

Davide Perrone

**Doenças auto-imunes com manifestações orais. Abordagem a granulomatose
orofacial.**

**Universidade Fernando Pessoa
Faculdade de Ciências da saúde**

PORTO, 2019

Davide Perrone

**Doenças auto-imunes com manifestações orais. Abordagem à granulomatose
orofacial**

**Universidade Fernando Pessoa
Faculdade de Ciências da saúde**

PORTO, 2019

Davide Perrone

Doenças auto-imunes com manifestações orais. Abordagem à granulomatose orofacial

Trabalho apresentado a Universidade Fernando Pessoa
como parte dos requisitos pela obtenção do grau de
Mestre em Medicina Dentaria

(Davide Perrone)

RESUMO

Introdução: A OFG é uma condição que apresenta um aumento do volume orofacial com inflamação granulomatosa sem evidência de nenhuma doença sistémica , descrita pela primeira vez por Wiesenfeld no 1985. Para perceber de uma maneira melhor esta doença autoimune, ainda muito pouco clara hoje em dia, fez-se uma análise das doenças autoimunes em geral e seguidamente das doenças autoimunes mais frequentemente com implicação nos tecidos orais, como o Líquen Plano ou o Lupus eritematoso sistémico.

Objetivo e metodologia: Analisar o conhecimento actual sobre a OFG em comparação com outras doenças autoimunes, identificar as manifestações clínicas mais comuns, como efetuar corretamente o diagnóstico e identificar o melhor tratamento.

Conclusões: Actualmente sabemos ainda muito pouco sobre a OFG ainda não foi identificada uma causa concreta, o diagnóstico baseia-se no diagnóstico diferencial com outras patologias que cursam com um quadro clínico semelhante e o tratamento tem como objectivo a minimização dos sintomas.

ABSTRACT

Introduction: OFG is a condition that shows an increase of the orofacial volume along with granulomatous inflammation without any evidence of systemic disease, it was described for the first time from Wiesenfeld in 1985. In order to understand in a better way this autoimmune disease, still very undiscovered nowadays, it was done a general analyzation of autoimmune disease and following of the autoimmune disease with higher implication with oral tissues, such as: Lichen Planus or Systemic Lupus Erythematosus.

Objective and methodology: To analyze actual knowledge about OFG in comparison with other autoimmune diseases, identify the most common clinic manifestations, how to make a correct diagnostic and identify the best treatment.

Conclusions: As far as we know the knowledge about OFG is still very little, it wasn't find a concrete cause yet, the diagnostic is still based on a differential diagnostic with other illness that may cause a similar clinical picture and the treatment has as aim the minimization of the symptoms.

DEDICATORIA

A tutta la mia famiglia , per il supporto continuo e per l'esempio che hanno costituito nella mia vita.

AGRADECIMENTOS

Ao meu Orientador Dr. Pedro Ferreira Trancoso , pela disponibilidade , pela competência e pelo suporte que serviu pra construir a elaboração deste trabalho.

Aos amigos que conheci aqui no Porto , com os quais partilhamos todas as experiências possíveis.

Aos amigos em Italia que nunca me deixaram sozinho.

A Maria que sempre foi ao meu lado mesmo estando longes.

Ao meu Pai e a minha Mae , sem os quais isto não ia a ser possível.

INDICE

INDICE DAS ABREVIATURAS	X
INTRODUÇÃO	1
DESENVOLVIMENTO	3
MATERIAL E MÉTODOS	3
DOENÇAS AUTOIMUNES – O QUE SÃO?.....	3
DOENÇAS AUTOIMUNES DA MUCOSA ORAL (TIPOS DE MANIFESTAÇÕES).....	4
<i>LÍQUEN PLANO</i>	5
<i>LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO</i>	6
<i>PÊNFIGO</i>	7
GRANULOMATOSE OROFACIAL	8
<i>INFORMAÇÕES GERAIS</i>	8
<i>ETIOLOGIA</i>	8
<i>DIAGNÓSTICO</i>	10
<i>MANIFESTAÇÕES ORAIS</i>	11
<i>TRATAMENTO</i>	12
DISCUSSÃO.....	13
CONCLUSÃO	15
BIBLIOGRAFIA.....	16
ANEXOS.....	20

INDICE DAS ABREVIATURAS

ADCC – Citotoxicidade mediada por Celulas Dependente de Anticorpos

DC – doença de Crohn

LP – Líquen Plano

NK – Natural Killer

SLE – Lupus Eritematoso Sistemico

TFN – Fator de necrose tumoral

INTRODUÇÃO

O Sistema imune tem como objetivo principal a diferenciação entre células e tecidos próprios do organismo designados como “*self*” e os agentes infecciosos entre os outros, de maneira a permitir que todos os mecanismos que causam a destruição de potenciais patógenos ou de elementos estranhos ao hospedeiro sejam endereçados corretamente.

Quando estes mecanismos defensivos são pelo contrário endereçados contra o hospedeiro, temos como resultado uma doença autoimune (Laurel, 2018). As doenças autoimunes incluem mais de 80 distúrbios crônicos, que afetam quase 5% da população nos países ocidentais. São caracterizadas para uma resposta imune exagerada que leva a danos e disfunções de múltiplos ou específicos órgãos ou tecidos. A etiologia das doenças autoimunes é ainda desconhecida, mas existem evidências que indicam como o desenvolvimento destas depende das interações entre fatores genéticos, ambientais e de estilo de vida (Ortona et al., 2016). As doenças autoimunes são tipicamente mais prevalentes nas mulheres do que nos homens e são consideradas a quarta principal causa de morbidade nas mulheres (Quintero et al., 2012). Nas doenças autoimunes a severidade dos sintomas, o curso da doença, a resposta à terapêutica e como tal a sobrevivência, podem também diferir entre homens e mulheres, em geral as mulheres têm uma resposta humoral e celular maior em comparação aos homens e esta pode ser uma das causas que levam a uma maior suscetibilidade das mulheres as doenças autoimunes (Rubtsova, 2015). O padrão das doenças autoimunes difere também com a idade, por exemplo, a diabetes mellitus tipo 1 e lúpus eritematoso sistêmico afetam mais frequentemente jovens, enquanto a esclerodermia e o pênfigo vulgar são mais comuns em indivíduos mais velhos (Bolon, 2012; Vadasz *et al.*, 2013). As manifestações de doenças autoimunes na cavidade oral podem ser lesões primárias, lesões secundárias de uma doença sistêmica, uma manifestação de neoplasia, uma reação a medicamentos ou outros agentes (Magliocca 2017), mas as manifestações orais de doenças autoimunes são frequentemente o primeiro sinal de doença autoimune (Mays, 2012) por esta razão o médico dentista tem um papel vital na detecção de sinais e durante o follow-up de tratamentos multidisciplinares (Sacucci, 2018). Entre as várias doenças autoimunes que afetam a cavidade oral podemos destacar o Líquen Plano, o Lúpus, o Pênfigo e a Granulomatose orofacial (Gonçalves *et al.*, 2009; Chi *et al.*, 2010; Carvalho *et al.*, 2011). Esta última será evidenciada neste trabalho. O objetivo do presente estudo será analisar

Doenças auto-imunes orais

as principais doenças autoimunes que envolvem a cavidade oral e como estas se manifestam-se salientando a granulomatose orofacial.

DESENVOLVIMENTO

MATERIAL E MÉTODOS

Efetuiu-se uma revisão bibliográfica, selecionando informações dos artigos científicos publicados com interesse científico para o tema em causa. A pesquisa foi feita através dos motores de pesquisa: MEDLINE/Pubmed, Science Direct, B-on e Google Scholar. Foram selecionados artigos e livros em língua italiana, portuguesa, inglesa e espanhola publicados nos últimos 20 anos, privilegiando os artigos mais recentes. No total foram encontrados cerca 150 artigos dos quais foram selecionados 53 para a realização desta tese. As palavras chaves utilizadas foram: Doenças autoimunes, granulomatose, granulomatose oral e lesões orais de doenças autoimunes.

DOENÇAS AUTOIMUNES – O QUE SÃO?

Para manter a homeostase do organismo, os seres humanos sofrem um grande número de processos moleculares e bioquímicos de grande complexidade. Em termos práticos, as funções do sistema imune podem ser sintetizadas como: 1) Reconhecer e tolerar o *self*, ou seja, ter a habilidade de reconhecer produtos celulares próprios como hormonas, recetores celulares, metabolitos, interleucinas e fatores de crescimentos entre outros, sem iniciar uma resposta imune contra estes. 2) Reconhecer o não *self* e destruí-lo. As moléculas não *self* são por exemplo vírus, bactérias, toxinas e tecidos como enxertos ou transfusões. 3) Finalmente o sistema imune tem também a habilidade de reconhecer as células *self* modificadas e destruí-las, como no caso de células tumorais, células infetadas por vírus ou bactérias e que apresentam expressões aberrantes de antigénios (Restrepo, 2017). Um conceito fundamental para perceber como se originam as doenças autoimunes é o conceito de tolerância imunológica, que ultimamente foi definido como a capacidade do sistema imune de prever a sua própria ação contra moléculas, células ou tecidos *self* (Wang, 2014). Sendo assim, as doenças autoimunes são causadas pela perda da tolerância

imunológica, levando à formação de autoanticorpos e células T autoreactivas, que acabam por lesar as células, os tecidos e os órgãos do próprio corpo (Zang, 2016). A destruição tecidual autoimune pode ser causada por uma grande variedade de mecanismos com base na doença específica, sendo esta a razão que torna o tratamento de algumas destas doenças como Lupus Eritematoso Sistémico (SLE) ou a Síndrome de Sjogren (SS) muito complicado. A presença de auto anticorpos é uma característica comum às doenças autoimunes (Damoiseaux, 2015) nomeadamente auto anticorpos séricos dirigidos contra estruturas celulares que são importantes não só para o diagnóstico como para a própria classificação da doença. Um dos efeitos patogénicos mais observados pelos auto-anticorpos é a destruição citotóxica das células através de ligações celulares de superfície e lise celular. Neste procedimento os mecanismos mais comuns que levam ao dano tecidual são a ativação do complemento, a opsonização, a fagocitose e a citotoxicidade mediada por células dependentes de anticorpos (ADCC). A ADCC clássica é mediada pelas células *natural Killer* (NK) que têm um recetor para a porção Fc das IgG e cuja ligação estimula a libertação de peróxido de hidrogénio e de radicais livres, moléculas altamente tóxicas. Os danos causados por imunocomplexos (complexos antígeno-anticorpo) integram um outro mecanismo de dano tecidual e um típico exemplo desta situação é o SLE (Wang, 2015). Em oposição aos auto anticorpos, as células T autoreativas atuam diretamente sobre o tecido alvo. Os linfócitos T autoreativos reconhecem uma célula alvo através da ligação do recetor das células T (TCR) com o MHC I e os péptidos derivados dos autoantígenos. Desta maneira o linfócito T /complexo MHC I/ péptido elimina diretamente a célula alvo.

Por si só, a presença de auto anticorpos não chega para concluir um diagnóstico de doença autoimune uma vez que estes se encontram igualmente em pessoas saudáveis, em caso de suspeita de doença autoimune estes têm que ser associados ao dano tecidual (Lourenço & La Cava, 2011).

Uma característica comum nas doenças autoimunes é a sua manifestação em grupos familiares, mas apesar de fatores genéticos serem importantes para a probabilidade de desenvolvimento de uma doença autoimune, na maioria dos casos, agentes ambientais estão também envolvidos. (Sfriso, 2010; Bolon, 2012; Cárdenas-Roldán, 2013).

DOENÇAS AUTOIMUNES DA MUCOSA ORAL (TIPOS DE MANIFESTAÇÕES)

LÍQUEN PLANO

Líquen plano (LP) é uma doença inflamatória mucocutânea que pode afetar pele, cabelo, unhas e superfícies mucosas (Gorouhi, 2014). A prevalência mundial é estimada como inferior a 5%. As mucosas afetadas pelo LP incluem superfícies: orais, genitais, oculares, laríngeas e anais contudo, as principais manifestações do LP são a pele e a mucosa oral. O líquen plano oral (OLP) é uma variante mucosa do LP, que tende a uma cronicidade, precisando então tratamentos ao longo prazo e uma vigilância clínica. Em termos de patogenicidade a causa do OLP não é bem esclarecida, mas foram identificados múltiplos fatores que podem potencialmente contribuir ao desenvolvimento desta doença: stress por exemplo, foi identificado como a primeira causa de exacerbação comum, foi também observado o fenómeno de Koebner para o qual as lesões desenvolvem-se em sítios onde ocorreu um trauma ambos no LP cutâneo que no OLP. Os procedimentos dentários, as irritações pelo tabaco, as fricções causadas por dentes afiados, restaurações dentárias mal polidas, próteses dentárias mal-adaptadas e hábitos orais como mordeduras labiais ou das bochechas, são todos considerados fatores exacerbantes. O OLP tem uma prevalência mundial de 2%, afeta mais as mulheres que geralmente os homens com uma média de idade a volta dos 60 anos, enquanto que na infância o OLP é raro. Em termos orais as áreas que apresentam lesões de OLP com maior facilidade são a mucosa jugal, língua e gengiva, seguidas pela mucosa labial e a parte vermelha do lábio inferior, pelo contrário as lesões do palato, pavimento da boca e lábio superior são pouco comuns. As lesões clássicas de OLP são bilaterais (lesões únicas de OLP são raras) e reticulares, enquanto que as lesões de OLP podem ser classificadas em 6 variantes: 1) reticular, 2) papular, 3) placa, 4) atrófico, 5) erosivo e 6) bolhoso (Olson, 2016). O diagnóstico de OLP é geralmente obtido através uma examinação clínica e histológica, contudo, nas lesões clássicas (bilaterais, e de tipo reticulares) é possível formular um diagnóstico só através do exame clínico. Em termos de potencial de malignização já após a primeira referência de um caso de transformação maligna em 1910 numerosos estudos começaram a avaliar este aspeto que até hoje em dia permanece controverso, enquanto que vários autores concordam em definir uma taxa de transformação maligna entre 0,4% e 5% em períodos entre 0,5 até 20 anos, mas pelo contrário outros estudos com um período de seguimento de 2 anos encontraram uma taxa de transformação entre 0 e 2% (Alrashdan, 2016). O objetivo principal do tratamento do OLP é a redução da inflamação para permitir a cura,

com o objetivo secundário da minimização dos sintomas sendo que nenhuma terapia é curativa. Um outro objetivo importante do tratamento deve ser eliminar as lesões ulcerativas e atróficas diminuindo assim o potencial risco de transformação maligna. Por fim é importante sublinhar que sempre que possível a terapia tópica deve sempre ser preferida à terapia sistêmica (Olson, 2016).

LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

O SLE é uma doença autoimune progressiva, que afeta vários órgãos e sistemas, com um amplo número de manifestações clínicas e laboratoriais. O SLE tem uma prevalência nos Estados Unidos de 14.6-68 /100,000.7 com uma maior incidência nas mulheres em idade fértil (Gurevitz, 2013). A etiopatogenia do SLE é muito complexa e ainda não bem conhecida, o desenvolvimento desta doença em termos gerais é devido a uma alteração primária da resposta imunitária inata e adaptativa que leva ao aparecimento de linfócitos autoreativos B e T e então de auto anticorpos circulantes, o que pressupõe a perda global de tolerância imunitária. Esta resposta imunitária anômala ocorre em indivíduos geneticamente predispostos que são submetidos a determinados fatores ambientais, hormonais e emotivos (Sabio, 2016). A taxa de sobrevivência aumentou desde os 4 anos de sobrevivência após diagnóstico de SLE para 50% dos doentes em 1950 até hoje em dia onde temos uma expectativa de vida de 20 anos após o diagnóstico para cerca de 80% dos doentes (Gurevitz, 2013). O diagnóstico precoce foi crucial para obter esta melhoria na taxa de sobrevivência enquanto este permite tratar a doença nas suas fases iniciais prevenindo o aparecimento do dano crônico que está estreitamente associado com um pior prognóstico (Sabio, 2016). O SLE tem um padrão de manifestação caracterizado para períodos de exacerbação e recessão que se desenvolvem-se tipicamente em longos períodos de tempo, o que torna necessária uma atenta observação para realizar um diagnóstico. O SLE é caracterizado por apresentar vários sintomas e sinais, mas entre os mais comuns podemos encontrar: fadiga, febre, mal-estar, anorexia e perda de peso. Também é frequente a ocorrência de infecções sistêmicas resultantes da doença ou também como complicação dos fármacos utilizados no tratamento, os problemas cardíacos são mais comuns nas crianças com SLE e também é possível encontrar complicações

nerológicas devidas a anticorpos antineuronais que atacam os neurónios causando graves danos neurológicos. Hoje em dia não existe uma cura para os pacientes com SLE, portanto torna-se crucial um diagnóstico precoce para limitar os danos das doenças e aumentar a taxa de sobrevivência (Gurevitz, 2013).

PÊNFIGO

O pênfigo é um grupo de doenças crónicas, bolhosas, autoimunes, caracterizadas pela formação de bolhas, vesículas e erosões da pele e das membranas mucosas. A incidência global do pênfigo é estimada de 0,076 em cada 5100000 pessoas ao ano (Santoro, 2013). O pênfigo é uma doença fatal se não for tratada e divide-se em 5 maiores categorias de pênfigo: pênfigo vulgar, pênfigo foliáceo, pênfigo paraneoplásico (PNP), pênfigo induzido por fármacos e pênfigo IgA, mas só o pênfigo vulgar e o PNP apresentam lesões a nível da cavidade oral. O pênfigo vulgar é caracterizado por erosões orais dolorosas, bolhas flácidas e erosões no corpo. As erosões orais são geralmente localizadas na mucosa bucal e labial enquanto que as lesões corporais aparecem com maior frequência no tronco, axila, couro cabeludo e face. O pênfigo vulgar é também frequentemente associado com gengivite descamativa. Em termos de diagnóstico o sinal de *Nikolsky* é um meio clínico muito importante para diagnosticar o pênfigo vulgar e pode ser investigado diretamente, através da aplicação de uma pressão sobre uma bolha, o sinal de *Nikolsky* será positivo no caso em que a bolha aumenta de dimensão, ou de maneira indireta quando após de uma fricção sobre uma pele clinicamente normal aparece uma bolha (Santoro, 2013; Temel, 2019). O PNP apresenta-se de uma forma parecida a do pênfigo vulgar, contudo o PNP apresenta estomatites progressivas que envolvem frequentemente a língua. Em termos de diagnóstico uma biopsia com imunofluorescência direta e um completo exame físico podem ajudar no diagnóstico diferencial entre PNP e pênfigo vulgar. O objetivo principal do tratamento é minimizar os sintomas da doença e melhorar a qualidade de vida o que em muitos pacientes significa obter a ausência de bolhar ou bolhas ocasionais quando falamos de lesões orais, enquanto que quando estamos a tratar lesões localizadas também na pele objetivo será também evitar perda de fluidos e infeções secundárias (Martin, 2011; Santoro, 2013).

GRANULOMATOSE OROFACIAL

INFORMAÇÕES GERAIS

A condição de inflamação granulomatosa como causa de aumento do volume e paralisia oro-facial sem nenhuma condição sistêmica subjacente foi descrita pela primeira vez por Melkersson em 1928 (Miest, 2016 cit. Melkersson, 1928). Em 1945 o termo queilite granulomatosa foi utilizado por Miescher para descrever uma inflamação granulomatosa e aumento do volume confinados aos lábios (Miest, 2016 cit. Miescher, 1945). Finalmente o termo granulomatose orofacial (OFG) foi introduzido pela primeira vez em 1985 para indicar um aumento do volume orofacial com inflamação granulomatosa sem evidência de nenhuma doença sistêmica (Wiesenfeld, 1985). No específico uma inflamação granulomatosa é um tipo particular de inflamação crônica, caracterizada pela acumulação de macrófagos ativados: estes são estimulados pela presença de um agente lesivo que leva a um aumento do volume destes macrófagos tornando-se em células epitelióides. É frequente que as células epitelióides se fundam uma com outra levando a formação de células gigantes tipo langherans, que podem conter até 20 núcleos. Em termos de prevalência os estudos sobre OFG não fornecem resultados claros, mas foi determinado que a OFG tem uma maior prevalência nos jovens adultos podendo, no entanto, aparecer em qualquer idade, sem nenhuma aparente diferença entre os sexos (Miest, 2016). Um recente estudo sueco salientou como podem ser presentes diferenças geográficas na epidemiologia (Gale, 2015).

ETIOLOGIA

A etiologia e a patogênese da OFG não são bem compreendidas. Numerosos estudos tentaram esclarecer este assunto e os resultados sugerem a presença de um processo

Doenças auto-imunes orais

multifatorial na base da OFG. Foram investigadas várias etiologias, nomeadamente: genética, imunológica, alérgica e infecciosa.

Genética: Vários estudos investigaram sobre a possibilidade de existir uma predisposição genética como base do desenvolvimento da OFG. Alguns destes estudos sugerem o aparecimento em famílias com uma hereditariedade autossómica dominante com penetrância variável (Miest, 2016). Outros estudos sugerem que OFG é ligada com específicos genótipos antigénicos humanos leucocitários (HLA), enquanto parece que os genótipos HLA são consistentes em paciente com OGF, no entanto mais estudos são precisos para validar estes assuntos, mas podemos afirmar que uma propensão genética subjacente para uma resposta inflamatória granulomatosa pode ser pertinente (Troiano, 2015).

Alérgica: alimentos alérgicos, aditivos alimentares e materiais dentários são todas substâncias que também foram implicadas na etiologia da OFG, mas ainda não foi esclarecido o balanço entre causalidade ou exacerbação que estas substâncias causam. Vários estudos indagaram o papel alérgico no desenvolvimento do OFG por exemplo um estudo de Patel et al. em 2013 encontrou a prevalência significativamente maior de alergias em pacientes com OFG em comparação a população geral (82% contra o 22%) (Patel, 2013). Outros estudos em 1995 e em 1997 encontraram uma maior prevalência de eczema atópico ou asma em pacientes com OFG quando comparado com a população geral (ate o 60% dos pacientes com OFG contra o 15% dos pacientes saudáveis) (Armstrong, & Burrows, 1995; Armstrong, 1997). Ocasionalmente também a hipersensibilidade retardada aos materiais dentários foi implicada na etiologia de OFG, enquanto que reações granulomatosas foram encontradas em tatuagens de amalgama e em depósitos subcutâneos de mercúrio inorgânico. Contudo ainda não existem evidências conclusivas que suportam o papel das alergias como causa de OFG (Lazarov, 2003; Troiano, 2015).

Infecciosa: vários estudos indagaram sobre o papel de agentes microbiológico em relação ao aparecimento de OFG. Inicialmente a atenção foi concentrada sobre *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium paratuberculosis*, *Saccharomyces cerevisiae*, and *Borrelia burgdorferi*, através de técnicas de amplificação foi possível identificar *M. tuberculosis* nos tecidos de pacientes com OFG. Contudo dados contraditórios mantiveram pouco clara a relação entre micobactérias e OFG.

Apesar de todas estas hipóteses a causa precisa permanece pouco clara e os fatores mais indicados como provavelmente causais são: hipersensibilidade atrasada a substâncias alimentares, conservantes alimentares ou materiais dentários, infeções bacterianas e desregulações inflamatórias ou imunológicas (Hullah & Escudier 2019).

DIAGNÓSTICO

As manifestações clínicas da OFG podem ser muitos variáveis e este facto junto com a consideração que a OFG é uma condição de aumento do volume com inflamação granulomatosa na qual não existe nenhuma outra condição sistémica que possa tornar o diagnóstico desta doença muito difícil e trabalhoso (Afsar, 2019). Uma hipótese de diagnóstico de OFG deve ser colocado em pacientes que apresentam aumento do volume orofacial recorrente ou persistente não devido a angioedema, nestes casos o primeiro passo deve-se redigir uma rigorosa história clínica, de maneira a poder identificar outras potenciais causas, a seguir uma biopsia da área afetada pode ajudar a identificar características úteis para o diagnóstico de outros distúrbios, finalmente foi encontrado que a imunofluorescência direta é um exame que dificilmente deu resultados úteis. Além dos supracitados passos principais no percurso para obter o diagnóstico de OFG temos outros estudos diagnósticos adicionais como: testes alérgicos, controlos para encontrar eventuais infeções dentárias, radiografias torácica para investigar eventuais adenopatias hilares (presentes na sarcoidose ou na tuberculose), avaliar a enzima de conversão da angiotensina (elevado na sarcoidose), avaliações séricas de hemoglobina, folato, ferro/ferritina e vitamina B12 (baixas na doença de Crohn [DC) e controlar os marcadores inflamatórios (elevados no DC) (Miest, 2016). No diagnóstico diferencial de um paciente que chega ao consultório com um aumento do volume das áreas orofaciais, temos uma dificuldade mais, representada pela DC. A DC é uma doença crónica inflamatória de carácter heterogéneo, que pode atingir qualquer parte do trato digestivo, incluindo a cavidade oral. As lesões orais da DC não podem ser clinicamente ou histologicamente distintas das lesões da OFG, enquanto que ambas são caracterizadas por granulomas de células epitelioides não caseantes e ambas as doenças têm um curso recorrente ou crónico.

Por todas estas razões foi discutido se a OFG pode ser uma manifestação oral da DC, contudo hoje em dia é ainda pouco claro se a OFG e a DC são duas doenças distintas ou só uma a manifestação da outra (Lazzerini, 2015; Gale, 2016; Haaramo 2017). Neste sentido artigos mais recentes avaliaram as investigações necessárias para confirmar um suspeito de OFG e então excluir outras condições granulomatosas como a DC. São então considerados exames necessários num caso de suspeita OFG: um exame hematológico completo para identificar os marcadores específicos da DC intestinal, biopsia intra oral para identificar **granulomas não-caseantes**, radiografias, endoscopias ou biopsias no caso de sintomas abdominais são essenciais para excluir DC intestinal, radiografias torácicas podem ser indicadas no caso de suspeita presença de sarcoidose pulmonar, exames microbiológicos salivares e cutâneos são também importantes enquanto que a OFG foi associada a uma maior presença de cândida nos sítios e finalmente patch teste cutâneos para avaliar a possível causa alérgica na aparição da OFG (Hullah & Escudier 2019).

MANIFESTAÇÕES ORAIS

A OFG manifesta-se de uma maneira variável entre os pacientes. Esta doença pode atingir a todos os tecidos faciais, com os lábios que representam o sítio mais comum de dor e edema. O edema das OFG pode ser assimétrico e pode-se encontrar em um ou ambos os lábios, ou também em ambos com um diferente grau de severidade num lábio em comparação com o outro (Figura 1 e 2). Outras características podem ser, ulceração oral (figura 3), gengivite, hiperplasia gengival, quilite angular, fissuras verticais dos lábios (figura 1), e aspeto da mucosa oral que se apresenta com formas tipo “paralelepípedos”. Alguns estudos reportaram também a presença de placas linguais e paralisia do nervo facial, contudo isto não está presente no quadro clínico clássico da OFG (Mignogna, 2003; Al Johani, 2009; Miest, 2016), contudo um estudo recente investigou a incidência dos sintomas mais comum na granulomatose orofacial numa amostra de 60 pacientes doentes encontrando: aumento do volume facial em 28 pacientes (47%), aumento do volume de ambos os lábios em 41 pacientes (68%), aumento do volume do lábio superior em 27 pacientes (45%), aumento do volume do lábio inferior em 30 pacientes (50%), edema das mucosas em 14 pacientes (23%), pregas mucosas em 12 pacientes (20%),

lesões gengivais em 13 pacientes (22%), queilite angular em 11 pacientes (18%), ulcerações orais em 19 pacientes (32%), língua geográfica em 3 pacientes (5%), língua fissurada em 2 pacientes (2%) e paralis do nervo facial (unilateral) em 8 pacientes (13%) (Hullah & Escudier 2019).

TRATAMENTO

O tratamento das OFG é complicado. Uns grandes números de tratamentos pelas OFG foram documentados, mas as evidências para estabelecer o melhor tratamento são limitadas. Dada a natureza variável da OFG torna a situação mais difícil, uma dificuldade representada pelo facto de não se conhecer a etiologia desta condição, todas estas considerações fazem de maneira em que o único tratamento possível para as OFG seja um tratamento endereçado a eliminar, reduzir ou controlar os sintomas. Tratamentos tópicos com administração intralesional de corticosteroides e inibidores de calcineurinas, podem ser úteis nos casos de doenças leves e uma terapia com combinação deste fármaco resultou ser mais eficaz em comparação aos dois administrados separadamente (Al Johani, 2010). Corticosteroides intralesionais e sistémicos permanecem uma das melhores escolhas no tratamento de OFG (Banks & Gada, 2012). Triamcinolona intralesional com dose desde 10 até 40 mg/cc parece ser uma terapia segura e efetiva, com menos riscos sistémicos e efeitos laterais em comparação aos corticosteroides sistémicos (Fedele, 2014). Também antibióticos orais foram reportados como eficazes (Ratzinger, 2009; Yadav, 2015). Os inibidores do fator de necrose tumoral (TNF)- α em particular o infliximab e o adalimumab, mostraram resultados prometedores no tratamento de OFG, contudo estudos futuros são necessários para avaliar de uma forma mais profunda a eficácia ao longo prazo e a segurança deste tratamento (Stein, 2014). Parece também que elevadas doses de infliximab podem ser uma alternativa válida de tratamento em pacientes que não responderam a outras tipologias de tratamento, contudo mais estudos são necessários para esclarecer esta opção terapêutica, os seus riscos e os seus benefícios (Badshah, 2017). Finalmente a cirurgia pode ser considerada em pacientes que não respondem a terapia farmacológica ou com lesões desfigurastes, mas a melhor opção parece ser recorrer à cirurgia apenas uma vez que a doença esteja estabilizada (Miest, 2016 cit. Kruse-Lösler, 2005)

DISCUSSÃO

O sistema imune com todas as suas componentes forma um complexo mecanismo de defesa do organismo. Esta autoimunidade é um fenómeno natural muito complexo e estudado, mas apesar disso ainda muitos dos seus aspectos são desconhecidos. A base da autoimunidade, ou seja, a capacidade do sistema imune de desenvolver o seu papel é a capacidade dos seus componentes de distinguir entre o *self* e o *não self* e por isso de agir contra as moléculas *não self*. Esta capacidade é definida como auto tolerância imunológica. Entre os vários aspetos ainda pouco claros sobre o sistema imune temos o mecanismo com o qual as suas componentes perdem esta auto tolerância, tornando-se então incapazes de distinguir entre as moléculas *self* e a *não self*. Esta perda de auto tolerância faz com que as células do sistema imune comecem a atacar tanto as células estranhas como as células *self*, gerando uma doença autoimune. Como acima supracitado temos um elevadíssimo número de diferentes doenças autoimunes e ainda por cima uma mesma doença autoimune pode ter diferentes manifestações em diferentes indivíduos, mas uma vez que não está devidamente esclarecida a razão pela qual o sistema imune começa a perder a tolerância imunológica, nem os mecanismos precisos pelos quais estas doenças destroem as células. Como tal é muito difícil para profissionais da saúde prevenir estas doenças e tratá-las. Esta é a razão pela qual quando falamos de doenças autoimunes o tratamento a maioria das vezes é endereçado ao controlo e à limitação dos sintomas. Neste sentido um diagnóstico precoce é fundamental. Neste trabalho abordamos algumas das mais comuns doenças autoimunes que cursam com lesões que atingem a cavidade oral como: o LPO, o SLE, o pênfigo oral. No final focamos as nossas atenções sobre a granulomatose orofacial. Esta análise das várias doenças veio demonstrar como as doenças descritas no início do trabalho apresentam em termos médicos e de diagnóstico uma vantagem enorme em comparação a granulomatose orofacial. Algumas características das doenças em termos de sinais ou sintomas estão quase sempre presentes nos pacientes com LPO, Pênfigo vulgar e SLE sendo as manifestações destas doenças muito menos variáveis em comparação com a granulomatose orofacial que quase é descrita como uma condição de aumento de volume dos tecidos orofaciais na ausência de qualquer outra condição que possa explicar este aumento de volume. Tudo isto faz com que um diagnóstico, ou melhor um diagnóstico precoce de um LPO, SLE ou de um paciente com pênfigo, seja mais fácil de realizar para um clínico do que um diagnóstico de

Doenças auto-imunes orais

granulomatose orofacial. A dificuldade no diagnosticar precocemente este tipo de doença é o primeiro problema da OFG, o segundo grande problema desta doença está no facto de o tratamento ser muito complexo e para além de muito estudado. Até hoje não foi encontrada evidência científica adequada para o tratamento eficaz, mas a única solução é tentar de limitar os danos realizados por esta doenças. Neste sentido um atraso no diagnóstico, traduz-se num maior tempo de progressão da doença e então numa maior quantidade e gravidade de danos tecidulares causados pela doença. Portanto não podemos não identificar como prioridades para os próximos estudos sobre a OFG mas, mais em geral ,sobre as doenças autoimunes uma maior atenção ao identificar as causas que levam a perda de auto tolerância imunológica, os mecanismos com os quais as doenças causam morte tecidulares e então a identificação de exames que possam permitir um mais rápido diagnóstico destas condições juntamente a identificação de uma terapia farmacologia de eleição tanto pelo controlo dos sintomas da doenças endereçados a atingir melhorias na qualidade de vida dos pacientes tanto como tratamentos para uma cura e então uma readquisição da tolerância imunológica.

CONCLUSÃO

Através desta revisão bibliográfica, conseguimos esclarecer a condição de Granulomatose Orofacial. A OFG é uma condição de aumento do volume dos tecidos orofaciais através de uma reacção granulomatosa sem nenhum outro possível diagnóstico a explicá-lo.

Acerca da etiologia ainda não foi identificado um fator causal para a OFG, mas a evidência disponível indica com uma boa probabilidade uma possível causa multifatorial com base alérgica, infecciosa, genética, imunológica e inflamatória.

Uma característica da OFG é uma manifestação oral muito variável entre os pacientes, para além do aumento do volume dos tecidos orofaciais cursa com outros sintomas típicos desta doença. Também a nível da distribuição das áreas orofaciais atingidas há muita variabilidade, contudo nos estudos mais recentes foram identificados os lábios como a área com maior incidência.

Esta variabilidade das manifestações orais tornou muito complexo também o diagnóstico, dado não é possível identificar sintomas constantes entre pacientes além do aumento de volume orofacial. Na verdade o diagnóstico da OFG é quase na sua totalidade um diagnóstico por exclusão com as outras infeções granulomatosas como a DC ou a sarcoidose.

Até aos dias de hoje não foi possível identificar um tratamento eficaz pelas OFG e todos os tratamentos utilizados têm como objetivo a minimização ou eliminação dos sintomas e não a cura da doença. Entretanto o tratamento mais utilizado pela minimização ou eliminação dos sintomas é o uso de corticoides sistémicos ou intralesionais enquanto que a abordagem cirúrgica é deixada para as doenças já estabilizadas.

BIBLIOGRAFIA

- Afsar, F.S., et al. (2019). Clinicopathological Diagnosis of Orofacial Granulomatosis, *Indian Dermatology Online Journal*, 8(1), pp. 32-34.
- Alrashdan, M.S., Cirillo, N., & Mc Cullough, M. (2016). Oral Lichen Planus: a Literature Review and Update, *Archives of Dermatological Research*, 308(8), pp. 539-551.
- Al Johani, K., et al. (2009). Onset and Progression of Clinical Manifestations of Orofacial Granulomatosis, *Oral Diseases*, 15(3), pp. 214-219.
- Al Johani, K., et al. (2010). Orofacial Granulomatosis: Clinical Features and Long-Term Outcome of Therapy, *Journal of the American Academy of Dermatology*, 62(4), pp. 611-620.
- Armstrong, D.K., et al. (1997). Contact Hypersensitivity in Patients With Orofacial Granulomatosis, *American Journal of Contact Dermatitis*, 8(1), pp. 35-38.
- Armstrong, D.K., & Burrows, D. (1995). Orofacial granulomatosis, *International Journal of Dermatology*, 34(12), pp. 830-833.
- Badshah, M.B., et al. (2017). Treatment of Orofacial Granulomatosis: A Case Report, *Journal of Medical Case reports*, 11(1), pp. 300.
- Banks, T., & Gada, S. (2012). A Comprehensive Review of Current Treatments for Granulomatous Cheilitis, *British Journal of Dermatology*, 166(5), pp. 934-937.
- Bolon, B. (2012). Cellular and Molecular Mechanisms of Autoimmune Disease, *The Ohio State University-Toxicologic Pathology*, 40(2), pp. 216-229.
- Cárdenas-Roldán, J., Rojas-Villarraga, A., Anaya, J. (2013). How Do Autoimmune Diseases Cluster In Families? A Systematic Review And Meta-Analysis, *BMC Medicine*, 11(73).
- Carvalho, C. et al. (2011). An Epidemiological Study of Immune-Mediated Skin Diseases Affecting The Oral Cavity, *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 86(5), pp. 905-909.
- Chi, A. et al (2010). Oral Manifestations of Systemic Disease, *American Family Physician*, 82(11), pp.1381-1388.
- Damoiseaux, J. et al. (2015). from diagnostic biomarkers toward prediction, prognosis and prevention, *Autoimmunity Reviews*, 14(6), pp. 555-563.
- Fedele, S., et al. (2014). Long-term Effectiveness of Intralesional Triamcinolone Acetonide Therapy in Orofacial Granulomatosis: An Observational Cohort Study, *British Journal of Dermatology*, 170(4), pp. 794-801.
- Gale, G., et al. (2015). Characterisation of a Swedish Cohort With Orofacial Granulomatosis With Or Without Crohn's Disease, *Oral Diseases*, 21, pp. 98-104.
- Gale, G., et al. (2016). Does Crohn's Disease with Concomitant Orofacial Granulomatosis Represent a Distinctive Disease Subtype?, *Inflammatory Bowel Diseases*, 22(5), pp. 1071-1077.

Doenças auto-imunes orais

Gonçalves, L., Júnior, J., & Cruz, M. (2009). Clinical Evaluation Of Oral Lesions Associated With Dermatologic Diseases, *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 84(6), pp. 585-92.

Gorouhi, F., Davari, P., & Fazel, N. (2014). Cutaneous and Mucosal Lichen Planus: A Comprehensive Review of Clinical Subtypes, Risk Factors, Diagnosis, and Prognosis, *The Scientific World Journal*, 2014, Article ID 742826.

Gurevitz, S., et al. (2013). Systemic Lupus Erythematosus: A Review of the Disease and Treatment Options, *The Consultant Pharmacist*, 2(12), pp. 110-121.

Haaramo, A., et al. (2017). Detailed Follow-up Study of Pediatric Orofacial Granulomatosis Patients, *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 65(4), pp. 388-393.

Hewagama, A. et al. (2013). Overexpression of X-linked genes in T cells from women with lupus, *Journal of Autoimmunity*, 41, pp. 60-61.

Hullah, E.A., & Escudier, P.M. (2019). The mouth in inflammatory bowel disease and aspects of orofacial granulomatosis, *Periodontology 2000*, 80(1), pp. 61-76.

Kruse-Lösler, B., et al. (2005). Surgical Treatment of Persistent Macrocheilia in Patients With Melkersson-Rosenthal Syndrome and Cheilitis Granulomatosa, *Archives of Dermatology*, 141(9), pp. 1085-1091.

Laurel, J.G. (2018). Current and Newly Emerging Autoimmune Diseases, *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 48(2), pp. 323-338.

Lazzerini, M., et al. (2015). Orofacial Granulomatosis in Children: Think About Crohn's Disease, *Digestive and Liver Disease*, 47(4), pp. 338-341.

Lourenço, E.V., & La Cava, A. (2011). Natural Regulatory T Cells in Autoimmunity, *Journal of Autoimmunity*, 44(1), pp. 33-42.

Magliocca, K.R., & Fitzpatrick, S.G. (2017). Autoimmune Disease Manifestations in the Oral Cavity, *Surgical Pathology Clinics*, 10(1), pp. 57-88.

Mays, J.W., Sarmadi, M., & Moutsopoulos, M.N. (2012). Oral Manifestations Of Systemic Autoimmune And Inflammatory Diseases: Diagnosis And Clinical Management, *Journal of Evidence Based Dental Practice*, 12(3), pp. 265-282.

Martin, L.K., et al (2011). A Systematic Review of Randomized Controlled Trials for Pemphigus Vulgaris and Pemphigus Foliaceus, *Journal of the American Academy of Dermatology*, 64(5), pp. 903-908.

Melkersson, E. (1928) Ett fall av recidiverande facialispares i samband med angioneurotiskt ödem, *Hygiea*, 90, pp. 737-41.

Miescher, G. (1945). Über essentielle granulomatöse Makrocheilie (Cheilitis granulomatosa), *Dermatology*, 91, pp. 57-64.

Doenças auto-imunes orais

- Miest, R., Bruce, A., & Rogers, R.S. (2016). Orofacial granulomatosis, *Clinics in Dermatology*, 34(4), pp. 505-513.
- Mignogna, M.D., et al. (2003). The multiform and variable patterns of onset of orofacial granulomatosis, *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 32(4), pp. 200-205.
- Olson, M.A., et al. (2016). Oral Lichen Planus, *Clinics in Dermatology*, 34(4), pp. 495-504.
- Ortona, E. et al. (2016). Sex-based Differences In Autoimmune Diseases, *Ann Ist Super Sanità*, 52(2), pp. 205-212.
- Patel, P. et al. (2013). Clinical evidence for allergy in orofacial granulomatosis and inflammatory bowel disease, *Clinical and Translational Allergy*, 3(1), pp. 26.
- Quintero, O.L. et al. (2012). Autoimmune Disease And Gender: Plausible Mechanisms For The Female Predominance Of Autoimmunity, *Journal Of Autoimmunity*, 38(2-3), pp. 109-119.
- Ratzinger, G., et al. (2009). Cheilitis Granulomatosa and Melkersson-Rosenthal syndrome: Evaluation of Gastrointestinal Involvement and Therapeutic Regimens In a Series of 14 Patients, *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 21(8), pp. 1065-1070.
- Restrepo, N.C., et al. (2017). Autoimmune diseases and their relation with immunological, neurological and endocrinological axes, *Autoimmunity Reviews*, 16(7), pp. 684-692.
- Rubtsova, K., Marrack, P., & Rubtsov, A.V. (2015). Sexual Dimorphism In Autoimmunity, *Journal Of Clinical Investigation*, 125(6), pp. 2187-2193.
- Santoro, F. Stoopler, E., & Werth, V. (2013). Pemphigus. *Dental Clinics of North America*, 57(4), pp. 597-610
- Sabio, J.M. (2016). Systemic lupus erythematosus today, *Medicina Clinica*, 146(4), pp. 160-162.
- Saccucci, M. et al. (2018). Autoimmune Diseases and Their Manifestations on Oral Cavity: Diagnosis and Clinical Management, *Journal of Immunology Research*, Article ID 6061825, <https://doi.org/10.1155/2018/6061825>.
- Sfriso, P. et al. (2010). Infections and Autoimmunity: The Multifaceted Relationship, *Journal of Leukocyte Biology*, 87(3), pp. 385-395.
- Stein, J., et al. (2014) An Extraordinary Form of The Melkersson-Rosenthal Syndrome Successfully Treated With the Tumour Necrosis Factor- α Blocker Adalimumab, *BMJ Case Reports.*, doi: 10.1136/bcr-2014-204674.
- Temel, B.A., & Murrell, D.F. (2019). Pharmacological Advances In Pemphigus, *Current Opinion in Pharmacology*, 46, pp.44-49.
- Troiano, G., et al. (2015). Orofacial Granulomatosis: Clinical Signs of Different Pathologies, *Medical Principles and Practice*, 24, pp. 117-122.

Doenças auto-imunes orais

Vadasz, Z. et al. (2013). Age-related autoimmunity, *BMC Medicine*, 11(94).

Wang, L., et al. (2014). Breach of Tolerance: Primary Biliary Cirrhosis, *Seminars In Liver Disease*, 34(3), pp. 297-317.

Wang, L., et al. (2015). Human Autoimmune Diseases: A Comprehensive Update, *Journal of Internal Medicine*, 278(4), pp. 369-395.

Wiesenfeld, D., et al. (1985). Orofacial Granulomatosis – A Clinical and Pathological Analysis, *The Quarterly journal of medicine*, 54(1), pp. 101–13.

Yadav, S., et al. (2015). Orofacial Granulomatosis Responding to Weekly Azithromycin Pulse Therapy, *Journal of the American Academy of Dermatology*, 151(2), pp. 219-220.

Zang, X., et al. (2016). Immunosensors for Biomarker Detection in Autoimmune Diseases, *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentaliis*, 65(2), pp. 111-121

ANEXOS



FIGURA – 1 (Miest, 2016)



FIGURA – 2 (Miest, 2016)