,8,9).

A IgIv usualmente é bem tolerada, como pode ser exemplificado pelo caso presente. Os efeitos colaterais, quando existentes, costumam ser leves e transitórios. Pode ocorrer reação cutânea no local da infusão, reações eczematosas e sintomas vasomotores, como cefaléia, mialgias, *flushing*, náuseas, alterações da pressão arterial e taquicardia. Outros raros e mais graves efeitos descritos são: reações anafilactóides correlacionadas à deficiência de IgA, aumento da viscosidade sangüínea e eventos tromboembólicos, insuficiência renal por nefrose osmótica nos preparados de IgIv que contêm sucrose, hemólise em pacientes com auto-anticorpos contra os antígenos do sistema ABO e Rh, e meningite asséptica (7,8,9).

No presente caso, diante da dificuldade do uso de corticoesteróides, da impossibilidade do uso de imunossupressores e da intolerância à dapsona, a decisão foi pela hospitalização e utilização da IgIv. Tal medida, associada ao tratamento de base após a alta, permitiu o controle da doença bolhosa sem acarretar novos distúrbios clínicos ou maior agravamento dos pré-existentes.

Ainda que não deva constituir opção inicial no tratamento para o PB, diante da necessidade de hospitalização e do seu custo ainda elevado, a IgIv pode se configurar como uma alternativa interessante para determinados casos.

Dessa forma, pretende-se descrever este caso brasileiro para somá-lo aos relatos de autores do exterior sobre esta nova opção terapêutica e destacar que esta modalidade de tratamento respeite os critérios a seguir: 1. doença com diagnóstico completamente estabelecido, 2. doença em atividade, 3. não-resposta aos tratamentos convencionais, 4. existência de ou potencial para efeitos colaterais com terapias convencionais. (12)

Publicações de estudos controlados e randomizados são aguardadas para solidificar a posição desta alternativa à terapia tradicional do penfigóide bolhoso.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos aos colegas patologistas que contribuíram com a revisão das lâminas, interpretação da imunofluorescência direta e com o registro fotográfico da histopatologia, Dr. André Cartell, Dra. Maria Isabel Edelweiss e Dr. Jorge Zanol.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. STANLEY JR. Bullous Pemphigoid. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, Fitzpatrick TB, eds. Fitzpatrick´s Dermatology in General Medicine. New York: McGraw-Hill, 1999: 666-673.
2. WOJNAROWSKA F, EADY RA, BURGE SM. Bullous eruptions. In: Champion RH, Burton JL, Burons DA, Breathnach SM, eds. Rook/Wilkinson/Ebling Textbook of Dermatology. Oxford: Blackwell Science, 1998: 1817-1897.
3. SAMPAIO SAP, RIVITTI EA. Erupções bolhosas. In: Sampaio SAP, Rivitti EA, eds. Dermatologia. São Paulo: Artes Médicas, 1998: 229-248.
4. FONTAINE J, JOLY P, ROUJEAU JC. Treatment of bullous pemphigoid. J Dermatol 2003; 30:83-90.
5. CHAUNG TY, KORKIJ W, SOLTARI K, CLAYMAN J, COOK J. Increased frequency of diabetes mellitus in patients with bullous pemphigoid: a case-control study. J Am Acad Dermatol 1984; 11:1099-102.
6. DOWNHAM TF, CHAPEL TA. Bullous pemphigoid: therapy in patient with and without diabetes mellitus. Arch Dermatol 1978; 114:1639-42.
7. RÜTTER A, LUGER TA. High-dose intravenous immunoglobulins: An approach to treat severe immune-mediaded and autoimmune diseases of the skin. J Am Acad Dermatol 2001; 44:1010-1024.
8. AHMED AR. Intravenous immunoglobulin therapy in the treatment of pemphigus vulgaris unresponsive to conventional immunossupressive treatment. J Am Acad Dermatol 2001; 45: 679-690.
9. DAHL VD, BRIFGES AG. Intravenous immune globulin: fighting antibodies with antibodies. J Am Acad Dermatol 2001; 45: 775-783.
10. GODDARD W, ROUJEAU JC, GUILLOT B, ANDRE C, RIFLE G. Bullous pemphigoid and intravenous gammaglobulin. Ann Intern Med 1995; 103: 964-965.
11. BECKERS RC, BRAND A, VERMEER BJ, BOOM BW. Adjuvant high-dose intravenous gammaglobulin in the treatment of penphigus and bullous pemphigoid: experience in 6 patients. Br J Dermatol 1995; 133: 289-93.
12. AHMED AR. Intravenous immunoglobulin therapy for patients with bullous pemphigoid unresponsive to conventional immunossupressive treatment. J Am Acad Dermatol 2001; 45: 679-90.