

IMUNODIAGNOSTICOS

→ IMUNOFLUORESCENCIAS

Detectamos imunoreagentes nos tecidos ou sangue dos doentes. Temos 2 tipos – a direta ou indireta.

DIRETA – presença de imunoreagentes nos tecidos, precisamos de biopsia.

INDIRETA – usamos como material o sangue do doente e vamos procurar no sangue os auto-anticorpos circulantes. Os anticorpos humanos são marcados com fluorocromos (corantes que absorvem a luz UV, são excitados por ela e emitem luz visível). O fluorocromo mais utilizado é o isotiocianato de fluoresceína, de cor verde. A leitura do exame é feita em microscópio especial (epiluminescente ou confocal).

→ IFD

Penfigo - Vou procurar o imunoreagente no tecido do doente. O ideal é que a bx seja feita no tecido perilesional, pq a técnica de IF exige congelamento do material, criocortes e se tiver mta clivagem, pode afetar a leitura. Pode ter processo inflamatório intenso degradando os imunoreagentes e não conseguimos identificar. Se fizermos perilesional onde o infiltrado é menor, a chance da positividade do exame se maior é maior. Entao vamos mandar pele perilesional.

Em uma vasculite vamos pegar uma lesão mais recente. Em um lúpus, pegar lesão discoide. Vou mandar a bx para o laboratório pelo **Meio de Michel**. Resiste em torno de uma semana, mas idealmente é melhor levar em 48 a 72h. Outros meios podem degradar os imunoreagentes.

Queremos saber se há auto-acs depositados, C3 nos tecidos, que tipo de auto-ac e onde se depositam.

É o padrão ouro para **Dermatite Herpetiforme** – há IgA granulosa na papila dérmica e as vezes na ZMB. Nas outras bolhosas pode orientar, mas não fechar o dx.

Vamos mandar pele perilesional, o laboratório vai fazer criocortes e em cada criocorte vai jogar um anticorpo marcado (anti-IgG, anti-IgM, anti-IgA, anti-IgE, anti-C3) e depois ele vai olhar cada um desses criocortes onde jogou determinado anti-anticorpo marcado com fluorocromo e vai ver se fluoresceu.

Ex: fluorescência intercelular intraepidérmica – pênfigo. Não consigo saber se vulgar ou foliáceo.

Fluorescencia linear de C3 na ZMB – Penfigoide Bolhoso; IgG linear na ZMB (EBA), IgA linear na ZMB (IgA linear), IgA granulosa nas papilas dérmicas e ZMB (Dermatite Herpetiforme), IgG granular na ZMB e fluoresce nos vasos (perivascular) – Porfiria cutânea tarda.

→ IFI

Vou pegar o sangue do doente e procurar **auto-anticorpos circulantes**, que tipo de auto-acs, onde se depositaram, titulação – em ate qual diluição do soro se detecta o deposito de auto-ac. No tecido podemos procurar além de auto-acs, complemento e outra substancias. É mais fácil de ser feito do que IFD. Vamos utilizar o prepúcio humano – epitélio integro para fazer esse exame. O melhor tecido é

esôfago de macaco. São feitos criocortes desse epitélio íntegro, vamos jogar o sangue do doente nos 4 criocortes e depois vamos jogar outro ac marcado com fluorocromo (anti-IgG marcado, anti-IgM, anti-IgA, anti-IgE marcados). O que vamos enxergar no microscópio é a mesma coisa – um tecido! Mas na IFI o tecido não é do doente, mas sim de prepúcio ou macaco ou bexiga de rato. Mas a visão é a mesma. Posso ir diluindo o sangue do doente para saber até quanto ele ainda acha a fluorescência – isso é pra saber se tem muito ou pouco anticorpo.

Olhando apenas uma figura, não sei se é IFD ou indireta, pq o ideal é mandar tecido do doente íntegro (IFD) e na IFI há tecido íntegro de prepúcio.

→ ELISA

Enzyme linked immunosorbent assay

Aumento de acs nos pênfigos tem relação com atividade da doença.

Compro uma placa com uma proteína, trabalho com o sangue do doente, uma enzima se gruda no anticorpo, jogamos um fluorocromo e vamos ver a cor. Com isso conseguimos titular acs contra desmogleína 1, 3, BP180. Não é rotina, mas fazemos. Compramos as placas prontas.

→ IMMUNOBLOTTING

Sinônimo de Western-blot. Vamos mandar o sg do paciente e vamos ver se há anticorpo e se ele identifica alguma proteína específica para qual vamos testar. Ex: no sangue do doente tem ac contra uma ptn de tantos kilodaltons, mas não vai dizer qual ac. Nos que temos que saber qual doença o paciente pode ter. Vamos usar extrato-cutâneo – vamos separar as proteínas pelo peso molecular em gel de poliacrilamida e transferidas para a membrana de nitrocelulose (blot). Depois vamos jogar o soro do doente com ac radio-enzima marcados e o resultado revela peso molecular do antígeno contra o qual o auto-anticorpo é direcionado. Cada fita é um paciente e vem o peso molecular das proteínas.

160kd = desmogleína 1

130kd = desmogleína 3

180kd = BP180 = colágeno XVII

230kd = BP230

→ IMUNOPRECIPITAÇÃO

Identificação do antígeno contar o qual os auto-acs do doente reagem. A reação ag-ac é feita antes da transferência para o gel. Vamos deixar o extrato cutâneo com proteína recombinante (ag) marcados com o soro do doente (auto-ac) por um tempo e depois vamos transferir para o gel. Alguns anticorpos só reconhecem seu ag no estado conformacional. Permite que a reação ag-ac ocorra antes de isso ser transferido para o papel e em algumas doenças isso é importante. Pq alguns acs só reconhecem o algo na estrutura tridimensional. Isso ocorre no Penfigo Foliáceo 100% positivo, já no imunoblotting não.

Essas duas técnicas não são realizadas no Brasil, mas têm uma importância, principalmente no **pênfigo paraneoplásico**, quando não fechamos o dx na bexiga do rato, precisamos da **imunoprecipitação**.

Alguns ags só reagem com o ac no seu estado conformacional, ex: desmogleína 1 (desnaturada no IB). No PF a positividade do IB é baixa e da IP é alta.

PENFIGOS

Prof Ana Paula Galli Sanchez

É uma doença bolhosa auto-imune e intra-epidérmica! Há desenvolvimento de ACS contra proteínas do desmossoma principal junção intercelular intraepidérmica (adesão dos queratinócitos), produzindo o desprendimento das células entre si que perdem sua morfologia e se tornam células arredondadas - ACANTÓLISE! (queratinócitos soltos e arredondados)

O desmossoma é formado por um conjunto de proteínas que se agrupam dentro da célula formando a placa desmossomal e na célula vizinha. O espaço intercelular tem proteínas que formam o core ou desmogleína que unem as células extracelularmente (porção extracelular das proteínas transmembrânicas).

As citoqueratinas estão dentro do queratinócito e formam uma rede ao redor do núcleo e se ancoram na placa do desmossomo, elas estão sempre em pares.

Uma célula se une a outra por proteínas transmembrânicas chamadas caderinas e a parte externa é o core ou desmogleína.

As citoqueratinas formam uma rede ao redor do núcleo do queratinócito e se prendem na periferia da célula na placa do desmossomo. Esse desmossomo se une a outro desmossomo da célula vizinha através das caderinas, (glicoproteínas transmembrânicas) que são cálcio dependentes. Core ou desmogleína é constituído pela porção extracelular das caderinas.

A placa do desmossomo é formada por:

--> Proteínas da família armadilla:

- placoglobina
- placofilinas 1, 2 e 3

--> Proteínas da família das plaquinhas:

- desmoplaquinhas 1 e 2
- envoplaquina
- periplaquina

(isso é importante pro Pênfigo Paraneoplásico)

Caderinas epidérmicas desmossomais - são proteínas de 2 famílias --> desmogleínas e desmocolinas. E na pele temos descritas 4 desmogleínas e 3 desmocolinas. Os pênfigos têm como alvo principal nessas doenças ACS contra desmogleínas.

As desmogleínas epidérmicas são 1 e 3 (alvo dos pênfigos foliáceo e vulgar). Elas têm estruturas muito semelhantes. As desmogleínas se unem com desmogleínas e desmocolinas se unem com desmocolinas.

As citoqueratinas se unem a placa desmossomal dentro da célula. Entre uma célula e outra há a presença de

caderinas, na epiderme são as desmogleínas e desmocollinas, que se unem para que haja a junção intercelular. Essas caderinas são cálcio dependentes.

Core ou desmogleia - porção extracelular das caderinas do desmossoma.

A expressão das caderinas desmossomais se associam a diferenciação do epitélio, então nas camadas mais inferiores da epiderme, eu tenho Desmogleína e desmocollina 3. A medida que essas células se diferenciam, diminui a quantidade de desmogleína 3 e aumenta a quantidade de desmogleína e desmocollina 1. Estas são mais presentes na granulosa.

Quanto mais diferenciada a célula é ela tem mais desmogleína 1 e quanto mais indiferenciada ela tem mais desmogleína 3.

A desmogleína e desmocollina 2 é mais presente na camada basal mas em pequena quantidade e a desmogleína 4 está na camada córnea.

Temos 3 desmocollinas (1, 2 e 3) e 4 desmogleínas (1, 2, 3, e 4)

O que mais tenho na epiderme é a desmogleína 1. Em termos quantitativos tenho mais 1 do que 3. E a 3 está mais nas camadas inferiores. Quanto mais indiferenciada a célula é, ela tem mais 3 e quanto mais diferenciada, mais 1.

A desmogleína 1 tem 160kDa e temos em muito mais quantidade na epiderme do que a desmogleína 3 (que tem 130kDa). A epiderme tem sua adesão mais dependente de desmogleína 1.

MUCOSA - temos desmogleína 3 em todas as camadas, desmogleína 2 apenas na camada basal, desmogleína 1 e 4 em todas as camadas, exceto basal. Resumindo temos 1,3 e 4 em todas e 2 apenas na basal. Já na mucosa, a mais abundante é a 3. Logo, a adesão das mucosas é dependente de desmogleína 3. Paciente com Penfigo Foliáceo tem IFD contra desmogleína 1 positiva, pq ela é presente na mucosa em todas as camadas, mas não tem lesão na mucosa, pq a mais responsável é a 3 na união dos queratinócitos da epiderme mucosa.

Na epiderme o ancoramento dos queratinócitos é dependente de desmogleína 1, principalmente nas camadas mais altas (diferenciadas). Na mucosa o ancoramento é dependente de desmogleína 3 (e tem todas as desmogleínas em todas as camadas, exceto a 2, não tendo relação com a diferenciação).

PENFIGOS

- Vulgar
- Foliáceo
- Herpetiforme
- Por IgA
- Paraneoplásico
- Induzido por medicamento

PENFIGO VULGAR

Distribuição universal, mais comum em judeus, 4ª década de vida. Há presença de Acs da classe IgG que vão atacar a desmogleína 3. Ela é muito importante na mucosa, apesar de existir nas camadas inferiores da epiderme.

Logo, há lesões inicialmente na mucosa. Se tiver muito Acs circulante, também pode começar como lesão na pele. Se tiver muitos Acs contra desmogleína 3, a desmogleína 1, mesmo abundante, pode conseguir não segurar a

adesao entre os queratinocitos.

Inicialmente a doenca comeca com IgG contra desmogleina 3, mas com o passar do tempo, os pacientes podem desenvolver acs contra desmogleina 1. Isso eh uma expansao de epitopos - alvo inicial e depois muda o alvo (fenomeno de Epitope-spreading ou expansao dos epitopos intermoleculares)

- Formas clinicas:

--> predominantemente mucoso - auto-ag Desmogleina 3.

--> PV cutaneo-mucoso - auto-ag contra desmogleina 3 e 1.

Esse paciente pode ter um penfigo vulgar que pode virar foliaceo e vice versa. Uma EBA pode virar penfigo, isso nao eh estatico. Ha varios casos descritos na literatura.

Os penfigoides sao subepidermicos.

Desmogleinas 3 e 1 sao presentes em toda a extensao do epitelio das mucosas. A desmogleina 3 eh presente em maior quantidade e o ancoramento da mucosa depende dela.

Na pele eh facil entender que a desmogleina 3 esta na camada basal e ha clivagem baixa (supra-basal). Agora e na mucosa??? A desmogleina esta em todo o epitelio, mas a celula basal esta presa na derme e a camada inferior eh mais fragil, pq os desmossomos sao menores e as cels estao em replicacao, entao essa porcao inferior eh que vai clivar.

Epitope spreading - IgG contra desmogleina 3 (principal ancoramento da mucosa), em funcao da manutencao do processo inflamatorio e exposicao de outras ptns, sao produzidos tbm acs contra desmogleina 1 e o paciente pode ter mais lesao na pele com o passar do tempo pq alem da 3, tera como alvo a desmogleina 1.

acs contra 3 - lesao nas mucosas.

acs contra 3 e 1 - lesao cutaneo-mucosa.

Os auto-ags nao sao fixos nas dermatoses bolhosas auto-imunes, e pode haver transicao de uma doenca para outra.

A mucosa mais acometida eh a oral. Eh comum ter gengivite esfoliativa que causa periodontite. isso eh comum em penfigo, mas nao eh exclusivo. Qquer mucosa pode ser acometida - olho, esofago, traqueia, vagina. O mais comum eh boca.

O penfigo vulgar pode produzir lesoes com crostas hematicas e pode confundir com Steven Johnson. Um exame classico para diferenciar eh o Tzank - citodiagnostico (se tiver celula acantolitica eh Penfigo e se nao tiver eh Steven Johnson).

HISTOPATOLOGIA

Clivagem supra-basal, intraepidermica. Ha acometimento de anexos cutaneos, teto da bolha integro, celulas acantoliticas.

No HE vemos uma clivagem supra-basal com celulas arredondadas soltas, que sao as celulas acantoliticas. Ha acometimento dos anexos - clivagem sendo observada nos anexos cutaneos.

IFD - vamos ter como resultado IgG intercelular e C3 intercelular intraepidermica.

IFI (sangue do doente) - acs da classe IgG que vao produzir no epitelio integro IF intercelular intraepidermica

(nao tem complemento, apenas ac na IFI).

ELISA - vamos ver acs anti desmogleina 3 (mucosas) e contra desmogleina 3 e 1 (formas cutaneo-mucosas).

Imunoprecipitacao - vamos identificar que no sg do doente tem acs contra desmogleina 3 (130KDa), ou contra desmogleinas 3 e 1 (160KDa).

Geralmente paciente com penfigo consegue falar, tem edema menos acentuado do que em uma farmacodermia.

PENFIGO FOLIACEO

Doença de Cazenave e Penfigo Foliaceo sao iguais. O que muda eh a epidemiologia, nao ha diferenca do ponto de vista clinico.

- **Foliaceo / Fogo Selvagem** - area rural, mais jovens, mais comum casos familiares.

- **Cazenave (classico)** - mais idosos, distribuicao universal.

Ha formacao de IgG contra a desmogleina 1. Entao a doenca sera na pele. Tenho como alvo principal quem ancora a pele, havendo clivagem epidermica.

Ha distribuicao cranio-caudal, inicialmente areas seborreicas e depois dissemina cranio-caudal. Podemos fazer diagnostico inicialmente e se nao fizermos, pode ter bolhas disseminadas, lesoes no couro cabeludo. Se nao diagnosticarmos, o paciente pode ficar eritrodermico. Lesoes em area seborreicas e fotoexpostas, tronco, faz bolhas e se nao abordarmos essa evolucao, o paciente fica eritrodermico. O que eh muito citado eh a fotossensibilidade, podendo ate ter dx diferencial com Lupus. A clivagem eh mais superficial e mtas vezes podemos nao presenciar bolhas, apenas tendo areas eritematosas e exulceradas, descamativas. Tem dx diferencial com DS e Lupus.

Faz parte do tratamento a fotoprotecao, podemos usar cloroquina. As ultimas lesoes a desaparecerem com o tratamento sao as de areas fotoexpostas.

Desmogleina 1 esta mais presente na camada granulosa - clivagem intragranulosa, alta - menor chance de ver bolhas do que no PV.

a IFD eh positiva na mucosa, mas a agressao eh compensada pela grande quantidade de desmogleina 3 que nao deixa a mucosa se soltar - logo a IFD eh positiva mas sem lesao.

Fogo Selvagem - areas rurais, mais jovens, casos familiares. Descricao em varios estados do brasil, geralmente proximos a rios, areas rurais. Temos IgG contra desmogleina 1. Acredita-se que haja algum ag ambiental parecido com a desmogleina 1, e nascendo com determinados HLA e se expormos a alguns ags ambientais, podemos desenvolver acs contra esse ag que tem semelhanca contra desmogleina 1 e que faz a doenca. Acredita-se que picada por simulideos (borrachudos) podem causar isso. Foi visto tbm que individuos com Doença de Chagas e Leishmaniose (vetores hematofagos) tem acs contra desmogleina 1. Picadas repetidas pode desenvolver a presenca desses acs patogenicos.

*tem estudos mostrando que existem varios epitopos da desmogleina 1 e a picada por simulideos pode desenvolver acs contra determinados epitopos que nao vao desenvolver a doenca, podem se persistir o estimulo ambiental, pode ser que o organismo comece a desenvolver acs contra outros epitopos da

desmogleina 1 e que pode induzir ao penfigo foliaceo.

Clinica - exulceracoes disseminadas, lesoes em face (diferenciar com lupus - asa de borboleta), lesoes em tronco, dorso, muitas vezes vemos crostas e areas exulceradas, sem vermos bolhas. Importante fazer Nikolsky - pressao ao lado da lesao (1cm) para ver se ha descolamento da epiderme.

HISTOPATOLOGIA - clivagem alta, presenca de cels acantoliticas, clivagem intragranulosa, intra-malpighiana alta. Nao precisa pedir IF, ja fechamos o dx com AP.

o HE eh mais importante para as lesoes de pele do que as IF pq o nivel de clivagem eh alto no foliaceo e supra-basal no vulgar. Nao ha acometimento dos anexos cutaneos.

IFD - na pele do doente vamos ver IgG e C3 intercelular intraepidermico

IFI (sangue) - IgG no sangue com deposito intercelular intraepidermico.

Logo, IFD e IFI nao diferencial PV de PF e nao sao necessarios para o dx dessas doencas.

ELISA - acs contra desmogleina 1 (podemos dosar)

Imunoprecipitacao - ac contra proteina de 160KDa (desmogleina 1). Feito apenas nos EUA.

PENFIGO INDUZIDO POR MEDICAMENTO

Tanto o PV quando o PF podem ser induzidos por drogas. Sendo casos de PF mais comuns.

As vezes a droga por si soh pode causar o penfigo, ou pode tambem haver desenvolvimento de mecanismo imunologico.

grupo Tiol - Penicilamina e IECA podem induzir acantolise por acao direta ou mecanismo imunologico, se pegamos no comeco do quadro, a retirada da medicacao pode cursar com evolucao da doenca. Mas isso nao eh regra. Depende se o organismo ja deflagrou resposta imune.

Outros medicamentos nao tiol que induzem mecanismos imunologicos - aqui a retirada da droga nao cursa com involucao do quadro pq ja foi deflagrada a resposta imunologica. Rifampicina, Amoxicilina, penicilina, ampicilina, cefalosporinas, quinolonas, propanolo, piroxicam, fenobarbital.

ANATOMOPATOLOGICO

quadro compativel com penfigo foliaceo ou vulgar, pde ter mais linfocitos e eosinofilos ao redor dos vasos mais superficiais, espongiase, clivagem sub-cornea ou supra-basal, acantolise.

PENFIGO HERPETIFORME

Variante clinica do PV e PF.

Vesiculas agrupadas sobre base eritematosa. Pacientes que ja tem dx de PF ou PV e vao aparecer com leoses vesiculas, bolhas e papulas de padrao herpetiforme. Eh uma apresentacao fenotipica que pode acontecer no penfigo foliaceo ou vulgar.

POde iniciar o quadro de PV ou PF com Penfigo herpetiforme, mas eh raro, o mais comum eh ja ter PV ou PF

e chegar se cocando com lesões de padrão herpetiforme.

As lesões são de padrão herpetiforme com prurido importante.

auto-ac contar desmogleína 3 e 1 ou só 1.

HISTOPATOLOGIA - espongióse eosinofílica intensa em toda a epiderme, acantolise raramente, podendo ser alta ou baixa. Não há clivagem dermo-epidérmica. A bolha é intraepidérmica, continuamos dentro do grupo dos penfigos. É decorrente de uma intensa espongióse eosinofílica.

Ao invés de aumentar a dose do corticoide se surgir esse penfigo herpetiforme, podemos associar Dapsona, que geralmente responde bem quando há polimorfonuclear.

Lesões pruriginosas, herpetiformes, com bolhas eosinofílicas.

IFD - depósito de IgG intercelular intraepidérmica (idem PF ou PV)

IFI - auto-ac IgG padrão intercelular, idem PF ou PV

PENFIGO POR IGA

Agora muda tudo de PV ou PF.

Igual a PUSTULOSE. Causada por neutrófilos.

A clínica dele faz diferencial com Psoríase Pustulosa, Pustulose subcornea, PEGA induzida por medicamento.

Não tem nada a ver clinicamente com penfigo foliáceo.

Doença auto-imune IgA mediada que gera lesões pustulosas na pele, intraepidérmicas (continua fazendo parte do grupo dos penfigos), mas clinicamente não faz diferencial de PF e PV, é uma pustulose!!!!

Erupção vesículo-pustulosa sobretudo em dobras (axilas, virilhas), tronco e abdômen inferior, pruriginosa!

Pustula no tronco = pode ser psoríase pustulosa, pustulose subcornea, PEGA e penfigo por IgA.

Acomete adultos e idosos, acometimento de mucosa, palmas e plantas é raro.

Tipos:

1) Tipo Subcorneo (mais comum) - ag IgA que atinge a desmocolina 1 (caderina desmossomal epidérmica superficial). Ela está nas camadas superficiais da epiderme, junto com a desmogleína 1.

2) Tipo intraepidérmico - o antígeno não é definido. Desmogleína 3? ou ag não relacionado ao desmossomo? (não vai cair em prova pq é muito incomum)

Há associações descritas com gamopatia por IgA, mieloma, Linfoma B, Doença de Crohn.

Prurido intenso, escoriações, pustulas.

O que diferencia o Penfigo por IgA da Pustulose Subcornea?

o primeiro é doença bolhosa auto-imune IgA mediada. Na pustulose subcornea tem IFD negativa, visto que não há ACS. A psoríase pustulosa vai ter os achados da psoríase.

HISTOPATOLOGIA

1) Subcorneo - mais comum, pustulas subcorneas, com auto ACS contra desmocolina 1. Tem IFD positiva com auto ACS IgA contra desmocolina 1.

2) Intraepidérmico - pustulas intraepidérmicas, acometendo principalmente a camada espinhosa.

A clinica eh semelhante!

IFD - deposito de IgA intercelular intraepidermico.

IFI - positiva em 50% dos casos, IgA1 que produzem no epitelio integro um deposito interceluar intraepidermico.

MECANISMO DE Acao DA DAPSONA

Neutrofilos e eosinofilos sao polimorfonucleares.

a Dapsona inibe a liberacao de enzimas pelos neutrofilos e eosinofilos com diminuicao de compostos halogenados toxicos aos tecidos.

Diminuir a expressao de integrinas nos neutrofilos, com diminuicao da adesao do endotelio e migracao desses neutrofilos para a pele.

Diminui a producao de leucotrieno B4 (quimiotatico para neutrofilos) - diminui a migracao e vinda de cada vez mais neutrofilos para os tecidos.

Os neutrofilos possuem receptor para IgA em sua membrana, por isso toda doenca IgA mediada vai segurar neutrofilo. Diminui a adesao dos neutrofilos a IgA tecidual (importante acao nos casos de dermatoses autoimunes mediadas por IgA e onde tem neutrofilos). A dapsona tem a vantagem de ter função apenas antiinflamatoria e não imunossupressora.

util no tratamento de dermatoses inflamatórias com infiltrado rico em PMN.

No penfigo por IgA na maioria das vezes nao precisamos de corticoide, apenas a Dapsona na maioria das vezes melhora o quadro.

PENFIGO PARANEOPLASICO

Eh o mais estranho de todos, esquisito.

Teoricamente, se for paraneoplasico, retirando a neoplasia o quadro tem que sumir. Porem aqui isso nao acontece.

***** Todos os pacientes com penfigo paraneoplasico tem uma mucosite de dificil tratamento.

Liquen plano erosivo, ou penfigo vulgar que nao melhora - pensar em penfigo paraneoplasico. Ele comeca como um penfigo vulgar - entao paciente tem uma neoplasia ja identificavel ou microscopico (podemos nao achar o cancer no inicio), regulando o sistema imunologico.

O organismo comeca fazendo acs contra desmogleina 3 - tendo mucosite de dificil tratamento, podendo ser confundido com PV e liquen plano erosivo. Pelo fenomeno de Epitope spreading - ha formacao de acs contra desmogleina 1, contra ptns da placa do desmossomo (desmoplaquina, envoplaquina, perilaquina), contra acs da placa do hemidesmossomo (BP 230 e plectina - zona da membrana basal), acs contra proteina 170 KDa ainda nao identificada.

No AP nesse penfigo eh comum ter uma dermatite liquenoide. Eh um penfigo esquisito.

Esse tanto de ags gera uma clinica na pele extremamente polimorfica. Lesoes cutaneas com bolhas, erosoes, lesoes em alvo, lesoes liquenoides.

Neoplasias associadas - malignas ou benignas: Linfoma nao Hodgkin (lembrar do Gianechini).

lesões muco-cutâneas podem persistir mesmo retirando o tumor, logo, esse nome pode ser considerado errado, o correto seria Penfigo induzido por neoplasia.

Anoniquia, lesões pigmentadas, lesões liquenoides nas mãos, lesões em lábio e mucosa jugal, quadro que apareceu junto com um tumor abdominal que tinha sido retirado - Doença de Castleman.

Pode complicar com traqueobronquiolite obliterante - devido ao acometimento mucoso e vai soltando epitélio da árvore brônquica e soltando rolhas.

HISTOPATOLOGIA

Vemos dermatite de interface liquenoide, é raro ter acantolise. Tem espongirose, queratinócitos necróticos (q tem no Eritema Multiforme), infiltrado inflamatório na junção derme-epiderme, infiltrado inflamatório misto (linfócitos, neutrófilos e eosinófilos) perivascular superficial.

Pensar em dermatite de interface - não pode ser penfigo vulgar. Tem lesões semelhantes a eritema multiforme - queratinócitos necróticos - isso não parece penfigo.

Se tivermos sorte de ver acantolise e infiltrado liquenoide - já vamos pensar mais em penfigo paraneoplásico. IFD - pode ou não ser positiva - depósito de IgG e C3 intercelular e intraepidérmico (não dá para diferenciar de PV e PF), podendo ocorrer depósito de C3 linear ou granular na ZMB - pq o PV não dá isso! O único penfigo que dá na IFD depósito na ZMB é o paraneoplásico!!!! Mas infelizmente, isso não é comum, pq é baixa a positividade da IFD.

IFI - IgG intercelular intraepidérmico - não ajuda a diferenciar do PV. Dá um padrão idêntico ao PV.

IFI na bexiga de rato (epitélio sem desmogleína). É destituído de desmogleína.

O paciente com penfigo paraneoplásico tem ACS contra desmogleína e contra outras ptns que não desmogleínas. Então ao invés de pegar prepúcio humano, pegar bexiga de rato que não tem desmogleína - se for PV não vai achar nada pq não tem desmogleína, agora se for Penfigo Paraneoplásico - esse sg tem ACS contra outras ptns que estão presentes no epitélio do rato, logo, ela é positiva.

Caso a IFI veio negativa, vamos fazer Imunoprecipitação com pesquisa de ACS que reconhecem ptns de 170, 190, 210, 230, 250 kDa. Esse é o PADRÃO OURO para fechar o dx.

Pacientes com PV, podem desenvolver ACS contra plaquinias por Epitope-Spreading, logo, pode haver uma IFI na bexiga de rato falso positiva, logo o padrão ouro é a imunoprecipitação.

SALT SPLIT SKIN

Por esse método, induzimos uma clivagem na lâmina lucida - parte mais fraca da zona de membrana basal - com isso eu abro a zona de membrana basal - isso é feito pelo sal.

Para cima vai ficar epiderme, laminina e pedaços superiores da BP 180 e alfa6beta4 integrina.

Para baixo ficou colágeno IV, colágeno VII, laminina 5, parte final do BP 180.

Abrindo a ZMB, jogando o sg do doente, fica mais fácil pro ac serico achar o alvo e eu consigo diferenciar

doenças que tem como alvo ptns da ZMB alta de doenças que tem como alvo ptns da ZMB baixa.
É uma técnica que aumenta a sensibilidade da IFI. Pq fica mais fácil de achar o alvo. Essa técnica diferencia as doenças que tem como alvo ags da ZMB alta da ZMB baixa.
É importante para diferenciar penfigoides, da EBA e lupus.

A pele perilesional no SSSD ou sa no SSS) é incubada com cloreto de sódio (1M) por 72 horas a 40°C, ocorrendo o Salt-Split na lâmina lucida (que é a parte mais frágil da ZMB).

Na técnica direta, mandamos a pele do doente sem clivagem, feito o SSS direto e vamos procurar os imunoreagentes. Na IFI vamos pegar o prepúcio humano, fazer o split e jogar o sangue do doente. Essa técnica é usada para estudo da ZMB - logo é usada nas dermatoses bolhosas subepidérmicas - não é usada nos penfigos.

SSS indireto - para diferenciar doença de clivagem na ZMB alta ou baixa. Vamos jogar o sangue do doente após a clivagem com o NaCl, e depois vamos jogar os anti-anticorpos marcados para ver onde os autoacs vão se ligar. Queremos ver se esses acs estão acima ou abaixo da ZMB.

SSS INDIRETO - mandei pro laboratório o sg do doente e quero saber se há acs no sangue do doente. Se eu peço SSS eu sei que estou suspeitando de doença na ZMB. Vou identificar o tipo de auto anticorpo sérico e se este se liga a auto antígenos presentes acima ou abaixo da lâmina lucida. Acima tem fluorescência no teto da clivagem ou abaixo tem fluorescência no assoalho da clivagem. Essa técnica aumenta a sensibilidade da IFI nas bolhosas. Ela abre a ZMB antes de jogar o sangue do doente, fica mais fácil para o ac achar o alvo se eu abrir essa epiderme.

IgG no teto do split (achou algo acima da ZMB alta - pode ser pedaços de BP 180, alfa 6 beta 4, epiderme, laminina) - típico dos penfigoides.

IgG no assoalho do split (achou algo abaixo da ZMB - pode ser laminina 5, colágeno IV, colágeno VII) - EBA e Lupus.

SSS - doença bolhosa subepidérmica!!!! Diferencia doenças auto-imunes da ZMB alta e baixa.
a técnica indireta é a mais utilizada.

SSS DIRETO - pego a pele perilesional, sem clivagem pq vou fazer a clivagem pelo sal. E nessa pele suponho que tenha auto-acs, vou jogar anticorpos anti-anticorpos marcados para ver onde estão os auto-acs da pessoa - se está no teto ou assoalho. É menos utilizada do que a indireta.

IMUNOMAPEAMENTO

dx das epidermolises bolhosas congênitas e não para bolhosas auto-imunes.

não é técnica usada para detecção de auto-acs.

serve para saber o nível da clivagem!

se vou definir o nível da clivagem, preciso mandar a pele clivada, o laboratório vai imunomapear e eu vou

decidir o local da clivagem.

Tenho que mandar a pele clivada - o laboratorio mapeia e eu defino o nivel da clivagem.

Eh o padrao ouro para o dx das epidermolises bolhosas congenitas subepidermicas.

A Microscopia Eletronica tbm eh um jeito de fazer diagnostico, mas eh mais complicado de fazer do que o imunomapeamento.

O que vamos usar eh o Criostato para fazer os criocortes.

O laboratorio pega a pele clivada e faz criocortes e em cada criocorte, joga acs marcados --> anti-hemidesmosomo, anti-laminina 5, anti-colageno IV, anti-colageno VII.

Entao no primeiro corte, vai jogar anti-hemidesmosomo que reconhece a porcao alta do BP180 - sao onde os ags de penfigoide bolhoso se grudam.

No segundo, vai jogar anti-laminina 5

No terceiro, vai jogar anti-colageno IV e no quarto anti-colageno VII.

Com isso ele vai definir em cada corte onde esses acs acharam essas proteínas, se foi acima ou abaixo da clivagem.

EB simples - defeito da citoqueratina 5 e 14 - elas ficam dentro do queratinocito, entao ha clivagem intra-epidermica, o defeito estrutural eh dentro do queratinocito. Nesse criocorte, se joga ac contra a porcao alta da BP180, a fluorescencia fica abaixo, se for contra anti-laminina 5, colageno IV ou VII - todas as fluorescencias ficam no assoalho da clivagem! pq a doenca esta no queratinocito! Entao houve uma clivagem acima da portao alta do BP180.

EB simples = clivagem intraepidermica, todas as fluorescencias no assoalho da clivagem.

EB juncional - em geral o defeito eh na laminina 5. Mandei pele clivada na laminina 5 pro laboratorio.

no primeiro criocorte joga ac contra porcao alta do BP 180 - fluorescencia no teto da clivagem.

no 2o criocorte joga ac contra laminina 5 - pode fluorescer dos dois lados, eh bem no local que clivou.

no 3o criocorte joga ac contra colagen IV - fica abaixo da clivagem.

no 4o criocorte joga ac contra colageno VII - fica abaixo da clivagem a IF.

a clivagem foi na lamina lucida.

As tecnicas de Imunfluorescencia e Imunomapeamento vamos colocar no meio de Michel!

EB distrofica - ataca colageno VII. Que vai estar problematico (dominante) ou ausente (recessiva).

DOMINANTE - No penfigoide bolhoso - o ac eh contra a porcao alta do BP180. A IF ocorre no teto da clivagem da EB distrofica. Contra laminina 5, colageno IV - IF no teto.

Contra o colageno VII - IF pode ficar dos dois lados.

RECESSIVA - nao tem colageno VII, entao nao vai ter fluorescencia quando jogar ac contra o colageno VII. As demais fluorescencias serao no teto da clivagem.

Os acs usados sao porcao alta do BP180, laminina 5, colageno IV, colageno VII.

DERMATOSES BOLHOSAS AUTOIMUNES SUBEPIDERMICAS

PENFIGOIDES - sao dermatoses bolhosas auto-imunes com acs direcionados contra ptn da lamina lucida IgG - em todos eles ha o alvo principal BP180 e as vezes lamininas.

IgG contra ag da lamina lucida - isso define um penfigoide.

O penfigoide eh uma doenca da lamina lucida.

Na IFD tenho deposito de IgG LINEAR! A fluorescencia nos penfigoides eh sempre IgG e C3 (direta) linear na ZMB.

Decorar - padrao de IFD eh IgG linear na ZMB, problema na lamina lucida - PB180 ou laminina 5. Isso para todos os penfigoides.

Penfigoide Bolhoso (mais comum das bolhosas)

Penfigoide Gestacional - eh o bolhoso nas gestantes

Penfigoide das Membranas mucosas (antigamente era chamado de penfigoide cicatricial)

Liquen Plano Penfigoide

PENFIGOIDE BOLHOSO

Doenca do vovo e da vovo - acima dos 70 anos de idade. A incidencia aumenta com o passar da idade.

Lesoes nas mucosas em cerca de 10 a 25% dos casos.

Pode comecar com prurido e depois aparecem as lesoes bolhosas, urticadas. Eh doenca de tranquila evolucao. Sao lesoes urticadas bolhosas, que pegam dobras e tronco.

Existem fatores de pior prognostico - idade avancada, queda de albmina, aumento de VHS, altas doses de corticoide para tratamento.

Nao tem aumento de neoplasia nesses pacientes, PB e neoplasias sao mais comuns em idosos, mas nao ha associacao entre PB e neoplasia.

Tem associacao com LE, AR, SS, Esclerose Lateral amiotrofica.

Acs patogenicos sao IgG, mas IgE tbm eh importante.

IgG linear na zona de membrana basal (tudo eh IgG, exceto penfigo por IgA que vimos ate agora).

Na bx tem muitos eosinofilos e sabemos q ha correlacao dos titulos de acs anti BP180 da classe IgE se correlacionando com a gravidade da doenca. De rotina IgE nao eh mto usada nas tecnicas de IF. Muitas vezes nao vemos pq nao eh padronizada.

Quadro clinico:

bolhas sobre pele normal ou eritematosa, prurido, predilecao pelo abdomen inferior e flexuras, placas eritematosas ou eritemato-edematosas precedem as bolhas em 2/3 dos pacientes, cerca de 10 a 25% dos pacientes tem lesoes na mucosa oral, dura meses a 10 anos (2 a 5 anos). Em jovens pega mais segmento

cefálico. São doenças da lamina lucida alta – próximo ao queratinocito (lamina lucida). Os acs são direcionados a uma porcao alta do BP180, próximo aos queratinocitos, na porcao NC16A.

Os anticorpos tendem a se depositar nas dobras, então se o paciente tiver lesão disseminada, vamos escolher as dobras para fazer IF.

Anatomopatológico:

Bolhas subepidérmicas com eosinófilos (tbn podem estar presentes neutrófilos e linfócitos). Há uma espongirose eosinofílica. Se eu fizer bx perilesional, na IFD vou identificar acs do doente depositados na ZMB da classe IgG, mas a positividade do penfigoide é maior para C3. Entao sempre vai ter C3 linear na ZMB, mas tbn podemos identificar IgG. Na IFI vou identificar IgG no sangue do doente que se deposita na ZMB do epitélio são.

SSS – mando o sg do doente para o laboratório (o mais usado é o indireto), vao fazer uma clivagem da pele pelo sal, vao adicionar o sg do doente e vao depois jogar acs marcados com fluorocromos e o que ele vai me dizer é que houve IgG no teto da clivagem induzida pelo sal. A clivagem pelo sal é na lamina lucida, o NC16A esta na lamina lucida alta (o SSS cliva no meio da lamina lucida). O SSS não fala se é linear ou granuloso, soh vai falar que é acima do teto. **É útil para diferenciar doenças da ZMB alta de baixa. Penfigoide de EBA e LESB (bolhoso).**

Tratamento:

Escolha eh **clobetasol topico**. Se tiver muito feio, usar **prednisona** 0,5mg/kg/dia (dose mais baixa). **Dapsona** eh muito util se nao tiver contra-indicacao pq tem eosinofilos. Podemos usar outros imunossuppressores **Azatioprina, MTX**, mas em geral em doses baixas. **Nicotinamida** – efeito anti-inflamatório. **Azatioprina** – inibe a síntese de DNA e RNA, impede a replicação da cadeia de DNA e RNA. Fora do Brasil há dosagem de 6-tioguanina é importante para saber se há risco de mielotoxicidade. 1,5 a 2,5mg/kg. **Tetraciclina** 2g/dia e **nicotinamida** 1500mg/dia. A grosso modo **micofenolato mofetil** age na síntese das purinas e as cels que fazem isso são linfocitos – então são drogas seletivas para linfócitos. É droga cara. É usado em pênfigo para poupar corticoide (é primo rico da azatioprina) – tem acao contra DNA e RNA em cima do linfócito, é mais seletiva pros linfócitos, não tem acao sistêmica tao grande quanto outros anti-proliferativas e é menos nefrotoxica e hepatotóxica do que a azatioprina.

Variantes clínicas do PB:

Nao bolhoso (urticariforme, eczematoso)

Vesiculoso (herpetiforme)

Localizado (disidrosiforme, pre tibial) - mais comum.

Vegetante (dobras)

Eritrodermico (bolhas podem ocorrer antes, concomitantemente ou apos a eritrodermia)

Erosivo (raro, descolamento da pele) - diferencial com NET

Nodular (prurigo com ou sem bolhas) - diferencial de prurigo.

Infancia (pode ser induzido ou nao por medicamento, acometimento facial, mucosas, mao e pes, bolhas

disseminadas).

O penfigoide tbm pode ser desencadeado por medicamentos - **DIURETICOS** sao os principais - Furoseimida, **IECA**, Ibuprofeno e outros AINE. Suspendendo a droga, nao necessariamente vai sumir, se ja houve reacao imunologica pode permanecer.

Biopsia perilesional = IFD - achou na pele IgG e C3 linear na ZMB = padrao de todos os penfigoideis. Pode ter deposito de IgA e IgM, nao eh comum, mas pode.

IFI - sangue do paciente - vai pegar prepucio humano, fazer criocortes, jogar soro do doente e jogar anti IgG, anti IgM, anti IgA marcado para achar - e vai achar IgG na zona da MB.

Existem proteínas do hemidesmossomo (BP230 e plectinas) que saem do desmossomo e tem relacao com BP180 e alfa 6 beta 4 integrina.

Antigamente viram antígeno 1 do penfigoide bolhoso = BP230
depois viram antígeno 2 do PB = BP180 = colageno XVII.

Hoje sabemos que o que desencadeia a formacao dos acs patogenicos eh o BP180 e pelo processo de epitope spreading, vai criando acs contra as outras ptns. Como BP230. a BP180 eh mais facil de ser pega pq esta fora da celula.

A porcao superior do BP180 ganhou um nome - dominio NC16A (dominio nao colagenico 16A da BP180).

Dependendo do epitopo do NC16A que o ac se gruda, vai ser o tipo de doenca que vamos ver clinicamente. Pode ter Penfigoide cicatricial, liquen plano penfigoide. O epitopo bem proximo do queratinocito, bem alto eh o que causa o penfigoide bolhoso.

ELISA - podemos identificar acs com uma placa que tem NC16A.

Se ficamos em duvida do diagnostico - EBA inflamatoria, penfigoide? Podemos fazer SSS. Indireto com penfigoide - fiz o split, com isso o NC16A ficou em cima da clivagem - entao ha fluorescencia no teto da clivagem (clivagem eh feita na lamina lucida).

A fluorescencia para BP180 e no teto da clivagem.

Indicad para dx diferencial com EBA e lupus eritematoso bolhoso.

Muitos pacientes tem eosinofilia 22-50% dos pacientes, que correlaciona-se com a atividade e gravidade da doenca. Aumento de IgE.

PENFIGOIDE GESTACIONAL

É o penfigoide bolhoso na gestante. Em mulheres predispostas, no 2º ou 3º trimestre de gestação, pos parto imediato, ou uso de anticorpos pq tem exposição hormonal - podem desenvolver penfigoide

gestacional. Nem sempre começa por bolha. Pode começar por coceira, ser confundida com a POOP. Há lesões pruriginosas, urticadas que vão disseminando, surgindo bolhas. Pode ter lesões de padrão em alvo mimetizando lesão em alvo. Há ACS contra BP180 e BP230. Pode ser associado a uma gestação anormal -> coriocarcinoma, mola hidatiforme, tireoidite de Hashimoto, doença de Graves, anemia perniciosa. Pode ter associação com outras doenças auto-imunes. Não é comum o bebê nascer com lesão, mesmo sendo o ACS da classe IgG (atravessa a placenta). Apenas 10% dos RN vão ter lesões e relatam que é mais comum nessas pessoas com penfigoide bolhoso partos prematuros e RN de alto peso. Se a mulher engravidar novamente, ela pode ter novamente.

Anatomopatológico:

Bolha subepidérmica com eosinófilos, depósito linear de C3 na ZMB em todos os casos e há menor positividade para IgG (no bolhoso 80% e no gestacional 25%).

IgG1 fixa complemento. Logo na IFI, jogamos soro humano com complemento, e as IgGs no sangue do doente fixam complemento e são mais visualizados – pesquisa do fator HG – IgG1 que fixa complemento. Quando fazemos IFD vemos complemento e não vemos IgG1.

Penfigo – ACS patogênico IgG4, Penfigoide – IgG4 (eles não fixam complemento). Na imunopatogênese a IgG1 sempre aparece primeiro, no penfigoide gestacional há prevalência de IgG1. Ela fixa tanto complemento que na IFD posso não enxergar IgG. Então quando vou estudar o sangue, joga ele na pele normal e dou para o anticorpo o complemento, ele fixa e com isso enxergo melhor (forneço complemento para quem fixa muito ele – no caso o anticorpo IgG).

IgG1 (fator HG) = penfigoide gestacional é a Ig principal. Nos outros penfigoide e penfigos IgG4.

LIQUEN PLANO PENFIGOIDE (LPP)

Paciente que tem liquen plano e desenvolve um penfigoide bolhoso, logo é a coexistência de duas doenças – Liquen plano e Penfigoide Bolhoso. Logo ele tem na clínica um liquen plano. Esse paciente começa a ter bolhas, se fosse só em cima das lesões de liquen plano, ele pode ter um liquen plano bolhoso (infiltrado liquenoide na ZMB e pode ter bolha pelo processo inflamatório agredindo a ZMB). Se ele tem liquen plano com bolha só em cima da lesão do liquen é LIQUEN PLANO BOLHOSO. Mas se há lesão em cima do liquen e fora, ele tem LIQUEN PLANO PENFIGOIDE.

No liquen plano não tenho IgG e C3 na ZMB, já no liquen plano penfigoide há o ACS em alvo BP180 com depósito de IgG e C3 linear na ZMB.

Logo liquen plano penfigoide = penfigoide bolhoso + liquen plano.

PENFIGOIDE DAS MEMBRANAS MUCOSAS (PMM)

É o antigo Penfigoide Cicatricial ou Penfigoide Benigno das Mucosas. A mucosa mais acometida é a ORAL. A ocular vem em 2º lugar, não é doença de dermato, pq apenas 25% tem lesão na pele. É uma doença com pouca manifestação na pele, pegando mais mucosa.

Quando pega pele, pega mais região cervical, cabeça e pescoço e áreas de trauma, tronco. Podem ser hemorrágicas, pruriginosas – pode ser dx diferencial com EBA. O PMM pega primeiro mucosa e depois pele e a EBA pega primeiro a pele e depois mucosas. Há formação de cicatrizes e milia após a cicatrização (parecida com EBA). Há comprometimento muito agressivo nas mucosas, predomínio em mulheres idosas.

Brusting-Perry: variante contrária – pega só pele, segmento cefálico em homens e as lesões evoluem para cicatrizes atróficas (homem, mais velho com lesões cicatriciais bom bolha e milia no segmento cefálico). Variante cutânea do PMM que pega segmento cefálico de homens.

Acomete olho, pode ficar cego, mas pega mais boca. Há acs IgG contra BP 180. Há SSS com depósito de acs no teto (todos penfigoide são iguais). IgG e C3 linear na ZMB.

Penfigoide das Membranas Mucosas anti-laminina 5 ou epiligrina: outra variante. Não tem ac contra BP180. A laminina 5 esta presente na lamina lucida, bem como outras lamininas. A laminina 5 é a mais prevalente na pele, e esta na camada inferior da lamina lucida. Se o SSS ocorre no meio da lamina lucida, fica pra cima NC16A e para baixo laminina 5. Nesses acs há depósito de acs na lamina lucida baixa, e o SSS esta no assoalho da clivagem. Esse tipo de PMM anti epiligrina é associado a neoplasias. Não é comum, esta associado a **adenocarcinomas e linfomas não Hodgkin**. É importante que se faça o SSS pq se identificarmos um depósito no assoalho da clivagem, o ac principal é contra laminina 5 e o paciente tem que ser investigado para neoplasia – doença do idoso. A biopsia mais velha pode ter infiltrado inflamatório muito pobre com sinais de fibrose e cicatrização, pode ou não ter infiltrado inflamatório exuberante dependendo da idade da lesão, se for nova ou antiga. Clivagem sub-epidermica com infiltrado inflamatório misto, fibrose e proliferação vascular. Bolha sub-epidermica sem infiltrado inflamatório pode ocorrer. Faz diferencial clinico com a EBA. Os outros penfigoide dao bolhas grandes, já esse do ponto de vista clinico faz dx diferencial com EBA quando pega pele.

RESUMO

Penfigoide Bolhoso, Penfigoide Gestacional, Liquen plano penfigoide, Penfigoide das MM com a ressalva clinica de ter lesões diferencias com a EBA (normalmente doente do oftalmo, otorrino) – quando há doença na pele evolui para cicatriz e milia e faz dx diferencial com EBA.

OUTRAS BOLHOSAS AUTO-IMUNES SUBEPIDERMICAS

- 1) Dermatite Herpetiforme
- 2) IgA linear
- 3) Lupus eritematoso sistêmico bolhoso (LESB)
- 4) Epidermolise Bolhosa Adquirida (EBA)

DERMATITE HERPETIFORME

Relação com doença celíaca – intolerância ao gluten. A maioria não faz dermatite herpetiforme. 15-20% dos celíacos terão DH. É uma doença determinada geneticamente. Mas ambas as doenças tem relação com intolerância ao gluten.

Lesões são vesículas, pápulas eritematosas ou eritemato-edematosas isoladas ou agrupadas em áreas extensoras (cotovelos, joelhos, sacral, nuca). As lesões são muito pruriginosas. As vezes não há lesões vesiculosas, podemos ver escoriações de tanto que se coça. É mais comum nos homens a partir da 2ª década de vida. Associada ao gluten e mediada por IgA, mas nesse caso não tem lesão em mucosa. É raro ter lesão de mucosa. É descrito aparecimento de petequias em joelhos e tornozelos, pelo fato de escoriar. Mais comum lesões escoriadas, muitas vezes de padrão herpetiforme (vesículas agrupadas sobre base eritemato-edematosa). As vezes quadro mais frustrado com lesões escoriadas.

Patogenese:

Há intolerância ao gluten pq começam a fazer abs **anti-gliadina** (ptn do gluten) e se associa a uma ptn do tecido (**anti-transglutaminase tecidual**) que tbm é presente na pele. A **anti-transglutaminase epidérmica** é a mais presente na pele. Ainda não se sabe se o organismo faz anticorpo anti-transglutaminase epidérmica e por ter partes semelhantes, acaba confundindo com a tecidual por analogia. Será que a IgA na pele é contra transglutaminase epidérmica ou será que tem imunocomplexos circulantes que acabam se depositando na pele. Ainda não está elucidada a patogênese. O que sabemos é que **a IgA na papila dérmica** reage contra a transglutaminase epidérmica. O auto antígeno q é o alvo principal da IgA é a **transglutaminase epidérmica**. Mas a sequencia toda da cascata imunológica não sabemos explicar. **Anti-endomísio** tbm é presente.

Esses pacientes, assim como os celíacos tem maior chance de **linfoma intestinal**. A dieta isenta de gluten diminui o risco (acredita-se).

A bolha é rica em neutrófilos. Com isso vamos usar **dapsona** para alívio do paciente. A **dieta isenta de gluten** é o tratamento de eleição para DH. Se ele fizer essa doença ele pode parar de ter visível no tecido a IgA – acaba tendo IFD negativa. Então essa dieta é o tratamento da DH, mas para abreviar o desconforto do paciente, podemos dar dapsona e depois de algumas semanas já há melhora importante.

Pode ter relação com outras doenças auto-imunes, principalmente **hipotireoidismo e DM tipo I**. muito importante pesquisar tireoide do paciente.

IFD depósito granuloso de IgA na papila dérmica de ZMB. É característico dessa doença, é padrão ouro – IFD da pele perilesional. A presença dos abs não fecha o diagnóstico, o padrão ouro é a IFD pq os pacientes celíacos podem tbm ter esses abs.

Anatomopatológico:

Acúmulos de neutrófilos na papila dérmica e fendas na ZMB, microabscesso neutrofilico nas papilas. Quando a lesão esta instalada vemos clivagem dermoepidérmica e polimorfonucleares no conteúdo da vesícula ou bolha. **Aqui predomina neutrófilos e não eosinófilos como no penfigoide**. A IFD pode ser negativa com a dieta isenta de gluten.

RESUMO – mais em homens a partir da 2ª década de vida, com lesões pruriginosas em áreas extensoras, bx de vesícula e área perilesional com IFD.

DERMATOSE POR IGA LINEAR

Dermatose bolhosa crônica da infância – sinônimo ou **Dermatose por IgA linear**. Mais comum em pre-escolar ou pode perdurar até a puberdade, tem predomínio por dobras e região genital e perioral, arranjo anular em roseta, prurido variável, pode acometer mucosas, costuma responder bem a sulfa.

Também pode acometer adultos – **IgA linear em adultos** – pode dar na pele quadros que podem confundir com penfigoide, dermatite herpetiforme. É mais comum após a 4ª década de vida e tende a acometer **mucosa** (principalmente oral). As lesões oftalmológicas podem ser assintomáticas e invisíveis, e as vezes podem ser agressivas, podendo ser semelhante ao PMM, podendo até levar a cegueira. Lembrar que **EBA** tbm pode ser muito agressiva nas **mucosas**.

Acometem mucosas – PMM, IgA linear no adulto e EBA.

Anatomopatológico: a bx pode ser muito semelhante a dermatite herpetiforme com neutrófilos nas papilas dérmicas (microabscessos), mas na IgA linear e EBA tbm podem ter. Não é patognomônico de DH. IFD - Há IgA linear na ZMB, mas tbm pode ter outros imunoreagentes, assim como no PB (IgG e C3). Podendo tbm se identificar IgG e C3. IgA não fixa complemento, então se tem C3 é pq tem outra Ig.

É a dermatose bolhosa auto-imune mais comum da infância. O alvo é **PB180**, um fragmento distinto da NC16A. Se fizermos SSS, vai dar igual PB, com fluorescência no teto da clivagem na maioria dos pacientes. Existem alguns tipos de IgA linear não associados a BP180, e sim ao **colágeno VII**. Q é o alvo dos acs na EBA e LESB. E nesses pacientes, teremos IFD no assoalho da clivagem, mas a maioria faz ac contra BP180.

Drogas que induzem IgA linear – **vancomicina, penicilinas**, cefalosporinas, IECA.

RESUMO – cca na fase pre-escolar, com lesões bolhosas em genital, perioral, pode ter disseminada. Quando associada a remédio costuma ser auto-limitada. Diferente dos pênfigos que geralmente a droga é um gatilho e mesmo retirando pode não regredir se já houve estímulo imune.

→ **MEDICAMENTOS - Penfigo** pensar em grupo tiol (penicilamina e IECA) e não tiol, **penfigoide** (furosemida, atb e AINE, IECA), **IgA linear** (vancomicina, penicilina, IECA). Principalmente pênfigo vulgar e foliáceo, IgA linear e penfigoide bolhoso – é mandatório verificar se há uso prévio de medicamentos!

RESUMO DA FIGURA DA PELE – queratinócito basal tem em seu citoesqueleto as **citoqueratinas 5 e 14**, no hemidesmossomo que liga a célula à MB temos a **BP230 e plectina**. A placa recebe os tonofilamentos ou citoqueratinas e mantém relação com ptns transmembrânicas que se ancoram no meio extracelular – são a **BP180** – tem um rabo comprido que tem sua porção inferior ancorada à lamina densa (**colágeno IV**) e a outra é a **alfa6beta4 integrina**. Entre o queratinócito e a lamina densa temos a **lamina lucida**, e as lamininas se concentram nessa região. Na pele temos muita **laminina 5 (epiligrina)** que fica na porção inferior da lamina lucida. A lamina densa fica abaixo da lamina lucida, e na lamina densa temos muito **colágeno IV** e abaixo dela temos o **colágeno VII**. **Ptns da lamina lucida – lamininas, BP180 e alfa6beta4 integrina**. Pro sistema imunológico há uma região da BP180 próximo do queratinócito, denominada **NC16A** que é o local onde os acs

se grudam principalmente nos **penfigoides**. IgA linear tbm tem como alvo BP180. Agora veremos EBA e LESB que tem como alvo o colágeno VII, e alguns IgA linear que fazem acs contra colágeno VII ao invés de BP180. Doença de ZMB alta são os penfigoides e da ZMB baixa são EBA e LESB.

No SSS para baixo fica laminina 5, colágeno IV e VII. Para cima ficou o BP180, alfa6beta4 integrina, BP230, plectina, citoqueratinas 5 e 14.

Na EBA e LESB há auto-imunidade com formação de acs de diversas classes, principalmente IgG e no LESD a banda lupica. Vários acs além da IgG direcionados contra o colágeno VII. A predisposição genética dessas pessoas com EBA e LESB é a mesma e há o alvo colágeno VII, clivagem na sublamina densa.

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO BOLHOSO (LESB)

Doença baixa da MB, primo-irmão da EBA, que tbm é baixa, alvo é o mesmo (colágeno VII), sistema imunológico é o mesmo, HLA é o mesmo. O que se acredita é que o sitio de ligação no colágeno VII do ac que faz com que desenvolva LESB ou EBA. O epitopo que causa lesões distintas, porem de idênticas associações genéticas.

O lúpus pode induzir bolhas pela agressão dermoepidermica. Não é comum, mas paciente com lúpus podem ter bolha sobre a lesão devido ao infiltrado inflamatório liquenoide, agora o Lupus eritematoso bolhoso em sua maioria é sistêmico. Se tem LES e começa com coceira e bolhas, pensar na possibilidade desse paciente desenvolver uma auto-imunidade contra o **colágeno VII**.

É considerado subtipo de LES. E relação com **HLA-DR2** (idêntico a EBA). Paciente tem lesões disseminadas, bolhas não deixam cicatriz (diferente da EBA), com predileção por tronco e regiões supraclaviculares, tem prurido, pode ou não ter acometimento das mucosas, a atividade cutânea do LES não tem relação com surgimento de bolhas – pode ou não estar em atividade. Não há relação entre atividade do LES do doente e as bolhas em função da auto-imunidade contra colágeno VII. Geralmente é auto-limitada e tem uma evolução benigna. Diferente da EBA.

Anatomopatológico – bolhas subepidérmicas com infiltrado inflamatório rico em PMN (neutrófilos e eosinófilos), como na DH e IgA linear. IFD – **deposito linear ou granuloso de IgG, IgM, IgA e C3 na ZMB** (isso tbm pode ocorrer na EBA). O deposito de **vários imunoreagentes na ZMB** faz pensarmos em LESB ou EBA, sendo mais comum no LESB. Como o colágeno VII esta na sublamina densa, se fizermos SSS, há fluorescência baixa (compatível com LESB, EBA ou IgA linear que acomete colágeno VII).

Geralmente paciente tem LES que começa com bolhas e prurido em tronco e supra-clavicular. Pode tbm abrir o quadro de LES com lúpus bolhoso, mas isso não é comum. Os imunorreagentes na ZMB são a banda lupica com vários imunorreagentes (IgG, IgA, IgM, C3). Nos penfigoides esse padrão pode ocorrer mas é raro, geralmente é soh IgG e C3. Eventualmente o penfigoide pode ter outros imunorreagentes e o lúpus pode vir soh com IgG e C3 na ZMB, por isso o SSS pode diferenciar melhor as doenças de ZMB alta e baixa.

EPIDERMOLISE BOLHOSA AGUDA

Tem 2 formas de lesões – a **forma mecânico bolhosa** (área de trauma que evolui com cicatriz e milia), e a **forma inflamatória** (é mais rara, indivíduo adulto que chega cocando com bolhas).

- **Forma inflamatória** – em geral paciente mais jovem com bolhas e coceira. Na bx temos bolha subepidérmica com polimorfonuclear. (dx diferencial com PB, IgA linear – geralmente no adulto tem lesão em mucosa, DH). Pode ter vários imunorreagentes na ZMB.
- **Forma mecânico-bolhosa** – bolhas com polimorfonuclear, cicatrizes atróficas com milia (ocorre no PMM quando acomete a pele). Mais comum nas mulheres, acs se ligam a porcao distinta do colágeno VII o que causa uma clinica diferente da EBA do que com LESB. Faz dx diferencial clinico nessa forma com *PMM e porfiria*. Apesar da parte imunológica ser idêntica ao LESB, ela não faz dx diferencial clinico com ele. HE não ajuda muito, os microabscessos de neutrófilos na papila dérmica são mais comuns na DH mas não patognomonicos. Pode ter vários imunorreagentes na ZMB como no LESB, mas o mais comum é depósito linear de IgG e C3 na ZMB (idêntico ao dos penfigoides). Por isso a IFD pode ser difícil de diferenciar EBA de PMM. Então vamos fazer SSS e ter **imunofluorescencia no assoalho da ZMB** (*assim como no LESB, PMM anti-epiligrina e IgA linear anti-colageno VII*). É de difícil tratamento (ao contrario do LESB), podendo ser associada com o próprio LES e outras doenças auto-imunes, Pode agredir gravemente as mucosas – sendo mto difícil o diagnostico com PMM principalmente anti-epiligrina.

A forma mais comum é a que causa cicatriz e pode ser agressiva na mucosa e que vai dar o mesmo padrão nos exames diagnósticos que o LESB e na IFD costuma ser idêntica ao padrão penfigoide podendo ter depósito de tudo na ZMB. No LESB temos que torcer para ter depósito granuloso de tudo na ZMB. Mas infelizmente alguns podem dar padrão linear, logo a IFD não vai fechar o dx, necessitante de SSS.

A única doença que a IFD é característica é a DH. A IgA linear nem sempre, tbm pode ter IgG e C3 na ZMB, a única com fluorescência típica e específica é a DH (depósito granuloso de IgA na papila dérmica).

EBA dx clinico com porfiria e PMM na pele. E LESB no anatomopatológico (neste o paciente já tem lúpus sistêmico e aparece com bolhas)

DECORAR

Penfigoides – atacam BP180 (IgG contra BP180). PB, PG, PMM, LPP.

IgA linear – temos anti-colageno VII, mas o mais comum é ter acs contra BP180 – é doença de ZMB alta.

Bolha subepidérmica com PMN – penfigoides (com predomínio de eosinófilos), LESB, EBA (inflamatória), DH, IgA linear.

SSS fluorescencia no assoalho da clivagem ou lado dérmico – doenças da sublamina densa, colágeno VII – EBA e LESB. Se quiser saber muito decorar PMM anti-epiligrina e IgA linear subtipo anti-colageno VII.

SSS com fluorescência no teto da clivagem – Penfigoides e IgA linear na maioria dos casos (pq é contra BP180).

Única que confirma o dx pela IFD – DH – os que fazem dieta sem gluten há sumiço da IgA na papila dérmica.

DERMATOSES BOLHOSAS CONGENITAS

A grande divisão é:

- **Citoqueratinas 5 e 14: EB Simples** (dentro do queratinocito ao redor do núcleo, defeito dentro da célula basal, com clivagem intra-epidêmica). Defeito no queratinocito basal.
- **Laminina 5: EB Juncional** clássica. (as vezes ataca BP180)
- **Colagênio VII: EB Distroficas.**
- **Plectina:** EB simples (hemidesmossomal – dentro do queratinocito) – associada a *distrofia muscular* – proteína da placa do hemidesmossomo.
- **Alfa6beta4 integrina:** EB Juncional (hemidesmossomal) com *atresia pilórica*. A clivagem é na parte da alfa6beta4 dentro da célula e não na lamina lucida (mas isso é novidade e provavelmente não cai na prova).

*lembrar das ictioses: nas camadas supra-basais defeito das citoqueratinas 1 e 10 = eritrodermia ictiosiforme congênita bolhosa ou hiperqueratose epidermolítica.

A clivagem pode ser intra-epidêmica (simples) ou dermo-epidêmica (juncional e distrófica). **Imunomapeamento** é um método mais simples e fácil de ser lido. O padrão ouro é a **ME (microscopia eletrônica)**, mas é mais difícil de ser usada.

EPIDERMOLISE BOLHOSA SIMPLES

Herança autossômica dominante, alteração da citoqueratina 5 e 14, clivagem intraepidêmica e é a mais comum. No imunomapeamento vamos mandar para o laboratório a pele clivada e vamos mapear essa pele. E o próprio médico define pelo resultado que o laboratório nos dá, o nível da clivagem. Vamos dar a pele clivada no meio de Michel. Vão ser feitos criocortes e em cada criocorte vamos jogar ACS contra a ZMB e eu mesma vou ver onde fluoresce para dar o diagnóstico.

Ex: ACS contra NC16A (parte superior de BP180), ficou no assoalho da clivagem a IF, visto que o defeito é dentro do queratinocito com clivagem alta. Então o resto vai ficar para baixo. ACS contra laminina5, colágenos IV e VII – tudo vai estar no assoalho da clivagem. Clivou acima do NC16A. Com isso sei que o problema é EB simples.

O laboratório joga ACS contra proteínas conhecidas da ZMB e vai fluorescer.

Imunomapeamento – tudo fluoresce no assoalho da clivagem, visto que é intra-epidêmica, acima do NC16A.

Variantes clínicas:

Weber-Cockayne – paciente não tem nada ao nascer e começa a ter sintomatologia quando começa a se jogar no chão para engatinhar. Associada a hiperhidrose e piora nos meses mais quentes. Pega mãos e pés. Mais comum. Evolução benigna sem cicatriz.

Koebner – bolhas generalizadas, presentes ao nascimento ou início da infância, piora nos meses mais quentes, lesões na mucosa oral podem ocorrer.

Dowling-Meara: igual a Koebner, um pouco mais grave, com comprometimento de mucosa, unha, evolução para cicatrizes com milia e hiper ou hipopigmentação pós inflamatória, ceratodermia palmo-plantar. Ou seja, o mais comum é ter a forma mais leve e começa a ter bolha quando começa a traumatizar, podendo ser na primeira infância ou pessoa mais velha. Pode ter lesões mais disseminadas com comprometimento de mucosa, unha e bolhas que cicatrizam com milia.

EB com defeito na plectina (intra-epidêmica): defeito nas áreas de trauma e depois tem sintomatologia muscular associada com distrofia muscular.

EB com atresia pilórica: associada a $\alpha 6\beta 4$ integrina, com clivagem intraepidérmica. Bolhas generalizadas, defeito dentro da célula, e depois pode ficar mais agressiva como na juncional.

EPIDERMOLISE BOLHOSA JUNCIONAL

Defeito na laminina 5. Herança autossômica recessiva. Problema na laminina 5 e se for muito grande o problema a cca não sobrevive. Tem 2 formas:

- **Herlitz (letal):** é a forma mais grave, ferrada, *letal*. A cca normalmente tem evolução muito ruim, com retardo do crescimento, sd de má absorção, fatal aos 3-4 anos de vida. O que vamos menos querer fazer o diagnóstico é da juncional Herlitz. Se tiver grande defeito estrutural da laminina 5 a cca está frita, se for meia boca, pode ter a forma não Herlitz com defeitos mais graves. A cca geralmente não sobrevive. Se não tiver laminina 5 pode não ter IF.
- **Não-herlitz (não letal):** mais benigna, *não é letal*, a cca evolui bem, tem alterações de fâneros, dentárias, mas não causa morte. Há lesões nas extremidades, cicatrizes atróficas, as lesões tendem a melhorar com a idade, lesões nas mucosas podem produzir aderências.

Se não tiver laminina 5 ou se tiver muita laminina 5 estripiada tem a forma herlitz, se não terá a não-herlitz.

AP: a clivagem é na lamina lucida, pq o defeito é na laminina 5, ela geralmente se concentra na lamina lucida inferior, então o ac contra a laminina 5 tem IF no assoalho. Colágeno IV ficou para baixo pq clivou na lamina lucida e colágeno VII na sublamina densa tbm ficou para baixo, então mapeando a pele clivada consigo saber que houve clivagem na lamina lucida.

EPIDERMOLISE BOLHOSA DISTROFICA

Herança dominante ou recessiva. Se tiver recessiva – a cca nasce sem **o colágeno VII** ou até mesmo com muito pouco. Se há defeito do colágeno VII – será **dominante** (a melhor) e se não tiver nada de colágeno (**recessiva**). A clivagem é sublamina densa. A recessiva sobrevive, mas tem que tomar cuidados mt grandes (Cicatrizes, sinequias, etc). tem que fazer curativos separados pq há sinequia dos dedos.

Existem formas recessivas mais lights que a pessoa vive mais, podem dar bolhas com dificuldade de cicatrização que evoluem para CEC.

Dominante – colágeno VII com defeito, mas ele existe. Pode ficar IFD no teto ou clivagem ou ambos os lados.

Recessiva – pode confundir com alguns quadros dominantes. Ausência de colágeno VII. Não fluoresce nada pq não tem colágeno VII.

Bolha em área de trauma, distrofia ungueal, quadros leves da EB dominante. Cliva na lamina basal baixa, então tudo fica no teto da pele clivada – acs contra proteínas na ZMB.

HIPERQUERATOSE EPIDERMOLITICA

Não faz parte das doenças bolhosas, mas a cca nasce com bolhas e depois faz ictiose. Cca que nasceu com bolha, pode ser uma forma de ictiose que no início da vida apresenta-se como bolhas. Diferencial com síndrome da pele escaldada, epidermolise bolhosa. Na vida adulta há lesões típicas da Ictiose, gostando das dobras (parece sujeira grudada). O diferencial na **vida adulta** é com **Doença de Darier**.

AULAS CUCÊ

02 M, M1 – 19/04 – Histopatologia - Glossario Normal e Histopatológico

03 M1, M2, M3, M4 – 19/04 – Hanseníase

04 M, M1, M2 – 20/04 – Vasculites

05 M, M1, M2 – 21/04 – Eritemato Descamativas

06 M, M1 – 21/04 – Micologia

07 M, M1, M2 – 21/04 – Colorações

08 M – 21/04 – Dermatoscopia

09 M, M1 – 10/05 – Histopatologia

10 M, M1, M2 – 11/05 – Tumores e mal formações

11 M, M1 – 11/05 – Piodermites, Dermatoses

12 M – 11/05 – Iconografia

13 M, M1, M2 – 12/05 – Liquen, pitiriase, esclerodermia

14 M, M1, M2 – 12/05 – Micologia

15 M – 12/05 – Sessão iconográfica continuação

16 e 17 – 28/06 – Histopatologia

- 18 – 29/06 – Liquen Plano Oral
- 19 – 29/06 – Liquen Escleroso e Atrofico
- 20 e 21 – 29/06 – Papilomavirus humano
- 22 e 23 – 29/06 – DST
- 24, 25, 26, 27, 28, 29 – 30/06 – Sistema Imune
- 30 e 30a – 26/07 – Herpes
- 31 e 31a – 26/07 – Dermatoscopia de nevos e melanoma
- 32 – 27/07 – Psoríase final
- 33 – 27/07 – Imunodiagnósticos
- 34, 34a, 34b, 35 – 28/07 – Penfigos e Bolhas
- 36, 36a, 36b – 28/07 – Micologia
- 37, 38, 39 – 16/08 – Histopatologia
- 40 – 17/08 – Dermatoviroses
- 41 – 17/08 – Tuberculose cutânea
- 42 – 17/08 – Micologia
- 43, 44, 45 – 17/08 – Micoses Profundas / Queratodermia
- 46, 47 – 18/08 – Psoríase
- 48 – 18/08 – Continuação Bolhas
- 49 – 18/08 – Dermatite Herpetiforme e IgA linear
- 50 – 18/08 – Lúpus Eritematoso Bolhoso e EBA
- 51 – 18/08 – questões Psoríase e Bolhas
- 52 – 13/09 – Alteração dos aminoácidos
- 53 e 54 – 13/09 – Amiloidoses e Mucinoses
- 55 – 13/09 – Dermatite Seborreica
- 56, 57, 58, 59 – 14/09 – Alterações ungueais e questões
- 60, 61 – 14/09 – Micologia
- 62, 63 – 14/09 – Dermatoscopia
- 64, 65, 65a – 15/09 – Dermatoses Neutrofílicas
- 65b – 15/09 – Farmacodermia
- 66 e 67 – 15/09 – CEC, CBC, Mohs, Tumor de Merkel
- 68 e 69 – 15/09 – Lesões melanocíticas benignas
- 70, 71, 72 – 25/10 – Histopatologia (Cristiano Horta)

- 73 – 25/10 – Dermatoscopia do Couro Cabeludo
- 74, 75, 76, 77 – 26/10 – Anais de Dermatologia
- 78 – 27/10 – Diagnosticos
- 78a, 79, 80 – 27/10 – Manifestações Cutaneas do HIV
- 81 – 27/10 – Dermatoscopia
- 82, 83, 84 – 27/10 – Colagenoses
- 85, 87, 88 – 22/11 – Ictioses, Dermatoses Ocupacionais, Questoes (pulou 86)
- 89, 90, 91 – 23/11 – Cirurgia Dermatologica
- 92 e 93 – 23/11 – Porfíria, Prurigos, Nevos
- 94 – 23/11 – Epidermolise Bolhosa Hereditaria
- 95 – 23/11 – Outras alterações da queratinização
- 96, 97, 98, 99 – Discromias
- 99-1, 99-2, 99-3 – 24/11 – Histopatologia (Michalany)
- 100 e 101 – 06/12 – Melanoma
- 102 e 103 – 06/12 – Imunossupressores e Retinoides
- 104, 105 e 106 – 07/12 – Linfomas
- 107, 108, 109 – 07/12 – Dermatite Atopica e Dermatite de Contato
- 110, 111, 112 – 08/12 – Histopatologia (Michalany)
- 113, 114, 115, 116 – 08/12 – Urticaria