

# PENFIGÓIDE BOLHOSO EM LACTENTE

BEATRIZ SOUSA, ALBERTO MOTA, HELDER MORGADO, J. MANUEL LOPES, J. AMIL DIAS.

<sup>1</sup>Serviços de Pediatria, Dermatologia e Anatomia Patológica. Hospital de S. João, Faculdade de Medicina do Porto.

## RESUMO

O penfigóide bolhoso é uma doença vesiculobolhosa auto-imune que afecta predominantemente indivíduos idosos. A sua ocorrência é rara na idade pediátrica e excepcional em lactentes, havendo cerca de uma dezena de casos descritos na literatura. Os autores descrevem o caso clínico de uma lactente de seis meses, previamente saudável, internada para esclarecimento de lesões cutâneas eritemato-vesiculobolhosas com seis dias de evolução. O estudo histológico e por imunofluorescência conduziu ao diagnóstico de penfigóide bolhoso. O tratamento consistiu na administração de corticosteróide oral e tópico, com evolução favorável.

*Palavras-chave:* dermatose vesiculobolhosa, penfigóide bolhoso, lactente.

## SUMMARY

Bullous pemphigoid is an acquired auto-immune blistering disease, which affects predominantly the elderly. It is rare in children and exceptional in infant. To our knowledge only ten cases were previously reported.

We report a new case of a previously healthy six months old infant who presented with erythematous-vesiculo-bullous cutaneous lesions over a period of six days. Histology and immunofluorescence led to the diagnosis of bullous pemphigoid. Therapy with systemic and topic corticosteroids resulted in a good outcome.

*Key-words:* blistering disease, bullous pemphigoid, infant.

## INTRODUÇÃO

O penfigóide bolhoso representa um grupo de dermatoses bolhosas de etiologia desconhecida, que se caracterizam pela perda da união entre a epiderme e a derme. A participação de fenómenos auto-ímunes está demonstrada, entre outros aspectos, pela presença de anticorpos que reagem a componentes dos hemidesmossomas da membrana basal<sup>1,2</sup>.

O penfigóide bolhoso é uma doença rara, caracterizada por erupção vesiculobolhosa generalizada e que acomete indivíduos idosos na maioria dos casos. Clinicamente, as bolhas são tensas, de conteúdo seroso e/ou hemático e assentam sobre pele eritematosa, urticariforme ou normal. Nos membros, a distribuição das lesões prefere a superfície de flexão. As mucosas oral, nasal e conjuntival são atingidas em cerca de 30% dos casos<sup>2</sup>.

O penfigóide bolhoso infantil é muito raro, havendo cerca de dez casos descritos em lactentes<sup>1</sup>. Na generalidade o quadro clínico é sobreponível à forma do adulto, mas possui algumas peculiaridades, a saber, atingimento preferencial das regiões palmoplantares, envolvimento mais frequente das mucosas oral e genital e melhor prognóstico, quer pelo seu curso autolimitado, quer pela sua boa resposta à corticoterapia<sup>3-6</sup>.

## CASO CLÍNICO

Uma lactente de seis meses de idade, caucasiana, foi admitida no Serviço de Urgência por dermatose eritemato-vesiculobolhosa com seis dias de evolução.

Tratava-se de uma segunda filha de pais jovens, saudáveis e não consanguíneos. Não havia antecedente familiar de atopia nem de doença do foro auto-imune. A história obstétrica revelou parto eutócico às 39 semanas com índice de Apgar 9/10 ao 1º e 5º minuto, respectivamente, e somatometria adequada à idade gestacional. O período neonatal decorreu sem intercorrências. A lactente apresentava crescimento e desenvolvimento psicomotor adequados e era alimentada exclusivamente com leite materno. Contudo, havia referência a toma de leite adaptado no primeiro dia de vida. Os antecedentes pessoais patológicos eram irrelevantes.

O quadro clínico iniciou-se pelo aparecimento de exantema urticariforme nas mãos e pés coincidente com a ingestão de biberão de leite de vaca pasteurizado. Nos seis dias seguintes e sob alimentação com leite adaptado, este exantema estendeu-se a todo o tegumento cutâneo, adquirindo um aspecto geográfico, e acompanhava-se de lesões vesiculobolhosas e edema nas mãos e pés (Figura 1). A dermatose era muito pruriginosa. As bolhas, as maiores com 1 cm de diâmetro, apresentavam-se tensas à



Fig. 1 – Exantema de aspecto geográfico ocupando quase todo o tegumento cutâneo.



Fig. 2 – Um aspecto das lesões vesiculobolhosas tensas e de conteúdo seroso.

palpação e de conteúdo seroso (Figura 2). O sinal de Nikolsky era negativo e algumas lesões mostravam sinais de infecção secundária. O restante exame objectivo não apresentava alterações dignas de relevo.

Das hipóteses de diagnóstico consideradas (quadro I), as mais prováveis foram o penfigóide e o eritema multifórmico bolhoso. O hemograma revelou leucocitose com eosinofilia (GB 20.400/mm<sup>3</sup>; Eo 18%). O exame bacteriológico do exsudado das bolhas, o RAST para proteínas do leite de vaca, a serologia para VDRL e TPHA, os anticorpos antinucleares, anti-SSa, anti-SSb e anti-membrana basal epidérmica foram normais ou negativos. O perfil sérico das imunoglobulinas A, G e M foi normal. A Ig E total foi de 250 UI/L. O citodiagnóstico de Tzanck não evidenciou a presença de células acantolíticas. A biópsia de uma das lesões mostrou uma bolha subepidérmica contendo polimorfonucleares neutrófilos e eosinófilos e, na derme subjacente, um moderado infiltrado inflamatório perivasculoso, rico em eosinófilos. A imunofluorescência directa da pele peri-lesional revelou a deposição linear de Ig G e C3c na interface dermo-epidérmica adjacente à bolha.

O conjunto dos dados clínicos e laboratoriais permitiu o diagnóstico de penfigóide bolhoso. A doente iniciou

Quadro 1.

Dermatoses vesiculobolhosas no lactente
Penfigóide bolhoso
Eritema multiforme
Pênfigo vulgar
Epidermólise bolhosa
Impétigo bolhoso
Dermatose Ig A linear
Lupus eritematoso bolhoso
Sífilis congénita

leite adaptado com proteínas extensamente hidrolisadas, tratamento oral com flucloxacilina, anti-histamínicos (dimetindeno e hidroxizina), deflazacort (2mg/kg/dia) e aplicação de creme de betametasona.

As bolhas romperam espontaneamente e as lesões exulceradas resultantes evoluíram para a cura, com restituição *ad integrum*. O exantema urticariforme regrediu na totalidade.

Após um ano de seguimento em ambulatório e sob leite de transição desde os 10 meses de idade, não foi observada nenhuma recidiva da doença.

## DISCUSSÃO

O penfigóide bolhoso infantil, descrito pela primeira vez em 1970, é uma das dermatoses bolhosas pediátricas de menor frequência<sup>4</sup>. Dos cerca de 60 casos publicados na literatura, uma dezena ocorreram em lactentes e, dos restantes, a maioria apresentaram-se entre o 1º e 8º ano de vida<sup>1,6,7</sup>.

A sua etiologia é desconhecida. No entanto, a participação de fenómenos imunes tem sido demonstrada pela presença de auto-anticorpos circulantes de classe Ig G que reagem contra antigénios da membrana basal epidérmica, nomeadamente contra as proteínas BP180 e BP230 dos hemidesmossomas<sup>8,9</sup>. Vários trabalhos de investigação têm revelado a participação da imunidade celular, em particular dos linfócitos T-helper, na iniciação e na perpetuação da resposta auto-imune<sup>10,11</sup>. Aparentemente, não existe predisposição genética nem doença sistémica associada ao aparecimento da dermatose. Contudo, em alguns doentes descreveram-se possíveis factores desencadeantes, tais como vacinas (DTP, Polio, *Haemophilus B* e hepatite B), intervenção cirúrgica e fármacos (amiodarona, penicilamina)<sup>1,4,6,7,12</sup>. Baseando-se nestas observações, vários autores têm postulado que um agente vírico,

bacteriano ou farmacológico poderia desencadear uma resposta imune com formação de anticorpos que apresentariam reacção cruzada com antigénios epidérmicos<sup>7</sup>. Processos etiopatogénicos semelhantes foram documentados em outras patologias, nomeadamente vasculites e síndrome de Guillain-Barré<sup>6</sup>. No nosso caso, o aparecimento do exantema urticariforme coincidiu com a ingestão de leite de vaca pasteurizado. Este facto sugeriu, aliás, estarmos na presença de uma possível intolerância às proteínas do leite que não foi confirmada *à posteriori*, quer pelo RAST, quer pela boa tolerância ao leite de transição. Na literatura revista, não se encontrou correlação entre antigénios alimentares e o penfigóide bolhoso, pelo que fica em aberto a questão: coincidência ou reacção imunológica cruzada?

O penfigóide bolhoso pode ser clinicamente indistinguível de outras dermatoses bolhosas do lactente, pelo que é fundamental o recurso a exames auxiliares. Analiticamente, a leucocitose com eosinofilia e o aumento da Ig E sérica total estão quase sempre presentes. O citodiagnóstico de Tzanck, observação do esfregaço da base de uma lesão bolhosa, é útil para o diagnóstico presuntivo uma vez que se revelar a presença de células acantolíticas, o quadro clínico é sugestivo de pênfigo e não de penfigóide. O diagnóstico histopatológico baseia-se na presença de bolhas subepidérmicas contendo eosinófilos e de infiltrado inflamatório dérmico rico em eosinófilos e linfócitos. As técnicas de imunofluorescência e de *immunoblotting* são fundamentais para o diagnóstico diferencial com outras dermatoses bolhosas auto-imunes. A imunofluorescência directa, exame de maior valor diagnóstico, revela depósitos lineares de Ig G e C3 na membrana basal epidérmica. A indirecta documenta antigénios séricos circulantes, anti-membrana basal e anti-desmossomas, em 70% dos doentes<sup>13,14</sup>. O *immunoblotting* identifica o tipo de antigénio hemidesmossómico envolvido, o BP180 e/ou o BP230<sup>14</sup>.

O curso clínico do penfigóide bolhoso infantil é benigno. Na maioria dos casos, é útil o recurso ao tratamento farmacológico para encurtar a sua duração e minorar os sintomas associados<sup>15</sup>. A corticoterapia tópica é a terapêutica de eleição. Os corticosteróides orais, isolados ou em associação com a dapsona para minorar os seus efeitos laterais, têm sido utilizados durante a fase aguda, até à resolução das lesões bolhosas. Estudos recentes no doente adulto têm demonstrado uma eficácia superior da aplicação tópica de propionato de clobetasol em relação à prednisona oral, no tratamento do penfigóide moderado a severo<sup>16,17</sup>. As crianças apresentam em regra uma boa tolerância aos corticosteróides orais, pelo que tem inte-

resse utilizá-los nos quadros mais extensos<sup>3</sup>. Os imunossupressores estão reservados para os casos resistentes à corticoterapia e não há referência à sua utilização nos doentes pediátricos. As medidas associadas, tais como a redução do prurido e o tratamento da co-infecção bacteriana, são igualmente importantes.

O prognóstico do penfigóide bolhoso infantil é excelente. As recorrências, de menor intensidade que o episódio inicial, são frequentes. A maioria dos casos regridem completamente em menos de um ano, em média com a duração de cinco meses.

## CONCLUSÃO

O penfigóide bolhoso infantil é uma patologia rara, com características histológicas e imunopatológicas idênticas à forma do adulto. A localização palmoplantar, o atingimento mais frequente das mucosas e um melhor prognóstico são peculiaridades inerentes ao lactente. O presente caso confirma as características doutros publicados na literatura. Em relação à sua etiopatogenia, não há elementos que possam confirmar reacção imunológica cruzada entre alérgenos alimentares e antigénios epidérmicos. Apesar da sua raridade, esta patologia deve ser tida em consideração na cascata diagnóstica das dermatoses bolhosas do lactente.

## BIBLIOGRAFIA

1. AMOS B, DENG JS, FLYNN K, SUAREZ S: Bullous pemphigoid in infancy: case report and literature review. *Pediatr Dermatol* 1998; 15: 108-11.
2. KORMAN NJ: Bullous pemphigoid. The latest in diagnosis, prognosis and therapy. *Arch Dermatol* 1998; 134: 1137-41.
3. BALIÑA G, CIVIDINO G, FERNANDEZ R, LESPI P: Penfigoide ampollar de la infancia. *Arch Argent Pediatr* 1999; 97: 280-2.
4. RODRIGUEZ S, TAPIA G, GÓMEZ S, PERALTO R, SEBATIÁN V, et al: Penfigoide ampolloso infantil: a propósito de dos casos. *Actas Dermo-sifiliograf* 2000; 91: 149-52.
5. PETRONIUS D, BERGMAN R: Bullous pemphigoid in two young infants. *Pediatr Dermatol* 1998; 19: 119-21.
6. ORANJE A, VUZEVSKI V, VAN JOOST T: Bullous pemphigoid in children. Report of three cases with special emphasis on therapy. *Int J Dermatol* 1991; 30: 339-42.
7. BEAN S, GOOD RA, WINDHORST DB: Bullous pemphigoid in an 11-year-old boy. *Arch Dermatol* 1970; 102: 205-8.
8. GIOMI B, CAPRONI M, CALZOLARI A, BIANCHI B, FABBRIO P: Th1, Th2 and Th3 cytokines in the pathogenesis of bullous pemphigoid. *J Dermatol Science* 2002; 30:116-28.
9. NAITO K, MORIOKA S, OGAWA H: The pathogenic mechanisms of blister formation in bullous pemphigoid. *J Invest Dermatol* 1982; 79: 303-6.
10. BUDINGER L, BORRADORI L, YEE C: Identification and characterization of autoreactive T cell responses to bullous pemphigoid antigen 2 in patients and healthy controls. *J Clin Invest* 1998; 102: 2082-9.
11. HERTL M: Humoral and cellular autoimmunity in autoimmune bullous skin disorders. *Int Arch Allergy Immunol* 2000; 122: 91-100.
12. ERBAGCI Z: Childhood bullous pemphigoid following hepatitis B immunization. *J Dermatol* 2002; 29: 781-5.
13. NEMETH AJ, KLEIN AD, GOULD EW: Childhood bullous pemphigoid. *Arch Dermatol* 1991; 127: 378-86.
14. WAKELIN S, ALLEN J, WOJNAROWSKA F: Childhood Bullous pemphigoid. Report of a case with dermal fluorescence on salt-split skin. *Br J Dermatol* 1995; 133: 615-8.
15. WOJNAROWSKA F, KIRTSCHIG G, HIGHER AS, VENNING VA, KHUMALO NP: Guidelines for the management of bullous pemphigoid. *Br J Dermatol* 2002; 147: 214-21.
16. FONTAINE J, JOLY P, ROULEAU JC: Treatment of bullous pemphigoid. *J Dermatol* 2003; 30: 83-90.
17. JOLY P, ROULEAU JC, BENICHOU J, PICARD C, DRENO B, et al: A comparison of oral and topical corticosteroids in patients with bullous pemphigoid. *N Engl J Med* 2002; 346: 321-7.