



**FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA**

**MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL**

**MARIANA MARQUES MOURA CARDOSO DE MENESES**

***DERMATOSES BOLHOSAS AUTOIMUNES NA IDADE  
PEDIÁTRICA – ESTUDO RETROSPETIVO***

**ARTIGO CIENTÍFICO**

**ÁREA CIENTÍFICA DE DERMATOLOGIA**

Trabalho realizado sob orientação:

Dr<sup>a</sup> LEONOR RAMOS

Dr. JOSÉ CARDOSO

Fevereiro/2018

## **Dermatoses bolhosas auto-imunes na idade pediátrica- Estudo retrospectivo**

### **Pediatric autoimmune bullous dermatosis- Retrospective study**

Mariana Marques Moura Cardoso de Meneses<sup>1</sup>

Trabalho realizado sob orientação de:

Orientadora: Dr<sup>a</sup> Leonor Isabel Castendo Ramos<sup>1,2</sup>

Co-orientador: Dr. José Carlos Cardoso<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

<sup>2</sup>Serviço de Dermatologia e Venereologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra,  
Coimbra, Portugal

Email: [marianameneses1992@gmail.com](mailto:marianameneses1992@gmail.com)

**Índice**

<b>Introdução</b> .....	8
<b>Materiais e Métodos</b> .....	9
<b>Revisão da literatura</b> .....	10
Membrana Basal.....	10
Sistema do complemento .....	12
Penfigóide bolhoso .....	13
Epidemiologia .....	13
Patogénese.....	13
Apresentação clínica .....	15
Patologias associadas .....	16
Fatores Desencadeantes.....	16
Diagnóstico.....	18
Terapêutica .....	21
Complicações e prognóstico.....	24
Dermatite Herpetiforme .....	25
Epidemiologia .....	25
Patogénese.....	25
Apresentação clínica .....	28
Diagnóstico.....	30
Terapêutica .....	34
Prognóstico.....	38
Dermatose IgA linear .....	39
Epidemiologia .....	39
Patogénese.....	39
Apresentação clínica .....	41
Patologias associadas .....	42
Diagnóstico.....	42
Terapêutica .....	44
Prognóstico.....	46
<b>Casos clínicos</b> .....	47
<b>Discussão e limitações</b> .....	57
<b>Bibliografia</b> .....	60

## **Abreviaturas**

Ac- anticorpo

DAMPS- padrões moleculares associados ao dano tecidual

DBAIs- doenças bolhosas auto-ímmunes

DC- doença celíaca

DH- dermatite herpetiforme

ELISA- ensaio de imunoabsorção enzimática

G6PD- glicose-6-fosfato desidrogenase

IFD- imunofluorescência direta

IFI- imunofluorescência indireta

Ig- imunoglobulina

IL- interleucina

KDa- kilodalton

LABD- dermatose IgA linear

MAC- complexo de ataque à membrana

NC16A- 16º domínio não colagénico

PAMPS- padrões moleculares associados a patogénios

PB- penfigóide bolhoso

TG- transglutaminase

TGe- transglutaminase epidérmica

TGt- transglutaminase tecidual

TNF-1/2- fator de necrose tumoral 1 e 2

## Resumo

**Introdução:** As dermatoses bolhosas na infância, embora sejam pouco prevalentes, apresentam elevada morbidade, com impacto significativo na qualidade de vida. Dividem-se em dois grandes grupos: adquiridas e hereditárias. Serão alvo deste estudo as formas auto-ímmunes, nomeadamente a dermatite herpetiforme, o penfigóide bolhoso e a dermatose IgA linear. Estas relacionam-se com a ação de auto-anticorpos contra componentes das proteínas de adesão intercelular e célula-matriz, resultando num conjunto de alterações cuja manifestação cutânea primária e fundamental consiste no aparecimento de vesículas e bolhas.

**Objetivo:** Analisar a casuística do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra e compará-la com os dados publicados na literatura médica, em termos de idade, formas de apresentação, exames complementares de diagnóstico, tratamento e evolução/prognóstico.

**Materiais e métodos:** Estudo retrospectivo de doentes com diagnóstico de dermatoses bolhosas auto-ímmunes (DBAIs), que foram seguidos no Serviço de Dermatologia e Venereologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra no período de 2007-2017. Foram consultadas bases de dados (PubMed, Índex, b-on e web of science), assim como o livro “Dermatology-volume 2” de Bologna JL *et al.*. A informação obtida foi posteriormente analisada e comparada.

**Resultados:** Dos 6 doentes com DBAIs, 4 (66,6%) foram diagnosticados com penfigóide bolhoso (PB), 1 (16,6%) com dermatite herpetiforme (DH) e 1 (16,66%) com dermatose IgA linear (LABD). Verificou-se um predomínio pelo sexo masculino, tendo sido diagnosticadas, na maioria, na idade pré-escolar. À exceção do doente com DH, todos realizaram terapêutica farmacológica com agentes sistémicos, com remissão das lesões após um período de 12±10 meses.

**Conclusão:** De acordo com estudos anteriores, a LABD é a dermatose bolhosa auto-imune mais frequente na idade pediátrica. O estudo da população pediátrica do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra demonstrou predominância do PB. Todos os doentes envolvidos apresentaram boa evolução clínica, após a implementação de terapêutica, reforçando o bom prognóstico destas patologias nesta faixa etária. Estudos adicionais serão necessários para uma melhor compreensão da prevalência e características clínicas destas patologias na população pediátrica do nosso País.

**Palavras-chave:** “Dermatose bolhosa auto-imune”, “Penfigóide bolhoso”, “Dermatite herpetiforme”, “Dermatose IgA linear” e “Idade pediátrica”.

## Abstract

**Introduction:** Bullous dermatosis in childhood, although not very prevalent, present high morbidity, with a significant impact on the quality of life. They are divided into two main groups: acquired and hereditary. This study will focus on autoimmune forms, namely dermatitis herpetiformis, bullous pemphigoid and linear IgA dermatosis. These are related to the action of autoantibodies against intercellular and cell-matrix adhesion proteins, resulting in a set of alterations whose primary and fundamental cutaneous manifestation consists of vesicles and blisters.

**Objective:** To compare the casuistry of the Dermatology Department of Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra with the data published in the medical literature, in terms of age, forms of presentation, complementary diagnostic tests, treatment and evolution/prognosis.

**Materials and methods:** 6 patients were diagnosed with DBAIs and followed at the Dermatology and Venereology Department of the Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra. Databases such as PubMed, Index, b-on and web of science were consulted, as well as the book “Dermatology-volume 2” by Bologna JL *et al.* The information obtained was subsequently analysed by comparing variables such as age of presentation, clinical manifestations, complementary diagnostic tests, treatment and evolution/prognosis.

**Results:** Of the 6 patients with DBAIs, 4 (66.6%) were diagnosed with bullous pemphigoid (PB), 1 (16.6%) with dermatitis herpetiformis (DH) and 1 (16,66) with linear IgA dermatosis. In all dermatosis, a predominance was found in males, and most of them were diagnosed at preschool age. Almost all patients were treated with systemic agents, which led to clinical remission after a period of 12±10 months.

**Conclusion:** According to previous studies, LABD is the most common autoimmune bullous dermatosis in pediatric age. The study of the pediatric population of the Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra showed a predominance of PB. All the patients involved in this

study showed a good evolution after the treatment, reinforcing the good prognosis of these diseases. However, more studies are needed to better understand the prevalence and clinical characteristics of these pathologies in the pediatric population of our country.

**Key words:** “Autoimmune bullous dermatosis”, “Bullous pemphigoid”, “Dermatitis herpetiformis”, “Linear IgA dermatosis” and “Pediatric age”.



## **Introdução**

As dermatoses bolhosas constituem um grupo de doenças pouco frequentes na idade pediátrica, dividindo-se em dois grandes grupos: adquiridas e hereditárias. Destas, as mais frequentes são as formas adquiridas, destacando-se as reações alérgicas, infeções, doenças auto-ímmunes e toxidermias. Nos últimos 10 anos foram avaliados 15 doentes em idade pediátrica no Serviço de Dermatologia e Venereologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra com suspeita de doença bolhosa, tendo sido confirmado o diagnóstico de DBAI em 6. O presente trabalho irá incidir nas formas diagnosticadas: dermatite herpetiforme, penfigóide bolhoso e dermatose IgA linear.

Estas relacionam-se com a ação de auto-anticorpos contra componentes das proteínas de adesão intercelular e célula-matriz. A maioria das estruturas de adesão da pele (desmosomas, hemidesmosomas, fibrilas de ancoragem e membrana basal) representam complexos proteicos supramoleculares e redes que não só asseguram a integridade e estabilidade mecânica da célula, como regulam funções celulares através da transmissão de sinais entre as células e o seu meio extracelular. Como tal, as dermatoses bolhosas na infância incluem patologias heterogéneas, cuja manifestação cutânea primária e fundamental consiste no aparecimento de vesículas e bolhas. O diagnóstico depende não só das manifestações clínicas, mas também da avaliação histopatológica e recurso a técnicas de imunofluorescência, immunobloting e ELISA.

Apesar de serem doenças com baixa incidência, apresentam elevada morbidade com impacto significativo na qualidade de vida, estado psicológico dos doentes e problemas funcionais.<sup>1</sup>

O presente estudo irá focar a clínica, fisiopatologia e evolução destas doenças bem como a terapêutica, pretendendo verificar a existência de uma correlação entre os dados

publicados na literatura médica e os casos clínicos apurados, quanto à prevalência, características clínicas, exames complementares de diagnóstico, tratamento e prognóstico.

## **Materiais e Métodos**

Realizou-se uma revisão bibliográfica, cujos dados foram obtidos através de um levantamento efetuado em base de dados, como a PubMed, Índex, b-on e web of science, tendo sido dada primazia aos artigos escritos nos últimos 5 anos, recorrendo a palavras-chave como: "Autoimmune bullous dermatosis and pediatric age", "Bullous pemphigoid", "Dermatitis herpetiformis", "Dermatitis herpetiformis and Celiac disease", "Linear IgA dermatosis". Obteve-se um total de 90 resultados, entre estudos prospetivos, relatos de casos e revisões sistemáticas, excluindo-se aqueles que incidiam apenas na epidermólise bolhosa adquirida e pênfigo, tendo como resultado final 43 artigos.

Consultou-se também o livro " Dermatology-volume 2 " de Bologna JL *et al*, nomeadamente os capítulos 28, 30 e 31, pertencentes à secção 5.

Através da base de dados clínica e histopatológica do Serviço de Dermatologia e Venereologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, foram encontrados nos últimos 10 anos, 6 casos confirmados de dermatoses bolhosas auto-imunes em idade pediátrica. Destes, avaliaram-se os seguintes dados: patologia, idade, sexo, manifestações clínicas, exames complementares, tratamento e posterior evolução da doença.

## Revisão da literatura

### Membrana Basal

A membrana basal é uma estrutura laminar na base do epitélio, que se localiza entre célula-matriz ou entre célula-célula (Fig. 1), cujos componentes variam consoante o tipo de tecido, podendo apresentar diferentes funções, de que se destacam: influência na diferenciação, morfogénese e apoptose celular, migração e fixação celular e barreira permeável para células e macromoléculas.<sup>2</sup>

Na pele existem dois complexos major de membrana basal, um localizado na interface epiderme-derme e outro na microvasculatura da derme. A membrana basal da epiderme é constituída por subgrupos de estruturas (Fig. 2 e 3), como o citoesqueleto, hemidesmosomas, membranas plasmáticas de queratinócitos adjacentes, lâmina lúcida, lâmina densa e sub-lâmina densa na derme papilar. Filamentos intermediários de queratina ligam-se aos hemidesmosomas, localizados na membrana basal plasmática do queratinócito. Estes, por sua vez ligam-se à lâmina densa por pequenos filamentos de ancoragem. A região constituída pelos filamentos que ligam os hemidesmosomas dos queratinócitos basais à lâmina densa subjacente denomina-se de lâmina lúcida.<sup>2</sup>

A lâmina densa é uma estrutura de elevada eletrodensidade, que na sua composição contém 3 componentes major: a laminina, colagénio tipo IV e o proteoglicano sulfato de heparano. Na sub-lâmina densa, placas e proteínas filamentosas são ancoradas pelas fibrilhas de ancoragem à derme papilar.<sup>2</sup>

Nas dermatoses bolhosas auto-imunes existem anticorpos contra antigénios da epiderme ou da membrana basal. Por intermédio de técnicas biomoleculares, o reconhecimento do complexo anticorpo-antigénio representa um dos meios de determinação do tipo de dermatose auto-imune do doente.<sup>2</sup>

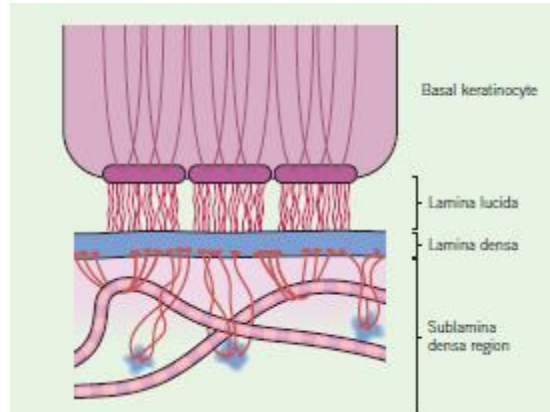


Figura 1- Principais estruturas da membrana basal epidérmica.\*

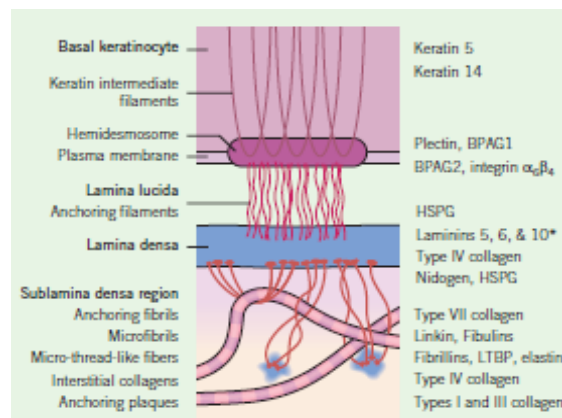


Figura 2- Modelo da membrana basal epidérmica.\*

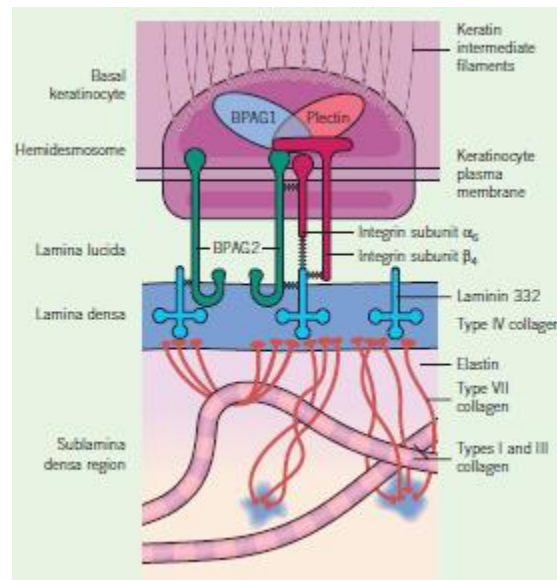


Figura 3- Interação entre as diversas moléculas que constituem a membrana basal epidérmica.\*

\* Imagens do livro ‘ Dermatology-volume 2’ de Bologna JL *et al*, capítulo 28, secção 5

Sistema do complemento

O sistema do complemento é constituído por um conjunto de moléculas que têm ação não só na defesa contra infeções microbianas, mas também na mediação da inflamação e dano tecidual. A sua ativação pode efetuar-se através de 3 vias: a clássica, a alternativa e a da lectina, sendo que todas culminam com a ativação do componente C3 que, por sua vez, conduz à ativação de fatores, como o componente C5a e à lise celular e de microrganismos através do complexo de ataque à membrana (Fig.4). Este processo está assim envolvido na perda de coesão entre as células.<sup>3</sup>

Os queratinócitos, para além da sua função estrutural na pele, participam ativamente nos processos inflamatórios e imunológicos, ao secretarem várias citocinas, quimiocinas e componentes do complemento.

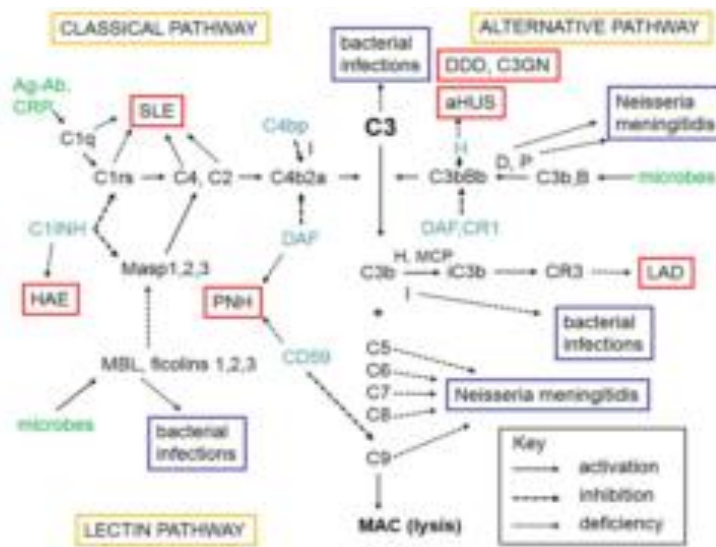


Figura 4- Representação das 3 vias de ativação do sistema do complemento (quadrados amarelos), a interação entre as moléculas/microrganismos que estimulam a sua ativação (a verde), os componentes necessários para esse efeito (a preto) e os diferentes reguladores (a azul). Nos quadrados azuis e vermelhos estão representados as síndromes e infeções que resultam do défice destes componentes. MBL- lectina ligadora da manano; MAC- complexo de ataque à membrana; C1-INH- inibidor plasmático de C1; C4bp- proteína ligadora de C4b; SLE- lúpus eritematoso sistémico; HAE- angioedema hereditário; PNH- hemoglobinúria paroxística noturna; DDD- doença dos depósitos densos; C3GN- C3 glomerulopatia; aHUS- síndrome hemolítico urémico; LAD- deficiência de adesão leucocitária; DAF- fator acelerador do decaimento; MASP- serina protease associada à lecitina ligadora de manose; CR- recetor do complemento; H- fator H; D- fator D; P- properdina; I- fator I; B, fator B; CD59- protectina; MCP- cofator da proteína de membrana.

## Penfigóide bolhoso

### **Epidemiologia**

O PB continua a ser a DBAI mais frequente nos adultos, sendo pouco comum na idade pediátrica.<sup>2,4,5</sup> A incidência mundial anual varia de 6,6 a 42,8 novos casos por milhão de pessoas<sup>6</sup> e atinge igualmente ambos os sexos.

Embora a sua prevalência na idade pediátrica seja rara, verificam-se dois picos de incidência, antes do ano de idade, e aos 8 anos.<sup>7</sup> Manifesta-se, por vezes, com características clínicas diferentes da do adulto e apresenta melhor resposta terapêutica.<sup>8</sup>

### **Patogénese**

O penfigóide bolhoso (PB) é uma doença imunomediada associada a uma resposta humoral e celular contra o antígeno BP230 e o terminal carboxil do antígeno BP180.

O antígeno BP230 ou BPAG1 (Fig.3) é uma proteína intracelular que pertence à família das plaquinas que promove a adesão de filamentos intermédios do citoesqueleto aos hemodesmosomas. O BP180 ou BPAG2 é uma glicoproteína transmembranar cuja porção extracelular consiste em 15 subdomínios colagénicos e 16 não colagénicos, sendo também designado por colagénio XVII. O 16º domínio não colagénico (NC16A), que se localiza no exterior da membrana celular, é o componente imunodominante do BP180, funcionando como recetor de superfície celular, contribuindo para a manutenção da coesão derme-epiderme, por ligação à laminina 5 (Fig.3). Os anticorpos contra estes dois antígenos pertencem às subclasses IgE, IgG1 e IgG4, sendo a IgG4 predominante. Enquanto os anticorpos contra BP180 são responsáveis pelo processo envolvido no aparecimento das bolhas iniciais, os anticorpos anti-BP230 são considerados um evento secundário, conduzindo a um aumento da reação inflamatória e maior dano tecidual.

Os complexos antígeno-anticorpo levam à ativação do complemento, recrutamento de células inflamatórias (neutrófilos, mastócitos e eosinófilos), libertação de quimiocinas (como IL-5 e eotaxina) e de proteases (como a metaloproteinase-9 da matriz e a elastase de neutrófilos), com consequente degradação da matriz extracelular e formação de bolhas subepidérmicas.

A ação de células T auto-reativas e células T reguladoras tem sido também evocada na patogénese das DBAIs.<sup>9</sup> Doentes com PB desenvolvem uma resposta de células T auto-reativas contra os antígenos BP180 e BP230, sendo esta ativação fulcral para a estimulação das células B e consequente produção de autoanticorpos. Verificou-se associação entre alelos HLA de classe II (por exemplo, HLA-DQB1 \* 0301) à capacidade de resposta das células T auto-reativas anti-BP180.<sup>2</sup> Esses linfócitos T, cujos epítomos relevantes principais parecem localizar-se dentro do domínio NC16, têm um fenótipo CD4+ e produzem citocinas Th1 (interferão- $\gamma$ ) e Th2 (IL-4, IL-5 e IL-13), que parecem ser particularmente relevantes para a fisiopatologia do PB. A subclasse IgG4, cuja secreção é regulada pelas citocinas Th2, é uma das principais subclasses dos anticorpos anti-BP180.<sup>2</sup> Contudo, mais recentemente, foi demonstrada a existência de uma correlação positiva entre os níveis de IgE total no soro e os níveis de anticorpos anti-membrana basal, tendo-se verificado um maior predomínio desta subclasse nos doentes com fenótipo bolhoso, comparativamente com os que possuem lesões urticariformes.<sup>10</sup>

Os toll-like receptors (TLRs) reconhecem microrganismos invasores (através dos padrões moleculares associados a patogénios (PAMPs)) e a existência de dano tecidual (através dos padrões moleculares associados ao dano tecidual (DAMPs)), dos quais fazem parte moléculas como as proteínas de choque térmico, produtos de degradação da matriz extracelular e proteínas do grupo 1 de alta mobilidade (HMGB1). As células epiteliais, incluindo os queratinócitos, expressam estes recetores, que quando ativos, levam à produção

de fatores pró-inflamatórios e interferões tipo I, que contribuem para o desenvolvimento ou progressão de doenças auto-ímmunes sistémicas. No estudo realizado por X. Sun *et al.* em 2016, a expressão do subtipo TLR4 demonstrou estar aumentada na epiderme, sugerindo uma associação com as dermatoses bolhosas auto-ímmunes, sendo no entanto necessários mais estudos para clarificar esta associação.<sup>9</sup>

O PB e a DH são particularmente pruriginosos, tendo sido verificado um elevado valor sérico de IL-31, assim como elevado número de células IL-31 positivas nas lesões cutâneas.<sup>11</sup>

### **Apresentação clínica**

O PB caracteriza-se por duas fases de apresentação clínica: fase pré-bolhosa/não bolhosa e fase bolhosa.

A fase não bolhosa está presente em 20% dos casos de PB,<sup>8</sup> podendo mesmo ser a única manifestação da doença. Manifesta-se habitualmente por prurido (que pode ser leve a intratável), associado a lesões eczematosas, papulosas ou urticariformes, podendo durar semanas a meses.

A fase bolhosa caracteriza-se por vesículas e bolhas tensas que surgem em pele normal ou eritematosa, bem como pápulas e placas urticariformes, que podem adquirir um padrão anular ou figurado. As lesões bolhosas são tensas, de dimensões variáveis (1-4 cm), com líquido seroso, deixando áreas erosivas e crostosas. As lesões tendem a ser simétricas, predominando nas superfícies flexoras dos membros, e tronco inferior, nomeadamente no abdómen.

As lesões na mucosa oral ocorrem em 10-30% dos casos,<sup>2</sup> sendo que as mucosas conjuntival, nasal, faríngea, esofágica e anogenital estão raramente afetadas.



Na idade pediátrica, apesar de a clínica poder ser semelhante à verificada no adulto, há uma maior disseminação das lesões e um predomínio de envolvimento acral, bem como um atingimento preferencial da mucosa genital (vulvar).<sup>12</sup>



*Figura 5-Eritema anular edematoso disperso, com bolhas tensas nas regiões acrais.*<sup>15</sup>

### **Patologias associadas**

Raramente, alguns doentes com PB podem manifestar outros distúrbios auto-ímmunes concomitantes, tais como artrite reumatóide, tiroidite de Hashimoto, dermatomiosite, lúpus eritematoso sistémico e trombocitopenia auto-ímmune. O PB pode estar associado a distúrbios neurológicos (doença de Parkinson, esclerose múltipla), psiquiátricos (doença bipolar) e vasculares (acidente vascular cerebral). Casos de neoplasias malignas, nomeadamente distúrbios linfoproliferativos também foram descritos.<sup>2</sup>

No entanto, demonstrou-se a ausência de risco acrescido para o desenvolvimento destas patologias na idade pediátrica.<sup>2</sup>

### **Fatores Desencadeantes**

Alguns autores relatam a existência de possíveis fatores desencadeantes para o PB, dos quais se destacam fármacos, anticorpos maternos não específicos, agentes infecciosos e vacinas.<sup>2</sup>

Os diuréticos e neurolépticos demonstraram maior associação com o desenvolvimento de PB. No entanto, outros fármacos (analgésicos, antibióticos, iodeto de potássio, ouro e captopril) devem ser considerados, embora a sua associação com esta dermatose possua menor evidência científica. Considera-se que esta associação advém da alteração da resposta imunológica e das propriedades antigénicas da membrana epidérmica que, associada à suscetibilidade genética, conduz ao desenvolvimento desta patologia.<sup>2</sup>

No que diz respeito à associação com as vacinas, esta tem maior relevância na idade pediátrica. Considera-se haver um período de latência entre a toma e a manifestação da doença, que pode ir de 1 dia a 4 semanas. Várias vacinas foram implicadas, nomeadamente a da difteria, tétano, tosse convulsa, poliomielite, gripe, hepatite B, meningococo C, pneumococo, BCG e a do rotavírus.<sup>12</sup> No entanto, a atribuição de causa-efeito é dificultada pelo elevado número de vacinas no primeiro ano de vida, levantando dúvidas sobre a sua efetiva relação com o PB. Em indivíduos geneticamente predispostos, julga-se que a vacinação pode revelar um PB subclínico, aumentando a resposta auto-imune. Outra teoria proposta, tendo como fundamento a inexistência de semelhança entre as proteínas da membrana basal e os componentes das vacinas, refere que a inflamação induzida na pele pela vacinação provoca rutura da membrana basal, com criação de anticorpos anti-membrana basal.<sup>12</sup> Esta explicaria assim, a raridade deste acontecimento nas crianças, apesar das vacinações frequentes.

Importa salientar que nos doentes cujo fator desencadeante foi aparentemente a vacinação, a reintrodução da mesma e a manutenção do cumprimento do programa nacional de vacinação não se associam a recorrência da doença.<sup>12</sup>

Quanto aos restantes fatores desencadeantes referidos, alguns autores consideram que a reação cruzada entre os anticorpos maternos e os produzidos após a exposição a um

agente patogénico, com os antigénios da membrana basal, estão na base do aparecimento desta dermatose.<sup>12</sup>

## **Diagnóstico**

O diagnóstico do PB faz-se através da conjugação de dados clínicos, histológicos e de outros exames complementares de diagnóstico como técnicas de imunofluorescência e biologia molecular.

O diagnóstico diferencial é amplo, variando conforme se está perante a fase bolhosa ou não bolhosa da doença. No caso da fase bolhosa há que distinguir de outras dermatoses bolhosas (epidermólise bolhosa adquirida, penfigóide cicatricial, dermatite herpetiforme, dermatose IgA linear), toxidermias bolhosas (síndrome de Stevens-Johnson), eczema desidrótico, dermatite de contacto e pseudoporfiria. Na idade pediátrica deverão ser também considerados o impetigo bolhoso, prurigo bolhoso e a mastocitose.

Na fase não bolhosa, deve fazer-se o diagnóstico diferencial com toxidermias, dermatites de contacto alérgica e irritativa, escabiose, dermatoses urticariformes e reações a picadas de artrópode.

### Estudo histopatológico

A biópsia cutânea para avaliação histopatológica deverá ser realizada em pele lesada. O estudo histológico revela a presença de bolhas subepidérmicas contendo polimorfonucleares neutrófilos e eosinófilos e um moderado infiltrado inflamatório dérmico e perivascular, rico em eosinófilos e células mononucleares.<sup>13</sup>

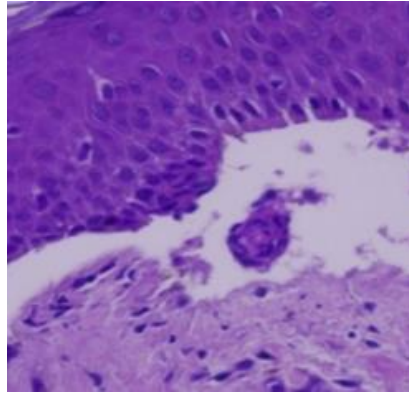
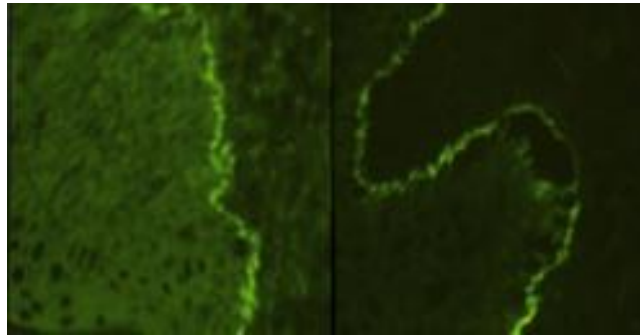


Figura 6- Bolha subepidérmica.<sup>46</sup>

### Imunofluorescência direta

A IFD é considerada o *goldstandard* no diagnóstico do PB. Baseia-se na utilização de anticorpos marcados com um fluorocromo dirigidos contra imunoglobulinas e frações do complemento humanas. Quando irradiados com luz ultravioleta os fluorocromos emitem radiação no espectro do visível, o que permite observar se existe ou não deposição de anticorpos na pele do doente, bem como o respetivo padrão de deposição.

A biópsia cutânea para IFD deverá ser realizada em pele perilesional. Perante um caso de PB, serão observados depósitos lineares de IgG e C3 na zona da membrana basal ao longo da junção dermo-epidérmica. No entanto, esta distribuição não é específica do PB, podendo ser observada noutras dermatoses, como o penfigóide cicatricial e a epidermólise bolhosa adquirida. Para fazer o diagnóstico diferencial, pode recorrer-se à técnica ‘*salt-split skin*’, através da qual a amostra é incubada em 1 mol/L de cloreto de sódio (NaCl), que promove a clivagem ao nível da lâmina lúcida. É, dessa forma, possível avaliar se os anticorpos do doente se ligam ao lado epidérmico ou dérmico. No caso do PB, a presença de depósitos no lado epidérmico ou de ambos os lados reforça o seu diagnóstico, por ser altamente específico, uma vez que aí se encontram os antígenos BP180 e BP230, no hemidesmosoma.<sup>2,14</sup>



*Figura 7- Depósitos lineares de IgG e C3 na membrana basal.<sup>46</sup>*

### Imunofluorescência indireta

A IFI utiliza como amostra o soro do doente, a partir do qual se avalia a presença de anticorpos circulantes contra a membrana basal. Cerca de 60-80% dos doentes têm estes anticorpos, sendo a sua maioria IgG. Apesar de menos frequente, alguns autores relatam a presença de IgE e IgA circulantes, sendo que foi demonstrada a existência de correlação entre a reatividade evidenciada na IFI e o valor sérico de IgE.<sup>10,15</sup>

### Imunoblotting ou Western blot

As técnicas descritas anteriormente, embora sejam as mais utilizadas no diagnóstico de PB, por vezes é necessário recorrer a outras alternativas. O imunoblotting permite identificar e caracterizar os complexos antígeno-anticorpo, recorrendo a anticorpos para identificar proteínas alvo.<sup>16</sup> Estas são separadas por eletroforese, consoante o seu peso molecular e transferidas para uma membrana de nitrocelulose. De seguida, o anticorpo primário para um alvo específico é adicionado indo-se ligar ao antígeno (proteínas alvo) e posteriormente, um anticorpo secundário marcado é introduzido ligando-se ao complexo anticorpo primário-antígeno, visualizando-se a reação entre estes.

### Ensaio de imunoabsorção enzimática

A ELISA, à semelhança da técnica anterior, baseia-se na imunodeteção utilizando proteínas recombinantes que abrangem regiões específicas dos antigénios do PB (BP180 e BP230). Com o objetivo de dosear anticorpos, antigénios, proteínas e glicoproteínas em amostras biológicas, esta representa outro método de diagnóstico desta dermatose ao detetar, com elevada especificidade (>90%), a presença dos autoanticorpos e a sua concentração.<sup>2</sup>

### Estudo analítico

Relativamente às alterações laboratoriais, é expectável verificar-se eosinofilia (estudos relatam a sua presença em 50-60% dos doentes<sup>17</sup>), admitindo-se poder existir uma relação entre a sua presença e o fenótipo do PB (correlação com a presença de bolhas e erosões).<sup>17</sup>

## **Terapêutica**

O tratamento do PB tem como objetivo diminuir a resposta inflamatória e a produção de anticorpos, recorrendo-se, para este efeito, tanto à terapêutica medicamentosa como à não medicamentosa.

### Farmacológica

Os corticosteróides sistémicos têm sido a escolha primordial, como prednisolona oral na dose de 0,5-1 mg/kg/dia, durante 1 a 2 semanas, até ao controlo da doença, altura em que esta dose é progressivamente reduzida, durante um período de 6-9 meses.<sup>18</sup> Apesar da sua eficácia, os efeitos adversos que se lhe associam motivaram a realização de estudos com corticóides tópicos. Embora tenha sido demonstrada eficácia no controlo da doença, os resultados não foram conclusivos no que diz respeito à sua remissão. Desta forma, por apresentar melhor perfil de segurança, a corticoterapia tópica tem sido recomendada como

primeira linha nos casos de doença ligeira e limitada. Contudo, é um tratamento que a longo prazo não é tão vantajoso em monoterapia, pois associa-se a custos elevados, baixa adesão e tolerabilidade, e impacto na qualidade de vida.<sup>2,19</sup>

Segundo Amber *et al*, a aplicação diária de 10-30 g de propionato de clobetasol tópico, associado a 4 meses de prednisolona oral, mostrou-se igualmente eficaz no controlo do PB moderado a severo, comparativamente com a terapêutica tradicional, permitindo assim reduzir os efeitos cumulativos associados à corticoterapia sistémica. No seu estudo foi também relatada redução dos anticorpos anti-BP180 e BP230, em resposta à terapia tópica.

A utilização de imunossuppressores continua a ser controversa, sendo reservada como terapêutica de segunda linha no PB quando os corticóides se revelam ineficazes ou contraindicados, não existindo referência à sua utilização nos doentes pediátricos. Dentro desta classe, os agentes mais utilizados são a azatioprina (1,5-2,5 mg/kg/dia), micofenolato de mofetil (2-3g/dia), clorambucil, metotrexato (0,1 mg/kg/dia) e ciclofosfamida (1-3 mg/kg/dia).<sup>2,8,20</sup>

A dapsona, em combinação com corticoterapia tópica, também constitui uma alternativa ao tratamento, exceto quando se verifica deficiência da glucose-6-fosfato desidrogenase.<sup>4</sup> Esta tem interesse particularmente na presença de envolvimento mucoso. A combinação de minociclina, tetraciclina e ou nicotinamida (500-2000 mg/dia) constitui também uma alternativa em casos de doença ligeira. O benefício de imunomoduladores tópicos, como o tacrolimus, permanece ainda por confirmar.<sup>2</sup>

Em casos de difícil controlo, a utilização de rituximab (anticorpo anti-CD20) é uma das alternativas. Tendo como alvo os linfócitos B (produtores de anticorpos) demonstrou ser eficaz na diminuição do título de anticorpos anti-BP180. Uma vez que este fármaco tem impacto no sistema imune, aumentando a incidência de infeções, aconselha-se a associação com imunoglobulina intravenosa (IVIG) com o objetivo de diminuir este risco.<sup>2,8,21</sup>

Atualmente, estudos relatam o efeito benéfico da monoterapia com IVIG (400 mg/kg/dia, durante 5 dias) na evolução da doença, podendo ser usada com segurança em crianças.<sup>2,8</sup>

Por último, com base no que foi descrito anteriormente sobre a existência de anticorpos IgE anti-BP180, são vários os relatos de casos descritos na literatura que apoiam o uso de omalizumab, um anticorpo mononuclear anti-IgE. Ao inibir a ligação deste anticorpo às células, diminui também a expressão de recetores IgE na superfície das células. Este fármaco demonstrou ser especialmente útil nos doentes com elevados níveis séricos deste anticorpo.<sup>21,22</sup> Contudo, é necessário avaliar qual das subclasses desempenha um papel mais significativo na patogénese da doença, pois caso seja a subclasse IgG, beneficiará antes do tratamento com rituximab.<sup>8,21,22</sup> Tendo em consideração que o omalizumab pode provocar trombocitopenia, deverá ser efetuada monitorização regular através da realização de hemograma.<sup>23</sup> Mais estudos são necessários para que terapias mais eficazes e seguras possam ser implementadas no futuro.

Na população pediátrica, há uma boa tolerância aos corticosteróides orais, tendo sido demonstrado o seu interesse nos casos extensos. Em 85% dos doentes com menos de um ano de idade, a monoterapia com corticoterapia oral conduz a rápido controlo da doença, ao contrário do que se verifica nas crianças mais velhas, em que 55% pode necessitar de terapêutica adjuvante com dapsona.<sup>8</sup>

#### Não farmacológica

A utilização de antissépticos locais e a punção das bolhas é de primordial importância para prevenir a sobre-infeção bacteriana, umas das principais complicações do PB.



## **Complicações e prognóstico**

O PB na idade adulta é considerado uma doença crónica, com exacerbações e remissões espontâneas, tendo um impacto significativo na qualidade de vida do doente.<sup>1</sup>

No entanto, na idade pediátrica, a evolução clínica do PB é geralmente benigna, sendo o seu prognóstico excelente. O recurso à farmacoterapia encurta a sua duração e minora os sintomas associados. Apesar de a maioria dos casos regredir na totalidade em aproximadamente 5 meses, recorrências de menor intensidade após o episódio inaugural são frequentes.

No que diz respeito a complicações associadas ao tratamento, pela utilização crónica de corticóides sistémicos, há que ter em consideração alguns fatores importantes como o crescimento da criança e o eventual desenvolvimento de insuficiência da supra-renal.

## Dermatite Herpetiforme

A dermatite herpetiforme, ou também designada doença de Dering-Brocq, é uma patologia crónica, representando, segundo alguns autores, a manifestação cutânea da sensibilidade ao glúten.<sup>2</sup> A sua associação com a enteropatia sensível ao glúten é atualmente conhecida e bem caracterizada.

### **Epidemiologia**

A DH é uma doença rara, afetando sobretudo adultos jovens.<sup>2</sup> Há, no entanto, casos relatados em idades tão precoces como 8 meses de idade, até idades tão tardias como os 90 anos.<sup>24</sup> Apesar de a DH ser muito rara na pré-puberdade e puberdade, considera-se que na idade pediátrica a faixa etária mais afetada é entre os 2-7 anos.<sup>2,25</sup> A população caucasiana e do norte da Europa é a mais atingida, sendo que abaixo dos 20 anos predomina no sexo feminino.<sup>25,26</sup>

### **Patogénese**

Apesar de a etiopatogenia desta dermatose não ser totalmente conhecida, supõe-se que a deposição de IgA, subclasse A1, na derme papilar desencadeia o recrutamento de neutrófilos e ativação do complemento, que estão na base do aparecimento das lesões cutâneas.<sup>24</sup>

Destaca-se uma forte associação genética com genótipo HLA DQ2 (A1 \* 0501, B1 \* 02), presente em 90% dos doentes. Os restantes parecem estar associados ao heterodímero DQ8 (A1 \* 03, B1 \* 03).<sup>2</sup> No entanto, menos de 50% da predisposição genética é devida a HLA específicos, pelo que também deve ser realizada pesquisa de genes não HLA (genes do cromossoma 4q27).<sup>2,24</sup>

O glúten, uma proteína amorfa composta de gliadina e aminoácidos constituintes da glutenina, está presente em sementes de cereais da família *Gramineas*, tais como trigo, centeio, cevada e híbridos desses grãos. A gliadina é a fração solúvel em álcool do glúten, sendo um dos produtos da sua digestão. Esta representa o componente antigénico, sendo absorvida através da lâmina própria. A partir deste ponto, inicia-se o processo imunopatogénico em que resíduos de glutamina da gliadina são desaminados pela TGt (transglutaminase tecidual) e estabelecem-se ligações covalentes entre resíduos de lisina da TGt e a glutamina da gliadina. Esta reação é fulcral, uma vez que serve para otimizar a apresentação antigénica. Os peptídeos de gliadina desaminados ligam-se às moléculas HLA-DQ2 ou -DQ8 presentes nas células apresentadoras de antígenos, sendo de seguida apresentados a células T CD4+, resultando na produção de citocinas Th1 e metaloproteases que induzem dano celular e remodelação tecidual. Adicionalmente, estes linfócitos absorvem os complexos TGt-gliadina e apresentam-nos aos linfócitos B que são estimulados a produzir anticorpos IgA contra múltiplos antígenos: gliadina, gliadina ligada à TGt, TGt e TGe (transglutaminase epidérmica). Linfócitos T citotóxicos são também estimulados, contribuindo para a hiperplasia e atrofia vilosa que se verifica a nível intestinal.<sup>2</sup>

As TGs (transglutaminases) características da epiderme são a TG1, TGt, TGe e TG5, apresentando distribuição distinta consoante o tecido. Destas, a mais relevante na etiopatogenia da DH é a TGe, presente na camada granulosa, cutícula capilar e córtex.<sup>27</sup>

A exposição contínua à gliadina vai provocar, nos doentes que já têm anticorpos anti-TGt, e através do fenómeno de propagação de epítomos, a produção de anticorpos IgA anti-TGe, que, num subgrupo de doentes, irá conduzir ao desenvolvimento de DH.

A deposição destes anticorpos origina complexos imunes IgA-TGe nas papilas dérmicas, que conduz não só à quimiotaxia de neutrófilos (cuja desgranulação liberta proteases, como a colagenase e a elastase), mas também à ativação do complemento pela via

alternativa, com conseqüente lesão da membrana basal. Os queratinócitos locais e macrófagos, em resposta a este processo, libertam enzimas como metaloproteases e estromelisin-1, que degradam a matriz extracelular. Assim, ocorre a degradação de componentes essenciais à integridade da membrana basal, tais como a laminina-1 e fibras de colagénio tipo IV e VII, resultando no aparecimento da bolha subepidérmica. Este processo ocorre ao longo de um período de 24h.<sup>2,25,27</sup>

Com base no que foi referido anteriormente, surgiu uma teoria que refere a importância da exposição contínua ao glúten, sendo mais provável que a DH ocorra em doentes com envolvimento intestinal assintomático, uma vez que a evolução da doença é mais longa. Por outro lado, em doentes com DC é expectável encontrar-se mais frequentemente anticorpos IgA anti-TGe em adultos do que em crianças.<sup>2</sup>

Embora o anticorpo predominante nesta patologia seja da subclasse IgA, estudos revelaram que as subclasses IgM, IgG e componente C3 do complemento podem estar presentes.<sup>24</sup>

Ainda na imunopatologia da DH, é importante salientar o mecanismo subjacente ao prurido (elevado nível sérico de IL-31 e elevado número de células IL-31 positivas<sup>11</sup>), sendo semelhante ao descrito anteriormente no PB.

Significativo é também o papel do meio ambiente no desenvolvimento de manifestações clínicas, pelo que poderá concluir-se que a DH é uma doença multifatorial.<sup>2</sup>

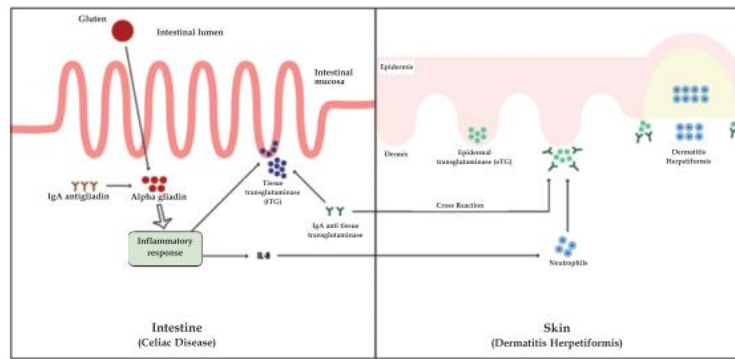


Figura 8- Após a absorção do glúten, ocorre a desaminação da gliadina pela TGt e a ativação de mecanismos que conduzem à produção de Ac IgA anti-TGt. A exposição contínua ao glúten induz a produção de Ac IgA anti-TGt através do fenómeno de propagação de epítomos, resultando no desenvolvimento de DH.<sup>25</sup>

## Apresentação clínica

A DH caracteriza-se pelo aparecimento de lesões polimórficas com vesículas, pápulas e placas urticariformes, sendo que lesões papulo-vesiculares agrupadas ou “herpetiformes” são bastante características. Embora a vesícula seja a lesão mais comum, podem também observar-se bolhas tensas cujo conteúdo varia de seroso a hemorrágico (Fig.9).<sup>24</sup> As lesões têm uma distribuição simétrica, localizando-se preferencialmente às superfícies extensoras dos joelhos, cotovelos, face extensora dos antebraços, dorso, glúteos, região sagrada, pescoço e face, podendo ainda haver atingimento isolado do couro cabeludo.<sup>2,26</sup> Em casos mais graves existe um comprometimento generalizado.

Tratando-se de uma patologia pruriginosa, as escoriações são frequentes. Subsequentemente, podem observar-se áreas de discromia pós-inflamatória.<sup>2,24-26</sup>

Para além das lesões descritas, foram relatadas várias apresentações atípicas da DH, nomeadamente na criança, incluindo lesões petequiais e equimóticas palmo-plantares. Outras manifestações são hiperqueratose palmo-plantar, pápulas de urticária crónica, lesões vasculite leucocitoclástica-like e lesões prurigo-like.<sup>26</sup> Alguns doentes podem apenas manifestar eritema ou prurido intenso, razão pela qual o diagnóstico desta patologia pode ser bastante desafiante.

A DH raramente afeta a mucosa, embora se possam observar depósitos de anticorpos nesta região.<sup>25</sup>

A presença de clínica associada à má-absorção gastrointestinal é outro dos achados clínicos que pode acompanhar esta dermatose, verificando-se em cerca de 20% dos doentes. No entanto, embora a maioria seja assintomática, mais de 90% possui sensibilidade intestinal ao glúten. Como tal, esteatorreia, perda ponderal, contrações musculares espasmódicas dolorosas, anemia ferripriva, doença óssea metabólica, atraso no crescimento e desnutrição, são manifestações associadas a este quadro.<sup>24,25</sup> O envolvimento intestinal não é contínuo, pelo que muitas vezes são necessárias múltiplas biopsias intestinais, variando histologicamente desde uma infiltração mínima da lâmina própria por linfócitos, até à atrofia vilositária total do intestino delgado. A intensidade dos sintomas correlaciona-se com a atividade imunológica.



*Figura 9- Lesões vesico-bolhosas no MI (direita); Vesículas agrupadas sobre uma base eritematosa, com disposição linear no bordo da lesão (esquerda).<sup>25</sup>*

### **Patologias associadas**

Vários autores descrevem um aumento na incidência de outras patologias auto-imunes, particularmente patologia tiroideia (tiroidite de Hashimoto), anemia perniciosa, atrofia gástrica, diabetes *mellitus* tipo 1, lúpus eritematoso sistémico, doença de Sjögren, sarcoidose, vitiligo e alopecia areata.<sup>2,24,25</sup>

A incidência de linfoma de células T associada à enteropatia também está aumentada em doentes com DH, estando provavelmente relacionada com a estimulação linfocítica local a longo prazo, secundária à exposição ao glúten, sendo que na maioria dos casos são descritos linfomas não Hodgkin.<sup>2,25</sup>

## **Diagnóstico**

Na criança, outras DBAI devem ser consideradas, nomeadamente o PB e LABD. No entanto, outros diagnósticos mais frequentes devem ser tidos em conta, tais como dermatite atópica, escabiose, urticária e impetigo. Por outro lado, no adulto consideram-se outras doenças bolhosas auto-imunes (LABD e PB), prurigo nodular, urticária, eritema multiforme e lúpus eritematoso bolhoso.<sup>2,26</sup>

### Estudo Histopatológico

A biópsia cutânea deve ser realizada se possível numa vesícula intacta, ou em alternativa numa área eritematosa ou eritemato-papular.

A análise microscópica das áreas eritematosas caracteriza-se por edema da derme papilar e infiltração por neutrófilos (microabcessos neutrofilicos, ou também denominados microabcessos de Piérard), bem como infiltrado linfocitário perivascular superficial. No caso de uma vesícula ser biopsada, objetivar-se-á uma bolha subepidérmica contendo predominantemente neutrófilos, podendo também ser identificados eosinófilos.<sup>24,25,26</sup> A presença de infiltrado inflamatório perivascular nas áreas superficial e média da derme é também característico.<sup>25,26</sup>

Embora estes resultados sejam evocativos de DH, não fazem por si só o diagnóstico, uma vez que a imagem histopatológica é inespecífica em aproximadamente 35 a 40% dos casos, pois, patologias como o PB e LABD, podem apresentar imagens histológicas semelhantes.

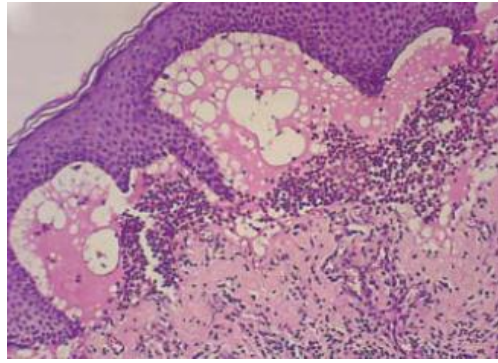


Figura 10- Bolha subepidérmica com infiltrado neutrofilico na derme papilar.<sup>25</sup>

Como foi descrito anteriormente, estes doentes apresentam envolvimento intestinal, que pode ser documentado através de avaliação histopatológica. A endoscopia digestiva alta, com realização de biópsias duodenais continua a ser o pilar no diagnóstico da DC. Estas são realizadas pelo gastroenterologista e, de modo a aumentar a sensibilidade desta técnica, devem ser colhidas pelo menos 4 amostras de duodeno, devendo uma delas ser do bulbo duodenal, já que o atingimento intestinal não é contínuo.<sup>28</sup> As características visualizadas variam consoante o grau de gravidade da doença, pelo que podem ser observadas diferentes alterações: atrofia vilositária parcial ou total, criptas alongadas, diminuição da relação vilosidade/cripta, aumento do índice mitótico nas criptas, infiltração de plasmócitos, linfócitos, mastócitos, eosinófilos e basófilos na lâmina própria, e aumento da densidade de linfócitos intraepiteliais, assim como do seu índice mitótico.<sup>26,28</sup>



Figura 11- Colonoscopia numa pessoa saudável (esquerda) vs Colonoscopia numa pessoa com DC (direita); de salientar a ausência de pregas à direita, correspondendo à atrofia vilositária<sup>25</sup>



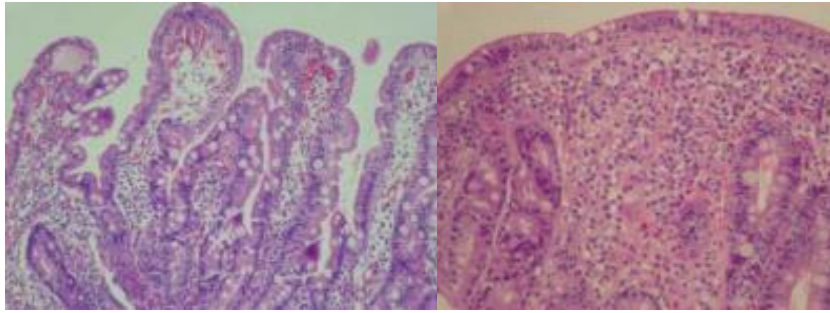


Figura 12- Histopatologia intestinal numa pessoa saudável (esquerda) vs numa pessoa com DC (direita). De salientar o infiltrado linfocítico e atrofia vilositária.<sup>25</sup>

Contudo, segundo as diretrizes ESPGHAN, após ser estabelecido o diagnóstico de DH, a biópsia duodenal deixa de ser necessária para confirmar o diagnóstico de DC. No entanto, em casos duvidosos ou na suspeita de linfoma intestinal, a realização da biópsia duodenal deve ser implementada.<sup>26,28</sup>

Conclui-se que estes achados deverão ser inseridos numa abordagem holística, juntamente com os outros exames complementares de diagnóstico.

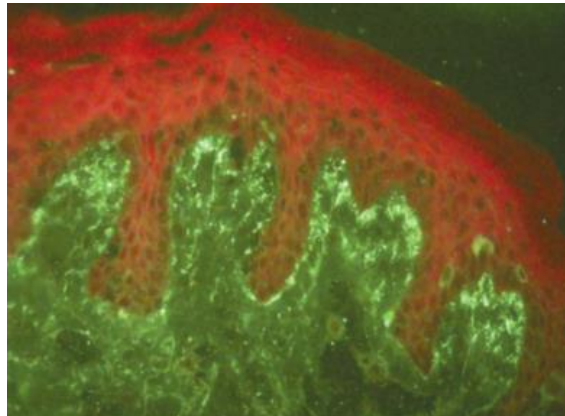
### Imunofluorescência direta

Tal como no PB, esta técnica é considerada o *goldstandard* no diagnóstico da DH. Deverá ser obtida uma amostra de pele peri-lesional, uma vez que as células inflamatórias presentes na lesão promovem a destruição da IgA. O doente deverá manter uma dieta normal antes da mesma, para que o anticorpo seja detetado, uma vez que tende a desaparecer após semanas a meses de dieta sem glúten.

Através desta técnica é possível visualizar depósitos granulares de IgA nas papilas dérmicas em 85% dos casos.<sup>2</sup> Depósitos granulares contínuos ao longo da membrana basal também foram descritos na literatura em 5-10% dos casos, sendo que em alguns casos, é possível observar-se uma combinação destes dois padrões, com deposição granular de IgA ao longo da membrana basal e na ponta das papilas dérmicas.<sup>26</sup> Recentemente dois padrões de

depósitos de IgA foram descritos: depósitos lineares de IgA (em menos de 5% dos casos<sup>24</sup>), que deve ser diferenciado da LABD e depósitos fibrilares de IgA, localizados maioritariamente na ponta das papilas dérmicas.<sup>24,26</sup> O anticorpo pode ainda depositar-se a nível perivascular na derme superior.<sup>25,26</sup> Outros componentes do sistema imune podem ser detetados na junção dermo-epidérmica e nas papilas dérmicas, particularmente a IgM e o componente C3 do sistema de complemento, assumindo também um padrão granular.<sup>26</sup>

Embora esta seja uma técnica com elevada sensibilidade e especificidade, na presença de alta suspeita clínica e IFD negativa, dever-se-á repetir a biópsia.<sup>26</sup>



*Figura 13- Depósitos granulares ao longo da membrana basal.<sup>24</sup>*

### Imunofluorescência indireta

Trata-se de um teste de segunda linha, principalmente nos estágios iniciais da doença, onde o padrão típico da DH, evidenciado pela IFD, pode não estar presente. A IFI permite detetar a presença de autoanticorpos em circulação (anti-TGt/e, anti-endomísio, anti-gliadina e anti-reticulina), que são considerados marcadores específicos e sensíveis da DH. O anticorpo anti-TGt está presente nos doentes com doença intestinal clínica, e os anticorpos anti-gliadina e anti-reticulina são mais característicos na DC, apresentando-se mais fortemente positivos, comparativamente com a DH.<sup>25,26</sup>

O anticorpo anti-endomísio é muito específico, pelo que os seus níveis se correlacionam com a severidade da enteropatia e respondem à restrição dietética do glúten. Segundo Antiga et Caproni, 80% dos doentes com DH e mais de 95% dos com DC, apresentam positividade para este anticorpo.

### ELISA

Atualmente, os kits de ELISA comercializados disponíveis apresentam uma sensibilidade que varia entre 47 a 95% e uma especificidade superior a 90% no diagnóstico de DH, através da deteção do anticorpo anti-TGt. Esta técnica não só permite o diagnóstico, como permite estabelecer uma relação com a gravidade intestinal, consoante os valores de anticorpos, e seguir os doentes após instituição de dieta sem glúten.<sup>26</sup>

### Imunogenética

A pesquisa dos haplótipos HLA é um teste com elevada sensibilidade (cerca de 100%) e elevado valor preditivo negativo. Este deteta a presença do HLA-DQ2 ou HLA-DQ8, sendo útil como método de triagem nos indivíduos que possuem alto risco de DC/DH (aqueles cujos familiares de primeiro grau possuem esta patologia).<sup>26</sup>

## **Terapêutica**

### Não farmacológica

A introdução de uma dieta sem glúten é o pilar do sucesso terapêutico, uma vez que se trata do principal desencadeador da resposta imunológica. Assim, o seu cumprimento permite melhorar não só as manifestações cutâneas, como as intestinais, sendo esta última a primeira a ser alcançada. É também notório o benefício na prevenção do desenvolvimento de complicações associadas à estimulação imunitária, como o linfoma.<sup>16</sup>

O efeito da dieta sem glúten não é, porém, imediato, sendo que o alívio dos sintomas gastrointestinais pode demorar cerca de 3-6 meses, enquanto que as lesões cutâneas podem necessitar de cerca de 1-2 anos para a sua resolução completa. Caso haja reintrodução do glúten apenas são necessárias 12 semanas para que ocorra recidiva das lesões.<sup>24-26</sup>

Esta terapêutica demonstrou também eficácia na diminuição dos anticorpos IgA da junção dermo-epidérmica após anos de cumprimento da mesma.<sup>26</sup>

A adoção de uma dieta isenta de glúten requer empenho e educação, uma vez que é omnipresente e, embora atualmente exista mais informação sobre a sua presença nos produtos alimentares, o custo financeiro deste tipo de dieta é considerável, tornando difícil a sua adesão.<sup>24</sup>

### Farmacológica

O fármaco de primeira linha no tratamento da DH é a dapsona.<sup>25</sup> Ao bloquear a quimiotaxia dos neutrófilos e ao reduzir a libertação de leucotrienos e prostaglandinas proporciona um alívio rápido do prurido e melhoria dos sintomas cutâneos. No entanto, uma dieta sem glúten é essencial, uma vez que a dapsona não tem qualquer ação sobre as manifestações intestinais, nem na prevenção do linfoma de células T.<sup>25</sup>

O objetivo é manter o doente sob controlo clínico durante 1 a 2 anos, até que o benefício da dieta seja alcançado, de modo a que, assim que possível, a dapsona seja descontinuada. Importa referir que a suspensão da mesma, na ausência de dieta sem glúten, conduz à recorrência das lesões.<sup>26</sup>

Antes do início da terapêutica com dapsona deverá ser excluído défice de glicose-6-fosfato desidrogenase, anemia e doença cardiopulmonar, sendo que a existência da primeira contraindica absolutamente o uso da dapsona, pelo alto risco de potenciar anemia hemolítica grave.<sup>24</sup>

Como efeitos adversos da dapsona destacam-se a hemólise, com desenvolvimento de uma anemia hemolítica compensada na maioria dos doentes, metehemoglobinemia, agranulocitose fatal, neuropatia periférica e síndrome de hipersensibilidade.<sup>26</sup>

A instalação da metehemoglobinemia ocorre de forma insidiosa, promovendo um desvio para a esquerda da curva de dissociação do oxigênio, uma vez que o ferro no grupo heme está no estado férrico. A incapacidade de ligar oxigênio é responsável por isquemia tecidual, resultando posteriormente em sintomas como cefaleias e letargia. Contudo, na ausência de sintomas cardiopulmonares não requer alteração da dose de dapsona.<sup>24</sup>

Os sinais neuropáticos podem desenvolver-se nas primeiras semanas de tratamento, e embora a neuropatia tenha sido inicialmente relatada como uma neuropatia motora pura (envolvendo principalmente músculos da extremidade distal), foram posteriormente relatadas neuropatias sensoriais.<sup>25,26</sup>

A agranulocitose pode ser fatal e geralmente ocorre após 2-12 semanas de tratamento contínuo com dapsona.<sup>2</sup> A re-administração de dapsona causa leucopenia em poucas horas.

Por último, a síndrome de hipersensibilidade é considerada o efeito adverso mais grave, surgindo nas primeiras 2 a 6 semanas após instituição da dapsona e acomete aproximadamente 5% dos doentes. Clinicamente, pode desenvolver-se uma erupção morbiliforme ou mesmo uma dermatite esfoliativa, associada a manifestações sistêmicas como febre, prurido, linfadenopatia, hepatite, velocidade de sedimentação elevada, leucocitose e, raramente, eosinofilia.<sup>25</sup>

Antes da administração deste fármaco, deve realizar-se um estudo analítico completo, incluindo hemograma, função hepática e renal, valor de meta-hemoglobina e análise à urina.

O tratamento deve ser iniciado com doses baixas, de forma gradual, sendo a dose inicial na criança de 0,5 mg/kg/dia. Esta pode ser aumentada até uma dose de manutenção,

que varia consoante o doente. A dose diária deverá ser a mínima possível capaz de manter o doente em remissão, pois doses maiores aumentam a toxicidade com pouco benefício.<sup>2,25,26</sup>

Durante os primeiros 3 meses de terapêutica, dever-se-á monitorizar os níveis de hemoglobina, hematócrito e contagem de reticulócitos a cada duas semanas e, após esse período, a cada 3 meses.<sup>24,25,26</sup> Testes de função hepática devem ser repetidos após 6 meses do início da dapsona e posteriormente, anualmente.<sup>2</sup>

Apesar dos efeitos adversos, a dapsona é bem tolerada em mais de 90% dos doentes.<sup>2</sup>

Caso se demonstre intolerância à dapsona, a terapia com sulfapiridina (2–4 g/d), sulfassalazina (1–2 g/d) e sulfametoxipiridazina (0.25–1.5 g/d) deve ser considerada.<sup>26</sup> No entanto, estes fármacos não são isentos de reações adversas, pelo que antes de serem introduzidos no plano terapêutico devem ser realizados hemograma e análise urinária. Estes devem ser repetidos mensalmente, durante os primeiros 3 meses, e posteriormente, a cada 6 meses. Estas medidas relacionam-se com os efeitos adversos que os três fármacos compartilham, tais como, distúrbios gastrointestinais (como náuseas, anorexia e vômitos), reações de hipersensibilidade, anemia hemolítica, proteinúria e cristalúria.<sup>25,26</sup>

Por vezes, a DH é refratária a estas terapêuticas, e tal como foi descrito anteriormente no PB, o rituximab é uma opção eficaz ao reduzir a produção de autoanticorpos circulantes contra as TGt e TGe, demonstrando resultados benéficos tanto na sintomatologia cutânea, como na intestinal. A introdução deste fármaco deve ser decidida com base na gravidade da doença, estado do sistema imunológico e comorbilidades, uma vez que se associa a hipogamaglobulinémia e imunossupressão.<sup>29</sup> Outros fármacos podem ser utilizados para o controlo dos sintomas cutâneos, nomeadamente a dapsona tópica, imunossupressores (azatioprina e ciclosporina A), heparina, tetraciclina, nicotinamida, micofenolato e colchicina.<sup>26</sup>

## **Prognóstico**

A gravidade da DH é variável, sendo que o prognóstico depende da adesão não só à terapêutica medicamentosa, mas fundamentalmente, à dieta sem glúten.

### Dermatose IgA linear

A LABD ou dermatose bolhosa crónica, denominação que se aplica na forma pediátrica, é também uma dermatose bolhosa subepidérmica auto-imune mediada por um anticorpo da subclasse IgA.<sup>2,30</sup>

### **Epidemiologia**

Esta patologia imunomediada é considerada, em vários estudos, a dermatose bolhosa auto-imune mais frequente na criança.<sup>16,31,32</sup> Ocorre tanto em adultos, como na idade pediátrica, sendo a sua incidência global de 0,5-2,3 casos/milhão/ano.<sup>33,34</sup> A idade de maior incidência é na idade pré-escolar, em média entre os 4-5 anos, e mais raramente, no período neonatal.<sup>30,34</sup> Sem predileção racial, esta dermatose demonstra, no entanto, preferência pelo sexo masculino.<sup>31</sup>

### **Patogénese**

Tal como no PB, também na LABD se verifica deposição de imunoglobulina na membrana basal. Porém, a sua subclasse é diferente, sendo neste caso mediada pela IgA. Este anticorpo liga-se ao terminal carboxil do mesmo antígeno do PB, o BP180, formando complexos imunopatológicos. São os depósitos de anticorpos IgA na membrana basal, especificamente a subclasse A1, que induzem a ativação do sistema de complemento e quimiotaxia de neutrófilos, resultando na perda de adesão da junção dermo-epidérmica. Os alvos dos anticorpos são classificados em dois grupos: da lâmina lúcida e da sublâmina densa. Os antígenos associados ao tipo de LABD de lâmina lúcida são componentes do complexo de junção dermo-epidérmica, mais propriamente antígenos de 97 kDa e 120 kDa, que são fragmentos do BP180.<sup>34,35</sup> A LABD do tipo sublâmina densa associa-se à presença de antígenos dérmicos de 255 kDa e de 290 kDa.<sup>35</sup>



Foram relatadas associações genéticas com os haplótipos HLA B8, DR3, DQ2 e Cw7, em que a presença dos três primeiros se relaciona com um aumento da suscetibilidade para o aparecimento precoce da doença, e, portanto, estão mais associados à doença bolhosa crónica. Os genes do fator de necrose tumoral 1 e 2 (TNF-1/2) também parecem estar relacionados com a LABD, mais propriamente com a sua duração, sendo que o TNF-1 representa um fator de bom prognóstico, pois associa-se a uma duração mais curta da doença. No entanto, a razão subjacente a estes fenómenos ainda está por esclarecer.<sup>34</sup>

Na resposta imunitária estão envolvidos linfócitos, predominando os linfócitos T CD4+, neutrófilos e eosinófilos. Ao promoverem lesão tecidual, secundária ao recrutamento de neutrófilos, desgranulação de mastócitos e libertação de enzimas proteolíticas, conduzem a um processo inflamatório local responsável pela formação das bolhas.<sup>34</sup>

As causas mais comumente relatadas na literatura são as induzidas por fármacos e infeções, sendo que a primeira é mais observada em adultos e a segunda em crianças.<sup>16,32,33</sup>

A vancomicina é o fármaco responsável pela maioria dos casos induzidos por fármacos, seguida da amiodarona, cefalosporinas e diuréticos. Atualmente ainda não é conhecido o mecanismo subjacente, embora alguns autores considerem que ocorre uma resposta imunitária contra um antigénio hapteno-proteína derivada do fármaco, causando a interrupção da auto-tolerância. A co-existência de infeções pode também atuar como co-fatores nestes casos.<sup>36</sup>

No que diz respeito às causas infecciosas, as infeções do trato respiratório superior, varicela-zoster e otites foram associadas a esta dermatose.<sup>31</sup>

Existem outras patologias que parecem funcionar como desencadeantes da LABD, nomeadamente doenças auto-imunes, como a colite ulcerosa e distúrbios linfoproliferativos.<sup>37</sup>

## **Apresentação clínica**

As lesões cutâneas nas crianças apresentam uma distribuição distinta das dos adultos, surgindo no abdómen, regiões inguinais, face interna das coxas, região anogenital, pés, mãos e face, mais propriamente na região perioral.<sup>16,30,38</sup> Caracterizam-se por pápulas e/ou vesículas, bolhas tensas de conteúdo seroso ou hemorrágico, que surgem em pele normal ou eritematosa, dispostas de forma anular ou com arranjo herpetiforme (“coroa de jóias” ou “colar de pérolas”). As novas lesões surgem na periferia das antigas. Pelo prurido intenso são frequentes as escoriações que motivam o aparecimento de crostas. Alguns autores referem sinal de Nikolsky.<sup>36</sup>

As membranas mucosas podem estar envolvidas<sup>16</sup>, atingindo principalmente a mucosa oral e ocular. As lesões orais variam desde manchas eritematosas, a erosões e úlceras dolorosas, gengivite descamativa e queilite erosiva. A nível ocular pode ocorrer conjuntivite crónica, sinéquias e mesmo cegueira. Outras mucosas podem também ser atingidas, nomeadamente a mucosa faringo-laríngea, podendo condicionar dificuldade respiratória.<sup>2,37</sup>

Nos casos induzidos pela vancomicina, as lesões aparecem 24 horas a 15 dias após a administração do fármaco e caracterizam-se por bolhas serosas ou hemorrágicas tensas, que atingem as extremidades, nomeadamente palmas e plantas. O envolvimento mucoso é raro nestes casos, sendo que se verifica mais frequentemente sinal de Nikolsky e erosões de grandes dimensões.<sup>33,36</sup> No entanto, como mencionado anteriormente, esta variante é mais comum na população idosa, sendo rara nas crianças.<sup>39</sup>



*Figura 14- Lesões eritematosas com vesículas à periferia e bolhas tensas de conteúdo seroso e sero-hemático.<sup>30</sup>*

### **Patologias associadas**

Em alguns casos de LABD houve associação a outras doenças auto-ímmunes, nomeadamente doença inflamatória intestinal, artrite reumatóide, psoríase, lúpus eritematoso sistémico e síndrome de Sjögren.<sup>40</sup>

Associações a patologias co-diagnosticadas, nomeadamente doença celíaca, síndrome mielodisplásico e hemoglobinúria paroxística noturna foram também descritas. Muito raramente, estes doentes desenvolvem nefropatia por IgA.<sup>40</sup>

Devido à baixa incidência desta doença e à elevada percentagem de casos idiopáticos, não é possível estabelecer uma relação causal entre a sua associação com outras patologias.<sup>41</sup>

### **Diagnóstico**

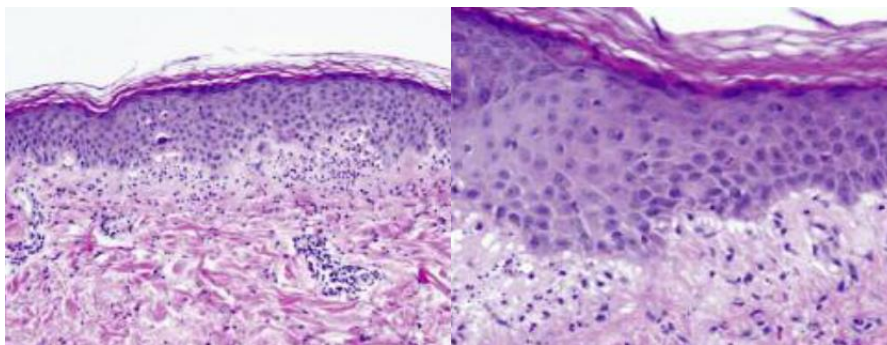
A LABD na criança é frequentemente confundida com impetigo bolhoso. Outros diagnósticos diferenciais incluem dermatite herpetiforme, penfigóide bolhoso e escabiose.<sup>39</sup>

No caso da LABD induzida por fármacos, esta pode apresentar características semelhantes à necrólise epidérmica tóxica.<sup>36</sup>

Também para o diagnóstico definitivo desta dermatose são necessários exames complementares.

### Estudo Histopatológico

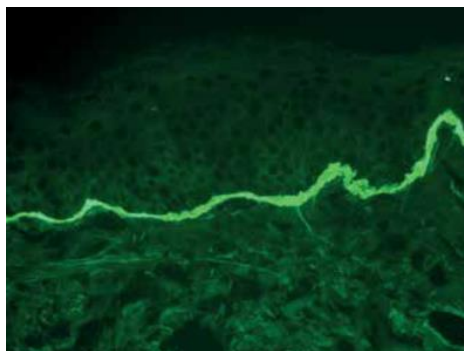
A histopatologia na LABD é muitas vezes semelhante à observada na DH, observando-se nas lesões mais desenvolvidas bolhas subepidérmicas e infiltrado inflamatório, com predominância de neutrófilos, podendo também observar-se eosinófilos. Embora nem sempre se consiga distinguir histologicamente as duas dermatoses, uma distribuição linear dos neutrófilos na junção dermo-epidérmica (Fig. 15) e a sua presença a nível da ponta da papila dérmica favorecem o diagnóstico de LABD.<sup>30,34,40</sup>



*Figura 15- Dermatite de interface vacuolar rica em neutrófilos, que se dispõem de forma linear ao longo da junção dermo-epidérmica.<sup>34</sup>*

### Imunofluorescência direta

Esta técnica revela depósitos de IgA, com uma distribuição linear ao longo da membrana basal.<sup>30,34,37,42</sup> Depósitos de IgG e componente C3 também são identificados, sendo que em alguns casos da literatura, foram também descritos depósitos de IgM.<sup>37,38,40,42</sup>



*Figura 16- Depósitos lineares de IgA ao longo da membrana basal.<sup>37</sup>*

### Imunofluorescência indireta

Nos doentes em que a IFD apresenta um padrão duvidoso, o que não possibilita um diagnóstico definitivo, está indicado realizar-se IFI em amostras de soro.

Através desta técnica é possível detetar a presença de anticorpos IgA anti-membrana basal circulantes em cerca de 60-70% dos casos.<sup>2</sup> Quando se recorre ao “*salt-split test*” demonstram-se, no caso da LABD do tipo lâmina lucida, depósitos lineares de IgA no teto da bolha (lado epidérmico), enquanto que no tipo sublâmina densa os depósitos são detetados no pavimento da bolha (lado dérmico).

A correlação entre o título de anticorpos e o grau de atividade da doença ainda não foi estabelecido.<sup>2</sup>

## **Terapêutica**

### Farmacológica

A dapsona é a primeira linha no tratamento da LABD, sendo eficaz, rápida e bem tolerada. A dose inicial varia entre 1 a 2 mg/kg/dia, podendo ser aumentada com uma semana de intervalo até controlo adequado dos sintomas.<sup>37</sup> Alguns estudos sugerem a co-administração com cimetidina, uma vez que tem demonstrado diminuir a toxicidade hematológica induzida pela dapsona.<sup>30</sup> Por outro lado, a associação com corticosteróides sistémicos, como a prednisolona, auxilia na indução da remissão da doença, sendo também eficaz nos casos mais graves.<sup>37,40,42</sup>

A administração da dapsona deve ser realizada após despiste do défice de G6PDH, pois, como já foi referido anteriormente, esta pode induzir hemólise grave. Outras condições como anemia hemolítica grave e supressão medular devem também ser tidas em consideração. Devido às reações adversas possíveis (hemólise, metehemoglobinémia, agranulocitose, reação de hipersensibilidade, neuropatia periférica, hepatite e nefrite), o seu uso deve ser

monitorizado através da realização de hemograma com contagem de reticulócitos, provas de função hepática e renal.<sup>30,37,41</sup> Foram também descritos casos de doença pulmonar intersticial associada ao uso da dapsona, nomeadamente pneumonia eosinofílica. Segundo a literatura, esta reação adversa é rara, tendo sido descrita em adultos, nomeadamente idosos.<sup>43</sup> Nestes casos, a dapsona deve ser descontinuada e corticoterapia sistémica deve ser introduzida. Para o tratamento da LABD nestas situações, deverá optar-se por imunossuppressores, como a azatioprina, micofenolato de mofetil e ciclosporina, que são também uma alternativa em doentes com doença grave ou que não respondem à combinação da dapsona com a prednisolona.<sup>2,37</sup> Como terapêutica de segunda linha consideram-se as sulfonamidas, agentes com estrutura similar à dapsona.<sup>34</sup> Embora apresentem um perfil de reações adversas semelhante à dapsona, são mais bem toleradas.<sup>41</sup> A colchicina, que é usada em monoterapia ou em associação, é também uma alternativa terapêutica, demonstrando melhores resultados na criança e nos doentes com défice de G6PD.<sup>41</sup> Em casos refratários à terapêutica mencionada, existem outras opções que podem ser administradas em associação ou em monoterapia. Antibióticos, tais como dicloxacilina, eritromicina e trimetropim-sulfametoxazol demonstraram eficácia em casos ligeiros. No entanto nenhum microrganismo foi implicado na patogénese, e portanto, o seu uso foi empírico. A associação de tetraciclina (após 9 anos de idade) e niacinamida demonstrou eficácia e melhor perfil de segurança, comparativamente com a dapsona e corticoterapia sistémica.<sup>44</sup>

Atualmente, a corticoterapia tópica revelou ser suficiente em monoterapia no controlo de casos ligeiros ou de doença localizada. Contudo, alguns autores descrevem maioritariamente o seu uso como terapêutica adjuvante inicial, durante cerca de 2 semanas até duas vezes ao dia, devido ao risco de atrofia cutânea.<sup>41</sup>

Por fim, a literatura relata como terapêutica de última linha no controlo da LABD, a terapia com imunoglobulina intravenosa e imunoadsorção (uma técnica de depuração extra-

corporal seletiva que permite a remoção de imunoglobulinas e que, contrariamente à plasmaferese, permite uma depuração mais eficaz e específica).<sup>34</sup>

No caso da LABD induzida por fármacos, a suspensão do fármaco melhora significativamente o quadro clínico do doente, embora em alguns casos, seja necessário recorrer a imunossupressão sistémica.<sup>16</sup>

### **Prognóstico**

A LABD é uma patologia benigna que evolui por surtos até resolver espontaneamente. No entanto, os depósitos de IgA persistem até à idade adulta. Se não ocorrer sobre-infeção ou escoriações, as lesões resolvem sem originar cicatrizes.

Comparativamente com os adultos, a LABD na idade pediátrica apresenta melhor prognóstico e a maioria entra em remissão espontânea passado 2-6 anos.<sup>2,45</sup>

## Casos clínicos

### Caso 1

Doente do sexo feminino de 6 meses de idade, foi observada em consulta de Dermatologia Pediátrica com quadro clínico com 8 dias de evolução. Inicialmente apresentava eritema bilateral palmo-plantar, com posterior aparecimento de lesões vesiculares a esse nível. Houve agravamento progressivo das lesões, com formação de bolhas com 1,5-2cm, de conteúdo citrino, tendo algumas evoluído para conteúdo hemático (Fig. 17).

No restante tegumento (couro cabeludo, membros superiores, tronco e membros inferiores) apresentava lesões eritematopapulosas, de dimensões variáveis (alguns milímetros a >1 cm de diâmetro). Os pais referiam noção de prurido associado. Não havia atingimento da face, da região genital, nádegas ou mucosas, nem história de infeção ou vacinação prévias.



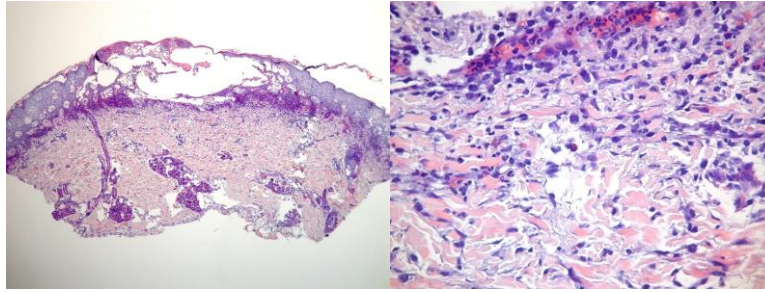
*Figura 17 – Lesões eritemato-papulares no tronco e membros, com vesículas sobrepostas, e vesículas e bolhas acrais.*

Foram colocadas como hipóteses de diagnóstico eritema multiforme bolhoso, dermatose IgA linear e penfigóide bolhoso. Realizou-se biópsia cutânea para avaliação histológica e imunofluorescência direta e colheitas para imunofluorescência indireta.

O estudo histológico evidenciou descolamento bolhoso, subcórneo, com células picnóticas e alguns eosinófilos. Na derme subjacente observava-se edema e infiltrado discreto linfocitário, acompanhado de raros eosinófilos (Fig.18).

A IFD demonstrou depósito linear de C3 na junção dermo-epidérmica e a IFI foi positiva para o anticorpo anti-BP180.





*Figura 18- Bolha em eliminação, com infiltrado de neutrófilos e eosinófilos.*

Foi estabelecido o diagnóstico de penfigóide bolhoso e iniciou-se corticoterapia sistémica e tópica, drenagem de bolhas, banhos de permanganato e anti-histamínico (maleato de dimetindeno). Cumpru 10 dias de corticoterapia sistémica com prednisolona (1,5 mg/kg/dia), tendo apresentado boa evolução clínica, com cicatrização das lesões, re-epitelização completa nos pés e mãos, e regressão quase total das lesões maculopapulares dispersas pelo tronco e membros. Posteriormente, foi feito desmame da corticoterapia durante 5 semanas e manteve seguimento durante 1 ano sem recorrência.

## Caso 2

Doente do sexo masculino de 4 meses e 2 semanas, observado em consulta de Dermatologia Pediátrica com múltiplas vesículas e bolhas tensas de conteúdo seroso, dispersas pelo tegumento. As lesões tinham predomínio acral, com atingimento palmo-plantar onde as lesões tinham maiores dimensões. Associadamente, apresentava múltiplas placas eritemato-edematosas dispersas pela face, região cervical, dorso, abdómen e membros inferiores. As lesões eram peri-centimétricas, ovaladas, com limites bem definidos, área central de tonalidade acastanhada, com configuração em alvo. Não havia atingimento mucoso e havia noção de prurido associado.

Previamente ao aparecimento das lesões, destacava-se a administração de duas vacinas 1 semana antes: a antipneumocócica (Prevenar<sup>®</sup>) e a anti-Hib, anti-DTPa e anti- VIP (Pentavac<sup>®</sup>).

Como antecedentes familiares relevantes, destacava-se a mãe com patologia auto-imune da tiróide.



*Figura 19- Lesões bolhosas acrais tensas de conteúdo seroso.*

Foram realizadas biópsia lesional e peri-lesional para avaliação histopatológica e IFD, assim como colheita de sangue para IFI. A histologia revelou a presença de vesículas e de vesico-pústula multilocular, intraepidérmicas, preenchidas parcialmente por polinucleares neutrófilos e de serosidade. No corpo de Malpighi adjacente observou-se edema inter e intracelular e, na derme papilar, um infiltrado moderado, intersticial, de células inflamatórias, (mononucleares e neutrófilos).

A IFD e IFI confirmaram o diagnóstico de PB ao demonstrarem depósitos lineares ao longo da junção dermo-epidérmica de IgG, IgM e C3 e positividade do anticorpo anti-BP180, respetivamente.

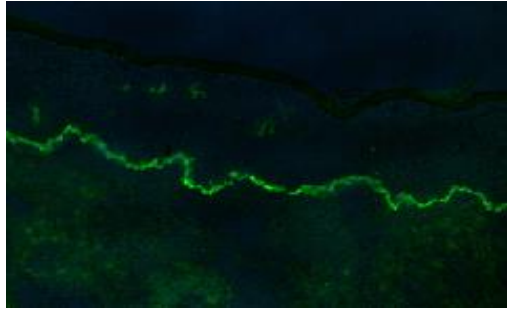


Figura 20- IFD com deposição linear de IgG na junção dermo-epidermica.

Iniciou-se corticoterapia sistmica (prednisolona 1,5 mg/kg/dia) e tpica (betametasona), associados a banhos de permanganato de potássio e toma de anti-histamínico (maleato de dimetindeno). O doente apresentou boa evolução, sem intercorrências, com regressão total das lesões.

### Caso 3

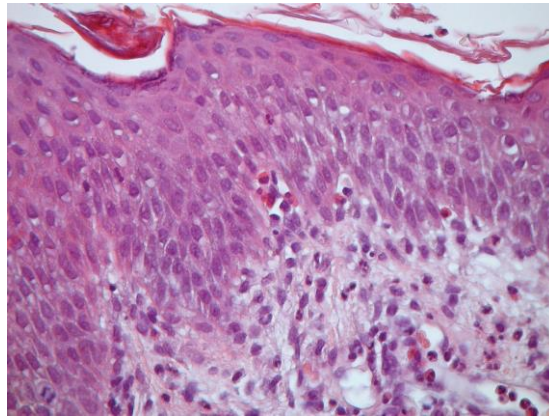
Doente do sexo masculino de 5 meses de idade, foi observado em consulta de Dermatologia Pediátrica com quadro clínico caracterizado por bolhas tensas, com distribuição acral e lesões vesiculares, sobre uma base eritematosa, sobretudo a nível do tronco, com dias de evolução. Havia noção de prurido acentuado. As mucosas estavam poupadas.



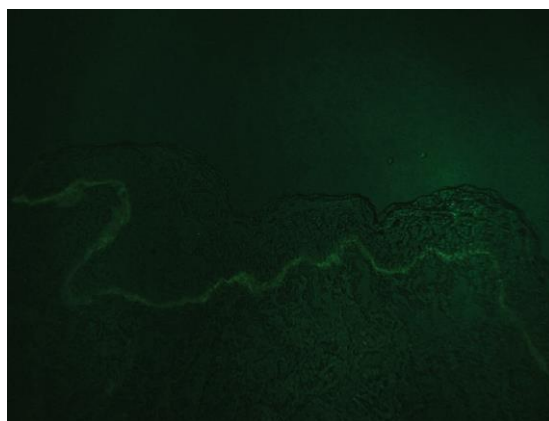
Figura 21- Bolhas tensas, com distribuição acral e lesões vesiculares, assentes numa base eritematosa, sobretudo a nível do tronco.

Foram realizadas biópsias lesional e peri-lesional para estudo histopatológico e IFD, e colheu-se sangue venoso para realização de IFI.

A avaliação histológica demonstrou epiderme com discreta acantose e espongiose difusa, acompanhada de exocitose de eosinófilos. Na derme superficial observava-se um infiltrado inflamatório de intensidade ligeira e moderada, constituído predominantemente por eosinófilos com ocasionais neutrófilos intravasculares e células linfomononucleadas dispersas. A IFD revelou deposição linear de IgG e de C3 na junção dermo-epidérmica e a IFI foi positiva para o anticorpo anti-BP180, confirmando assim, o diagnóstico de penfigóide bolhoso.



*Figura 22- Histopatologia com infiltrado leucocitário rico em eosinófilos.*



*Figura 23- IFD com depósitos lineares de C3 na junção dermo-epidérmica.*

Iniciou-se tratamento com corticóide sistémico (deflazacorte 1,5 mg/kg), corticóide tópico (aceponato de metilprednisolona) e anti-histamínico (maleato de dimetindeno).

Houve boa evolução clínica, pelo que se realizou desmame durante 5 semanas e manteve seguimento durante 12 meses, sem recorrência das lesões.

#### Caso 4

Doente do sexo masculino de 12 anos de idade, foi inicialmente observado com lesões vesiculares na mucosa oral, que surgiram após infeção do trato respiratório superior. Inicialmente interpretado como estomatite aftosa, foi medicado com prednisolona 5 mg. As lesões progrediram para o dorso, genitais (com atingimento da glande) mãos e pés. Inicialmente eritematosas, evoluíram para bolhas tensas, sendo mais evidentes em número e dimensão nas regiões acrais. Neste contexto, foi internado com o diagnóstico de doença mãos-pés-boca no Hospital de Aveiro. Pela progressão das lesões, com aparecimento adicional de lesões urticariformes peri-bolhas, foi encaminhado para o Hospital Pediátrico de Coimbra, onde ficou internado.

Foi realizada biopsia lesional (que revelou espongiose com exocitose de neutrófilos e eosinófilos, bem como infiltrado inflamatório da junção dermo-epidérmica e derme superficial), IFD (deposição linear de IgG e C3 na junção dermo-epidérmica), que confirmaram o diagnóstico de PB. O estudo de IFI foi positivo para anti-BP180.

Foi medicado com prednisolona 1 mg/kg e iniciou aplicação tópica cutânea de propionato de clobetasol e de ácido fusídico 2x/dia, bem como manipulado de nistatina e lidocaína nas mucosas, 4x/dia.

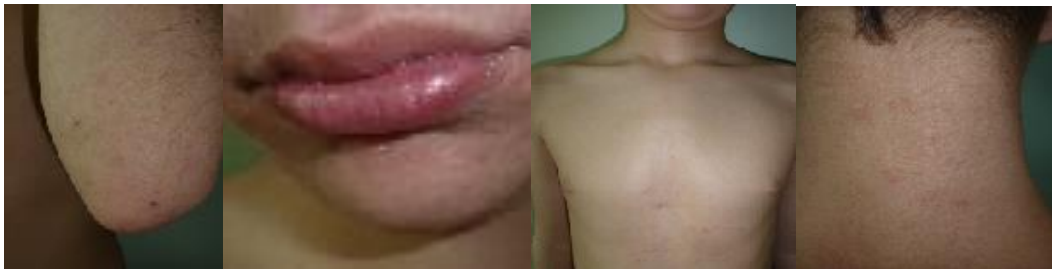
Durante o seguimento em consulta externa de dermatologia houve melhoria do quadro clínico, sem lesões bolhosas de novo e epidermização das lesões. Iniciou desmame da corticoterapia sistémica tendo surgido, durante o mesmo, manchas urticariformes discretas

nas axilas, pés, pescoço e membro superior. Houve necessidade de aumento da dose de prednisolona, com resolução completa. Suspendeu-se a prednisolona definitivamente ao fim de 8 semanas de tratamento sem nova recorrência de lesões.

### Caso 5

Doente do sexo masculino com 6 anos e 8 meses de idade, foi observado em consulta com quadro clínico com 6 meses de evolução de lesões na face, axilas, cotovelos, faces laterais do tórax e regiões poplíteas. Inicialmente interpretado como eczema atópico, foi medicado com corticóide tópico (furoato de mometasona pomada no corpo e aceponato de metilprednisolona na face) e emoliente.

No entanto, pela má resposta à terapêutica instituída, com evolução para lesões pápulo-crostosas e escoriadas nos joelhos, cotovelos, flancos, nádegas, região cervical posterior, face e pré-esternais (Fig.24) e manutenção do prurido intenso, foi realizada biópsia incisional e peri-lesional para avaliação histopatológica e IFD.



*Figura 24- Lesões pápulo-crostosas e escoriadas nos cotovelos, peri-oral, pré-esternal e região cervical posterior.*

A histologia revelou presença de discreto edema intercelular da epiderme, com pontes intercelulares, edema da derme papilar, focal, sendo as papilas dérmicas sede de infiltrado inflamatório constituído por polimorfonucleares, sugestivo de dermatite herpetiforme. A IFD demonstrou depósitos granulosos de IgA, que confirmou o diagnóstico de DH.

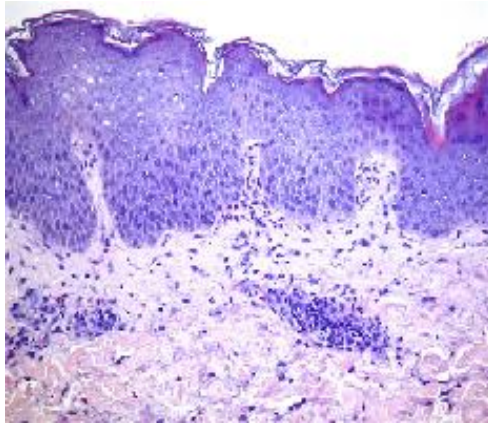


Figura 25- Infiltrado neutrofílico na derme papilar

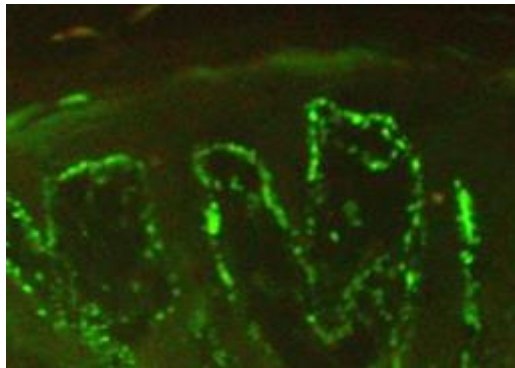


Figura 26- Deposição granular de IgA na junção dermo-epidérmica

Foi encaminhado para o serviço de gastroenterologia, onde realizou endoscopia digestiva alta com biópsia e pesquisa de anticorpos, nomeadamente anti-transglutaminase, que foram positivos. A avaliação histológica da biópsia revelou dois fragmentos de mucosa gástrica do antro com moderada a intensa lesão de gastrite crónica, não atrófica, sem atividade, com formação de folículos linfóides. A pesquisa da *Helicobacter pylori* foi positiva. Quatro fragmentos de mucosa duodenal demonstraram arquitetura modificada, com moderada atrofia vilositária e expansão da lâmina própria por infiltrado inflamatório linfoplasmocitário e aspetos de linfocitose intraepitelial (mais de 40 linfócitos por 100 enterócitos). Havia ainda ligeira hiperplasia críptica reativa. Assim, foi estabelecido o diagnóstico de doença celíaca.

Foi iniciada dieta sem glúten com regressão das lesões cutâneas em alguns meses. Apresentou boa evolução clínica, sem aparecimento de novas lesões, tendo sido seguido em consulta de Dermatologia durante 1 ano e 5 meses.

#### Caso 6

Doente do sexo feminino, com 4 anos e 3 meses de idade, foi observada em consulta por apresentar, com um mês de evolução, lesões em placas eritematosas muito pruriginosas, com aspecto urticariforme, com bordos e limites bem definidos, contorno circinado, localizadas em todo o tegumento, mas mais intensas no tronco. Posteriormente surgiram vesículas e bolhas tensas, de conteúdo límpido, deixando crosta residual, sendo que algumas destas se dispunham na periferia das lesões de forma linear. Havia discreto atingimento acral, bem como lesões aftosas linguais. Sem antecedentes medicamentosos ou infecciosos.

Realizou-se biópsia cutânea para avaliação histopatológica e IFD. Verificou-se descolamento bolhoso sub-epidérmico associado a infiltrado inflamatório, constituído predominantemente por neutrófilos e ocasionais eosinófilos dispersos. Havia alinhamento dos neutrófilos ao longo da junção dermo-epidérmica, nas áreas adjacentes ao descolamento bolhoso. O infiltrado inflamatório estendia-se até à derme média, com disposição predominantemente intersticial e perivascular. A IFD revelou deposição linear de IgA (maioritariamente), IgG e de C3 na junção dermo-epidérmica, pelo que foi estabelecido o diagnóstico de dermatose IgA linear.

Neste contexto, e após controlo analítico com hemograma, contagem de reticulócitos, bioquímica e doseamento da glicose-6-fosfato desidrogenase (sem alterações relevantes), iniciou dapsona, 0,5 mg/kg/dia. Após um mês de tratamento, verificou-se uma boa resposta terapêutica, sem novas lesões, tendo-se mantido a dose.



Devido a mau cumprimento terapêutico houve aparecimento de novas lesões, associadas a prurido intenso, pelo que manteve dapsona e foi introduzido furoato de mometasona.

A doente mantém seguimento em consulta de Dermatologia Pediátrica, mantendo-se dapsona a 0,5 mg/kg e dermocorticóide tópico, com parâmetros analíticos dentro da normalidade.

## Discussão e limitações

Tal como verificado na literatura, as dermatoses bolhosas auto-imunes são raras na idade pediátrica, contando apenas com 6 casos confirmados nos últimos 10 anos no Serviço de Dermatologia e Venereologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra. Dentro destas, verifica-se uma maior incidência do penfigóide bolhoso, correspondendo a 4 dos 6 casos diagnosticados. Este dado difere do relatado na literatura, considerando-se haver uma maior prevalência da LABD nesta faixa etária.

Tal como o que é descrito na literatura, as DBAIs afetam maioritariamente o sexo masculino.<sup>31,32</sup> No estudo apresentado, confirmou-se a maior incidência de PB no sexo masculino, com um ratio de 3:1, sendo que 3 dos 4 casos de PB surgiram no primeiro ano de vida. O quarto caso, diagnosticado aos 12 anos, surgiu mais tarde do que o segundo pico etário classicamente descrito (média de 8 anos).

De destacar, a presença de antecedentes de vacinação e infeção em 2 casos, que de acordo com a literatura, fazem parte do grupo de desencadeantes do PB.

Segundo a literatura, as mucosas são atingidas em 10-30% dos casos, sendo que na nossa série se verificou envolvimento da mucosa oral e genital num doente, o que equivale a 25% dos casos. Relativamente à clínica, verificou-se uma distribuição lesional semelhante entre os casos, com predomínio nas regiões acrais e tronco. Estes dados são compatíveis com o descrito na literatura, uma vez que na idade pediátrica as regiões acrais são mais comumente afetadas. A mucosa genital pode também apresentar lesões, sendo inclusivamente, mais frequente nesta faixa etária, do que na idade adulta.

O diagnóstico de PB foi feito com recurso à avaliação histopatológica, IFD e IFI, pelo que técnicas de biologia molecular mais avançadas não se verifica serem frequentemente necessárias. Ainda de salientar que 100% dos casos apresentavam anticorpos anti-BP180,

pelo que comparativamente com o antigénio BP230, este apresenta maior relevância na patogenicidade da doença.

Os 4 casos de PB descritos apresentaram boa resposta à terapêutica com corticoterapia sistémica e tópica combinadas, tendo resultado na remissão das lesões em cerca de 2 meses. Não houve necessidade de terapêutica de segunda linha em nenhum dos casos.

No que diz respeito à dermatite herpetiforme, o caso observado ocorreu aos 6 anos de idade, o que está de acordo com o descrito na literatura (2-7 anos). No entanto, o género descrito no caso clínico (masculino) não segue o padrão relatado na bibliografia (predomínio no sexo feminino). Embora estudos relatem a presença de lesões predominantemente vesiculares ou bolhosas, sobre uma base eritematosa ou eritemato-papular, muito pruriginosas, no caso relatado, apenas estão descritas lesões pápulo-crostosas, escoriadas devido ao prurido, sendo estas lesões mais compatíveis com uma fase tardia da DH. Segundo a literatura, a imagem histopatológica é inespecífica em aproximadamente 35 a 40%, sendo que a IFD é o *goldstandard* no diagnóstico desta patologia, demonstrando a presença de depósitos granulares de IgA. Como referido anteriormente, 90% destes doentes apresenta sensibilidade intestinal ao glúten, sendo que a maioria se mantém assintomática. Como tal, o doente foi encaminhado à gastroenterologia, onde realizou EDA com biópsia e doseamento do anticorpo anti-transglutaminase, tendo sido confirmado o envolvimento gastrointestinal. Contrariamente à abordagem usualmente realizada nestes doentes, que adicionalmente à dieta sem glúten, são medicados com dapsona até que o benefício da dieta seja alcançado, no caso descrito, apenas foi implementada terapêutica não farmacológica, tendo-se verificado sucesso terapêutico.

No que diz respeito à LABD, o caso da nossa série surgiu numa menina de 4 anos e 3 meses. De acordo com a literatura, esta dermatose surge maioritariamente na idade pré-escolar, sendo, no entanto mais frequente no sexo masculino. Apesar de frequentemente

surgir após intercorrência infecciosa, neste caso não se detetaram possíveis fatores desencadeantes. A distribuição das lesões nesta doente caracterizava-se por envolvimento das regiões acrais, tronco e mucosa oral. No envolvimento mucoso, a mucosa oral é a mais frequentemente afetada. As técnicas de diagnóstico referidas nos casos anteriores foram também realizadas para o estudo desta dermatose, e os achados foram compatíveis com os abordados na literatura. Quanto ao tratamento, realizou-se o preconizado (dapsona), sendo que previamente se despistou défice de G6PDH. Durante o tratamento, vigiaram-se possíveis reações adversas medicamentosas, com controlo analítico frequente, pelo risco de anemia hemolítica associada à dapsona.

Todos os doentes envolvidos neste estudo apresentaram boa evolução clínica, tendo respondido com sucesso à terapêutica de primeira linha, o que reforça o bom prognóstico destas patologias.

Embora todos os esforços tenham sido realizados para que este estudo fosse o mais completo possível, existem algumas limitações, centradas no facto de estas patologias serem raras na idade pediátrica, condicionando o número da amostra representada. Sendo o Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra uma referência a nível da região centro, o facto de apenas terem sido diagnosticados 6 casos de DBAI em idade pediátrica, fortalece a baixa prevalência destas patologias. Perante esta limitação geográfica da amostra em questão, seria interessante realizar um estudo abrangendo várias regiões do País, visando uma melhor caracterização destas patologias em Portugal.

**Bibliografia**

1. Kouris A, Platsidaki E, Christodoulou C, et al. Quality of life, depression, anxiety and loneliness in patients with bullous pemphigoid. *An Bras Dermatol*. 2016;91(5):601-603.
2. Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer J V. *Dermatology*. Third. (Callen JP, Cerroni L, R. HW, et al., eds.). Bologna: Elsevier Limited; 2012.
3. Panelius J, Meri S. Complement system in dermatological diseases – fire under the skin. *Front Med*. 2015;volume 2:Article 3.
4. Ferreira BR, Vaz AS, Ramos L, Reis JP, Gonçalo M. Bullous pemphigoid of infancy – Report and review of infantile and pediatric bullous pemphigoid. *Dermatol Online J*. 2016;23(2):0-4.
5. Feliciani C, P J, Jonkman MF, Zambruno G, Zillikens D, Ioannides D. Management of bullous pemphigoid: the European Dermatology Forum consensus in collaboration with the European Academy of Dermatology and Venereology. *Br J Dermatol*. 2015;172(6):867-877.
6. Kalinska-Bienias A, Lukowska-Smorawska K, Jagielski P, Kowalewski C, Wozniak K. Mortality in bullous pemphigoid and prognostic factors in 1st and 3rd year of follow-up in specialized centre in Poland. *Arch Dermatol Res*. 2017.
7. Severino-Freire M, Sibaud V, Tournier E, et al. Acquired perforating dermatosis associated with sorafenib therapy. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2016;30(2):328-330.
8. Amber KT, Murrell DF, Schmidt E, Joly P, Borradori L. Autoimmune Subepidermal Bullous Diseases of the Skin and Mucosae: Clinical Features, Diagnosis, and Management. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2017:1-26.

9. Sun X-K, Chen J-F, Shen H. Immunohistochemical study of toll-like receptors 2, 4, and 9 expressions in pemphigus and bullous pemphigoid lesions. *Arch Dermatol Res.* 2016;308(6):429-436.
10. van Beek N, Schulze FS, Zillikens D, Schmidt E. IgE-mediated mechanisms in bullous pemphigoid and other autoimmune bullous diseases. *Expert Rev Clin Immunol.* 2016;12(3):267-277.
11. Bonciani D, Quintarelli L, Del Bianco E, et al. Title: Serum levels and tissue expression of interleukin-31 in dermatitis herpetiformis and bullous pemphigoid. *J Dermatol Sci.* 2017.
12. Bahadur GT, Garden D. Infantile Bullous Pemphigoid Following Vaccination. 2016;1.
13. Mihályi L, Kiss M, Dobozy A, Kemény L, Husz S. Clinical relevance of autoantibodies in patients with autoimmune bullous dermatosis. *Clin Dev Immunol.* 2012.
14. Al-Shenawy HAS. Can immunohistochemistry replace immunofluorescence in diagnosis of skin bullous diseases? *APMIS.* 2017.
15. Osawa M, Ueda-Hayakawa I, Isei T, et al. A case of childhood bullous pemphigoid with IgG and IgA autoantibodies to various domains of BP180. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70(6):129-131.
16. Goldberg LJ, Castelo-Soccio LA. *Bullous Diseases: Kids Are Not Just Little People.* Vol 33. Elsevier B.V.; 2015.
17. van Beek N, Lüttmann N, Huebner F, et al. Correlation of Serum Levels of IgE Autoantibodies Against BP180 With Bullous Pemphigoid Disease Activity.
18. E Kubin M, Hellberg L, Palatsi R. GLUCOCORTICOIDS: THE MODE OF ACTION IN BULLOUS PEMPHIGOID. *ARN J Eng Appl Sci.* 2017;12(10):3218-3221.
19. Schwieger-Briel A, Moellmann C, Mattulat B, et al. Bullous pemphigoid in infants: characteristics, diagnosis and treatment. *Orphanet J Rare Dis.* 2014;9:185.

20. Monia Y, Mouna K, Yosra S, et al. Central \*Corresponding author Infantile Bullous Pemphigoid: Two Case Reports and Literature Review. *J Dermatology Clin Res J Dermatolog Clin Res*. 2014;2(4):3-5.
21. Bilgiç Temel A, Bassorgun CI, Akman-Karakaş A, Alpsoy E, Uzun S. Successful Treatment of a Bullous Pemphigoid Patient with Rituximab Who Was Refractory to Corticosteroid and Omalizumab Treatments. *Case Rep Dermatol*. 2017.
22. Balakirski G, Alkhateeb A, Merk HF, Leverkus M, Megahed M. Successful treatment of bullous pemphigoid with omalizumab as corticosteroid-sparing agent: report of two cases and review of literature. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2016;30(10):1778-1782.
23. Gönül M, Keseroglu H, Ergin C, Özcan I, Erdem Ö. Bullous pemphigoid successfully treated with omalizumab. *Indian J Dermatology, Venereol Leprol*. 2016;82(5):577.
24. Mendes FBR, Hissa-Elian A, de Abreu MAMM, Gonçalves VS. Review: dermatitis herpetiformis. *An Bras Dermatol*. 2013;88(4):594-599.
25. Clarindo MV, Possebon AT, Soligo EM, Uyeda H, Ruaro RT, Empinotti JC. Dermatitis herpetiformis: Pathophysiology, clinical presentation, diagnosis and treatment. *An Bras Dermatol*. 2014;89(6):865-877.
26. Antiga E, Caproni M. The diagnosis and treatment of dermatitis herpetiformis. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2015;8:257-265.
27. Kárpáti S, Sárdy M, Németh K, et al. Transglutaminases in autoimmune and inherited skin diseases: The phenomena of epitope spreading and functional compensation. *ARN J Eng Appl Sci*. 2017;12(10):3218-3221.
28. Husnoo N, Ahmed W, Shiwani MH. Duodenal biopsies for the diagnosis of coeliac disease: are we adhering to current guidance? *BMJ open Gastroenterol*. 2017;4(1):e000140.

29. Albers LN, Zone JJ, Stoff BK, Feldman RJ. Rituximab Treatment for Recalcitrant Dermatitis Herpetiformis. *JAMA Dermatology*. 2017;153(3):315.
30. Fuentelsaz del Barrio V, Campos Domínguez M. Dermatosis IgA lineal de la infancia. *Pediatr Aten Primaria*. 2013;15(58):141-145.
31. Salman A, Tekin B, Yucelten D. Autoimmune Bullous Disease in Childhood. *Indian J Dermatol*. 2017;62(4):440.
32. Kong YL, Lim YL, Chandran NS. Retrospective Study on Autoimmune Blistering Disease in Paediatric Patients. *Pediatr Dermatol*. 2015.
33. Jha P, Swanson K, Stromich J, Michalski BM, Olasz E. A Rare Case of Vancomycin-Induced Linear Immunoglobulin A Bullous Dermatoses. *Case Rep Dermatol Med*. 2017;2017:1-5.
34. Chaudhari S, Mobini N. Linear IgA bullous dermatosis: A rare clinicopathologic entity with an unusual presentation. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2015;8(10):43-46.
35. Abdullah E, Idris A, Saparon A. Paper reduction using scs-slm technique in stfbc mimo-ofdm. *ARPJ Eng Appl Sci*. 2017;12(10):3218-3221.
36. Pereira AR, Pinheiro JRS, Enokihara MMS e S, Moura LHB, Pasin VP, Porro AM. Vancomycin-associated linear IgA disease mimicking toxic epidermal necrolysis. *An Bras Dermatol*. 2016;91(5):35-38.
37. Fernandes K de AP, Galvis KH, Gomes AC da MS, Nogueira OM, Felix PAO, Vargas TJ de S. Linear IgA and IgG bullous dermatosis. *An Bras Dermatol*. 2016;91(5):32-34.
38. Chen S, Mattei P, Fischer M, Gay JD, Milner SM, Ann Price L. Interesting Case Series Linear IgA Bullous Dermatoses. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3702236/pdf/eplasty13ic49.pdf>.
39. Paloni G, Shardlow A, Maschio M, Berti I, Taddio A. Clinical Challenge A Child With Bullous Skin Lesions. *JAMA Pediatr*. 2013;167(10):2013-2014.



40. Lings K, Bygum A. Linear IgA bullous dermatosis: A retrospective study of 23 patients in Denmark. *Acta Derm Venereol.* 2015;95(4):466-471.
41. Jos F, Dur G, Fern M, Ballester JG, Varas AH, Garc R. Corticoides tópicos como alternativa terapéutica en la dermatosis ampollosa por inmunoglobulina A lineal de la infancia . Caso clínico. *Arch Argentinos Pediatr.* 2016;114(6):440-443.
42. Isabel Gouveia A, Teixeira A, Pedro Freitas J, Soares-de-Almeida L, Filipe P, Sacramento-Marques M. Linear Immunoglobulin A Bullous Dermatitis. *J Pediatr.* 2016;170:338-338.
43. Meinzer F, Lehmann P, Hofmann SC. Eosinophilic pneumonia as complication of linear IgA dermatosis treated with dapsone. *JDDG J der Dtsch Dermatologischen Gesellschaft.* 2016;14(12):1308-1309.
44. Journal I, Society TI. A case of linear IgA dermatosis successfully treated with tetracycline and niacinamide. *Int J Dermatol.* 2016;55(c):e211-e226.
45. Mahajan R, Shah P, Bharani S. Chronic bullous disease of childhood. *Indian Pediatr.* 2013;50(6):623.
46. Ayala-Cortés AS, Martínez-Cabriales S, Rosalis-Solis G, Vázquez-Martinez O, Ocampo-Candiani J. Childhood Bullous Pemphigoid: A Treatment Challenge. *J Pediatr.* 2016;179:271-271.