



# Dermatoses neutrofílicas – Parte I \*

## Neutrophilic dermatoses - Part I

Renan Rangel Bonamigo<sup>1</sup>  
Gislaine Silveira Olm<sup>3</sup>

Fernanda Razera<sup>2</sup>

**Resumo:** Os autores apresentam uma revisão das dermatoses neutrofílicas que possuem grande repercussão à saúde dos pacientes: síndrome de Sweet, pioderma gangrenoso, doença de Behçet e urticária neutrofílica. São discutidos, baseados nos resultados e conclusões de estudos relevantes publicados recentemente e na experiência dos autores, os principais aspectos clínicos, as importantes alterações histopatológicas e as opções para o manejo.

**Palavras - chave:** Pioderma; Síndrome de Behçet; Síndrome de Sweet; Urticária

**Abstract:** The authors present a review of neutrophilic dermatoses that have great impact on the health of patients: Sweet syndrome, pyoderma gangrenosum, Behçet's disease and neutrophilic urticaria. Major clinical aspects, histopathological changes and management options are discussed based on the results and conclusions of relevant studies recently published and on the authors' experience.

**Keywords:** Pyoderma; Behcet's Syndrome, Sweet Syndrome, Urticaria

### INTRODUÇÃO

As dermatoses neutrofílicas constituem um grupo heterogêneo de doenças que podem cursar com comprometimento cutâneo localizado, cutâneo generalizado e sistêmico.

Algumas merecem grande atenção, em função da importante sintomatologia e do conceito de doença reativa ou marcadora de outros processos patológicos, principalmente os neoplásicos. Em comum a todas, há uma desordem de estímulos e proliferação dos neutrófilos, traduzida por infiltração celular cutânea. O diagnóstico clínico, muitas vezes com características típicas, preferencialmente deve ser confirma-

do por histopatologia (ainda que não haja padrões patognomônicos); sendo o manejo realizado de acordo com a doença, gravidade e contexto subjacente.

Serão abordados, em duas partes, os principais aspectos clínicos, histopatológicos e de manejo das seguintes doenças: síndrome de Sweet, pioderma gangrenoso, doença de Behçet e urticária neutrofílica (parte 1); dermatose pustular subcórnea, pustulose palmo-plantar, acrodermatite contínua de Hallopeau, pustulose exantemática generalizada aguda, acropustulose infantil e outras pustuloses (parte 2).

Aprovado pelo Conselho Editorial e aceito para publicação em 29.01.2010.

\* Trabalho realizado nos Serviços de Dermatologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA) e do Hospital Mãe de Deus – Porto Alegre (RS), Brasil.

Conflito de interesse: Nenhum / *Conflict of interest: None*

Suporte financeiro: Nenhum / *Financial funding: None*

<sup>1</sup> Doutor em Ciências Médicas pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Professor Adjunto de Dermatologia, Professor do Programa de Pós-Graduação em Patologia e Chefe do Serviço de Dermatologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA).

<sup>2</sup> Mestre em Epidemiologia pela UFRGS, Doutoranda do Programa de Patologia da UFCSPA, Preceptora do Serviço de Dermatologia da UFCSPA e dermatologista do Serviço de Dermatologia do Hospital Mãe de Deus-RS.

<sup>3</sup> Mestranda em Hepatologia pela Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre e dermatologista do Serviço de Dermatologia do Hospital Mãe de Deus-RS.

## SÍNDROME DE SWEET

Também denominada dermatose neutrofílica aguda febril, a síndrome de Sweet (SS) é caracterizada por uma variedade de sintomas, achados clínicos e histológicos que incluem febre, neutrofilia, lesões cutâneas eritematosas e dolorosas, infiltrado neutrofílico difuso na derme, e reposta rápida a terapia com corticoesteróides.<sup>1,2</sup>

Apesar da descrição original ser atribuída ao Dr. Robert Douglas Sweet (1964),<sup>3</sup> os seus critérios diagnósticos foram propostos por Su e Liu (1986),<sup>4</sup> e posteriormente revisados e modificados por Von den Driesch (1994).<sup>5</sup>

A patogênese permanece incompletamente conhecida. A associação com infecções, doenças autoimunes, neoplasias e medicações sugere uma reação de hipersensibilidade. Autoanticorpos circulantes, citocinas, dentrócitos dérmicos, sorotipos do HLA, complexos imunes e mecanismos leucotáticos têm sido sugeridos como fatores que contribuem para patogênese desta síndrome. As citocinas parecem ter um papel etiológico importante no desenvolvimento das lesões e dos sintomas da SS. Fator estimulador da colônia de granulócitos, fator estimulador da colônia de macrófagos, interferon-gama, interleucina-1, interleucina-3, interleucina-6, interleucina-8 são potenciais candidatas.<sup>6</sup> Níveis séricos elevados de IL-1, IL-2 e  $\gamma$ -IFN, mas não de IL-4, sugerem que a expressão de citocinas do tipo  $T_H1$  possa estar envolvida na patogênese desta síndrome.<sup>7</sup> Embora tenha sido demonstrado um aumento da frequência de HLA-B<sub>w</sub>54 em pacientes Japoneses com SS8, a análise dos antígenos HLA na população caucasiana não evidenciou associação entre a esta síndrome e determinados antígenos HLA-ABC.<sup>9</sup>

### Quadro clínico, aspectos histopatológicos e avaliação complementar

A variante clássica ou idiopática afeta mais mulheres, sendo que o episódio inicial ocorre entre os 30 a 50 anos de idade. Quando associada à malignidade, afeta igualmente homens e mulheres.<sup>1,6</sup> Os casos pediátricos representam apenas 8% do total, afetando igualmente ambos os sexos.<sup>10,11</sup>

O quadro clínico é caracterizado por lesões pápulo-nodulares, dolorosas, de coloração eritematosa e/ou violácea. Podem ter aparência pseudovesicular (secundária ao edema pronunciado na derme superior) (Figura 1). Lesões bolhosas ou ulceradas são mais comuns na forma associada à malignidade.<sup>6,11</sup> Localizam-se principalmente nas extremidades superiores, face e pescoço de maneira assimétrica.<sup>1,2</sup> Esta síndrome também pode se apresentar como uma dermatose pustulosa, caracterizada por pústulas sobre base eritematosa ou como pústulas no topo das pápu-

las.<sup>6</sup> A "dermatose neutrofílica do dorso das mãos" tem sido considerada uma variante localizada da síndrome de Sweet.<sup>12,13</sup> A forma subcutânea apresenta lesões que geralmente se apresentam como nódulos subcutâneos, dolorosos, eritematosos localizados nas extremidades, semelhantes ao eritema nodoso.<sup>6</sup>

A febre, geralmente acima de 38°C, é o sinal mais comum, podendo preceder as lesões ou ocorrer simultaneamente.<sup>1,6</sup> O comprometimento da mucosa oral, manifestando-se como lesões ulceradas, é mais freqüente nos casos associados a doenças hematológicas. Manifestações oculares (conjuntivite, episclerite e iridociclite) podem ser a apresentação inicial da síndrome.<sup>1</sup> Artralgia ou artrite ocorre em 33% a 62% dos casos, geralmente com envolvimento assimétrico oligo ou poliarticular das extremidades superiores ou inferiores.<sup>11,14</sup> Manifestações extracutâneas mais raras incluem: comprometimento pulmonar, neurológico, cardíaco, hepático, renal, ósseo e pancreático.<sup>1,11</sup>

De acordo com as características clínicas de sua ocorrência, a SS pode ser classificada em idiopática ou clássica, associada à malignidade ou induzida por drogas (Quadro 1).<sup>1,6</sup>

Diversas condições têm sido associadas à síndrome de Sweet. Aproximadamente 10 a 20% dos casos estão relacionados a neoplasias.<sup>15</sup> Malignidades



FIGURA 1: Síndrome de Sweet: lesões anulares, com formação de pseudovesículas, na face

**Quadro 1:** Síndrome de Sweet: formas clínicas e etiologia

<b>Clássica ou idiopática</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Infecção trato respiratório superior</li> <li>- Infecção trato gastro-intestinal</li> <li>- Doença inflamatória intestinal</li> <li>- Gestação</li> </ul>
<b>Associada à malignidade</b>	Relação temporal do surgimento lesões tanto com diagnóstico de uma neoplasia inesperada ou com recorrência do tumor
<b>Induzida por drogas</b>	<p><b>Antibióticos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- nitrofurantoína</li> <li>- sulfametoxazol/trimetoprim</li> <li>- minociclina</li> <li>- ofloxacina</li> <li>- quinopristina/dalfopristina</li> <li>- norfloxacin</li> </ul> <p><b>Anticonvulsivantes</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- carbamazepina</li> <li>- diazepam</li> </ul> <p><b>Anti-hipertensivos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- hidralazina</li> </ul> <p><b>Anti-retrovirais</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- abacavir</li> </ul> <p><b>Antipsicóticos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- clozapina</li> </ul> <p><b>Anticoncepcionais</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- estradiol/levonorgestrel</li> <li>- levonorgestrel- sistema liberação uterina</li> </ul> <p><b>Antiinflamatórios</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- diclofenaco</li> <li>- celebicox</li> </ul> <p><b>Antineoplásicos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- bortezomibe</li> <li>- lenalidomida</li> <li>- mesilato de imatiniba</li> </ul> <p><b>Citoquinas</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- fator estimulador colônia granulócitos</li> <li>- fator estimulador colônia macrófagos</li> </ul> <p><b>Diuréticos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Furosemida</li> </ul> <p><b>Hormônio Anti-tiroidiano</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Propiltiuracil</li> </ul> <p><b>Retinóides</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- tretinoína</li> </ul>

Fonte adaptada: Coben & Kurzrock,<sup>1</sup> Coben<sup>6</sup>

hematológicas correspondem a mais de 85% dos casos, sendo a leucemia mielóide aguda a mais frequente.<sup>16,17</sup> Os tumores sólidos mais comuns são os carcinomas do trato genito-urinário, de mama e do trato gastro-intestinal.<sup>1,10</sup>

Os principais quadros infecciosos associados a esta síndrome são do trato respiratório superior (streptocócica) e gastro-intestinal (salmonelose e yersiniose). Outros agentes infecciosos menos frequentes, porém já citados, incluem: *Staphylococcus*,

micobactérias, citomegalovírus, vírus da imunodeficiência adquirida humana (HIV), vírus da hepatite A, B e C e vacinação.<sup>1,11</sup>

Doença inflamatória intestinal, doença de Behçet, eritema nodoso, artrite reumatóide, sarcoidose, policondrite recalcitrante, doença de Graves, tireoidite de Hashimoto também são relacionados à síndrome de Sweet.<sup>1</sup>

O fator estimulador da colônia de granulócitos é a medicação mais associada a esta síndrome. Outras

medicações relacionadas ao aparecimento da síndrome de Sweet estão listadas no quadro 1.<sup>1,11</sup>

A histopatologia é caracterizada por infiltrado neutrofílico dérmico denso e difuso na derme. O infiltrado pode ser perivascular com leucocitoclasia e fragmentação dos núcleos dos neutrófilos, mas não há vasculite verdadeira.<sup>10</sup> Ocasionalmente a epiderme apresenta espongiose, ocorrendo à formação de vesículas subepidérmicas quando o edema é intenso.<sup>16,17</sup> Recentemente descrita, a SS histiocitóide apresenta achados clínicos idênticos a SS típica, mas o que diferencia esta variante é o infiltrado celular inflamatório dérmico composto por células mielóides imaturas.<sup>18</sup>

Achados laboratoriais sugestivos de SS incluem leucocitose periférica com neutrofilia e elevação da velocidade de sedimentação eritrocitária ou da proteína C-reativa. Particularmente, nos casos em que a síndrome de Sweet está associada à malignidade, leucopenia, anemia e trombocitopenia têm sido relatadas.<sup>11</sup>

Os critérios diagnósticos da SS clássica e induzida por drogas estão apresentados no quadro 2, o qual foi elaborado a partir de síntese da literatura.<sup>5,19</sup>

A morfologia das lesões da SS pode mimetizar várias doenças mucocutâneas e sistêmicas. O diagnóstico diferencial inclui doenças inflamatórias (linfangite, paniculite, pioderma gangrenoso e tromboflebite) infecciosas (sepsis bacteriana, celulite, erisipela, infecção herpes simples, hanseníase, esporotricose, sífilis, tuberculose, infecção vírus varicela-zoster e exantema viral), neoplasias (cloroma, leucemia cutis, linfoma, tumor metastático), eritemas reativos (eritema multiforme, eritema nodoso e urticária), vasculite (eritema *elevatum diutinum*, vasculite leucocitoclástica e poliarterite nodosa), outras doenças dermatológicas (acne, eritema acral, farmacodermia, xantomias eruptivos, granuloma facial e halogenoderma) e outras doenças sistêmicas (doença de Behçet, síndrome bypass intestinal, dermatomiosite, lúpus eritematoso, erupção pustular da colite ulcerativa, febre familiar do Mediterrâneo e erupção vesicular associada à doença hepatobiliar).<sup>16</sup>

A dermatose neutrofílica recorrente crônica tem sido descrita como uma possível variante das dermatoses neutrofílicas. Nos casos relatados, os pacientes apresentavam doença com curso crônico e recorrente, ausência de sintomas sistêmicos e achados histopatológicos semelhantes aos da síndrome de Sweet.<sup>20</sup>

## Manejo

Sem intervenção terapêutica, as lesões podem persistir por semanas ou até meses. Melhora das lesões em pacientes com a síndrome associada à neoplasia ou a drogas pode ocorrer após tratamento da neoplasia relacionada à dermatose ou após a suspensão da droga causadora.<sup>2</sup>

Em lesões localizadas, pode-se utilizar corticoes-

teróides tópicos de alta potência ou corticoesteróide intralesional.<sup>2,6</sup> Corticoesteróides sistêmicos são o tratamento de escolha para a maioria dos casos. Manifestações cutâneas e extracutâneas tendem a melhorar nas primeiras 72 horas do início da terapia.<sup>11</sup> Prednisona pode ser utilizada na dosagem inicial de 30 a 60 mg/dia ou o que corresponder a 0,5 a 1,5 mg/Kg; com posterior redução gradual.<sup>6</sup> Iodeto de potássio em comprimidos (900mg/dia) ou solução saturada e colchicina (1.5mg/dia) também são considerados agentes de primeira linha. Terapias sistêmicas de segunda linha incluem a indometacina (50-150mg/dia), clofazemina (100-200mg/dia), dapsona (100-200mg/dia) e ciclosporina (2-4mg/Kg dia).<sup>1,2,6,11</sup> Outras medicações descritas incluem o uso de doxiciclina, metronidazol, interferon- $\alpha$ , etretinato, clorambucil, ciclofosfamida, metotrexate, etanercept, infliximab e talidomida.<sup>6</sup>

Pode ocorrer recorrência da síndrome e a duração do período de remissão é variável. Ressurgimento das lesões em casos associados à malignidade pode indicar recidiva da neoplasia.<sup>1,6,16</sup>

## PIODERMA GANGRENOSO

Em 1908 Louis Brocq descreveu uma série de pacientes com lesões cutâneas que seriam denominadas, posteriormente, de pioderma gangrenoso.<sup>21</sup>

Fagedenismo geométrico, dermatite gangrenosa e pioderma fagedênico são termos sinônimos com valor histórico para o Pioderma Gangrenoso (PG), que é definido como uma doença inflamatória e neutrofílica, que geralmente evolui para ulcerações cutâneas e comprometimento sistêmico, estando associada ao fenômeno patérgico em muitos casos e a doenças sistêmicas entre 30-70% dos casos.<sup>21-23</sup>

Pioderma Gangrenoso é considerado uma discrasia neutrofílica. Inicialmente, seguindo um contexto que provoque uma reação no sistema imunológico (de origem diversa) que resulte na liberação da interleucina -1 beta por células linfocitárias, ocorre uma expansão clonal de linfócitos T. A esta expansão celular, segue-se outra, de células neutrofílicas. Aportes de neutrófilos ocorrem na derme, acometendo áreas extensas da região afetada. As lesões pustulosas verificadas no início dos casos de pioderma gangrenoso correspondem, ao acúmulo de neutrófilos.<sup>24</sup>

O conjunto de células inflamatórias, em atividade anormal, ocasiona a liberação de quantidades elevadas de metaloproteinases da matriz -9 e -10, além do fator de necrose tumoral alfa. Tais mediadores ocasionam a ulceração inicial e são responsáveis pelo progressivo aumento da mesma.<sup>25</sup>

Por outro lado, verificam-se quantidades modestas de metaloproteinases da matriz -1 e -26 nas bordas das lesões, o que desfavorece o processo de cicatrização.<sup>25</sup>

**QUADRO 2: Critérios Diagnósticos da síndrome de Sweet****SÍNDROME DE SWEET CLÁSSICA****Critérios Maiores**

1. Início abrupto de placas ou nódulos eritematosos dolorosos
2. Achados histopatológicos de infiltrado neutrofílico denso, sem evidência de vasculite leucocitoclástica

**Critérios Menores**

3. Febre > 38°C
4. Associação com malignidade visceral ou hematológica, doença inflamatória ou gestação, ou precedida de infecção do trato respiratório superior, infecção gastro-intestinal ou vacinação
5. Excelente resposta ao tratamento com corticoesteróides sistêmicos ou iodeto de potássio
6. Anormalidades exames laboratoriais na apresentação (três de quatro): velocidade de sedimentação eritrocitária > 20mm/Hr; proteína C-reativa elevada; leucócitos >8.000, com >70% de neutrófilos.

A presença de ambos os critérios maiores (1 e 2) e dois dos critérios menores (3,4,5 e 6) é necessária para se estabelecer o diagnóstico de síndrome de Sweet clássica.

**Síndrome de Sweet induzida por Drogas**

- A. Início abrupto de placas ou nódulos eritematosos dolorosos
  - B. Achados histopatológicos de infiltrado neutrofílico denso sem evidência de vasculite leucocitoclástica
  - C. Febre > 38°C
  - D. Relação temporal entre o uso da medicação e a apresentação clínica ou recorrência com readministração
  - E. Desaparecimento das lesões após a suspensão da droga ou tratamento com corticoesteróides sistêmicos
- Todos os cinco critérios são necessários para o diagnóstico de síndrome de Sweet induzida por drogas.*

A patergia é um fenômeno que ocorre em aproximadamente 30% dos pacientes com PG. Caracteriza-se pelo surgimento de lesão cutânea idêntica clínica e histopatologicamente à doença original, sendo eritemato-papulosa, por vezes pustular e com formação de pequena úlcera, após traumatismo dérmico, o qual pode ser de pequena monta, como a inserção de agulha fina para punção venosa, por exemplo, ou mesmo após cirurgias de qualquer porte, como lesões surgindo de feridas operatórias. Também é devido ao fenômeno patérgico a ocorrência de exuberantes agravamentos de lesões pré-existentes. Isto é comum quando são realizados desbridamentos de lesões interpretadas como de origem bacteriana.<sup>23,26,27</sup>

A reatividade imunológica anormal e a reação de auto-anticorpos contra antígenos comuns encontrados na pele, no trato gastrointestinal e nas articulações seria uma explicação básica para a interpretação da sintomatologia de alguns pacientes.<sup>28</sup>

O pioderma gangrenoso inserido na síndrome PAPA (artrite piogênica, pioderma gangrenoso e acne) tem sido considerado como integrante das dermatoses auto-inflamatórias. Estas são desordens imunes, mas não auto-imunes (não há altos títulos ou presença de auto-anticorpos e não há especificidade de antígeno estimulador). Ocorre uma disfunção primária do sistema imunitário inato e, na origem, há alterações genéticas e protéicas. Em comum, ocorrem ativação de neutrófilos e/ou monócitos e macrófagos, com processos inflamatórios e apoptose.

Além do PAPA, são exemplos de doenças auto-inflamatórias: síndrome periódica associadas às criopirinas, febre familiar do Mediterrâneo, osteomielite multifocal crônica recorrente, síndrome periódica associada ao receptor do fator de necrose tumoral alfa, deficiência de mevalonatoquinase. As alterações genéticas da síndrome PAPA ocorrem no cromossoma 15, gene PSTPIP 1/CD2BP1, com a presença da mutação E250Q.<sup>28, 29</sup>

**Quadro clínico, aspectos histopatológicos e avaliação complementar**

O PG possui um discreto predomínio feminino, é mais comum entre 20-60 anos, mas ocorre em crianças em 4% das vezes.<sup>23,30,31</sup>

Clinicamente apresenta-se como uma lesão pápulo-pustulosa, com conteúdo hemorrágico eventual e rápida progressão para ulceração, com níveis variáveis de extensão de profundidade, podendo acometer tendões e/ou músculos. As bordas são elevadas, bem delimitadas, eritemato-violáceas e subminadas (derivadas do processo inflamatório necrotizante)(Figura 2).<sup>23,26,27,30-32</sup>

Há uma ampla variabilidade clínica, porém morfológica a classificação do PG é a seguinte: a) pustuloso, b) ulcerado, c) vésico-bolhoso, d) vegetante-verrucoso. Em geral, há o predomínio de uma das formas clínicas que podem coexistir no mesmo paciente. A forma ulcerativa pode ser relacionada principalmente com doenças intestinais inflamatórias, artrite, gamopatia monoclonal e malignidades, a forma bolhosa está mais associada às doenças hematológicas.



cas, (Figura 3) a forma pustulosa generalizada às doenças intestinais inflamatórias (Figura 4). A forma vegetante, a mais rara e também conhecida como superficial granulomatosa, dificilmente possui relação com doenças sistêmicas (excetuando um risco para uma associação com doença renal crônica) e seu manejo terapêutico é reconhecido como o menos complexo.<sup>23,32,33</sup>

Além da variabilidade clínica levar à classificação acima, o PG possui como descrição espectral alternativa, o quadro clássico (lesão pápulo-pustulosa inicial que ulcera e forma as bordas subminadas) e as seguintes variantes:<sup>34-38</sup>

**Periostomal:** a doença ocorre após a formação de uma ostomia (em menos de 1% dos osteomizados). Em geral, o PG está associado à doença intestinal inflamatória (doença de Crohn e retocolite ulcerativa).<sup>34-37</sup>

**Pioestomatite vegetante:** é um quadro que apresenta erupção pustulosa que afeta a mucosa oral, com múltiplas e pequenas lesões superficiais, friáveis, sendo algumas consideradas verdadeiros abscessos. São reconhecidamente associadas às doenças intestinais inflamatórias.<sup>38</sup>

**Atípico (ou bolhoso):** lesões bolhosas (mais frequentemente nas extremidades inferiores) e sintomas constitucionais são as características desta variante, a qual está relacionada com doenças hematológicas e/ou malignas.<sup>39</sup>

Em 30% dos pacientes, as lesões são múltiplas e dor é o principal sintoma, ainda que alguns não refiram sintomatologia específica.<sup>40</sup>

A localização das lesões é variável, havendo uma topografia preferencial: extremidades inferiores, abdô-

men, extremidades superiores, mamas, glúteos, genitália e face. Nas crianças as localizações mais verificadas são a região de cabeça e pescoço e o perineo.<sup>26,27,30-32,40</sup>

As manifestações clínicas extra-cutâneas mais comuns estão localizadas nos pulmões, articulações e trato digestivo e são devidas ao processo inflamatório generalizado. O envolvimento pulmonar pode levar ao surgimento de derrame pleural, nódulos, cavitações, pneumonite bronquiolar e abscesso. Outras alterações são encontradas nos olhos (escleroceratite necrotizante), fígado (hepatites, granulomas), baço, ossos, medula óssea (alterações de hemáceas, leucócitos e plaquetas).<sup>26,27,32,40-44</sup>

O desfecho para o óbito pode ocorrer, ainda que seja raro. Em geral, ocorre em pacientes com doenças graves associadas. Além da própria doença de base, as infecções secundárias nas ulcerações e a sepse constituem-se na principal causa de óbitos, mas a insuficiência respiratória e morbidades pela terapêutica também são importantes.<sup>26,27,32,40,41</sup>

As principais doenças e/ou contextos clínicos descritos relacionados ao Pioderma Gangrenoso estão listadas no quadro 3.<sup>44-56</sup>

Atualmente, pode ser considerado um subtipo específico de pioderma gangrenoso, o PG Pós-Cirúrgico (PGPC), o qual possui o imprescindível fenômeno da patergia. No PGPC, após um período de aparência habitual (entre 4 dias e 6 semanas), a ferida operatória apresenta muitas pequenas deiscências, as quais geralmente coalescem para grandes áreas de ulceração em processo que vai além da ferida operatória. O tecido de granulação é praticamente inexistente e a dor é inconstante. Pode afetar qualquer sítio anatômico; se na mama, o



FIGURA 2: Placa tipo fagedenismo geométrico com transudato hemorrágico



FIGURA 3: Lesão de PG com necrose, ulceração e bordas subminadas



FIGURA 4: Pioderma gangrenoso: lesões papulo-pustulosas



FIGURA 5: Pioderma gangrenoso pós-cirúrgico

mamilo é poupado (Figura 5). O tratamento local e o uso de antibióticos não resultam em melhora e a dramática resposta ao imunomodulador é a regra.<sup>57,58</sup>

Os achados histopatológicos são inespecíficos, mas podem ser importantes na definição de determinados casos. Inicialmente há uma infiltração neutrofílica (com ou sem participação linfocítica), que frequentemente ocorre de forma difusa na derme e envolve estruturas foliculares. Há graus variados de dano vascular, mas geralmente sem necrose fibrinóide. Vasculites focais são observadas em lesões completamente desenvolvidas, aparentemente um fenômeno secundário. O infiltrado tende a localizar-se em níveis de profundos da derme. Um processo inflamatório misto e áreas de necrose são observados em lesões completamente desenvolvidas. O envolvimento da derme reticular e do subcutâneo podem apresentar infiltrado mononuclear e reações granulomatosas.<sup>59,60</sup>

A imunofluorescência direta pode ser positiva para vários marcadores (não havendo especificidades), principalmente nas adjacências dos vasos dérmicos.<sup>59,60</sup>

Na avaliação complementar de um paciente com PG, é importante considerar a possibilidade de uma doença subjacente, investigando suspeitas específicas.

De forma geral, se após a anamnese e o exame físico não houver evidências para uma doença associada, os exames complementares devem incluir: hemo-

grama, plaquetas, velocidade de hemossedimentação, provas de função renal / hepática, provas de coagulação, eletroforese de proteínas, fator reumatóide, anticorpos citoplasmáticos antineutrofílicos (pANCA e cANCA), radiografia do tórax e ecografia abdominal, exames direto e culturais para bactérias, micobactérias e fungos (preferencialmente de material de biópsia cutânea).

Se a avaliação complementar não evidenciar alterações, exames adicionais podem ser importantes, entre os principais estão: hemoculturas, crioglobulinas, crioglobulininas, criofibrinogênio, sorologias para hepatites e HIV, sorologia para sífilis, estudos tomográficos, estudos vasculares e aspirado/biópsia de medula óssea.

O diagnóstico diferencial do PG deve ser realizado com doenças importantes, a maioria das quais evoluem para úlceras cutâneas:<sup>59,60</sup> infecções cutâneas bacterianas (foliculite, furunculose, carbúnculo, ectima, celulite gangrenosa, fasciíte necrotizante), doenças sexualmente transmissíveis (sífilis, donovanose, cancroide), micobacterioses, acidentes com animais e picadas de inseto, leishmaniose, micoses profundas (esporotricose, criptococose, paracoccidiodomicose, cromomicose, mucormicose, histoplasmose, infecção por *Rhizopus* e *aspergilose*), amebíase, herpes simples, vasculites de pequenos vasos, granulomatose de Wegener, poliarterite nodosa, eritema multiforme,

### QUADRO 3: Doenças associadas ao pioderma gangrenoso

- Doença intestinal inflamatória:<sup>26,27,45-48</sup> colite ulcerativa, doença de Crohn, colite colagenosa;
- Artrite reumatóide;<sup>26,27,41</sup> Doenças linfoproliferativas e mieloproliferativas:<sup>26,27,32,41,49-51</sup> leucemias (mielocíticas), linfomas, síndromes mielodisplásicas, policitemia vera; Paraproteinemias;<sup>41</sup> Gamopatias;<sup>39,41,52</sup> Arterite de Takayasu;<sup>53</sup> Granulomatose de Wegener;<sup>39,41</sup> Infecções pelo vírus da hepatite C e da hepatite B;<sup>54</sup> Uso de interferon e ribavirina na hepatite C;<sup>54</sup> Disfibrinogenemia;<sup>55</sup> Outros: insuficiência renal; diabetes *mellitus*, d. de Graves, gestação<sup>32,93,41,56</sup>

psoríase pustulosa, pustuloses farmacodérmicas, doenças bolhosas auto-imunes, úlceras venosas, úlceras arteriais, síndrome antifosfolípídios, trombopatias específicas, síndrome de Sweet, doença de Behçet, calcifilaxia, psicodermatoses, neoplasias cutâneas primárias e metastáticas

### Manejo

São há poucos ensaios clínicos e não há um esquema terapêutico universalmente aceito como primaz.

Os corticoesteróides sistêmicos (prednisona ou prednisolona) entre 0,5-1 mg/kg ao dia, via oral, a ciclosporina em doses de 5mg/kg/dia e o tacrolimus 0,1% em uso tópico, são os medicamentos que reúnem as maiores evidências históricas e recomendações científicas atuais para o tratamento do PG.<sup>61</sup>

É considerada como uma das chaves para o diagnóstico do PG, a resposta dramática ao tratamento com corticoesteróide ou imunossupressores.

Há outras opções, com graus variados de evidências e recomendações, mas que podem ser úteis: corticoesteróide tópico, preferencialmente de média a alta potência,<sup>61</sup> acetona de triancinolona (10mg/ml, intralesional, nas bordas da lesão),<sup>62</sup> cromoglicato tópico (nas úlceras),<sup>63</sup> tacrolimus (0,15 mg/kg/d),<sup>64-66</sup> ciclosporina intralesional (35 mg),<sup>67</sup> azatioprina (100-150 mg/d),<sup>68</sup> prednisona / prednisolona oral (40-100 mg/dia),<sup>69</sup> metilprednisolona em pulsoterapia,<sup>70</sup> ciclosporina oral,<sup>71</sup> metotrexate (15 mg/semana),<sup>72</sup> clofazimina (100-300 mg/d),<sup>73,74</sup> dapsona (100-300 mg/d),<sup>75</sup> colchicina (1 mg/d),<sup>76</sup> talidomida (100-400 mg/d),<sup>77</sup> clorambucil (2-4 mg/d),<sup>78</sup> micofenolato mofetil (1-2,5 g/d),<sup>79</sup> minociclina (100-200 mg/d),<sup>80</sup> sulfassalazina (1 g- 4 g/d),<sup>68</sup> ciclofosfamida (50-100 mg/d ou 500 mg m<sup>2</sup>.5-7 pulsos entre 1-4 meses),<sup>81</sup> anticoagulantes,<sup>55</sup> aferese de granulócitos,<sup>82</sup> mostarda nitrogenada (20 mg/100ml),<sup>83</sup> enxertia,<sup>84</sup> transplantes de queratinócitos,<sup>85</sup> fator de crescimento plaquetário,<sup>86</sup> fator estimulador de colônias de granulócitos,<sup>87</sup> oxigenioterapia hiperbárica,<sup>88</sup> imunoglobulina humana intravenosa,<sup>89</sup> plamaferese.<sup>61</sup>

Podem ser citadas, também, como recentes e promissoras aquisições para o tratamento do PG: infliximab endovenoso (5mg/kg), etanercept intramuscular (25-50 mg) e o adalimumab (40-80 mg/kg).<sup>89-91</sup>

Os antagonistas de receptores da interleucina-1 estão sendo estudados no controle das doenças auto-inflamatórias. Eventualmente poderão ser indicados, no futuro, para o tratamento do PG.<sup>92</sup>

É importante frisar que o uso de politerapia é habitual e necessário no controle de determinados casos de PG. Desta forma, esquemas utilizando, por exemplo, corticoesteróides sistêmicos e drogas anti-neutrofílicas são freqüentemente prescritos.

Há determinados casos que não evoluem adequadamente. São pacientes que possuem formas

resistentes à terapia. Em geral são homens, possuem idade avançada e doenças subjacentes graves. A forma bolhosa possui um prognóstico pior.

### DOENÇA DE BEHÇET

A doença de Behçet (DB), também chamada de Adamantiades-Behçet, é uma entidade relacionada a aspectos genéticos e geográficos, possui caráter inflamatório e multissistêmico e apresenta comportamento recidivante e crônico. Histopatogenicamente é caracterizada por vasculite e trombos vasculares.<sup>93</sup>

A primeira descrição foi, provavelmente, realizada por Hipócrates, mas foi em 1937 que o médico e professor de dermatologista turco Hulusi Behçet a nominou de uma síndrome de etiologia desconhecida que constituía de úlceras orais recorrentes, úlceras genitais e uveíte.<sup>94,95</sup> Nas décadas seguintes à descrição original, foram citadas como manifestações da doença alterações articulares, vasculares, gastrointestinais, cardiopulmonares, neurológicas e psiquiátricas.<sup>93,96</sup>

Há espaços a serem preenchidos na compreensão completa da complexa etiopatogênese da DB. A maior freqüência da doença entre populações do Mediterrâneo e o encontro de um risco elevado entre os portadores de HLA-B51, conferem à doença uma particularidade genética-geográfica.<sup>97</sup>

Anormalidades imunológicas são encontradas em pacientes com DB, como a presença de complexos imunes. Porém, o conjunto de todas as alterações encontradas na doença não é explicado pela presença destes imunocomplexos. Há descrição de diminuição de células CD3 e elevação das células tipo natural killer, mas a sua atividade está reduzida, possivelmente por influência dos níveis elevados de PGE2. Não há elevação do número de células B, mas é possível que haja uma hiperfunção das mesmas.<sup>98,99</sup>

Sem comprovação definitiva, também houve proposição quanto a um possível mecanismo patogênico da DB envolvendo estímulos antigênicos bacterianos (em particular *Streptococcus sanguis*) e/ou virais (em particular do Herpesvirus simplex) em paciente predisposto.<sup>98,99</sup>

De fato, realmente, há produção de proteínas de choque quente (elevação de anticorpos IgA contra proteínas de choque quente de 65 Kda) e quimiotaxia neutrofílica a partir de hiperfunção linfocítica.

Moléculas de adesão leucocitária (L-selectina, Mac-1 e CD44) são expressas nos leucócitos periféricos e podem participar das ações quimiotáticas leucocitárias e das adesões (as adesões neutrofílicas ao endotélio estão elevadas, sendo que há elevação da ICAM-1). O estímulo às células mononucleares induzem à liberação de fator de necrose tumoral e interleucina-1,-6 e -8.<sup>98,99</sup>



Pacientes com manifestações neurológicas possuem elevação da IL-6 e a elevação acentuada da IL-2 está presente no pacientes com uveoretinite. Níveis de IL-10 correlacionam-se com o grau de atividade da doença.<sup>98,99</sup>

As lesões da DB possuem seu potencial fibrinolítico diminuído, atestado pela diminuição dos níveis circulantes de do fator XII e pelo prolongamento do tempo de lise da euglobina.<sup>98,99</sup>

Anticorpos anti-células endoteliais estão presentes nos pacientes com DB, exercendo uma papel importante na patogênese. O dano endotelial ocasiona alterações oxidativas e liberação de radicais livres. Auto-anticorpos contra lipoproteínas de baixa-densidade podem ser co-fator para dano endotelial. A diminuição da síntese da prostaciclina e a elevação do tromboxane B2 e prostaglandinas podem contribuir para a formação de trombose no curso da DB. Alterações esporádicas da proteína S e da fibrinólise estão relacionadas com as manifestações trombóticas da doença. Elevação plasmática da endotelina-1 (ET-1) encontrada nos pacientes com DB em atividade pode ser resultante da síntese aumentada pelo endotélio danificado. A trombomodulina (TM), uma glicoproteína de superfície celular do endotélio, possui níveis muito elevados em todos os pacientes com DB e está relacionada com a patogênese da vasculopatia. É especulado que as aterogênicas lipoproteínas poderiam contribuir para o processo de trombogênese da DB.<sup>98,99</sup>

#### Quadro clínico, alterações histopatológicas e avaliação complementar

A DB é endêmica no leste do Mediterrâneo e no países do leste e oriente médio. A prevalência mais elevada é encontrada na Turquia (80-370 casos /100.000 indivíduos), com ocorrências familiares.<sup>97</sup> Outros dados disponíveis quanto às prevalências: 13.5 to 20 / 100.000 indivíduos no Japão, Coréia do Sul, China, Irã, Iraque, e Arábia Saudita. A prevalência é significativamente menor em países do norte europeu e nos Estados Unidos da América.<sup>98,99</sup>

Ocorre mais comumente em homens, mas nos países do norte europeu é mais freqüente em mulheres. A faixa etária com predomínio para o início da doença está entre os 20 e 40 anos, sendo rara na infância. Suas formas mais agressivas são percebidas em adultos jovens.<sup>100,101</sup>

A DB é reconhecida como uma doença complexa, multissistêmica, com dano vasculopático primário e que possui ampla gama de manifestações clínicas.<sup>96,99,102</sup>

- Manifestações do tegumento cutâneo-mucoso (Figura 6): aftas orais (mucosa jugal, língua, gengivas, palato) do tipo major, minor ou herpetiforme; aftas genitais (vulva, vagina, cérvix uterino, prepúcio, escroto, glândula) semelhantes às orais (porém com

tendências serem mais profundas); cicatrizes genitais de úlceras genitais; lesões do tipo eritema nodoso (membros inferiores, membros superiores, face e região cervical); erupções papulo-pustulares denominadas de pseudofoliculites; reação patérgica (reação papulopustulosa 24-48 h após pequeno trauma produzido por puntura com agulha fina na derme), que ocorre em aproximadamente 40% dos pacientes. Outras manifestações cutâneas menos freqüentes são lesões semelhantes à síndrome de Sweet, ao pioderma gangrenoso e eritema multiforme, além de lesões purpúricas, bolhas hemorrágicas, ulcerações extra-genitais e infartos subgúeaes.<sup>96,99,102</sup>

- Manifestações oftalmológicas: ocorrem em até 70-85% dos pacientes. A uveíte posterior hipopiônica é a manifestação mais freqüente, mas também podem ocorrer depósitos vítreos, coroidite, retinite. A diminuição da acuidade visual é um importante problema.<sup>96,99,102</sup>

- Manifestações articulares: artrite soronegativa é o mais comum dos achados articulares. Com freqüência ocorre uma sinovite monoarticular do joelho. São descritos até 10% de espondilite anquilosante e 34% de sacroileíte.<sup>96,99,102</sup>

- Manifestações vasculares e cardíacas: tromboflebite superficial e profunda são as mais comuns das alterações vasculares. Os eventos trombóticos podem ocorrer em qualquer topografia e ocorrem em indivíduos sem fatores de risco, inclusive. São reportados: pericardite, miocardiopatia, aneurisma, fibrose endomiocárdica, anormalidades de condução (em particular, dispersão do segmento QT). Vasculites das artérias coronárias podem ocasionar infarto ou aneurisma e requerem, muitas vezes, intervenção cirúrgica. Lesões arteriais possuem risco para ruptura (especialmente as artérias pulmonares). Os pacientes com doença car-



FIGURA 6: Doença de Behçet: úlcera aftóide na mucosa oral

díaca e atrial possuem pior prognóstico.<sup>96,99,102</sup>

- Manifestações pulmonares: são descritos como achados pouco freqüentes, mas importantes, derrame pleural, embolismo, aneurisma arterial pulmonar, alterações parenquimatosas e fibrose.<sup>96,99,102</sup>

- Manifestações renais: raramente descritas, glomerulonefrite e amiloidose sistêmica.<sup>96,99,102</sup>

- Manifestações gastrointestinais: podem ocorrer lesões ulcerativas aftóides no intestino grosso, principalmente na porção terminal do íleo e ceco, além de estômago e intestino delgado.<sup>96,99,102</sup>

- Manifestações neurológicas e psiquiátricas: em aproximadamente 1% dos pacientes ocorrem manifestações do sistema nervoso central. As principais são relacionadas à meningoencefalite, vasculite com envolvimento de nervos periféricos, paralisias de nervos cranianos e hemiplegia e paralisias. Tromboses e aneurismas cerebrais podem ocorrer. Distúrbios vestibulares estão descritos. Fibromialgia, cefaléia tipo enxaqueca, ansiedade, depressão e outros distúrbios psicológicos ocorrem no mínimo em 50% dos pacientes no curso da doença. É relatado que eventos estressores podem ser desencadeadores das manifestações clínicas da doença.<sup>96,99,102</sup>

- Outras manifestações clínicas: são citadas também, provavelmente relacionadas à vasculite e/ou mediadores inflamatórios, os distúrbios auditivos, o dermatografismo, a epididimite, a disfunção erétil e a amiloidose.<sup>96,99,102</sup>

Em comum, os tecidos variados acometidos pela DB possuem vasculite e trombose. Há infiltrado linfomononuclear perivascular e reação vascular neutrofílica. Lesões patérgicas revelam vasculite leucocitoclástica ou reação vascular neutrofílica. O aspecto histopatológico nas lesões precoces é de reação vascular neutrofílica, enquanto nas lesões tardias predomina o infiltrado linfocítico perivascular.<sup>98,103</sup>

Não há testes laboratoriais específicos ou que possam ser definitivos quanto à suspeição diagnóstica. Em situações de atividade da doença, a resposta de fase aguda é comprovada por elevação da velocidade de hemossedimentação, proteína C reativa, componentes do complemento (C3, C4, C9), interleucina-8 e de imunoglobulinas (IgA, IgM) e alfa 2-globulina.<sup>96-99,103</sup>

A cintilografia evidencia artrite em aproximadamente 50% dos pacientes. A ressonância magnética pode demonstrar alterações atróficas cerebrais, o eletroencefalograma detecta ondas alfa difusas e alterações angiográficas podem ser visualizadas.<sup>96-99,102,103</sup>

Os testes patérgicos positivos são observados entre 30-40% dos pacientes, porém em países da Ásia e Oriente Médio a maioria dos pacientes possuem esta reação presente. A histopatologia do teste patérgico positivo pode ser muito útil para a definição do diagnóstico.<sup>93,98,102,103</sup>

Para o diagnóstico, o *International Study Group of Behçet's Disease* estabeleceu os critérios (Quadro 4), sendo um critério maior (imprescindível) e mais 4 critérios menores (são necessários no mínimo mais 2 menores para completar o diagnóstico).<sup>104</sup>

Em uma nova avaliação para os Critérios Internacionais para a Doença de Behçet (ICBD), foi proposto um escore de 3 pontos para o diagnóstico, considerando os seguintes critérios:<sup>105</sup>

1 ponto – aftas orais

1 ponto – manifestações cutâneas (pseudo-folículo, aftas cutâneas)

1 ponto – lesões vasculares (flebite, trombose venosa, aneurisma, trombose arterial)

1 ponto – teste de patergia positivo

2 pontos – aftas genitais

2 pontos – lesões oculares

Alternativamente, também, na tentativa de melhorar a sensibilidade e a especificidade dos critérios clássicos, o Behçet Disease Research Committee of Japan propôs a existência de sintomas principais - úlceras aftosas orais recorrentes, lesões cutâneas (eritema nodoso, tromboflebite superficial, pápulas tipo hipersensibilidade), lesões oculares (iridociclite ou seqüela, uveíte posterior ou seqüela) e úlceras genitais. Como sintomas adicionais haveria: artrite sem deformidade ou esclerose, epididimite, ulcerações gastrintestinais (ileocecais), lesões vasculares, lesões do sistema nervoso central. A sistematização diagnóstica, considerando estes sintomas é a seguinte:<sup>106</sup>

- Tipos completos: 4 sintomas principais

- Tipos incompletos: 3 sintomas principais ou 2 principais e 2 adicionais ou lesões oculares típicas e um sintoma principal ou 2 adicionais.

- Doença suspeita: sintomas principais típicos sem preencher critérios para uma forma incompleta.

- Lesões especiais: determinadas lesões gastrointestinais, vasculares e do sistema nervoso central.

Segundo este Comitê, os dados laboratoriais que podem contribuir para o diagnóstico são: testes da patergia, prick test para vacinação por estreptococo, exames que demonstrem resposta inflamatória, positividade do HLA-B51, achados histopatológicos.

As doenças importantes para o diagnóstico diferencial são as seguintes:<sup>107</sup>

aftas e EAR (estomatite afosa recorrente), úlceras por neutropenias cíclicas, infecções virais, infecção por herpes simples, infecção por citomegalovírus, úlceras por outras doenças sexualmente transmissíveis, lupus eritematoso sistêmico, artrite reumatóide juvenil, espondilite anquilosante, psoríase artropática, esclerose múltipla, sarcoidose

síndrome de Sweet, doenças bolhosas autoimunes, líquen plano, tuberculose, yersiniose  
síndrome de Reiter, síndrome de Vogt-

#### QUADRO 4: Critérios diagnósticos para Doença de Behçet

##### **Critério maior**

Lesões orais recorrentes: ulcerações aftosas minor ou major ou herpetiforme observada pelo médico ou paciente, com recorrência mínima de 3 vezes ao ano.

##### **Critérios menores:**

Ulceração genital recorrente: ulceração aftosa ou cicatriz observada pelo médico ou paciente.

Lesões oculares: uveíte anterior, posterior ou células no vítreo sob exame de slit-lâmpada ou vasculite retiniana observada por oftalmologista.

Lesões cutâneas: eritema nodoso observado pelo médico ou paciente, pseudofoliculite ou lesões papulo-pustulares ou nódulos acneiformes observadas pelo médico em pacientes pós-adolescentes na ausência de tratamento com corticoesteróides.

Koyanagi-Harada, síndrome MAGIC (úlceras de boca e genitais com inflamação de cartilagem), farmacodermias, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, erupções acneiformes, pioderma gangrenoso, vasculites, doenças intestinais inflamatórias, uveítes de outras etiologias, neoplasias.

#### **Manejo**

A doença de Behçet pode ser tratada com medicamentos variados, dependendo da sua apresentação clínica.<sup>107-109</sup>

Recomendações não-farmacológicas importantes são evitar dietas muito salgadas, condimentadas e apimentadas, evitar a ingestão de bebidas alcoólicas e agentes de limpeza dentária ou de higienização oral que possam ser irritantes.<sup>107-109</sup>

No manejo das lesões orais podem ser prescritos anti-inflamatórios e antissépticos: soluções para bochechos com camomila, clorhexidine 1-2%, triclosano 0,1%, tetraciclina 250mg/5ml e diclofenaco 3% (em ácido hialurônico 2,5%). Anestésicos em géis como a lidocaína 2-5% e a mepivacaína 1,5% e o uso do amlexanox em pasta e ácido 5-aminosalicílico 5% em creme, podem aliviar transitoriamente a dor. A triancinolona, a dexametasona e a betametasona nos locais, em pasta ou unguento, podem ser úteis, além da triancinolona intralesional suspensão 40mg/ml (0,1-0,5 ml em cada lesão ou 5mg/ml). O uso de ciclosporina em solução (100mg/ml, 5 ml três vezes ao dia) para bochechos, do tacrolimus 0,1% em pomada e da suspensão de sulcralfate são opções ao uso dos corticoesteróides tópicos.<sup>107-135</sup>

Para pacientes com doença extensa, com nível de morbidade clínica maior, envolvimento sistêmico e lesões resistentes ao tratamento tópico, o uso de drogas sistêmicas torna-se fundamental, muitas vezes em associação com o tratamento tópico.

As seguintes alternativas possuem relevante

embasamento científico para recomendação terapêutica: prednisona e prednisolona (preferível para gestantes) 1 mg/dia, metilprednisolona 40 mg IM por semana (3 semanas), colchicina 1-2 mg / dia, dapsone 100-200 mg/dia, talidomida 100-300 mg/ dia, ciclosporina 5-10 mg/kg/dia, azatioprina 2-2,5 mg/kg/dia, interferon-alfa 6 x 10<sup>6</sup> IU 3 dias semana SC, etanercept 25 mg<sup>2</sup> dias/semana IM, rebamipide 300 mg/dia VO.<sup>107-135</sup>

Com níveis de evidência inferiores aos anteriores, mas citados como úteis estão a sulfassalazina, metotrexato, penicilina, minociclina, indometacina, etretinato, ciclofosfamida, clorambucil, plamaferese, prostaglandina E1, imunoglobulina humana intravenosa, agentes anti-fator de necrose tumoral-alfa, levamisole, peptídeo ligado à toxina da cólera, aferese de granulócitos e monócitos, plamaferese e anticorpo anti-CD52. Frequentemente, há necessidade da combinação entre duas drogas, na busca do melhor controle da doença. É relatado o efeito sinérgico entre o corticoesteróide sistêmico e a ciclosporina para casos de envolvimento ocular.<sup>96,107-136</sup>

Pacientes com úlceras aftóides recorrentes graves, particularmente os que possuem história familiar de DB, devem ser monitorados a longo prazo para a possibilidade do surgimento de outros sinais e sintomas da doença. Remissões espontâneas de sintomas podem ocorrer.

As principais complicações que podem ocasionar os piores desfechos estão localizadas no sistema nervoso central, pulmonar, gastrointestinal e na grandes artérias. Além disto, a cegueira não deve ser esquecida como uma possível complicação importante.

O desfecho letal ocorre em até 6% dos pacientes, dependendo da intensidade do envolvimento sistêmico. Particularmente, os homens que possuem HLA-B51 positivo, doença grave e/ou com manifestações clínicas precoces na vida, devem ser monitorados com muito cuidado, pois possuem prognóstico mais reservado.

## URTICÁRIA NEUTROFÍLICA (dermatose neutrofílica urticariana)

Descrita inicialmente em 1985 como uma variante de urticária física em virtude da presença de dermatografismo, normocomplementenemia e imuno-fluorescência negativa,<sup>137</sup> a dermatose neutrofílica urticariana ou urticária neutrofílica vem sendo sugerida como uma nova doença, pertencente ao espectro das doenças neutrofílicas, com importante associação a doenças sistêmicas.<sup>138</sup>

A urticária neutrofílica é caracterizada, clinicamente, por máculas, pápulas ou placas, eritematosas, pálidas, não pruriginosas. Estas lesões apresentam resolução em até 24 horas.<sup>138</sup>

Os pacientes não apresentam angioedema ou púrpura, mas pode haver dermatografismo e história de doença atópica.<sup>138-139</sup> Entre os sintomas sistêmicos

apresentados estão a febre e a poliartrite e, no leucograma, há leucocitose.<sup>138</sup>

O aumento da expressão tecidual do fator de necrose tumoral alfa e de interleucina-3 sugerem que estas citocinas inflamatórias estão envolvidas no influxo dos neutrófilos dérmicos.<sup>140,141</sup>

O exame histopatológico da lesão cutânea demonstra infiltrado neutrofílico, com intensa leucocitoclasia, mas sem vasculite e edema dérmico.<sup>137,138,140</sup>

Os pacientes com urticária neutrofílica devem ser avaliados quanto à presença de doenças sistêmicas, especialmente doença de Still, lupus eritematoso sistêmico e síndrome de Schinzel.<sup>138</sup>

Alguns estudos com esta dermatose relacionando os achados histopatológicos com a resposta terapêutica demonstraram que medicamentos com ação antineutrofílica (como a dapsona) podem ser eficazes, com longos períodos de remissão após sua suspensão.<sup>142,143</sup> □

## REFERÊNCIAS

- Cohen PR, Kurzrock R. Sweet's syndrome revisited: a review of disease concepts. *Int J Dermatol.* 2003;42:761-78.
- Cohen PR, Kurzrock R. Sweet's syndrome. A review of current treatment options. *Am J Dermatol.* 2002;3:117-31.
- Sweet RD. An acute febrile neutrophilic dermatosis. *Br J Dermatol.* 1964;76:349-56.
- Su WP, Liu HN. Diagnostic criteria for Sweet's syndrome. *Cutis.* 1986;37:167-74.
- Von den Driesch P. Sweet's syndrome (acute febrile neutrophilic dermatosis). *J Am Acad Dermatol.* 1994;31:535-56.
- Cohen PR. Sweet's syndrome - a comprehensive review of an acute febrile neutrophilic dermatosis. *Orph J R Dis.* 2007;2:2-34.
- Giasuddin AS, El-Orfi AH, Ziu MM, El-Barnawi NY. Sweet's syndrome: Is the pathogenesis mediated by helper T cell type 1 cytokines? *J Am Acad Dermatol.* 1998;39:940-3.
- Mizoguchi M, Matsuki K, Mochizuki M, Watanabe R, Ogawa W, Harada S, Hino H, Amagai M, Juji T. Human leukocyte antigen in Sweet's syndrome and its relationship to Behçet disease. *Arch Dermatol.* 1998;124:1069-73.
- Von den Driesch P, Simon M, Djawari D, Wassmuth R. Analysis of HLA antigens in Caucasian patients with acute febrile neutrophilic dermatosis (Sweet's syndrome). *J Am Acad Dermatol.* 1997;37:276-8.
- Parsapour K, Reep MD, Gohar K, Shah V, Church A, Shwayder TA. Familial Sweet's syndrome in 2 brothers, both seen in the first 2 weeks of life. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49:132-8.
- Saavedra AP, Kovacs SC, Moschella SL. Neutrophilic dermatoses. *Clin Dermatol.* 2006;24:470-81.
- Larsen HK, Danielsen AG, Krustup D, Weismann K. Neutrophilic dermatosis of dorsal hands. *Eur J Acad Dermatol Venerol.* 2005;19:634-37.
- Walling HW, Snipes CJ, Gerami P, Piette WW. The relationship between neutrophilic dermatosis of the dorsal hands and sweet syndrome. *Arch Dermatol.* 2006;142:57-63.
- Astudillo L, Sailler L, Launay F, Josse AG, Lamant L, Couret B, Arlet-Suau E. Pulmonary involvement in Sweet's syndrome: a case report and review of literature. *Int J Dermatol.* 2006;45:677-80.
- Gille J, Spieth K, Kaufmann R. Sweet's syndrome as initial presentation of diffuse large B-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol.* 2002;46:11-13.
- Buck T, Gonzáles LM, Lambert WC, Schwartz RA. Sweet's syndrome with hematologic disorders: a review and reappraisal. *Int J Dermatol.* 2008;47:775-82.
- Nischal KC, Khopkar U. An approach to the diagnosis of neutrophilic dermatoses: A histopathological perspective. *Indian J Dermatol Venerol Leprol.* 2007;13:222-30.
- Requena L, Kutzner H, Palmedo G, Pascual M, Fernández-Herrera J, Fraga J, Gracia-Diez A, Sánchez Y. Histiocytoid Sweet syndrome: a dermal infiltration of immature neutrophilic granulocytes. *Arch Dermatol.* 2005;141:834-42.
- Walker DC, Cohen PR. Trimethoprim-sulfamethoxazole associated acute febrile neutrophilic dermatosis: case report and review of drug-induced Sweet's syndrome. *J Am Acad Dermatol.* 1996;34:918-23.
- Cabanillas M, Suárez-Amor O, Sánchez-Aguilar D, Pereiro MM, Toribio J. Chronic recurrent neutrophilic dermatosis: A possible variant in the Spectrum of neutrophilic dermatoses. *Actas Dermosifiliogr.* 2008;99:61-3.
- Farhi D, Wallach D, Avril MF. Pyoderma gangrosum is 100 years old: from Luois Brocq to the biologics era. *Rev Prat.* 2008; 58:457-461.
- Brunsting LA, Goeckerman WH, O'Leary PA. Pyoderma (ecthyma) gangrenosum. Clinical and experimental observations in five cases occurring in adults. *Arch Derm Syphilol.* 1930; 22:655-680.
- Hasselmann DO, Bens G, Tilgen W, Reichrath J. Pyoderma gangrenosum; clinical presentation and outcome in 18 cases and review of the literature. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2007; 5:560-564.
- Brooklyn TN, Williams AM, Dunnill MG, Probert CS. T-cell receptor repertoire in pyoderma gangrenosum; evidence for clonal expansions and trafficking. *Br J Dermatol.* 2007;157:960-6.
- Bister V, Mäkitalo L, jiskanen L, Saarialho-Kere U. Expression of MMP-9, MMP-10,



- and lack of epithelial MMP-1 and MMP-26 characterize pyoderma gangrenosum. *J Cutan Pathol.* 2007;34:889-98.
26. Pessato S, Bonamigo RR, Leite CM, Brodt C, Spherhacker C, Bakos L. *Rev Amrigs.* 1996; 40: 49-51.
  27. Souza CS, Chiossi MPV, Takada MH, Foss NT, Roselino AMF. Pioderma gangrenoso: casuística e revisão de aspectos clínico-laboratoriais e terapêuticos. *An Bras Dermatol.* 1999; 74: 465-472.
  28. Farasat S, Aksentijevich I, Toro JR. Autoinflammatory diseases: clinical and genetic advances. *Arch Dermatol.* 2008;144:392-402.
  29. Kanazawa N, Furukawa F. Autoinflammatory syndromes with a dermatological perspective. *J Dermatol.* 2007;34:601-18.
  30. McAleer MA, Powell FC, Devaney D, O'Donnell BF. Infantile pyoderma gangrenosum. *J Am Acad Dermatol.* 2008; 58: S23-8.
  31. Sandhu K, Handa S, Kanwar AJ. Idiopathic pyoderma gangrenosum in a child. *Ped Dermatol.* 2004; 21:276-277.
  32. Barbato MT, Bakos L, Masiero NCMS, Bolson P. Perfil clinicopatológico dos pacientes com pioderma gangrenoso do Hospital de Clínicas de porto Alegre (RS). *An Bras Dermatol.* 2008;83:431-436.
  33. Marzano AV, Tourlaki A, Alessi E, Caputo R. Widespread idiopathic pyoderma gangrenosum evolved from ulcerative to vegetative type: a 10-year history with a recent response to infliximab. *C Exp Dermatol.* 2008;33:156-9.
  34. Keltz M, Lebowl M, Bishop S. Peristomal pyoderma gangrenosum. *J Am Acad Dermatol.* 1992;27:360-4.
  35. Lyon CC, Smith AJ, Beck MH, Wong GA, Griffiths CE. Parastomal pyoderma gangrenosum: clinical features and management. *J Am Acad Dermatol.* 2000;42:992-1002.
  36. Sheldon DG, Sawchuk LL, Kozarek RA, Thirlby RC. Twenty cases of peristomal pyoderma gangrenosum; diagnostic implications and management. *Arch Surg.* 2000; 135:564-568.
  37. Hughes AP, Jackson JM, Callen JP. Clinical features and treatment of peristomal pyoderma gangrenosum. *JAMA.* 2000; 284:1546-1548.
  38. Ballo FS, amisa C, Allen CM. Pyostomatitis vegetans. Report of a case and review of the literature. *J Am Acad Dermatol.* 1989;21:381-387.
  39. Bennett ML, Jackson JM, Jorizzo JL, Fleischer AB Jr, White WL, Callen JP. Pyoderma gangrenosum. A comparison of typical and atypical forms with an emphasis on time to remission. Case review of 86 patients from 2 institutions. *Medicine (baltimore)* 2000;79: 37-46.
  40. Hickman JG. Pyoderma gangrenosum. *Clin Dermatol.* 1983; 1102-113.
  41. Callen JP. Pyoderma gangrenosum and related disorders. *Med North Am.* 1989; 73:1247.
  42. Chahine B, Chenivresse C, Tillie-Leblond I, Delaponte E, Scherpereel A, Grignet JP, Tonnel AB. Pulmonary manifestations of Pyoderma gangrenosum. *Presse Med.* 2007;36:1395-8.
  43. Mirkamali A, Martha B, Dutronc Y, Ponnelle T, Pana L, favroit N, Chavanet P, Bernard A, Piroth L. Abscès pulmonaire et Pyoderma gangrenosum. *Med Mal Infect.* 2007; 37: 835-839.
  44. Fournié P, malecaze F, Coulet J, Arné JL. Pyoderma gangrenosum with necrotizing sclerokeratitis after cataract surgery. *J Cataract Refract Surg.* 2007;33:1987-90.
  45. Powell FC, Schroeter AL, Su WP, Perry HO. Pyoderma gangrenosum: a review of 86 patients. *Q J Med.* 1985;55:173-186.
  46. Cave DR, Burakoff R. Pyoderma gangrenosum associated with ulcerative colitis: treatment with disodium cromoglycate. *Am J Gastroenterol.* 1987;82:802-804.
  47. Galun E, Flugelman MY, Rachmilewitz D. Pyoderma gangrenosum. A complicating ulcerative colitis: successful with methylprednisolone pulse therapy and dapsone. *Am J Gastroenterol.* 1986;81:988-989.
  48. Roé E, Dalmau J, Garcia Navarro X, Corella F, Monfort D, Busquets D, Ribé A, Delgado E, Alomar A. A case of vulvar pyoderma gangrenosum associated with collagenous colitis. *Dermatology.* 2006;213:234-5.
  49. Vadillo M, Jucgla A, Podzamczar D, Rufi G, Domingo A. Pyoderma gangrenosum with liver, spleen and bone involvement in a patient with chronic myelomonocytic. *Br J Dermatol.* 199;141: 541-43.
  50. Saito S, Yasui K, hosoda W, Ogawa M, Kobayashi N, Sakashita K, Koike K. CD30+ anaplastic large cell lymphoma complicated by pyoderma gangrenosum with increased levels of serum. *Eur J Haematol.* 2006;77:251-4.
  51. Magro Cm, Kiani B, Li J, Crownson NA. Clonality in the setting of Sweet's syndrome and pyoderma gangrenosum is not limited to underlying myeloproliferative disease. *J Cutan Pathol.* 2007;34:526-34.
  52. Puechguiral-Renaud I, Carpentier O, Piette F, Delaporte E. Subcorneal pustulosis and pyoderma gangrenosum associated with biclonal gammopathy. *Eur J Dermatol.* 2006;16: 687-90.
  53. Fearfield LA, Ross JR, Farrell AM, Costello C, Bunker CB, Staughton RC. Pyoderma gangrenosum associated with Takayasu's arteritis responding to cyclosporin. *Br J Dermatol.* 1999;141: 339-43.
  54. Yurci A, guven K, Torun E, Gursoy S, baskol M, Akgun H, Ozbakir O, Yucesoy M. pyoderma gangrenosum and exacerbation of psoriasis resulting from pegylated interferon alpha and ribavirin treatment of chronic hepatitis C. *Eur J gastroenterol Hepatol.* 2007;19:811-5.
  55. Sandhu K, Handa S, Kanwar AJ. Anticoagulant-responsive pyoderma gangrenosum associated with an underlying prothrombotic dysfibrinogenemia. *Br J Dermatol.* 2005;153:1067-92.
  56. Livideanu C, Lipsker D, Paul C, Juillard J, Schubert b. Pyoderma gangrenosum as initial manifestation of Grave's disease. *Clin Exp Dermatol.* 2006;31:659-61.
  57. Ouazzani A, Berthe JV, de Fontaine S. post-surgical pyoderma gangrenosum: a clinical entity. *Acta Chir Belg.* 2007;107:424-8.
  58. Bonamigo RR, Behar P, Beller C, Bonfá R. Pyoderma gangrenosum after silicone prosthesis implant in the breasts and facial plastic surgery. *Int J Dermatol.* 2008;47:289-91.
  59. Weenig RH, Davis MD, dahl PR, Su WP. Skin ulcers misdiagnosed as pyoderma gangrenosum. *N Engl J Med.* 2002;347:1412-8.
  60. Powell FC, Hackett BC. Pyoderma gangrenosum. In: Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. Wolff K, Goldsmith LA, Katz S, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, eds. 7th ed. McGraw-Hill: New York, USA; 2008. p. 296-302.
  61. Peachey RD. Pyoderma gangrenosum of the scalp. *Br J Dermatol.* 1974;90:106-8.
  62. Gardner LW, Acker DW. Triancinolone and pyoderma gangrenosum. *Arch Dermatol.* 1972;106:599-600.
  63. de Cock KM, Thorne MG. The treatment of pyoderma gangrenosum with sodium cromoglycate. *Br J Dermatol.* 1980;102:231-233.
  64. Ghislain PD, De Decker I, Lachapelle JM. Efficacy and systemic absorption of topical tacrolimus used in pyoderma gangrenosum. *Br J Dermatol.* 2004;150:1052-3.
  65. Reich K, Vente C, Neumann C. Topical tacrolimus for pyoderma gangrenosum. *Br J Dermatol.* 1998;139:755-7.
  66. Lyon CC, Stapleton M, Smith AJ, Mendelsohn S, Beck MH, Griffiths CE. Topical tacrolimus in the management of peristomal pyoderma gangrenosum. *J Dermatol Treat.* 2001;12:13-17.
  67. Mrowietz U, Christophers E. Clearing of pyoderma gangrenosum by intralesional cyclosporin A. *Br J Dermatol.* 1991;125:498-9.
  68. Berth-Jones. Pyoderma gangrenosum. In: Treatment of Skin Disease – comprehensive therapeutic strategies. Lebowl MG, Heymann WR, Berth-Jones J, Coulson I, eds. 2nd ed. Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, USA; 2006. p. 560-64.
  69. Holt PJ, Davies MG, Saunders KC, Nuki G. Pyoderma gangrenosum. Clinical and laboratory findings in 15 patients with special reference to polyarthritis. *Medicine.* 1980;59:114-133.
  70. Johnson RB, Lazarus GS. Pulse therapy. Therapeutic efficacy in the treatment of pyoderma gangrenosum. *Arch Dermatol.* 1982;118:76-84.
  71. Elgart G, Stover P, Larson K, Sutter C, Scheibner S, Davis B, Bass J. Treatment of pyoderma gangrenosum with cyclosporine: results in seven patients. *J Am Acad Dermatol.* 1991;24:83-86.
  72. Teitel AD. Treatment of pyoderma gangrenosum with methotrexate. *Cutis.* 1996; 57:326-328.
  73. Michaëlsson G, Molin L, Ohman S, Gip L, Lindström B, Skogh M, Trolin I. Clofazimine. A new agent for treatment of pyoderma gangrenosum. *Arch Dermatol.* 1976;112:344-349.
  74. Thomsen K, Rothenborg HW. Clofazimine in the treatment of pyoderma gangrenosum. *Arch Dermatol.* 1979;115:851-852.
  75. Lorincz AL, Pearson RW. Sulfapyridine and sulfone type drugs in dermatology. *Arch Dermatol.* 1962;85:2-16.
  76. Rampal P, Benzaken S, Schneider S, Hebuterne X. Colchicine in pyoderma gangrenosum. *Lancet.* 1998; 351:1134-1135.
  77. Munro CS, Cox NH. Pyoderma gangrenosum associated with Behçet syndrome – response thalidomide. *Clin Exp Dermatol.* 1988;13:408-410.
  78. Buruss JB, Farmer ER, Callen JP. Chlorambucil is an effective corticosteroid-

- sparing agent for recalcitrant pyoderma gangrenosum. *J Am Acad Dermatol.* 1996;35:720-724.
79. Lee MR, Cooper AJ. Mycophenolate mofetil in pyoderma gangrenosum. *J Dermatol Treat.* 2004;15:303-307.
  80. Berth-Jones J, Tan SV, Graham-Brown RAC, Pembroke AC. The successful use of minocycline in pyoderma gangrenosum – areport of seven cases and review of the literature. *J Dermatol Treat.* 1989;1:23-25.
  81. Zonana-Nacach A, Jimenez-Balderas FJ, Martinez- Osuna P, Mintz G. Intravenous cyclophosphamide pulses in the treatment of pyoderma gangrenosum associated with rheumatoid arthritis: report of 2 cases and review of the literature. *J Rheumatol.* 1994;21:1352-1356.
  82. Okuma K, Mitsuishi K, Hasegawa T, Tsuchihashi H, Ogawa H, Ikeda S. A case report of steroid and immunosuppressant-resistant pyoderma gangrenosum successfully by granulocytapheresis. *Ther Apher Dial.* 2007;11:387-90.
  83. Tsele E, Yu RC, Chu AC. Pyoderma gangrenosum – response to topical nitrogen mustard. *Clin Exp Dermatol.* 1992;17:437-40.
  84. Cliff S, Holden CA, Thomas PR, Marsden RA, Harland CC. Split skin grafts in the treatment of pyoderma gangrenosum: a report of four cases. *Dermatol Surg.* 1999;25:299-302.
  85. Wolin U, Karamfilov T. Treatment of recalcitrant ulcers in pyoderma gangrenosum with mycophenolate mofetil and autologous keratinocyte transplantation on a hyaluronic acid matrix. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2000;14:187-190.
  86. Braun-Falco M, Stock K, Ring J, Hein R. Topical platelet-derived growth factor accelerates healing of myelodysplastic syndrome-associated pyoderma gangrenosum. *Br J Dermatol.* 2002;147:829-831.
  87. Shpiro D, Gilat D, Fisher-Feld, Shemer A, Gold I, Trau H. Pyoderma gangrenosum successfully treated with perilesional granulocyte-macrophage colony stimulating factor. *Br J Dermatol.* 1998;138:368-369.
  88. Tutrone WD, Green K, Weinberg JM, Caglar S, Clarke D. Pyoderma gangrenosum: dermatologic application of hiperbaric oxygen therapy. *J Drugs Dermatol.* 2007;6:1214-9.
  89. Sapienza MS, Cohen S, Dimarino AJ. Treatment of pyoderma gangrenosum with infliximab in Crohn disease. *Dig Dis Sci.* 2004;49:1454-1457.
  90. Charles CA, Leon A, Banta MR, Kirsner RS. Etanercept for the treatment of refractory pyoderma gangrenosum: a brief series. *Int J Dermatol.* 2007;46:1095-9.
  91. Heffernan MP, Anadkat MD, Smith DI. Adalimumab treatment for pyoderma gangrenosum. *Arch Dermatol.* 2007;143:306-308.
  92. Farasat S, Aksentijevich I, Toro JR. Autoinflammatory Diseases: Clinical and Genetic Advances. *Arch Dermatol.* 2008;144: 392-402.
  93. Sakane T, Takeno M, Suzuki N, Inaba G. Behcet's disease. *N Engl J Med.* 1999; 341:1284-91.
  94. Feigenbaum A. Description of Behcet's syndrome in the Hippocratic third book of endemic diseases. *Br J Ophthalmol.* 1956;40:355-7.
  95. Mutlu S, Scully C. The person behind the eponym: Hulusi Behcet (1889-1948). *J Oral Pathol Med.* 1994; 23:289-90.
  96. Yurdakul S, Hamuryudan V, Yazici H. Behet syndrome. *Curr Opin Rheumatol.* 2004;16:38.
  97. Tüzün Y, Yurdakul S, Cem Mat M, Ozyazgan Y, Hamuryudan V, Tüzün B, et al. Epidemiology of Behçet's syndrome in Turkey. *Int J Dermatol.* 1996;35:618-620.
  98. Alpsoy E, Uzun S, Akman A, Acar MA, Memisoglu HR, Basarant E. Histological and immunofluorescence findings of non-follicular papulopustular lesions in patients with Behçet's disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2003;17:521-524.
  99. Önder M, Gürer MA. The multiples faces of Behçet's disease and its aetiological factors. *J Eur Acad Dermatol.* 2001;15:126-136.
  100. Yazici H, Tüzün Y, Pazarlı H, Yurdakul S, Ozyazgan Y, Özdoğan H, et al. Influence of age of onset and patient's sex on the prevalence and severity of manifestations of Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 1984;43:783-9.
  101. Park KD, Bang D, Lee ES, Lee SH, Lee S. Clinical study on death in Behcet's disease. *J Korean Med Sci.* 1993;8:241-5.
  102. O'Duffy JD. Behcet's disease. *Curr Opin Rheumatol.* 1994;6:39-43.
  103. Akmaz Ö, Erel A, Gürer MA. Comparison of histopathologic and clinical evaluations of pathergy test in Behçet's disease. *Int J Dermatol.* 2000;39:121-125.
  104. Criteria for diagnosis of Behcet's disease. International Study Group for Behcet's Disease. *Lancet.* 1990;335:1078-80.
  105. Zouboulis CC et al. Evaluation and revision of the International Criteria for Behçet Disease. Abstract of the 21st World Congress of Dermatology, Buenos Aires, Argetina, 2007.
  106. Suzuki Kurokawa M, Suzuki N. Behçet's disease. *Clin Exp Med.* 2004; 4:10.
  107. Zouboulis CC. Adamantiades-Beçet Disease. In: Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. Wolff K, Goldsmith LA, Katz S, Gilchrist BA, Paller AS, Leffel DJ, eds. 7th ed, 2008, 1620-1626. McGraw-Hill: New York, USA.
  108. Alpsoy, E. Behcet's disease: Treatment of mucocutaneous lesions. *Clin Exp Rheumatol.* 2005;23:532-9.
  109. Ravitskiy L, Green JJ, Goldenberg G, Jorizzo JL. Behçet's disease. In: Treatment of Skin Disease – comprehensive therapeutic strategies, Lebwohl MG, Heymann WR, Berth-Jopnes J, Coulson I, eds. 2nd ed. Philadelphia: USA; 2002. p. 82-85.
  110. Yurdakul S, Mat C, Tuzun Y, Ozyazgan Y, Hamuryudan V, Uysal O, Senocak M, Yazici H. A double-blind trial of colchicine in Behçet's syndrome. *Arthritis Rheum.* 2001;44:2686-2682.
  111. Sharquie KE, Najim RS, Abu-Raghib AR. Dapsone in Behçet disease: a double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *J Dermatol.* 2002;29:2667-79.
  112. Hamuryudan V, Mat C, Saip S, Ozyazgan Y, Siva A, Yurdakul S, et al. Thalidomide in the treatment of the mucocutaneous lesions of Behçet's syndrome: a randomized double. *Ann Intern Med.* 1998;128:443-50.
  113. Jorizzo JL, White WL, Wise CM, Zanelli MD, Sherertz EF. Low-dose weekly methotrexate for unusual neutrophilic vascular reactions: cutaneous polyarteritis nodosa and Behçet's disease. *J Am Acad Dermatol.* 1991;24:973-8
  114. Yazici H, Barnes CG. Practical treatment recommendations for pharmacotherapy of Behçet's syndrome. *Drugs.* 1991;42:796-804.
  115. Kötter I, Vonthein R, Zierhut M, Eckstein AK, Ness T, Günaydin I, et al. Differential efficacy of human recombinant interferon alpha2a on ocular and extraocular manifestations of Behçet disease: results of an open 4-center trial. *Sem Arthritis Rheum.* 2004;33:311-9.
  116. Calguneri M, Ertenli I, Kiraz S, Erman M, Celik I. Effect of prophylactic benzathine penicillin on mucocutaneous symptoms of Behçet's disease. *Dermatology.* 1996;192:125-8.
  117. Simsek H, Dundar S, Telatar H. Treatment of Behçet disease with indomethacin. *Int J Dermatol.* 1991;30:54-7.
  118. Orfanos CE, Bauer R. Evidence for anti-inflammatory activities of oral synthetic retinoids: experimental findings and clinical experience. *Br J Dermatol.* 1983;109:55-60
  119. Masuda K, Nakajima A, Urayama A, Nakae K, Kogure M, Inaba G. Double-masked trial of cyclosporin versus colchicine and long-term open study of cyclosporin in Behçet disease. *Lancet.* 1989;1:1093-6.
  120. Avci O, Gurler N, Gunes AT. Efficacy of cyclosporine on mucocutaneous manifestations of Behçet's disease. *J Am Acad Dermatol.* 1997;36:796-7.
  121. Yazici H, Pazarlı H, Barnes CG, Tüzün Y, Ozyazgan Y, Silman A, et al. A controlled trial of azathioprine in Behçet's syndrome. *N Engl J Med.* 1990;322:281-5.
  122. Buckley CE III, Gillis JP Jr. Cyclophosphamide therapy of Behçet's disease. *J Allergy* 1969;64:105-12.
  123. O' Duffy JD, Robertson DM, Goldstein NP. Chlorambucil in the treatment of uveitis and meningoenophthalitis of Behçet's disease. *Am J Med.* 1984;76:75-84.
  124. Kaneko F, Oyama N, Nishibu A. Streptococcal infection in the pathogenesis of Behçet's disease and clinical effects of minocycline on the disease symptoms. *Yonsei Med J.* 1997;38:444-54.
  125. Cornelis F, Sigal-Nahum M, Gaulier A, Bleichner G, Sigal S. Behçet's disease with severe cutaneous necrotizing vasculitis: response to plasma exchange – report of a case. *J Am Acad Dermatol.* 1989;21:576-9.
  126. Takeuchi A, Hashimoto T. Oral protaglandin E1 as a therapeutic modality for leg ulcers in Behçet's disease. *Int J Clin Pharm Res.* 1987;7:283-9.
  127. Seider N, Beiran I, Scharf J, Miller B. Intravenous immunoglobulin therapy for resistant ocular Behçet disease. *Br J Ophthalmol.* 2001;85:1287-8.
  128. Matsuda T, Ohno S, Hirohata S, Miyayama Y, Ujihara H, Inaba G, et al. Efficacy of rebamipide as adjunctive therapy in the treatment of recurrent oral aphthous ulcers in patients with Behçet disease. *Drugs R D.* 2003;4:19-28.
  129. Sfikakis PP. Behçet disease: a new target for anti-tumor necrosis factor treatment. *Ann Rheum Dis.* 2002; 61 (suppl):ii51-ii53.
  130. Ohno S, Nakamura S, Hori S, Shimakawa M, Kawashima H, Mochizuki M, et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of multiple administrations of infliximab in Behçet's disease with refractory uveoretinitis. *J Rheum.* 2004;31:1362-8.
  131. Melikoglu M, Fresko I, Mat C, et al. A double blind placebo controlled trial of

- etanercept on the mucocutaneous lesions of Behçet's disease. Book of Abstracts. Berlin: 10th International Congress on Behçet's disease;2002:Abs.48.
132. Stanford M, Whittall T, Bergmeier LA, Lindblad M, Lundin S, Shinnick T, et al. Oral tolerization with peptide 336-351 linked to cholera toxin B subunit in preventing relapses of uveitis in Behçet's disease. *Clin Exp Immunol.* 2004;137:201-8.
  133. De Merieux P, Spittler LE, Paulus HE. Treatment of Behçet's syndrome with levamisole. *Arthritis Rheum.* 1981;24:64-70.
  134. Lockwood CM, Hale G, Waldman H, Jayne DR. Remission induction in Behçet's disease following lymphocyte depletion by the anti-CD52 antibody CAMPATH 1-H. *Rheumatology (Oxford).* 2003;42:1539-44.
  135. Kanekura T, Gushi A, Iwata M, Fukumaru S, Sakamoto R, Kawahara K, et al. Treatment of Behçet's disease with granulocyte and monocyte adsorption apheresis. *J Am Dermatol.* 2004;51:S83-7.
  136. Zouboulis, CC, Vaiopoulos, G, Marcomichelakis, N, Palimeris G, Markidou I, Thouas B, Kaklamanis P. Onset signs, clinical course, prognosis, treatment and outcome of adult patients with Adamantiades-Behçet's disease in Greece. *Clin Exp Rheumatol.* 2003;21:S19-26.
  137. Peters MS, Winkelmann RK. Neutrophilic urticaria. *British Journal of Dermatology.* 1985;113:25-30.
  138. Kieffer C, Crieber B, Lipsker D. Neutrophilic urticarial dermatosis: a variante of neutrophilic urticaria strongly associated with systemic disease. Report of new cases and review of literature. *Medicine (Baltimore).* 2009;88:23-31.
  139. Winkelmann RK, Wilson-Jones E, Smith NP, English JS, Greaves MW. Neutrophilic urticaria. *Acta Derm Venereol.* 1988;68:129-33.
  140. Toppe E, Haas N, Henz MB. Neutrophilic urticaria: clinical features, histological changes and possible mechanisms. *Brit J Dermatol.* 1998;138:248-253.
  141. Winkelmann RK, Reizner GT. Diffuse dermal neutrophilia in urticaria. *Hum Pathol.* 1988;19:389-93.
  142. Criado RF, Criado PR, Martins JED, Valente NYS, Michalany NS, Vasconcellos C. Urticaria unresponsive to antihistaminic treatment: An open study of therapeutic options base don histopathologic features. *J Dermatol Treat.* 2008;19:92-96.
  143. Pires JS, Ue APF, Furlani WJ, Souza PK, Rotta O. Dapsona como alternativa no tratamento de urticária crônica não responsiva a anti-histamínicos. *An Bras Dermatol.* 2008;83:413-8.

---

*ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA / MAILING ADDRESS:*

*Renan Rangel Bonamigo  
Rua Dr. Vale, 595 / 702 B  
90560 010 Porto Alegre RS  
Tel/Fax: 51 30260094 30620097  
bonamigorenan@ufcspa.edu.br*

## QUESTÕES



1. Assinale a(s) afirmação(es) correta(s) em relação à patogênese da síndrome de Sweet (SS):
  - I. Associação com infecções, doenças auto-imunes, neoplasias e medicações sugere uma reação de hipersensibilidade.
  - II. As citocinas parecem ter um papel etiológico importante.
  - III. Níveis elevados de IL-4 indicam que a expressão de citocinas do tipo TH1 possa estar envolvida.
    - a) Apenas a II
    - b) I e II
    - c) II e III
    - d) Todas
  
2. Em relação à epidemiologia da SS, é correto afirmar:
  - a) A variante clássica ou idiopática afeta igualmente ambos os sexos.
  - b) A forma associada a malignidade afeta mais mulheres.
  - c) O episódio inicial da variante clássica ou idiopática ocorre entre os 30 a 50 anos de idade.
  - d) Os casos pediátricos correspondem a 18% do total.
  
3. Indique a opção correta em relação às características clínicas da SS:
  - a) Lesões pápulo-nodulares, de coloração eritematosa e/ou violácea, localizadas principalmente nos membros inferiores.
  - b) Lesões bolhosas ou ulceradas são mais frequentes na variante clássica associada à infecção.
  - c) Febre > 38 oC é o sinal mais comum.
  - d) Manifestações oculares e articulares são raras.
  
4. Sobre a SS é correto afirmar:
  - a) A maioria dos casos está relacionada a neoplasias.
  - b) A malignidade hematológica mais frequente é a leucemia mielóide crônica.
  - c) O principal quadro infeccioso associado é do trato genito-urinário.
  - d) Fator estimulados da colônia de granulócitos é a medicação mais implicada na SS induzida por drogas.
  
5. Assinale a afirmativa correta dos achados laboratoriais da SS:
  - a) A histopatologia é caracterizada por infiltrado neutrofílico dérmico denso e difuso, com vasculite leucocitoclástica.
  - b) Ocorre leucocitose periférica com linfocitose.
  - c) A velocidade de sedimentação eritrocitária é < 20mm/Hr e/ou a proteína C-reativa é baixa.
  - d) Leucopenia, anemia e trombocitopenia podem ocorrer nos casos relacionados a malignidades.
  
6. É correto afirmar em relação ao tratamento da SS:
  - a) Corticoesteróides sistêmicos são o tratamento de escolha para a maioria dos casos.
  - b) Corticoesteróide tóxico ou intralesional nunca são utilizados.
  - c) Indometacina é considerada agente de primeira linha.
  - d) Colchicina e iodeto de potássio são terapias de segunda linha.
  
7. Os mediadores patogênicos que favorecem a expansão da lesão ulcerada do pioderma gangrenoso são:
  - a) metaloproteinase 9
  - b) metaloproteinase 10
  - c) fator de necrose tumoral
  - d) todos os anteriores
  
8. O fenômeno patérgico ocorre no pioderma gangrenoso:
  - a) em todos os casos
  - b) em raros casos (<1%)
  - c) em aproximadamente 30% dos casos
  - d) apenas se há associação com doença linfoproliferativa
  
9. O pioderma gangrenoso pode estar associada a doenças auto-inflamatórias, entre elas a síndrome PAPA, a qual cursa também com:
  - a) artrite piogênica, alopecia
  - b) artrite piogênica, acne
  - c) pancreatite, acne
  - d) pancreatite, alopecia
  
10. A forma clínica do pioderma gangrenoso mais frequentemente associada a doenças hematológicas é a:
  - a) bolhosa
  - b) ulcerada
  - c) superficial
  - d) vegetante
  
11. Em termos gerais, quanto ao pioderma gangrenoso:
  - a) ocorre menos frequentemente em crianças do que em adultos
  - b) está principalmente associada a processos infecciosos
  - c) possui evolução fatal
  - d) no seu manejo, necessita sempre que seja reali-



- zado desbridamento cirúrgico
12. Quanto aos aspectos histopatológicos do pioderma gangrenoso:
- há infiltração neutrofílica e graus variados de vasculopatia dérmica
  - em geral há necrose fibrinóide de vasos
  - granulomas com necrose caseosa é a regra
  - a imunofluorescência direta é patognomônica
13. A doença de Behçet possui em sua histopatogênese principalmente:
- granuloma, vasculite, elastose
  - trombose, granuloma, infiltração neutrofílica
  - infiltração neutrofílica, trombose, vasculite
  - linfócitos atípicos, trombose, vasculite
14. O HLA característico da Doença de Behçet é:
- HLA-B52
  - HLA-B51
  - HLA-Dw5
  - todos acima
15. De acordo com os critérios estabelecidos pelo International Study Group of Behçet's Disease e publicados em 1990, o critério maior para o diagnóstico da Doença de Behçet é:
- úlceras genitais recorrentes (3 ou mais episódios ao ano)
  - uveíte recorrente (3 ou mais episódios ao ano)
  - vasculite cutânea recorrente (3 ou mais episódios ao ano)
  - úlceras orais recorrentes (3 ou mais episódios ao ano)
16. De acordo com os critérios estabelecidos pelo Behçet Disease Research Committee of Japan e publicados em 1994, qual dos seguintes quadros clínicos possui o diagnóstico da forma completa da DB?
- úlceras orais, uveíte, depressão, úlcera íleo-cecal
  - úlceras genitais, eritema nodoso, tromboflebite, úlcera oral
  - uveíte, úlcera oral, úlcera genital, pseudofoliculite
  - úlceras íleo-cecal, úlcera oral, uveíte, eritema nodoso
17. Quanto ao tratamento da Doença de Behçet:
- a sulfassalazina é a droga de primeira escolha
  - a terapia tópica é suficiente
  - em pacientes graves a terapia pode exigir mais de uma droga
  - nenhuma das anteriores
18. A Doença de Behçet, quanto ao prognóstico:
- possui evolução grave sempre
  - a gravidade tende a ser maior em homens, HLA-B51 positivos e com manifestações precoces na vida
  - a gravidade tende a ser maior em mulheres, HLA-B51 positivas e com manifestações precoces na vida
  - a gravidade tende a ser maior em mulheres, HLA-B51 positivas e com manifestações tardias na vida
19. Em relação a urticária neutrofílica podemos afirmar:
- Há manifestações sistêmicas como febre e leucocitose
  - As citocinas inflamatórias envolvidas na sua patogênese são C3 e TNF-alfa
  - Medicações anti-neutrofílicas são uma boa opção terapêutica
  - Todas estão corretas
20. Dentre as doenças que devem ser investigadas relacionadas à urticária neutrofílica está:
- Doença de Still
  - Tuberculose
  - Doenças neoplásicas
  - Nenhuma das anteriores.

### Gabarito

Doenças sexualmente transmissíveis na gestação: uma síntese de particularidades *An Bras Dermatol.* 2010;85(6):767-85.

1) b	6) c	11) c	16) a
2) d	7) a	12) b	17) c
3) d	8) a	13) d	18) a
4) b	9) b	14) c	19) d
5) a	10) c	15) a	20) c

### AVISO

Caros associados, para responder ao questionário de EMC-D, por favor, acessem ao site dos Anais Brasileiros de Dermatologia. O prazo para responder é de 30 dias a partir da publicação online no link a seguir, [www.anaisdedermatologia.org.br](http://www.anaisdedermatologia.org.br)