

MARIA ELIZABETH NOGUEIRA NANNI

PÊNFIGO FOLIÁCEO SUL-AMERICANO
ESTUDO HISTOPATOLÓGICO DAS LESÕES
RESISTENTES À CORTICOTERAPIA

ORIENTADOR: RAYMUNDO MARTINS CASTRO

Tese apresentada à Faculdade de Ciências
Médicas da Universidade Estadual de Cam
pinas, para obtenção do Título de Doutor

CAMPINAS - S.P. - 1976

A meus pais

CESARIO

MARIA TERESA

Ao

LIVIO

A meus filhos

RENATA

ROBERTO

STELLA

AGRADECIMENTOS

Ao Professor RAYMUNDO MARTINS CASTRO, que nos iniciou nos mistérios e conhecimentos de dermatologia e do magistério, nossa gratidão, por todos os atos de bondade e amizade, com que, há dez anos, nos honra.

Agradecemos ao Doutor NELSON GUIMARÃES PROENÇA , que nos despertou o interesse para o estudo dos pênfigos e de cuja sugestão se originou o presente trabalho.

Ao Professor LUIS HENRIQUE CAMARGO PASCHOAL, pelo estímulo que sempre nos deu nas atividades da Disciplina de Dermatologia.

Aos colegas desta Disciplina, pelo apoio que nos prestaram em todas as fases de execução desta Tese.

Agradecemos, de modo especial, ao Doutor ANTONIO FRANCISCO BASTOS, colaborador indispensável na revisão histopatológica, e ao doutor WALTER PINTO JUNIOR, pela orientação na

análise estatística dos resultados e pelas cuidadosas revisões.

Ao Professor JOSÉ LOPES DE FARIA, em cujo Departamento de Patologia o material de estudo foi preparado.

Aos Professores WALTER AUGUST HADLER e SILVIO DOS SANTOS CARVALHAL, pelas sugestões valiosas e pelo estímulo recebido.

Ao Professor AURELIANO BAPTISTA DA FONSECA, agradecemos as sugestões formuladas.

A todos que, direta ou indiretamente, nos auxiliaram na execução deste trabalho, nossa gratidão.

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

Prof. Dr. ZEFERINO VAZ - Reitor

Prof. Dr. PAULO GOMES ROMEO - Coordenador Geral da Unicamp

Prof. Dr. ROGÉRIO C. C. LEITE - Coordenador Geral das Faculdades

FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

Prof. Dr. JOSÉ ARISTODEMO PINOTTI - Diretor

Prof. Dr. JOHN COOK LANE - Diretor Associado

CHEFES DE DEPARTAMENTOS E PROFESSORES TITULARES

ARMANDO DE AGUIAR PUPO

AURELIANO BAPTISTA DA FONSECA

BERNARDO BEIGUELMAN

GOTTFRIED KÖBERLE

JOSÉ ARISTODEMO PINOTTI

JOSÉ LOPES DE FARIA

JOSÉ MARTINS FILHO

LUIZ SERGIO LEONARDI

MANILDO FÁVERO

MANUEL PEREIRA

NUBOR ORLANDO FACURE

OSWALDO VITAL BRAZIL

RACHEL VILELA FÁVERO

RAUL RENATO GUEDES DE MELO

SILVIO DOS SANTOS CARVALHAL

VICENTE AMATO NETO

PROFESSORES EMÉRITOS

ANTONIO AUGUSTO DE ALMEIDA

GABRIEL OLIVEIRA DA SILVA PORTO

ÍNDICE

Introdução	7
Revisão Bibliográfica.....	11
Casuística e Métodos.....	17
Resultados.....	23
Ilustrações.....	32
Discussão.....	37
Conclusão.....	48
Referências Bibliográficas.....	50
Anexo I.....	55

INTRODUÇÃO

O pênfigo foliáceo sul-americano (P.F.S.A.), en dêmico no Brasil, é doença de grande significado médico-social. Há 5 anos, acometia aproximadamente 10.000 pessoas neste país (PROENÇA & CASTRO, 1971 a) e calcula-se que esse número seja acrescido, anualmente, de 1.000 novos doentes (PROENÇA, 1972).

Considerada, atualmente, como moléstia com compo_nente de auto-agressão (LEME 1969 e 1973), evolui, geralmente , da fase inicial ou "seborreica", para a invasão bolhosa e poste_riormente, para a fase de estado, herpetiforme ou eritrodérmi_{ca} (PROENÇA & CASTRO, 1971 b).

Na maioria das vezes, os pacientes sub~~met~~idos ao tratamento com corticosteróides apresentam regressão de seu qua_{dro} clínico em poucas semanas, permitindo aos mesmos reinicia_{rem} suas atividades normais, geralmente com baixa dose de medi_{ca}ção, mantida por meses ou anos. Todavia, alguns pacientes, em bora com evolução favorável, podem mostrar persistência de le_sões, resistentes à terapêutica, mesmo quando doses mais eleva_{das} que as usuais são empregadas.

Estudo realizado em hospital especializado (PRO

ENÇA, NANNI & CASTRO, 1971), demonstrou que 25,9% dos pacientes em condições de alta hospitalar, apresentavam lesões resistentes ao tratamento. Estas lesões se localizavam principalmente - na face, na região pré-esternal e inter-escapular, em áreas laterais do pescoço e, de modo ocasional, no abdômem, nas nádegas e nos membros. Além de representarem, por razões de ordem estética, uma dificuldade à readaptação social dos doentes, também indicam um potencial de recidiva que, quando ocorre, inicia-se por acentuação dessas lesões resistentes, generalizando-se posteriormente.

PROENÇA (1972), avaliando o seguimento ambulatorial de doentes em remissão, afirma não haver ainda estabelecido, a despeito de sua grande experiência, critérios para julgamento de cura e de alta definitiva.

Sendo assim, torna-se importante diferenciar as lesões resistentes à corticoterapia das lesões residuais, propriamente ditas, que são simples sequelas do processo patológico. As lesões residuais apresentam-se ao exame clínico como máculas pigmentadas, sem relevo ou infiltração; a epiderme sobre elas é firme e não se descola sob pressão digital. Tais lesões, embora muitas vezes inestéticas, parecem não apresentar risco de posteriores exacerbações (PROENÇA et al, 1971).

Ao contrário das anteriores, as lesões resistentes apresentam-se sob vários aspectos, algumas vezes eritema

tosas, infiltradas, de superfície queratósica, raramente verrucosa, com descamação furfurácea; outras vezes, eritêmato-pigmentares, com superfície queratósica ou descamativa; ou ainda, liquenóides, com discreto relevo e hiperpigmentadas. Nas áreas de pele de aspecto normal de pacientes com essas lesões resistentes, o sinal de Nikolsky é negativo. Entretanto, sobre as lesões, o atrito digital tangencial provoca o descolamento da epiderme, mais facilmente nas de tipo eritêmato-descamativo e eritêmato-pigmentar do que nas liquenóides.

Justifica-se a importância de um melhor conhecimento das lesões resistentes à corticoterapia devido a:

- a) sua elevada frequência;
- b) a dificuldade de readaptação social dos doentes, por motivos estéticos;
- c) seu potencial de exacerbação;
- d) a necessidade de se determinar, mais precisamente, um critério de alta para tais doentes;
- e) implicações terapêuticas, com a utilização de outros medicamentos.

O objetivo do presente trabalho é estudar e tentar caracterizar o quadro histopatológico das lesões resistentes à corticoterapia, correlacionando-o, se possível, com os seus aspectos clínicos.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Devido à grande frequência do pênfigo foliáceo neste país, numerosos autores brasileiros têm estudado e contri
buido para o conhecimento das manifestações clínicas e do qua
dro histopatológico dessa doença.

Assim, entre muitos outros, destaca-se o traba
lho de HADLER (1947), que descreve quatro fases na evolução da forma generalizada da doença: aguda ou bolhosa, crônica, caquê
tica e de regressão. Na fase bolhosa predominam os fenômenos ex
sudativos cutâneos, com formação de bolhas e exocitose; há con
gestão vascular, edema intra e extracelular e, no infiltrado , estão presentes eosinófilos em grande número. Na fase crônica , os fenômenos exsudativos atenuam-se e os linfócitos predominam no infiltrado, onde se vêem abundantes mastócitos e raros eosi
nófilos. Se o doente evolui para a fase caquética, as altera
ções epidérmicas tornam-se discretas e o infiltrado linfocitâ
rio, escasso. Se, ao contrário, o doente caminha para a fase de regressão, tornam-se relevantes a acantose, a disqueratose e o aumento do pigmento melânico dérmico.

O referido autor (HADLER, 1947) subdivide a fase crônica, na "forma de evolução foliácea", e na "forma de evolu

ção acantósica". A primeira, com quadro cutâneo tórpido, foliáceo, é frequentemente conturbado por surtos bolhosos atenuados; essa forma apresenta regressão com certa frequência. A segunda, em que predomina a proliferação da camada germinativa, apresenta raros surtos bolhosos, mostrando-se com menos tendência para a cura e geralmente mantendo-se inalterada por longos períodos. Nessa "forma de evolução acantósica", é importante a vasodilatação ou o aumento da pigmentação melânica dérmica e epidérmica (forma eritrodérmica e pigmentar, respectivamente). Na fase de regressão, "as lesões inflamatórias tendem a desaparecer; o epitélio apresenta-se levemente acantósico e com lesões disqueratóicas de algumas células. Tal aspecto atenua-se à medida que se aproxima a cura. Além disso, há alterações na quantidade do pigmento melânico, o qual aumenta principalmente no derma. As lesões apresentam particularidades no aspecto clínico e histopatológico, caracterizando as lesões residuais da moléstia".

Convém lembrar que, no ano em que HADLER (1947) realizou esses estudos, os corticosteróides ainda não haviam sido introduzidos na terapêutica dos pênfigos, correspondendo a cura citada àquela espontânea do P.F.S.A., que se supõe variar entre 10 e 20% (VIEIRA, 1948).

Este último autor (VIEIRA, 1948) descreve os quadros clínicos do pênfigo foliáceo e cita as "modalidades evolutivas raras", nas quais inclui lesões verrucosas e seborreicas, sendo que ambas as formas podem apresentar hiperpigmentação,

mais ou menos acentuada. Distingue essas modalidades, que consi
dera abortivas ou involutivas, da síndrome de Senear-Usher, e
 refere que são "lesões muito renitentes, muito persistentes" .
 Sua localização mais frequente é no nariz e na região anterior
 e posterior do tórax, podendo, porém, surgir em áreas não sebor
reicas do tegumento, o que pode dificultar o diagnóstico. Como
 caráter diferencial, cita que "destacadas essas lesões, temos o
 derma a nu, ligeiramente avermelhado, sem tendência a se epi
dermizar". Em relação à histopatologia, relata que a acantólise
 persiste mesmo nas formas resolutivas, com infiltrados periva
culares compostos de linfócitos, monócitos e histiócitos; desta
 ca também a disqueratose, a acantose e o grande aumento da pig
mentação melânica, realçando que a acantólise deve ser pesquisa
 da em cortes seriados, para o diagnóstico das formas frustas.
 Refere, ainda, que a hiperpigmentação que se manifesta na fase
 de remissão, geralmente mais acentuada nas áreas cobertas, é si
nal de bom prognóstico, e o paciente pode, às vezes, ser consi
derado curado. Infelizmente, não foi relatado o aspecto histopa
 tológico dessas áreas pigmentares.

ALAYON (1948), descreve uma "forma frusta" do
 pênfigo foliáceo, que pode ser inicial ou regressiva. Refere que
 as bolhas, que aparecem preferentemente na face e região ester
nal, às "vezes curam-se completamente, deixando no local peque
nas manchas pigmentadas. Outras vezes são substituídas por pe
quenas placas de hiperqueratose ou de papilomatose, que regri
dem muito lentamente". Nos casos de longa duração, com lesões

localizadas ou generalizadas, no exame histopatológico, encon
trou sempre focos de acantólise, embora , às vezes, necessitasse
recorrer a cortes seriados para sua detecção. Descreve ainda a
existência de hiperqueratose e papilomatose, assinalando ser a
intensidade dessas alterações inversamente proporcional à fre
quência de focos de acantólise. Nos doentes eritrodérmicos, acen
tua a presença de capilares dilatados, com tumefação de células
endoteliais, alterações do tecido elástico e infiltrado discre
to de linfócitos, eosinófilos e alguns plasmócitos.

Na década de 50, os corticosteróides foram intro
duzidos na terapêutica do pênfigo. LEVER (1953) descreve o as
pecto histopatológico do pênfigo foliáceo, acentuando haver, nas
lesões tardias, acantose, acantólise e disqueratose, sendo esta
última uma característica diferencial em relação ao pênfigo vul
gar. Tratou seis pacientes com séries descontínuas de cortico
tropina endovenosa, tendo verificado remissão total das lesões
em dois deles, mas nos quatro restantes observou exacerbações
durante os períodos de suspensão desse medicamento.

FURTADO (1959) faz um excelente estudo sobre a
histopatologia do P.F.S.A., não especificando, porém, em rela
ção às lesões tardias se eram ativas (formas crônicas do pênfi
go) ou residuais. Não cita, outrossim, se os pacientes se acha
vam ou não sob tratamento, na ocasião da biópsia. Refere acantóli
se e as alterações dela decorrentes (fendas, bolhas, células acan
tolíticas livres, segregação e disqueratose) em 91,8% dos ca

tos estudados. Além disso, cita aumento de melanina na camada basal e na derme, alterações dos folículos pilo-sebáceos e infiltrados dérmicos difusos ou perivascularares, compostos por linfócitos, neutrófilos e eosinófilos.

ALEIXO (1962), desejando estudar os aspectos residuais do P.F.S.A., em 10 pacientes submetidos a tratamento , refere acantólise na grande maioria deles, aumento da pigmentação dérmica e epidérmica, vasodilatação e infiltrado linfoplasmaciário intenso. Relata, no entanto, certas alterações dérmicas, como edema acentuado e tumefação endotelial, que fazem supor tratar-se de processo ativo e não residual.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

CASUÍSTICA

Para o presente trabalho, foram selecionados 38 pacientes com P.F.S.A. em remissão. O diagnóstico foi estabelecido, na fase ativa, por critérios clínicos, epidemiológicos e citológicos ou histopatológicos. Desses pacientes, 36 estavam internados no Hospital Adhemar de Barros, em São Paulo e em Guarulhos, SP, e dois estavam sendo tratados no ambulatório de Dermatologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP.

Havia igual número de pacientes do sexo masculino e feminino; 27 eram brancos e 11 pretos. Suas idades variavam de 8 a 62 anos, com média de 33 anos e 5 meses e mediana 32 anos. O tempo de doença variou de 1 a 13 anos, sendo a média de 5 anos e 11 meses.

Todos se encontravam sob tratamento e estavam em fase de remissão da doença, por período que variou de 3 meses a 6 anos, com média de 1 ano e 9 meses. As doses de manutenção variavam de 4 a 24mg diários de triamcinolona, com média de 10,1mg.

Os dados referentes aos pacientes estão expostos na Tabela I.

Em todos, a involução dos sinais cutâneos, sob tratamento, não foi total, permanecendo lesões de vários tipos: eritêmato-descamativas, eritêmato-pigmentares, liquenóides e pigmentares, cujas frequências e localizações encontram-se assinaladas na Tabela II.

TABELA II

Distribuição das lesões cutâneas, de acordo com o tipo, localização e facilidade de descolamento epidérmico, em 38 pacientes de P.F.S.A., sob tratamento, em fase de remissão.

Tipo de lesão	Localização			Descolamento epidérmico provocado		
	Face e Pescoço	Tórax	Outros	Fácil	Difícil	Ausente
Eritêmato- descamativa	24	10	6	34	6	0
Eritêmato- pigmentar	20	32	11	39	22	2
Liquenóide	3	30	15	10	35	3
Pigmentar	11	28	19	0	0	58

TABELA I - DADOS RELATIVOS AOS DOENTES ESTUDADOS

Nº DE ORDEM	IDADE EM ANOS	SEXO	COR	TEMPO DE DOENÇA EM ANOS	TEMPO DE RE MISSÃO SOB TERAPÊUTICA EM ANOS	DOSE DE MANUTEN ÇÃO, EM mg DE TRIAMCINOLONA	TIPO DE LE SÃO CLÍNICA PRINCIPAL	DESCOLAMENTO SOB PRICÇÃO	LOCAL DA BIÓPSIA
1	28	M	B	2 7/12	2 3/12	8	ED	Fácil	Face
2	43	M	P	9	4	8	L	Fácil	Tórax
3	40	M	B	1 2/12	10/12	8	L	Difícil	Tórax
4	38	M	P	7	2	8	ED	Fácil	Face
5	35	M	B	16	6	8	ED	Fácil	Face
6	37	M	P	13	6	4	EP	Fácil	Tórax
7	22	M	B	6	2 6/12	8	Pg	Ausente	Face
8	30	F	B	11	2	4	EP	Fácil	Tórax
9	37	F	B	9	2	4	EP	Fácil	Tórax
10	28	F	B	4	8/12	4	Pg	Ausente	Tórax
11	62	F	P	3	2	4	EP	Fácil	Tórax
12	22	F	P	9	7/12	4	Pg	Ausente	Tórax
13	28	F	B	13	3	4	L	Fácil	Face
14	50	F	B	10	1	16	EP	Fácil	Tórax
15	24	F	B	2	7/12	8	EP	Difícil	Tórax
16	54	F	B	6	3	24	EP	Difícil	Tórax
17	40	F	B	6	3	16	EP	Difícil	Tórax
18	29	F	B	11	3	8	Pg	Ausente	Tórax
19	24	M	P	5	3	8	EP	Difícil	Tórax
20	22	M	P	2	7/12	12	EP	Difícil	Tórax
21	38	M	B	12	5	12	ED	Fácil	Tórax
22	40	M	B	3	3/12	8	ED	Fácil	Tórax
23	32	M	P	4	6/12	16	EP	Difícil	Tórax
24	24	M	B	6	1	24	ED	Fácil	Tórax
25	39	M	B	12	6	24	L	Difícil	Tórax
26	36	M	B	2	9/12	4	ED	Difícil	Tórax
27	28	M	P	1	6/12	8	ED	Fácil	Face
28	34	M	B	3	1	8	EP	Ausente	Tórax
29	44	M	B	12	3	8	ED	Fácil	Tórax
30	36	M	P	2	4/12	4	EP	Difícil	Tórax
31	25	F	B	1	4/12	24	EP	Difícil	Face
32	8	F	B	2	1	8	EP	Fácil	Tórax
33	22	F	B	1 6/12	6/12	16	EP	Fácil	Tórax
34	30	F	B	1	3/12	8	L	Fácil	Face
35	49	F	B	5	3	16	L	Difícil	Tórax
36	36	F	P	2	1	8	L	Ausente	Face
37	30	F	B	3	8/12	16	ED	Difícil	Tórax
38	27	F	B	2	1	8	EP	Fácil	Tórax

M - Masculino

B - Branco

ED - Eritêmato-descamativo

L - Liquenóide

F - Feminino

P - Preto

EP - Eritêmato-pigmentar

Pg - Pigmentar

MÉTODOS

Os 38 pacientes estudados foram submetidos a biópsias das lesões cutâneas, utilizando-se biôtomos circulares ("punches") de 3 ou 4 mm de diâmetro. A anestesia foi efetuada por infiltração de lidocaina a 2%, sem vasoconstritor, a distância de 1 cm da lesão. A localização das lesões submetidas à biópsia é mostrada na Tabela III.

Os fragmentos assim obtidos foram fixados em solução aquosa de formalina a 10% e, posteriormente, incluídos em parafina, tendo sido efetuados cortes em três níveis, de cada fragmento.

Os cortes foram submetidos às seguintes colorações* : hematoxilina-eosina (HE), coloração de Weigert-Van Gieson para fibras elásticas e colâgenas, coloração de Grocott (metenamina-prata). Foram também submetidos às seguintes reações - histoquímicas* : ácido periódico - Schiff (PAS); ferrocianeto de potássio, para o íon Fe^{+++} (reação de Perls); vinte cortes escolhidos ao acaso, foram submetidos à reação do ferricianeto férrico, para radicais redutores, em especial o sulfidril (rea

* técnicas segundo LILLIE (1965)

ção de Chevrement). Após corados, foram examinados em microscópio óptico, selecionando-se sempre aquele que mostrasse maior grau de acantólise.

TABELA III

Distribuição das 38 biópsias, segundo a localização e característica do descolamento provocado, em relação ao tipo de lesão clínica principal.

Tipo de lesão	Localização		Característica do descolamento provocado		
	Face	Tórax	Fácil	Difícil	Ausente
Eritêmato-descamativa	4	6	9	1	0
Eritêmato-pigmentar	3	14	8	8	1
Liquenóide	1	6	2	4	1
Pigmentar	1	3	0	0	4
Total	9	29	19	13	6

RESULTADOS

Os resultados histopatológicos são mostrados em conjunto na Tabela IV e V. Os resultados por paciente, considerados não importantes nesta apresentação, encontram-se assinalados como anexo I, no final deste trabalho.

Pode-se notar pela Tabela IV que em três espécimes não foi estudada a camada córnea, por ter-se destacado em consequência de manobras laboratoriais. Em todos os outros notou-se hiperqueratose discreta ou moderada, em 86,9% e intensa em apenas 13,1% (Fig. 1). Paraqueratose foi observada, sempre - de maneira discreta, em 51,4% dos casos em que estava conservada a camada córnea (Fig. 2).

A Tabela IV mostra ainda que a acantose foi observada, em todos os casos e a papilomatose na maioria deles (89,5%), ambas de modo predominantemente discreto (Fig. 1). Na mesma tabela nota-se que a acantólise ocorreu em 84,2% dos casos, com intensidade discreta ou moderada em 78,9% e intensa em apenas 5,3% deles (Fig. 3).

Pelos resultados expresso na Tabela V, vê-se que bolhas ou fendas e células acantolíticas apareceram, com frequência

quência bastante alta (78,9%), (Figs. 1 e 3) e disqueratose , com frequência um pouco menor (52,6%) (Fig. 4).

A correlação entre os tipos clínicos das lesões biopsiadas, o descolamento de pele sobre elas, e o grau de intensidade de acantólise encontra-se assinalada na Tabela VI.

A Tabela VII demonstra não haver relação entre o grau de intensidade de acantólise e o tempo de doença, bem como com o tempo em que a doença esteve sob controle terapêutico e com a dose de corticosteróides utilizada no tratamento.

Foi notado edema intercelular em 60,5% dos espécimes de biópsia, sendo predominantemente discreto (55,3%) e não mostrando relação significativa com a intensidade de acantôlise ou dos outros achados. (Tabela IV)

A melanina epidérmica estava aumentada em todos os espécimes, mesmo levando-se em conta a idade, sexo e raça . (Fig. 5; Tabela IV). Do mesmo modo, a melanina dérmica, livre ou situada no interior de macrófagos, foi encontrada aumentada, discreta ou moderadamente, em 86,9% dos casos; (Fig. 6; Tabela IV). O pigmento que apresentava os caracteres morfológicos de melanina, quando observado em cortes corados pela HE, apresentava sempre argentofilia pela impregnação argêntica, segundo a técnica de Grocott e se corava em azul intenso pela técnica do ferricia neto férrico. Apresentava, portanto, caracteres histoquímicos

da melanina.

Encontrou-se hemossiderina, na derme, na porcentagem de 63,1%, sempre de maneira discreta (Tabela IV). A confirmação histoquímica da hemossiderina se fez pela reação do ferrocianeto de potássio (reação de Perls).

As alterações pigmentares não puderam ser relacionadas, de modo significativo, com o tempo de doença, o tempo de remissão, a dose de manutenção do corticosteróide ou outras alterações histopatológicas.

Edema dérmico e dilatação capilar, foram discretos em 60,5 e 50,0% dos casos, respectivamente (Figs. 2 e 7; Tabela IV).

Em todos os casos encontrou-se infiltrado dérmico, composto principalmente de linfócitos, vendo-se, também, plasmócitos e histiócitos, além de neutrófilos e eosinófilos em pequeno número. Em 31,6% deles, o número de plasmócitos era muito elevado (Fig. 8).

Pela Tabela V, vê-se que o infiltrado era predominantemente discreto (50,0%) ou moderado (39,5%). Em 65,8% dos casos, apresentava distribuição focal, em 23,7% deles era difuso e em 10,5% deles assumia disposição em faixa.

Observou-se fibrose em 73,4% dos espécimes biopsiados, sendo discreta, na maioria deles (Fig. 9; Tabela IV). Havia elastose em 86,9% dos casos, predominantemente, de modo discreto (Fig. 10; Tabela IV).

Foram encontradas alterações em folículos pilosos (acantólise e fendas) em 7,9% dos casos. Observaram-se, em 5,3% dos casos, telangiectasias (Tabela V). Alguns espécimes (7,9%) apresentavam aspecto psoriasiforme (Fig. 2; Tabela V). Com a reação do PAS, não foram verificadas alterações da membrana basal.

Pela reação do ferricianeto férrico, para radicais redutores (inclusive o radical sulfidril), verificou-se uma discreta coloração azul distribuída de maneira homogênea em toda a epiderme, com pequeno aumento de intensidade nas camadas superiores. Em alguns cortes havia uma nítida camada de células entre a granulosa e a córnea, em que a coloração se mostrava bem acentuada. Nas áreas de acantólise, não havia alteração evidente da intensidade da reação.

Não foram observadas diferenças significativas no tipo e na intensidade das alterações histopatológicas em relação à idade, ao sexo e à cor dos pacientes.

TABELA IV

Frequência dos diferentes graus de hiperqueratose, paraqueratose, acantose, papilomatose, acantólise, edema intra celular, aumento de melanina epidérmica, melanina dérmica, hemossiderina, edema dérmico, dilatação capilar, infiltrado dérmico, fibrose e elastose, em 38 espécimes obtidos por biópsia, de pacientes com P.F.S.A., em remissão, sob terapêutica.

Alterações histopatológicas	Graus de alterações histopatológicas			
	Intensa	Moderada	Discreta	Ausente
Hiperqueratose	5 (14,3%)	18 (51,4%)	12 (34,3%)	0
Paraqueratose	0	0	18 (51,4%)	17 (48,6%)
Acantose	4 (10,5%)	15 (39,5%)	19 (50%)	0
Papilomatose	4 (10,5%)	13 (34,2%)	20 (52,7%)	4 (10,5%)
Acantólise	2 (5,2%)	14 (36,8%)	16 (42,2%)	6 (15,8%)
Edema intra-celular	0	2 (5,2%)	21 (55,3%)	0
Melanina epidérmica	0	4 (10,5%)	34 (89,5%)	0
Melanina dérmica	5 (13,1%)	15 (39,5%)	18 (47,4%)	0
Hemossiderina	0	0	24 (63,1%)	14 (36,9%)
Edema dérmico	1 (2,6%)	3 (7,9%)	23 (60,5%)	11 (28,9%)
Dilatação capilar	4 (10,5%)	15 (39,5%)	19 (50,0%)	0
Infiltrado dérmico	4 (10,5%)	15 (39,5%)	19 (50,0%)	0
Fibrose	1 (2,6%)	1 (2,6%)	26 (68,5%)	10 (26,3%)
Elastose	3 (7,9%)	8 (21,1%)	22 (57,9%)	5 (13,1%)

TABELA V

Frequência de bolhas ou fendas, células acantolíticas, disqueratose, alterações foliculares, telangiectasias e aspecto psoriasiforme, em 38 espécimes obtidos por biópsia de pacientes com P.F.S.A., em remissão, sob terapêutica.

Alterações histopatológicas	Frequência das alterações histopatológicas	
	Presentes	Ausentes
Bolhas / Fendas	30 (78,9%)	8 (21,1%)
Células acantolíticas	30 (78,9%)	8 (21,1%)
Disqueratose	20 (52,6%)	18 (47,4%)
Alterações foliculares	3 (7,9%)	35 (92,1%)
Telangiectasias	2 (5,3%)	36 (94,7%)
Aspecto psoriasiforme	3 (7,9%)	35 (92,1%)

TABELA VI

Relação entre os tipos de lesão clínica e característica do descolamento da epiderme sobre as lesões e o grau de acantôlise.

Grau de Acantôlise	Tipos de lesão clínica				Descolamento sobre as lesões		
	E D	E P	L	P	F	Di	Ausente
Intensa	1	1	0	0	2	0	0
Moderada	5	6	3	0	14	0	0
Discreta	4	9	3	0	3	13	0
Ausente	0	1	1	4	0	0	6

E D - eritêmato-descamativa

E P - eritêmato-pigmentar

L - liquenóide

P - pigmentar

F - Fácil

Di - Difícil

A - Ausente

ILUSTRAÇÕES



Fig. 1 (Caso nº 21) -
Hiperqueratose, acan-
tose, papilomatose ,
fendas.

HE - 50X

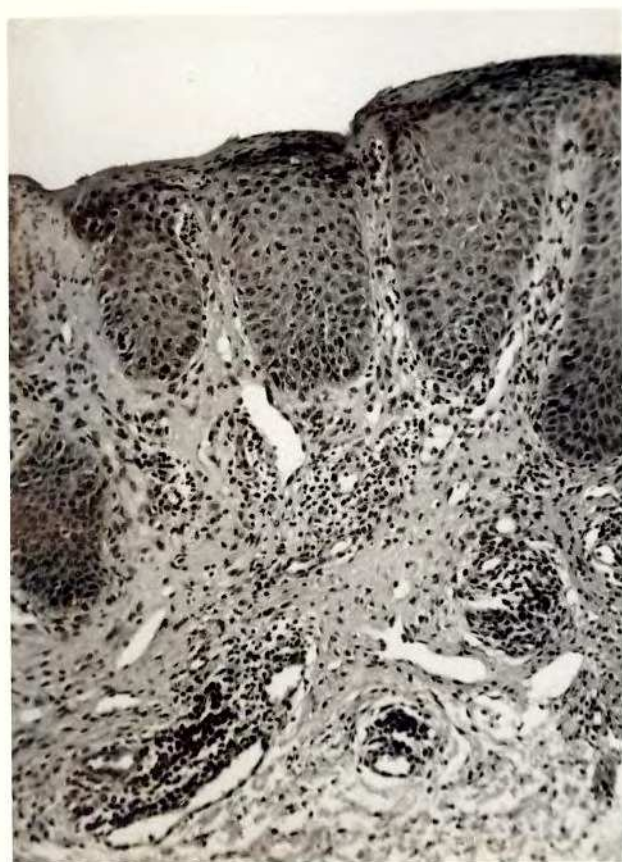


Fig. 2 (Caso nº 38) - Paraqueratose,
acantose irregular, afilamen-
to das porções supra-papilares, va
sodilatação e infiltrado focal.

HE - 125X

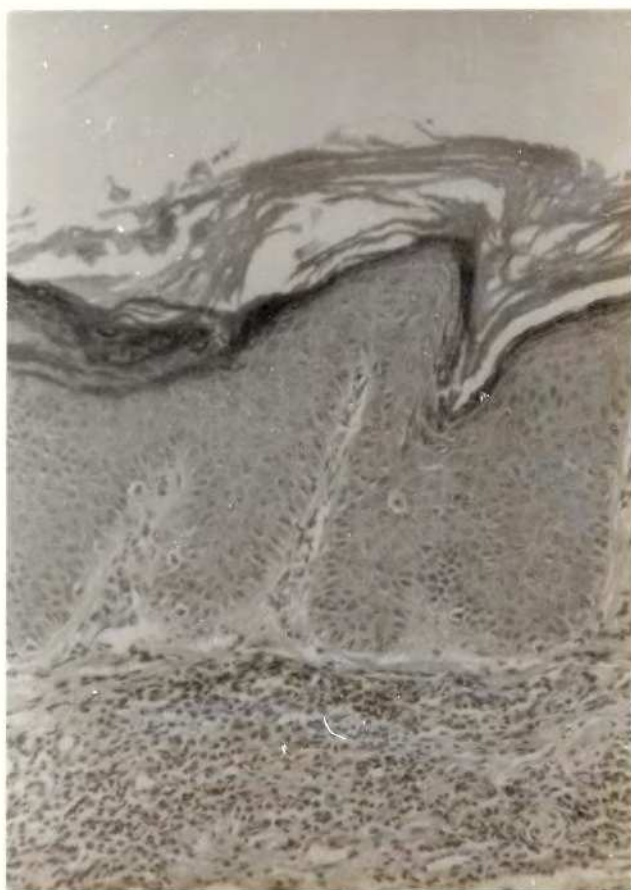


Fig. 3 (Caso nº 29) - Hiperqueratose, acantólise, fendas e células acantolíticas. Dilatação vascular e infiltrado focal.

HE - 125X

Fig. 4 (Caso nº 24) - Hiperqueratose, acantose, disqueratose. Infiltrado difuso .

HE - 125X



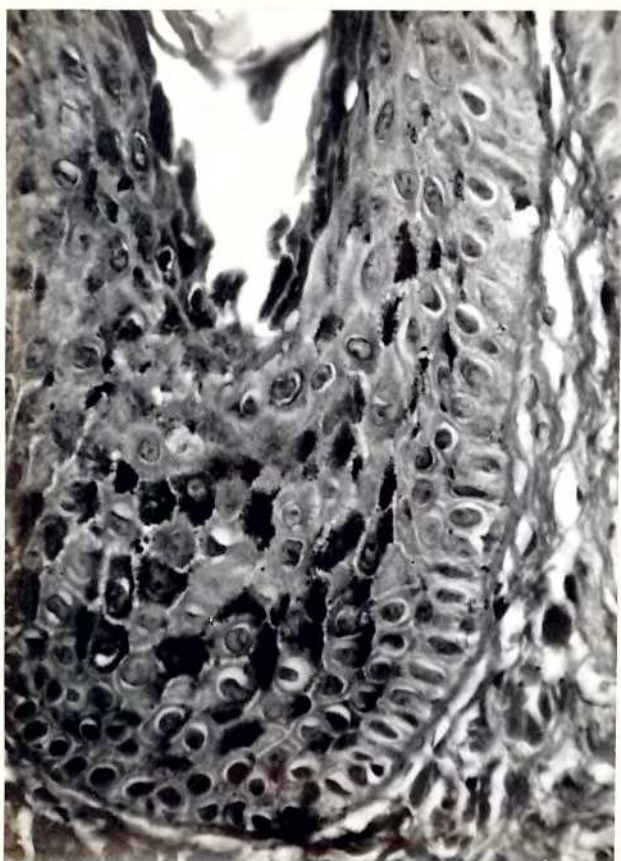


Fig. 5 (Caso nº 8) - Aumento da me
lanina epidérmica.

Grocott - 500X

Fig. 6 (Caso nº 12) - Infil_
trado focal, melanina e ede_
ma na derme.

HE - 125X



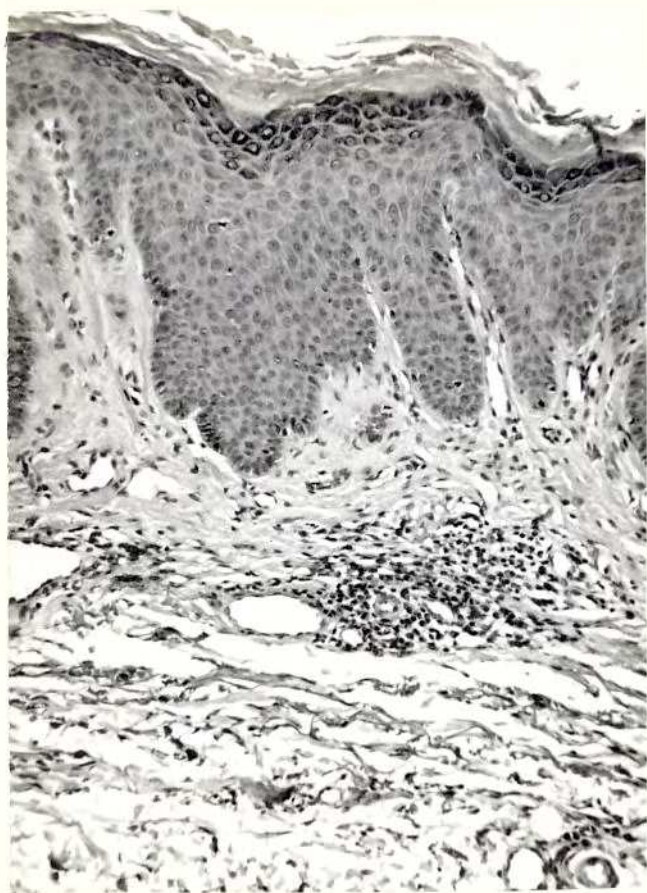
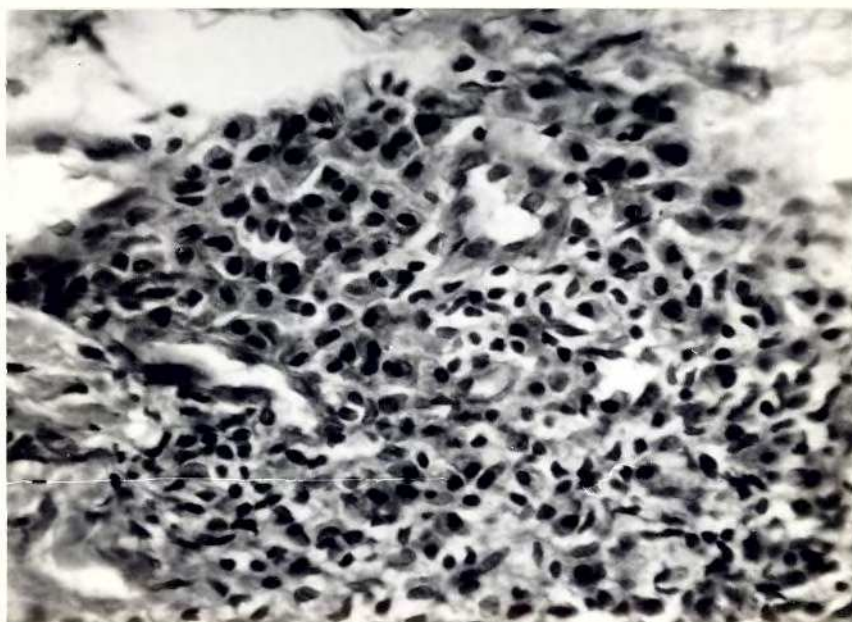


Fig. 7 (Caso nº 32) - Hiperqueratose, acantose, elastose, vasodilatação, infiltrado focal, edema dérmico.

HE - 125X

Fig. 8 (Caso nº 20)
Detalhe do infiltrado, vendo-se numerosos plasmócitos.

HE - 500X



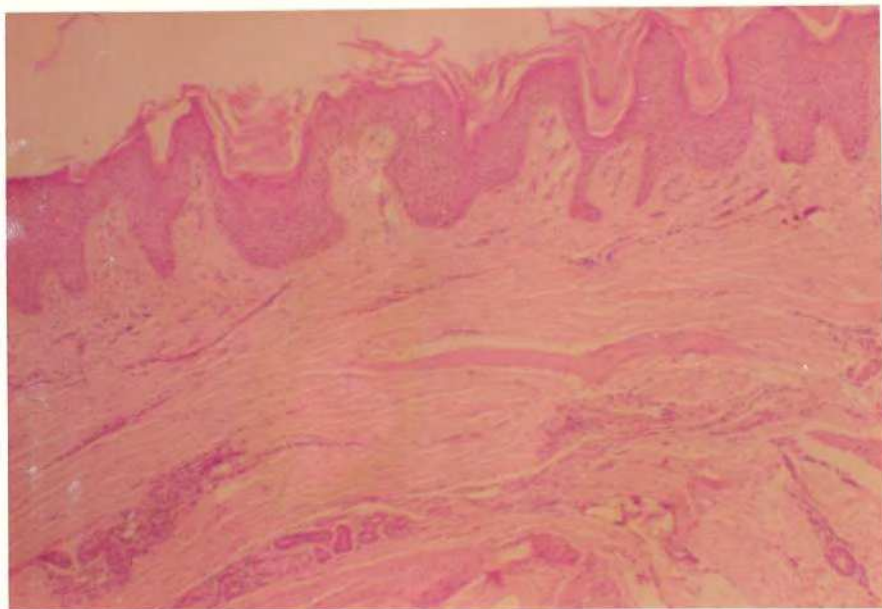


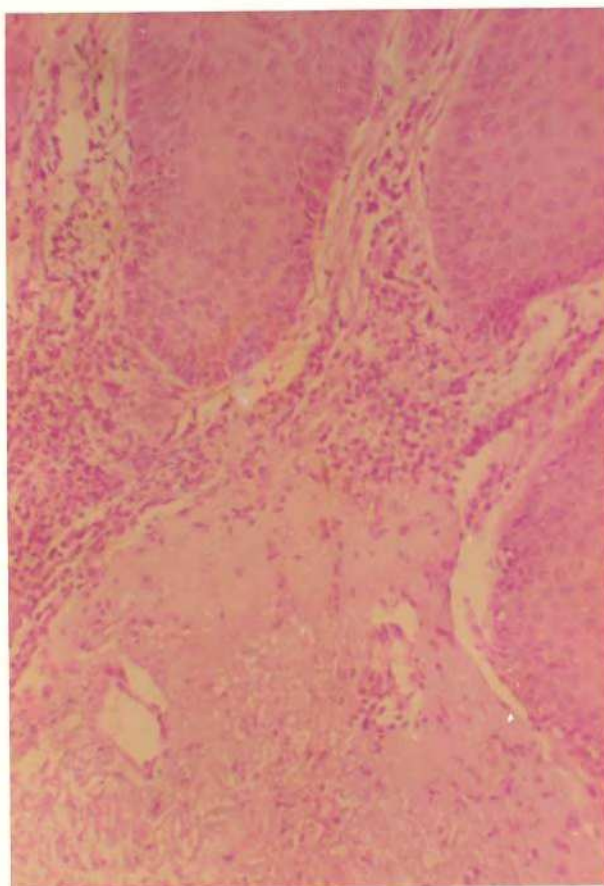
Fig. 9 (Caso nº 36) -
Hiperqueratose, acantose irregular, papilomatose. Fibrose dérmica.

HE - 50X

Fig. 10 (Caso nº 3)

Elastose.

HE - 125X



DISCUSSÃO

As observações realizadas anteriormente (PROENÇA et al, 1971) e no presente trabalho permitem dividir as lesões cutâneas dos pacientes com P.F.S.A., em remissão, sob terapêutica, em dois grupos:

- a) ativas, compreendendo as lesões eritemato-descamativas, eritemato-pigmentares e liquenóides, em que existe acantólise, ocorrendo em 25,9% dos pacientes em remissão (PROENÇA et al 1971).
- b) inativas, onde não há acantólise. São geralmente pigmentares, porém, podem assumir outros aspectos, embora raramente (eritemato-pigmentar ou liquenóide).

Analisando os achados de outros autores, encontram-se relatos dos mesmos tipos de lesões, embora sem a sistematização empregada neste estudo. Assim, alguns autores fizeram suas observações antes do advento da corticoterapia (HADLER, 1947; ALAYON, 1948; VIEIRA, 1948), quando os tratamentos então preconizados eram de eficácia discutível. Outros as realizaram em plena era dos corticosteróides (FURTADO, 1959; LEVER, 1953; ALEIXO, 1962), embora às vezes não seja citado o tratamento utilizado (FURTADO, 1959).

Pode-se deduzir que, em alguns pacientes, a terapia pelos corticosteróides não modifica a morfologia clínica e histopatológica de certas lesões, provavelmente resistentes ao tratamento.

Clínicamente, parece haver gradual decréscimo na intensidade das lesões, que seria indicado pela diminuição do eritema e da infiltração, pelo aumento da pigmentação e pela dificuldade progressiva em se obter o descolamento da epiderme por atrito (Tabela II e III).

Parece ser evidente a relação entre o grau de acantólise e a facilidade em se obter o descolamento da epiderme; nas lesões em que o descolamento não foi obtido, também não ocorreu acantólise, tanto nas pigmentares como nas eritêmatopigmentares e liquenóides (Tabela VI). Talvez este fato indique uma possibilidade de variação do aspecto clínico das lesões residuais. Entretanto, isso não pode ser afirmado com segurança, pois o número de discrepâncias foi pequeno.

A hipótese de que a diminuição da intensidade da acantólise esteja relacionada ao tempo de doença ou ao tempo de remissão sob terapêutica, também não pôde ser demonstrada (Tabela VII). Talvez, o mesmo estudo aplicado a um número maior de pacientes, esclareça definitivamente este ponto ainda dúbio.

Alguns fatores devem ser realçados para que se

possa tentar compreender as possíveis causas da persistência da acantólise nas lesões de P.F.S.A., resistentes à corticoterapia.

STOUGHTON (1957), analisando os mecanismos de formação das bolhas, refere que algumas substâncias químicas são capazes de produzir acantólise. Essa alteração provavelmente seria decorrente do rompimento das ligações dissulfeto ou das pontes hidrogênio, cuja importância na integridade da queratina já se encontra bem estabelecida. A ação dessas substâncias pode se fazer in vitro (tioglicolato, tioglicerol, brometo de lítio, uréia) ou in vivo (uréia).

MONTAGNA et al (1959) estudaram a distribuição dos radicais dissulfeto e sulfidrila na pele humana, que é semelhante em toda a extensão, com exceção das regiões palmares e plantares. Esses autores, preparando o material com a técnica de BARNETT e SELIGMAN (1952), demonstraram que os radicais sulfidrila se distribuem homogeneamente desde a camada basal até a camada córnea. No limite da camada granulosa com a córnea há uma fileira de células paraqueratósicas que se coram de maneira mais intensa.

No presente trabalho, nos cortes em que foram evidenciados grupos redutores (reação de ferricianeto férrico), observou-se uma distribuição dos mesmos semelhante à descrita por MONTAGNA et al (1959). Esses grupos redutores, no caso da epiderme, são provavelmente grupos SH (sulfidrila), uma vez que

outros grupos redutores não ocorrem nessa camada cutânea (HA
DLER, comunicação pessoal). A distribuição desses grupos não se
mostrou alterada mesmo nas áreas de acantólise, sugerindo que ,
no P.F.S.A., não há alteração primordial no processo de queratii
nização. A disqueratose, frequente nas lesões de evolução longa,
seria consequência da alteração básica que é a acantólise. (ALA
YON, 1948; LEVER, 1953).

HASHIMOTO & LEVER (1967) demonstraram que no pên
figo vulgar o processo patogênico ocorre inicialmente na substâna
cia intercelular e não nas fibrilas proteicas intracelulares (ton
ofilamentos) ou nos desmossomas, cuja alteração é secundária à
acantólise. Nos tonofilamentos demonstra-se a presença dos rad
icais sulfidríla em proporção semelhante à da queratina (MON
TAGNA et al, 1959). Portanto, sua distribuição normal na epiderm
e acantolítica do P.F.S.A., parece sugerir que nesta doença o
processo pode ser semelhante ao do pênfigo vulgar. É preciso
ressaltar, porém, que tal pesquisa foi realizada em lesões de
pacientes tratados, embora com algumas características de ativid
dade. Fica assim clara a necessidade de um estudo nesse sentido
em lesões de pacientes não tratados, para tentar esclarecer mel
hor o mecanismo da acantólise da doença. Há alguns estudos de
microscopia eletrônica que parecem indicar que no P.F.S.A., a
alteração inicial ocorre no desmossoma (BARROS, comunicação pess
soal).

Assim, é interessante que a pesquisa de radicais

redutores (sulfidrila), na epiderme das lesões resistentes não tenha revelado diferenças, comparados com as lesões residuais.

Várias enzimas podem produzir acantólise in vi
tro e in vivo, entre elas, a papaína, tripsina, elastina e qui
motripsina. A atividade da papaína parece depender dos radica
is sulfidrila livres nas células epidérmicas (STOUGHTON, 1971).

Em estudos de acantólise experimental com can
taridina, há indicações de que essa substância induz a produ
ção ou a liberação de enzimas acantolíticas (BAGATELL, 1964 ;
STOUGHTON, 1971).

Exposição ao calor, de intensidade média, provo
ca in vivo e in vitro, o fenômeno da acantólise, que, também
neste caso, é atribuído a fatores enzimáticos das próprias célu
las epidérmicas (STOUGHTON, 1971). Até o momento, entretanto ,
não se isolou ou caracterizou nenhuma dessas enzimas, como tam
bém nunca se comprovou sua presença na epiderme de pacientes
com pênfigo.

É relativamente frequente a queixa de pacientes
de P.F.S.A., de que o calor provoca sintomatologia desagradá
vel nas lesões relativamente controladas, que se manifesta por
sensação de ardor ou prurido e, às vezes, pelo aparecimento de
bolhas. Um dos pacientes da presente casuística (nº 19), operá
rio metalúrgico, apresentou melhora acentuada das lesões resis

tentes,após afastamento do ambiente de trabalho excessivamente aquecido.

Um estudo realizado com pacientes de pênfigo foliáceo (CRAM & WINKELMANN, 1965) mostrou que a acantólise pode ser provocada, em áreas anteriormente indenes, pela exposição à radiação ultra-violeta. A manifestação desse fenômeno depende de um período de latência após a exposição; é inibida pela ingestão de cloroquina mas não pela ingestão de prednisona. Esses autores atribuem essa resposta a um mecanismo fototóxico, cuja exata natureza não foi determinada.

É interessante notar que, nos pacientes de P.F. S.A., a exposição, ocasional ou profissional, ao sol, parece provocar exacerbação das lesões. O fato de que as lesões resistentes ao tratamento são mais frequentes e mais exuberantes na face e região pré-esternal (áreas total ou parcialmente expostas ao sol) parece fornecer uma indicação de que a radiação ultra-violeta possa ter influência no desencadeamento da acantólise.

HADLER (1947) e VIEIRA (1948) referiram-se à presença de lesões "resistentes" ou de "longa evolução", e nota-se que a localização e o aspecto clínico dessas lesões coincide com o das lesões resistentes à terapêutica, observadas no presente estudo.

É provável que, nesses casos, a radiação solar tenha tido influência na manutenção das lesões. Isso explicaria o bom resultado do tratamento com quinino ou metoquina nos casos frustos, em oposição aos resultados medíocres, nos casos - agudos ou generalizados (VIEIRA, 1948), em que outros fatores estão envolvidos de maneira mais acentuada.

A hiperpigmentação das lesões do P.F.S.A., tanto das ativas (resistentes à corticoterapia) como das residuais, decorre principalmente da quantidade aumentada de melanina. O aumento do pigmento melânico pode ser atribuído a um mecanismo decorrente de um processo inflamatório. Chama a atenção, porém, a intensidade dessa alteração em todas as fases evolutivas das lesões, mesmo quando outras modificações dermo- epidérmicas estão praticamente desaparecidas. HADLER (comunicação pessoal) refere ter encontrado, em gânglios superficiais de doentes de pênfigo, grande número de macrófagos carregados de melanina.

O outro pigmento, encontrado com bastante frequência no material examinado, a hemossiderina, indica a ocorrência de pequenos extravazamentos sangüíneos, que poderiam ser consequência de traumatismos, como, por exemplo, o ato de coçar. Corrobora nesse sentido o fato já estabelecido de que, em todas as fases do P.F.S.A., os capilares dérmicos estão dilatados e , especialmente na eritrodermia, as células endoteliais podem mostrar-se tumefatas (ALAYON, 1948). Essa vasodilatação e a diminuição do suporte conjuntivo, decorrente da elastose, poderiam

explicar os extravazamentos sanguíneos (LEVER, 1964).

A elastose foi encontrada com bastante frequência e intensidade, nas lesões examinadas no presente trabalho. Esse fato é interessante, visto que o material analisado provém na maior parte de pacientes jovens (idade média 33 anos) e de áreas de pele supostamente cobertas (tórax).

ALAYON (1948) chama a atenção para essas alterações degenerativas do tecido elástico e as atribui a "infecções secundárias ou outras intercorrências". Por outro lado, a grande maioria dos trabalhos da literatura consultada acentua que o fator causal, geralmente incriminado na elastose, são as radiações, especialmente a solar (ultra-violeta). (GILLMAN et al, 1955; SAMS & SMITH, 1961; SMITH et al, 1962; SMITH & DURHAM, 1963).

Entretanto, GILLMAN et al (1955) estudando a elastose, referem alterações semelhantes nas paredes arteriais, relacionadas à endarterite obliterante, e na parede da vesícula biliar, após doença vesical. Concluem que essas alterações degenerativas podem representar alterações das fibras colágenas ou reticulares ou ser um produto anormal que se forma durante a deposição do colágeno, na regeneração de uma área lesada. Do mesmo modo, o calor também pode ser responsável por essa alteração (SAMS et al., apud. SMITH & DURHAM, 1963).

Baseando-se nessas opiniões, é possível acatar a interpretação de ALAYON (1948).

Entretanto, não se pode afastar a possibilidade de que pelo menos em parte, a elastose seja simplesmente decorrente de exposição ao sol. Infelizmente, não foi possível verificar hábitos dos pacientes (trabalhar sem camisa, por exemplo), ou realizar controle em áreas de pele próximas e aparentemente sadias.

Na possibilidade de se valorizar as radiações , ultra-violeta e térmica, como possíveis fatores de manutenção das lesões, em pacientes controlados pelo tratamento, é possível interpretar a elastose, pelo menos em parte, como consequência dos mesmos agentes.

O infiltrado inflamatório, encontrado no material examinado, mostrou-se semelhante ao descrito por vários autores (HADLER, 1947; ALAYON, 1948; VIEIRA, 1948; FURTADO, 1958 ; ALEIXO, 1962). O grande número de plasmócitos nesse infiltrado pode ser comparado ao descrito em inflamações crônicas como a sarcoidose (CAMERON, 1963) e a sífilis (CAMERON, 1963; LEVER , 1964).

HADLER (1947), ALAYON (1948), VIEIRA (1948), LEVER (1953), FURTADO (1958) e ALEIXO (1962) referem a presença - de eosinófilos no infiltrado dérmico, nos pênfigos, porém a re

lação precisa dessas células com a acantólise não está totalmente esclarecida.

STOUGHTON (1958) demonstrou que, em acantólise provocada por agressão térmica, surgem intensos infiltrados de eosinófilos na derme superior. De modo semelhante, extratos de pele tratados com tripsina induzem o aparecimento de infiltrados de eosinófilos, quando injetados na derme de voluntários (STOUGHTON, 1971). Supõe-se que produtos proteolíticos da epiderme possam atrair eosinófilos.

LEVER (1953) cita eosinófilos nos espaços intercelulares de epiderme, mesmo antes do aparecimento de alterações acantolíticas, em pênfigo vulgar. Recentemente, foram publicadas observações semelhantes em pênfigo foliáceo (EMMERSON & WILSON-JONES, 1968).

CONCLUSÕES

- 1 - As lesões que, clinicamente, são consideradas resistentes à corticoterapia, têm como substrato histopatológico fundamental a acantólise.
- 2 - É possível diferenciar histopatologicamente, através de cortes seriados, as lesões resistentes das lesões residuais do P.F.S.A.
- 3 - Há estreita correlação clínico-patológica, nas lesões resistentes, entre o sinal do descolamento provocado da epiderme e a acantólise.
- 4 - No presente trabalho, não se verificou relação entre a intensidade da acantólise nas lesões resistentes e a dose de manutenção dos corticosteróides utilizados pelos pacientes. Isto sugere que esse medicamento, embora controle as outras manifestações clínicas do P.F.S.A., não modifica tais lesões, indicando que a doença está apenas parcialmente controlada.
- 5 - Na presente casuística, não se verificou relação entre o tipo e a intensidade das alterações histopatológicas e a idade, o sexo e a cor dos pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALAYON, F.L. - Contribuição para o estudo do pênfigo foliáceo (fogo selvagem) no Brasil. Histopatologia das eflorescências cutâneas. Rev. Med. Cir. São Paulo, 8:13-68, 1948.
- ALEIXO, J. - Introdução ao estudo dos aspectos residuais do pênfigo foliáceo. Belo Horizonte, Imprensa Oficial, 1962. (Tese, Faculdade de Medicina da Universidade de Minas Gerais).
- BAGATELL, F.K. - Studies on biological factors in acantholysis. J. Invest. Derm. 43: 357-361, 1964.
- BARNETT, R.J. & SELIGMAN, A.M. - Histochemical demonstration of protein-bound sulfhydryl groups. Science 116: 323-330, 1952.
- CAMERON, R. - Inflamación y reparación. In Tratado de Patologia Robbins. México, Edimex, 1963.
- CRAM, D.L.; WILKELMANN, R.K. - Ultraviolet - induced acantholysis in pemphigus. Arch. Derm. 92: 7-13, 1965.

- EMMERSON, R.W. & WILSON-JONES, E. - Eosinophilic spongiosis in pemphigus. A report of an unusual histological change in pemphigus. Arch. Derm. 97: 252-257, 1968.
- FURTADO, T.A. - Histopathology of pemphigus foliaceus. Arch. Derm. 80: 104-109, 1959.
- GILLMAN, T.; PENN, J.; BROUKS, D. & ROUX, M. - Abnormal elastic fibers. Arch. Path. 59: 733-749, 1955.
- HADLER, W.A. - Classificação do pênfigo foliáceo baseada em dados anátomo-clínicos e hematológicos. Arg. Derm. Sif. São Paulo 11: 43-70, 1947.
- HASHIMOTO, K.; LEVER, W.F. - The intercellular cement in pemphigus vulgaris, an electron microscopic study. Dermatologica 135: 27-34, 1967.
- LEME, C.A. - Pênfigo foliáceo no Brasil - doença de autoagressão. Hospital 76: 583-588, 1969.
- LEME, C.A. - Pênfigo foliáceo brasileiro. Visão atual de sua patogenia em face de recentes estudos imunológicos. Rev. Assoc. Med. Brasil. 19: 71-74, 1973.
- LEVER, W.F. - Pemphigus. Medicine. 32: 1-123, 1953.

LEVER, W.F. - Histopatologia de la piel. Trad. 3^a edición inglesa. Barcelona, Editorial Científico - Médica, 1964.

LILLIE, R.D. - Histopathological Techniques and Practical Histochemistry 3^a edition, New York, Mac Graw-Hill Book Company, 1965.

MONTAGNA, W.; EISEN, A.Z.; RADEMACHER, A.H. & CHASE, H.B. - Histochemistry and cytochemistry of human skin. VI. The distribution of sulfhydryl and disulfide groups. J. Invest. Derm. 23: 23-32, 1959.

PROENÇA, N. - Pênfigo foliáceo sul-americano. Alguns aspectos - atuais. An. Brasil. Derm. 47: 247-252, 1972.

PROENÇA, N. & CASTRO, R.M. - Geografia Médica do pênfigo foliáceo sul-americano. An. Brasil. Derm. 46: 253-260, 1971 a.

PROENÇA, N. & CASTRO, R. M. - Pênfigo foliáceo sul-americano. Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. São Paulo 26: 115-122, 1971 b.

PROENÇA, N.; NANNI, M.E. & CASTRO, R.M. - Estudo clínico das lesões resistentes à corticoterapia em doentes de pênfigo foliáceo sul-americano. Dermat. Ibero Lat. Amer. 3: 213-222, 1971.

- SAMS, W.M. Jr. & SMITH, J.G. Jr. - The histochemistry of chronically sun damaged skin. J. Invest. Dermat. 37: 447 - 453, 1961.
- SMITH, J.G. Jr.; DAVIDSON, E.A.; SAMS, W.M. Jr. & CLARK, R.C. - Alteration in human dermal connective tissue with age and chronic sun damaged. J. Invest. Dermat. 39: 347-350, 1962.
- SMITH, J.G.Jr. & DURHAM, N.C. - The dermal elastosis. Arch. Dermat. 88: 382-392, 1963.
- STOUGHTON, R.B. - Mechanisms of blister formation. Arch. Derm. 76: 584-590, 1957.
- STOUGHTON, R.B. - Eosinophil attracting substances (eosinotaxins) extracted from human epidermis. J. Invest. Dermat. 31: 59-66, 1958.
- STOUGHTON, R.B. - Mechanisms of vesicle formation and classification. In Dermatology in General Medicine. New York, McGraw - Hill Book Company, 1971.
- VIEIRA, J.P. - Considerações sobre o pênfigo foliáceo no Brasil S. Paulo. Empresa Gráfica de "Revista dos Tribunais", 1948. (monografia)

ANEXO I

Nº CASO	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
Nº BIOPSIA	843	851	863	880	891	896	931	949	965	966	980	987	996	1028	1029	1035	1039	787	1612
HIPERQUERATOSE	-	I	M	M	I	M	M	M	M	M	I	D	-	I	M	M	D	D	D
PARAQUERATOSE	-	D	D	D	D	D	D	A	D	A	D	A	-	A	A	D	A	A	D
ACANTOSE	M	M	M	M	M	I	I	M	D	I	D	M	M	D	D	M	D	I	D
PAPILOMATOSE	D	M	D	I	M	D	D	D	D	M	M	A	A	M	D	M	D	M	A
ACANTÓLISE	M	M	D	I	M	M	A	M	M	A	M	A	M	I	D	D	D	A	D
BOLHAS/FENDAS	P	P	P	P	P	P	A	P	A	A	P	A	P	P	A	P	P	A	P
CELS. ACANTOLÍTICAS	P	P	P	P	P	P	A	P	P	A	P	A	P	P	A	A	P	A	P
DISQUERATOSE	P	P	P	P	P	P	P	A	A	A	P	A	P	A	A	A	A	A	A
EDEMA INTRACELULAR	D	D	D	D	D	D	D	D	D	A	M	A	M	M	D	A	D	D	D
EDEMA INTERCELULAR	D	D	D	M	D	D	D	D	D	A	D	A	D	D	A	A	D	A	A
MELANINA EPIDÉRMICA	D	D	D	D	D	M	M	D	D	D	D	M	D	D	D	D	M	D	D
MELANINA DÉRMICA	D	D	D	M	M	M	I	M	M	D	M	I	I	M	D	M	M	I	M
EDEMA DÉRMICO	A	D	D	D	D	D	M	A	D	A	D	A	D	M	A	A	A	A	D
DILATAÇÃO CAPILAR	D	D	M	D	M	M	M	D	D	I	D	D	D	I	D	D	D	D	D
INFILTRADO DÉRMICO	M	D	M	M	M	M	D	M	M	D	M	M	D	I	D	M	D	I	D
	FOCAL LPH	DIFUSO LPH	FOCAL LPH	FOCAL P	FAIXA LPH	FAIXA LPH	FOCAL P	DIFUSO P	DIFUSO LPH	FOCAL LPH	FOCAL P	FOCAL P	FOCAL LPH	DIFUSO P	DIFUSO LPH	FOCAL LPH	FOCAL LPH	FOCAL P	FOCAL P
ELASTOSE	I	M	M	D	M	A	D	D	D	A	D	A	I	D	D	D	D	M	M
FIBROSE	D	I	D	D	D	A	D	D	D	D	D	D	D	D	A	D	D	D	D
ALTERAÇÕES FOLICULARES	A	P	A	A	A	A	A	A	A	P	A	A	A	A	A	A	A	A	A
TELEANGIECTASIAS	P	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A
ASPECTO PSORIASIFORME	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	P	A	A	A
HEMOSIDERINA	A	A	A	D	D	D	D	A	A	A	D	A	D	A	A	A	D	D	A

[illegible]