

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO
ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

RAPHAELLA FREIRE GOULART ANTAS VEIGA
VANESSA CAROLINA TAVARES PEREIRA

PÊNFIGO PARANEOPLÁSICO: RELATO DE CASO

Duque de Caxias
2018

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO
ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

RAPHAELLA FREIRE GOULART ANTAS VEIGA
VANESSA CAROLINA TAVARES PEREIRA

PÊNFIGO PARANEOPLÁSICO: RELATO DE CASO

Monografia apresentada à disciplina de
Trabalho de Conclusão de Curso II como um
dos requisitos para a conclusão do Curso de
Medicina.

Orientador: Bruno Eduardo Moraes Nunes.

Dermatologista e Clínico geral.

Membro da Sociedade Brasileira de
Dermatologia e da Sociedade Brasileira de
Cirurgia Dermatológica (SBD e SB CD).

Duque de Caxias

2018

CATALOGAÇÃO NA FONTE/BIBLIOTECA - UNIGRANRIO

V426p Veiga, Raphaella Freire Goulart Antas.

Pênfigo paraneoplásico: relato de caso / Raphaella Freire Goulart Antas
Veiga, Vanessa Carolina Tavares Pereira. - Duque de Caxias, 2018.
39 f.: il. ; 30 cm.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação em Medicina) – Universidade do
Grande Rio “Prof. José de Souza Herdy”, Escola de Ciências da Saúde, 2018.
“Orientador: Prof. Dr. Bruno Eduardo Moraes Nunes”.
Bibliografia: f. 23-24.

1. Medicina. 2. Pênfigo. 3. Linfoma não Hodgkin. 4. dermatopatias
vesiculobolhosas. I. Pereira, Vanessa Carolina Tavares. II. Nunes, Bruno
Eduardo Moraes. III. Universidade do Grande Rio “Prof. José de Souza Herdy”.
IV. Título.

CDD – 610

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO
ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

RAPHAELLA FREIRE GOULART ANTAS VEIGA
VANESSA CAROLINA TAVARES PEREIRA

PÊNFIGO PARANEOPLÁSICO: RELATO DE CASO

Aprovado pela banca:

Prof. _____

Prof. _____

Em _____ de _____ 2018

Duque de Caxias
2018

DEDICATÓRIA

Dedicamos esta monografia à paciente "In Memorian" que nos permitiu estudar a sua patologia, em um momento de sofrimento, para que pudéssemos aprender e difundir o conhecimento.

AGRADECIMENTOS

Agradeço imensamente à Deus, por ter me concedido saúde, força e disposição para fazer a faculdade e o trabalho de final de curso. Sem Ele, nada disso seria possível. Também sou grato ao Senhor por ter dado saúde aos meus familiares e tranquilizado o meu espírito nos momentos mais difíceis da minha trajetória acadêmica até então.

Aos nossos pais, avós, irmãos, "dindos", tios, primos, namorados e nossos "amores de quatro patas" pelo apoio, força e amor incondicional. Sem vocês a realização desse sonho não seria possível. Amamos vocês.

Aos nossos familiares queridos ("In Memoriam"), por terem nos ensinado valores que carregamos em todos os momentos.

Aos nossos amigos, agradecemos por todo amor, força, incentivo, momentos divertidos e apoio incondicional. Vocês também são nossa família.

Somos gratas a todos os professores que contribuíram com a nossa trajetória acadêmica, especialmente ao Dr. Bruno Eduardo, responsável pela orientação do nosso projeto. Obrigada por esclarecer nossas dúvidas e ser tão atencioso e paciente.

“Talvez não tenha conseguido fazer o melhor, mas lutei para que o melhor fosse feito. Não sou o que deveria ser, mas Graças a Deus, não sou o que era antes”. (Marthin Luther King)

RESUMO

Introdução: O pênfigo paraneoplásico é uma doença bolhosa autoimune associada a um tumor oculto ou previamente diagnosticado que tem seus achados clínicos, histológicos e imunológicos bem definidos. Caracteriza-se pela presença de lesões cutâneas polimórficas e erosões das mucosas orais e genitais refratárias aos tratamentos convencionais. A histologia pode ser variável e inclui acantólise ou dermatite liquenoide. Os autoanticorpos circulantes são uma característica constante e confirmam o diagnóstico. **Objetivo:** Relatar o caso de uma mulher negra de 69 anos, do lar, protestante, natural do Rio de Janeiro, residente de Mesquita e sem comorbidades prévias que foi levada a emergência do Hospital Municipal Souza Aguiar por agravamento de um quadro de 4 meses evolução de vesículas e bolhas que evoluíram para ulcerações, acometendo principalmente a mucosa oral e conjuntival, além de lesões ulceradas e hiperkeratóticas em região palmar, plantar, abdome e vulva. Associado ao quadro cutâneo, apresentou importante perda ponderal e negou outras queixas gastrointestinais, articulares ou cardiopulmonares. Após admissão, suporte clínico e conduta inicial guiada por parecer de serviço externo de dermatologia, foi submetida a biópsia cutânea, com resultado compatível com pênfigo paraneoplásico, e biópsia de massa intraperitoneal com resultado compatível com Linfoma não-Hodgkin fenótipo tipo B folicular grau 1. **Método:** Trata-se de um estudo descritivo e retrospectivo. **Conclusão:** O pênfigo paraneoplásico, embora raro, deve ser incluído no diagnóstico diferencial de manifestações mucocutâneas, podendo auxiliar na detecção de uma neoplasia oculta e, conseqüentemente, melhorar a qualidade de vida do paciente.

Palavras-Chave: Pênfigo paraneoplásico, neoplasia oculta, linfoma não-Hodgkin, autoanticorpos.

ABSTRACT

Background: Paraneoplastic pemphigus is an autoimmune bullous disease associated with an occult or previously diagnosed tumor that has its well defined clinical, histological and immunological findings. It is characterized by the presence of polymorphic cutaneous lesions and erosions of the oral and genital mucosae refractory to conventional treatments. Histology may be variable and includes acantholysis or lichenoid dermatitis. Circulating autoantibodies are a constant feature and confirm the diagnosis. **Objective:** To describe a case report of a 69-year-old black woman, retired, from Rio de Janeiro, a resident of a mosque and without previous comorbidities, who was taken to the emergency room of the Souza Aguiar Municipal Hospital due to a worsening of a 4-month evolution of vesicles and blisters which evolved to ulcerations, mainly affecting the oral and conjunctival mucosa, as well as ulcerated and hyperkeratotic lesions in the palmar, plantar and abdomen regions. Associated with the cutaneous condition, it presented important weight loss and denied other gastrointestinal, joint or cardiopulmonary complaints. After admission, clinical support and initial conduct guided by an external dermatology service, was submitted to cutaneous biopsy, with a compatible result with paraneoplastic pemphigus, and intraperitoneal mass biopsy with a compatible result with follicular grade 1 non-Hodgkin's lymphoma type B. **Method:** This is a descriptive and retrospective study. **Conclusion:** paraneoplastic pemphigus, although rare, should be included in the differential diagnosis of mucocutaneous manifestations, which may aid in the detection of occult neoplasia.

Keywords: Paraneoplastic pemphigus, occult neoplasia, non-Hodgkin's lymphoma, autoantibodies.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1. Lesões muco-cutâneas ulcerosas com áreas de depósitos de fibrina e necrose tecidual.	15
FIGURA 2. Lesões eritemato descamativas com crostas hiperocrômicas e hiperqueratose acometendo região plantar.	16
FIGURA 3. Lesões eritemato descamativas com crostas hiperocrômicas e hiperqueratose acometendo região palmar.	16
FIGURA 4. Máculas hiperocrômicas cicatriciais em tronco.	17

LISTA DE TABELAS

TABELA 1. Critérios diagnósticos (anhalt, et al., 1990).....	5
TABELA 2. Critérios diagnósticos sugeridos por CAMISA & HELM (1993).....	6
TABELA 3. Classificação histológica do linfoma folicular e relação com a t(14;18) (HITZ, ET AL., 2011).....	10
TABELA 4. Classificação de Ann-Harbor (SHANKLAND, ET AL., 2012).....	11

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- ANCA – Anticorpo anticitoplasma de neutrófilo
- BCL-2 – *Protein B-cell lymphoma-leukemia 2*
- BCL-6 – *Protein B-cell lymphoma-leukemia 6*
- BPAG1 – Antígeno de penfigoide bolhoso 1
- C3 – Complemento 3
- C4 – Complemento 4
- CA-125 – Antígeno do câncer 125
- CD3 – *Cluster differentiation 3*
- CD5 – *Cluster differentiation 5*
- CD10 – *Cluster differentiation 10*
- CD19 – *Cluster differentiation 19*
- CD20 – *Cluster differentiation 20*
- CD22 – *Cluster differentiation 22*
- CD23 – *Cluster differentiation 23*
- CD79a – *Cluster differentiation 79a*
- CH50 – Complemento H50
- CK – Creatinoquinase
- Dsg 1 – Desmogleína 1
- Dsg 3 – Desmogleína 3
- ELISA – Ensaio de imunoabsorção enzimática
- EMA - Antiendomísio
- FAN – Fator antinuclear
- FR – Fator reumatoide
- FTA-ABS – *Fluorescent Treponemal Antibody Absorption Test*
- HIV – Vírus da imunodeficiência humana
- HLA – Antígeno leucocitário humano
- HMSA – Hospital Municipal Souza Aguiar
- HTLV – Vírus linfotrópico da célula T humana
- IFD – Imunofluorescência direta
- IFI – Imunofluorescência indireta

IgG – Imunoglobulina G

Ki-67 – Proteína Ki-67

LCA – Antígeno Leucocitário Comum

LF – Linfoma folicular

LNH – Linfoma Não-Hodgkin

MYC – gene MYC

PNP – Pênfigo paraneoplásico

TC – Tomografia computadorizada

VDRL – *Veneral Disease Research Laboratories Test*

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	1
2	REVISÃO DE LITERATURA.....	2
2.1	PÊNFIGO PARANEOPLÁSICO	2
2.2	LINFOMAS NÃO-HODGKIN	8
3	OBJETIVO.....	13
3.1	OBJETIVO GERAL.....	13
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	13
4	MATERIAIS E MÉTODOS	14
5	DISCUSSÃO.....	20
6	CONCLUSÃO	22
7	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	23
8	ANEXO	25

1 INTRODUÇÃO

Pênfigo é um grupo de doenças bolhosas autoimunes da pele e mucosas. (BOLOGNIA, JORIZZO e SHAFFER, 2012). O pênfigo paraneoplásico (PNP) foi descrito pela primeira vez em 1990 por Grant Anhalt, e caracteriza-se clinicamente por mucosite erosiva e dolorosa muito intensa, geralmente com má resposta à terapêutica. O polimorfismo das lesões cutâneas se assemelha ao eritema multiforme ou lúpus subagudo. Histopatologicamente é variável e inclui sinais de acantólise e dermatite de interface. (CERVINI, TOSTI, *et al.*, 2010) Dentre as suas manifestações clínicas, o acometimento pulmonar, com frequência, leva o paciente ao óbito devido à sua intensidade, o que viabilizou a criação do conceito de síndrome multiorgânica autoimune paraneoplásica por Nguyen em 2001. (AZULAY, D. e AZULAY, 2015)

Este pênfigo está relacionado com neoplasias benignas ou malignas e sua distribuição epidemiológica corresponde à dos tumores associados, sendo o linfoma não-Hodgkin (LNH) a neoplasia mais frequente (38,6%). Além disso, a leucemia linfocítica crônica (25%) e outras doenças linfoproliferativas podem estar relacionadas, como a doença de Castleman, timomas (5,5%), sarcoma e carcinomas também já foram descritos. (ARTERO, CISNEROS, *et al.*, 2017) O PNP é uma doença de evolução crônica e não limitada e a instituição precoce da terapia adequada influencia favoravelmente a sua evolução. (AZULAY, D. e AZULAY, 2015)

Este trabalho descreve um caso clínico de uma paciente com linfoma não-Hodgkin, que apresentou uma desordem de pele e mucosas, cujos achados clínicos e imunopatológicos indicaram o diagnóstico de pênfigo paraneoplásico.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Pênfigo Paraneoplásico

O PNP é uma doença bolhosa autoimune que se apresenta no contexto de uma neoplasia oculta ou previamente diagnosticada. O termo síndrome paraneoplásica autoimune multiorgânica foi proposto por Nguyen *et al* em 2001 devido aos anticorpos na doença se ligarem aos rins, trato respiratório, musculatura lisa e estriada, trato gastrointestinal e tireoide. (YONG e TEY, 2012)

Esta síndrome é mais frequentemente associada com doenças mieloproliferativas e neoplasias hematológicas como linfoma não-Hodgkin, leucemia linfocítica crônica, doença de Castleman, timomas, linfoma Hodgkin, entre outras. (ARTERO, CISNEROS, *et al.*, 2017) O tumor mais comumente associado em crianças e adolescentes é a doença de Castleman. O PNP se apresenta principalmente em indivíduos com idade entre 45 e 70 anos. Em adultos, entretanto, o linfoma não-Hodgkin e a leucemia linfocítica crônica são mais frequentes. (CERVINI, TOSTI, *et al.*, 2010)

Estudos anteriores mostraram que os alelos antígeno leucocitário humano (HLA) DR4 e DR14 conferem forte suscetibilidade a pênfigo vulgar e pênfigo foliáceo. O PNP está associado a alelos do tipo HLA diferentes destes: HLA-DRB1*03 em pacientes caucasianos e Cw*14 em pacientes chineses. Estes resultados indicam que pessoas com diferentes origens raciais têm uma susceptibilidade diferente à PNP. Há um espectro de apresentação clínica e essa heterogeneidade pode ser explicada pela presença de uma gama variada de autoanticorpos em diferentes pacientes. Os antígenos alvo dos anticorpos consistem em desmogleína 3 (Dsg3), desmogleína 1 (Dsg1), envoplaquina, periplaquina, desmoplaquina I, desmoplaquina II, antígeno de penfigoide bolhoso 1 (BPAG1), plectina e outras proteínas não identificadas. No PNP, os anticorpos contra membros da família das plaquinas circulantes e ligados ao tecido são característicos. Plaquinas são moléculas encontradas nas placas intracelulares dos desmossomos e hemidesmossomos e estão envolvidos na fixação de filamentos intermediários. (POOT, DIERCKS, *et al.*, 2013)

Os mecanismos fisiopatológicos que produzem as lesões da pele e mucosas não são totalmente compreendidos, mas estão relacionados tanto com a imunidade celular quanto humoral. Diferentemente do pênfigo vulgar e do pênfigo foliáceo, acredita-se que o PNP não ocorre somente devido a autoimunidade humoral, visto que os antígenos tumorais também ativam a resposta celular. Enquanto os achados de imunofluorescência direta (IFD) de autoanticorpos ligados à superfície celular do epitélio indicam a resposta imune humoral, os achados histopatológicos de necrose de queratinócitos individuais com exocitose de linfócitos demonstram o papel da imunidade mediada por células. (YONG e TEY, 2012)

Algumas hipóteses tentam esclarecer os mecanismos fisiopatológicos, dentre elas: a produção de anticorpos contra os componentes dos desmossomos e hemidesmossomos pelos tumores linfoides associados ao PNP; a reação cruzada entre as proteínas expressadas pelo tumor e as proteínas expressadas pelo epitélio como as plaquinas e a produção desregulada de citocinas pelas células tumorais (pacientes com PNP têm demonstrado níveis elevados de interleucina-6). A existência de variações morfológicas das lesões pode depender do predomínio da imunidade mediada por células ou humoral. (ARTERO, CISNEROS, *et al.*, 2017)

Um achado constante e primeiro sinal da doença é o envolvimento da mucosa oral. Erosões dolorosas e úlceras afetando esta mucosa e se espalhando para a borda dos lábios são características e são muito difíceis de manejar, visto que são refratárias ao tratamento. Outras mucosas, como a conjuntival, esofágica, genital e anal, também podem ser afetadas. As lesões cutâneas são muito variáveis e são caracterizadas por bolhas flácidas ou tensas, associada ou não a erosões ou lesões semelhantes a eritema multiforme, líquen plano ou doença enxerto versus hospedeiro. Este polimorfismo das lesões pode estar presente em um único paciente, simultaneamente ou durante o curso da doença. Envolvimento palmo-plantar também é frequente. (POOT, DIERCKS, *et al.*, 2013)

A traqueia e a árvore brônquica podem ser afetadas diretamente, produzindo insuficiência respiratória por bronquiolite obliterante causada por autoanticorpos contra as plaquinas no epitélio brônquico e responsáveis pelas alterações acantolíticas. A bronquiolite obliterante está presente em 30% dos casos e pode se desenvolver dentro de um mês ou até um

ano após o diagnóstico. Deve ser suspeitada em um paciente com dificuldade respiratória progressiva e pode ser diagnosticada de testes de função pulmonar e TC do tórax. (CERVINI, TOSTI, *et al.*, 2010)

As investigações visam diagnosticar a doença de pele, verificar se há complicações sistêmicas e identificar o tumor subjacente. Tipicamente, biópsias de pele (para estudos histopatológicos e de imunofluorescência), sorologias e imagens são necessários. Os achados histológicos são diversificados e variam de lesões bolhosas menos inflamatórias a reações liquenoides densas. As alterações histopatológicas geralmente se correlacionam com a morfologia das lesões clínicas. A acantólise suprabasal é mais pronunciada nas bolhas não inflamatórias, enquanto a interface e a dermatite liquenoide predominam nas lesões maculopapulares inflamatórias eritematosas. (LEE e KIM, 2010)

A IFD realizada em uma biópsia perilesional pode revelar depósitos intercelulares de autoanticorpos IgG e C3. Além disso, depósitos lineares de IgG ou C3 na zona da membrana basal, devido à ligação de autoanticorpos à BPAG1, podem estar presentes. Essa última característica ajuda a diferenciar PNP de outros tipos de pênfigo, nos quais os depósitos de imunoglobulina são encontrados entre os queratinócitos, mas não na membrana basal. Além disso, a IFD é negativa em metade dos pacientes com PNP e não necessita, obrigatoriamente, estar positiva para o diagnóstico. Os falsos negativos são comuns, pois, as biópsias de mucosas são frequentemente de tecido necrótico; outra razão é que uma proporção significativa de lesões é liquenoide, com imunidade celular predominante em vez de imunidade humoral (a qual tende a ser negativa nos estudos de IFD). (YONG e TEY, 2012)

Na imunofluorescência indireta (IFI) podem ser encontrados autoanticorpos IgG de superfície circulantes e em menor proporção, podem ser encontrados autoanticorpos anti-membrana basal. (OHZONO, SOGAME, *et al.*, 2015)

O *imunoblotting* e imunoprecipitação foram considerados padrão-ouro para o diagnóstico de PNP. A imunoprecipitação pode detectar anticorpos contra múltiplos antígenos epidérmicos incluindo proteínas da família das plaquinas. A análise de *imunoblot* de pacientes com PNP constantemente reagem com a envoplaquina e periplaquina e essa reatividade

característica com duas proteínas plaquinas é altamente sensível e específica para PNP. Ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA) para Dsg 1 e Dsg 3 recombinante é uma ferramenta diagnóstica altamente sensível e específica para o diagnóstico de pênfigo, embora pacientes sem autoanticorpos anti-Dsg também tenham sido relatados. (LEE e KIM, 2010)

Em pacientes com suspeita de PNP, uma investigação extensa para uma malignidade associada subjacente deve ser realizada, incluindo uma TC do tórax, abdome e pelve, caso nenhum tumor tenha sido diagnosticado previamente. (YONG e TEY, 2012)

Segundo Anahlt et al (1990) os critérios diagnósticos incluem cinco pontos diferentes (Tabela 1). Posteriormente, Camisa & Helm (1993) revisaram e dividiram em critérios maiores e menores (Tabela 2), o diagnóstico requer 3 critérios maiores ou 2 maiores e 2 menores. Mais recentemente, Mimouni et al (2002) revisaram os critérios originais de Anahlt et al (1990), nesta nova classificação a IFD foi considerada como um critério não essencial para o diagnóstico de PNP, devido à sua baixa sensibilidade. (PAOLINO, DIDONA, *et al.*, 2018)

Tabela 1. Critérios diagnósticos.

Parâmetro	Critério
Características clínicas	Erosões dolorosas envolvendo mucosas com ou sem uma erupção cutânea multiforme produzindo bolhas e erosões, ocorrendo em associação com uma neoplasia oculta ou evidente.
Histopatologia	Acantólise intraepitelial suprabasal, alterações da interface vacuolar, necrose de queratinócitos individuais e/ou inflamação liquenoide.
Imunofluorescência direta	Presença combinada de IgG e complemento (C3) com deposição granular-linear nos espaços intercelulares epidérmicos e ao longo da zona de membrana basal.

Tabela 1. Critérios diagnósticos.

Imunofluorescência indireta	Presença de anticorpos circulantes que atacam a zona intercelular do epitélio escamoso ou transicional estratificado.
Imunoprecipitação	Complexo típico de proteínas, incluindo desmoplaquina I (250 kD), antígeno penfigoide bolhoso (230 kD), envoplaquina (210 kD), desmoplaquina II (210 kD), periplaquina (190 kD) e α -2-macroglobulina-like-1 (170 kD).

Fonte: Adaptado de ANHALT, KIM *et al.*, 1990.

Tabela 2. Critérios diagnósticos sugeridos por CAMISA & HELM (1993).

Critérios	Características
Maiores	Erupção mucocutânea polimórfica; Neoplasia interna concomitante; Anticorpos séricos com um padrão de imunoprecipitação específico;
Menores	Evidência histológica de acantólise; IFD mostrando depósito de IgG marcando os espaços intercelulares e a zona da membrana basal; Anticorpos séricos detectados por IFI;

Fonte: Adaptado de CAMISA e HELM, 1993.

As doenças a serem consideradas no diagnóstico diferencial devem incluir aquelas que causam estomatite refratária, como eritema multiforme, síndrome de Steven Johnson, necrólise epidérmica tóxica, pênfigo vulgar, penfigoide bolhoso, líquen plano, dermatite por radiação e infecções micóticas ou herpéticas. (WIECZOREK, 2016)

O tratamento do PNP pode ser dividido em duas categorias: manejo do tumor e manejo dos fenômenos autoimunes. A maioria dos pacientes com condições benignas melhora ou se recupera após a excisão cirúrgica. Não existe tratamento eficaz nos casos com um tumor maligno e a doença continua a progredir apesar da excisão cirúrgica do tumor e/ou quimioterapia. O prognóstico é ruim em pacientes que desenvolvem bronquiolite obliterante. (CERVINI, TOSTI, *et al.*, 2010) Uma tentativa de ressecar completamente as neoplasias benignas deve ser feita sempre que possível, isso pode levar a uma melhora e até mesmo à resolução do PNP devido à diminuição da produção de autoanticorpos. Recomenda-se a administração intravenosa de imunoglobulina peroperatória em uma dose total de 1-2 g/kg para bloquear os autoanticorpos liberados pelo tumor durante a cirurgia. Após a cirurgia, espera-se que o título de autoanticorpo sérico diminua significativamente dentro de 6 a 8 semanas e as lesões cutâneas regridam dentro de 6 a 11 semanas (a recuperação das lesões da mucosa tende a ser mais lenta e pode levar até 6 meses). (YONG e TEY, 2012)

Altas doses de corticosteróides são o tratamento de escolha para o PNP. O uso concomitante de drogas imunossupressoras (azatioprina, ciclosporina e micofenolato mofetil) reduz a dose de esteróides necessária e, portanto, limita seus efeitos adversos. A combinação mais comumente utilizada é metilprednisona, 1-2 mg/kg/dia e ciclosporina A, 5 mg/kg/dia. Terapias menos convencionais podem ser consideradas quando a terapia inicial falha, quando o paciente está gravemente doente ou quando uma intervenção imediata é necessária, como: o uso de plasmaférese, gamaglobulina intravenosa, dapsona e sais de ouro, com menor eficácia. Resultados promissores têm sido publicados em relação ao uso de rituximabe, um anticorpo monoclonal anti-CD20, nos casos de PNP e linfoma de células B. (LEE e KIM, 2010)

Pacientes com PNP têm maior susceptibilidade a infecções da pele, como resultado da perda da integridade da pele e do uso de imunossupressores potentes. O tratamento precoce de infecções secundárias com terapia antimicrobiana sistêmica apropriada é de suma importância para evitar sepse e morte. Além disso, uma analgesia adequada deve ser fornecida, pois as lesões podem ser muito dolorosas. Ulcerações orofaríngeas dolorosas também podem interferir na alimentação, e a alimentação por sonda nasogástrica pode ser necessária em pacientes desnutridos. (YONG e TEY, 2012)

O PNP tem uma alta taxa de mortalidade. A morte geralmente decorre das complicações da doença ou tratamento: sepse, insuficiência de múltiplos órgãos, hemorragia gastrointestinal, ou insuficiência respiratória resultante de bronquiolite obliterante. (WIECZOREK, 2016)

2.2 Linfomas não-Hodgkin

Os linfomas podem afetar qualquer órgão do corpo e apresentar uma ampla gama de sintomas. Surgem de linfócitos que estão em vários estágios de desenvolvimento, e as características do subtipo específico de linfoma refletem as da célula de onde se originaram. São tradicionalmente divididos em linfoma de Hodgkin (que representa cerca de 10% de todos os linfomas) e linfoma não-Hodgkin. (ARMITAGE, GASCOYNE, *et al.*, 2017)

A última classificação da OMS (SWERDLOW, CAMPO, *et al.*, 2017) divide o LNH em célula tipo B (cerca de 90% dos casos), célula tipo T (cerca de 10%) e um número muito pequeno de célula tipo “*null-cell*”. De acordo com a morfologia e o tamanho das células, o LNH pode ser basicamente distinguido como LNH de células pequenas ou LNH de células grandes e médias, e essa ampla subdivisão também é confiável na citologia por agulha fina. De acordo com o critério de tamanho celular, os LNH de pequenas células mais comuns são geralmente entidades monomórficas: linfoma linfocítico pequeno/leucemia linfocítica crônica, linfoma de células do manto, linfoma de zona marginal, linfoma folicular (LF) graus I e II, e linfoma linfoplasmocitário. Este grupo quase exclusivamente inclui LNH de células B e linfoma natural killer. O grupo médio e grande é mais polimorfo e heterogêneo, e inclui linfoma difuso de grandes células B, LF grau III, linfoma de Burkitt e tipo Burkitt, linfoma precursor de células B e T, linfoma de células T periférico sem outra especificação e linfoma anaplásico de grandes células. Enquanto as características citológicas podem sugerir uma entidade específica, a morfologia sozinha não consegue identificar o fenótipo definido de cada LNH, o qual precisa ser avaliado por imunocitoquímica apropriada ou fenotipização por citometria de fluxo. (COZZOLINO, 2018)

Fatores que interferem com o risco de um indivíduo de desenvolver LNH incluem doenças autoimunes (artrite reumatoide, síndrome de Sjögren e lúpus eritematoso sistêmico),

imunossupressão (infecção pelo vírus da imunodeficiência humana e pacientes submetidos a transplante de órgão), medicamentos, infecções (*Coxiella burnetii* foi descrita como um fator de risco para o surgimento de LF), estilo de vida (uma pesquisa de HEFFERNAN, et al. 2002, mostrou a associação entre o tabagismo e o desenvolvimento de LF), fatores ocupacionais, raça, história familiar e genética (estudos de associação genômica ampla encontraram *locus* que estão associados com risco excessivo de LF, linfoma de zona marginal e linfoma difuso de grandes células B). Além disso, a exposição solar e a ingestão de álcool têm sido descritas como fatores protetores para o desenvolvimento de LNH. (COZZOLINO, 2018)

Os LF representam cerca de 20% dos LNH e ocorrem principalmente entre a quinta e a sexta décadas de vida, sendo que dois terços dos pacientes estão em estágios III-IV no momento do diagnóstico. Na maioria dos casos, o LF é determinado pela translocação t (14; 18) (q32; q21) com desregulação do gene BCL-2 translocado no *locus* da imunoglobulina de cadeia pesada. (COZZOLINO, 2018) BCL-2 é uma proteína anti-apoptótica, e a translocação resulta em expressão marcadamente elevada de BCL-2, que bloqueia o programa padrão de morte celular apoptótica germinativo e representa uma definição característica patogênica do linfoma folicular. Alterações genéticas adicionais podem envolver o gene BCL-6 e, em alguns casos, o MYC, determinando uma mudança patológica clínica da doença. (ARMITAGE, GASCOYNE, et al., 2017) Na citologia por agulha fina a forma das células do LF varia de pequena e irregular com cromatina grossa e pequenos nucléolos, até maior e mais arredondada com cromatina dispersa e 1 ou mais nucléolos evidentes. O imunofenótipo do LF é CD19 +, CD20 +, CD22 +, CD79a +, CD10 +, BCL6 +, BCL2 +, CD23 - / +, CD5 -. A classificação pela citologia por agulha fina do LF é bastante difícil e pode ser sugerida pelo índice proliferativo em um esfregaço adicional. O risco de transformação de LF em linfoma difuso de grandes células B aumenta com a duração da doença. (COZZOLINO, 2018)

Segundo Hitz (2011), pela análise da morfologia dos centros germinativos é possível dividir os LF em quatro graus (1, 2, 3A e 3B), de acordo com o número de centroblastos e com a presença ou ausência de centrócitos (tabela 1).

Tabela 3. Classificação histológica do linfoma folicular e relação com a t(14;18).

Grau	Nº de centroblastos por campo de alta resolução	t(14; 18)
1	0 - 5	Presentes em 90%
2	6 - 15	Presentes em 90%
3A	> 15 centroblastos; centrócitos presentes	Presentes em 60 - 70%
3B	> 15 centroblastos; centrócitos ausentes	Presentes em 15 - 30%

Fonte: Adaptado de HITZ, KETTERER, *et al.*, 2011.

O LF caracteriza-se por ser uma neoplasia indolente, com progressão lenta ao longo de vários anos, e com evolução clínica muito variável. A idade média de diagnóstico é aos 59 anos, com incidência homens/mulheres de 1:1,7. Tipicamente envolve estruturas do sistema linfóide, sobretudo os gânglios linfáticos, o baço, a medula óssea, podendo também invadir o sangue periférico e o anel de Waldeyer. Em casos menos frequentes, a doença pode ser extraganglionar, envolvendo a pele, anexos oculares, trato gastrointestinal ou trato genital feminino, apresentando diferentes características e evolução clínica. Tem sobrevida média de 8 a 10 anos, no entanto, cerca de 25 a 30% dos casos de LF sofrem transformação para um linfoma agressivo, normalmente o linfoma difuso de grandes células B. (FREEDMAN, 2011)

Os doentes com LF normalmente apresentam adenopatias periféricas indolores nas regiões cervical, axilar, inguinal e femoral, e frequentemente há o envolvimento de gânglios hilares e mediastínicos. Alguns doentes apresentam grandes massas abdominais assintomáticas, com ou sem evidência de obstrução do trato urinário ou gastrointestinal. (MARTINS, 2012)

Na maioria dos doentes, o estadiamento no momento do diagnóstico demonstra doença disseminada, com envolvimento do baço (40% dos casos), fígado (50%) e medula óssea (60-70%). Apenas 20% apresentam sintomas B (febre inexplicada superior a 38°C, sudorese noturna, perda ponderal não intencional superior a 10% nos 6 meses prévios ao diagnóstico). (FREEDMAN, 2011)

O sistema de estadiamento usado no LF, tal como nos outros LNH, é a classificação proposta inicialmente para os linfomas Hodgkin. A classificação de Ann-Harbor (ver tabela 4) leva em conta o número de locais envolvidos e a sua localização acima ou abaixo do diafragma,

definindo 4 estágios de doença. Os doentes são ainda divididos de acordo com a ausência (A) ou a presença (B) de sintomas B. A presença de doença volumosa (maior diâmetro superior ou igual a 10 cm) é assinalada com “X”, o envolvimento extraganglionar é identificado com a letra “E” e a letra “S” é utilizada quando há envolvimento do baço. (SHANKLAND, ARMITAGE e HANCOCK, 2012)

Tabela 2. Classificação de Ann-Harbor.

Estágio	Descrição
I	Envolvimento de um linfonodo ou um órgão ou sítio extranodal (IE).
II	Envolvimento de duas ou mais regiões linfonodais do mesmo lado do diafragma ou envolvimento localizado de um sítio ou órgão extranodal (IIE) e uma ou mais regiões linfonodais do mesmo lado do diafragma.
III	Envolvimento de regiões linfonodais de ambos os lados do diafragma, que pode ser acompanhado de envolvimento localizado de um órgão ou sítio extranodal (IIIE) ou do baço (IIIS) ou ambos (IIISE); o baço é considerado nodal.
IV	Envolvimento difuso ou disseminado de um ou mais órgãos extranodais distantes com ou sem envolvimento de linfonodos.
Modificadores	
A	Ausência de sintomas B.
B	Temperatura >38°C, sudorese noturna, perda ponderal maior que 10% nos 6 meses que precedem a admissão (sintomas sistêmicos).

Fonte: Adaptado de SHANKLAND, ARMITAGE e HANCOCK, 2012.

O tratamento de eleição para o LF localizado (estádios iniciais da doença, grau I/II) é a radioterapia, dada a notável radiosensibilidade deste tipo de tumor. Em certos casos pode conseguir-se uma palição bastante eficaz com radioterapia local de baixa dose. Após completar-se a radioterapia, é apropriado repetir a TC para confirmar a resposta ao tratamento. A identificação de recidiva obriga a biópsia para averiguar se houve transformação histológica. Existe uma diminuição progressiva no risco de recidiva, sendo esta bastante rara após os 10

anos e, quando ocorre, é normalmente em gânglios não tratados e que se conseguem detectar ao exame objetivo. O prognóstico após recidiva depende do estágio e da transformação histológica, variando a sobrevivência média entre 5 e 13 anos. (MARTINS, 2012)

A classificação da OMS (2017) recomenda que os LF de grau 3B sejam tratados da mesma forma que os linfomas difusos de grandes células B, enquanto os LF de grau 3A devem ser tratados da mesma forma que o LF de baixo grau. Para pacientes assintomáticos no momento de diagnóstico, indica-se a chamada abordagem de espera e vigilância, vez que o tratamento imediato não reduz a sobrevida. A combinação de rituximabe e quimioterapia é a primeira modalidade de tratamento, que se traduz por um aumento da sobrevivência em LF avançados. A quimioterapia usada nestes casos engloba muitas vezes a combinação de várias classes farmacológicas de fármacos (alquilantes, antimetabolitos, alcalóides, moduladores da resposta biológica, entre outros). O principal objetivo da quimioterapia combinada é utilizar medicamentos que atuem sobre diferentes etapas do processo metabólico das células, aumentando assim a citotoxicidade com diminuição dos efeitos secundários. Qualquer que seja o esquema inicial de quimioterapia, o rituximabe de manutenção claramente prolonga a remissão, no entanto, não há evidência que indique que há melhora da sobrevida global. (ARMITAGE, GASCOYNE, *et al.*, 2017)

Como o tratamento convencional do LF não é considerado curativo, a transformação para um grau histológico mais avançado é uma tendência da evolução natural da doença, portanto é fundamental a realização de uma biópsia para confirmar o tipo histológico na recidiva. Em pacientes com LF recidivado, tanto o transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas, quanto o transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas, podem reduzir às recaídas. (MARTINS, 2012)

3 OBJETIVO

3.1 Objetivo Geral

Relatar a história clínica de uma paciente com sessenta e nove anos de idade portadora de pênfigo paraneoplásico.

3.2 Objetivos Específicos

Efetuar revisão bibliográfica sobre os temas pênfigo paraneoplásico e linfoma folicular, correlacionando-os com os achados na história do sujeito deste trabalho.

Relatar as impressões do autor a respeito das características do caso em estudo, e comparar com dados disponíveis na literatura médica.

Enfatizar a importância da suspeita precoce e pronta atuação médica no caso de pênfigo paraneoplásico e de linfoma folicular.

Reforçar a relação direta do diagnóstico precoce do pênfigo paraneoplásico e seu prognóstico.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

Os dados foram obtidos a partir da coleta das informações do prontuário da paciente e armazenados no computador das pesquisadoras utilizando um editor de texto (Microsoft Word). A revisão literária ocorreu no período compreendido entre abril a novembro de 2018, através de buscas na literatura clássica e em plataformas de pesquisa, tipo PubMed, Scielo, UpToDate, selecionando artigos relevantes e atuais, utilizando na busca palavras chaves como: pênfigo paraneoplásico, neoplasia oculta, linfoma não Hodgkin e manifestações do pênfigo paraneoplásico.

Paciente do sexo feminino, 69 anos, negra, solteira, do lar, protestante, natural do Rio de Janeiro, residente de Mesquita, ensino médio incompleto, nega hipertensão, diabetes e alergias, tendo realizado histerectomia há 25 anos, não sabendo informar o motivo. Foi admitida no HMSA, no Serviço de Clínica Médica com quadro de emagrecimento (aproximadamente 15 kg), lesões muco-cutâneas (jugal, labial e perioral) há 4 meses, associadas a descarga oral purulenta, por vezes sanguinolenta, além disto, apresentou também descarga conjuntival purulenta e lesões palmo-plantares com distribuição disseminada nos últimos 2 meses. Nega disfgia, febre, vômito, prurido, ardência, queimação, dor torácica, tosse, dispneia e descargas nasais. Relatou impossibilidade de ingestão de alimentos salgados e cítricos. Realizou tratamento para estomatite sem melhora do quadro (não soube informar o tratamento medicamentoso empregado). Nega uso crônico de quaisquer medicamentos.

A paciente possui duas irmãs vivas e saudáveis e uma irmã que faleceu de câncer de estômago. Não tem filhos. Mãe com 97 anos, hígida e pai falecido aos 65 anos, não soube informar a causa. Reside em casa de alvenaria com saneamento básico. Nega tabagismo e etilismo.

No momento da admissão, apresentava-se em regular estado geral, lúcida e orientada no tempo e espaço, desidratada (1+/4+), hipocorada (1+/4+), anictérica, acianótica, eupneica em ar ambiente. Sinais vitais: Pressão arterial = 128x78 mmHg, Frequência cardíaca = 89 bpm, Frequência respiratória = 13 irpm, Saturação periférica de Oxigênio = 97%. Ritmo cardíaco regular em 2 tempos, bulhas normofonéticas, sem sopros ou extrassístoles. Murmúrio vesicular

universalmente audível e sem ruídos adventícios. Abdome peristáltico, flácido, timpânico, indolor à palpação, traube livre, hepatimetria normal, não sendo palpadas massas ou visceromegalias, cicatriz normotrófica mediana suprapúbica. Panturrilhas livres, sem edemas, pulsos palpáveis.

Exame dermatológico: lesões muco-cutâneas ulcerosas com áreas de depósitos de fibrina e necrose tecidual, acometendo cavidade oral, face, lábios e couro cabeludo. Mucosa conjuntival com eritema, edema e drenagem de secreção purulenta bilateral (Figura 1). Lesões eritemato descamativas com crostas hipercrômicas (hemáticas) e hiperqueratose acometendo região palmar e plantar (Figuras 2 e 3). Além disso, presença de máculas hipercrômicas cicatriciais em tronco (Figura 4), membros superiores e inferiores e vulva (de aproximadamente 0,5 – 1 cm). Durante o período de internação foi observado, em mais de uma ocasião, que as lesões se iniciavam por bolhas que se rompiam em um intervalo de horas.



Figura 1. Lesões muco-cutâneas ulcerosas com áreas de depósitos de fibrina e necrose tecidual.
Fonte: Própria (2018).



Figura 2. Lesões eritemato descamativas com crostas hiperocrômicas e hiperqueratose acometendo região plantar.
Fonte: Própria (2018).



Figura 3. Lesões eritemato descamativas com crostas hiperocrômicas e hiperqueratose acometendo região palmar.
Fonte: Própria (2018).



Figura 4. Máculas hiperocrômicas cicatriciais em tronco.
Fonte: Própria (2018).

Foram solicitadas sorologias para sífilis (VDRL e FTA-Abs), herpes simples, vírus da imunodeficiência humana (HIV), vírus linfotrópico da célula T humana (HTLV) 1 e 2, hepatite B e C, fator antinuclear (FAN), fator reumatoide (FR), anticorpo anticitoplasma de neutrófilo (ANCA), C3, C4 e CH50; hemograma; bioquímica; tomografia computadorizada (TC) de abdome e tórax; ultrassonografia transvaginal; endoscopia digestiva alta; parecer oftálmico e ginecológico; regulação de consulta dermatológica.

Iniciada prednisona 1mg/kg pela manhã (via oral), com redução gradual para desmame, após melhora parcial das lesões. Surgimento de linfonomegalia (móvel, amolecidos e coalescentes) em região submandibular (direita) e cervical anterior (dia 05 de internação na clínica médica).

TC de abdome com contraste (16/04/2018): visualizado massa sólida (9,3 cm x 4,7 cm; longitudinal 9,5 cm), bem delimitada, captando contraste, intraperitoneal em topografia de flanco e fossa ilíaca direita.

Foi submetida à biópsia guiada por ultrassom e encaminhada para anatomopatológico, cujo resultado foi: LINFOMA NÃO-HODGKIN FENÓTIPO TIPO B DE CÉLULAS FOLICULARES GRAU 1. Com imuno-histoquímica positiva para LCA, CD20, CD10, BCL-2, vimentina e BCL-6. Com índice de proliferação celular pelo Ki67 menor que 5%.

TC de tórax (16/04/2018): pequeno derrame pleural bilateral maior à esquerda, ausência de linfonodomegalias, parênquima normal.

Ultrassonografia transvaginal (16/04/2018): evidência de massa mesogástrica localizada anteriormente à bifurcação aórtica.

Endoscopia digestiva alta (17/04/2018): visualizada hérnia de hiato por deslizamento.

Melhora significativa das lesões orais, labiais e plantares (dia 09 de internação na clínica médica). Discutido com serviço de radiologia a realização de biópsia guiada por TC.

Melhora das lesões palmares (dia 15 de internação na clínica médica). Solicitado radiografia de tórax pósterio-anterior e perfil. Fez 14 dias de Clavulin® 1g intravenoso para suspeita de infecção bacteriana cutânea secundária.

Herpes simples, toxoplasmose, VDRL, HIV, hepatite B e C, ANCA, FAN, FR, HTLV 1 e 2: não reagentes. Hipocomplementenemia.

Antígeno do câncer 125 (CA-125): aumentado (72 U/ml). Aumento da descarga purulenta em cavidade oral (dia 20 de internação na clínica médica).

Foi acompanhada à consulta no Hospital Federal do Servidores do Estado, com a seguinte descrição ao exame dermatológico: exulceração na cavidade oral, com leve edema, bem como leve edema periorcular que foram precedidos por bolhas; placas hiperocrômicas de aproximadamente 0,3cm, esparsas pelo tronco e membros de aspecto liquenóide, não pruriginosa; mãos com descamação grosseiras e onicomadese e exulceração em pé esquerdo.

Foi submetida à biópsia de pele, cujo resultado encontrado foi:

- Acantólise intraepidérmica e dermatite vacuolar de interface.
- Imunofluorescência mostrou anticorpos aderidos a epitélio, além de depósitos granulares de complemento na junção derme-epiderme.

Após resultados de biópsias a paciente foi regulada para serviço de Oncohematologia para tratamento da doença de base, no entanto, a mesma não respondeu ao tratamento quimioterápico, com retorno das lesões e comprometimento nutricional grave, evoluindo para o óbito.

5 DISCUSSÃO

O caso clínico em questão ilustra uma patologia rara causada por uma neoplasia subjacente, com a intenção de abordar os principais aspectos epidemiológicos, clínicos, a investigação, o tratamento e o prognóstico da doença. Iniciando a análise epidemiológica, podemos enquadrar a paciente estudada na faixa etária tipicamente descrita de acometimento do PNP, ou seja, entre 45 e 70 anos. (CERVINI, TOSTI, *et al.*, 2010) Sabe-se ainda que as neoplasias frequentemente relacionadas a adultos são o LNH, confirmado no caso descrito, e a leucemia linfocítica crônica. (ARTERO, CISNEROS, *et al.*, 2017) Quanto à heterogeneidade no espectro de apresentação clínica, estudos referem que as diferentes origens raciais têm uma susceptibilidade diferente ao PNP, explicada pela variação dos autoanticorpos. Clinicamente, o acometimento cutâneo do PNP caracteriza-se por bolhas flácidas ou tensas e apresenta grande polimorfismo, além de constante envolvimento da mucosa oral. Úlceras e erosões dolorosas, de difícil tratamento, podem afetar também a mucosa conjuntival, esofágica, genital e anal. Observamos estas manifestações de forma abundante na paciente, além do acometimento palmo-plantar, muito comum e descrito na literatura. (POOT, DIERCKS, *et al.*, 2013) A bronquiolite obliterante, presente em 30% dos casos, não foi encontrada no período em que acompanhamos a paciente, entretanto, poderia ter se desenvolvido dentro de um mês ou até um ano após o diagnóstico, levando a um pior prognóstico. (CERVINI, TOSTI, *et al.*, 2010) Como já foi descrito ao longo deste trabalho, o diagnóstico é clínico e laboratorial e segue alguns critérios. A biópsia de pele da paciente revelou acantólise intraepidérmica, achado compatível com PNP. Na suspeita de PNP, deve-se investigar uma neoplasia associada, através da TC do tórax, abdome e pelve. Em relação ao tratamento, a paciente foi submetida à corticoterapia com prednisona e, posteriormente, quimioterapia, sem sucesso. É importante ressaltar que as lesões podem ser muito dolorosas, sendo necessária analgesia adequada. Altas doses de corticóides associadas à imunossupressores configuram o melhor tratamento para o PNP. (LEE e KIM, 2010) Além disso, parte do tratamento do PNP compreende o manejo do tumor subjacente, em casos de neoplasias benignas a excisão cirúrgica associada à quimioterapia pode levar à resolução do PNP, no entanto, em casos de neoplasias malignas, como no caso relatado, a excisão não evita a progressão da doença, sendo a quimioterapia o tratamento de escolha. (CERVINI, TOSTI, *et al.*, 2010) A biópsia da massa intraperitoneal encontrada na paciente revelou LINFOMA NÃO-HODGKIN FENÓTIPO TIPO B DE CÉLULAS FOLICULARES

GRAU 1 com imuno-histoquímica positiva para LCA, CD20, CD10, BCL-2, vimentina e BCL-6, achados encontrados no LF, descritos na literatura. O LF possui evolução clínica muito variável e é discretamente mais prevalente no sexo feminino. (FREEDMAN, 2011) Além disso, a paciente encontra-se na faixa etária média de diagnóstico e apresentou algumas características compatíveis com o quadro clínico esperado, como adenopatia periférica indolor, massa abdominal assintomática e perda ponderal não intencional. O tratamento de eleição para o LF localizado em estágios iniciais é a radioterapia e a combinação de rituximabe e quimioterapia é a primeira modalidade de tratamento nos casos mais avançados, sendo esta última a opção terapêutica escolhida tendo em vista a gravidade das lesões (MARTINS, 2012). O PNP tem alta taxa de mortalidade e infelizmente a paciente não respondeu ao tratamento e foi a óbito.

Conforme o que foi visto até agora, a paciente apresentou quadro clínico e laboratorial compatível com os achados de PNP descritos na literatura. Acreditamos que, com um diagnóstico mais precoce, que ocorreria a partir do reconhecimento das lesões características e da suspeita da gravidade por trás desse quadro, poderia ter sido realizada uma abordagem mais agressiva. Concordamos também que um agravante para o desfecho foi a demora da paciente em procurar serviço médico especializado, tendo em vista a exuberância das lesões, além do desconhecimento desta entidade por parte do serviço, o que possivelmente interferiu no tratamento, e o atraso do próprio serviço público. A paciente ainda evoluiu com quadro de desnutrição, possivelmente pelo curso natural da doença ou talvez agravado pelo atraso no tratamento mais agressivo das lesões muco-cutâneas e da neoplasia, o que piorou muito o seu prognóstico e rapidamente a levou a óbito. É necessário tratar não somente a afecção cutânea no caso de PNP, mas também a neoplasia subjacente, além de suporte psicológico e sintomático (ex. analgesia adequada devido as lesões muito dolorosas) para maior conforto e qualidade de vida, já que não há tratamento curativo e o prognóstico é sombrio.

6 CONCLUSÃO

Devido às suas diversas características clínicas, o pênfigo paraneoplásico representa um desafio para o clínico generalista. Embora diferentes marcadores imunológicos tenham sido encontrados, a patogênese do PNP ainda é desconhecida. Seu prognóstico é ruim e muitas vezes fatal devido à sepse ou insuficiência de múltiplos órgãos, particularmente insuficiência respiratória com bronquiólite obliterante. Atualmente, não há tratamento padrão para PNP, porém sabe-se que o manejo do tumor subjacente é de suma importância. Quanto ao LF, embora não exista tratamento curativo, e a sua patogênese também não esteja completamente elucidada, o estadiamento deve ser feito de forma cuidadosa após o diagnóstico, visto que a abordagem terapêutica varia de acordo com o grau de acometimento da doença.

Sugerimos que o PNP, embora raro, deve ser incluído no diagnóstico diferencial de manifestações mucocutâneas, podendo auxiliar na detecção de uma neoplasia oculta e, conseqüentemente, melhorar a qualidade de vida do paciente e seu prognóstico, podendo num diagnóstico precoce aumentar chances de cura oncológica e diminuir as complicações que corroboram para o óbito.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANHALT, G. J. et al. Paraneoplastic pemphigus. An autoimmune mucocutaneous disease associated with neoplasia. **N. Engl. J. Med.**, p. 323: 1729-35, 1990.

ARMITAGE, J. O. et al. Non-Hodgkin lymphoma. **The Lancet**, p. 1-13, 2017.

ARTERO, E. M. et al. Paraneoplastic pemphigus without detectable anti-plakin antibodies in a patient with non-Hodgkin lymphoma. **Ann Hematol**, p. 2, 2017.

AZULAY, D. R.; D., A. R.; AZULAY, L. A. **Dermatologia**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015.

BOLOGNIA, J. L.; JORIZZO, J. L.; SHAFFER, J. V. **Dermatology**. New York: Elsevier, 2012.

CAMISA, C.; HELM, T. N. Paraneoplastic pemphigus is a distinct neoplasia-induced autoimmune disease. **Arch. Dermatol.**, p. 129: 883-6, 1993.

CERVINI, A. B. et al. Paraneoplastic pemphigus or paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome. Report of 2 cases in children and a review of the literature. **Actas Dermo-sifiliográficas**, p. 8, 2010.

COZZOLINO, Z. P. **Lymph Node FNC: Cytopathology of Lymph Nodes and Extranodal Lymphoproliferative Processes**. Basel: Karger, 2018. 34-51 p.

FREEDMAN, A. Follicular lymphoma: 2011 update on diagnosis and management. **American Journal of Hematology**, p. 86:769-775, 2011.

HEFFERNAN, J. J. A. et al. Fine-needle aspiration cytology of extranodal natural killer/T-cell lymphoma. **PubMed**, p. 371-374, 2002.

HITZ, F. et al. Diagnosis and treatment of follicular lymphoma. **Swiss Med Wkly**, p. 141, 2011.

LEE, S. E.; KIM, S. C. Paraneoplastic pemphigus. **Dermatologica Sinica**, p. 14, 2010.

MARTINS, C. A. S. Linfoma folicular: o estado da arte. **Área científica de hematologia**, p. 1-78, 2012.

MIMOUNI, D. et al. Paraneoplastic pemphigus in children and adolescents.. **Br. J. Dermatol.** , p. 147: 725-732. , 2002.

NGUYEN, V. T. et al. Classification, clinical manifestations, and immunopathological mechanisms of the epithelial variant of paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome: a reappraisal of paraneoplastic pemphigus. **Arch. Dermatol.**, p. 137: 193-206, 2001.

OHZONO, A. et al. Clinical and immunological findings in 104 cases of paraneoplastic pemphigus. **British Journal of Dermatology**, p. 6, 2015.

PAOLINO, G. et al. Paraneoplastic Pemphigus: Insight into the Autoimmune Pathogenesis, Clinical Features and Therapy. **International Journal of Molecular Sciences**, p. 15, 2018.

POOT, A. M. et al. Laboratory diagnosis of paraneoplastic pemphigus. **British Journal of Dermatology**, p. 24, 2013.

SHANKLAND, K. R.; ARMITAGE, J. O.; HANCOCK, B. W. Non-Hodgkin lymphoma. **Lancet**, p. 380: 848–57, 2012.

SWERDLOW, S. H. et al. **WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues**. Lyon: IARC Press, 2017.

WIECZOREK, M. C. A. Paraneoplastic pemphigus: a short review. **Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology**, p. 5, 2016.

YONG, A. A.; TEY, H. L. Paraneoplastic pemphigus. **Australasian Journal of Dermatology**, p. 10, 2012.