

75ª Reunião Anual da SBPC

Conferência: **PÊNFIGO - FOGO SELVAGEM NA PELE (SBG)**

Conferencista: Maria Luiza Petzl-Erler (UFPR)

Apresentador: Angelica Beate Winter Boldt (UFPR)

Dia/Hora: 24/7/2023 - das 09h30 às 11h00

Local: Auditório Leo Grossmann - Ed. Blocos Didáticos

A história das doenças dermatológicas pode ser rastreada até as civilizações antigas. Os sinais e sintomas de doenças de pele encontram-se documentados em textos médicos e retratados em obras de arte. Entre doenças encontra-se o pênfigo.

Pênfigo é a denominação de um grupo de doenças autoimunes da epiderme caracterizadas pela formação de bolhas cheias de líquido nas mucosas e/ou na pele. Pode ser classificado em dois grupos principais: pênfigo vulgar (PV) e pênfigo foliáceo (PF). PV está associado principalmente à presença de autoanticorpos de classe IgG específicos para desmogleína 3 (DSG3), enquanto pacientes com PF produzem anticorpos anti-DSG1. As desmogleínas são componentes dos desmossomos, que são as junções fundamentais para a integridade da epiderme, pois garantem a adesão entre as superfícies celulares de queratinócitos. O rompimento dos desmossomos e conseqüente perda de aderência entre as células (acantólise) resulta nas bolhas que ocorrem na pele (PF) ou mucosas e pele (PV).

O diagnóstico de pênfigo é realizado por exames clínicos e imunológicos e confirmado por histologia. O tratamento é feito, principalmente, com corticoides sistêmicos e agentes imunossupressores. O uso prolongado desses medicamentos pode ser problemático para o paciente, com efeitos adversos graves, especialmente em pacientes hipertensos, diabéticos e portadores de comorbidades.

O PF ocorre de forma rara, esporádica, em todo o mundo, e de forma endêmica na região central da América do Sul. A forma endêmica conhecida como fogo selvagem é encontrada principalmente em Mato Grosso, Mato Grosso do Sul, Goiás, Tocantins, Minas Gerais, São Paulo e Paraná. Acomete igualmente mulheres e homens, principalmente crianças e adultos jovens, com pico de incidência entre a segunda e terceira décadas de vida. A incidência nessas regiões varia entre 0,09 casos/10.000 e 0,83 casos/10.000 indivíduos, o que representa um aumento de até 200 vezes em relação às áreas não endêmicas de todo o mundo. Ainda mais impressionante é sua elevada prevalência em algumas populações indígenas: aproximadamente 3% das pessoas são acometidas.

Apesar de avanços significativos nas últimas décadas, as causas do fogo selvagem ainda são mal compreendidas. A enfermidade é desencadeada por um fator ambiental, isso é certo. A endemicidade – prevalência elevada na região central da América do Sul, especialmente do Brasil – deve-se à abundância desse fator na região. A área geográfica tem se deslocado ao longo de décadas; por exemplo, no passado a doença era mais comum do que na atualidade no oeste dos Estados de São Paulo e Paraná.

O fator ambiental tem permanecido elusivo. Fatores químicos e físicos são citados. Suspeita-se de que exposição continuada às picadas de certos insetos possa desencadear a doença. Recentemente encontramos evidência indireta de que um vírus, transmitido pela saliva de inseto, poderia ser o fator desencadeador. O suposto vírus não seria patogênico por si só, ou

seja, a infecção poderia passar despercebida ou causar sintomas leves. No entanto, resultados conclusivos quanto ao envolvimento de um vírus, ou mesmo apenas de uma proteína da saliva do inseto, ainda não foram obtidos.

O fator ambiental desencadeador é necessário, porém não suficiente. A maioria das pessoas aparentemente é resistente a seu efeito. Apenas as pessoas geneticamente susceptíveis adoececem de fogo selvagem. Os pacientes têm certos conjuntos de variantes genéticas (alelos/haplótipos) que permitem que o fator externo desencadeie a doença. Na ausência dos fatores genéticos de susceptibilidade, a pessoa, mesmo estando exposta ao agente ambiental, não adoece.

Nosso grupo de pesquisa na UFPR é pioneiro e líder mundial na pesquisa sobre genética do pênfigo. A linha de pesquisa sobre fogo selvagem foi motivada pelo fato de ser uma doença autoimune muito rara em todo o mundo, porém endêmica no Brasil. É a única doença que é, ao mesmo tempo, endêmica e autoimune. Constitui um problema de saúde pública que afeta majoritariamente a população mais carente, com condições precárias de sobrevivência. Ainda assim, a doença é negligenciada. Contribuir para que ela saia desse limbo é uma das metas do trabalho da equipe.

A publicação dos primeiros resultados foi em 1989, quando descobrimos que certas variantes genéticas de HLA (sigla que significa antígenos leucocitários humanos) exerce um papel crítico na susceptibilidade à doença. Desde então, em dezenas de trabalhos de nosso grupo concluímos que, além de HLA, há muitos outros genes cujas variantes populacionais também desempenham um papel no risco de uma pessoa adoecer de fogo selvagem. Mais recentemente, passamos a investigar o efeito da expressão gênica. Diferentemente das variantes genéticas herdadas dos genitores aos filhos, que são as mesmas em todos os tecidos/células do organismo, “expressão gênica” refere-se à quantidade dos produtos gênicos (proteínas, RNAs). Essa difere entre os tipos celulares de uma pessoa pode ser influenciada por fatores externos/ambientais, físicos e químicos (exposição ao sol, alimentação, hábitos, infecções, entre outros), além de estar sujeita a influência do genótipo do indivíduo. Com essa estratégia, descobrimos novos fatores de susceptibilidade.

A linha de pesquisa terá continuidade com a aplicação dos métodos mais recentes para sequenciamento completo do genoma humano e comparações entre conjuntos de pacientes e indivíduos livres da doença. Os métodos de sequenciamento de última geração são de elevada resolução, por permitirem identificar todas as variantes genômicas. As variantes associadas a maior susceptibilidade serão analisadas quanto a seus efeitos biológicos. Além disso, serão realizadas análises mais abrangentes e detalhadas de expressão gênica.

Os resultados de nossos estudos contribuem para o desenvolvimento de novas estratégias de diagnóstico, prevenção e tratamento, e na identificação de marcadores da doença. Nossa expectativa é que, com avanço do conhecimento das múltiplas causas do fogo selvagem, venha a ser possível o desenvolvimento de tratamento direcionado às causas, e não apenas aos sintomas, que seja eficaz e com poucos efeitos adversos.