

Penfigoide bolhoso e mieloma múltiplo: um relato de caso

Joana Catarina Santos Mendes,¹ Rui Miguel Tavares Costa²

RESUMO

Introdução: As doenças cutâneas bolhosas autoimunes são patologias raras, sendo o penfigoide bolhoso a doença bolhosa autoimune subepidérmica mais comum. A ocorrência concomitante de penfigoide bolhoso e neoplasias malignas tem sido relatada na literatura; contudo, a evidência dessa associação permanece controversa. Este relato de caso tem como objetivo sensibilizar para a existência desta patologia, a sua possível associação com as neoplasias malignas, nomeadamente com o mieloma múltiplo, e realçar a importância de várias características da medicina geral e familiar.

Descrição do caso: Descreve-se o caso de uma mulher de 73 anos, com antecedentes de diabetes mellitus, hipertensão arterial e perturbação depressiva recorrente. Sem hábitos alcoólicos, tabágicos ou toxifílicos. Constitui uma família de tipo unitário. Apresentou-se, ao longo de várias consultas, com quadro de lesões cutâneas (inicialmente lesões inespecíficas e posteriormente lesões bolhosas tensas), associadas a prurido, sintomas constitucionais e anemia, iniciados quase concomitantemente. Foram efetuados os diagnósticos de penfigoide bolhoso e mieloma múltiplo. A doente foi submetida a tratamento com corticoterapia oral, tendo obtido resolução completa da sintomatologia cutânea. Iniciou, posteriormente, quimioterapia, com melhoria dos sintomas constitucionais. Permanece autónoma, a habitar sozinha, com bom suporte familiar por parte dos filhos.

Comentário: O penfigoide bolhoso é uma patologia cutânea para a qual os médicos de família devem estar alerta. A sua possível associação com as neoplasias malignas não se encontra comprovada. Ainda assim, em doentes com diagnóstico recente de penfigoide bolhoso, embora não se possa recomendar a pesquisa de neoplasias para além dos rastreios oncológicos habitualmente preconizados, sugere-se que seja efetuada uma avaliação abrangente, sobretudo se existirem sinais e sintomas suspeitos. O caso clínico exposto realça também a importância de praticamente todas as características da medicina geral e familiar na prestação de cuidados de saúde.

Palavras-chave: Dermatoses bolhosas; Penfigoide bolhoso; Neoplasias malignas; Mieloma múltiplo; Relato de caso.

INTRODUÇÃO

As doenças cutâneas bolhosas autoimunes são patologias raras, sendo que o penfigoide bolhoso (PB) é a doença bolhosa autoimune subepidérmica mais comum. A incidência anual de PB varia entre 2,4 e 21,7 casos por milhão de habitantes e tem aumentado nos últimos anos.¹⁻²

O espectro de apresentação clínica é amplo; contudo, manifesta-se classicamente com um quadro de bolhas tensas, sobre pele eritematosa ou não eritematosa, associadas a prurido.¹⁻²

O diagnóstico de PB é confirmado com base na apresentação clínica, nas características histológicas típicas,

no exame de imunofluorescência e em testes serológicos.²

Geralmente, é uma doença crónica caracterizada por exacerbações e remissões ao longo do tempo. A base do tratamento são os corticosteroides. Outros fármacos imunossupressores são usados quando necessário.²

Numerosos fármacos têm sido implicados na patogénese do PB, entre eles, antibióticos, anti-hipertensores e antidiabéticos orais.¹⁻³ Por outro lado, alguns estudos têm sugerido a associação desta patologia cutânea bolhosa com doenças neurológicas e neoplasias malignas.⁴⁻⁵ A associação com as doenças neurológicas tem sido consistentemente demonstrada.^{4,6} No que respeita à associação com malignidade, a evidência permanece controversa.^{5,7}

Este relato de caso tem como objetivo sensibilizar para a existência desta patologia, a sua possível

1. Médica Interna de Medicina Geral e Familiar. USF S. Félix/Perosinho, ACeS Espinho/Gaia. São Félix da Marinha, Portugal.

2. Médico Assistente de Medicina Geral e Familiar. USF S. Félix/Perosinho, ACeS Espinho/Gaia. São Félix da Marinha, Portugal.



associação com as neoplasias malignas, nomeadamente com o mieloma múltiplo, e realçar a importância de várias características da medicina geral e familiar.

DESCRIÇÃO DO CASO

Mulher de 73 anos, raça caucasiana, com o sexto ano de escolaridade e atualmente reformada (trabalhou como empregada doméstica). Viúva, constitui uma família de tipo unitário. Autónoma para as atividades de vida diárias, tem bom apoio familiar por parte dos quatro filhos.

Não possui antecedentes cirúrgicos, nem antecedentes familiares de relevo.

O plano nacional de vacinação encontra-se atualizado e não são conhecidas alergias ou intolerâncias medicamentosas. Não apresenta hábitos alcoólicos, tabágicos ou toxifílicos.

Como antecedentes patológicos pessoais destacam-se diabetes mellitus tipo II, hipertensão arterial e perturbação depressiva recorrente. Encontrava-se medicada com metformina 1000 mg ao pequeno almoço, vildagliptina 50 mg ao almoço, losartan 50 mg ao pequeno almoço, venlafaxina 75 mg ao pequeno almoço e bromazepam 3 mg ao deitar. Verificava-se um adequado controlo metabólico, a ausência de lesões de órgão alvo e de descompensações recentes da patologia depressiva.

Em abril/2020 a doente recorreu a consulta de intersubstituição, na Unidade de Saúde Familiar, por um quadro de lesões cutâneas inespecíficas, escoriadas, dispersas pelo tronco, região dorsal, abdómen e membros superiores e inferiores bilateralmente, associadas a prurido intenso (Figura 1). Referiu diagnóstico recente, em consulta em hospital privado, de escabiose. Foi assumido o mesmo diagnóstico, tendo sido medicada com solução cutânea de benzoato de benzilo.

Cerca de dois meses após o início da sintomatologia cutânea, em consulta com o médico de família, referiu astenia, anorexia, náuseas e perda ponderal que teriam sido iniciadas aquando do início dos sintomas cutâneos, embora apresentasse melhoria das lesões da pele e do prurido cutâneo. Objetivou-se uma perda de 8% do peso corporal.

Realizou estudo analítico com diagnóstico de anemia normocítica e normocrómica (hemoglobina de



Figura 1. Lesões cutâneas inespecíficas, escoriadas, dispersas pelo tronco.



Figura 2. Duas lesões bolhosas tensas, de conteúdo seroso e com base urticariforme.

9,3 g/dL), sem alterações no restante hemograma e no estudo bioquímico; endoscopia digestiva alta com diagnóstico de gastrite e duodenite *Helicobacter pylori* positiva; e endoscopia digestiva baixa parcialmente inconclusiva.

Em consulta com o médico de família, quatro meses após o início de todo o quadro, verificou-se novo agravamento da sintomatologia cutânea e surgimento de duas lesões bolhosas tensas, localizadas na face medial da coxa esquerda, com cerca de 1 cm de diâmetro, de conteúdo seroso e com mancha urticariforme na base (Figura 2). Não havia envolvimento das mucosas. A doente referiu prurido intolerável, mesmo com a toma



diária de anti-histamínico. O diagnóstico de escabiose, anteriormente equacionado, tornou-se pouco provável.

Foi efetuada referência a consulta urgente de dermatologia, na qual se procedeu a biópsia das lesões cutâneas. O exame histológico revelou a presença de vesícula subepidérmica com fibrina e células inflamatórias com presença de linfócitos, neutrófilos e eosinófilos. Na derme superficial havia infiltrado linfoplasmocitário de predomínio perivascular com participação de raros eosinófilos. O estudo por imunofluorescência direta permitiu demonstrar a presença de IgG e de C3 na membrana basal. Portanto, os aspetos morfológicos e o estudo por imunofluorescência direta foram compatíveis com o diagnóstico de PB. Os títulos de anticorpos antipele foram 1/40 para os anticorpos antizona da membrana basal (IgG) e 1/10 para os anticorpos antissubstância intercelular (IgG).

Em consulta subsequente de dermatologia foi sugerido ao médico de família a substituição do anti-hipertensor (losartan) por fármaco de outra classe, face ao seu possível papel na doença. Foi iniciado tratamento com prednisolona 40 mg oral em esquema de desmame. A doente teve alta dos cuidados hospitalares e verificou-se completa resolução da sintomatologia cutânea nas semanas seguintes.

Em consulta de reavaliação, com o médico de família, constatou-se manutenção da astenia, lentificação psicomotora e hipotensão, apesar da resolução completa da sintomatologia cutânea, da erradicação da *Helicobacter pylori* e da repetição da colonoscopia com resultado normal. Foi descontinuado o fármaco anti-hipertensor devido à hipotensão objetivada.

A doente realizou novo estudo analítico, tendo havido descida do valor de hemoglobina (hemoglobina 8,7 g/dL) e achado de *rouleaux eritrocitário*. A eletroforese das proteínas séricas revelou hiperglobulinemia com pico de características monoclonais. O doseamento da β_2 microglobulina foi de 5 mg/dL e o valor de cálcio ionizado de 5,20 mg/dL. A creatinina sérica encontrava-se dentro dos parâmetros da normalidade. A relação entre a albumina e a creatinina em amostra ocasional de urina foi de 4163.

Foi efetuada referência a consulta de hematologia, onde foi realizado o mielograma que revelou infiltração medular por plasmócitos, cerca de 50% da celularidade. Na tomografia computadorizada não foram

observadas lesões ósseas. A pesquisa de amiloide, realizada através da biópsia da gordura abdominal, foi negativa. Efetuou-se, assim, o diagnóstico de mieloma múltiplo IgA/cadeias lambda seis meses após o surgimento da sintomatologia cutânea.

A doente iniciou quimioterapia, sem efeitos adversos relevantes. Encontra-se, à data de submissão deste caso, com melhoria dos sintomas constitucionais e sem ressurgimento da sintomatologia cutânea.

Foram mantidas as terapêuticas para a diabetes melítus e para a perturbação depressiva, não tendo apresentado descompensação das patologias crónicas.

A doente apresentou uma boa adaptação à doença, permanece autónoma, a habitar sozinha, com bom suporte familiar diário. Mantém seguimento em consultas hospitalares de hematologia e oncologia e em consulta programada na Unidade de Saúde Familiar, na qual se efetuam, além da avaliação física, as avaliações do estado mental, funcional e social.

COMENTÁRIO

As doenças cutâneas bolhosas autoimunes, nas quais se inclui o PB, são patologias pouco frequentes,^{1,2} sobretudo no âmbito dos cuidados de saúde primários. O PB é uma patologia crónica que pode originar grande sofrimento, por exemplo, pelo intenso prurido que causa, como relatado no caso clínico exposto. O diagnóstico célere é importante e os médicos de família, sendo muitas vezes o primeiro ponto de contacto dentro do sistema de saúde, devem estar atentos a esta entidade.

A apresentação clínica do PB nem sempre é típica. Um pródromo de erupção urticariforme ou eczemato-sa pode preceder o desenvolvimento das bolhas,⁷ dificultando o diagnóstico diferencial com outras doenças mais frequentes, como se verificou no caso apresentado. A avaliação da evolução dos sinais e sintomas e a procura contínua de diagnósticos alternativos foram fundamentais. Destaca-se a importância do processo único de consulta em medicina geral e familiar, onde a relação estabelecida ao longo do tempo foi crucial para o correto diagnóstico e orientação desta doente.

A gestão simultânea de vários problemas e de afeções que se apresentam de forma indiferenciada num estadio precoce do seu desenvolvimento são também características da medicina geral e familiar,⁸ cuja importância está presente no caso exposto.



A hipótese de PB induzido por fármacos foi equacionada, tendo sido inicialmente ponderada a substituição do anti-hipertensor (losartan), apesar de outros fármacos potencialmente implicados, como a vildagliptina, terem sido mantidos. Contudo, o PB induzido por fármacos ocorre geralmente meses após o início do medicamento, sendo observado num subgrupo mais jovem de doentes. Após a descontinuação do fármaco suspeito, a maioria dos casos responde de forma favorável.³ Essas características, porém, não apoiam esta hipótese para o caso descrito.

A continuação da investigação, pelo médico de família, dos sintomas constitucionais e da anemia, iniciados concomitantemente com a sintomatologia cutânea, levou ao diagnóstico de mieloma múltiplo. PB associado a leucemias, linfomas, síndromas mielodisplásicas, neoplasias malignas da mama, estômago, cólon, carcinoma de células renais, pulmão, entre outros, tem sido descrito na literatura.⁵ Uma meta-análise efetuada encontrou uma taxa maior de neoplasias malignas em doentes com PB em comparação com os controlos.⁹ Ainda noutra meta-análise, embora não tenha sido verificada uma associação de PB com neoplasias malignas em geral, foi encontrada uma possível associação com neoplasias hematológicas.¹⁰

Outros estudos não demonstram, porém, um risco aumentado de neoplasias malignas em doentes com PB, acautelando que não está claro se a associação demonstrada nas análises anteriores é devida a um mecanismo patogénico comum ou a uma variável confundidora, como a idade que, por si só, poderia explicar o risco mais elevado de neoplasias malignas nessas populações.^{6,9,11-13}

A associação de distúrbios bolhosos com mieloma múltiplo foi relatada esporadicamente.¹⁴⁻¹⁵ Contudo, não encontramos na literatura outros relatos de caso de mieloma múltiplo e PB com surgimento concomitante. No caso descrito, a apresentação quase síncrona das duas patologias apoia a possível relação entre elas; ainda assim, não podemos comprová-la. A idade da doente enquadra-se na idade média de apresentação do mieloma múltiplo, podendo essa ser uma variável confundidora, como relatado em estudos anteriores.

Com o aumento no número de diagnósticos de PB, a comprovação da sua ligação às neoplasias malig-

nas poderia ter implicações na prática clínica, com a deteção precoce de doenças potencialmente fatais e a alteração do seu tratamento e prognóstico.

Em conclusão, o PB é uma patologia cutânea rara para a qual os médicos de família devem estar sensibilizados. A sua possível associação com as neoplasias malignas não se encontra comprovada, devendo ser efetuada mais investigação nesta área. Em doentes com diagnóstico recente de PB, embora não se possa recomendar a pesquisa de neoplasias, para além dos rastreios oncológicos habitualmente preconizados, sugere-se que seja efetuada uma avaliação abrangente, sobretudo se existirem sinais e sintomas suspeitos, doença grave ou refratária e fatores de risco para malignidade.

O seguimento em consultas hospitalares, o apoio da família e a avaliação contínua e cuidadosa efetuada pelo médico de família revelaram-se fundamentais para a boa adaptação da utente à doença. O caso clínico exposto realça, assim, a importância de praticamente todas as características da medicina geral e familiar.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pezzolo E, Naldi L. Epidemiology of major chronic inflammatory immune-related skin diseases in 2019. *Expert Rev Clin Immunol.* 2020; 16(2):155-66.
2. Yang M, Wu H, Zhao M, Chang C, Lu Q. The pathogenesis of bullous skin diseases. *J Transl Autoimmun.* 2019;2:100014.
3. Stavropoulos PG, Soura E, Antoniou C. Drug-induced pemphigoid: a review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014;28(9): 1133-40.
4. Kalińska-Bienias A, Kowalczyk E, Jagielski P, Bienias P, Kowalewski C, Wozniak K. The association between neurological diseases, malignancies and cardiovascular comorbidities among patients with bullous pemphigoid: case-control study in a specialized Polish center. *Adv Clin Exp Med.* 2019;28(5):637-42.
5. Balestri R, Magnano M, La Placa M, Patrizi A, Angileri L, Tengattini V, et al. Malignancies in bullous pemphigoid: a controversial association. *J Dermatol.* 2016;43(2):125-33.
6. Jedlickova H, Hlubinka M, Pavlik T, Semradova V, Budinska E, Vlasin Z. Bullous pemphigoid and internal diseases: a case-control study. *Eur J Dermatol.* 2010;20(1):96-101.
7. Bernard P, Antonicelli F. Bullous pemphigoid: a review of its diagnosis, associations and treatment. *Am J Clin Dermatol.* 2017;18(4): 513-28.
8. Allen J, Gay B, Crebolder H, Heyrman J, Svab I, Ram P, et al. A definição Europeia de medicina geral e familiar (clínica geral/medicina familiar) [The European definition of family medicine (general practice/family medicine)]. *Rev Port Clin Geral.* 2005;21(5):511-6. Portuguese



9. Lucariello RJ, Villablanca SE, Mascaró Jr JM, Reichel M. Association between bullous pemphigoid and malignancy: a meta-analysis. *Australas J Dermatol.* 2018;59(4):253-60.
10. Atzmony L, Mimouni I, Reiter O, Leshem YA, Taha O, Gdalevich M, et al. Association of bullous pemphigoid with malignancy: a systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2017;77(4):691-9.
11. Ogawa H, Sakuma M, Morioka S, Kitamura K, Sasai Y, Imamura S, et al. The incidence of internal malignancies in pemphigus and bullous pemphigoid in Japan. *J Dermatol Sci.* 1995;9(2):136-41.
12. Wright B, Halper K, Worswick S. Bullous pemphigoid and malignancy in two different hospital populations: a retrospective cohort review. *Oncology.* 2020;98(5):318-20.
13. Lindelöf B. Pemphigoid and cancer. *Arch Dermatol.* 1990;126(1):66-8.
14. Harati A, Brockmeyer NH, Altmeyer P, Kreuter A. Skin disorders in association with monoclonal gammopathies. *Eur J Med Res.* 2005;10(3):93-104.
15. Wong DA, Hunt MJ, Stapleton K. IgA multiple myeloma presenting as an acquired bullous disorder. *Australas J Dermatol.* 1999;40(1):31-4.

CONTRIBUTO DOS AUTORES

Conceptualização, JM e RC; investigação, JM e RC; redação do draft original, JM e RC; redação, revisão e validação do texto final, JM e RC; visualização, JM e RC; supervisão, RC.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não ter quaisquer conflitos de interesse.

FINANCIAMENTO

Não aplicável.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA

Joana Catarina Santos Mendes
E-mail: joanamendes1994@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0003-2950-167X>

Recebido em 21-03-2021

Aceite para publicação em 09-11-2022

ABSTRACT

BULLOUS PEMPHIGOID AND MULTIPLE MYELOMA: A CASE REPORT

Introduction: Autoimmune bullous skin diseases are rare pathologies. Among these, bullous pemphigoid is the most common subepidermal autoimmune bullous disease. The concomitant occurrence of bullous pemphigoid and malignancy has been reported in the literature, however, the evidence of this association remains controversial. This case report aims to raise awareness of this pathology's existence, and its possible association with malignancy, and highlight the importance of several characteristics of general practice/family medicine.

Case description: A 73-year-old woman with a history of diabetes mellitus, high blood pressure, and recurrent depressive disorder. No alcoholic, smoking, or toxiphilic habits. She constitutes a unitary family. Throughout several medical appointments, she presented with skin lesions (initially nonspecific lesions and later on tense bullous lesions), associated with pruritus, constitutional symptoms, and anemia, which started almost at the same time. Diagnoses of bullous pemphigoid and multiple myeloma were made. She was treated with oral corticosteroid therapy and has achieved complete resolution of the cutaneous symptoms. She later started chemotherapy and that improved her constitutional symptoms. She remains autonomous, living alone, with good family support.

Comment: Bullous pemphigoid is a skin condition that family physicians should be aware of. Its possible association with malignancy is not proven. However, in patients with a recent diagnosis of bullous pemphigoid, although the search for neoplasms cannot be recommended beyond the usual oncological screenings, we suggest that a comprehensive assessment should be carried out, especially if there are suspicious signs and symptoms. The exposed clinical case also highlights the importance of all the characteristics of general practice/family medicine.

Keywords: Bullous skin diseases; Bullous pemphigoid; Malignancy; Multiple myeloma; Case report.
