

PENFIGÓIDE BOLHOSO SECUNDÁRIO À FUROSEMIDA

Maria João Cruz¹, Teresa Baudrier¹, Olga Ferreira^{1,3}, Filomena Barreto², Filomena Azevedo¹

¹Serviço de Dermatologia e Venereologia e ²Serviço de Anatomia Patológica, Hospital de São João, EPE; ³Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

RESUMO – O penfigóide bolhoso (PB) é uma dermatose adquirida auto-imune, caracterizada pelo aparecimento de bolhas e vesículas subepidérmicas. Na maioria dos casos é considerada uma doença idiopática que afecta predominantemente a população idosa, no entanto, é agora amplamente reconhecida a sua associação com estímulos físicos, tumores, outras doenças autoimunes e medicamentos. O PB iatrogénico é uma complicação extremamente rara mas bem documentada da administração sistémica de múltiplos fármacos. Os autores descrevem o caso clínico de um PB secundário à furosemida no sentido de alertar para necessidade de um alto índice de suspeição no diagnóstico de uma complicação rara mas grave de um fármaco tão amplamente utilizado.

PALAVRAS-CHAVE – Penfigóide bolhoso; Furosemida.

FUROSEMIDE-INDUCED BULLOUS PEMPHIGOID

ABSTRACT – Bullous pemphigoid (BP) is an acquired autoimmune disease characterized by subepidermal vesicles and bullae. The etiology for BP is mostly idiopathic with the highest occurrence in elderly patients, however, it is now well-accepted that BP can be triggered by or associated with physical stimuli, malignancies, other autoimmune disorders and drugs. Drug-induced BP is a very rare complication of systemic therapy with several medications. The authors report a case of a furosemide-induced BP in order to highlight the importance of keeping an open mind about a rare, yet important complication of a widely used drug.

KEY-WORDS – Bullous pemphigoid; Furosemide.

Correspondência:

Dr.^a Maria João Cruz

Serviço de Dermatologia e Venereologia

Hospital de São João

Alameda Professor Hernâni Monteiro

4300-219 Porto

Tel: 225512193

Fax: 225512193

E-mail: mjmc@live.com.pt

Caso Clínico

INTRODUÇÃO

O penfigóide bolhoso é uma dermatose vesicobolhosa adquirida, crónica, auto-imune caracterizada histologicamente pela formação de bolhas subepidérmicas e infiltrado inflamatório rico em eosinófilos, e imunologicamente pela deposição de auto-anticorpos e complemento ao longo da membrana basal epidérmica. Os antigénios implicados nesta patologia são o BP 230 (BPAG 1) e o BP 180 (BPAG 2), constituintes normais dos hemidesmossomas que promovem a junção dermo-epidérmica¹.

O penfigóide bolhoso atinge essencialmente idosos sendo a sua etiologia até à data desconhecida. No entanto, é agora reconhecida em alguns casos, a sua associação com estímulos físicos, tumores, outras doenças autoimunes e medicamentos¹. Da extensa lista de fármacos implicados fazem parte a D-penicilamina, a sulfassalazina, a sulfapiridina, alguns anti-hipertensores como o enalapril e o captopril, beta-bloqueantes (metoprolol), diuréticos (furosemida, espironolactona) antibióticos (ciprofloxacina, amoxicilina), quimioterápicos e neurolépticos. De todos estes o mais frequentemente descrito em associação a esta dermatose bolhosa é a furosemida².

CASO CLÍNICO

Descreve-se o caso clínico de uma mulher de 51 anos, com síndrome nefrótica secundária a glomerulosclerose segmentar focal, medicada desde há 10 anos com lisinopril 20mg diário, prednisolona 5 mg em dias alternados e paracetamol esporadicamente, que iniciou furosemida 120mg/dia por edema periférico exuberante. Dez dias após o início desta terapêutica verificou o aparecimento de lesões maculopapulares eritematosas e confluentes, pruriginosas, distribuídas de forma simétrica pelas pernas, com progressão ascendente. A doente atribuiu este quadro à furosemida pelo que decidiu suspender o fármaco, verificando resolução espontânea e completa das lesões ao fim de uma semana.

Alguns dias após, e devido ao agravamento de edema periférico, reiniciou furosemida 160mg/dia, por recomendação do seu médico assistente. Uma semana depois notou o reaparecimento do rash maculopapular nos membros inferiores que evoluiu com o aparecimento de bolhas tensas, motivo pelo qual foi enviada à consulta de Dermatologia.

Ao exame objectivo observavam-se múltiplas vesí-

culas e bolhas tensas com conteúdo seroso em base eritematosa, dispersas pelo dorso dos pés e face anterior de ambas as pernas (Fig. 1). O sinal de Nikolsky bem como o sinal de Asboe-Hansen foram positivos. Não havia atingimento das mucosas e do restante exame objectivo salientava-se apenas o intenso edema periférico. Analiticamente destacavam-se: hemoglobina 9.3g/dL, hematócrito 24%, albumina 18.3g/L, ureia 78mg/dL, creatinina 1.04mg/dL, com clearance de 76mL/min, velocidade de sedimentação 81mm/h. Os restantes exames complementares de diagnóstico incluindo telerradiografia torácica e ecografia abdominal não demonstravam alterações significativas.



Fig. 1 - Múltiplas vesículas e bolhas tensas de conteúdo seroso, na face anterior das pernas.

Foram realizadas duas biopsias cutâneas: no exame histopatológico observou-se bolha subepidérmica com infiltrado eosinofílico, compatível com o diagnóstico de PB (Fig. 2). A imunofluorescência directa revelou deposição linear de IgG e C3 ao longo da membrana basal epidérmica (Fig. 3) e o *immunoblotting* identificou como antigénio responsável a proteína BP180.

A terapêutica com furosemida foi imediatamente suspensa, tendo iniciado programa de hemodiálise e tratamento com prednisolona oral 80mg/dia em desmame, que foi suspensa 4 semanas depois, após resolução das lesões (Fig. 4). Ao fim de um ano de seguimento não se verificaram recorrências.

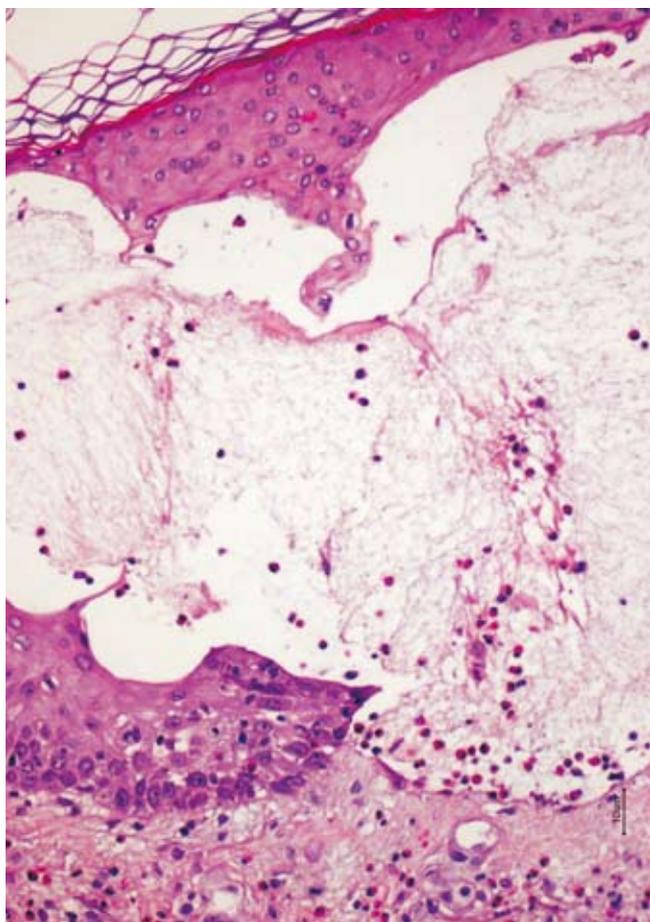


Fig. 2 - Exame histopatológico: bolha subepidérmica com infiltrado eosinofílico, compatível com o diagnóstico de Penfigóide bolhoso (H&E).

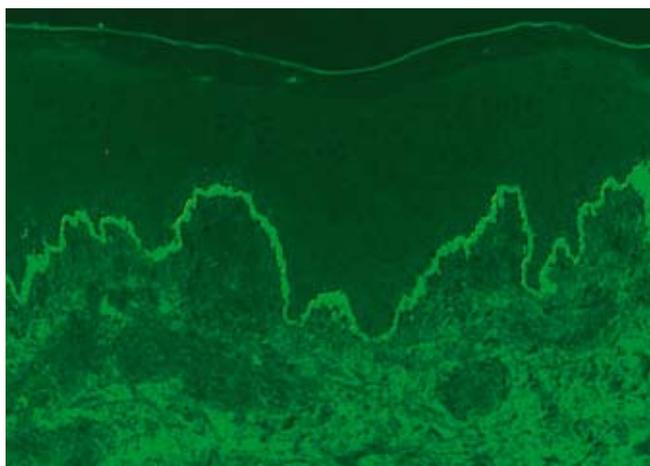


Fig. 3 - Imunofluorescência directa: deposição linear de IgG e C3 ao longo da membrana basal epidérmica.



Fig. 4 - Resolução completa das lesões dos membros inferiores.

DISCUSSÃO

O primeiro caso descrito de penfigóide bolhoso secundário a fármacos, que foi também o primeiro associado à furosemida, foi reportado em 1969 por *Ebringer et al*³. Desde então, o número crescente de casos reportados permitiu concluir que esta condição não se correlaciona com a dose ou a duração do fármaco (podendo ir de apenas 1 dia até vários anos)⁴. Existem características realçadas por alguns autores que quando presentes favorecem o diagnóstico de penfigóide bolhoso secundário a fármacos, nomeadamente: a idade mais jovem de aparecimento das lesões, a distribuição das lesões predominantemente em regiões acrais, as lesões em alvo nas palmas e plantas, o sinal de Nikolsky positivo, a melhoria rápida após suspensão do fármaco sem necessidade de corticoterapia ou beneficiando de um ciclo curto, a ausência de recorrência das lesões e a maior densidade do infiltrado eosinofílico na derme^{2,4}.

Caso Clínico

É actualmente aceite que os fármacos actuam como agentes precipitantes em indivíduos geneticamente susceptíveis, no entanto, o mecanismo patológico preciso que leva ao aparecimento das lesões continua por esclarecer. Possíveis mecanismos incluem o dano autoimune provocado pelo fármaco sobre as moléculas da lâmina lúcida conferindo-lhes propriedades antigénicas, a modificação da resposta imune através diminuição da expressão dos linfócitos T supressores e o consequente aumento da expressão dos linfócitos B produtores dos auto-anticorpos, nomeadamente os anticorpos anti-membrana basal e ainda, a indução directa pelo fármaco da separação dermo-epidérmica, independente de mecanismos imunológicos^{2,5}.

O curso da doença não é uniforme, podendo identificar-se duas variantes. Pode cursar como doença aguda, auto-limitada com rápida resolução após a suspensão do fármaco, com ou sem corticoterapia. A outra é uma variante crónica que se assemelha à forma clássica da doença sendo precipitada pela ingestão do fármaco. A suspensão deste não leva à resolução das lesões e frequentemente é necessária a corticoterapia sistémica para controlar a progressão da doença^{4,6}.

Na nossa doente a relação temporal entre o início da terapêutica com furosemida e o desenvolvimento das lesões, e a rápida resolução do quadro após a suspensão do fármaco, sugerem não só a relação causa efeito como também a presença da variante aguda da doença. O aparecimento das lesões nesta idade (mais jovem que o habitual), o sinal de Nikolsky positivo e o

envolvimento preferencial de áreas pendentes também favorece a etiologia farmacológica.

Este caso salienta a importância de uma anamnese detalhada e da necessidade de um alto índice de suspeição no diagnóstico de uma complicação rara mas grave de um fármaco tão amplamente utilizado como a furosemida.

REFERÊNCIAS

1. Borradori L, Bernard P. Pemphigoid Group. *In Dermatology Vol.1, 2nd edition*, Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP (eds), Philadelphia, PA: Mosby, 2008, pp431-445.
2. Lee JJ, Downham TF 2nd: Furosemide-induced bullous pemphigoid: case report and review of literature. *J Drugs Dermatol* 5(6): 562-4 (2006).
3. Ebringer A, Adam WR, Parkin JD: Bullous hemorrhagic eruption associated with furosemide. *Med J Aust* 1: 768-71 (1969).
4. Baz K, Ikizoglu G, Kaya TI, Koca A: Furosemide-induced bullous pemphigoid. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 16(1): 81-2 (2002).
5. Bastuji-Garin S, Joly P, Picard-Dahan C, Bernard P, Vaillant L, Pauwels C, Salagnac V, Lok C, Roujeau JC: Drugs associated with bullous pemphigoid. A case-control study. *Arch Dermatol* 132(3): 272-6 (1996).
6. Vassileva S: Drug-induced pemphigoid: bullous and cicatricial. *Clin Dermatol* 16(3): 379-87 (1998).