

BMJ Best Practice

Pênfigo

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Tabela de Conteúdos

Resumo	3
Fundamentos	4
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	5
Classificação	5
Prevenção	8
Prevenção secundária	8
Diagnóstico	9
Caso clínico	9
Abordagem passo a passo do diagnóstico	9
Fatores de risco	11
Anamnese e exame físico	12
Exames diagnóstico	14
Diagnóstico diferencial	16
Tratamento	21
Abordagem passo a passo do tratamento	21
Visão geral do tratamento	23
Opções de tratamento	24
Novidades	36
Acompanhamento	37
Recomendações	37
Complicações	37
Prognóstico	39
Diretrizes	40
Diretrizes de diagnóstico	40
Diretrizes de tratamento	40
Referências	41
Aviso legal	45

Resumo

- ◇ Grupo de doenças bolhosas autoimunes. O pênfigo foliáceo (PF) está restrito à pele. O pênfigo vulgar (PV) e o pênfigo paraneoplásico (PPN) podem envolver a pele e as mucosas dos olhos, boca, nasofaringe e esôfago.
- ◇ O diagnóstico é baseado em achados clínicos de perda epidérmica, erosões e vesículas superficiais da pele, da mucosa ou de ambas.
- ◇ A coloração da imunofluorescência direta da pele mostra depósitos de C3 e imunoglobulina na superfície dos ceratinócitos, e a histologia revela acantólise de ceratinócitos.
- ◇ O tratamento visa reduzir ou eliminar autoanticorpos patológicos e consiste de terapia imunossupressora em longo prazo.
- ◇ A perspectiva para pacientes com PV e PF será boa se a doença for controlada adequadamente. O PPN está associado à malignidade, particularmente ao linfoma não Hodgkin, e a mortalidade pode se aproximar de 90% em decorrência da insuficiência respiratória a partir de bronquiólite obliterante.

Definição

O pênfigo descreve um grupo de doenças bolhosas autoimunes que afetam as superfícies epidérmicas da pele, da mucosa ou de ambas. Existem 3 categorias amplas: pênfigo vulgar (PV), pênfigo foliáceo (PF) e pênfigo paraneoplásico (PPN). O pênfigo é mediado por um autoanticorpo que se liga a um componente específico da placa desmossomal. A placa desmossomal mantém os ceratinócitos da pele e mucosa juntos.

Epidemiologia

Nos EUA, o pênfigo é raro, e a incidência geral estimada é de 4.2 novos casos por milhão ao ano.[3] A incidência de pico é entre 50 e 60 anos de idade. No entanto, a faixa é ampla, com muitos casos relatados na faixa etária pediátrica. A razão de homens/mulheres nos EUA é 1. Os dados epidemiológicos publicados sobre pênfigo se concentraram no pênfigo vulgar (PV) e pênfigo foliáceo (PF). Não existem dados publicados sobre a incidência de pênfigo paraneoplásico (PPN), mas muitos casos têm sido relatados na literatura desde a sua descrição original em 1990. Nos EUA, a prevalência é maior em pessoas de ascendência judaica (predominantemente judeus asquenazes), com uma incidência de 32 casos por milhão ao ano.[3] No Reino Unido, a incidência de PV é de 0.7 por 100,000 habitantes com uma idade média de apresentação de 71 anos.[4] Na Macedônia, a incidência média anual de pênfigo é de 0.44 por 100,000 com PV ocorrendo em 77.4% dos pacientes. A etnia afeta a incidência; a incidência de pênfigo em romanos da Macedônia é 6 vezes maior e, em albaneses étnicos, 4 vezes menor.[5] A incidência no Irã é de 5 por 100,000 habitantes, e a idade média de apresentação é de 41.1 anos.[6] Em um subconjunto de hispânicos do Novo México, a prevalência é 4 vezes maior que em pessoas hispânicas como um todo.[7] Há uma alta prevalência de PF (fogo selvagem) endêmico em áreas isoladas do Brasil. A prevalência de PF endêmico foi bem estudada em uma reserva indígena no Brasil e estima-se ser de 2.6%.[8]

Etiologia

O pênfigo vulgar (PV) e o pênfigo foliáceo (PF) são doenças cutâneas bolhosas autoimunes mediadas por anticorpos. O pênfigo paraneoplásico (PPN) é ao mesmo tempo autoimune (mediado por anticorpo) e mediado por células. O pênfigo eritematoso de variantes raras e o pênfigo por imunoglobulina A (IgA) são também descritos, mas o PV é responsável por 80% dos casos e o PF por 10%. A etiologia do pênfigo provavelmente está relacionada a uma interrupção subjacente na regulação imune. A interrupção na regulação imune é causada pelo mimetismo imunológico e interrupções fundamentais na tolerância imunológica. Autoanticorpos são gerados, causando a interrupção da ligação celular, fazendo a ligação da porção extracelular do ceratinócito. Os autoanticorpos no PV e PF se ligam exclusivamente ao componente desmogleína do desmossomo. Os desmossomos são responsáveis pela adesão entre as células cutâneas. As desmogleínas são caderinas (um tipo de molécula de adesão celular) que são encontradas nos desmossomos.[9] No PPN, os autoanticorpos ligam porções de hemidesmossomo, resultando em uma fisiopatologia mais complexa.[10] [11] [12]

A maioria dos casos de PF e PV se desenvolve espontaneamente. Raramente, o PV e o PF podem estar associados à exposição de determinados medicamentos (por exemplo, D-penicilamina, captopril, enalapril, penicilina, interleucina 2, nifedipino e rifampicina). A distribuição geográfica de PF endêmico é semelhante à da mosca negra, a qual se acredita ser um possível vetor envolvido no desencadeamento da doença,[13] mas, mais recentemente, outros insetos hematófagos, como percevejos de cama e barbeiros, também foram sugeridos.[14] No PF endêmico, constatou-se que anticorpos antidesmogleína 1 reagem de forma cruzada ao antígeno salivar LJM11 do flebotômio.[15]

O PPN está fortemente relacionado a malignidades subjacentes. Em um terço dos pacientes, o PPN é um marcador de malignidade desconhecida. A distribuição de PPN é bimodal, ou seja, uma doença que ocorre em pessoas jovens, tipicamente associada à doença de Castleman por herpes-vírus não humano tipo 8, e em idosos com história de linfoma não Hodgkin, leucemia linfocítica crônica, timoma e sarcomas raros.[2]

Fisiopatologia

O pênfigo é único dentre as doenças autoimunes por causa da ação direta dos autoanticorpos patogênicos nas doenças. No pênfigo vulgar (PV) e pênfigo foliáceo (PF), o soro de pacientes com pênfigo pode reproduzir a doença em ratos recém-nascidos.[16] Além disso, a eficácia das intervenções terapêuticas (por exemplo, plasmaférese) tem mostrado que a redução no título de anticorpos conduz a uma melhora drástica na atividade da doença.[17]

Os perfis de autoanticorpos e o mecanismo de atividade da doença são mais compreendidos no PF e PV.[18] Os dois são caracterizados por autoanticorpos na desmogleína (antidesmogleína 3 no PV e antidesmogleína 1 no PF). Desmogleína 1 e 3 são expressas na boca e pele, mas apenas os pacientes com autoanticorpos da antidesmogleína 3 (característicos do PV) desenvolvem doença das mucosas quando uma expressão insuficiente de desmogleína 1 está presente na boca para evitar erosões orais. Alguns pacientes com PV não desenvolvem doença de pele quando a desmogleína 1 expressa na pele é suficiente para evitar a formação de bolhas. Apesar do fato de a desmogleína 1 ser mais proeminentemente expressa na pele e poder manter a integridade da pele em alguns pacientes com PV, muitos pacientes com PV desenvolvem autoanticorpos para a desmogleína 1 levando à doença de pele mais grave.[19] Em pacientes com PF que têm autoanticorpos patológicos de antidesmogleína 1, a boca não é afetada porque a expressão de desmogleína 3 pode manter a adesão dos ceratinócitos da mucosa.

Embora o PV e PF sejam classificados como doenças distintas, há evidências crescentes de que eles representam um espectro de doenças. Por exemplo, um subgrupo de pacientes com pênfigo de PV é conhecido por desenvolver autoanticorpos de PF e passam a desenvolver a doença de pele. É mais comum que o pênfigo confinado à boca se torne generalizado na pele, mas foram relatados casos de pacientes com PF clássico que evoluiu para PV. Na teoria, isso pode ser por causa da disseminação de epítomos. Um epítopo é um local antigênico em uma proteína que estimula uma resposta de anticorpos. Na disseminação de epítomos, o processo autoimune se expande para reconhecer epítomos semelhantes quimicamente ou epítomos semelhantes aos do autoantígeno inicial.[20] O pênfigo paraneoplásico (PPN) tem uma fisiopatologia mais complexa, mas a presença de autoanticorpos que evitam a adesão de ceratinócitos é semelhante ao PV e PF. O PPN tem componentes de um processo autoimune humoral (ou seja, mediação por anticorpos) e de um processo mediado por células (ou seja, células T citotóxicas predominantes). Isso se reflete pelos achados de doenças semelhantes àqueles encontrados em processos mediados por células T citotóxicas, como eritema multiforme, doença do enxerto contra o hospedeiro e líquen plano, enquanto também têm características clássicas de pênfigo.[21]

Classificação

Pênfigo

Não há classificação formal para pênfigo, mas pode ser classificado em doença bolhosa subcórnea (no pênfigo foliáceo [PF]) e doença bolhosa suprabasal (pênfigo vulgar [PV]) e doença bolhosa suprabasal mista e de interface (no pênfigo paraneoplásico [PPN]).

- Doença bolhosa subcórnea: doença com formação de bolhas na pele com acantólise confinada à porção superior da epiderme no PF
- Doença bolhosa suprabasal: doença com formação de bolhas na pele com acantólise confinada à porção inferior da epiderme no PV
- Doença bolhosa suprabasal e de interface: doenças com formação de bolhas na pele com acantólise confinada à epiderme e interface ou alterações histopatológicas liquenoides observadas ao longo da zona da membrana basal no PPN.

Achados de pele e histopatológicos no pênfigo vulgar, pênfigo foliáceo e pênfigo paraneoplásico

Pênfigo vulgar

- Lesões cutâneas: bolhas e erosões que afetam a pele e/ou mucosa da boca, olhos, nasofaringe ou esôfago.
- Achados histopatológicos
 - Histologia de rotina que demonstra acantólise (perda de adesão célula a célula) superior à membrana basal da pele na porção inferior da epiderme, geralmente com o envolvimento do folículo piloso.
 - Demonstração de imunorreagentes, como imunoglobulina G (IgG) ou C3 nos espaços intercelulares entre ceratinócitos nas porções inferiores da epiderme.^[1]

Pênfigo foliáceo

- Lesões cutâneas: erosões e eventuais vesículas frágeis que afetam apenas a pele; muitas vezes há acentuação no couro cabeludo, face e tronco superior.
- Achados histopatológicos
 - Às vezes, a histologia de rotina demonstra acantólise no nível da camada celular granular, mas frequentemente o estrato córneo (porção superior da epiderme) é perdido.
 - Demonstração de imunorreagentes, como IgG ou C3 nos espaços intercelulares entre ceratinócitos nas porções superiores da epiderme.^[1]

Pênfigo paraneoplásico

- Presença de uma malignidade subjacente, como linfoma não Hodgkin, leucemia linfocítica crônica, doença de Castleman e timoma.^[2]
- Lesões cutâneas: erosões e vesículas mucocutâneas polimorfas.
- Achados histopatológicos
 - Acantólise epidérmica, disceratose e alterações de interface vacuolar.
 - Deposição intercelular epidérmica de IgG e C3, com ou sem deposição linear na zona da membrana basal, como demonstrado pela coloração de imunofluorescência direta.
 - Autoanticorpos séricos no epitélio como demonstrado pela imunofluorescência indireta com tecido murino (bexiga, coração, fígado e língua).

- Achados de imunoprecipitação de anticorpos em um complexo de 5 polipeptídeos (desmoplaquina I de 250 kDa, antígeno 1 do penfigoide bolhoso [BPAg1] de 230 kDa, desmoplaquina II de 210 kDa e envoplaquina, periplaquina de 190 kDa e o antígeno de 170 kDa não identificado até o momento). A plectina agora também está incluída nessa lista como desmogleína 3.

Prevenção secundária

Os efeitos adversos de corticosteroides podem ser amenizados pelos bons princípios gerais de saúde: manutenção de uma dieta saudável ("dieta amiga do coração") e exercícios aeróbios regulares. O ganho de peso durante o tratamento deve ser evitado.

Caso clínico

Caso clínico #1

Um homem de 55 anos procurou atendimento médico por causa de erosões e vesículas que afetam a pele da cabeça, do pescoço e do tronco. O comprometimento da mucosa tem tornado a deglutição difícil. Há um ano, ele desenvolveu lesões sensíveis na mucosa bucal e no palato mole na boca que foram agravados por certos alimentos. Sua doença oral foi inicialmente tratada como estomatite causada pelo vírus do herpes simples (HSV). Ele recebeu a prescrição de vários ciclos de antibióticos para uma infecção cutânea superficial presumida. Sua condição piorou, resultando no desenvolvimento de áreas com erosão no tronco e nos membros, com envolvimento persistente do couro cabeludo e perda de peso de 10 kg. O paciente observa que a camada superior da pele pode ser facilmente removida quando é aplicada pressão horizontal firme. Ele também relata comprometimento da mucosa nasal.

Caso clínico #2

Uma mulher de 74 anos com uma história recente de linfoma não Hodgkin (LNH) desenvolveu estomatite grave com envolvimento acentuado dos lábios. O LNH estava em remissão. Acreditava-se inicialmente que ela tinha uma variante do eritema multiforme, mas uma causa subjacente, como um medicamento ou uma infecção do trato respiratório superior, não foi encontrada. A erupção persistiu >1 mês, o que não é típico de eritema multiforme. Ao longo dos meses subsequentes, ela desenvolveu erosões superficiais na pele. Algumas das lesões são placas sensíveis, persistentes com forma de alvo. Ela também observou aumento de dispneia e recentemente tomou antibióticos para um caso presumido de pneumonia. Sua queixa mais significativa é estomatite intratável que não responde à prednisolona, antibióticos orais e medicamentos anti-herpéticos.

Outras apresentações

Apresentações menos comuns incluem doença confinada exclusivamente no couro cabeludo, no pênfigo foliáceo (PF), ou no esôfago ou na mucosa conjuntival, no pênfigo vulgar (PV). As lesões vegetativas (pênfigo vegetante) são variantes menos comuns do PV no qual as lesões persistentes se desenvolvem em grandes nódulos vegetantes. No pênfigo eritematoso (PE), a sobreposição pode ser observada entre PF e lúpus. No PE, as lesões típicas de PF ocorrem em áreas expostas ao sol em pacientes com lúpus subjacente. As variantes incomuns de pênfigo paraneoplásico (PPN) incluem o PPN liquenoide soronegativo. Os pacientes desenvolvem a doença que clínica e patologicamente se assemelha ao líquen plano, bem como ao PPN, mas não tem os anticorpos clássicos.

Abordagem passo a passo do diagnóstico

O pênfigo vulgar (PV) afeta tipicamente a mucosa oral e a pele. Também pode afetar a mucosa da nasofaringe, conjuntiva e esôfago. Raramente o PV está confinado somente à pele ou mucosa oral. O pênfigo foliáceo (PF) está limitado à pele, mas pode evoluir e comprometer a boca. A lesão clássica do PV e PF é uma erosão ou vesícula superficial. Muitas vezes, essas vesículas não estão inflamadas, mas, em casos mais crônicos, é comum uma infecção secundária bacteriana ou fúngica e torna a erosão ou

bolha prototípica não inflamatória menos aparente. O pênfigo paraneoplásico (PPN) é caracterizado por um envolvimento das mucosas agressivo, mas também pode afetar a pele e os pulmões.

História e exame físico

O componente principal na história do PV ou PF é uma dermatite bolhosa, erosiva crônica da pele, da mucosa ou de ambas com prurido e dor ocasional. No PV, a mucosa oral está quase uniformemente afetada. A pele é comumente afetada. A mucosa nasal e a conjuntiva também podem estar afetadas. As lesões nasais podem causar epistaxes.

No PF, as lesões estão confinadas à pele e frequentemente acentuadas no couro cabeludo, na face e no tronco superior. No exame físico, a presença do sinal de Nikolsky (ou seja, descamação superficial com pressão lateral sobre a pele) indica PV e PF.

O PPN é caracterizado por uma mucosite agressiva, em especial nos lábios e na língua. O envolvimento conjuntival pode causar uma conjuntivite com cicatrizes sugestiva de penfigoide da membrana mucosa (ou seja, uma conjuntivite cicatricial). O envolvimento do epitélio pulmonar é proeminente, e a insuficiência respiratória é a principal causa de morte nesses pacientes.[23] Os pacientes também podem ter lesões sugestivas de eritema multiforme, líquen plano ou doença do enxerto contra o hospedeiro.

Biópsia de pele, coloração de hematoxilina e eosina

O primeiro teste diagnóstico para o pênfigo é uma biópsia de pele, mucosa ou ambas. A biópsia de pele deve incluir a epiderme e a derme. A coloração de rotina com hematoxilina e eosina no tecido fixado e a coloração de imunofluorescência direta em tecidos congelados são necessárias. Essa biópsia de pele deve ser da pele afetada adjacente à vesícula ativa. A biópsia de uma vesícula ativa pode tornar o diagnóstico de pênfigo difícil quando a epiderme está faltando.

Biópsia de pele, imunofluorescência

A coloração de imunofluorescência é um teste diagnóstico mais específico que a coloração de hematoxilina e eosina e deve ser realizada como parte da investigação inicial onde estiver disponível. O teste de imunofluorescência direta (IFD) envolve demonstrar a presença de imunoglobulina A (IgA), G (IgG) e M (IgM), C3 e fibrina na epiderme. A presença de IgG, C3 ou ambos entre os ceratinócitos epiteliais é diagnóstica de PV e PF. A coloração da superfície epitelial dos ceratinócitos (como observado no PV e PF) e ao longo da junção derme-epiderme fortemente dá suporte ao diagnóstico de pênfigo paraneoplásico (PPN). A coloração de imunofluorescência indireta (IFI) envolve a aplicação de soro do paciente a um substrato (ou seja, pele humana normal, esôfago de macaco, esôfago de porquinho da Índia ou bexiga de roedor). A presença de autoanticorpos que caracteristicamente mancha o substrato fortemente dá suporte ao diagnóstico de pênfigo. Assim como na coloração de rotina com hematoxilina e eosina, a biópsia de pele deve ser da pele afetada adjacente a qualquer vesícula. O IFD é mais sensível que a coloração de IFI no diagnóstico de pênfigo, no entanto, a coloração de IFI acrescenta especificidade adicional durante o diagnóstico de investigação.

Extensão da doença

Os sistemas do corpo afetados devem ser investigados adicionalmente depois das biópsias iniciais. A endoscopia digestiva alta é indicada para definir o grau de envolvimento da mucosa no PV e PPN. Investigações do pulmão, incluindo radiografia torácica, tomografia computadorizada (TC) do tórax e testes de função pulmonar devem ser realizados em pacientes com PPN.

Testes imunológicos especializados

Outros testes imunológicos estão disponíveis em alguns centros especializados e institutos de pesquisa e pode ser realizada a classificação detalhada da doença. Testes de soro indiretos, como o ensaio de imunoadsorção enzimática (ELISA) e imunoprecipitação sérica também podem ser usados para detectar autoanticorpos específicos, particularmente anticorpos de desmogleína 1 e 3. O uso de ELISA para rastrear o pênfigo está crescendo cada vez mais, especialmente quando o acesso aos estudos de IFD é limitado.[24] A immunoblot (Western Blot) também pode demonstrar autoanticorpos de desmossomo ou hemidesmossomo de ceratinócitos. A imunoprecipitação é altamente específica para a presença de autoanticorpos nos ceratinócitos.

Fatores de risco

Fortes

HLA DR4 (pênfigo vulgar [PV])

- O PV está associado ao DR4 em judeus asquenazes. Um subtipo raro é o DRB1*0402.[7]

HLA DQ1 (PV)

- Em outras populações, o PV está associado ao DQ1 (subtipo raro DQB1*0503).[7]

HLA DRB1 (pênfigo paraneoplásico [PPN])

- O PPN está associado ao DRB1*03.[7]

malignidade subjacente (PPN)

- Em um terço dos pacientes, o PPN é um marcador de malignidade desconhecida. Em pessoas jovens, está tipicamente associado à doença de Castleman por herpes-vírus não humano tipo 8 e, em idosos, com história de linfoma não Hodgkin, leucemia linfocítica crônica, timoma e sarcomas raros.[2]

Fracos

D-penicilamina

- Há muitos relatos de casos de pênfigo que remitem após o medicamento desencadeante ser interrompido.[22]

captopril

- Há muitos relatos de casos de pênfigo que remitem após o medicamento desencadeante ser interrompido.[22]

enalapril

- Há muitos relatos de casos de pênfigo que remitem após o medicamento desencadeante ser interrompido.[22]

penicilina

- Há muitos relatos de casos de pênfigo que remitem após o medicamento desencadeante ser interrompido.[22]

tiopronina

- Há muitos relatos de casos de pênfigo que remitem após o medicamento desencadeante ser interrompido.[22]

interleucina-2

- Há muitos relatos de casos de pênfigo que remitem após o medicamento desencadeante ser interrompido.[22]

nifedipino

- Há muitos relatos de casos de pênfigo que remitem após o medicamento desencadeante ser interrompido.[22]

rifampicina

- Há muitos relatos de casos de pênfigo que remitem após o medicamento desencadeante ser interrompido.[22]

exposição a insetos hematófagos

- A distribuição geográfica do pênfigo foliáceo (PF) endêmico é semelhante à da mosca negra, a qual acredita-se ser um possível vetor envolvido no desencadeamento da doença.[13] Mais recentemente, outros insetos hematófagos, como percevejos de cama e barbeiros, também foram sugeridos.[14]

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico**presença de fatores de risco (comum)**

- Os fatores de risco principais incluem HLA DR4, HLA DQ1 no pênfigo vulgar (PV) e HLA DRB1 e malignidade subjacente no pênfigo paraneoplásico (PPN).

formação de bolhas erosivas crônica da pele, mucosa ou ambas (comum)

- O envolvimento da pele sugere PV e pênfigo foliáceo (PF) e também PPN. O PF geralmente está restrito à pele. PV e PPN podem envolver a pele e as superfícies das mucosas dos olhos, da boca, da nasofaringe e do esôfago.

erosões crônicas da boca (pênfigo vulgar [PV], pênfigo paraneoplásico [PPN]) (comum)

- O envolvimento da boca é uma característica de diagnóstico fundamental do PV e PPN. No PV, pode haver erosões superficiais da mucosa da boca que incluem a mucosa bucal e gengival, assim como o palato duro e mole. A língua pode estar envolvida.

sinal de Nikolsky (PV, pênfigo foliáceo [PF]) (comum)

- No PV e PF, erosões superficiais da pele são características constantes. A pele é muito frágil, e a camada superior é muitas vezes facilmente removida com a pressão lateral (sinal de Nikolsky). As camadas superiores da pele podem ser perdidas com ou sem vesículas.

lábios dolorosos (PPN) (comum)

- A mucosite intratável é uma marca do PPN. Os lábios são proeminentemente afetados, com uma mucosite esfoliativa pronunciada.

dispneia (PPN) (comum)

- O PPN está frequentemente associado a um tipo de bronquiolite obliterante com pneumonia.

Outros fatores de diagnóstico**couro cabeludo pruriginoso (PV, PF) (comum)**

- O PF pode envolver toda a superfície da pele, mas é muitas vezes proeminente sobre o couro cabeludo em uma distribuição seborreica. No PV e PF, o paciente pode relatar prurido do couro cabeludo com feridas superficiais e erosões.

epistaxe (PV, PPN) (comum)

- O PV e o PPN podem afetar a mucosa nasal.

pele dolorosa (PV, PF, PPN) (comum)

- No PV, PF e PPN, as lesões cutâneas podem ser dolorosas. Entretanto, as lesões dolorosas são mais comumente relatadas no PPN.

disfagia (PV) (incomum)

- O PV pode causar esofagite erosiva com dificuldade/dor na deglutição. Os pacientes podem relatar segmentos da mucosa esofágica com tosse.
- A esofagite é incomum, exceto nos casos graves de PV.

pele pruriginosa (PV, PF) (incomum)

- O prurido é mais comum no PV e PF após estar parcialmente controlado com tratamento.

conjuntivite (PV, PPN) (incomum)

- O PV pode causar lesões na conjuntiva ocular.
- O PPN pode causar uma conjuntivite com cicatrizes sugestiva de penfigoide da membrana mucosa (ou seja, uma conjuntivite cicatricial).

Exames diagnóstico

Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
biópsia de pele, coloração de hematoxilina e eosina <ul style="list-style-type: none"> • Amostras de pele ou mucosa devem incluir epiderme intacta imediatamente adjacente às vesículas ativas ou erosões. Biópsias de erosões muitas vezes podem resultar em um teste falso-negativo quando não há epiderme restante para a interpretação. Portanto, a periferia imediata à erosão ou bolha é a de preferência. • A biópsia de pele é colocada em uma solução à base de formalina para processamento de rotina em um laboratório de histopatologia. • Uma biópsia que demonstra achados clássicos de pênfigo geralmente é diagnóstica, mas outras doenças (por exemplo, pênfigo benigno familiar, doença de Darier ou dermatite acantolítica transitória) podem demonstrar algumas das características histológicas de pênfigo. No entanto, essas doenças são clinicamente distintas. 	achados histopatológicos sugestivos de pênfigos: ocorrem alterações nas células epidérmicas, dérmicas e basais; no pênfigo vulgar (PV), as células basais perdem a sua adesão aos ceratinócitos adjacentes enquanto mantêm a aderência à membrana basal, dando uma aparência de lápide; no pênfigo foliáceo (PF), bolhas superficiais com uma divisão diretamente abaixo da camada córnea, muitas vezes na camada granular; no pênfigo paraneoplásico (PPN), achados histopatológicos sugestivos de pênfigo (ou seja, a aparência de lápide das células basais), eritema multiforme e líquen plano
biópsia de pele, imunofluorescência direta <ul style="list-style-type: none"> • Este é o teste mais patognomônico. Amostras de pele ou mucosa devem incluir epiderme intacta imediatamente adjacente às vesículas ativas ou erosões. Se uma biópsia é obtida a partir de uma erosão, nenhuma epiderme permanece para interpretação e podem ocorrer falso-negativos. Falso-negativos também poderão ocorrer se o título de autoanticorpos for baixo. Se o pênfigo for fortemente suspeito e a biópsia de pele for negativa, a biópsia deverá ser repetida ou o soro submetido à imunofluorescência indireta, ensaio de imunoadsorção enzimática (ELISA) sérica ou imunoblotting. • A biópsia de pele deve ser colocada em uma solução que não contenha formalina. Os meios de transporte mais comumente usados são de Michel e Zeus. A amostra é congelada, seccionada e corada em um laboratório de imunodermatologia qualificado. • O PPN muitas vezes demonstra um perfil de imunofluorescência sugestivo de pênfigo, penfigoide bolhoso, líquen plano ou alguma combinação desses. Isso reflete os achados na coloração de hematoxilina e eosina de rotina. Em casos raros de PPN, nenhum imunorreagente é observado. 	PV e PPN: coloração para imunoglobulina G (IgG), C3 ou ambos em uma faixa ampla linear na superfície de ceratinócitos da epiderme na região suprabasal da epiderme (maior na epiderme no PF)

Exames a serem considerados

Exame	Resultado
imunofluorescência indireta em soro <ul style="list-style-type: none"> • Prefere-se a coleta de soro por punção venosa. Os testes falso-negativos ocorrem quando a concentração de autoanticorpo no soro está abaixo da detecção. • O teste positivo indica a doença. No entanto, alguns pacientes têm evidências de autoanticorpos, mas não têm evidências de doença ativa. Portanto, a correlação clínica é necessária. 	coloração de imunofluorescência na superfície de ceratinócitos no substrato de pele humana, esôfago de macaco ou esôfago de porquinho da Índia
ensaio de imunoadsorção enzimática (ELISA) sérico <ul style="list-style-type: none"> • O uso de ELISA para rastrear o pênfigo está crescendo cada vez mais, especialmente quando o acesso a estudos de imunofluorescência direta (IFD) é limitado.[24] • Prefere-se a coleta de soro por punção venosa. Os testes falso-negativos ocorrem quando a concentração de autoanticorpo no soro está abaixo da detecção. • O ELISA no soro pode ter um histórico considerável, particularmente na presença de fator reumatoide. • O teste positivo indica a doença. No entanto, alguns pacientes têm evidências de autoanticorpos, mas não têm evidências de doença ativa. Portanto, a correlação clínica é necessária. • Estudos subsequentes são raramente indicados. 	positivo, com base no ensaio e padrão laboratorial
endoscopia digestiva alta <ul style="list-style-type: none"> • A endoscopia é útil para determinar o grau de envolvimento ou se o diagnóstico for duvidoso. • Achados de esofagite sugerem o diagnóstico de pênfigo. No entanto, muitos pacientes com pênfigo não têm envolvimento esofágico. 	esofagite erosiva e biópsia dando apoio a um processo acantolítico; PV; PPN, esofagite liquenoide
radiografia torácica <ul style="list-style-type: none"> • Pacientes com PPN muitas vezes desenvolvem envolvimento pulmonar. • O envolvimento pulmonar não é observado no PV nem no PF, mas indica PPN. 	achados sugestivos de bronquiolite obliterante
tomografia do tórax <ul style="list-style-type: none"> • Pacientes com PPN muitas vezes desenvolvem envolvimento pulmonar. • O envolvimento pulmonar não é observado no PV nem no PF, mas indica PPN. 	achados sugestivos de bronquiolite obliterante
testes de função pulmonar (TFPs) <ul style="list-style-type: none"> • Pacientes com PPN muitas vezes desenvolvem envolvimento pulmonar. • O envolvimento pulmonar não é observado no PV nem no PF, mas indica PPN. 	defeito ventilatório obstrutivo na bronquiolite obliterante (PPN)

Exame	Resultado
imunoblot sérico (Western Blot) <ul style="list-style-type: none"> • Prefere-se a coleta de soro padrão. Os testes falso-negativos ocorrem quando a concentração de autoanticorpo no soro está abaixo da detecção. Um subconjunto de pacientes com PPN não têm anticorpos detectáveis. • Foi proposto que algumas formas de PPN não têm autoanticorpos associados e, portanto, são formas "soronegativas" de PPN.[25] • O teste positivo indica a doença, mas alguns pacientes têm evidências de autoanticorpos, mas não têm evidências de doença ativa. Portanto, a correlação clínica é necessária. 	anticorpos em componentes do desmossomo (PF e PV) e no hemidesmossomo (PPN)
imunoprecipitação no soro <ul style="list-style-type: none"> • Prefere-se a coleta de soro padrão. Os testes falso-negativos ocorrem quando a concentração de autoanticorpo no soro está abaixo da detecção. Um subconjunto de pacientes com PPN não têm anticorpos detectáveis. • O teste positivo indica a doença. No entanto, alguns pacientes têm evidências de autoanticorpos, mas não têm evidências de doença ativa. Portanto, a correlação clínica é necessária. 	anticorpos em componentes do desmossomo (PF e PV) e no hemidesmossomo (PPN)

Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Pênfigo benigno familiar (doença de Hailey-Hailey)	<ul style="list-style-type: none"> • Não afeta a mucosa oral. Caracterizado por uma dermatite com erosões superficiais, principalmente em áreas flexurais da virilha, da axila e do pescoço. • A história familiar geralmente existe por causa do modo autossômico dominante de herança, mas o início dos sintomas após os 30 anos não é incomum. 	<ul style="list-style-type: none"> • A biópsia de pele não demonstra imunorreagentes com a coloração de imunofluorescência direta (IFD). A histologia de rotina é semelhante àquela do pênfigo.
Penfigoide bolhoso (PB)	<ul style="list-style-type: none"> • Uma doença autoimune principalmente em idosos, caracterizada por vesículas rígidas na pele, e raramente envolve a mucosa oral. • Muitas vezes, a lesão primária pruriginosa é uma placa urticariforme que forma vesículas. • O PB agressivo pode mimetizar o pênfigo vulgar (PV). Clinicamente, as vesículas rígidas do PB diferem das do pênfigo. 	<ul style="list-style-type: none"> • O PB se distingue pela coloração de IFD da pele perilesional. Uma faixa linear distinta da coloração de imunofluorescência para imunoglobulina G (IgG) e/ou C3 é observada ao longo da junção derme-epiderme.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Dermatose linear bolhosa por imunoglobulina A (IgA)	<ul style="list-style-type: none"> Essa doença mimetiza clinicamente o PB. 	<ul style="list-style-type: none"> Distingue-se do pênfigo e do PB por seu perfil único de coloração de IFD. Uma faixa linear distinta da coloração de imunofluorescência para IgA e/ou C3 é observada ao longo da junção derme-epiderme.
Epidermólise bolhosa adquirida (EBA)	<ul style="list-style-type: none"> Doença de pele autoimune caracterizada por vesículas rígidas e pele frágil. Distingue-se pela presença de cicatrização significativa. O autoanticorpo da EBA é dirigido contra o colágeno tipo VII, portanto cicatrizes consideráveis podem ocorrer com esta doença. A fragilidade da pele também é importante, especialmente de áreas expostas a trauma menor, como mãos, cotovelos e joelhos. 	<ul style="list-style-type: none"> A EBA se distingue pela coloração de IFD da pele perilesional. Uma faixa linear ampla e distinta da coloração de imunofluorescência para IgG e/ou C3 é observada ao longo da junção derme-epiderme. A EBA pode ser diferenciada do PB através do uso de coloração "salt-split-skin", em que imunorreagentes para IgG e/ou C3 se encontram na base da vesícula artificial.
Eritema multiforme (EM)	<ul style="list-style-type: none"> Doença de pele autoinflamatória associada à infecção por vírus do herpes simples (HSV), determinados medicamentos e outras infecções. A lesão clássica é uma placa em forma de alvo, muitas vezes, dolorosa. Os sintomas constitucionais de febre, letargia e mialgia não são incomuns. O EM pode causar vesículas, mas, quando isso ocorre, ele muitas vezes provoca bolhas mais rígidas que são facilmente distinguíveis de lesões de pênfigo. 	<ul style="list-style-type: none"> Os pacientes com pênfigo paraneoplásico (PPN) podem ter lesões que clínica e histologicamente se assemelham com o EM. Com frequência, a IFD é necessária em alguns casos. No EM, a coloração IFD mostra uma dermatite de interface com coloração de imunofluorescência de ceratinócitos apoptóticos. No PPN, a coloração IFD pode se assemelhar a do PV ou PB ou ambos, mas também há deposição de fibrina na lâmina própria (também observada no líquen plano).

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Estomatite aftosa (úlceras)	<ul style="list-style-type: none"> As úlceras aftosas são úlceras bem demarcadas que ocorrem na boca e região genital. Geralmente elas são dolorosas. Têm uma evolução autolimitada, com duração de 3 a 7 dias, podem recorrer e estão associadas ao estresse e à fadiga. Em contraste, o PV é uma doença crônica que tende a progredir sem tratamento. As erosões do PV, muitas vezes não são dolorosas no início dos sintomas. 	<ul style="list-style-type: none"> A histologia das úlceras aftosas é caracterizada por um infiltrado de linfócitos, macrófagos e neutrófilos na base da úlcera. Os pequenos vasos e o epitélio circundante frequentemente estão envolvidos.
Doença de Behçet	<ul style="list-style-type: none"> A manifestação cutânea da doença de Behçet, que se assemelha ao PV, é a presença de úlceras aftosas. No entanto, a doença de Behçet é caracterizada pelo envolvimento de outros órgãos que incluem olho, sistema nervoso central, trato gastrointestinal e sistema geniturinário. As úlceras aftosas de Behçet são distintas das lesões de pênfigo porque elas se parecem como úlceras em relevo em vez de vesículas e erosões superficiais. A doença de Behçet pode mostrar patergia (ou seja, as lesões podem se desenvolver em locais de trauma menor, por exemplo, picada de agulha estéril). 	<ul style="list-style-type: none"> A lesão primária de Behçet, uma úlcera aftosa, se distingue do pênfigo porque tem uma patologia diferente. Além disso, a patologia de Behçet pode envolver a vasculatura da pele, bem como a gordura.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Estomatite herpética	<ul style="list-style-type: none"> • HSV-1 e HSV-2 causam vesículas na boca, nos lábios e na pele. O HSV-2 geralmente está associado à transmissão sexual e envolve a área genital. O HSV-1 afeta mais comumente a boca, mas também a pele, particularmente em locais de trauma menor da pele ou em pacientes com eczema (dermatite atópica). • A estomatite herpética é decorrente de infecção por HSV. As vesículas são frequentemente frágeis e têm uma borda irregular. 	<ul style="list-style-type: none"> • A presença de HSV na cultura, em um esfregaço de Tzanck ou no teste de anticorpo fluorescente direto (AFD) pode ajudar a diferenciar essa doença do pênfigo. No entanto, os pacientes com pênfigo podem ter infecção por HSV concomitante, e há casos raros de esfregaços de Tzanck falso-positivos ou AFDs associados ao pênfigo.
Líquen plano (LP) oral	<ul style="list-style-type: none"> • O líquen plano é uma doença cutânea autoimune que afeta a pele, a mucosa e os folículos pilosos. • Quando o líquen plano afeta a boca, muitas vezes é erosivo. É mais comum na mucosa da boca, mas também afeta a gengiva e os lábios. • O líquen plano oral pode se assemelhar às erosões de pênfigo, mas tipicamente ele também tem um aspecto liquenoide com um padrão reticulado. 	<ul style="list-style-type: none"> • A histologia de rotina e a coloração de IFD da pele ou mucosa diferenciam o líquen plano do pênfigo. No líquen plano, uma faixa de linfócitos é observada ao longo da junção derme-epiderme com acompanhamento de apoptose dos ceratinócitos basais e dentes em serra da papila dérmica. • Os achados da IFD mostram coloração dos ceratinócitos apoptóticos e um padrão distinto da coloração de fibrina ao longo da junção derme-epiderme que se estende até a lâmina própria.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Síndrome de Stevens-Johnson	<ul style="list-style-type: none"> • Envolve uma grande porcentagem da área de superfície corporal cutânea e a mucosa. É uma emergência médica que frequentemente requer internação em centro de queimados. • Está frequentemente associada à ingestão de um medicamento ou a uma infecção recente. • Ela evolui rapidamente, e os pacientes relatam pele dolorosa. Os sintomas constitucionais de febre e linfadenopatia frequentemente estão presentes. 	<ul style="list-style-type: none"> • A coloração de hematoxilina e eosina de rotina de pele fixa ou congelada pode diagnosticar a doença. • Observa-se a necrose dos ceratinócitos basais com extensão para a derme superficial e epiderme. Os achados de IFD são inespecíficos, muitas vezes demonstrando inúmeros ceratinócitos apoptóticos, mas sem padrão de imunofluorescência distinto como observado no pênfigo, PB ou LP.
Necrólise epidérmica tóxica	<ul style="list-style-type: none"> • Envolve uma grande porcentagem da área de superfície corporal cutânea e a mucosa. É uma emergência médica que frequentemente requer internação em centro de queimados. • Está frequentemente associada à ingestão de um medicamento ou a uma infecção recente. • Ela evolui rapidamente, e os pacientes relatam pele dolorosa. Os sintomas constitucionais de febre e linfadenopatia frequentemente estão presentes. 	<ul style="list-style-type: none"> • A coloração de hematoxilina e eosina de rotina de pele fixa ou congelada pode diagnosticar a doença. • Observa-se a necrose dos ceratinócitos basais com extensão para a derme superficial e epiderme. Os achados de IFD são inespecíficos, muitas vezes demonstrando inúmeros ceratinócitos apoptóticos, mas sem padrão de imunofluorescência distinto como observado no pênfigo, PB ou LP.

Abordagem passo a passo do tratamento

Os objetivos do tratamento do pênfigo vulgar (PV) e pênfigo foliáceo (PF) são a eliminação de erosões e bolhas para facilitar a completa reepitelização. Essa abordagem é adequada tanto para o PV quanto para o PF.[26] No entanto, o pênfigo é uma doença rara e não existem grandes estudos que demonstrem definitivamente a superioridade de um tratamento sobre o outro.[27] O pênfigo paraneoplásico (PPN) é mais complicado e, geralmente, exige imunossupressão mais agressiva.[28] [29]

Fases do tratamento

Geralmente, o tratamento do pênfigo é dividido em 3 fases.

- A fase 1 do tratamento visa interromper a evolução da doença e geralmente dura de 2 a 3 meses. Geralmente são administrados corticosteroides por via oral. A dexametasona ou metilprednisolona intravenosa pode ser administrada. Frequentemente, as formulações intravenosas são usadas quando há suspeita de que o medicamento não está sendo absorvido adequadamente pelo intestino. Isso ocorre em pacientes que estão gravemente doentes, intubados ou incapazes de se alimentar. O medicamento poupador de corticosteroide (outro imunomodulador) é iniciado durante a fase 1 porque leva de 30 a 60 dias para atingir o seu benefício ideal.
- A fase 2 implica em consolidar a atividade da doença e alcançar a remissão através do uso de terapia combinada com corticosteroides e medicamentos poupadores de corticosteroides. A dose de corticosteroides é reduzida ao longo de um período prolongado de 6 a 9 meses.
- A fase 3 é a manutenção da remissão e imunossupressão em longo prazo com um agente poupador de corticosteroide. Em determinados casos em que a doença apresenta recorrência quando até mesmo pequenas doses de corticosteroides são suspensas, a manutenção de corticosteroides é administrada no equivalente de 5 mg de prednisolona por dia ou em dias alternados por no mínimo 3 a 5 anos.

Com o uso mais disseminado de tratamentos de depleção de células B, como rituximabe, a abordagem de tratamento típico evoluiu em alguns centros de tratamento.

- A fase 1 e a fase 2 implicam em interromper a evolução da doença, muitas vezes com o início de um período prolongado de redução gradual de corticosteroide em conjunto com terapias de depleção de células B. Como o rituximabe esgota as células B por aproximadamente 6 meses, a consolidação na fase 2 pode, muitas vezes, ocorrer cerca de 1 a 2 meses após a primeira rodada de infusões de rituximabe. Em alguns casos, o rituximabe tem sido administrado como monoterapia.
- A fase 3 é a manutenção da remissão e pode ser alcançada através de rodadas subsequentes de rituximabe repetidas a cada 6 meses, corticosteroides de baixa dose e/ou medicamentos poupadores de corticosteroides.

Corticosteroides

O tratamento do pênfigo é guiado pelo fato de que é uma doença mediada por um autoanticorpo. Os corticosteroides são a base do tratamento.[26] Eles são uma das terapias mais eficazes para a diminuição dos níveis de autoanticorpos. O uso em longo prazo está associado à morbidade significativa (por exemplo, osteoporose, distúrbios mentais, maior suscetibilidade a infecções, necrose avascular do quadril, diabetes, hipertensão, atrofia da pele e má cicatrização de feridas). Portanto, é vital usar outro agente imunomodulador para reduzir o uso de corticosteroides em longo prazo.

Tratamentos imunomoduladores

Os imunomoduladores mais comumente usados, que são usados como agentes poupadores de corticosteroides, incluem micofenolato de mofetila e azatioprina, mas o uso de dapsona, ciclofosfamida e ouro (disponível apenas em uma forma oral nos EUA) é amplamente divulgado.[30] [31] [32]

Rituximabe é agora um tratamento reconhecido para PPN[28] [33] e um tratamento aceito para PV e PF resistentes e, em alguns casos, é usado como terapia de primeira linha.[34] No PV, estudos prospectivos demonstraram a eficácia isolada ou em combinação com a imunoglobulina intravenosa (IGIV).[35] [36] [37] O rituximabe é tipicamente administrado a cada 6 meses para controlar a atividade da doença. Os principais efeitos adversos incluem aumento da suscetibilidade a infecções, como a pneumonia por *Pneumocystis carinii*, reativação da hepatite B, reações à infusão e neutropenia.[33] [38] [39]

A IGIV é usada após a depleção de células B (por exemplo, pelo rituximabe) para diminuir agudamente títulos de autoanticorpos e fornecer um grau de imunoproteção.[33] [38] A IGIV é sempre administrada após o rituximabe por causa do potencial da IGIV de prevenir a depleção de células B com rituximabe. Os principais efeitos adversos da IGIV incluem reação à infusão, anafilaxia em pacientes com deficiência de imunoglobulina A (IgA), cefaleia, meningite asséptica e coágulos sanguíneos.[37]

A ciclosporina também pode ser eficaz em pacientes selecionados, em especial naqueles com PPN.[40]

A plasmaférese, que implica a remoção de anticorpos séricos do paciente, é relatada como sendo eficaz em casos refratários de pênfigo.[41] Com a plasmaférese, não há nenhuma seletividade para os anticorpos específicos do pênfigo. O efeito rebote de anticorpos patogênicos do pênfigo é um evento bem reconhecido após a ciclofosfamida. Por essa razão, a plasmaférese geralmente é combinada com tal terapia imunoablativa. A morbidade por infecção é alta em pacientes que receberam plasmaférese, no entanto, foi relatado o uso de IGIV adjuvante para reduzir essa resposta com efeito rebote de anticorpos patológicos.[41]

A imunoadsorção implica a remoção seletiva de anticorpos patogênicos do pênfigo. O soro do paciente é removido através de um processo semelhante ao da plasmaférese. No entanto, o soro é exposto à proteína sintética desmogleína, que se liga seletivamente aos anticorpos patogênicos do pênfigo. O soro do paciente é então infundido novamente com um título de anticorpos patogênicos reduzido.[42]

Proteção óssea

Os pacientes que tomam ciclos prolongados de corticosteroides têm risco elevado de osteoporose e fraturas associadas. Portanto, é imperativo monitorar a densidade óssea pelo exame de absorciometria por dupla emissão de raios X (DEXA) de rotina e administrar cálcio, vitamina D (como ergocalciferol) e bifosfonatos para suplementação óssea.

Manejo na gravidez

PV ocorre raramente durante a gestação. Em pacientes gestantes e com pênfigo ativo, a base do tratamento é a prednisona. No entanto, azatioprina, dapsona, plasmaférese e troca plasmática têm sido relatadas. A mortalidade perinatal pode se aproximar de 12%.[43]

Pênfigo paraneoplásico (PPN): considerações especiais

A colaboração com um oncologista é um componente crítico da terapia já que pacientes com PPN têm frequentemente uma malignidade ativa, e o seu tratamento pode beneficiar o PPN. No entanto, deve ser reconhecido que o PPN também pode se manifestar quando os pacientes estão em remissão.[28] [29]

Embora o rituximabe geralmente seja a base do tratamento, a associação do PPN com linfoma não Hodgkin significa que o tratamento do PPN requer frequentemente a imunossupressão mais agressiva com o uso de outras terapias dirigidas a células T, como a ciclosporina e o tratamento para depleção de células B.[28] Observou-se que o alentuzumabe foi um auxiliar bem-sucedido no PPN em relatos de casos.[44]

Visão geral do tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo (resumo)	
fase 1 (impedir a evolução da doença)	
<div> <div></div> <div>com pênfigo paraneoplásico (PPN)</div> </div>	1a corticosteroides
	mais imunomoduladores
	adjunto rituximabe ± imunoglobulina intravenosa (IGIV) ou ciclosporina
	adjunto plasmaférese ou imunoadsorção
	adjunto proteção óssea
	mais tratamento de quadro clínico subjacente
Em curso (resumo)	
fase 2 (consolidar atividade da doença e alcançar a remissão)	
	1a corticosteroides
	mais imunomoduladores
	adjunto rituximabe ± imunoglobulina intravenosa (IGIV), ou ciclosporina, ou alentuzumabe
	adjunto plasmaférese ou imunoadsorção
	adjunto proteção óssea
fase 3 (manter a remissão)	
	1a imunomoduladores
	adjunto corticosteroides
	adjunto rituximabe ou ciclosporina
	adjunto plasmaférese ou imunoadsorção

Opções de tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo

fase 1 (impedir a evolução da doença)

1a

corticosteroides

Opções primárias

» **prednisolona**: 1 mg/kg/dia por via oral, reduzir a dose gradualmente de acordo com a resposta ao longo de 6-9 meses

OU

» **metilprednisolona**: 500 mg por via intravenosa uma vez ao dia por 3 dias, seguidos por redução gradativa de prednisolona oral

» Os corticosteroides são a base do tratamento[26] e são iniciados para reduzir agudamente os títulos de autoanticorpos. A dose deve ser reduzida gradualmente ao longo de 6 a 9 meses para uma dose de manutenção.

» Raramente, os pacientes não respondem a doses equivalentes de 1 mg/kg/dia de prednisolona. Nesses pacientes, a mudança para as formulações intravenosas (IV) pode ser útil. As formulações IV também são usadas quando há suspeita de que o medicamento não está sendo absorvido adequadamente através do intestino em pacientes que estão gravemente doentes, intubados ou incapazes de se alimentar.

» O uso em longo prazo está associado à morbidade significativa: por exemplo, osteoporose, distúrbios mentais, maior suscetibilidade a infecções, necrose avascular do quadril, diabetes, hipertensão, atrofia da pele e má cicatrização de feridas.

» Embora o PV raramente ocorra durante a gestação, em pacientes gestantes com pênfigo ativo a base do tratamento é a prednisona.[43]

mais

imunomoduladores

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

Agudo

» **micofenolato de mofetila**: 1 a 1.5 g por via oral duas vezes ao dia

Opções secundárias

» **azatioprina**: 2-3 mg/kg/dia por via oral

OU

» **dapsona**: 50-200 mg por via oral uma vez ao dia

OU

» **ciclofosfamida**: 2 mg/kg/dia por via oral

» É fundamental usar imunomoduladores como agentes poupadores de corticosteroide com corticoterapia porque o uso em longo prazo está associado à morbidade significativa.[30] Eles são iniciados durante a fase 1 do tratamento (os primeiros 2 a 3 meses) porque leva de 30 a 60 dias para atingir o benefício ideal.

» Os agentes mais comumente usados incluem micofenolato de mofetila e azatioprina, mas o uso de dapsona, ciclofosfamida e ouro (disponível apenas em uma forma oral nos EUA) é amplamente divulgado.[30] [31] [32]

» Na gravidez, qualquer uso de imunomoduladores requer uma consulta com um especialista.[43]

adjunto

rituximabe ± imunoglobulina intravenosa (IGIV) ou ciclosporina

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **rituximabe**: 375 mg/metro quadrado de área de superfície corporal por via intravenosa uma vez por semana por 4 semanas; ou 1000 mg por via intravenosa em dose única no dia 1 e dia 15

OU

» **rituximabe**: 375 mg/metro quadrado de área de superfície corporal por via intravenosa uma vez por semana por 4 semanas; ou 1000 mg por via intravenosa em dose única no dia 1 e dia 15

-e-

Agudo

» **imunoglobulina humana normal**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

» **ciclosporina**: 2.5 a 5 mg/kg/dia por via oral administrados em 2 doses fracionadas
A biodisponibilidade pode ser diferente para cada marca.

» Casos difíceis do PV, PF e PPN frequentemente requerem imunossupressão agressiva. Os agentes podem ser usados como monoterapia em sequências/combinções; a escolha e o uso de agentes são realizados por especialistas.

» Rituximabe é agora um tratamento reconhecido para PPN[28] [33] e um tratamento aceito para PV e PF resistentes e, em alguns casos, é usado como terapia de primeira linha.[33] Estudos prospectivos demonstraram a eficácia isolada ou em combinação com a IGIV.[35] [36] [37]

» O rituximabe é tipicamente administrado a cada 6 meses para controlar a atividade da doença. Os principais efeitos adversos incluem aumento da suscetibilidade a infecções, como a pneumonia por *Pneumocystis carinii*, reações à infusão e neutropenia.[33] [38]

» A IGIV é usada após a depleção de células B (por exemplo, pelo rituximabe) para diminuir agudamente títulos de autoanticorpos e fornecer um grau de imunoproteção.[33] [38] A IGIV é sempre administrada após o rituximabe por causa do potencial da IGIV de prevenir a depleção de células B com rituximabe. Os principais efeitos adversos da IGIV incluem reação à infusão, anafilaxia em pacientes com deficiência de imunoglobulina A (IgA), cefaleia, meningite asséptica e coágulos sanguíneos.[37]

» A ciclosporina também pode ser eficaz em pacientes selecionados, em especial naqueles com PPN.[40]

adjunto **plasmaférese ou imunoadsorção**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **plasmaférese**

OU

Agudo

» imunoadsorção

» A plasmaférese, que implica a remoção de anticorpos séricos do paciente, é relatada como sendo eficaz em casos refratários de pênfigo.[41] Com a plasmaférese, não há nenhuma seletividade para os anticorpos específicos do pênfigo. O efeito rebote de anticorpos patogênicos do pênfigo é um evento bem reconhecido após a ciclofosfamida. Por essa razão, a plasmaférese geralmente é combinada com tal terapia imunoablativa. A morbidade por infecção é alta em pacientes que receberam plasmaférese, no entanto, foi relatado o uso de IGIV adjuvante para reduzir essa resposta com efeito rebote de anticorpos patológicos.[41]

» A imunoadsorção implica a remoção seletiva de anticorpos patogênicos do pênfigo. O soro do paciente é removido através de um processo semelhante ao da plasmaférese. No entanto, o soro é exposto à proteína sintética desmogleína, que se liga seletivamente aos anticorpos patogênicos do pênfigo. O soro do paciente é então infundido novamente com um título de anticorpos patogênicos reduzido.[42]

adjunto

proteção óssea

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **carbonato de cálcio**: 1000-1500 mg/dia por via oral administrados em doses fracionadas
Dose expressa em termos do cálcio elementar.

--E--

» **ergocalciferol**: 400-800 unidades por via oral uma vez ao dia

--E--

» **ácido alendrônico**: 10 mg por via oral uma vez ao dia; ou 70 mg por via oral uma vez por semana

» A opinião de especialistas recomenda a absorciometria por dupla emissão de raios X (DEXA) para avaliar a densidade óssea inicial antes de se começar os corticosteroides. Entretanto, se a DEXA não estiver disponível e devido ao elevado risco de fratura em pacientes recebendo corticosteroides independentemente da DMO, os pacientes também deverão começar a receber bifosfonato em qualquer

Agudo

■ com pênfigo paraneoplásico (PPN)

mais

caso, contanto que consigam tolerar esses agentes.

» Os bifosfonatos devem ser administrados com suplementos de cálcio e vitamina D.

» Os bifosfonatos devem ser tomados com o estômago vazio e em posição ereta para evitar irritação esofágica.

» A adesão terapêutica em longo prazo do bifosfonato é baixa.

tratamento de quadro clínico subjacente

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Em pacientes com PPN, a colaboração com um oncologista é um componente crítico da terapia já que pacientes com PPN têm frequentemente uma malignidade ativa, e o seu tratamento pode beneficiar o PPN. No entanto, deve ser reconhecido que o PPN também pode se manifestar quando os pacientes estão em remissão.^{[28] [29]}

» O tratamento também envolve o monitoramento rigoroso da função pulmonar através do teste de função pulmonar já que a bronquiolite obliterante e a insuficiência respiratória são frequentemente a causa mais significativa de mortalidade em pacientes com PPN.^[23]

Em curso

fase 2 (consolidar atividade da doença e alcançar a remissão)

1a

corticosteroides

Opções primárias

» **prednisolona**: 1 mg/kg/dia por via oral, reduzir a dose gradualmente de acordo com a resposta ao longo de 6-9 meses

» A fase 2 implica consolidar a atividade da doença e alcançar a remissão através do uso de terapia combinada com corticosteroides e medicamentos poupadores de corticosteroides. A dose de corticosteroides é reduzida ao longo de um período prolongado de 6 a 9 meses.

» O uso em longo prazo está associado à morbidade significativa: por exemplo, osteoporose, distúrbios mentais, maior suscetibilidade a infecções, necrose avascular

Em curso

do quadril, diabetes, hipertensão, atrofia da pele e má cicatrização de feridas.

» Embora o PV raramente ocorra durante a gestação, em pacientes gestantes com pênfigo ativo a base do tratamento é a prednisona.[43]

mais

imunomoduladores

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **micofenolato de mofetila**: 1 a 1.5 g por via oral duas vezes ao dia

Opções secundárias

» **azatioprina**: 2-3 mg/kg/dia por via oral

OU

» **dapsona**: 50-200 mg por via oral uma vez ao dia

OU

» **ciclofosfamida**: 2 mg/kg/dia por via oral

» É fundamental usar imunomoduladores como agentes poupadores de corticoide com corticosteroides porque o uso em longo prazo está associado à morbidade significativa.[30]

» Os agentes mais comumente usados incluem micofenolato de mofetila e azatioprina, mas o uso de dapsona, ciclofosfamida e ouro (disponível apenas em uma forma oral nos EUA) é amplamente divulgado.[30] [31] [32]

» O agente poupador de corticosteroide é iniciado durante a fase 1 do tratamento (os primeiros 2 a 3 meses) porque leva de 30 a 60 dias para atingir o benefício ideal.

» Na gravidez, qualquer uso de imunomoduladores requer uma consulta com um especialista.[43]

adjunto

rituximabe ± imunoglobulina intravenosa (IGIV), ou ciclosporina, ou alentuzumabe

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **rituximabe**: 375 mg/metro quadrado de área de superfície corporal por via

Em curso

intravenosa uma vez por semana por 4 semanas; ou 1000 mg por via intravenosa em dose única no dia 1 e dia 15

OU

» **rituximabe**: 375 mg/metro quadrado de área de superfície corporal por via intravenosa uma vez por semana por 4 semanas; ou 1000 mg por via intravenosa em dose única no dia 1 e dia 15

-e-

» **imunoglobulina humana normal**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

» **ciclosporina**: 2.5 a 5 mg/kg/dia por via oral administrados em 2 doses fracionadas. A biodisponibilidade pode ser diferente para cada marca.

Opções secundárias

» **aléntuzumabe**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» Casos difíceis do PV, PF e PPN frequentemente requerem imunossupressão agressiva. Vários tratamentos direcionados à célula B (rituximabe) e célula T podem ser usados. A ciclosporina também pode ser eficaz em pacientes selecionados, em especial naqueles com PPN.[40]

» Rituximabe é agora um tratamento reconhecido para PPN[28] [33] e um tratamento aceito para PV e PF resistentes e, em alguns casos, é usado como terapia de primeira linha.[33] Estudos prospectivos demonstraram a eficácia isolada ou em combinação com a IGIV.[35] [36] [37]

» O rituximabe é tipicamente administrado a cada 6 meses para controlar a atividade da doença. Os principais efeitos adversos incluem aumento da suscetibilidade a infecções, como a pneumonia por *Pneumocystis carinii*, reações à infusão e neutropenia.[33] [38]

» A IGIV é usada após a depleção de células B (por exemplo, pelo rituximabe) para diminuir agudamente títulos de autoanticorpos e fornecer um grau de imunoproteção.[33] [38] A IGIV é sempre administrada após o rituximabe por causa do potencial da IGIV de prevenir

Em curso

a depleção de células B com rituximabe. Os principais efeitos adversos da IGIV incluem reação à infusão, anafilaxia em pacientes com deficiência de imunoglobulina A (IgA), cefaleia, meningite asséptica e coágulos sanguíneos.[37]

» Embora o rituximabe geralmente seja a base do tratamento para PPN, a associação do PPN com linfoma não Hodgkin significa que o tratamento do PPN requer frequentemente imunossupressão agressiva com o uso de mais terapias dirigidas a células T, como a ciclosporina e o tratamento para depleção de células B.[28] Observou-se que o alentuzumabe foi um auxiliar bem-sucedido no PPN em relatos de casos.[44]

adjunto **plasmaférese ou imunoadsorção**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» plasmaférese

OU

» imunoadsorção

» A plasmaférese, que implica a remoção de anticorpos séricos do paciente, é relatada como sendo eficaz em casos refratários de pênfigo.[41] Com a plasmaférese, não há nenhuma seletividade para os anticorpos específicos do pênfigo. O efeito rebote de anticorpos patogênicos do pênfigo é um evento bem reconhecido após a ciclofosfamida. Por essa razão, a plasmaférese geralmente é combinada com tal terapia imunoablativa. A morbidade por infecção é alta em pacientes que receberam plasmaférese, no entanto, foi relatado o uso de IGIV adjuvante para reduzir essa resposta com efeito rebote de anticorpos patológicos.[41]

» A imunoadsorção implica a remoção seletiva de anticorpos patogênicos do pênfigo. O soro do paciente é removido através de um processo semelhante ao da plasmaférese. No entanto, o soro é exposto à proteína sintética desmogleína, que se liga seletivamente aos anticorpos patogênicos do pênfigo. O soro do paciente é então infundido novamente com um título de anticorpos patogênicos reduzido.[42]

adjunto **proteção óssea**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Em curso

Opções primárias

» **carbonato de cálcio**: 1000-1500 mg/dia por via oral administrados em doses fracionadas
Dose expressa em termos do cálcio elementar.

-e-

» **ergocalciferol**: 400-800 unidades por via oral uma vez ao dia

-e-

» **ácido alendrônico**: 10 mg por via oral uma vez ao dia; ou 70 mg por via oral uma vez por semana

» A opinião de especialistas recomenda a absorciometria por dupla emissão de raios X (DEXA) para avaliar a densidade óssea inicial antes de se começar os corticosteroides. Entretanto, se a DEXA não estiver disponível e devido ao elevado risco de fratura em pacientes recebendo corticosteroides independentemente da DMO, os pacientes também deverão começar a receber bifosfonato em qualquer caso, contanto que consigam tolerar esses agentes.

» Os bifosfonatos devem ser administrados com suplementos de cálcio e vitamina D.

» Os bifosfonatos devem ser tomados com o estômago vazio e em posição ereta para evitar irritação esofágica.

» A adesão terapêutica em longo prazo do bifosfonato é baixa.

fase 3 (manter a remissão)

1a imunomoduladores

Opções primárias

» **micofenolato de mofetila**: 1 a 1.5 g por via oral duas vezes ao dia

Opções secundárias

» **azatioprina**: 2-3 mg/kg/dia por via oral

OU

» **dapsona**: 50-200 mg por via oral uma vez ao dia

OU

» **ciclofosfamida**: 2 mg/kg/dia por via oral

Em curso

» A manutenção da remissão geralmente é alcançada com imunossupressão em longo prazo usando um agente poupador de corticosteroide.

» Os agentes mais comumente usados incluem micofenolato de mofetila,[30] ciclofosfamida e azatioprina, mas o uso de dapsona e ouro (disponível apenas em uma forma oral em alguns países) é amplamente relatado.[31] [32]

» Na gravidez, qualquer uso de imunomoduladores requer uma consulta com um especialista.[43]

adjunto corticosteroides

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **prednisolona**: 5 mg por via oral diariamente ou em dias alternados

» Os agentes adjuvantes podem ser necessários na terapia de manutenção.

» Em determinados casos em que a doença apresenta recorrência quando até mesmo pequenas doses de corticosteroides são suspensas, a manutenção de corticosteroides é administrada no equivalente de 5 mg de prednisona por dia ou em dias alternados por, no mínimo, 3 a 5 anos.

adjunto rituximabe ou ciclosporina

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **rituximabe**: 375 mg/metro quadrado de área de superfície corporal por via intravenosa uma vez por semana por 4 semanas; ou 1000 mg por via intravenosa em dose única no dia 1 e dia 15

OU

» **ciclosporina**: 2.5 a 5 mg/kg/dia por via oral administrados em 2 doses fracionadas. A biodisponibilidade pode ser diferente para cada marca.

» Casos difíceis do PV, PF e PPN frequentemente requerem imunossupressão agressiva. Os agentes podem ser usados como monoterapia em sequências/combinações; a

Em curso

escolha e o uso de agentes são realizados por especialistas.

» Rituximabe é agora um tratamento reconhecido para PPN[28] [33] e um tratamento aceito para PV e PF resistentes e, em alguns casos, é usado como terapia de primeira linha.[33] Quando é usado o rituximabe para manter a remissão, a IGIV não é administrada.

» O rituximabe é tipicamente administrado a cada 6 meses para controlar a atividade da doença. Os principais efeitos adversos incluem aumento da suscetibilidade a infecções, como a pneumonia por *Pneumocystis carinii*, reações à infusão e neutropenia.[33] [38]

» A ciclosporina também pode ser eficaz em pacientes selecionados, em especial naqueles com PPN.[40]

adjunto

plasmaférese ou imunoadsorção

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» plasmaférese

OU

» imunoadsorção

» A plasmaférese, que implica a remoção de anticorpos séricos do paciente, é relatada como sendo eficaz em casos refratários de pênfigo.[41] Com a plasmaférese, não há nenhuma seletividade para os anticorpos específicos do pênfigo. O efeito rebote de anticorpos patogênicos do pênfigo é um evento bem reconhecido após a ciclofosfamida. Por essa razão, a plasmaférese geralmente é combinada com tal terapia imunoablativa. A morbidade por infecção é alta em pacientes que receberam plasmaférese, no entanto, foi relatado o uso de IGIV adjuvante para reduzir essa resposta com efeito rebote de anticorpos patológicos.[41]

» A imunoadsorção implica a remoção seletiva de anticorpos patogênicos do pênfigo. O soro do paciente é removido através de um processo semelhante ao da plasmaférese. No entanto, o soro é exposto à proteína sintética desmogleína, que se liga seletivamente aos anticorpos patogênicos do pênfigo. O soro do paciente é então infundido novamente com um título de anticorpos patogênicos reduzido.[42]

Novidades

Veltuzumabe

O veltuzumabe é uma terapia de depleção de células B que obteve estatuto de medicamento órfão pelo Food and Drug Administration dos EUA para o tratamento de pênfigo e está atualmente disponível com base no uso compassivo nos EUA. Trata-se de um agente anti-CD20 totalmente humanizado administrado por injeção subcutânea. Um estudo demonstrou que o veltuzumabe é eficaz em atingir a remissão em pacientes com pênfigo vulgar refratário.^[45] A administração subcutânea do veltuzumabe pode ser mais conveniente para os pacientes, pois eles não precisam comparecer a um centro de infusão.

Recomendações

Monitoramento

O monitoramento implica principalmente no gerenciamento dos efeitos adversos da imunossupressão. O uso em longo prazo de corticosteroide está associado à morbidade significativa, incluindo distúrbios mentais, maior suscetibilidade a infecções, necrose avascular do quadril, diabetes, hipertensão, atrofia da pele e má cicatrização de feridas. Os efeitos adversos graves incluem insuficiência adrenal, síndrome de Cushing e ulceração/perfuração gastrointestinal. Os pacientes devem ser monitorados quanto a diabetes, hipertensão, osteoporose prematura e sintomas de doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) ou úlceras gástricas ou duodenais.

Os pacientes que tomam ciclos prolongados de corticosteroides têm risco elevado de osteoporose e fraturas associadas; por isso, é imperativo monitorar a densidade óssea pelo exame de absorciometria por dupla emissão de raios X (DEXA) de rotina e administrar cálcio, vitamina D e bifosfonatos para suplementação óssea.

Em pacientes com pênfigo paraneoplásico (PPN), o monitoramento rigoroso da função pulmonar com o teste de função pulmonar e o de capacidade de difusão do pulmão é fundamental para avaliar a evidência de bronquiólite obliterante.

Instruções ao paciente

A rigorosa observância à dosagem dos medicamentos e o monitoramento dos efeitos adversos devem ser observados.

Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
depleção de volume	curto prazo	média
Muitas vezes, os pacientes com pênfigo vulgar (PV) grave ou pênfigo paraneoplásico (PPN) são incapazes de comer ou beber por causa da mucosite.		
Em pacientes com depleção de volume, a suplementação com fluidoterapia intravenosa (IV) é indicada.		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
infecção	curto prazo	média
<p>A barreira epidérmica da mucosa e da pele está comprometida no pênfigo, resultando no aumento da suscetibilidade à infecção superficial da pele com bactérias, leveduras ou vírus, como o vírus do herpes simples (HSV). Com grandes áreas de pele envolvidas, a infecção através da pele pode causar sepse. O risco de infecção é elevado quando a imunossupressão concomitante está presente por causa de medicamentos imunossupressores ou malignidade.</p> <p>A infecção superficial da pele é tratada com antibióticos, antifúngicos ou agentes anti-herpéticos, como o aciclovir.</p> <p>Muitas vezes, o tratamento de feridas adequado com emolientes, como vaselina ou sulfadiazina de prata, será o necessário se o pênfigo já estiver controlado de forma agressiva. Banhos de chuveiro ou banheira com soluções diluídas de Clorox muitas vezes são importantes uma vez que proporcionam o desbridamento suave da pele retida. O desbridamento agressivo não é indicado porque a derme e as porções da epiderme estão intactas. Esse procedimento é um contraste marcante quando se trata de pacientes com queimaduras, que têm um envolvimento significativo da derme profunda.</p> <p>Estudos epidemiológicos nos ETA demonstraram que pacientes hospitalizados com pênfigo têm mais infecções cutâneas, respiratórias, de múltiplos órgãos e sistêmicas. Em geral, os pacientes hospitalizados com pênfigo têm o dobro da incidência de infecções graves em comparação com os pacientes hospitalizados sem essas doenças (50% vs. 25%).^[48]</p>		
dor	curto prazo	média
<p>A mucosite pode ser dolorosa, impedindo a ingestão normal de alimentos e água.</p> <p>Tipicamente, apenas o gel de lidocaína tópico é o necessário. Ocasionalmente, os pacientes necessitarão de analgesia com narcóticos. Muitas vezes, a implementação de uma dieta leve faz com que a ingestão oral seja possível naqueles com envolvimento das mucosas.</p>		
neoplasias malignas	longo prazo	média
<p>A imunossupressão em longo prazo pode conduzir a um risco elevado de certos tumores cutâneos, como carcinoma de células escamosas (CCE).</p>		
insuficiência respiratória	longo prazo	baixa
<p>É mais provável somente em pacientes com PPN. Pacientes com PPN muitas vezes morrem da complicação da bronquiólite obliterante.^[23]</p>		
cicatrização conjuntival	longo prazo	baixa
<p>A conjuntivite com cicatrizes é provável somente em pacientes com PPN.</p>		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
osteoporose induzida por corticosteroides	variável	alta
A osteoporose é um efeito adverso do uso de corticosteroides em longo prazo. Portanto, o objetivo do tratamento é controlar a doença agressivamente e limitar a dose cumulativa de corticosteroides em longo prazo. O controle precoce do processo da doença minimiza a dose cumulativa de esteroides.		
despigmentação da pele	variável	baixa
As alterações na pigmentação são transitórias. Elas são decorrentes de lesão da pele resultante do processo de formação de bolhas. As mudanças de cor podem ser mais proeminentes em pacientes com tons de pele mais escuros.		

Prognóstico

Pênfigo vulgar (PV) e pênfigo foliáceo (PF)

A perspectiva para pacientes com PV e PF será boa se a doença for controlada adequadamente. Há casos de remissão espontânea, mas a maioria dos pacientes necessita de alguma forma de imunossupressão em longo prazo. A importância do tratamento precoce e agressivo é apoiada pelo fato de que os pacientes com tratamento incompleto (ou seja, aqueles que têm várias remissões em terapia subterapêutica) frequentemente desenvolvem a doença mais agressiva. Nesse processo, relatado como endurecimento da doença, uma doença mais indolente se torna resistente ao tratamento.

Como o rituximabe agora é mais amplamente usado no tratamento do pênfigo, um estudo mostrou que o rituximabe pode estar associado ao desaparecimento de células B específicas de desmogleína.[46] Foi constatado que os pacientes que experimentaram uma remissão completa estão mais propensos a terem maturação de células B prolongada após o tratamento, experimentam uma repopulação prolongada com células B novas e demonstram um reaparecimento tardio de células B de memória no sangue periférico.

Pênfigo paraneoplásico (PPN)

O PPN é de difícil tratamento, e a mortalidade pode se aproximar de 90%. O melhor prognóstico é em casos isolados nos quais a malignidade subjacente é remitida através da terapia medicamentosa ou cirúrgica, mas muitos pacientes continuam a ter evolução do PPN, apesar do tratamento da doença subjacente, do PPN ou ambos. De fato, alguns pacientes têm evolução agressiva do PPN apesar da remissão clínica do câncer subjacente. O tratamento muitas vezes pode ser protelado nos pacientes com PPN apesar de alcançarem remissão do câncer, quando muitos médicos percebem incorretamente que a erradicação da malignidade subjacente é curativa. Há também a preocupação adequada de que a imunossupressão agressiva pode causar a recorrência do câncer inicial.

Um estudo analisou os fatores prognósticos associados ao PPN.[47] Constatou-se que os pacientes com lesões de pele do tipo eritema multiforme e necrose de ceratinócitos têm um prognóstico mais desfavorável que aqueles com PPN sem esses achados de pele. Pacientes com PPN muitas vezes sofrem de bronquiólite obliterante e insuficiência respiratória, uma importante causa de mortalidade em pacientes com PPN.[23]

Diretrizes de diagnóstico

Europa

Guidelines for the management of pemphigus vulgaris

Publicado por: British Association of Dermatologists

Última publicação em:
2003

América do Norte

Diagnosis and management of pemphigus: recommendations by an international panel of experts

Publicado por: Journal of the American Academy of Dermatology

Última publicação em:
2018

Diretrizes de tratamento

Europa

Guidelines for the management of pemphigus vulgaris

Publicado por: British Association of Dermatologists

Última publicação em:
2003

América do Norte

Diagnosis and management of pemphigus: recommendations by an international panel of experts

Publicado por: Journal of the American Academy of Dermatology

Última publicação em:
2018

Artigos principais

- Anhalt GJ, Kim SC, Stanley JR, et al. Paraneoplastic pemphigus - an autoimmune mucocutaneous disease associated with neoplasia. *N Engl J Med*. 1990;323:1729-1735. [Texto completo](#)
- Hertl M, Jedlickova H, Karpati S, et al. Pemphigus. S2 Guideline for diagnosis and treatment - guided by the European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29:405-414. [Texto completo](#)
- Frew JW, Murrell DF. Current management strategies in paraneoplastic pemphigus (paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome). *Dermatol Clin*. 2011;29:607-612.
- Sanchez J, Ingen-Housz-Oro S, Chosidow O, et al. Rituximab as single long-term maintenance therapy in patients with difficult-to-treat pemphigus. *JAMA Dermatol*. 2018 Mar 1;154(3):363-5.
- Ren Z, Narla S, Hsu DY, et al. Association of serious infections with pemphigus and pemphigoid: analysis of the Nationwide Inpatient Sample. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018 May 1;32(10):1768-1776.

Referências

1. Korman N. Pemphigus. *J Am Acad Dermatol*. 1988;18:1219-1238.
2. Mutasim DF, Pelc NJ, Anhalt GJ. Paraneoplastic pemphigus. *Dermatol Clin*. 1993;11:473-481.
3. Simon DG, Krutchkoff D, Kaslow RA, et al. Pemphigus in Hartford County, Connecticut, from 1972 to 1977. *Arch Dermatol*. 1980;116:1035-1037.
4. Langan SM, Smeeth L, Hubbard R, et al. Bullous pemphigoid and pemphigus vulgaris - incidence and mortality in the UK: population based cohort study. *BMJ*. 2008;337:a180. [Texto completo](#)
5. V'lickova-Laskoska MT, Laskoski DS, Kamberova S, et al. Epidemiology of pemphigus in Macedonia: a 15-year retrospective study (1990-2004). *Int J Dermatol*. 2007;46:253-258.
6. Asilian A, Yoosefi A, Faghini G, et al. Pemphigus vulgaris in Iran: epidemiology and clinical profile. *Skinmed*. 2006;5:69-71.
7. Bordenave K, Griffith J, Hordes SM, et al. The historical and geomedical immunogenetics of pemphigus among the descendants of Sephardic Jews in New Mexico. *Arch Dermatol*. 2001;137:825-826.
8. Hans-Filho G, dos Santos V, Katayama JH, et al. An active focus of high prevalence of fogo selvagem on an Amerindian reservation in Brazil. Cooperative Group on Fogo Selvagem Research. *J Invest Dermatol*. 1996;107:68-75.

9. Kottke MD, Delva E, Kowalczyk AP. The desmosome: cell science lessons from human diseases. *J Cell Sci.* 2006;119:797-806. [Texto completo](#)
10. Becker BA, Gaspari AA. Pemphigus vulgaris and vegetans. *Dermatol Clin.* 1993;11:429-452.
11. Crosby DL, Diaz LA. Endemic pemphigus foliaceus. Fogo selvagem. *Dermatol Clin.* 1993;11:453-462.
12. Anhalt GJ, Kim SC, Stanley JR, et al. Paraneoplastic pemphigus - an autoimmune mucocutaneous disease associated with neoplasia. *N Engl J Med.* 1990;323:1729-1735. [Texto completo](#)
13. Diaz LA, Sampaio SA, Rivitti EA, et al. Endemic pemphigus foliaceus (fogo selvagem): II. Current and historical epidemiological aspects. *J Invest Dermatol.* 1989;92:4-12.
14. Aoki V, Millikan RC, Diaz LA, et al. Environmental risk factors in pemphigus foliaceus (fogo selvagem). *J Invest Dermatol Symp Proc.* 2004;9:34-40.
15. Qian Y, Jeong JS, Maldonado M, et al. Brazilian pemphigus foliaceus anti-desmoglein 1 autoantibodies cross-react with sand fly salivary LJM11 antigen. *J Immunol.* 2012;189:1535-1539. [Texto completo](#)
16. Takahashi Y, Patel HP, Labib RS, et al. Experimentally induced pemphigus vulgaris in neonatal BALB/c mice: a time-course study of clinical, immunologic, ultrastructural, and cytochemical changes. *J Invest Dermatol.* 1985;84:41-46.
17. Tan-Lim R, Bystryjn JC. Effect of plasmapheresis therapy on circulating levels of pemphigus antibodies. *J Am Acad Dermatol.* 1990;22:35-40.
18. Yancey KB. The pathophysiology of autoimmune blistering diseases. *J Clin Invest.* 2005;115:825-828.
19. Mahoney MG, Wang Z, Rothenberger K, et al. Explanations for the clinical and microscopic localization of lesions in pemphigus foliaceus and vulgaris. *J Clin Invest.* 1999;103:461-468.
20. Craft J, Fatenejad S. Self antigens and epitope spreading in systemic autoimmunity. *Arthritis Rheum.* 1997;40:1374-1382.
21. Billet SE, Grando SA, Pittelkow MR. Paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome: review of the literature and support for a cytotoxic role in pathogenesis. *Autoimmunity.* 2006;36:617-630.
22. Brenner S, Goldberg I. Drug-induced pemphigus. *Clin Dermatol.* 2011;29:455-457.
23. Nousari HC, Deterding R, Wojtczak H, et al. The mechanism of respiratory failure in paraneoplastic pemphigus. *N Engl J Med.* 1999;340:1406-1410.
24. Abasq C, Mouquet H, Gilbert D, et al. ELISA testing of anti-desmoglein 1 and 3 antibodies in the management of pemphigus. *Arch Dermatol.* 2009;145:529-535. [Texto completo](#)
25. Cummins DL, Mimouni D, Tzu J, et al. Lichenoid paraneoplastic pemphigus in the absence of detectable antibodies. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56:153-159.

26. Hertl M, Jedlickova H, Karpati S, et al. Pemphigus. S2 Guideline for diagnosis and treatment - guided by the European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV). J Eur Acad Dermatol Venereol. 2015;29:405-414. [Texto completo](#)
27. Martin LK, Werth VP, Villaneuva EV, et al. A systematic review of randomized controlled trials for pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. J Am Acad Dermatol. 2011;64:903-908.
28. Frew JW, Murrell DF. Current management strategies in paraneoplastic pemphigus (paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome). Dermatol Clin. 2011;29:607-612.
29. Czernik A, Camilleri M, Pittelkow MR, et al. Paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome: 20 years after. Int J Dermatol. 2011;50:905-914.
30. Beissert S, Mimouni D, Kanwar AJ, et al. Treating pemphigus vulgaris with prednisone and mycophenolate mofetil: a multicenter, randomized, placebo-controlled trial. J Invest Dermatol. 2010;130:2041-2048.
31. Beissert S, Werfel T, Frieling U, et al. A comparison of oral methylprednisolone plus azathioprine or mycophenolate mofetil for the treatment of pemphigus. Arch Dermatol. 2006;142:1447-1454.
32. Kawashita MY, Tsai K, Aoiki V, et al. Mycophenolate mofetil as an adjuvant therapy for classic and endemic pemphigus foliaceus. J Dermatol. 2005;32:574-580.
33. Hertl M, Zillikens D, Borradori L, et al. Recommendations for the use of rituximab (anti-CD20 antibody) in the treatment of autoimmune bullous skin diseases. J Dtsch Dermatol Ges. 2008;6:366-373. [Texto completo](#)
34. Sanchez J, Ingen-Housz-Oro S, Chosidow O, et al. Rituximab as single long-term maintenance therapy in patients with difficult-to-treat pemphigus. JAMA Dermatol. 2018 Mar 1;154(3):363-5.
35. Joly P, Mouquet H, Roujeau JC, et al. A single cycle of rituximab for the treatment of severe pemphigus. N Engl J Med. 2007;357:545-552. [Texto completo](#)
36. Ahmed AR, Spigelman Z, Cavacini LA, et al. Treatment of pemphigus vulgaris with rituximab and intravenous immune globulin. N Engl J Med. 2006;355:1772-1779. [Texto completo](#)
37. Gurcan HM, Jeph S, Ahmed AR, et al. Intravenous immunoglobulin therapy in autoimmune mucocutaneous blistering diseases: a review of the evidence for its efficacy and safety. Am J Clin Dermatol. 2010;11:315-326.
38. Peterson JD, Chan LS. Effectiveness and side effects of anti-CD20 therapy for autoantibody-mediated blistering skin diseases: a comprehensive survey of 71 consecutive patients from the initial use to 2007. Ther Clin Risk Manag. 2009;5:1-7. [Texto completo](#)
39. Nard FD, Todoerti M, Grosso V, et al. Risk of hepatitis B virus reactivation in rheumatoid arthritis patients undergoing biologic treatment: extending perspective from old to newer drugs. World J Hepatol. 2015;7:344-361. [Texto completo](#)

40. Mutasim DF. Therapy of autoimmune bullous diseases. *Ther Clin Risk Manag.* 2007;3:29-40. [Texto completo](#)
41. Aoyama Y, Nagasawa C, Nagai M, et al. Severe pemphigus vulgaris: successful combination therapy of plasmapheresis followed by intravenous high-dose immunoglobulin to prevent rebound increase in pathogenic IgG. *Eur J Dermatol.* 2008;18:557-560.
42. Schmidt E, Zillikens D. Immunoabsorption in dermatology. *Arch Dermatol Res.* 2010;302:241-253.
43. Kardos M, Levine D, Gürçan HM, et al. Pemphigus vulgaris in pregnancy: analysis of current data on the management and outcomes. *Obstet Gynecol Surv.* 2009;64:739-749.
44. Ekbäck M, Uggla B. Paraneoplastic pemphigus associated with chronic lymphocytic leukaemia: treatment with alemtuzumab. *Leuk Res.* 2012;36:e190-e191.
45. Ellebrecht CT, Choi EJ, Allman DM, et al. Subcutaneous veltuzumab, a humanized anti-CD20 antibody, in the treatment of refractory pemphigus vulgaris. *JAMA Dermatol.* 2014;150:1331-1335.
46. Colliou N, Picard D, Caillot F, et al. Long-term remissions of severe pemphigus after rituximab therapy are associated with prolonged failure of desmoglein B cell response. *Sci Transl Med.* 2013;5:175ra30.
47. Leger S, Picard D, Ingen-Housz-Oro S, et al. Prognostic factors of paraneoplastic pemphigus. *Arch Dermatol.* 2012;148:1165-1172. [Texto completo](#)
48. Ren Z, Narla S, Hsu DY, et al. Association of serious infections with pemphigus and pemphigoid: analysis of the Nationwide Inpatient Sample. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018 May 1;32(10):1768-1776.

Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,00
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web atualizada pela última vez em: Jan 04, 2019.

As monografias do BMJ Best Practice são atualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de cada monografia pode consultar-se em bestpractice.bmj.com. A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa declaração de exoneração de responsabilidade. © BMJ Publishing Group Ltd 2019. Todos os direitos reservados.

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

BMJ Best Practice

Colaboradores:

// Autores:

Jon H. Meyerle, MD

Associate Professor

Department of Dermatology, Uniformed Services University of the Health Sciences, Bethesda, MD

DIVULGAÇÕES: JHM declares that he has no competing interests.

Grant J. Anhalt, MD

Professor

Department of Dermatology, Johns Hopkins Medical Institution, Baltimore, MD

DIVULGAÇÕES: GJA declares that he has no competing interests.

// Colegas revisores:

Daniel Mimouni, MD

Professor

Department of Dermatology, Rabin Medical Center, Petah Tikva, Israel

DIVULGAÇÕES: DM declares that he has no competing interests.

Vesna Petronic-Rosic, MD, MSc

Associate Professor and Clinical Director

Section of Dermatology, University of Chicago, Chicago, IL

DIVULGAÇÕES: VPR declares that she has no competing interests.

Timothy Patton, MD

Assistant Professor of Dermatology

Department of Dermatology, University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA

DIVULGAÇÕES: TP declares that he has no competing interests.