

Pioderma gangrenoso bolhoso e síndrome mielodisplásica*

*Bullous pyoderma gangrenosum and myelodysplastic syndrome**

Mariana Dias Batista¹Ricardo Limongi Fernandes²Marco Alexandre Dias da Rocha³Juliana Kida Ikino⁴Ronald Feitosa Pinheiro⁵Maria de Lourdes Lopes Ferrari Chauffaille⁶Nílceo Schwery Michalany⁷Fernando Augusto de Almeida⁸

Resumo: O pioderma gangrenoso pode apresentar-se como manifestação paraneoplásica. Relata-se um caso de pioderma gangrenoso, da variante bolhosa, acompanhado de bicitopenia, em que foi evidenciado, por meio de mielograma, biópsia de medula óssea e cariótipo, padrão compatível com síndrome mielodisplásica, subtipo citopenia refratária com displasia de multilinhagens. Foi tratado com dapsona, obtendo cicatrização das lesões. O pioderma gangrenoso pode associar-se a doenças sistêmicas, devendo a síndrome mielodisplásica ser considerada nos casos acompanhados de citopenias. Portanto, o pioderma gangrenoso pode ser um marcador cutâneo de doença sistêmica de prognóstico reservado.

Palavras-chave: Dapsona; Doenças auto-imunes; Pioderma gangrenoso; Síndromes mielodisplásicas

Abstract: *Pyoderma gangrenosum can present as a cutaneous manifestation of paraneoplastic syndromes. A case of bullous pyoderma gangrenosum associated with bicytopenia is described. During the complementary investigation, myelogram, bone marrow biopsy and karyotype were performed, and showed a pattern consistent with myelodysplastic syndrome. The patient was treated with dapsona with improvement. Pyoderma gangrenosum can be a manifestation of systemic diseases. The possibility of myelodysplastic syndrome should always be considered in patients with pyoderma gangrenosum associated with cytopenia. Pyoderma gangrenosum could indicate poorer prognosis in patients with systemic diseases. Keywords: Autoimmune diseases; Dapsona; Myelodysplastic syndromes; Pyoderma gangrenosum*

INTRODUÇÃO

O pioderma gangrenoso (PG) é doença inflamatória rara, descrita inicialmente em 1930,¹ que se inicia por nódulo eritematoso ou pústula hemorrágica, evolui progressivamente com necrose e formação de úlcera dolorosa, com bordas irregulares, violáceas e subminadas, envolta por halo eritematoso. As lesões podem ser únicas ou múltiplas e tipicamente exibem

padrão de cicatrização cribriforme.² É frequentemente descrito o fenômeno de patergia em associação com a afecção, que se refere ao desenvolvimento de novas lesões ou agravamento de lesões preexistentes após diferentes tipos de trauma, como desbridamentos, injeções intradérmicas, vacinações, ou cicatrizes cirúrgicas. Esse fenômeno está presente em até 50%

Recebido em 06.04.2004.

Aprovado pelo Conselho Consultivo e aceito para publicação em 13.06.2006.

* Trabalho realizado no Departamento de Dermatologia da Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP - São Paulo (SP), Brasil. Conflito de interesse declarado: Nenhum

¹ Médica Residente em Dermatologia na Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina – UNIFESP - São Paulo (SP), Brasil.

² Médico Residente em Dermatologia na Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina – UNIFESP - São Paulo (SP), Brasil.

³ Médico Residente em Dermatologia na Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina – UNIFESP - São Paulo (SP), Brasil.

⁴ Médica Residente em Dermatologia na Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina – UNIFESP - São Paulo (SP), Brasil.

⁵ Pós-graduando da Disciplina de Hematologia, Departamento de Medicina, da Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina – UNIFESP - São Paulo (SP), Brasil.

⁶ Professora Adjunta livre docente da Disciplina de Hematologia, Departamento de Medicina, da Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina – UNIFESP - São Paulo (SP), Brasil.

⁷ Professor Adjunto do Departamento de Anatomia Patológica da Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina – UNIFESP - São Paulo (SP), Brasil.

⁸ Professor Adjunto do Departamento de Dermatologia da Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina – UNIFESP - São Paulo (SP), Brasil.

dos pacientes.³ São descritas, também, formas clínicas atípicas da doença, como lesões vegetantes crônicas, bolhosas, periostomais e vulvares.⁴ O pioderma gangrenoso bolhoso (PGB) caracteriza-se por lesões agressivas, dolorosas, com bolhas superficiais que se rompem para formar a ulceração típica de bordas subminadas.⁵ Enquanto o PG clássico localiza-se mais freqüentemente nos membros inferiores, a variante bolhosa ocorre sobretudo nos membros superiores.³

O diagnóstico do PG é de exclusão, devendo ser investigadas outras causas de doenças ulcerosas, como infecções bacterianas, micobacterioses, insuficiência vascular, vasculites, halogenodermias, neoplasias e dermatoses factícias.⁶ Os achados histopatológicos do PG não são específicos, abrangendo áreas com formação de abscesso, áreas com presença de infiltrado neutrofílico e linfocítico, e áreas de vasculite moderada com necrose fibrinóide.⁷ No PGB, ocorre dermatite neutrofílica difusa sem vasculite primária.³ A imunofluorescência direta pode exibir padrão perivascular positivo para anticorpo antiC3 em 83% dos casos, antiIgM em 78%, antiIgA em 14% e antiIgG em 11% dos casos.⁴

A associação entre PG e doenças sistêmicas ocorre em percentual que varia de 50 a 75% dos pacientes. As enfermidades mais freqüentemente associadas incluem doenças intestinais inflamatórias, neoplasias hematológicas e artrite reumatóide.⁷

O PG associado a distúrbios hematológicos pode ter características clínicas atípicas, sendo freqüentemente descrita a associação de leucemia e de síndrome mielodisplásica (SMD) com a forma bolhosa.⁵ Até 54% dos casos relatados de PG associado a leucemia eram do subtipo bolhoso.⁸ O aparecimento do PGB pode ser sinal de prognóstico reservado nessas doenças.⁵

O caso relatado ilustra a associação entre PG, especialmente o subtipo bolhoso, e SMD, do subtipo citopenia refratária com displasia de multilinhagens (CRDM). Nesses casos, o PG é marcador cutâneo de doença sistêmica de prognóstico desfavorável.

RELATO DE CASO

Paciente do sexo masculino, 60 anos, pardo, natural e procedente de Campos Sales, CE, casado, agricultor, encaminhado ao Serviço de Dermatologia do Hospital São Paulo em março de 2003 com queixa de lesões cutâneas havia um ano. Queixava-se de dor de leve intensidade no local das lesões. Segundo o paciente, o surgimento era intermitente, e as lesões regrediam espontaneamente deixando cicatriz. Negava febre, sudorese noturna e sintomas gastrointestinais, bem como uso de medicações. Ao exame dermatológico, apresentava lesões em diferentes fases evolutivas: pápulas erite-

matosas, pústulas, bolhas hemáticas, lesões ulcero-vegetantes de bordas subminadas (as maiores com cinco centímetros de diâmetro) e cicatrizes irregulares. As lesões eram localizadas no tronco e nos membros superiores (Figuras 1 e 2), incluindo a palma das mãos. Não apresentava adenomegalia ou hepatoesplenomegalia ao exame clínico. Realizou-se biópsia de lesão, cujo anatomopatológico era caracterizado por dermatite crônica agudizada difusa (Ziehl-Neelsen, PAS e imunofluorescência direta negativos), compatível com úlcera crônica sem caráter específico. Nova biópsia foi realizada, cujo laudo foi de processo inflamatório crônico supurativo ulcerado com tecido de granulação (ausência de granulomas, e a pesquisa de *Leishmania* foi negativa) (Figura 3). Com o quadro clínico sugestivo e excluídos os diagnósticos diferenciais pelo anatomopatológico e por outros exames (sorologias para sífilis, HIV, HTLV, leishmaniose, bacterioscopia para micobactérias na lesão e pesquisa de bacilos álcool-ácido-resistentes na linfa – todos negativos), considerou-se a hipótese diagnóstica de pioderma gangrenoso bolhoso, e o paciente foi submetido a rastreamento para neoplasias, devido à apresentação freqüente do pioderma gangrenoso como síndrome paraneoplásica. Em maio de 2003, interrompeu-se a investigação porque o paciente sofreu um infarto agudo do miocárdio e foi submetido a aneurismectomia de ventrículo esquerdo. Evoluiu satisfatoriamente em relação ao quadro cardiológico, porém desenvolveu lesão eritemato-crostosa sobre a porção superior da cicatriz da toracotomia.

Retomando a investigação, foram realizados exames gerais, entre eles o hemograma, que evidenciou bicitopenia (anemia normocítica/normo-



FIGURA 1: Úlceras de fundo granuloso com bordas subminadas no dorso



FIGURA 2: Lesões em diferentes fases evolutivas: lesões ulcerovegetantes de bordas subminadas, lesões ulcerocrostosas e cicatrizes irregulares no dorso e membro superior

crômica e leucopenia), e o proteinograma, acusando disproteinemia (imunoglobulinas A, G e M acima dos limites normais). O mielograma apresentou medula óssea hiperclular com displasia em mais de 50% das células dos setores eritróide e granulocítico, o que é compatível com CRDM, de acordo com a classificação da Organização Mundial de Saúde (OMS).⁹ A biópsia de medula óssea revelou alterações displásicas e aumento das formas jovens granulocíticas no centro das lacunas (Figura 4), associada à expressão de CD34 aumentada no exame imuno-histoquímico (Figura 5). Foi realizado estudo de cariótipo pela banda G que apresentou como resultado 46 XY. O paciente iniciou tratamento do quadro cutâneo com dapsona 100mg ao dia,

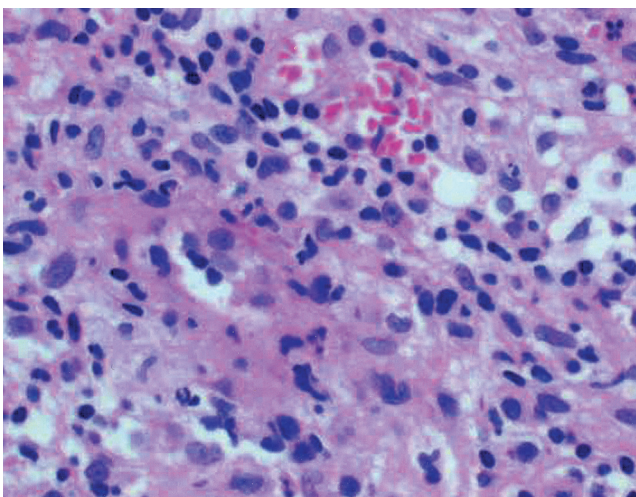


FIGURA 3: Fotomicrografia de corte histológico de pele exibindo infiltrado inflamatório difuso com linfócitos, polimorfonucleares, histiócitos e degeneração fibrinóide da parede vascular (HE 100X)

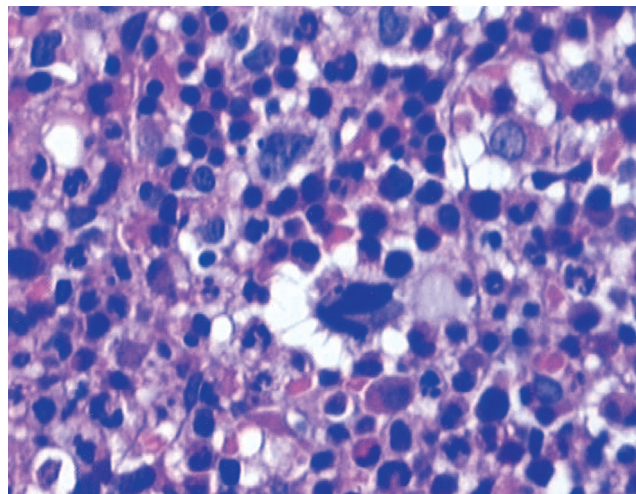


FIGURA 4: Fotomicrografia de corte histológico de medula óssea exibindo megacariócito atípico, algumas células precursoras granulocíticas e série eritoblástica diminuída, com desvio à esquerda. Estroma evidenciando edema e fibrose (HE 400X)

com cicatrização das lesões após 45 dias. Seguirá acompanhamento multidisciplinar pelo alto risco de evolução para leucemia mielóide.

DISCUSSÃO

As síndromes mielodisplásicas (SMD) são doenças hematológicas clonais caracterizadas clinicamente e morfológicamente por hematopoese ineficaz. Podem ter curso crônico, com duração de alguns anos, ou sofrer transformação leucêmica, que ocorre em 40% dos casos.¹⁰ Estão associadas a manifestações auto-imunes, como púrpura trombocitopênica, vasculites, polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica e o PG, o qual ocorre em percentual que varia de 10 a 13,6% dos casos. Essas manifestações auto-imunes são causa significativa de morbida-

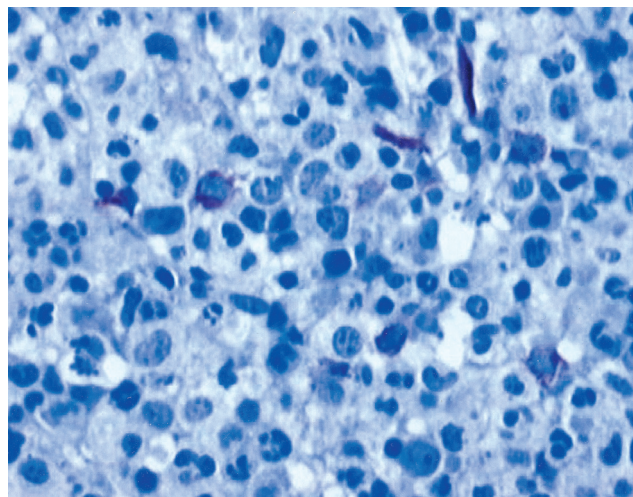


FIGURA 5: Fotomicrografia de corte histológico de medula óssea. Reação imuno-histoquímica com anticorpo CD34 exibindo aumento do número de células positivas para o anticorpo (peroxidase 400X)

de e mortalidade, e estão associadas a pior prognóstico.¹¹ A sobrevida média após o diagnóstico de SMD é de 25 meses e, na ocorrência de manifestações auto-imunes em alguns relatos, cai para nove meses. As manifestações auto-imunes respondem à terapia imunossupressora, porém em geral a resposta clínica não é sustentada, havendo necessidade de doses progressivamente maiores dos imunossupressores.¹²

O caso relatado apresenta SMD subtipo CRDM.⁹ Em ampla revisão da literatura por meio de Medline, não foi encontrada descrição da associação desse subtipo com o PG.

A patogênese da relação entre PG e distúrbios hematológicos é pouco elucidada. A SMD provocaria

alterações na apresentação de antígenos, na resposta de células T ou na interação entre células T e B, levando a um desequilíbrio do sistema imune,¹² que levaria, por sua vez, à produção de auto-anticorpos a antígenos cutâneos com deposição de imunocomplexos perivasculares.¹³ O PG pode aparecer concomitantemente à doença hematológica ou, em sua evolução, como marcador de transformação maligna de doença previamente estável.⁸

Como no caso relatado, o PG pode ser manifestação cutânea de uma doença sistêmica. A possibilidade de SMD deve ser sempre considerada em pacientes com pioderma gangrenoso acompanhado de mono, bi ou pancitopenia. □

AGRADECIMENTOS

A Maria Regina Regis Silva (colaboradora na discussão, interface dermatologia e hematologia).

REFERÊNCIAS

1. Brusting LA, Goeckerman WH, O'Leary PA. Pyoderma (ecthyma) gangrenosum: clinical and experimental observations in 5 cases occurring in adults. *Arch Derm Syphilol.* 1930;22:655-80.
2. Wolff K, Stingl G. Pyoderma Gangrenosum. In: Freedberg IM, Eisen AZ, editors. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine.* New York: McGraw-Hill; 1999. p.1140-8.
3. Bennett ML, Jackson M, Jorizzo JL, Fleischer AB, White WL, Callen JP. Pyoderma gangrenosum. A comparison of typical and atypical forms with emphasis on time to remission. Case review of 86 patients from 2 institutions. *Medicine (Baltimore).* 2000;79:37-46.
4. Von den Driesch P. Pyoderma Gangrenosum: a report of 44 cases with follow up. *Br J Dermatol.* 1997;137:1000-5.
5. Koester G, Tarnower A, Levisohn D, Burgdorf W. Bullous pyoderma gangrenosum. *J Am Acad Dermatol.* 1993;29:875-8.
6. Litvak D, Kirsner RS, Pakdaman NN, Federman DG. Pyoderma gangrenosum and myelodysplastic syndrome. *South Med J.* 2000;93:923-5.
7. Powell FC, Schroeter AL, Su WPD, Perry HO. Pyoderma gangrenosum: a review of 86 patients. *Q J Med.* 1985;217:175-86.
8. Ho KK, Otrige BW, Vandenberg E, Powell FC. Pyoderma gangrenosum, polycythemia rubra vera, and the development of leukemia. *J Am Acad Dermatol.* 1992;27:804-8.
9. Harris NL, Jasser ES, Diebold J. The World Health Organization classification of neoplastic disease of the haematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee Meeting. *J Clin Oncol.* 1997;17:38-45.
10. Romeo M, Chauffaille ML, Silva MRR, Bahia DMM, Kerbauy J. Comparison of cytogenetics with Fish in 40 myelodysplastic syndrome patients. *Leuk Res.* 2002;26:993-6.
11. Saif MW, Hopkins JL, Gore SD. Autoimmune phenomena in patients with myelodysplastic syndromes and chronic myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma.* 2002;43:2083-92.
12. Enright H, Jacob HS, Vercellotti G, Howe R, Belzer M, Miller W. Paraneoplastic autoimmune phenomena in patients with myelodysplastic syndromes: response to immunosuppressive therapy. *Br J Haematol.* 1995;91:403-8.
13. Callen J. Pyoderma Gangrenosum. *Lancet.* 1998;351:581-5.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA:

Mariana Dias Batista
Departamento de Dermatologia
Rua Botucatu, 740
04023-900 - São Paulo - SP
Tel./Fax: (11)5571-2947
E-mail: mariana_db@uol.com.br

Como citar este artigo: Batista MD, Fernandes RL, Rocha MAD, Ikino JK, Pinheiro RF, Chauffaille MLLF, Michalany NS, Almeida FA. Pioderma gangrenoso bolhoso e síndrome mielodisplásica. *An Bras Dermatol.* 2006;81(5 Supl 3):S309-12.