DOI 10.29184/1980-7813.rcfmc.388.vol.15.n2.2020

A IMUNOSSUPRESSÃO EM UM CONTEXTO DE INFECÇÃO PELO SARS-COV-2: O DESAFIO NA CONDUÇÃO DE UM CASO DE PÊNFIGO VULGAR

IMMUNOSUPPRESSION IN A CONTEXT OF SARS-COV-2 INFECTION: THE CHALLENGE IN MANAGING A CASE OF PEMPHIGUS VULGARIS

Andressa de Deus Mateus¹, Lorena de Freitas Barros¹, Ana Paula Moura de Almeida², Gustavo de Castro Assed Bastos Manhaes³, Márcia Azevedo Caldas², Daniel Samary Silva Lobato².

¹Residentes de Dermatologia do Hospital Escola Álvaro Alvim.

Instituição no qual o trabalho foi realizado: Hospital Escola Álvaro Alvim. R. Barão da Lagoa Dourada, 409 - Centro, Campos dos Goytacazes - RJ, 28035-211.

Autor correspondente: Andressa de Deus Mateus. R. Marcílio Dias, número 40, Parque Tamandaré, Campos dos Goytacazes - RJ, 28035-015. Telefone: (27) 99530-1965. E-mail: andmateus@hotmail.com.

RESUMO

Introdução: pênfigos são doenças bolhosas autoimunes, raras, de evolução crônica, potencialmente fatal. O tratamento deve ser feito com o uso de imunossupressores. A COVID-19 é uma síndrome infecciosa pulmonar causada pelo novo coronavírus 2019 e dentre os fatores de risco de mortalidade destaca-se a imunossupressão. Objetivo: evidenciar os desafios na conduta do pênfigo vulgar em um contexto de pandemia da COVID-19. Descrição do caso: uma paciente de 64 anos, sexo feminino, foi encaminhada ao Hospital Escola Álvaro Alvim em Campos dos Goytacazes, Rio de Janeiro, para investigação de lesões bolhosas distribuídas por todo o corpo com sinais de infecção secundária associada. Feito diagnóstico histopatológico de pênfigo vulgar e tratamento com corticoide e antibióticos sistêmicos. Durante internação hospitalar, a paciente foi infectada pelo SARS-CoV-2 evoluindo com gravidade, necessitando inclusive de suporte intensivo. Porém, apesar das medidas de tratamento, evoluiu a óbito. Discussão: no contexto de pandemia da COVID-19, o tratamento do pênfigo vulgar moderado-grave representa um desafio para os dermatologistas, já que o uso de drogas imunossupressoras é um fator de risco importante para a infecção e gravidade da doença causada por este vírus. Conclusão: apesar do uso de corticoides no tratamento de um caso de pênfigo vulgar moderado-grave ter sido realizado com cautela, a paciente evoluiu com quadro infeccioso pelo SARS-CoV-2 que culminou em óbito. Esse caso se

ABSTRACT

Introduction: pemphigus are autoimmune bullous diseases, rare, of chronic evolution, potentially fatal. Treatment should be done with the use of immunosuppressants. COVID-19 is an infectious pulmonary syndrome caused by the new coronavirus 2019 and among the mortality risk factors immunosuppression stands out. Objective: to highlight the challenges in the management of pemphigus vulgaris in a pandemic context of COVID-19. Case description: A 64-year-old female patient was referred to Hospital Escola Álvaro Alvim in Campos dos Goytacazes, Rio de Janeiro, for investigation of bullous lesions distributed throughout the body with signs of associated secondary infection. Histopathological diagnosis of pemphigus vulgaris and treatment with corticosteroids and systemic antibiotics were performed. During hospitalization, the patient was infected by SARS-CoV-2, evolving with severity, requiring even intensive support. However, despite treatment measures, she died. Discussion: in the context of the COVID-19 pandemic, the treatment of moderate-severe pemphigus represents a challenge for dermatologists, since the use of immunosuppressive drugs is an important risk factor for infection and the severity of the disease caused by this virus . Conclusion: although the use of corticosteroids in the treatment of moderate-severe case pemphigus vulgaris was performed with caution, the patient envolved whit an infectious condition by SARS-CoV-2, which culminated in death.

²Docentes na Faculdade de Medicina de Campos.

³Residente de Clínica Médica do Hospital Escola Álvaro Alvim.

torna relevante até que experiência suficiente esteja disponível para orientar a tomada de decisão terapêutica.

Palavras-chave: pênfigo, imunossupressão, COVID-19.

INTRODUÇÃO

Pênfigos são doenças bolhosas autoimunes, raras, de evolução crônica, potencialmente fatal, caracterizadas pela formação de bolhas intraepidérmicas na pele e nas mucosas^{1,2}. Na maioria dos países, o pênfigo vulgar é o mais comum e com grave impacto nos afetados³. Nesses pacientes, ocorre a presença de autoanticorpos que são direcionados contra proteínas do complexo desmossomial, o que resulta na perda de adesão intercelular entre os queratinócitos e gera acantólise com subsequente formação de bolhas^{4,5}. O tratamento deve ser feito com o uso de imunossupressores, com o objetivo reduzir os níveis de autoanticorpos e, então, gerar remissão da doença⁶.

A COVID-19 é uma síndrome infecciosa pulmonar causada pelo novo coronavírus 2019 (SARS-CoV-2), altamente contagiosa, responsável pela pandemia de pneumonia viral atual. Os fatores de risco de mortalidade relacionados a COVID-19 incluem idade avançada, sexo masculino e certas comorbidades, incluindo imunossupressão⁷.

Nesse contexto, o pênfigo aumenta o risco de infecção por meio de vários mecanismos, incluindo quebra da barreira epitelial e a imunossupressão relacionada à terapia.

OBJETIVOS

Relatar um caso que evidencia os desafios na conduta do pênfigo vulgar em um contexto de pandemia da COVID-19.

DESCRIÇÃO DO CASO

Paciente do sexo feminino, 64 anos, branca, portadora de doença arterial periférica e hipertensão, em uso de bisoprolol. Refere há 2 meses lesões bolhosas inicialmente em perna direita, tronco e região abdominal de pequenas dimensões que posteriormente evoluíram para lesões bolhosas maiores, dolorosas e pruriginosas, distribuídas em todo tegumento. Já havia feito diversos esquemas de antibióticos sistêmicos e tópicos em domicílio, sem melhora. Relatava ainda que fazia acompanhamento com dentista há dois anos, por quadro de aftas em

This case becomes relevant until sufficient experience is available to guide therapeutic decision-making.

Keywords: pemphigus, immunosuppression, COVID-19.

mucosa oral.

Ao apresentar extensão das lesões, foi então encaminhada ao Hospital Escola Álvaro Alvim em Campos dos Goytacazes, Rio de Janeiro, para diagnóstico e seguimento. Ao exame, havia lesões bolhosas flácidas extensas, no geral sobre áreas de pele eritematosa, distribuídas por todo o corpo, com sinal de infecção secundária em alguns sítios (Figura 1A e 1B). Ao realizar a pressão na pele aparentemente normal próxima à lesão, observou-se descolamento epidérmico (Sinal de Nikolsky) e à oroscopia, foram visualizadas úlceras em palato e mucosa jugal.





Figura 1. Lesões bolhosas flácidas extensas, sobre áreas de pele eritematosa, com crosta central localizada em tronco (A) e membros inferiores, com sinal de infecção secundária em alguns sítios (B).

Foi iniciado antibioticoterapia venosa com oxacilina e realizada biópsia da lesão que evidenciou bolha suprabasal acantolítica (Figura 2A e 2B), compatível com o diagnóstico de pênfigo vulgar. Feita prescrição de corticoterapia com prednisona

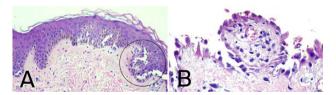


Figura 2: A - bolha suprabasal em formação na área destacada (HE 100x) e B — em maior detalhe, queratinócitos acantolíticos preservados na camada basal, indicando que a bolha tem formação suprabasal (HE 400x).

40mg/dia (0,5mg/Kg/dia) e uso tópico de óleo dermoprotetor, além de nistatina e fluconazol por via oral, visto clinica sugestiva de candidíase oral

associada à úlcera previamente descrita. Após melhora clínica inicial com cicatrização de algumas lesões, a paciente apresentou surgimento de novas bolhas após redução da dose do corticoide (Figura 3) sendo então aumentado para 50mg/dia.



Figura 3. Surgimento de novas bolhas em região abdominal após redução da dose do corticoide.

Desde a admissão, a paciente apresentava edema em membros inferiores e hipoalbuminemia em exame laboratorial, porém, evoluiu com piora importante do estado geral e anasarca, sendo indicada a reposição de albumina.

Nesse contexto de doença grave, foi necessário realizar isolamento para contato e aerossóis em enfermaria destinada a pacientes suspeitos de infecção pelo SARS-CoV-2, após ser contactante de paciente COVID-19 positivo em sua enfermaria. Foi seguido protocolo hospitalar, apesar de sua tomografia computadorizada de tórax não evidenciar achados sugestivos de pneumonia viral.

Frente a uma piora progressiva das lesões e queixa de dor principalmente nas lesões de mucosa oral, a dose do corticoide foi aumentada para 60mg/dia. Nesse momento, com paciente em anasarca, torporosa, taquicárdica e taquipneica, foi solicitado vaga em Unidade de Terapia Intensiva, sendo realizada intubação orotraqueal e medidas de suporte intensivo. Feito RT-PCR para COVID-19, com resultado positivo. Optou-se por iniciar novo ciclo de antibioticoterapia, realizada com múltiplas drogas de amplo espectro juntamente a ajuste de dose de corticoide para protocolo hospitalar de COVID-19. Otimizado medidas intensivas sem sucesso, e culminando em falência de órgãos, a paciente evoluiu

para óbito no 38º dia de internação hospitalar.

DISCUSSÃO

O pênfigo é uma bulose autoimune rara, crônica e, às vezes, severa que acomete a pele e as mucosas⁸. É caracterizado pela produção de autoanticorpos patogênicos direcionados contra diferentes proteínas dos desmossomos, o que induz a acantólise e a formação da bolha intra-epidérmica¹.

O pênfigo vulgar e o pênfigo foliáceo são responsáveis por 90 a 95% dos diagnósticos e usualmente se manifestam entre os 45 e os 65 anos de idade⁵. Estão associados a diversas condições, incluindo outras doenças autoimunes, como tireoideopatias, artrite reumatoide, diabetes mellitus, retocolite ulcerativa e psoríase; doenças neurológicas, como epilepsia, demência e doença de Parkinson; desordens psiquiátricas como ansiedade/depressão, transtorno bipolar e esquizofrenia; além de algumas malignidades, no geral linfoproliferativas, caracterizando o pênfigo paraneoplásico, entidade mais rara².

Na maioria dos pacientes com pênfigo vulgar, a doença se inicia na cavidade oral, com enantema e erosões, muitas vezes dolorosas. As lesões cutâneas se apresentam como bolhas flácidas, erosões, crostas e podem evoluir com áreas desnudas. Em doenças extensas pode ocorrer acometimento ungueal. Ao realizar fricção de uma área perilesional, observa-se indução de uma nova erosão, caracterizando o sinal de Nikolsky, indicativo de atividade da doença⁵.

Em contraste com o pênfigo vulgar, o pênfigo foliáceo desenvolve lesões de pele exclusivamente, poupando mucosas. Predominantemente se apresenta como eritema, bolhas muitas vezes efêmeras e descamação. Bolhas intactas raramente são visualizadas por conta do acometimento subcórneo, que destrói o teto da bolha. Também se nota o sinal de Nikolsky⁵.

No diagnóstico diferencial do pênfigo vulgar deve-se considerar também o penfigóide bolhoso, necrólise epidérmica tóxica, síndrome de Steven-Johnson, outras erupções medicamentosas, queimaduras e outras variantes de pênfigo, como pênfigo por IgA9. No caso relatado, o diagnóstico foi conclusivo com a avaliação histopatológica de lesão cutânea onde, no pênfigo vulgar, as bolhas tem formação suprabasal, enquanto que no tipo foliáceo, as bolhas intra-epidérmicas localizam-se na camada granulosa, mais superficialmente¹⁰.

Os glicocorticóides são considerados tratamento de primeira linha no pênfigo, afinal,

controlam inflamação e mecanismos de autoimunidade com eficiência. Recomenda-se doses iniciais de 0,5 a 1,5mg/kg/dia, a qual pode ser reduzida em 25% em etapas quinzenais para atingir 20mg/dia e, em seguida, sendo reduzida lentamente. Espera-se uma resposta dentro de duas semanas de tratamento e o objetivo é induzir remissão com a menor dose cumulativa possível de esteroides a fim de evitar seus efeitos colaterais dos e-dependente. O utras drogas imunossupressoras, como rituximabe e azatioprina, além da imunoglobulina intravenosa são opções que vêm ganhando destaque⁶.

Neste contexto de pandemia da COVID-19, o tratamento do pênfigo vulgar moderado-grave representa um desafio para os dermatologistas, já que o uso de drogas imunossupressoras é um fator de risco importante para a infecção pelo vírus⁴.

Neste caso, houve a infecção pelo SARS-CoV-2 em ambiente intra-hospitalar. Já se sabe que a presença de comorbidades está associada a uma pior evolução do quadro respiratório, inclusive para óbito, e aqui destacamos a relação entre a tempestade de citocinas promovida pela infecção viral com as

complicações severas da doença, dado bem documentado¹¹.

CONCLUSÃO

Seguindo o princípio "primum non nocere", optou-se por adiar ao máximo o uso de drogas imunossupressoras. Porém com o surgimento de novas lesões e com a evolução para síndrome respiratória aguda grave, a dose de corticoide precisou ser aumentada, sendo realizada inclusive pulsoterapia. Apesar do controle da dermatose, o desfecho foi desfavorável, com evolução a óbito.

O presente trabalho se torna relevante até que experiência suficiente com pacientes imunossuprimidos e também infectados pelo SARS-CoV-2 esteja disponível para melhor orientar a tomada de decisão terapêutica. Vale ainda ressaltar a importância da adesão aos princípios básicos de prevenção de infecções, como a lavagem adequada das mãos e o uso dos equipamentos de proteção individual tanto pelos profissionais de saúde quanto pelos acompanhantes dos pacientes internados em enfermaria.

REFERÊNCIAS

- (1) Joly, P., & Litrowski, N. (2011). Pemphigus group (vulgaris, vegetans, foliaceus, herpetiformis, brasiliensis). Clinics in Dermatology, 29(4), 432–436. Disponível: https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2011.01.013
- (2) Kridin K. Pemphigus group: overview, epidemiology, mortality, and comorbidities. Immunol Res 2018; 66: 255–70. Disponível: https://doi.org/10.1007/s12026-018-8986-7
- (3) Pathania, Y. S., & Bhardwaj, A. (2020). Treatment of Severe Pemphigus vulgaris during COVID-19 pandemic. Journal of Dermatological Treatment, 1-4.doi:10.1080/09546634.2020.1801971. Disponível: https://doi.org/10.1080/09546634.2020.1801971
- (4) Masayuki, Amagai. Pênfigo. In:Bolognia JL, Jorizzo JL, Schaffer Jv, editores. Dermatologia. 3ª ed. Rio de Janeiro: Editora Elsevier, 2015. p. 745-765.
- (5) Schmidt, E., Kasperkiewicz, M., & Joly, P. (2019). Pemphigus. The Lancet, 394(10201), 882–894. doi:10.1016/s0140-6736(19)31778-7. Disponível: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31778-7
- (6) Tavakolpour, S. (2017). Current and future treatment options for pemphigus: Is it time to move towards more effective treatments? International Immunopharmacology, 53, 133–142. Disponível: https://doi.org/10.1016/j.intimp.2017.10.027
- (7) Shakshouk, H., Daneshpazhooh, M., Murrell, D. F., Lehman, J. S. (2020). Treatment considerations for patients with pemphigus during the COVID-19 pandemic. Journal of the American Academy of Dermatology. doi.org/10.1016/j.jaad.2020.04.00. Disponível: https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.04.005
- (8) Pisanti S, Sharav Y, Kaufman E, et al. Pemphigus vulgaris: incidence in Jews of different ethnic groups, according to age, sex, and initial lesion. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1974;38:382-7. Disponível: https://doi.org/10.1016/0030-4220(74)90365-X
- (9) Bello C, Mondaca-Cornejo L, Navarrete-Dechent C, González S. Pénfigo vulgar tipo cutáneo: Caso clínico [Pênfigo vulgar cutâneo. Um relato de caso]. Rev Med Chil . 2013; 141 (4): 525-530. doi: 10.4067 / S0034-98872013000400015. Disponível: https://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872013000400015
- (10) Kershenovich, R., Hodak, E., & Mimouni, D. (2014). Diagnosis and classification of pemphigus and bullous pemphigoid. Autoimmunity Reviews, 13(4-5), 477–481. Disponível: https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.01.011
- (11) Mangalmurti N, Hunter CA. Cytokine Storms: Understanding COVID-19. Immunity. 2020;53(1):19-25. doi:10.1016/j.immuni.2020.06.017. Disponível: https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.06.017