Pênfigo crônico familiar benigno

Familial benign chronic pemphigus

Ana Letícia Boff[1], Marcel do Valle Moreira[2], Jaqueline Maslonek[2], Letícia Camilo[2], Mariah Lopes Arnhold[2], Edinéia Kléber[2], Gabrielle Tamanini Adames[2]

RESUMO

O objetivo deste trabalho é relatar o caso de mulher, 44 anos, branca (fototipo 3), apresentando placas eritemato-violáceas com vesículas rompidas, maceração e odor intenso e desagradável em ambas as axilas e região inguinal, com início há dez anos. Foi diagnosticado Pênfigo Crônico Familiar Benigno ou doença de Hailey-Hailey, uma genodermatose autossômica dominante rara desencadeada por mutação no cromossomo 3q21-24.

UNITERMOS: Pênfigo Familiar Benigno, Pênfigo, Vesícula.

ABSTRACT

The aim of this study is to report the case of a 44-year-old white (skin type 3) woman presenting with erythematous-violaceous plaques with ruptured vesicles, maceration, and intense and unpleasant odor in both armpits and groin, starting ten years ago. Benign familial chronic pemphigus, or Hailey-Hailey disease, a rare autosomal dominant genodermatosis triggered by a mutation on chromosome 3q21-24, was diagnosed.

KEYWORDS: *Pemphigus, Familial Benign, Pemphigus, Blister.*

INTRODUÇÃO

O Pênfigo Crônico Familiar Benigno (doravante PCFB), também conhecido por doença de Hailey-Hailey, deve esse nome aos irmãos estadunidenses Howard e Hugh Hailey que, em 1939, trabalhando no Departamento de Dermatologia na Escola de Medicina da Universidade de Emory, em Atlanta, Geórgia, descreveram uma dermatose crônica (1).

O PCFB é uma genodermatose autossômica dominante rara, desencadeada por mutação no cromossomo 3q21-24, o qual codifica um tipo de enzima ATPase transportadora de cálcio (2). O PCFB manifesta-se por fragilidade na adesão epitelial, comprometendo a epiderme e, mais raramente, as mucosas (2). A doença está caracterizada por lesões predominantes em áreas intertriginosas, especialmente nas regiões axilares e inguinal (1). Mas a idade de início dessa patologia e sua expressividade variam enormemente (1). Mutações no gene ATP2C1, que codifica a Ca+2 ATPase no complexo de Golgi, conduzem à sinalização anormal de Ca+2 intracelular, resultando principalmente em perda da adesão celular (ou acantólise) no estrato espinhoso (1).

Assim, neste estudo, nosso objetivo é relatar o caso clínico de uma paciente branca com fototipo 3, a qual apresentava placas eritemato-violáceas com vesículas rompidas, maceração e odor intenso e desagradável em ambas as axilas e região inguinal. Após o diagnóstico de PCFB, foi realizado tratamento tópico, obtendo-se melhora clínica do quadro, como descrevemos a seguir.

RELATO DO CASO

Neste estudo, uma paciente do sexo feminino, 44 anos, branca com fototipo 3, procedente de Porto Alegre/RS, apresentando placas eritemato-violáceas com vesículas rompidas, maceração e odor intenso e desagradável em ambas as axilas e região inguinal iniciados há 10 anos, foi atendida em ambulatório de dermatologia da mesma cidade. A paciente negava tratamento prévio, assim como não

[1] Dermatopatologista. Mestre em Anatomia Patológica e Citopatologia pela Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA).
[2] Médico.



Figura 1 – Placas eritemato-violáceas com vesículas rompidas nas axilas da paciente.

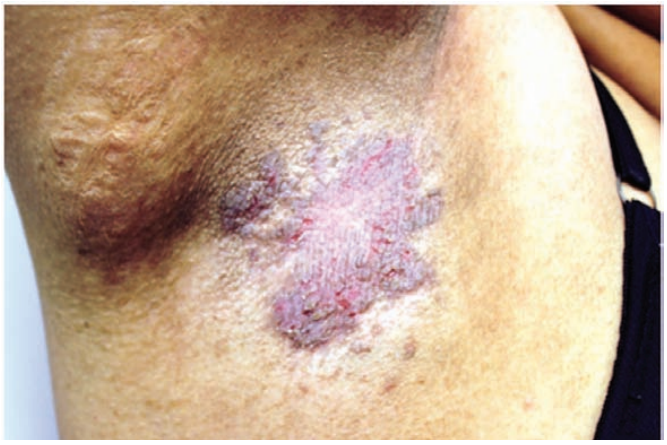


Figura 2 – Placas eritemato-violáceas com vesículas rompidas em axila da paciente.

apresentava evidência de lesões em outros locais nem lesões ungueais, como observado nas Figuras 1 e 2.

O diagnóstico de PCFB foi feito em bases clínicas, pela história familiar, características morfológicas e topográficas e por exames complementares, como o histopatológico, conforme preconizado pela literatura (3).

Neste caso, após a realização de biópsia, observou-se ao exame histopatológico extensa acantólise por toda epiderme, com queratinócitos disceratósicos e infiltrado linfocitário em derme superficial, constituído por linfócitos e raros eosinófilos. Esses achados confirmaram o diagnóstico de PCFB.

O tratamento, combinando corticosteroide e antibiótico, e discutido mais detalhadamente no próximo item, foi realizado topicamente com seis ciclos de dipropionato de betametasona associado a sulfato de gentamicina (@Diprogenta) por sete dias, com pausa de três semanas entre cada ciclo, e suscitou em melhora clínica na paciente com esse quadro de PCFB.

DISCUSSÃO

O modo de herança da doença de Hailey-Hailey ou PCFB, patologia sem nenhum dado relativo à sua prevalência exata (1), é autossômico dominante com penetrância completa, estando a idade de início e a expressividade variando enormemente entre os membros afetados de uma mesma família (1). De qualquer modo, o defeito genético no PCFB corresponde à mutação no gene ATP2C1 localizado no cromossomo 3q21q24, o qual codifica a enzima calcioATPase associada ao aparelho de Golgi, resultando em concentrações de cálcio inferiores ao normal nessa organela (3).

Níveis normais de cálcio no aparelho de Golgi são fundamentais para o processamento de proteínas, entre elas as E-caderinas, essenciais para a adesão entre os queratinócitos (3). No PCFB, adicionalmente, produzem-se teores aumentados de cálcio no citoplasma, que alteram a expressão gênica, podendo ativar proteinoquinases que fosforilam a desmoplaquina, contribuindo também para a ruptura dos desmossomos (3). Além disso, nos queratinócitos e na epiderme evidenciam-se níveis de ATP celular reduzido, acarretando a reorganização da actina danificada, e podendo resultar na formação anormal das junções de aderências, requeridas para uma adesão intercelular normal (1).

Sob microscopia eletrônica, haveria uma alteração do complexo desmossoma-tonofilamento, que se separam, se contraem, e se concentram em torno do núcleo, enquanto que os desmossomas degeneram (4). O defeito epidérmico leva à acantólise, espontaneamente ou como resultado de atrito ou infecções (3).

A diagnose diferencial de PCFB deve ser feita com pênfigo vulgar, doença de Darier, intertrigo simples e dermatofitoses (3). Lesões limitadas às axilas ou à região inguinal podem, muitas vezes, ser diagnosticadas erroneamente como dermatite irritativa, sendo usualmente o exame histopatológico cutâneo a chave para o diagnóstico (1).

Frequentemente, as lesões de PCFB apresentam-se infectadas por bactérias – como estafilococos –, leveduras – como *Candida albicans* – e vírus – particularmente o *herpes simplex* – (3), desempenhando papel importante na exacerbação da doença e na sua persistência (1). Lesões vegetantes e malcheirosas, como foi o caso, sugerem crescimento expressivo bacteriano e/ou fúngico (1). Imunofluorescência direta ou culturas virais de queratinócitos infectados podem confirmar este diagnóstico; ocasionalmente, uma biópsia de pele é requerida (1), como o fizemos aqui.

Na histopatologia, a epiderme mostra bolha intraepidérmica acantolítica suprabasal e acentuada disqueratose dos queratinócitos com grãos e corpos redondos, o que pode levantar a possibilidade de tratar-se da forma bolhosa de PCFB, também relacionada a alterações do cálcio (3). São vistas áreas maiores de desconexão com grupos ou células isoladas acantolíticas, que já foram comparadas a uma

"parede de tijolos desmoronada" (1). As papilas dérmicas, enfileiradas com uma única camada de células basais, são projetadas para dentro da cavidade das bolhas e são chamadas de "vilos" (1). Os queratinócitos necróticos são incomuns. Em lesões mais crônicas de PCFB, são observadas a hiperplasia epidérmica, paraqueratose e crostas focais (1). Um infiltrado linfocítico perivascular e moderado é visto na derme superficial (1). A imunofluorescência direta é negativa. Ultraestruturalmente, o distúrbio da adesão celular é refletido na dissolução do complexo desmossoma-tonofilamento, com formação de agregados perinucleares de tonofilamentos (1).

As lesões de PCFB geralmente aparecem entre a segunda e terceira década de vida, evoluem por surtos, e não costumam deixar cicatrizes (2). Entretanto, o início do quadro pode ser retardado até a quarta ou quinta década (1). As regiões de predileção dessas lesões são as áreas intertriginosas, como as dobras axilares, a região inguinal, as laterais do pescoço e a região perineal (1).

Essas lesões de PCFB – únicas, localizadas ou múltiplas (3) – manifestam-se por pápulas, vesículas e vesicobolhas com líquido límpido no início, mas que logo se torna turvo, as quais se rompem rapidamente (frágeis), deixando erosões e crostas acompanhadas ou não de prurido e sensação de queimação (2). São lesões confluentes que assumem contornos serpiginosos (2) e tendem à progressão periférica, produzindo uma borda circinada com crostas e vesículas pequenas (1). O desenvolvimento de vegetações crônicas, úmidas e malcheirosas, além de fissuras dolorosas, é comum (1). Erosões intertriginosas, dolorosas, crostosas e com odor fétido podem interferir nas atividades físicas e profissionais (1). A resolução acontece sem a formação de cicatriz, deixando uma hiperpigmentação pós-inflamatória (1).

Em adição, faixas brancas, longitudinais e assintomáticas nas unhas (leuconíquia longitudinal) podem servir como indícios sutis do diagnóstico da doença de Hailey-Hailey em pacientes com a doença limitada ou atípica, sendo o envolvimento das mucosas oral, vaginal ou da conjuntiva raro (1).

Considerando a adesão anormal entre as células dentro da epiderme, a fricção pode induzir à formação de novas lesões no PCFB (1). Calor e suor também podem exacerbar a patologia, com agravamento das lesões durante os meses de verão: a radiação UV não parece influenciar no curso da doença (1). Também a colonização microbiana e as infecções secundárias são fatores modificadores importantes: em particular, a infecção por estafilococos, a qual potencializa a acantólise e pode conduzir ao aparecimento grave e difuso de lesões bolhosas (1).

Remissões completas e exacerbações são frequentes no PCFB, embora o curso clínico individual seja dificilmente prenunciado (1). Sua evolução é de melhora com a velhice (2); contudo, alguns pacientes referem não observar qualquer mudança ou agravamento do quadro com a idade – a expectativa de vida não é alterada (1). Há relatos de caso de transformação maligna com carcinoma de células escamosas cutâneas que afetam pacientes com doença de Hailey-Hailey, mas esse é um evento raro (1).

Em relação ao tratamento, no PCFB é sintomático, de acordo com a localização e características das lesões (3). Também são importantes medidas gerais, como o uso de roupas leves, a fim de evitar fricção e suor (1). A colonização e as infecções secundárias bacterianas, fúngicas e virais devem ser tratadas com antibióticos tópicos e/ou sistêmicos apropriados (1). Em casos mais intensos, é indicado especialmente o uso via oral da tetraciclina (1-2g/dia), seguida de dose de manutenção (500mg/dia) por período de tempo variável (2), podendo ser usados via oral também imidazólicos para eliminação de Cândida, tais como cetoconazol, fluconazol ou itraconazol (3).

Relatos esporádicos mostraram o benefício terapêutico da ciclosporina tópica e do tacacitol, com também estudos controversos da possibilidade do *tacrolimus* tópico conduzir ou não a melhora dessa patologia (1). Pode também haver boa resposta ao tacrolimo tópico 0,03% usado duas vezes ao dia (2). Entretanto, o tratamento do PCFB com corticosteroides tópicos frequentemente combinados a antibióticos tópicos tratam de forma efetiva muitos pacientes, como o foi neste trabalho, e a sabonetes antissépticos (1).

Assim, a aplicação isolada de corticosteroides promove a remissão na maioria dos casos de PCFB (5), podendo eventualmente ser usados sulfona (com bons resultados) (6), talidomida (2), além de terapia fotodinâmica (7) ou de aplicação de toxina botulínica tipo A (8). Retinoides orais não são claramente efetivos, e o uso de drogas imunossupressoras, como, por exemplo, a prednisona, a ciclosporina, e a metotrexate e a dapsona em indivíduos gravemente afetados, é limitado a relatos de casos (1).

Além disso, a administração precoce de corticosteroides pode até mesmo melhorar lesões em desenvolvimento (1). Quando a doença de Hailey-Hailey for refratária a preparações tópicas, pode responder a corticosteroides intralesionais (1). Para minimizar os potenciais efeitos colaterais dos corticosteroides tópicos em zonas intertriginosas, como, por exemplo, atrofias, estrias e telangiectasias, a potência mais baixa efetiva deve ser usada (1). Esses corticosteroides tópicos podem ser aplicados intermitentemente e/ou podem ser substituídos por agentes poupadores de corticosteroides (1).

No caso de tratamento cirúrgico, esse deveria ser considerado para o PCFB que é não responsivo às medidas gerais e à terapia tópica (1), o que não foi o caso aqui. Já houve relatos de excisão ampla e enxertos em que se obteve sucesso, mas essa abordagem mais agressiva foi substituída por técnicas cirúrgicas ablativas mais superficiais (1). O método mais bem documentado é a dermoabrasão, mas a vaporização da epiderme com laser escaneado de CO_2 ou érbio (YAG) ou ainda a terapia fotodinâmica com ácido 5-amino-levulínico parecem ser igualmente efetivas (1). A repitelização (das estruturas anexas poupadas) acontece dentro de sete a 14 dias (1), mas, às vezes, lesões ativas continuam a ocorrer nos limites da área excisada (3).

COMENTÁRIOS FINAIS

O PCFB ou doença de Hailey-Hailey é uma genodermatose autossômica dominante desencadeada por mutação no cromossomo 3q21-24, o qual codifica um tipo de enzima ATPase transportadora de cálcio. Essa rara patologia manifesta-se por fragilidade na adesão epitelial, comprometendo a epiderme e, mais raramente, as mucosas. A doença de Hailey-Hailey, portanto, caracteriza-se por lesões que predominam em áreas intertriginosas, especialmente as axilas e a região inguinal, conforme observado no caso clínico analisado, variando enormemente a idade de seu início e sua expressividade.

Considerando o presente estudo de caso, esse serve para ilustrar uma apresentação típica de PCFB em uma paciente branca com fototipo 3, tendo em vista o quadro clínico e a histopatologia. Apesar de não apresentar cura, os sintomas da doença de Hailey-Hailey podem ser controlados, como foi o caso, em que houve remissão total do quadro, tanto das lesões quanto do odor intenso fétido, após uso tópico de seis ciclos de betametasona associada à gentamicina por sete dias, com pausa de três semanas entre cada ciclo.

Outra observação relevante é que devemos atentar para o fato de o médico lembrar-se dessa patologia no diagnóstico diferencial clínico e histopatológico de outras lesões. Apesar de ser uma doença rara, o PCFB trata-se de um diagnóstico importante em vista do forte impacto social causado por essa genodermatose.

REFERÊNCIAS

1. Hohl D, Mauro T. Doença de Darier e Doença de Hailey-Hailey. In Bolognia JL, Jorizzo JL, Rapini RP (org). Dermatologia, 2ª ed. Rio de Janeiro: Campus-Elsevier; 2010, 791-800.
2. Azulay RD, Azulay DR. Genodermatoses e disembrioplasias cutâneas. In Azulay RD, Azulay DR, Azulay-Abulafia L (org). Dermatologia, 5ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2008, 621- 655.
3. Sampaio SAP, Rivitti EA. Doenças bolhosas hereditárias. In Sampaio SAP, Rivitti EA. Dermatologia, 3ª ed. São Paulo: Artes Médicas; 2008, 1063- 1074.
4. Fonseca APM, Fonseca WSM, Araújo RC. Bulose crônica benigna familial: a propósito de um caso. An Bras Dermatol. 1993; 68(1): 57-60.
5. Weber G. O efeito da terapêutica imuno-supressora em dermatoses graves. An Bras Dermatolog. 1973; 48: 173.
6. Rocha ALC, Santos MAL; Veiga RRG, Pereira Junior AC. Sulfona – Aspectos farmacológicos e sulfenocorresistência. An Bras Dermatol. 1989; 64(4): 235-238.
7. Issa MCA, Manela-Azulay M. Terapia fotodinâmica: revisão da literatura e documentação iconográfica. An Bras Dermatol. 2010; 85(4): 501-511.
8. Bessa GR, Grazziotin TC, Manzoni AP, Weber MB, Bonamigo RR. Tratamento da doença de Hailey-Hailey com toxina botulínica tipo A. An Bras Dermatol. 2010; 84(5): 717-722.

✉ Endereço para correspondência
Gabrielle Tamanini Adames
Rua Cel. Genuíno, 194/502
90.010-350 – Porto Alegre, RS – Brasil
☎ (51) 9784-3383
💻 gabiadamess@hotmail.com

Recebido: 10/6/2013 – Aprovado: 9/7/2013