



# SINÉQUIA NASAL E ESTENOSE DE LARINGE NA CICATRIZAÇÃO PENFIGÓIDE.

**Kátia Cilene do Carmo**, Médica Estagiária.  
**Luís Fernando de Castro Neves Maffezoli**, Médico Residente.  
**João Armando Padovani Júnior**, Médico Contratado.  
**José Vítor Maniglia**, Professor Titular.

*Disciplina de Otorrinolaringologia e Serviço de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Hospital de Base da Fundação e Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto-SP.  
Trabalho apresentado no I Congresso Brasileiro de Rinologia e Estética da Face / I Congresso Centro Brasileiro de Otorrinolaringologia—Goiana-GO, 1997-tema livre.*

*Endereço para correspondência: Clínica Maniglia-Ava Ondina, 45 - Bairro Redentora - São José do Rio Preto - SP - CEP: 15015-200. Telefax (017)235-3366.*

## INTRODUÇÃO

Os pênfigos compreendem grupo de dermatoses de etiologia desconhecida, que apresentam alterações patológicas nas pontes intercelulares da epiderme, com diminuição ou perda da união entre as células (acantólise). A participação de fenômenos autoimunes está demonstrada pela presença de anticorpos reagentes nos espaços intercelulares da epiderme. São consideradas buloses, que são doenças autoimunes caracterizadas clinicamente por bolhas. A classificação proposta é a seguinte: 1.foliáceo, 2.eritematoso, 3.vulgar, 4.vegetante, 5.cicatricial, 6.bolhoso<sup>1</sup>. Alguns autores fazem diferenças entre pênfigos e penfigóides: as bolhas do pênfigo têm localização intraepidérmica e são flácidas; enquanto as bolhas do penfigóide são subepidérmicas, formam-se na junção dermo-epidérmica e são tensas. São considerados penfigóides os tipos cicatricial e bolhoso: os demais são pênfigos.

O pênfigo foliáceo apresenta predomínio cutâneo; inicia-se, geralmente, por lesões na face, couro cabeludo, regiões esternal e interescapular; são lesões eritematobuloescamosas, com intensa descamação, sensação de calor e ardor. Clinicamente, observa-se a forma clássica (doença de Cazenave) e a forma endêmica ("fogo selvagem"). A separação acantolítica ocorre na porção superior da camada espinhosa da epiderme.

Os pênfigos compreendem grupo de dermatoses de etiologia desconhecida, que apresentam alterações patológicas nas pontes intercelulares da epiderme...

O pênfigo eritematoso (síndrome de Senear-Usher) é uma forma benigna e localizada do pênfigo foliáceo que se apresenta com bolhas superficiais sobre couro cabeludo e face; é semelhante à dermatite seborréica, ou pode simular a erupção em "asa de borboleta" do lúpus eritematoso sistêmico.

O pênfigo vulgar tem predomínio nas mucosas, particularmente a oral; 50% dos pacientes apresentam lesões na cavidade oral como manifestação inicial da doença, que podem preceder as lesões cutâneas em mais de dois anos. As lesões rompem-se rapidamente, formam erosões ou ulcerações dolorosas. É freqüente o diagnóstico equivocado de estomatite aftosa. No pênfigo vulgar, a clivagem acantolítica é suprabasal; a evolução habitual, se não tratado, é lenta, porém pode evoluir para desnudamento extenso, levando a desequilíbrio hidroeletrólítico, sepsis e óbito. O pênfigo vegetante é uma variante benigna do pênfigo vulgar; são lesões vegetantes úmidas, com predileção pelas áreas de flexão (axilares, inguinais, genitália, períneo). As lesões cicatrizam e formam superfícies hipertróficas e vegetantes. O penfigóide cicatricial também é conhecido como pênfigo benigno das mucosas. As bolhas localizam-se preferencialmente nas mucosas e seguem esta ordem de freqüência: oral, conjuntival, esofageana, laringea e genitália. As lesões têm final cicatricial, com formação de sinéquias (doença mucossinequante de

Lobart-Jacob); podem ocorrer amaurose e estenose orificial, obrigando à traqueotomia. As lesões cutâneas são infreqüentes: existe um tipo puramente cutâneo, conhecido por Brunsting-Perry, caracterizado por ondas sucessivas de bolhas situadas na cabeça e pescoço e menos comum no tronco, o qual responde favoravelmente à sulfapiridina. O penfigóide cicatricial tem evolução crônica e não leva ao óbito, a não ser excepcionalmente, por complicação decorrente de estenose esofágica, como pneumonia por aspiração<sup>3</sup>.

O penfigóide bolhoso é doença rara, constituída por erupção bolhosa generalizada, que acomete principalmente indivíduos idosos. A acantólise ocorre à nível da camada basal da epiderme, na junção dermo-epidérmica. Apresenta, clinicamente, semelhança com o pênfigo vulgar, líquen plano, eritema multiforme, reações por fármacos, dermatite herpetiforme<sup>1</sup>.

Clinicamente, encontramos bolhas generalizadas, tensas, às vezes hemorrágicas, em pele eritematosa ou normal, com predileção pelas superfícies de flexão. As mucosas podem ser atingidas em cerca de trinta por cento dos casos, geralmente a oral, nasal e conjuntival. Geralmente, as lesões não se agrupam, o sinal de Nikolsky pode ser positivo. Para detectá-lo, após o atrito sobre a pele ou mucosa não envolvida, mas próximo às lesões, faz com que a epiderme se descole e pode haver formação de vesícula ou úlcera. Este sinal pode ser encontrado nos diversos tipos de pênfigos e também na necrose epidérmica tóxica<sup>4</sup>.

Excepcionalmente, podemos encontrar vesículas agrupadas, simulando dermatite herpetiforme. Alguns medicamentos podem desencadear quadros clínicos e imunopatológicos idênticos ao penfigóide bolhoso (AAS, Amiodarona, D-penicilamina, Tolbutamida, Antralina, Alcatrão). O penfigóide bolhoso não é considerado doença paraneoplásica, sendo apenas causal pela faixa etária, a associação com neoplasias<sup>5</sup>.

As erupções vesiculares cicatrizam, há retração e formam área cicatricial com espessamento<sup>6</sup>.

## **OBJETIVO**

O objetivo deste trabalho está relacionado à raridade e às seqüelas de um caso clínico de penfigóide bolhoso com envolvimento nasal, orofaringe, laringe, além de comprometimento cutâneo.

## **DISCUSSÃO**

O penfigóide bolhoso envolve cavidade oral, nasal e conjuntiva com mais freqüência; enquanto que faringe, laringe e esôfago são menos comuns<sup>7</sup>.

Em caso de acometimento laríngeo, a obstrução respiratória das vias aéreas superiores inicia-se com rouquidão, estridor e dispnéia. A manifestação clínica de obstrução respiratória inicia-se quando o diâmetro do orifício laríngeo se estreita em torno de 3-4 mm, sendo necessário traqueotomia<sup>6</sup>.

A histopatologia convencional é útil (bolha subepidérmica, com infiltração de eosinófilos), porém não é decisiva, pois há casos em que se superpõem aspectos de dermatite herpetiforme<sup>3</sup>.

O diagnóstico baseia-se na histopatologia pós-biópsia da lesão. Tanto a imunofluorescência direta, quanto a indireta, são úteis; sendo que a direta demonstra padrão linear de Ig G e/ou C3 na membrana basal e a indireta mostra, no soro dos pacientes, presença de IgG em setenta por cento dos casos. Indiscutivelmente, o exame de maior valor diagnóstico é a imunofluorescência direta<sup>3</sup>.

Raramente, o penfigóide bolhoso tem evolução fatal, mesmo na era pós-corticóide. As recorrências são frequentes, mas depois de algumas recidivas o processo extingue-se com ou sem tratamento, ficando as sequelas nas mucosas<sup>3</sup>.

De acordo com as regiões atingidas, resultarão diferentes conseqüências. Em relação à área conjuntival, podem surgir sinéquias palpebrais que diminuem a fenda, ocorrendo cegueira em vinte por cento dos casos. Na cavidade oral, surgem aderências entre a mucosa oral e alveolar. O acometimento da laringe pode levar à rouquidão e sinéquia. Estreitamentos esofágicos e anogenitais podem ocorrer<sup>1</sup>.

A droga de eleição é a prednisona, em doses relativamente elevadas (60-80 mg/dia), seguidas de dose de manutenção após estabilização do quadro. Pode-se associar citotóxicos (azatioprina, ciclofosfamida etc.) e, nesse caso, a dose de prednisona deve ser menor (40 mg/dia). Há casos que respondem bem à sulfapiridina e à dapsona, como na dermatite herpetiforme<sup>3</sup>.

## **RELATO DO CASO**

F.A.M., 37 anos, masculino, lavrador, índio, encaminhado pela Disciplina de Dermatologia, com rouquidão e dificuldade para respirar. Refere que os sintomas tiveram início há dois meses, com caráter progressivo e piora nos últimos três dias.

Referiu lesões em pele, nas regiões torácica e infra-axilares, na cavidade oral, apruriginosas e indolores, com evolução de oito meses. Encontrava-se em uso de prednisona (60 mg/dia), por dez dias. Nega tabagismo, etilismo ou uso de medicações prévias.

Ao exame físico:

### • Otorrinolaringológico

A rinoscopia anterior revelou lesões vesículo-bolhosas na mucosa septal e cornetos. Na orofaringoscopia, verificou-se estenose de palato mole, fusão de pilares amigdaliano anterior e posterior, lesões vesículo-bolhosas na mucosa jugal e labial bilateral e difusamente; língua, gengivas, palato duro, área retromolar, assoalho bucal e arcada dentária sem alterações. A fibronasolaringoscopia flexível mostrou nasofaringe sem comprometimento, edema difuso e lesões vesículo-bolhosas na região glótica, com diminuição importante do espaço aéreo, não se visualizando cordas vocais verdadeiras e região subglótica. Não se encontraram gânglios palpáveis na cadeia cervical.

### • Dermatológico

Presença de lesões vesículo-bolhosas, eritematosas, localizadas na região torácica anterior e infra-axilar bilateral. Sinal de Nikolsky positivo.

Após avaliação do quadro, constatou-se que o paciente se encontrava em obstrução respiratória aguda, sen-

do submetido à traqueotomia e biópsia da mucosa oral e laríngea, confirmando o diagnóstico prévio de penfigóide bolhoso. Preconizou-se uso de prednisona (60 mg/dia), associado, topicamente, ao dipropionato de beclometasona (três vezes/dia), na cavidade nasal e oral.

O paciente foi seguido periodicamente e, após oito meses da intervenção cirúrgica, encontrava-se em regressão da dose de prednisona.

Ao exame físico:

- Otorrinolaringológico

À rinoscopia anterior, verificou-se sinéquia entre cornetos inferiores e septo nasal bilateral, mais extensa à direita, com secreção amarelada; houve regressão das lesões véscico-bolhosas. À orofaringoscopia, persistência da estenose de palato mole, fusão de pilares amigdalinos e presença de lesões véscico-bolhosas na mucosa labial e jugal. A fibronasolaringoscopia revelou sinéquia de laringe, com obstrução total do intróito laríngeo.

- Dermatológico

Apresenta máculas eritematosas cicatriciais nas regiões torácica anterior e infra-axilares bilaterais.

## CONCLUSÃO

1. Frente a paciente portador de penfigóide bolhoso, com lesão em mucosa de vias aéreas superiores, é obrigatória a verificação da permeabilidade da luz laríngea e, quando necessário, realização de intervenção cirúrgica de urgência.

2. Apesar da evolução benigna do penfigóide bolhoso, quando em mucosa, pode haver alterações irreparáveis nas estruturas atingidas, levando ao comprometimento da qualidade de vida do portador destas seqüelas, que são de difícil reparação.

## BIBLIOGRAFIAS:

1. SAMPRIO, CASTRO, RIVITI. *Dermatologia* básica 3ª ed., 1987.
2. PROENÇA N.G.; ALONSO F.F. *Atualização Terapêutica* 16ª ed., 1993.
3. AZULAY & AZULAY. *Dermatologia*, 2ª ed., 1997.
4. CECIL. *Tratado de medicina interna* 19ª ed., 1993.
5. CUMMINGS, FREDRICKSON, HARKER, KARUSE, SCHULLER. *Otolaryngology-Head and Neck surgery*. 2ª ed., 1993.
6. B. DRÄNGER, M. ZIDENBAUM, E. REIFEN and LEITERSDORF. Severe upper airway obstruction and difficult intubation in cicatricial pemphigoid. *Journal of the Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland* 1986, 41:1029-31.
7. HANSON AD, OLSEN KD, ROGERS RS. Upper aerodigestive tract manifestations of cicatricial pemphigoid. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 97: 1988.

## Outros Serviços da Fundação Otorrinolaringologia

- **Tratado de Otologia: R\$ 110,00**
- **Manual de Dissecção do Osso Temporal: R\$ 70,00**
- **Fitas de Vídeo: R\$ 60,00**

**Informações e descontos com Mariza na Fundação Otorrinolaringologia**  
**Telefone: (011) 3068-9855**



## INFORMES PARA PRESCRIÇÃO

### CEFZIL (cefprozil monodratado)

**CONTRA-INDICAÇÕES:** CEFZIL é contra-indicado em pacientes com história de hipersensibilidade às cefalosporinas. **ADVERTÊNCIAS:** Antes de instituir a terapia com CEFZIL, realizar uma pesquisa cuidadosa para determinar se o paciente teve reações prévias de hipersensibilidade com CEFZIL, cefalosporinas, penicilinas ou outras drogas. Se este produto for administrado a pacientes sensíveis à penicilina, cuidados devem ser tomados devido à sensibilidade cruzada entre antibióticos betalactâmicos ter sido claramente documentada e poder ocorrer em até 10% dos pacientes com história de alergia a penicilina. Se ocorrer reação alérgica com CEFZIL, descontinuar a droga. Reações agudas e sérias de hipersensibilidade podem necessitar medidas de emergência. Colite pseudomembranosa foi relatada com quase todos os agentes antibacterianos, inclusive CEFZIL, e pode variar de leve a grave. Portanto, é importante considerar este diagnóstico em pacientes que apresentem diarreia após administração de agentes antibacterianos. Após o diagnóstico de colite ter sido estabelecido, medidas terapêuticas devem ser iniciadas. **PRECAUÇÕES:** Gerais – A dose total diária de CEFZIL deve ser reduzida nos pacientes com disfunção renal severa ("clearance de creatinina  $\leq$  30ml/min") devido a ocorrência de concentrações séricas altas e/ou prolongadas em tais indivíduos com doses usuais. As cefalosporinas, inclusive CEFZIL, devem ser administradas com cautela em pacientes recebendo tratamento concomitante com diuréticos potentes, uma vez que estes agentes são suspeitos de afetarem adversamente a função renal. O uso prolongado de CEFZIL pode resultar no crescimento de microorganismos não sensíveis. Na ocorrência de superinfecção durante a terapia tomar medidas adequadas. Reações de Coombs falso-positivas têm sido reportadas durante o tratamento com antibióticos cefalosporínicos. Interações Medicamentosas – Nefrotoxicidade foi observada após a administração concomitante de antibióticos aminoglicosídeos e cefalosporinas. A administração concomitante de probenecida dobrou a área sob a curva (AUC) para o cefprozil. Interações com Testes Laboratoriais – Os antibióticos cefalosporínicos podem produzir uma reação falso-positiva para glicose na urina, nos testes com redução de cobre (soluções de Fehling ou de Benedict ou Clinitest), mas não com os testes baseados em enzimas (glicose oxidase) para glicosúria. Uma reação falso-negativa pode ocorrer nos testes com ferricianeto para glicose sanguínea. A presença de cefprozil no sangue não interfere com o teste de creatinina no plasma ou na urina pelo método do picrato alcalino. Carcinogênese, Mutagênese e Prejuízo da Fertilidade – Não foi encontrado nenhum potencial mutagênico do cefprozil em células procaríóticas ou eucaríóticas *in vitro* ou *in vivo*. Não foi realizado nenhum estudo *in vivo* de longo prazo para avaliar o potencial carcinogênico. Estudos de reprodução não revelaram prejuízo da fertilidade em animais. Uso na gestação – Não há estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. Devido aos estudos de reprodução animal não serem sempre predizentes da resposta humana, esta droga deverá ser utilizada durante a gravidez apenas se claramente necessário. Uso na Lactação – Deve-se usar de cautela quando da administração de CEFZIL a uma lactante. Uso Pediátrico – A segurança e eficácia em pacientes pediátricos com idade inferior a 6 meses não foram estabelecidas. Fenilacetônúricos – CEFZIL pó para suspensão oral contém 28mg de fenilalanina por 5ml de suspensão reconstituída. **REAÇÕES ADVERSAS:** Gastrintestinais – diarreia (2,9%), náuseas (3,5%), vômitos (1%) e dor abdominal (1%). Hepatobiliares – elevações nos valores de TGO (2%), TGP (2%), fosfatase alcalina (0,2%) e bilirrubina ( $<$ 0,1%). Icterícia colestática tem sido raramente observada. Hipersensibilidade – erupções cutâneas (0,9%), urticária (0,1%). Tais reações têm sido mais frequentemente relatadas em crianças do que em adultos. Sinais e sintomas ocorrem geralmente alguns dias após o início da terapia e diminuem em alguns dias após sua suspensão. Sistema nervoso central – tonturas (1%). Hiperatividade, cefaléia, nervosismo, insônia, confusão e sonolência raramente foram reportadas (menos que 1%) e a relação causal é incerta. Todas foram reversíveis. Hematopoiéticas – contagem transitória de leucócitos diminuída (0,2%), eosinofilia (2,3%). Tempo de protrombina prolongado tem sido raramente relatado. Renais – elevações leves do nitrogênio uréico no sangue (0,1%) e creatinina sérica (0,1%). Outras – reações cutâneas em crianças e superinfecção (1,5%), prurido genital e vaginite (1,6%). Os eventos adversos a seguir, embora estabelecidos como de relação causal ao cefprozil, foram raramente relatados durante a observação pós-comercialização: anafilaxia, febre, doença do soro, eritema multiforme, Síndrome de Stevens-Johnson, trombocitopenia e colite, incluindo colite pseudomembranosa. Para maiores informações sobre farmacologia clínica, microbiologia, indicações, contra-indicações, advertências, precauções, reações adversas, posologia e superdosagem, consulte a bula do produto ou a Divisão Médica. R. Carlos Gomes, 924 - Santo Amaro - São Paulo - SP - CEP 04743-903 Tel.: (011) 882-2375 - Fax: (011) 882-2013.



Bristol-Myers Squibb Brasil