

Pênfigo vegetante de hallopeau em puerpério imediato: relato de caso e breve revisão de literatura

Hallopeau vegetant pemphigus in immediate puerperia: case report and brief literature review

DOI:10.34119/bjhrv5n2-164

Recebimento dos originais: 27/01/2022

Aceitação para publicação: 25/02/2022

Matheus Felipe Ketes Bergamin

Acadêmico de Medicina

Instituição: Faculdade de Medicina – Universidade Federal do Amazonas

Endereço: R. Afonso Pena, 1053 - Centro, Manaus - AM, CEP: 69020-160

E-mail: matheusbergamin@hotmail.com

Amanda Ribeiro França

Acadêmica de Medicina

Instituição: Faculdade de Medicina – Universidade Federal do Amazonas

Endereço: R. Afonso Pena, 1053 - Centro, Manaus - AM, CEP: 69020-160

E-mail: amandarfranca@hotmail.com

Henrique Bacellar de Farias

Acadêmico de Medicina

Instituição: Faculdade de Medicina – Universidade Federal do Amazonas

Endereço: R. Afonso Pena, 1053 - Centro, Manaus - AM, CEP: 69020-160

E-mail: henribacel@hotmail.com

Patricia Leite Brito

Doutoranda em Tocoginecologia pela Faculdade de Medicina de Botucatu – Universidade Estadual de São Paulo

Instituição: Faculdade de Medicina – Universidade Federal do Amazonas

Endereço: R. Afonso Pena, 1053 - Centro, Manaus - AM, CEP: 69020-160

E-mail: pleitebrito@hotmail.com

RESUMO

O pênfigo de Hallopeau é uma enfermidade do grupo dos pênfigos vegetantes, sendo estes, variantes raras do pênfigo vulgar. Clinicamente, o pênfigo vegetante de Hallopeau manifesta-se com pústulas que, normalmente, evoluem com a formação de placas vegetantes sem acometimento mucoso. Embora dados epidemiológicos sejam escassos, há certo predomínio deste acometimento na população feminina em relação à masculina. A fisiopatologia da doença é determinada pelos autoanticorpos IgG contra as proteínas transmembrana que formam os desmossomos, os quais são os responsáveis pela adesão célula-célula dos queratinócitos, principalmente contra a desmogleína 3 (DSG3) e a desmogleína 1 (DSG1), o que, conseqüentemente, leva à acantólise, ou seja, à separação da camada espinhosa da epiderme. Os fatores desencadeantes deste tipo de pênfigo ainda não estão totalmente esclarecidos, mas acredita-se que a gravidez possa ser um deles devido ao rápido aumento nos níveis de estrogênio, seguido por uma alteração no equilíbrio da relação de linfócitos Th1/Th2 com aumento de Th2. Este aumento também leva a maior produção de autoanticorpos IgG, como resultado de um aumento das citocinas relacionadas ao IgG. Em alguns casos com associação

entre gestação e pênfigo, sabe-se que autoanticorpos maternos podem ser transferidos ao recém-nascido ocasionando uma bulose neonatal, de curso autolimitado. Neste relato, foram representados uma puérpera e seu recém-nascido que evoluíram com o aparecimento de lesões do tipo pênfigo, que foram, posteriormente, diagnosticadas e tratadas como pênfigo vegetante de Hallopeau.

Palavras-chave: pênfigo, pênfigo puerperal, pênfigo neonatal, transmissão vertical.

ABSTRACT

Hallopeau's pemphigus is a disease of the group of vegetative pemphigus, which are rare variants of pemphigus vulgaris. Clinically, vegetative pemphigus of Hallopeau manifests itself with pustules that usually evolve with the formation of vegetating plaques without mucosal involvement. Although epidemiological data are scarce, there is a certain predominance of this disease in the female population in relation to the male population. The pathophysiology of the disease is determined by IgG autoantibodies against transmembrane proteins that form the desmosomes, which are responsible for the cell-cell adhesion of keratinocytes, especially against desmoglein 3 (DSG3) and desmoglein 1 (DSG1), which consequently leads to acantholysis, that is, the separation of the spinous layer of the epidermis. The triggering factors for this type of pemphigus are not yet fully understood, but it is believed that pregnancy may be one of them due to the rapid increase in estrogen levels, followed by a change in the balance of the Th1/Th2 lymphocyte ratio with an increase in Th2. This increase also leads to higher IgG autoantibody production as a result of an increase in IgG-related cytokines. In some cases with an association between pregnancy and pemphigus, it is known that maternal autoantibodies can be transferred to the newborn causing a neonatal bulosis with a self-limited course. In this report, we report on a puerperal woman and her newborn who developed pemphigus-like lesions that were later diagnosed and treated as pemphigus vegetans Hallopeau.

Keywords: pemphigus, puerperal pemphigus, neonatal pemphigus, vertical transmission.

1 INTRODUÇÃO

O pênfigo é um termo coletivo para nomear doenças autoimunes que ocasionam bolhas e erosões na pele e mucosa oral com acometimento intraepidérmico, sendo o pênfigo vulgar o mais comum. O pênfigo vegetante é a variante mais rara do pênfigo vulgar, cerca de 1 a 2 % de todos os pênfigos, o qual se difere do vulgar por ocasionar placas vegetantes em mucosa oral e áreas intertriginosas (MERESSERSMITH et al., 2021; FAGUNDES et al., 2016).

O pênfigo vegetante pode se manifestar clinicamente de duas formas distintas, o tipo Hallopeau e o tipo Neumann. A diferenciação clínica entre eles pode ser um desafio, porém o tipo de Hallopeau inicia-se com pústulas que evoluem para as placas vegetantes e a mucosa oral é poupada com frequência. O tipo Neumann apresenta-se com vegetações que se desenvolvem durante o surgimento das lesões vesico-bolhosas e a mucosa oral é acometida, tem apresentação

dermatológica mais grave, podendo ser refratário ao tratamento clínico (MERESSERSMITH et al., 2021; FAGUNDES et al., 2016).

Dados epidemiológicos sobre o pênfigo vegetante são escassos, mas o acometimento é maior em mulheres com uma proporção de 1,3 - 2,3 para 1 em relação ao sexo masculino. A idade de diagnóstico costuma variar entre 40 e 60 anos (CUELLAR et al., 2020).

Os fatores que desencadeiam o pênfigo vulgar têm sido estudados, sendo os principais relatados: o uso de medicamentos, infecções, fatores genéticos, deficiência de nutrientes, estresse e a gravidez, devido às influências hormonais (TAVAKOLPUOR S., 2017; GOLBERG et al., 1993).

Apresentamos o caso de uma puérpera e seu recém-nascido, que apresentaram lesões vegetantes em pós-operatório imediato de cesárea durante a internação hospitalar em uma maternidade na cidade de Manaus, Amazonas.

2 RELATO DE CASO

Paciente do sexo feminino, 28 anos, sem comorbidades prévias, duas gestações, um parto cesáreo anterior realizado em 2010, procedente de Manaus-AM, deu entrada na maternidade, em 26/10/2021, portando ultrassonografia realizada na emergência evidenciando feto vivo, cefálico, com idade gestacional de 40 semanas e 6 dias, com BCF 141. Toque vaginal realizado na admissão demonstrou colo grosso, posterior, fechado e sem sangramento em dedo de luva. Sorologias para sífilis, hepatites C e B e HIV negativas.

O parto cesáreo foi realizado no dia 27/10/21 sem intercorrências, sob raquianestesia. Foi encaminhada à enfermaria de alojamento conjunto e evoluiu de forma satisfatória, com útero contraído, lóquios fisiológicos e ferida operatória sem sinais flogísticos, bordas coaptadas e seca.

No segundo dia pós-parto cesárea, queixou-se de prurido que, inicialmente, estava localizado em vulva e ao decorrer do dia, de forma generalizada, em todo o corpo. Não havia corrimento vaginal e lesões dermatológicas nesse momento. Foi medicada com fluconazol, prometazina e hidrocortisona cessando o quadro momentaneamente.

O recém-nascido permaneceu internado pelo serviço de pediatria para investigação diagnóstica de epidermólise bolhosa por apresentar lesões bolhosas difusas, porém mais importantes em região coccígea, cervical e mucosa oral.

A puérpera seguia sem queixas até que, no nono dia pós-parto, a ferida operatória apresentava-se hiperemiada, drenando secreção hialina e pequenas lesões verrucosas e pustulosas ao redor da incisão cirúrgica, vulva e de áreas intertriginosas de períneo. Dessa

forma, foi tratada a infecção secundária da ferida operatória com antibioticoterapia endovenosa. Não havia alterações em exames laboratoriais, exceto por discreta leucocitose e elevação da proteína C reativa.

Após 6 dias de tratamento com antibióticos, as vesículas confluíram e progrediram para a formação de placas extensas eritematovioláceas com aspecto vegetante, bolhoso, com presença de pústulas, erosões de fundo limpo em sua periferia e de caráter pruriginoso (Imagem 1). Além disso, começaram a aparecer lesões semelhantes em região de vulva e região perineal (Imagem 2).

Imagem 1. Placas vegetantes eritematovioláceas em ferida operatória.



Fonte: acervo pessoal.

Imagem 2. Placas vegetantes eritematovioláceas em região vulvar e perineal.



Fonte: acervo pessoal.

Em 11/11/2021, a biópsia incisional da lesão foi realizada cujo diagnóstico histopatológico evidenciou a presença de hiperqueratose em epiderme, com focos de paraceratose, papilomatose, hipergranulose, espongirose e hiperplasia pseudoepiteliomatosa, além da presença de granulócitos eosinófilos, por vezes formando microabscesso na camada granulosa e grandes coleções na camada basal. No derma havia acentuado infiltrado inflamatório constituído por linfócitos, histiócitos, plasmócitos, frequentes polimorfonucleares neutrófilos e frequentes granulócitos eosinófilos dispostos difusamente. Assim, correlacionando com dados clínicos e epidemiológicos, foi constituído o diagnóstico de Pênfigo Vegetante de Hallopeau, iniciado corticoterapia com prednisona e observado remissão das lesões (Imagem 3).

As lesões do recém-nascido regrediram espontaneamente durante a internação, e após o diagnóstico histológico da puérpera e o contexto clínico, as alterações dermatológicas transitórias foram atribuídas à passagem transplacentária de anticorpos maternos do tipo IgG contra moléculas de adesão celular, como a desmogleína-3.

Imagem 3. Lesões em remissão após corticoterapia oral.



Fonte: acervo pessoal.

3 DISCUSSÃO

O pênfigo é um subgrupo de buloses, sendo o tipo mais comum o pênfigo vulgar. O pênfigo vegetante é uma variante incomum do pênfigo vulgar, que pode ser do tipo Hallopeau ou Neumann. O tipo Hallopeau possui curso indolente e manifesta-se inicialmente com pústulas que evoluem para placas vegetantes. A mucosa oral frequentemente não está acometida (MERESSERSMITH et al., 2021).

Como os dados de sua ocorrência são limitados, a epidemiologia do pênfigo vegetante é considerada semelhante ao pênfigo vulgar, com maior frequência no sexo feminino. A idade

de diagnóstico é variável. Nos países europeus e nos Estados Unidos a doença é encontrada tipicamente em pacientes de 50 a 70 anos (LANGAN et al., 2008).

A causa mais comum do pênfigo vegetante são os autoanticorpos IgG contra as proteínas transmembrana que formam os desmossomos, os quais são os responsáveis pela adesão célula-célula dos queratinócitos, principalmente contra a desmogleína 3 (DSG3) e a desmogleína 1 (DSG1), o que, conseqüentemente, leva à acantólise (MERESSERSMITH et al., 2021).

Ainda não se sabe a fisiopatologia das lesões vegetativas que surgem após a formação das bolhas. Algumas teorias sugerem que ocorrem devido a semioclusão ou maceração devido à localização intertriginosa e que podem estar associadas a uma resposta protetora a infecções fúngicas ou bacterianas associadas (MERESSERSMITH et al., 2021).

Assim como em outras doenças autoimunes, os fatores precipitantes do pênfigo são mal compreendidos, mas alguns estudos mostram que fatores genéticos e ambientais podem estar associados (MEYER AND MISERY, 2010).

No pênfigo vegetante, bolhas e erosões se desenvolvem em áreas intertriginosas e evoluem em placas vegetantes devido à formação excessiva de tecido de granulação. A proliferação do tecido epitelial escamoso envolve desde camadas mais externas da pele até os infundíbulos epidérmicos, causando invaginações de tecido escamoso e desalinhamento da arquitetura basal original. Esta ativação epitelial ativa componentes inflamatórios, recrutando células imunes, principalmente eosinófilos, acarretando frequentes microabscessos (CALONJE E., 2012).

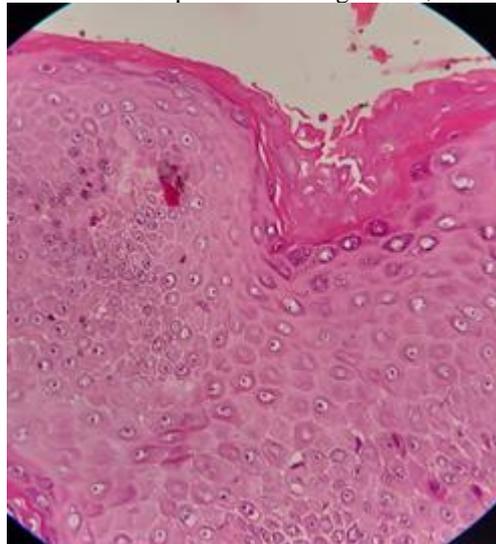
Na microscopia das peças da paciente, foi possível identificar uma epiderme com hiperqueratose, hipergranulose, acantose e espongiose, além de formações de ceratina anelares, sugestivos para pérolas córneas (Imagem 4). As células das camadas granulosa e espinhosa apresentam citoplasma claro e granular, simulando células coilocíticas (Imagem 5). A epiderme apresenta formação papilomatosa, adentrando a derme (Imagem 6). Encontra-se exocitose de eosinófilos com formação de microabscessos, principalmente na camada basal. Na derme identifica-se intenso infiltrado inflamatório em detrimento de eosinófilos, com dispersos linfócitos e plasmócitos (Imagem 7).

Imagem 4. Formação anelar de ceratina em epiderme.



Fonte: acervo pessoal.

Imagem 5. Células epidérmicas com citoplasma claro e granular, lembrando células coilocíticas.



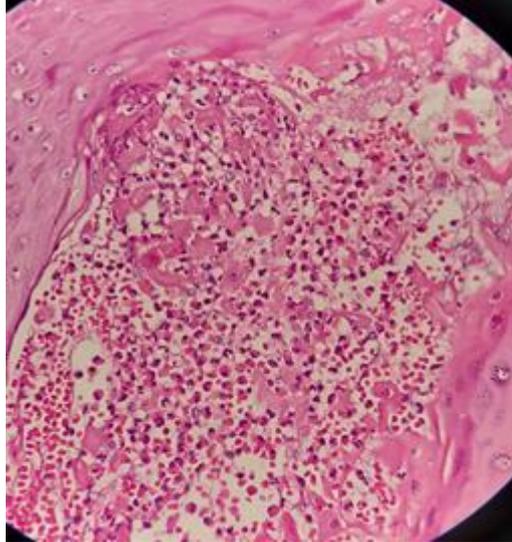
Fonte: acervo pessoal.

Imagem 6. Epiderme em conformação papilomatosa.



Fonte: acervo pessoal.

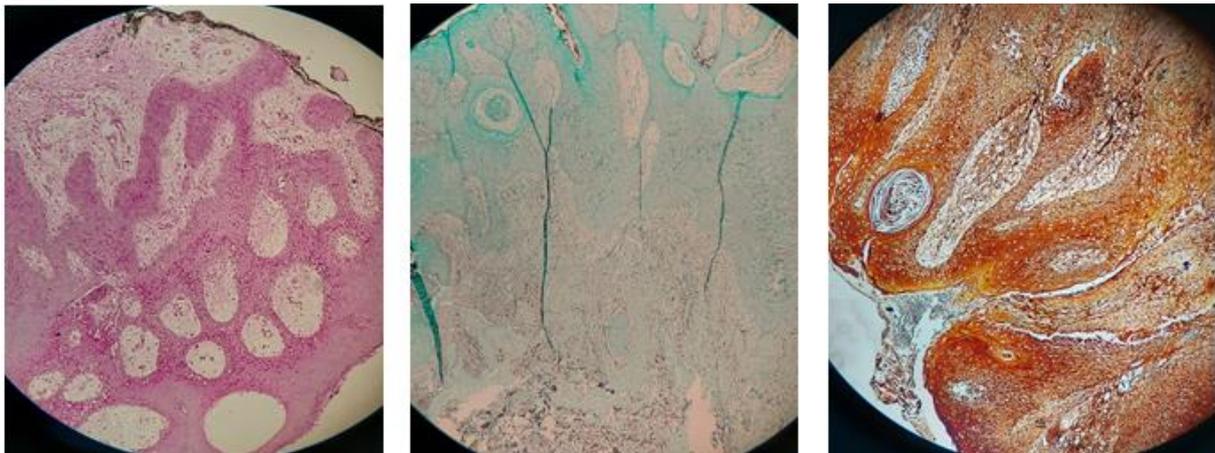
Imagem 7. Infiltrado inflamatório contendo eosinófilos, linfócitos e plasmócitos.



Fonte: acervo pessoal.

Foi feito uso de colorações especiais no intuito de pesquisar outras causas etiológicas para o quadro, visto que o diagnóstico de pênfigo vegetante de Hallopeau é obtido através de exclusão de causas mais prováveis. Foram usadas as colorações PAS (Imagem 8) que buscava diferenciais para infecções fúngicas e alterações dos carboidratos do epitélio; Grocott (Imagem 9) que evidenciaria a presença de hifas caso houvesse; e Warthin-Starry (WS) (Imagem 10) que serve para evidenciar focos de infecção bacteriana.

Imagens 8, 9 e 10. Da esquerda para direita, observamos as colorações especiais PAS, Grocott e WS para a peça analisada



Fonte: acervo pessoal.

Mesmo que o aparecimento de dermatoses bolhosas durante a gravidez seja raro, este tipo de diagnóstico merece atenção e tratamento correto, uma vez que as alterações hormonais

e imunológicas durante este período podem levar a alterações no curso esperado deste grupo de doenças (MERGLER et al., 2017; ABRAMS et al., 2011).

A gravidez parece ser desencadeadora do pênfigo. Isso pode estar associado a um rápido aumento nos níveis de estrogênio, seguido por uma alteração no equilíbrio da relação de linfócitos Th1/Th2 com aumento de Th2. Esse aumento também leva a maior produção de autoanticorpos IgG, como resultado de um aumento das citocinas relacionadas ao IgG (GENOVESE et al., 2020).

Além de aumentar a gravidade da doença, muitas pacientes com pênfigo são diagnosticadas durante a gestação. Sendo considerada, portanto, um gatilho crítico para o desenvolvimento clínico da doença que necessita de vários outros estudos sobre diferentes aspectos da gravidez e do pênfigo (TAVAKOLPOUR, 2017).

Nessa associação entre gestação e pênfigo, sabe-se que autoanticorpos maternos podem ser transferidos ao recém-nascido ocasionando bulose neonatal, fato que ocorreu no caso em questão. No entanto, o pênfigo neonatal apresenta-se com curso autolimitado e se soluciona de forma espontânea dentro de 1 a 4 semanas. A maioria dos casos possui curso benigno, uma pequena parcela apresenta lesões disseminadas e necessita de tratamento com corticosteróides orais (GENOVESE et al., 2020; PANKO et al., 2009).

O diagnóstico do pênfigo vegetante pode ser dado pela apresentação clínica, por exame histológico e pela identificação de autoanticorpos. Os métodos mais utilizados para avaliar os autoanticorpos são ELISA do soro, imunofluorescência direta e as imunoglobulinas séricas IgG e IgA, as quais são úteis também para acompanhar resposta ao tratamento (MERESSERSMITH et al., 2021).

O teste de ELISA do sangue busca identificar a presença de autoanticorpos contra a desmogleína 3 e possui especificidade e sensibilidade elevados, de 98 a 100% (ELLEBRECHT et al., 2017).

A apresentação do pênfigo vegetante na imunofluorescência direta é semelhante à do pênfigo vulgar, com padrão característico de “rede de pesca”, pela deposição intercelular de IgG e C3 no espaço intraepidérmico e na superfície dos queratinócitos (GERHARZ M.; STADLER R., 1987).

O tratamento do pênfigo vegetante deve se iniciar com a recomendação de manter a remissão por 1 ano e, após esse período, diminuir progressivamente a medicação por mais um ano de acordo com a resposta individual de cada paciente (TAVAKOLPOUR, 2017).

A corticoterapia sistêmica é considerada o padrão ouro para o tratamento do pênfigo de Hallopeau, pois acredita-se que os corticosteróides aumentam a expressão da desmogleína nos

queratinócitos. Entre as drogas de primeira linha recomendadas para o tratamento estão a prednisona, azatioprina, metotrexato, dapsona, ciclofosfamida e o micofenolato de mofetil. Em caso de falha terapêutica, como segunda linha podem ser utilizados o rituximabe e pulsoterapia com altas doses de corticoide intravenoso (TAVAKOLPOUR, 2017).

REFERÊNCIAS

- Abrams, M.L., Smidt, A., Benjamin, L., Chen, M., Woodley, D., Mancini, A.J., 2011. Congenital epidermolysis bullosa acquisita: Vertical transfer of maternal autoantibody from mother to infant. *Arch. Dermatol.* 147, 337–341. <https://doi.org/10.1001/archdermatol.2010.317>
- Calonje, Eduardo. 2012. McKee's pathology of the skin: with clinical correlations. Edinburgh: Elsevier/Saunders. <http://www.clinicalkey.com/dura/browse/bookChapter/3-s2.0-C20101657343>.
- Cuellar, I., Mejia, M., Castellanos-Angarita, A., Casas-Barrera, M.A., 2020. Hallopeau type of pemphigus vegetans, an unusual clinical presentation of an infrequent disease. *Dermatol. Online J.* 26, 0–3. <https://doi.org/10.5070/d32610050470>
- Ellebrecht, C.T., Payne, A.S., 2017. Setting the target for pemphigus vulgaris therapy. *JCI Insight* 2, 1–11. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.92021>
- Fagundes, P.P.S., Santi, C.G., Maruta, C.W., Miyamoto, D., Aoki, V., 2021. Autoimmune bullous diseases in pregnancy: clinical and epidemiological characteristics and therapeutic approach. *An. Bras. Dermatol.* 96, 581–590. <https://doi.org/10.1016/j.abd.2020.10.007>
- Genovese, G., Derlino, F., Berti, E., Marzano, A.V., 2020. Treatment of Autoimmune Bullous Diseases During Pregnancy and Lactation: A Review Focusing on Pemphigus and Pemphigoid Gestationis. *Front. Pharmacol.* 11, 1–8. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.583354>
- Gerharz M, Stadler R. [Pemphigus vegetans do tipo Hallopeau. Detecção de anticorpos pênfigo com imunofluorescência direta e indireta] *Der Hautarzt; Zeitschrift fur Dermatologie, Venerologie e Verwandte Gebiete.* 1987 Jun;38(6):371-374. PMID: 3308773.
- Goldberg, N.S., DeFeo, C., Kirshenbaum, N., 1993. Pemphigus vulgaris and pregnancy: Risk factors and recommendations. *J. Am. Acad. Dermatol.* 28, 877–879. [https://doi.org/10.1016/0190-9622\(93\)70123-B](https://doi.org/10.1016/0190-9622(93)70123-B)
- Langan, S.M., Smeeth, L., Hubbard, R., Fleming, K.M., Smith, C.J.P., West, J., 2008. Bullous pemphigoid and pemphigus vulgaris - Incidence and mortality in the UK: Population based cohort study. *Bmj* 337, 160–163. <https://doi.org/10.1136/bmj.a180>
- Mergler, R., Kerstan, A., Schmidt, E., Goebeler, M., Benoit, S., 2017. Atypical Clinical and Serological Manifestation of Pemphigus Vegetans: A Case Report and Review of the Literature. *Case Rep. Dermatol.* 9, 121–130. <https://doi.org/10.1159/000468919>
- Messersmith, L., Krauland, K., Army, B., 2021. Pemphigus Vegetans. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 31424813. 2021.
- Meyer, N., Misery, L., 2010. Geoepidemiologic considerations of auto-immune pemphigus. *Autoimmun. Rev.* 9, A379–A382. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2009.10.009>
- Panko, J., Florell, S.R., Hadley, J., Zone, J., Leiferman, K., Vanderhooft, S., 2009. Neonatal pemphigus in an infant born to a mother with serologic evidence of both pemphigus vulgaris and gestational pemphigoid. *J. Am. Acad. Dermatol.* 60, 1057–1062. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2008.10.025>
- Tavakolpour, S., 2017. Current and future treatment options for pemphigus: Is it time to move

towards more effective treatments? Int. Immunopharmacol. 53, 133–142.
<https://doi.org/10.1016/j.intimp.2017.10.027>