

Importância do cirurgião-dentista no diagnóstico precoce do pênfigo vulgar

Importance of the dentist in early diagnosis of pemphigus vulgaris

Thiago de Santana SANTOS¹

Marta Rabello PIVA²

Paulo Nand KUMAR³

Paulo Ricardo Saquete MARTINS FILHO²

Daniele Machado REINHEIMER²

Carla Renata ACEVEDO¹

RESUMO

O pênfigo vulgar é uma doença vésico-bolhosa crônica, rara, de natureza autoimune e com possibilidade de seguir um curso clínico preocupante, quando não diagnosticada e tratada na sua fase inicial. Usualmente, acomete indivíduos entre quarenta e sessenta anos de idade, sendo raro seu aparecimento em crianças. As manifestações bucais são, na maioria das vezes, os primeiros sinais da doença, tendo o cirurgião-dentista um papel fundamental no seu diagnóstico precoce. Os autores apresentam um caso clínico de pênfigo vulgar, em uma paciente de 17 anos de idade, atendida no Serviço de Cirurgia Buco-Maxilo-Facial da Fundação de Beneficência Hospital de Cirurgia em Aracaju, Sergipe. A paciente deu entrada queixando-se da presença de numerosas úlceras dolorosas espalhadas na cavidade bucal, com evolução de aproximadamente dois meses, e relatou que, primeiramente, surgiram bolhas que se romperam rapidamente, dando lugar a ulcerações extremamente dolorosas. Foram realizadas biópsias incisionais das regiões de mucosa jugal e retromolar, além de hemograma completo, para se descartar a hipótese de um quadro de leucemia. Diante dos achados clínicos e histopatológicos, chegou-se ao diagnóstico definitivo de pênfigo vulgar. Antes de receber tratamento especializado, a paciente apresentou piora acentuada do quadro, com exacerbação dos sinais e sintomas intrabucais e desenvolvimento de lesões cutâneas ao redor da superfície corporal. Foi internada no Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe e medicada com prednisona, cimetidina e nistatina, apresentando melhora significativa do quadro clínico em aproximadamente duas semanas. Atualmente, está sob os cuidados de uma equipe interdisciplinar, que inclui dermatologista e cirurgião-dentista.

Termos de indexação: autoimunidade; diagnóstico precoce; pênfigo.

ABSTRACT

The vulgar pemphigus is a chronic, rare, vesicle-bubble disease of autoimmune origin and with a possibility of following a dangerous clinical course when it is not diagnosed and treated in its initial stage. It usually affects people from 40 to 60 years old, being rare in children. In the majority of cases, oral manifestations are the first signs of the disease, so that dentists play an important role in its early diagnosis. The authors present a case report of vulgar pemphigus in a 17 year-old patient, attended by the Bucco-Maxillo-Facial Surgery Service of the "Fundação de Beneficência Hospital de Cirurgia" in Aracaju-SE, Brazil. The patient was admitted with a complaint of the presence of numerous scattered painful ulcers in the mouth that had developed in approximately two months, and reported that at first, blisters that broke quickly appeared, leading to extremely painful ulcerations. Incisional biopsies were performed in the jugal mucosa and retromolar regions, and also a complete hemogram to discard the hypothesis of leukemia. In view of the clinical and histopathological findings, the final diagnosis of pemphigus vulgaris was made. Before receiving specialized treatment, the patient presented marked worsening of the clinical condition, with exacerbation of intraoral signs and symptoms and development of skin lesions around the body surface. The patient was hospitalized in the "Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe" and treated with prednisone, cimetidine and nystatin, showing significant improvement of symptoms in approximately two weeks. At present, the patient is under the care of an interdisciplinary team that includes dermatologists and dentists.

Indexing terms: autoimmunity; early diagnosis; pemphigus.

INTRODUÇÃO

Pênfigo é a denominação geral de um grupo de doenças autoimunes raras que envolvem pele e mucosas, caracterizadas pela formação de bolhas intraepidérmicas,

resultantes da desintegração ou perda da aderência celular, fenômeno conhecido como acantólise¹. O pênfigo vulgar é o tipo de pênfigo mais comum, correspondendo a aproximadamente 70% dos casos. A acantólise, nessa categoria de pênfigo, ocorre logo acima da camada basal da epiderme².

¹ Universidade de Pernambuco, Faculdade de Odontologia. Av. Agamenon Magalhães, s/n, Santo Amaro, 50100-010, Recife, PE, Brasil. Correspondência para / Correspondence to: TS SANTOS. E-mail: <thiago.ctbmf@yahoo.com.br>.

² Universidade Federal de Sergipe, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Departamento de Odontologia. Aracaju, SE, Brasil.

³ Hospital Governador João Alves Filho, Serviço de Odontologia Ambulatorial. Aracaju, SE, Brasil.

Apesar de sua baixa ocorrência, o pênfigo vulgar é considerado uma patologia com prognóstico grave, devido à possibilidade de seguir um curso clínico preocupante quando não diagnosticada e tratada em sua fase inicial³.

Embora possa ser vista em crianças e idosos, a média de idade de aparecimento das lesões é entre quarenta e sessenta anos de idade, não sendo observada nenhuma predileção por sexo⁴⁻⁶.

O pênfigo vulgar é uma doença autoimune de etiologia desconhecida. Segundo Azulay & Azulay⁷, a sede primária da doença seria o cimento intercelular da camada espinhosa de Malpighi, embora não se saiba o motivo pelo qual esse cimento se torne antigênico e induza à produção de autoanticorpos, principalmente do tipo IgG. Muitos autores afirmaram que a desmogleína-3 (Dsg3), uma proteína transmembrana que interage com componentes da placa densa do desmossomo, seria o antígeno alvo desses autoanticorpos no pênfigo vulgar, o que comprometeria o processo de adesão entre as células epidérmicas com consequente formação de fendas suprabasais, que se manifestam clinicamente sob a forma de vesículas e/ou bolhas na mucosa bucal e derme^{2,7-9}.

As manifestações iniciais do pênfigo vulgar frequentemente envolvem a mucosa oral antes do aparecimento de lesões cutâneas¹⁰, com predileção pelo palato, mucosa labial, mucosa jugal, ventre da língua e gengiva⁶. As bolhas que aparecem na mucosa bucal são efêmeras, rompendo-se rapidamente e deixando áreas ulceradas de tamanho e formas variadas, dificultando as funções de mastigação, deglutição e fonação do paciente^{1,11-13}. Os pacientes raramente relatam a formação de vesículas ou bolhas intraorais, sendo, também, rara a observação desses sinais pelo profissional⁶.

As lesões bucais podem manifestar-se até dois anos antes da eclosão sistêmica da doença, tendo o cirurgião-dentista importância fundamental nesta fase, pois o diagnóstico precoce facilita o tratamento e torna o prognóstico mais favorável¹⁴⁻¹⁶.

O sinal de Nikolsky constitui-se em uma manobra semiológica que pode ser utilizada como critério de diagnóstico de pênfigo vulgar, porém, autores como Boraks¹¹ e Tommasi & Sugaya¹⁶ consideram que este não é um achado patognomônico. Urbano¹⁷ ainda acrescenta que a falta de padronização de como obter o sinal (uso de clipes, dedo, espátula de madeira, entre outros) e a dor que este provoca tornam seu uso limitado. O autor também descreve que o sinal de Nikolsky pode ajudar a distinguir o pênfigo vulgar do pênfigo bolhoso, sendo neste último quase sempre negativo.

As bolhas cutâneas são pouco tensas, aparecendo de forma isolada ou generalizada, contêm líquido citrino ou hemorrágico e ao se romperem deixam grandes áreas erosivas exsudantes⁷. As lesões na pele sangram facilmente e, frequentemente, tornam-se crostosas⁴. As lesões cutâneas aparecem abruptamente, envolvendo região de face externa

do lábio, região palpebral e geniana, tórax, costas, cotovelos, joelhos, regiões ungueais das mãos, dorso do pé e crural anterior. Estas lesões eclodem com mais frequência no couro cabeludo, face e em áreas intertriginosas, tais como, cotovelo, joelho, axila, virilha e limite entre dorso do pé e crural anterior¹⁸.

Um sinal clínico incomum, segundo Cahali et al.¹⁹, é o aparecimento de lesões ungueais em ambas as mãos.

Segundo França², a reparação das lesões em pele ocorre sem deixar cicatriz, embora seja comum a ocorrência de hiperpigmentação residual. O diagnóstico de pênfigo vulgar se baseia nas características clínicas e histopatológicas da doença.

Uma manobra semiotécnica, que pode ser utilizada como meio auxiliar no diagnóstico de pênfigo vulgar, é a fricção de uma área da pele ou mucosa, aparentemente normal, com a polpa digital ou espátula de madeira, provocando no local uma reação da mucosa que é o aparecimento de uma bolha hemorrágica conhecida como sinal de Nikolsky^{11,16}.

A biópsia é um elemento diagnóstico importante, e deve ser realizada, se possível, numa bolha intacta³, pois, nesta situação, se pode observar a separação intraepitelial característica que ocorre logo acima da camada de células basais do epitélio, o que ocorre em decorrência da perda da ligação das células epidérmicas entre si, fenômeno este conhecido por acantólise¹.

Segundo Cunningham & Quinn¹², as células basais permanecem unidas à lâmina própria e as células acantolíticas livres assumem forma esférica, passando a ser denominadas células de Tzanck.

A imunofluorescência direta auxilia no diagnóstico de pênfigo vulgar, ao revelar imunoglobulinas G nos espaços intercelulares da epiderme do material biopsiado, e tem sido utilizada para aumentar a sensibilidade do estudo anátomopatológico. A imunofluorescência indireta, cujos anticorpos podem ser detectados no sangue periférico, também tem sido utilizada nos pacientes portadores de pênfigo vulgar, tanto na detecção de autoanticorpos quanto no acompanhamento da regressão da doença, para retirada da medicação antipênfigo^{10,20}.

Segundo Azulay & Azulay⁷, o diagnóstico do pênfigo vulgar é diferente do de lesões de mucosas, tais como, aftas, herpes, eritema multiforme, líquen plano, doença de Behcet, penfigóide bolhoso e cicatricial, e lesões cutâneas como, farmacodermia, Stevens-Johnson, outras buloses, eritrodermias, dermatites e seborreias.

Antes do uso de corticosteroides, a mortalidade do pênfigo vulgar era de aproximadamente 100%. Com a atual terapia imunossupressora, houve redução acentuada desse índice, porém a morbidade e a mortalidade, devido ao uso crônico de corticosteróides, são consideráveis, e terapias adicionais são necessárias^{9,21}.

O tratamento é somente sintomático e consiste basicamente no uso de corticoides, geralmente prednisona, além de imunossuppressores, antibióticos e antifúngicos, para prevenção de infecções secundárias^{11,16}. Além disso, orientação dietética e higiene oral adequada são componentes que devem ser incluídos no plano de tratamento²².

A terapia controla, mas não cura a doença, sendo importante o acompanhamento destes pacientes por longos períodos, bem como o esclarecimento da história natural da doença aos indivíduos acometidos¹⁰.

Mesmo com a doença controlada, torna-se obrigatório o uso de corticosteroides e fármacos associados durante toda a vida¹, tornando o prognóstico do portador de pênfigo vulgar reservado, normalmente por causa das complicações sistêmicas que essas drogas provocam⁶.

O presente trabalho reporta um caso de pênfigo vulgar em uma idade incomum e, através de revista da literatura, enfatiza o papel do cirurgião-dentista no diagnóstico precoce desta doença autoimune.

CASO CLÍNICO

Paciente do gênero feminino, 17 anos, melanoderma, natural de Aracaju (SE), procurou o serviço de Cirurgia Buco-Maxilo-Facial da Fundação de Beneficência Hospital de Cirurgia, Aracaju (SE) queixando-se da presença de numerosas úlceras dolorosas espalhadas na cavidade bucal. A paciente relatou que as lesões tinham evolução de aproximadamente dois meses, e que, primeiramente, surgiram bolhas, que se romperam rapidamente, dando lugar a ulcerações extremamente dolorosas. Durante a anamnese, a paciente relatou dificuldade de mastigação e gosto de sangue na boca, sem, no entanto, revelar qualquer tipo de manifestação sistêmica. O exame físico extrabucal não revelou a presença de linfadenopatia cervical e lesões em região de pele. Foi observado sinal das lesões em região de selamento labial (Figura 1). O exame físico intrabucal revelou a presença de múltiplas lesões e úlceras extensas de halo eritematoso e exsudato sanguinolento, distribuídas na região de face interna dos lábios, mucosa jugal direita e esquerda, gengiva, assoalho de boca, palato e língua, onde pôde ser observada a presença de pseudomembrana em toda sua extensão (Figura 1). Diante do quadro de sintomatologia dolorosa da paciente, optou-se por não realizar a fricção da mucosa bucal em busca do sinal de Nikolsky, evitando-se também a formação de lesões adicionais. Foram realizadas biópsias incisionais das regiões de mucosa jugal e retromolar, com remoção de fragmento de espessura adequada, e hemograma completo, para se descartar a hipótese de um quadro de leucemia. O corte histológico apresentou-se revestido por uma única camada de células basais, já que o restante do epitélio no local biopsiado já havia sido esfoliado. O tecido conjuntivo subjacente mostrou intenso infiltrado inflamatório crônico na faixa subepitelial. Muitos vasos dilatados e congestos e alguns neutrófilos puderam ser observados no local

da inflamação (Figura 2). O hemograma não revelou qualquer tipo de alteração celular ou plaquetária. Diante dos achados clínicos e histopatológicos, chegou-se ao diagnóstico definitivo de pênfigo vulgar, sendo a paciente encaminhada ao serviço de Dermatologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe. Antes de receber tratamento especializado, a paciente apresentou piora acentuada do quadro, com exacerbação dos sinais e sintomas intrabucais, e desenvolvimento de lesões na face externa do lábio, região palpebral inferior direita, geniana direita e esquerda, tórax, costas, cotovelos, joelhos, dedos das mãos, dorso do pé direito e região crural anterior esquerda, o que a levou a ser internada no Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe. A paciente relatava dificuldade de mastigar, engolir, fraqueza e mal-estar, e apresentava febre e enfartamento ganglionar. Foi medicada com prednisona, cimetidina e nistatina apresentando melhora significativa do quadro clínico em aproximadamente duas semanas após o início da terapêutica medicamentosa (Figuras 3 a 5). A paciente encontra-se, atualmente, sob os cuidados de uma equipe interdisciplinar, que inclui dermatologista e cirurgião-dentista.

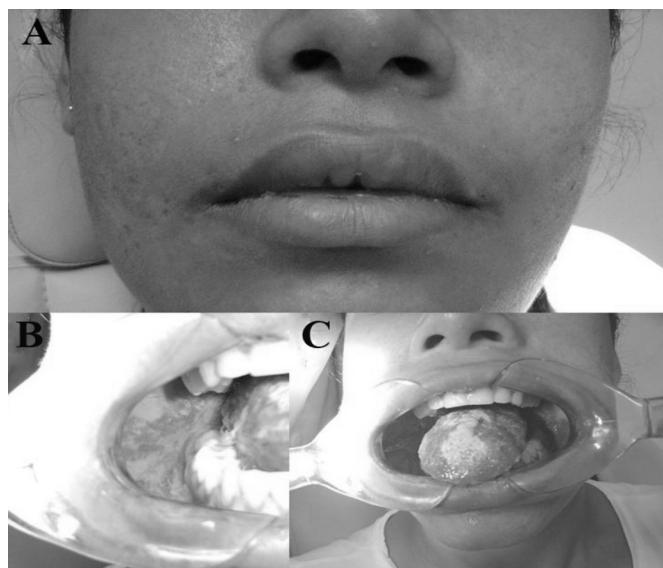


Figura 1. A) Vista frontal com lesões em região de selamento labial; B) Pseudomembrana em região de ventre lingual; C) Presença de ulcerações em mucosa jugal direita.

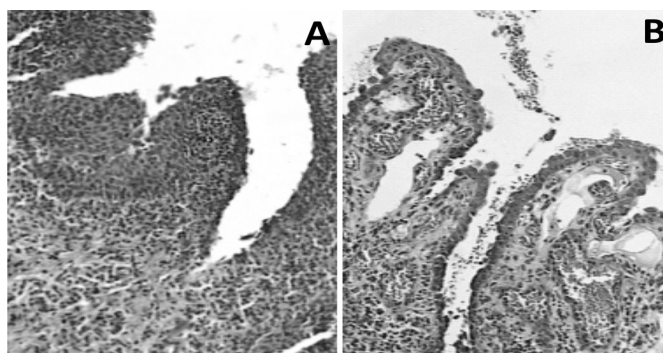


Figura 2. Cortes histopatológicos. A) Ausência de epitélio e conjuntivo com intensa inflamação crônica; B) Vasos sanguíneos dilatados e congestos no tecido conjuntivo (HE, 40x e 100x).



Figura 3. Aspecto clínico após duas semanas de tratamento. A) Região labial; B) Região palpebral direita; C) Região ungueal; D) Região torácica.

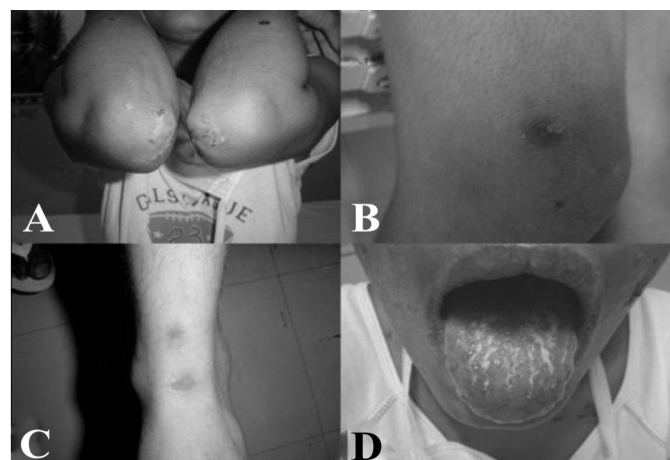


Figura 4. Aspecto clínico após duas semanas de tratamento. A) Cotovelos direito e esquerdo; B) Joelho direito; C) Região crural; D) Região de ventre lingual.



Figura 5. Aspecto clínico após duas semanas de tratamento. A) Perfil da paciente; B) Assoalho bucal; C) Palato mole e duro; D) Mucosa jugal esquerda.

DISCUSSÃO

Apesar de o pênfigo vulgar ser uma doença que acomete pessoas entre quarenta e sessenta anos de idade, no caso relatado, a patologia foi diagnosticada em uma paciente de 17 anos, o que se constituiu em fato incomum na literatura^{2,4,6,16}.

Os primeiros sinais da doença foram observados no exame físico intraoral, sendo que a paciente relatou o aparecimento de bolhas que precederam as ulcerações presentes, achado corroborado com Neville et al.⁶, Cunningham & Quinn¹², Schneider & Schneider¹³ e Tommasi & Sugaya¹⁶.

A doença teve um curso rápido e agressivo, já que as lesões orais precederam em aproximadamente dois meses as lesões cutâneas, o que é condizente com os relatos de Regezi & Sciubba¹, França², Bickle et al.⁴, Boraks¹¹, Fassmann et al.¹⁴ e Robinson et al.²². Segundo Regezi & Sciubba¹, França², Bickle et al.⁴, Boraks¹¹, Fassmann et al.¹⁴ e Robinson et al.²², os pacientes com pênfigo vulgar apresentam os primeiros sinais da doença na mucosa oral, que podem surgir até dois anos antes da eclosão sistêmica da doença.

A paciente apresentou lesões ulcerativas em região de face interna dos lábios, mucosa jugal direita e esquerda, gengiva, assoalho de boca, palato e língua, concordando com Cunningham & Quinn¹², que afirmaram serem a mucosa jugal, palato e gengiva, os sítios mais frequentes de ocorrência. França² acredita ser o palato mole o local de predileção das lesões, em oposição a Cazal et al.³ que não encontraram preferência por região anatômica na cavidade oral.

Segundo Fainaru et al.¹⁸, as lesões na pele eclodem com mais frequência no couro cabeludo, face e em áreas intertriginosas, tais como, cotovelo, joelho, axila, virilha e limite entre dorso do pé e crural anterior. Dessa forma, nota-se que os achados clínicos do caso condizem com a literatura consultada. Entretanto, um sinal clínico incomum, segundo Cahali et al.¹⁹, foi o aparecimento de lesões ungueais em ambas as mãos, que puderam ser controladas com o uso de prednisona.

Os achados histológicos do caso relatado foram idênticos ao descrito por Neville et al.⁶, que encontraram ausência das camadas superficiais do epitélio, as quais sofreram esfoliação, deixando apenas células basais, descritas geralmente como uma “fileira de tumbas”. Isso ocorre pelo fato da biópsia ter sido realizada em área já ulcerada. Infiltrado inflamatório predominantemente crônico foi observado, condizendo com os achados da *American Academy of Periodontology*⁵.

Segundo Miziara et al.¹⁰, o diagnóstico de pênfigo vulgar é firmado através do exame histopatológico. Schneider & Schneider¹³ acrescentam ainda que a biópsia é o método mais confiável para o diagnóstico definitivo. Caso

não seja elucidativo, pode-se solicitar exame do material colhido através da imunofluorescência, que revela anticorpos limitados à superfície intercelular do epitélio e de depósito intercelular de IgG¹¹. Em contrapartida, Challacombe et al.²⁰ afirmaram que, além da anamnese completa, é essencial que se realize exame histopatológico e imunológico dos tecidos obtidos na biópsia.

CONCLUSÃO

O uso de corticosteroides sistêmicos, com dieta hiperproteica, vigilância médica e uso de medicamentos adicionais, como cimetidina e nistatina para evitar infecções oportunistas foram, conforme a literatura, eficazes no tratamento da sintomatologia, a qual regride gradativamente após duas semanas, até a sua estabilização e manutenção da medicação sob controle.

REFERÊNCIAS

- Regezi JA, Sciubba JJ. Patologia bucal: correlações clinicopatológicas. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 2000. p. 1-26.
- França ER. Dermatologia. Recife: Editora Bagaço; 1999.
- Cazal C, Moraes ES, Costa LJ. Pênfigo vulgar e penfigóide benigno de mucosa: considerações gerais e relatos de casos. Rev Bras Patol Oral. 2003;2(3):8-13.
- Bickle KM, Roark TR, Hsu S. Autoimmune bullous dermatoses: a review. Am Fam Physician. 2002;65(9):1861-70.
- American Academy of Periodontology. Oral features of mucocutaneous disorders. J Periodontol. 2003;74(10):1545-56.
- Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE. Patologia oral & maxilofacial. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 2004. p.617-75.
- Azulay RD, Azulay DR. Dermatologia. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 1999.
- Buckley KM. Molecular mechanisms of pemphigus vulgaris antibody pathogenicity [text on the Internet]. [Acesso em 2007 Maio 6]. Disponível em: <<http://www.biochem.emory.edu/classes/ibs522/2002/Buckely.pdf>>.
- Kalish RS. Pemphigus vulgaris: the other half of the story (Commentary). J Clin Invest. 2000;106(12):1433-5.
- Miziara, ID, Ximenes Filho JA, Ribeiro FC, Brandão AL. Acometimento oral no pênfigo vulgar. Rev Bras Otorrinolaringol. 2003;69(3):327-31.
- Boraks S. Diagnóstico bucal. São Paulo: Artes Médicas; 2001. p.116-21.
- Cunningham SJ, Quinn FB. Ulcerative lesions of the oral cavity [text on the Internet]. [Acesso em 2007 Maio 10]. Disponível em: <www.utmb.edu/otoref/Grnds/Ulcer-oral-021016/Ulcer-oral-021016.htm>.
- Schneider LC, Schneider AE. Diagnosis of oral ulcers. Mt Sinai Med. 1998;65(5/6):383-7.
- Fassmann A, Dvoráková N, Izakovíková Hollá L, Vanek J, Wotke J. Manifestation of pemphigus vulgaris in the orofacial region: case report. Scripta Medica. 2003;76(1):55-62.
- Sakallıoglu EE, Acikgoz G, Keles G, Senturk N, Karagoz F. Pemphigus vulgaris and complications of systemic corticosteroid therapy: a case report. J Oral Sci. 2003;45(3):165-9.
- Tommasi AF, Sugaya NN. Lesões ulcerativas e vesicobolhosas. In: Tommasi AF. Diagnóstico em patologia bucal. São Paulo: Editora Pancast; 2002. p. 139-57.
- Urbano FL. Nikolsky's sign autoimmune skin disorders. Hosp Physician. 2001;37(1):23-4.
- Fainaru O, Mashiach R, Kupferminc M, Shenhav M, Pauzner D, Lessing JB. Pemphigus Vulgaris in pregnancy: a case report and review of literature. Hum Reprod. 2000;15(5):1195-7.
- Cahali JB, Kakuda EY, Santi CG, Maruta CW. Nail manifestations in pemphigus vulgaris. Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo. 2002;57(5):229-34.
- Challacombe SJ, Setterfield J, Shirlaw P, Harman K, Scully C, Black MM. Immunodiagnosis of pemphigus and mucous membrane pemphigoid. Acta Odontol Scand. 2001;59(4):226-34.
- Benoit Corven C, Carvalho P, Prost C, Verret JL, Saiag P, Noblesse I, et al. Treatment of Pemphigus Vulgaris by Azathioprine and Low Doses of Prednisone (Lever scheme). Ann Dermatol Venereol. 2003;130(1 Pt 1):13-5.
- Robinson JC, Lozada-Nur F, Frieden I. Oral pemphigus vulgaris: a review of the literature in a report of the management of 12 cases. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radio Endod. 1997;84(4):349-55.

Recebido em: 22/2/2008
Aprovado em: 2/5/2008