

PIODERMA GANGRENOSO – RELATO DE CASO

GANGRENOSUM PYODERMA – CASE REPORT

Marina Nahas Dafico Bernardes¹, Marcelo Pimenta², Rúbia Carla Maioni Xavier Jubé³

1- Discente do Curso de Medicina do Centro Universitário de Anápolis, UniEVANGÉLICA, Anápolis, Goiás, Brasil.

2- Médico Reumatologista do Serviço de Reumatologia do Hospital Geral de Goiânia Dr. Alberto Rassi. Goiânia, Goiás, Brasil e docente do Curso de Medicina do Centro Universitário de Anápolis, UniEVANGÉLICA, Anápolis, Goiás, Brasil.

3- Médica Reumatologista do Serviço de Reumatologia do Hospital Geral de Goiânia Dr. Alberto Rassi. Goiânia, Goiás, Brasil.

Resumo

Objetivos: Relatar um caso de pioderma gangrenoso é o objetivo deste artigo, que utilizou como metodologia o levantamento de informações do prontuário médico de um Hospital Público de Goiânia, com concomitante revisão bibliográfica nos principais sites de pesquisa na área da saúde.

Relato do caso: Paciente NPSC, 37 anos, feminina, branca, refere que há um ano e seis meses iniciou dor tipo queimação no dorso do pé esquerdo, seguindo-se o aparecimento de lesão ulcerada neste local. Duas semanas após, surgiu úlcera semelhante no antebraço esquerdo, ambas sem trauma prévio, com pródromos de dor local intensa, nódulos subcutâneos e evolução aguda para ulceração central de bordas delimitadas eritemato-violáceas, com fundo necrótico e purulento. Exames de anticorpos para doenças autoimunes e para diagnóstico diferencial com tuberculose, sífilis e hepatites B e C negativos. No histopatológico da lesão: derme com infiltrado inflamatório misto (neutrófilos, eosinófilos e linfócitos); achados compatíveis com a hipótese clínica de pioderma gangrenoso. **Considerações finais:** O pioderma gangrenoso é uma dermatose autoimune crônica rara caracterizada por neutrofilia dérmica de caráter não infeccioso e não neoplásico e sem vasculite primária, com associação ou não a doenças sistêmicas de origem reumatológica, inflamatória, hematológica ou malignas. Teorias sugerem uma disfunção neutrofilica (defeitos na quimiotaxia ou hiper-reatividade). Acomete preferencialmente mulheres jovens, com pico de incidência entre vinte e cinquenta anos e tem curso frequente de exacerbações e remissões. Em 50 a 70% dos pacientes, associa-se a uma doença sistêmica de base, o que foi identificado nesta paciente, que tinha um diagnóstico prévio de lúpus eritematoso sistêmico.

Abstract

Objectives: To relate a case of pyoderma gangrenosum is the objective of this article, whose methodology was a revision on the medical records of a public hospital in Goiania with concomitant literature review in the major search sites in the health field. **Case report:** NPSC, 37 years old, female, white, relates that for a year and six months ago started one burning pain on the dorsum of the left foot, followed by the appearance of ulcerated lesion in this local. Two weeks after, one similar ulcer began in the left forearm, both without trauma, with prodrome of intense local pain, subcutaneous nodules and acute evolution to central ulceration, with erythematous-purplish defined edges and necrotic and purulent base. Negative tests for autoimmune antibodies and for differential diagnosis with tuberculosis, syphilis and hepatitis B and C. In the histopathological of injury: dermis with mixed inflammatory infiltrate (neutrophils, eosinophils and lymphocytes); consistent findings with the clinical hypothesis of pyoderma gangrenosum. **Final conclusions:** The pyoderma gangrenosum is a rare chronic autoimmune skin disease, characterized by dermal neutrophilia, not infectious and non-neoplastic character, without primary vasculitis, with possible association or not with systemic diseases like rheumatic, inflammatory or hematologic diseases. Theories suggest a neutrophil dysfunction (defects in chemotaxis or hyperreactivity). It affects primarily young women, with peak incidence between twenty and fifty years and has frequent course of exacerbations and remissions. In 50-70% of patients is associate with a systemic disease of base, which was identified in this patient, who had a previous diagnosis of systemic lupus erythematosus.

Palavras-chave:

Pioderma
Gangrenoso.
Autoimunidade.
Úlceras.

Keyword:

Pyoderma
Gangrenosum.
Autoimmunity.
Ulcers.

*Correspondência para/ Correspondence to:

marinanahas_9@hotmail.com

INTRODUÇÃO

Conhecida também como fagedenismo geométrico, dermatite gangrenosa ou pioderma gangrenoso (PG) é uma dermatose autoimune crônica e rara, descrita pela primeira vez por Brunstng e O'Larry em 1930. Caracterizada por neutrofilia dérmica de caráter não infeccioso, não neoplásico e sem vasculite primária, com possível associação a doenças sistêmicas de origem reumatológica, inflamatória, hematológica ou malignas.^{1,2,3}

É estimada uma incidência de PG de 2 a 3 casos em 1 milhão de habitantes por ano.⁴ No Brasil, segundo uma pesquisa retrospectiva, mostrou um índice de 0,38 casos por 10.000 atendimentos.⁵ Ocorre mais frequente em mulheres entre a segunda e quinta década de vida.⁴

O PG é idiopático em 25 a 50% dos casos.⁶ Na metade dos casos está associado a doenças como: colite ulcerativa (mais comum), doença de Crohn, artrites, gamopatias principalmente por IgA entre outras. Pode surgir também como uma manifestação paraneoplásica. E pode estar relacionado à outras doenças de caráter neutrofílico como a acne, ou ao uso de certos medicamentos (propiltiouracil, fator estimulante de granulócito e isotretinoína em casos especiais) e ao uso de substâncias ilícitas como a cocaína.⁷

Teorias sugerem uma disfunção neutrofílica (defeitos na quimiotaxia ou hiper-reatividade), secundárias a um desencadeador que provoque uma reação no sistema imunológico resultando na liberação da interleucina -1 beta por linfócitos, com posterior expansão clonal da linhagem T. Seguida pelo aumento de neutrófilos, que irão se depositar na derme, acometendo extensas regiões, que originam as lesões pustulosas do início dos casos de pioderma gangrenoso.⁸

As células inflamatórias, então, disfuncionantes, liberam quantidades anormais de

metaloproteinases da matriz -9 e -10, além do fator de necrose tumoral alfa (TNF – α). Tais mediadores geram a ulceração inicial e são responsáveis pela progressiva expansão desta. Entretanto, nota-se pequenas quantidades de metaloproteinases da matriz, -1 e -26, nas bordas das lesões, o que desfavorece o processo de cicatrização.⁸

Além disso, o padrão da lesão do PG está relacionado ao fenômeno de patergia em até 50%, no qual, pequenos traumas podem desencadear novas lesões.⁶ Devido a esse fenômeno ocorrem intensos agravamentos de lesões pré-existentes, situação comum quando são realizados desbridamentos de lesões, que são interpretadas como de origem bacteriana, o que pode contribuir para o diagnóstico diferencial de PG.⁸

O quadro cutâneo pode-se manifestar de diversas formas, como uma úlcera, única ou múltipla, que frequentemente surge sobre uma cicatriz prévia. A lesão inicia-se com nódulos dolorosos que evoluem para úlceras com bordas violáceas bem delimitadas, com centro necro-hemorrágico, purulento e crescimento centrífugo acelerado, terminando com a formação de tecido de granulação e cicatriz cribriforme (depressões cicatriciais que se assemelham a uma peneira e posteriormente deixam uma cicatriz atrófica). Entretanto, a patologia não respeita a cicatriz e pode recidivar sobre a mesma.⁷

A evolução das margens da lesão podem ser divergentes, enquanto um lado pode se expandir rapidamente o outro pode ter um crescimento lentificado, gerando um aspecto serpiginoso à lesão. Nos períodos de atividade da doença o paciente pode apresentar sintomas como febre, mal-estar e prostração.⁷

O PG é caracterizado por quatro formas clínicas principais: ulcerativa (mais frequente, apresentando úlceras com bordas

eritematosas), pustulosas (mais frequente em exacerbações de doenças inflamatórias intestinais), bolhosas (bolhas hemorrágicas, relacionadas a doenças mieloproliferativas) e vegetante (úlceras superficiais solitárias não dolorosas).⁶ As lesões surgem com maior frequência nas extremidades dos membros inferiores, nádegas, abdome e face.¹⁰

A histopatologia é inespecífica, sendo encontrada frequentemente uma vasculite linfocítica na borda eritematosa da lesão, e no quadro cutâneo inicial abscessos ricos em polimorfonucleares.⁸ O diagnóstico é clínico e de exclusão, pelas dificuldades ainda existentes de comprovação da etiopatogenia da doença.^{11,12}

O tratamento do PG depende da gravidade das lesões e da presença ou não de processo subjacente. Lesões iniciais e pequenas podem-se realizar um tratamento tópico, com compressas, curativos oclusivos hidrofílicos e corticoides tópicos ou intralesionais.¹⁰

Para os casos mais graves e resistentes, utiliza-se uma terapia imunossupressora, iniciando-se com corticoides, como a prednisona 40 a 60mg/dia. Se não houver boa resposta, pode-se passar para o tratamento com drogas imunossupressoras mais potentes como: sulfassalazina, sulfona, clofazimina, azatioprina e ciclosporina. Uma alternativa ao tratamento convencional não efetivo é o uso dos inibidores do TNF – α , como o Etanercepte, que se mostrou eficiente no tratamento do PG.⁸

Normalmente a corticoterapia é a primeira opção terapêutica, enquanto a imunoglobulina humana e imunossupressores como a ciclosporina são utilizados em casos refratários.¹³

Relatar um caso de pioderma gangrenoso conduzido no serviço de um Hospital Público de Goiânia é o objetivo deste artigo, de forma a gerar maiores informações e discussões acerca dessa doença de fisiopatologia ainda discutível.

Este artigo foi elaborado através do levantamento de informações do prontuário médico e concomitante revisão de literatura nos principais sites de pesquisa da área da saúde, como Pubmed, Medline e Bibliotecas Cochrane e Bireme.

DESCRIÇÃO DO CASO

Paciente NPSC, 37 anos, feminina, branca, aposentada (ex frentista), natural de São Miguel do Araguaia – GO, residente e procedente de Aparecida de Goiânia – GO.

Chega à consulta reumatológica com queixa principal de: “dor nas juntas”.

Paciente relata que as dores iniciaram há um ano e seis meses e que após um episódio de escoriação traumática em pé esquerdo, surgiu uma lesão ulcerada necrosante no local. Outra úlcera semelhante apareceu no antebraço esquerdo, mas sem trauma prévio. Foi realizada a biópsia das lesões cutâneas e o anatomopatológico sugeriu psoríase. Devido à incompatibilidade de correlação clínica com o resultado da biópsia, foram solicitadas novas biópsias, que resultaram em desfecho inconclusivo.

Entretanto, há 5 meses, iniciou novo quadro de lesões cutâneas ulceradas em braço esquerdo com evidências de infecção secundária.

Como antecedentes pessoais patológicos, a paciente referiu diagnóstico de: lúpus eritematoso sistêmico (LES), diagnosticado há 5 anos atrás e não tratado, hipertensão arterial sistêmica (HAS) há 1 ano e diabetes mellitus (DM) há 1 ano, não controladas.

Nos antecedentes familiares relatou: Mãe com HAS e DM. Negou neoplasias e afecções reumatológicas na família.

Ex- tabagista por 5 anos, 1 maço/dia, tendo parado há 1 ano.

Pioderma gangrenoso

Ao exame físico e seguimento das lesões, observou-se que após pródromos de dor local intensa, palpam-se nódulos subcutâneos, que evoluem em algumas horas com ulceração central de bordas delimitadas eritemato-violáceas, com fundo necrótico e purulento. A cicatrização apresenta tecido de granulação e aspecto cribriforme.

Fator Reumatóide, FAN, c-ANCA e p-ANCA negativos. Pesquisa de BAAR na linfa e sorologias para sífilis, hepatites B e C negativas. Eletroforese de proteínas e colonoscopia normais.

Histopatológico da lesão: derme com infiltrado inflamatório misto (neutrófilos, eosinófilos e linfócitos); achados compatíveis com a hipótese clínica de PG, embora não específicos.

Assumido o caso como PG, foram feitos 5 dias de Imunoglobulina Humana e dada alta à paciente com programação de tratamento de manutenção com corticoterapia.

No entanto, há 1 mês, apresentou novo quadro de lesões cutâneas ulceradas em braço esquerdo, em face lateral de 1/3 proximal de perna esquerda e em 5º pododáctilo esquerdo com aspecto infectado. (Ver figuras de 1 a 4).



Figuras 1 e 2 - Lesões ativas persistentes e progressivas no antebraço esquerdo, apesar da corticoterapia há 3 meses. Observam-se também as cicatrizes de úlceras anteriores.



Figura 3 - Nova lesão em joelho esquerdo.



Figura 4 - Nova lesão em 5º pododáctilo em vigência da corticoterapia.

Desde então, a paciente apresenta recidiva das lesões no antebraço esquerdo, pé esquerdo e joelho esquerdo mesmo em vigência de corticoterapia (prednisona 0,75mg/kg/dia e

metilprednisolona 0,1g/mês em pulsoterapia). Optou-se pela manutenção do tratamento com imunoglobulina humana (uma infusão de 400mg/kg/dia durante 5 dias), seguida da

terapia com ciclosporina (3mg/kg/dia), e após 4 meses de seguimento, a paciente apresentou boa evolução. (Ver figuras de 5 a 7).



Figura 5 - Lesões cicatrizadas após 30 dias de tratamento (imunoglobulina por 5 dias, seguido de ciclosporina).



Figura 6 - Lesões em joelho esquerdo em cicatrização.



Figura 7 - Lesão cicatrizada após 60 dias do tratamento (sem recidivas ou novas lesões).

DISCUSSÃO

O PG acomete preferencialmente mulheres jovens, com pico de incidência entre vinte e

cinquenta anos e tem curso frequente de exacerbações e remissões. Em 50 a 70% dos pacientes, associa-se a uma doença sistêmica de base, principalmente de origem autoimune, o que foi verificado nesta paciente, que tinha um diagnóstico pgresso de LES. Já foi demonstrada a presença de autoanticorpos contra antígenos da pele no PG e mesmo que não suficientes para esclarecerem totalmente a fisiopatologia do PG, as evidências de distúrbios em células imunes são muito convincentes.¹⁴

As lesões apresentadas neste caso têm evolução e aspecto característicos do PG: úlceras dolorosas, com bordas elevadas e irregulares, centro necrótico granular, de variados tamanhos e profundidade, com evolução rápida e progressiva, localizadas principalmente nos membros inferiores e com caráter recidivante.¹⁵

O diagnóstico é clínico e histopatológico, devendo sempre pensar nos diagnósticos diferenciais de doenças que cursam com úlceras cutâneas, como infecções cutâneas bacterianas (foliculite, furunculose, celulite gangrenosa, fasciíte necrotizante), doenças sexualmente transmissíveis (sífilis, donovanose, cancroide), micobacterioses (tuberculose), leishmaniose, micoses profundas, herpes simples, vasculites de pequenos vasos, granulomatose de Wegener, poliarterite nodosa, psoríase pustulosa, farmacodermias, síndrome de Sweet, doença de Behçet, neoplasias cutâneas entre outras.¹⁴ Entretanto, no caso da paciente, o estudo histopatológico foi sugestivo, afastando outras causas clássicas de úlceras.

O tratamento medicamentoso inicia-se como primeira escolha a corticoterapia, em altas doses, em casos de resistência ao tratamento, temos como alternativa a ciclosporina, que pode gerar a cicatrização das feridas em até 3 meses, em casos de não resposta, pode -se fazer o uso de imunossupressores mais potentes, como o Infiximabe ou Etanercepte, um inibidor do TNF - α , com bons resultados, como mostra o caso.¹⁴

Pioderma gangrenoso

A maioria das lesões se cicatrizam em um curto período de tempo e recorrem. Comumente, como no caso, há resistência às medicações empregadas, sendo necessária a adição ou substituição empírica por outros fármacos para garantir a cura ou regressão do PG. O prognóstico geralmente é favorável, principalmente naqueles pacientes com boa resposta inicial ao tratamento.¹⁴

Chamar atenção para o diagnóstico clínico e diferencial desta doença, através de casos que reforçam o que é encontrado na literatura é de grande importância, para a consolidação do conhecimento sobre tal doença e para a orientação de profissionais em situações semelhantes.

Declaração de conflito de interesses

Não há conflito de interesses.

REFERÊNCIAS

1. Binus, A.M, Qureshi, A.A, Li, V.W, Winterfield, L.S. Pyoderma gangrenosum: a retrospective review of patient characteristics, comorbidities and therapy in 103 patients. *British Journal of Dermatology* 2011; p 165:1244.
2. Uwe Wollina. Pyoderma gangrenosum – a review. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2007, p 2:19.
3. Bittencourt, M.J.S, Lobato, L.S, Leandro, H.S.C, Soares, L.F.B, Mançano, A.D, Fonseca, D.M. Multiple cavitary pulmonary nodules in association with pyoderma gangrenosum – Case report. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. Vol 87, nº 2, pgs: 301-4. 2012.
4. Pérez, J.A.S, Acosta, E.H, Navarro, N.L, Márquez, F.V, Prieto, J.D, Bosch, R.J, Herrera, E. Pioderma gangrenoso: Presentación de 15 casos y revisión de la literatura. *Actas Dermosifiliográficas*. Vol 103, nº2, pgs: 120- 126. 2012.
5. Meyer, T.N. Pioderma gangrenoso: grave e mal conhecida complicação da cicatrização. *Revista Sociedade Brasileira de Cirurgia Plástica*. Vol 21, nº 2, pgs: 120-4. 2006.
6. Santos, M, Rabelo, R.F, Chirano, C.A, Talhari, C, Shettini, A.P.M, Talhari, S. Pioderma gangrenoso – apresentação clínica de difícil diagnóstico. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, Vol. 86, nº1, pgs:153 -6. 2011.
7. Azulay, R.D, Azulay, L.A. *Dermatologia*. 5º ed. Rev e atual. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011.
8. Bonamigo, R.R, Olm, G.S, Razera, F. *Dermatoses neutrofílicas – Parte I*. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. Vol.86 nº(1):11-27, 2011.
9. Dornelas, M.T, Guerra, M.C.S, Maués, G.L, Luiz, J.O. M.P, Arruda, F.R, Côrrea, M.P.D. Pioderma gangrenoso: relato de caso. *HU Revista*, Juiz de Fora, v. 34, n. 3, p. 213-216, jul. /set. 2008.
10. Rotta, O, Schor, N. *Guia de dermatologia: clínica, cirúrgica e cosmética*. Manole. São Paulo, 2008.
11. Ruocco et al. Pyoderma gangrenosum: an updated review. *Journal of European Academy of Dermatology and Venereology* 2009; v 23, p 1008:1017.
12. Miller et al. Pyoderma gangrenosum: A review and update on new therapies. *J Am Acad Dermatol* 2011; v 62, n 4, p 646:654.
13. Callen JP, Jackson JM. Pyoderma Gangrenosum: An Update. *Rheumatic Disease Clinics of North America* 2007; v 33, p 787:802.
14. Konopka C.L, Padulla, G.A, Ortiz, M.P, Beck, A.K, Bittencourt, M.R, Dalcin, D.C. Pioderma Gangrenoso: um Artigo de Revisão. *J. vasc. bras*. vol.12 no.1 Porto Alegre Jan./Mar. 2013.
15. Coelho, L.F, Correia, F.G, Ottoni, F.A, Santos, F.P.S.T, Pereira, L.B, Lanna, C.C.D. Pioderma gangrenoso: um desafio para o reumatologista. *Hospital das Clínicas UFMG. Revista Brasileira de Reumatologia*, vol 49, nº3, págs: 315-320. 2009.