

Pênfigo Vulgar na Gestação^(*)

Pemphigus vulgaris in Pregnancy

Erison Lamar Nunes Junior⁽¹⁾,
Marília da Glória Martins...⁽²⁾

RESUMO

As manifestações cutâneas durante a gravidez correspondem a alterações fisiológicas, dermatoses próprias do período gestacional ou doenças pré-existentes. O pênfigo vulgar é uma doença muco cutânea, vesículo-bolhosa que acomete a mucosa de revestimento da cavidade bucal e pele. Não são condições comuns e são capazes de provocar sinais e sintomas que variam de leve a moderado, podendo muitas vezes, exigir controles terapêuticos prolongados por toda vida do paciente. Sua etiologia permanece obscura, mas sabe-se que possuem etiopatogenia de caráter imunológico. O tratamento deve considerar os riscos e benefícios para a mãe e o concepto.

Palavras-chave: gravidez, dermatoses da gravidez, doença autoimune, pênfigo vulgar.

ABSTRACT

The cutaneous manifestations of pregnancy can correspond to physiologic changes, specific dermatoses of pregnancy or preexisting diseases. Pemphigus vulgaris is bullous diseases that occur in oral mucosa and skin. They is not common conditions and is able to produce from mild to severe sigh and symptoms, and sometimes can be lifethreatening. Its etiology is still obscure, but it is known to be an immunological condition. The treatment of any of these diseases must consider the risks and benefits for the mother and the fetus.

Keywords: pregnancy, pregnancy dermatosis, autoimmune disease, pemphigus vulgaris.

* Trabalho realizado no Serviço de Obstetrícia do Hospital Universitário Materno Infantil do Estado do Maranhão (HUMI/UFMA), São Luís, MA, Brasil, 2008.

1. Médico-residente de Obstetrícia & Ginecologia do Hospital Universitário Materno Infantil

2. Professora. Marília da Glória Martins, Chefe do Serviço de Obstetrícia e Ginecologia do HU-UFMA

INTRODUÇÃO

Durante a gestação numerosas alterações ocorrem na pele, desde aquelas consideradas fisiológicas, próprias da gravidez, até aquelas que representam agravamento ou melhora de outras dermatoses preexistentes. Não é infreqüente que o período gestacional condicione o comportamento de muitas doenças imunológicas, endócrinas, metabólicas e vasculares. As auto-ímmunes, como os pêmfígos, costumam sofrer agravamento.

Para o psicólogo Lawrence Kutner, a gravidez representa um dos fenômenos mais desconhecidos da vida e sempre há a preocupação sobre o que pode acontecer. Esse entendimento é válido para todos os profissionais envolvidos no acompanhamento da gestação, tanto em relação à mãe quanto ao feto. Algumas alterações da pele motivam a ida da gestante ao médico, entretanto, muitas dessas alterações representam modificações fisiológicas, que desaparecerão após o parto. As doenças dermatológicas próprias da gestação podem estar restritas à pele e mucosas, ou expressar um comprometimento sistêmico. As doenças imunológicas representam um problema na gestação, pela possibilidade do seu agravamento ou pela necessidade de escolha adequada das drogas utilizadas.

O pêmfígo vulgar é uma doença mucocutânea caracterizada por lesões

vesiculobolhosas decorrentes da produção anormal de auto-anticorpos contra glicoproteínas da superfície das células epiteliais (desmogleína 1 e 3)(MIMOUNI, 2002; ROBINSON, 2004). Como conseqüência, observa-se agressão imunológica sobre os desmossomos, ocasionando perda de adesão celular e formação de bolha intraepitelial (NEVILLE, 2004). Clinicamente, apresentam-se como bolhas e vesículas que se rompem facilmente, formando várias úlceras de contorno e margens irregulares (ODELL, 1998). O pêmfígo vulgar acomete, com alta freqüência, a mucosa de revestimento da cavidade bucal (VENNING et al., 1989; NAYAR et al., 1990; EVERSOLE, 1992). As lesões bucais, em grande parte dos portadores, se apresentam como primeiras manifestações da doença e podem anteceder em até dois anos as lesões sistêmicas (EVERSOLE, 1992).

O PV, apesar de sua baixa ocorrência no nosso meio, é considerado uma patologia importante devido à possibilidade de seguir um curso clínico preocupante quando não diagnosticada e tratada na fase inicial. Não mostra predileção por sexo e acomete, com mais freqüência, indivíduos na terceira idade (LASKARIS et al., 1982; DAVID ET al., 1988; ROBINSON et al., 1997). A etiologia ainda continua indefinida, no entanto, atualmente é considerada uma condição auto-ímmune (EVERSOLE, 1992).

As lesões bucais do PV já no seu início produzem desconforto

doloroso e no momento do exame clínico aparecem como erosões e ulcerações irregulares, distribuídas pela mucosa, sem preferência por área anatômica. Outras lesões podem surgir mais tarde na pele e podem ser confundidas com lesões de outras doenças vesiculobolhosas. Como se localizam superficialmente e possuem um teto delgado, as vesículas e bolhas do PV localizadas na mucosa bucal se rompem em pouco tempo, sendo dificilmente detectadas no momento do exame físico intrabucal. Ao se romperem expõem uma área eritematosa de sintomatologia dolorosa e, quando localizadas na pele, liberam líquido com odor característico e de composição protéica e mineral. Quando estas lesões afetam todo o corpo, o indivíduo entra num quadro de caquexia, tornando-se predisposto a infecções secundárias e, nesta fase o prognóstico é considerado sombrio (WILLIAMS, 1989; EVERSOLE, 1992).

A biopsia é um elemento diagnóstico importante, e deve ser realizada, se possível, numa bolha intacta. Ao exame histopatológico verifica-se fenda suprabasal, acantólise e intenso infiltrado inflamatório (ODELL, 1998; ROBINSON, 2004). As células acantolíticas também são identificadas na citopatologia, na qual são observadas solitárias e/ou em pequenos grupamentos, apresentando núcleo vesicular com nucléolo proeminente, fina membrana nuclear e margens citoplasmáticas bem

definidas, com formato arredondado (GUPTA, 2003; WRIGTH, 2000).

Tanto a imunofluorescência direta quanto à indireta detectam a presença de anticorpos contra a substância intercelular. Através da imunofluorescência direta pode se detectar imunoglobulinas, principalmente IgG, IgG combinada com C3, IgA e IgM nos espaços intercelulares. Este exame pode ser realizado incubando-se o espécime da biópsia com uma antiglobulina conjugada com a fluoresceína. Já na técnica de imunofluorescência indireta, um fragmento de mucosa normal (animal ou humana) é incubado com o soro do paciente com suspeita de PV, e adiciona-se a antiglobulina humana conjugada com a fluoresceína. A positividade presente no tecido indica a existência de anticorpos imunoglobulinas circulantes (STANLEY, 1989; SOARES, TORRES, 1998).

O pênfigo vulgar associado a gestação é raro. Entretanto em 15 gestações, de 12 mulheres, houve quatro abortamentos e cinco recém-natos apresentaram lesões bolhosas que desapareceram em 3 semanas (REZENDE, 2004).

O tratamento de escolha na fase inicial do PV é sintomático e consiste em corticoterapia sistêmica. Nos estágios mais avançados da doença, a terapêutica pode ser associada com imunossuppressores e antibióticos de largo espectro. Há relatos de tratamento bem sucedido com doses iniciais de prednisona variando de 30 a 80 mg/dia (PIRES et al., 1999). Esta

dosagem vai sendo progressivamente diminuída até que se chegue a uma dose mínima de manutenção que seja capaz de aumentar os intervalos entre as recidivas e controlar a doença.

RELATO DE CASO

Paciente M.F.S., 37 anos, sexo feminino foi atendida na admissão obstétrica do Hospital Universitário Materno Infantil (08/09/08) com história de que há mais ou menos 30 dias começou a apresentar vesículas mucosa oral que facilmente rompiam formando lesões ulceradas dolorosas que dificultavam a alimentação da paciente. Desse quadro evoluiu com aparecimento de vesículas em toda a superfície cutânea acompanhadas de prurido, sendo que algumas romperam formando lesões que evoluíam para formação de crostas. Apresentava também lesões secundárias nas lesões localizadas em vulva e vagina. Não havia história de febre. De normalidade, a paciente estava na quinta gestação, com história de quatro partos normais anteriores sem intercorrências, com data da última menstruação e idade gestacional desconhecida. Com esse quadro, foi internada nessa unidade, sendo iniciado antibioticoterapia com cefalexina, prescrita dieta branda, ácido fólico, sulfato ferroso e metronidazol vaginal, solicitado exames laboratoriais, ultrassonografia obstétrica e parecer do dermatologista (Figuras 1, 2 e 3).



Figura 1 - *Lesão ulcerada em mucosa oral.*



Figura 2 - *Vesículas e úlceras em região abdominal*



Figura 3 - *Detalhe de vesícula localizada em região abdominal*

Exames laboratoriais (08/09/08): leucócitos 5.48, hemoglobina 11.4, hematócrito 36,3%, plaquetas 366.000, VDRL negativo, HIV

negativo, AST 10.9, ALT 6.7, citomegalovírus IgG positivo e IgM negativo, rubéola IgG positivo e IgM negativo; Toxoplasmose IgG negativo e IgM negativo; PCR 3.68 (até 0.5).

Ultrassonografia obstétrica (09/09/08): biometria compatível com idade gestacional de 29 semanas e 4 dias, vitalidade fetal preservada, peso fetal estimado em 1400 gramas e ILA normal.

Discutido com o dermatologista (11/09/08), ficamos como hipótese diagnóstica pênfigo vulgar e dermatite herpetiforme, sendo a segunda hipótese mais compatível com a faixa etária da paciente. Diante disso, foi iniciado dapsona 150mg/d, prednisona 40mg/d, ranitidina 300mg/d e tiabendazol 1g/d por 5 dias, pois não tínhamos o resultado do exame parasitológico de fezes e o tiabendazol evitaria a disseminação de *estrongilóides* pela corticoterapia. A cefalexina foi substituída pela cefalotina por 2 dias; iniciou-se controle glicêmico e dos níveis pressóricos e foi realizada biópsia de pele com retirada de uma vesícula íntegra e enviada para exame histopatológico.

Quatro dias após a instituição dessa terapia a paciente apresentou melhora significativa do quadro, com diminuição do número e gravidade das lesões, melhora da dor e do prurido. O exame histopatológico recebido em 18/09/08 revelou: vesículas acantolíticas supra-basais; ceratinócitos “em lâpidos”

enfileirados fixados às papilas dérmicas; infiltrado inflamatório perivascular linfocítico; compatível com pênfigo vulgar. Diante disso foi suspenso o uso de dapsona e aumentou-se a dose de prednisona para 80mg/d, que deveria ser reduzida com intervalos semanais; foi mantida a cefalexina enquanto durasse o tratamento (Figuras 4 e 5).



Figura 4 – Mucosa oral logo após início do tratamento



Figura 5 – Lesões abdominais em processo de resolução (crostas)

Nesse período foi necessária a introdução de dieta para diabetes e, logo depois, o uso de insulina regular para controle da glicemia, já que a mesma passou a ter picos

hiperglicêmicos como efeito colateral do uso do corticosteróide.

Com a melhora gradativa do quadro, a dose foi semanalmente diminuída para 60, 40 e 20mg/d, sendo que após essa última redução a paciente apresentou recidiva de lesão infra-mamária esquerda com formação de vesícula. Foi então elevada a dose novamente para 40mg/d. Com uma semana conseguiu-se reduzir a dose de prednisona para 30mg/d e depois para 20mg/d, sendo que nesse período a paciente tinha quadro clínico bastante satisfatório. Foi possível a retirada da insulina regular, com retorno a níveis glicêmicos considerados normais para gestação.

No dia 29/10/08, quando a paciente completou 37 semanas e 1 dia (US de 29 semanas) foi indicada a resolução da gravidez por cesariana, recebendo alta hospitalar no dia 14/11/08, sendo orientada a fazer acompanhamento ambulatorial (Figura 6).



Figura 6 – Característica das lesões tratadas no momento da alta hospitalar

Não houve sinal de acometimento do recém nascido no período de observação no alojamento conjunto até a alta hospitalar.

DISCUSSÃO

O caso relatado corresponde a uma dermatose incomum na gravidez, mas que o obstetra deve estar atento ao seu diagnóstico, já que ela trás morbidade e até mesmo mortalidade materna se não devidamente tratada, além das possíveis repercussões sobre o feto.

A terapia atualmente empregada com base em esteróides nesta patologia, controla, mas não cura definitivamente a doença, além de expor o paciente a efeitos colaterais e potencialmente letais. Nestas patologias, o diagnóstico precoce é de valor prognóstico muito importante, pois quanto mais cedo o paciente se submeter ao tratamento, menor será a quantidade de esteróide prescrita para controlar a doença.

Devemos, também, estarmos atentos aos efeitos colaterais da terapia com corticóides, tais como elevação dos níveis pressóricos, hiperglicemia e disseminação de helmintos, que podem por em risco a gestante e, principalmente, comprometer o desenvolvimento fetal.

REFERÊNCIAS

1. DAVID, M. et al. Juvenile pemphigus vulgaris: a 4- to 19-yaers

- follow-up of 4 patients. **Dermatologica**, v. 177, n. 3, p. 165-169, 1988.
2. EVERSELE, L. R. **Clinical outline of oral pathology: diagnosis and treatment**. 3rd ed. Media (USA): Williams & Wilkins, 1992. 469p.
 3. GUPTA, s. *et al.* Acantholytic cells exfoliated from pemphigus vulgaris of the uterine cervix: a case report. *Acta Cytol*, v. 47, n. 5, p. 795-8, 2003.
 4. LASKARIS, G. *et al.* Bullous pemphigoid, cicatricial pemphigoid, and pemphigus vulgaris: a comparative clinic survey of 278 cases. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol**, v. 54, n. 6, p. 656-662, Dec. 1982.
 5. NAYAR, M. *et al.* Association of autoimmunity and cicatricial pemphigoide: is there an immunogenetic basis? **J Am Acad Dermatol**, v. 25, n. 6 (pl1), p. 1011-1015, Dec., 1990.
 6. MIMOUNI, d. *et al.* Pemphigus. *Dermat Therapy*, v. 15, p. 362-8, 2002.
 7. NEVILLE, B.W. *et al.* *Patologia oral e maxilofacial*. 2 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004.
 8. ODELL, e.w.; MORGAN, p.r. *Biopsy pathology of the oral tissues*. London: Chapman & Hall, 1998.
 9. PIRES, F. R. *et al.* Pênfigo vulgar: características clínicas, evolução e manejo de 9 casos acometendo a cavidade bucal. **RPG**, v.6, n. 1, p. 31-37, Jan/Fev/Mar 1999.
 10. REZENDE, J. As doenças intercorrentes no ciclo grávido-puerperal. In: Rezende J, editor. *Obstetrícia*. 10a ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 2005. p. 526.
 11. ROBINSON, J. C. *et al.* Oral pemphigus vulgaris: a review of the literature and report on the management of 12 cases. **Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**, v. 84, n. 4, p. 349-355, 1997.
 12. ROBINSON, n.a. *et al.* Oral pemphigus vulgaris: a case report and literature update. *Ann Acad Med Singapore*, v. 33, suppl. S, p. 63-8, 2004.
 13. SOARES, H. A.; Torres, S. C. M. Pênfigo Vulgar: importância para o cirurgião dentista. **Odontologia-USF, Bragança Paulista**, v. 16, p. 69-79, 1998.
 14. STANLEY, J. R. Pemphigus and pemphigoid as paradigms of organ-specific, autoantibody-mediate diseases. **The Journal of Clinical Investigation Inc.**, v. 83, p. 1443-1448, May, 1989.
 15. VENNING V. A. *et al.* Type in bullous pemphigoid, cicatricial pemphigoide and linear IgA disease. **Clin Exp Dermatol**, v. 14, n. 4, p. 283-285, July, 1989.
 16. WILLIAMS, D. M. Vesiculobullous mucocutaneous disease: pemphigus vulgaris. **Journal Oral Pathol. Med.**, v. 18, n10, p. 544-553, 1989.
 17. WILLIAMS, D. M. Vesiculo-bullous mucocutaneous disease: benign mucous membrane and bullous pemphigoid. **J Oral Pathol Med**, v. 99, n. 1, p. 16-23, Jan, 1990.
 18. WRIGTH, c. *et al.* Pemphigus vulgaris of the uterine cervix revisited: case report and review of the literature. *Diag Cytopathol*, v. 22, n. 5, p. 304-7, 2000.