

Um caso clínico de pioderma gangrenoso *A clinical case report of Pyoderma gangrenosum*

Teresa Alfaiate*, Deolinda Portelinha**, Amílcar Silva[†] e Arnaldo Sá***

Resumo

O pioderma gangrenoso é uma dermatose inflamatória crónica, de etiologia desconhecida, caracterizada pela existência de lesões ulcero-necróticas dolorosas, profundas e rapidamente progressivas. Pode estar associado a outras entidades patológicas, como a doença inflamatória intestinal, a artrite reumatóide, a doença de Behçet, a granulomatose de Wegener, a hepatite crónica activa, ou a certas doenças hematológicas (como o mieloma múltiplo, outras gamopatias monoclonais ou leucemia).^{1,2} No entanto, cerca de 50% dos casos aparecem de forma isolada.¹

Os autores descrevem o caso clínico de um doente com lesões ulceradas nos membros inferiores. Apesar de não ter referido queixas respiratórias, cardíacas, pulmonares ou genito-urinárias, a avaliação analítica inicial detectou leucocitose, trombocitose, anemia normocrómica normocítica e discreta retenção azotada. O doente foi internado com o objectivo de esclarecer o quadro clínico e, se possível, despistar uma doença sistémica subjacente.

Concluiu-se pelo diagnóstico de pioderma gangrenoso associado a uma vasculite sistémica, provavelmente granulomatose de Wegener.

Houve necessidade de implementar tratamento hemodialítico precoce, pelo agravamento rápido e progressivo da função renal. Contudo, a instituição da terapêutica com corticóides e imunossuppressores determinou uma melhoria flagrante das lesões dermatológicas e a recuperação da função renal.

Palavras chave: pioderma gangrenoso, granulomatose de Wegener, vasculite.

Abstract

Pyoderma gangrenosum is a chronic inflammatory dermatosis, of unknown aetiology,^{1,2} which presents as painful and rapidly progressive necrotizing and ulcerative skin lesions. It may be associated with other pathologies, such as inflammatory bowel disease, rheumatoid arthritis, Behçet disease, Wegener's granulomatosis, active chronic hepatitis, or other blood diseases (multiple myeloma, other monoclonal gammopathies, leukaemia).^{1,2} However, approximately 50% of the cases arise in isolation.¹

The authors describe a clinical case who presented with ulcerated lesions in the lower limbs. Despite the absence of respiratory, cardiac, pulmonary or genito-urinary complaints, the initial analytical assessment detected leukocytosis, thrombocytosis, normocytic normochromic anaemia and discrete renal failure. The patient was admitted to clarify the clinical picture and, if possible, to exclude underlying systemic disease.

The diagnosis was found to be pyoderma gangrenosum associated with systemic vasculitis, probably Wegener's granulomatosis.

Early haemodialysis was necessary due to rapid and progressive renal dysfunction. Nevertheless, therapy with corticosteroids and immunosuppressants markedly improved skin lesions and renal function was restored.

Key words: pyoderma gangrenosum, Wegener's granulomatosis, vasculitis.

Introdução

O pioderma gangrenoso foi pela primeira vez descrito por Brocq, em 1916.¹ Consiste numa lesão ulcerativa e necrotizante da pele, que pode ser extremamente dolorosa, e que, pelo seu aspecto, se assemelha a uma infecção bacteriana severa.¹ A etiologia é desco-

nhecida. No entanto, admite-se que os mecanismos patogénicos envolvidos podem estar mediados imunologicamente. A lesão tem início num nódulo ou pústula estéril, que aumenta de tamanho, se torna necrótico e, posteriormente, ulcera.^{1,2} As margens adquirem um aspecto violáceo, são irregulares, salientes e dolorosas.² Trata-se de uma dermatose neutrofílica cujo desenvolvimento é rápido e, apesar de poder aparecer em qualquer local, afecta com grande frequência os membros inferiores.^{1,2} Cerca de 20 a 30% destes doentes podem vir a desenvolver uma reacção patérgica pelo que qualquer traumatismo, por mais pequeno, pode desencadear o aparecimento das lesões

*Assistente Hospitalar de Medicina Interna

**Chefe de Serviço de Medicina Interna

***Assistente Graduado de Medicina Interna

Serviço de Medicina Interna do Centro Hospitalar de Coimbra

Recebido para publicação a 28.10.05

Aceite para publicação a 28.02.06

ou exacerbar as pré-existentes. É por isso que o desbridamento cirúrgico está geralmente contra-indicado nestas situações.¹

No diagnóstico diferencial desta patologia devem ser incluídas, entre outras condições, os casos de arterite necrotizante, as infecções por micobactérias atípicas e por fungos, amebíase, úlcera tropical e úlcera de Meleney.²

Caso clínico

Doente do sexo masculino, 43 anos, raça caucasiana, que deu entrada no Serviço de urgência do Centro Hospitalar de Coimbra (Hospital Geral) por apresentar duas lesões ulceradas nas faces anteriores das pernas, com cerca de dois meses de evolução. Estava a ser tratado e vigiado no Centro de Saúde da sua área de residência, há já algum tempo, sem melhoria, razão pela qual foi enviado pelo seu médico assistente. Tinha efectuado análises sanguíneas que revelaram leucocitose, anemia normocrômica normocítica, trombocitose e discreto aumento da creatinina.

Sem queixas do foro cardíaco, pulmonar, digestivo ou genito-urinário, apenas referia rinorreia, com vestígios de sangue, que se tinha tornado mais frequente nos últimos meses.

Tinha antecedentes de cirurgia ortopédica para colocação de prótese total da anca à direita (em consequência de uma epifisiólise, segundo referiu) e hábitos tabágicos pesados (25 UMA). Negava hábitos alcoólicos, consumo de drogas ilícitas ou comportamentos sexuais de risco. Não tomava medicação de forma crónica.

Os antecedentes familiares eram irrelevantes.

Ao exame objectivo encontrava-se emagrecido, com mucosas pálidas mas hidratadas e apirético. Estava eupneico, acianótico e anictérico. Tinha tensão arterial de 135/97mmHg, auscultação cardíaco-pulmonar normal e o exame abdominal não mostrava alterações. Nos membros inferiores, localizadas às faces anteriores das pernas, existiam duas lesões ulceradas, de contornos irregulares, com eritema circundante e doloroso à inspecção. Os pulsos periféricos eram palpáveis, cheios e simétricos. Não existiam sinais evidentes de insuficiência venosa associados. (Fig. 1)

Nessa altura colocaram-se diferentes hipóteses de diagnóstico, das quais se destacaram a doença mieloproliferativa, as doenças do foro auto-imune (lúpus eritematoso sistémico, artrite reumatóide, doença de Behçet), processo infeccioso cutâneo e pioderma



Lesões ulceradas nos membros inferiores.

FIG. 1

gangrenoso.

O estudo analítico inicial revelou anemia normocrômica, normocítica (hemoglobina de 11,8 g/dl), leucocitose (26.900/ μ L com 64.2% neutrófilos) e trombocitose (842.000/ μ L). O esfregaço de sangue periférico mostrou neutrófilos hipossegmentados, trombocitose e plaquetas gigantes. Verificou-se uma discreta elevação dos valores de creatinina (142 μ mol/L), ureia (11,7mmol/L) e detectou-se hematúria microscópica. No proteinograma electroforético apenas se verificou aumento das fracções alfa e beta. A proteinúria na urina de 24horas foi de 1,282g/L.

Tinha velocidade de sedimentação de 118mm na 1ª hora e a proteína C reactiva de 24,62mg/dl. Os marcadores virusais, tumorais e V.D.R.L. foram negativos. O complemento normal. O factor reumatóide, Waaler-Rose, A.N.A. (anticorpo anti-nuclear), anti-cardiolipina e anti-coagulante lúpico também foram negativos. Apenas o ANCAc PR3 (anticorpo anti-citoplasma dos neutrófilos dirigido contra proteinase 3) foi positivo, com título de 309 (+>20). Foi isolado *Staphylococcus haemolyticus* no exsudato da úlcera. O medulograma e a biopsia osteo-medular excluíram doença mieloproliferativa. A prova de Mantoux foi negativa. A radiografia torácica foi normal.

Proseguiu-se o estudo do doente, solicitando-se para isso outros exames complementares de diagnóstico. A TC (tomografia computadorizada) abdominal revelou um baço bastante hipodenso, fígado normal e pâncreas hipodenso, mas sem imagens sugestivas de

patologia. A ecografia da anca mostrou várias formações nodulares hipoeogénicas, homogéneas, com contornos regulares e dimensões variáveis, em relação provável com adenopatias. A TC torácica foi normal. Efetuou colonoscopia, que evidenciou um padrão vascular e múltiplas pequenas erosões com friabilidade. As biopsias intestinais mostraram um processo inflamatório intestinal erosivo, de carácter subagudo, cuja etiologia não foi possível estabelecer.

Por fim, fez TC dos seios peri-nasais que não mostrou alterações da pneumatização, nem sinais evidentes de erosão das respectivas paredes ósseas. Mostrou, contudo, discreta erosão da porção antero-inferior do septo nasal, com pequeno componente tecidual envolvente, que poderia corresponder a envolvimento granulomatoso (a confirmar), e hipertrofia da mucosa dos cornetos nasais inferiores, com desvio direito do 1/3 médio do septo nasal e diminuição da permeabilidade das fossas nasais. A biopsia da mucosa nasal revelou um infiltrado linfocitário do córion da mucosa, associado a lesão de vasculite com necrose fibrinóide e fenómenos de exocitose para o epitélio de revestimento, que mostrava metaplasia escamosa imatura, a par de áreas ulceradas.

Foi observado no Serviço de Dermatologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra, tendo realizado biopsias cutâneas que não foram conclusivas para o diagnóstico das lesões.

Evolução

Durante o internamento verificou-se um agravamento progressivo e acelerado da função renal, ao ponto de o doente necessitar efectuar 6 sessões de hemodiálise. Assistiu-se também a uma quebra dos valores de hemoglobina sem, no entanto, serem evidentes quaisquer sinais de hemorragia. Verificou-se o aparecimento de 2 novas lesões, nodulares e de aspecto violáceo, nos membros superiores. A administração de antibioterapia (neste caso vancomicina e ceftazidima) não modificou o aspecto das lesões cutâneas. Não houve de igual forma alteração do quadro sintomático inicialmente descrito pelo doente.

Iniciou-se terapêutica com pulsos de corticóides (1g de prednisolona endovenosa durante 3 dias) e, posteriormente, associou-se prednisona oral, ciclofosfamida e azatioprina (*Quadro I*). Foi medicado ainda com cotrimoxazol forte (1 comprimido 3 vezes por

QUADRO I

Esquema terapêutico, adaptado do estudo MEPEX

Intervalo	Prednisona	Ciclofosfamida	Azatioprina
Semana 0	60 mg	150 mg	0
Semana 1	40 mg	150 mg	0
Semana 2	30 mg	150 mg	0
Semana 4	25 mg	150 mg	0
Semana 6	20 mg	150 mg	0
Semana 8	17,5 mg	150 mg	0
Semanas 10)	15 mg	150 mg	0
3º mês	15 mg	100 mg	0
4º mês	12,5 mg	100 mg	0
5º mês	10 mg	100 mg	0
6º mês	10 mg	0	120 mg
Aos 12 meses	10 mg	0	120 mg

semana), nistatina oral, cabornato de cálcio, furose-mida, ácido fólico e vitamina B12.

Assistiu-se a uma melhoria gradativa, com normalização da função renal, dos parâmetros analíticos e resolução das lesões cutâneas.

Conclusão

Admitiu-se o diagnóstico de pioderma gangrenoso associado a vasculite (provavelmente granulomatose de Wegener).

Discussão

Não existem testes específicos ou achados patogomónicos para o pioderma gangrenoso.¹ O exame histológico da lesão pode permitir evidenciar um infiltrado neutrofílico da derme e tecido celular sub-cutâneo, necrose crónica e ulceração.¹ Mas, só a evolução da doença, o seu aspecto morfológico, a falta de resposta aos antibióticos e a resposta pronta aos corticóides e imunossuppressores, nos sugerem uma patogenia não infecciosa e apoiam o diagnóstico desta situação.¹

O pioderma gangrenoso pode ocorrer de forma isolada, o que acontece em cerca de metade dos casos. Mas, isto não impede que não se prossiga o estudo de uma eventual patologia sistémica subjacente.

Neste caso concreto, considerou-se que existia

uma vasculite sistémica primária associada, provavelmente uma granulomatose de Wegener. A granulomatose de Wegener, descrita por Klinger e Wegener,³ consiste numa vasculite sistémica, necrotizante, que afecta as artérias de pequeno e médio calibre, associada a inflamação granulomatosa.⁴ Caracteriza-se pelo envolvimento do tracto respiratório superior (com manifestações de rinorreia sanguinolenta), pulmão e rim (com glomerulonefrite³), na maioria dos doentes.² Mas, apresentações pouco habituais da doença podem ser responsáveis pelo atraso do diagnóstico.³ Inicialmente cerca de 80% dos doentes podem não ter manifestações de doença renal e 50% podem não ter doença pulmonar evidente.³ Já com a evolução da situação patológica, mais de 80% desenvolvem complicações pulmonares e/ou renais declaradas.³ Existem casos demonstrados de envolvimento esplénico, traduzido por esplenomegalia, imagem hipodensa na TC abdominal ou, nas situações mais graves, por enfarte esplénico.⁴ A nível laboratorial, a maioria dos doentes com doença activa apresentam leucocitose, anemia normocrómica normocítica e trombocitose.³ A biopsia, com demonstração de vasculite granulomatosa, pode não ser necessária para a confirmação da granulomatose de Wegener se está presente a tríada clássica (envolvimento das vias aéreas superiores, pulmão e rim) associada a ANCAc positivo,⁵ sendo o antígeno alvo principal dos ANCA a proteinase 3.

Como se constata, existem vários pontos em comum com o caso clínico relatado: presença de vasculite sistémica com envolvimento preferencial do rim, mas também das vias aéreas superiores, num doente com títulos elevados de ANCAc pr3. Não foi, no entanto, possível comprovar a presença de vasculite necrotizante na biopsia da mucosa nasal, nem foi efectuada biopsia pulmonar por não existirem dados objectivos que demonstrassem o envolvimento patológico deste órgão (apesar do diagnóstico de granulomatose de Wegener ser preferivelmente comprovado através da realização de biopsia pulmonar aberta, com a demonstração de vasculite granulomatosa). Não podemos, por isso, descartar o diagnóstico de poliangeíte microscópica, embora esta atinja de forma muito rara as vias aéreas superiores.⁵

Podemos por isso concluir que todos os resultados têm de ser interpretados à luz da clínica e relacionados com os achados analíticos, radiológicos e histológicos,⁶ antes de se estabelecer o diagnóstico clínico definitivo de um doente. ■

Agradecimentos

Ao Serviço de Nefrologia do Centro Hospitalar de Coimbra, sobretudo à Dr^a Teresa Mendes, pela sua contribuição clínica e científica para a resolução deste caso.

Bibliografia

1. Ma G, Jones G, MacKay G. Pyoderma gangrenosum: a great marauder. *Ann Plast Surg* 2002; 48: 546-552.
2. George DL, Wiener SG. Skin and rheumatic disease. In: Klippel JH, Dieppe PA. eds. *Rheumatology*. Second edition. London: Mosby. 1998; 1: 2.5.1-2.5.11.
3. Hoffman GS. Wegener's Granulomatosis. In: Klippel JH, Dieppe PA. eds. *Rheumatology*. Second edition. London: Mosby. 1998; 3: 7.22.1-7.22.9.
4. McCain M, Quinet R, Davis W, Serebro L, Zakem J, Nair P, Ishaq S. Splenic rupture as the presenting manifestation of vasculitis. *Semin Arthritis Rheum* 2002; 31: 311-316.
5. Harris NL, McNeely WF, Shepard JAO, Ebeling SH, Ellender SM, Peters CC. Case Records of the Massachusetts General Hospital. *N Engl J Med* 2002; 346: 1892-1899.
6. Gal AA, Velasquez A. Antineutrophil Cytoplasmic autoantibody in the absence of Wegener's Granulomatosis or Microscopic Polyangiitis: implications for the surgical pathologist. *Mod Pathol* 2002; 15: 197-204.