

# PIODERMA GANGRENOSO ASSOCIADO À ARTRITE REUMATOIDE

## *Pyoderma gangrenosum associated with rheumatoide arthrits*

### Resumo

#### **Introdução**

O pioderma gangrenoso (PG) é uma dermatose inflamatória crônica de etiologia desconhecida, que se associa a doenças sistêmicas como a artrite reumatoide. Seu diagnóstico é clínico e de exclusão, não há terapia específica nem consenso sobre a terapia mais efetiva para o pioderma gangrenoso.

#### **Objetivos**

Relatar o caso de um paciente do sexo feminino de 66 anos, com pioderma gangrenoso associado à artrite reumatoide, que passou por vários tratamentos e o enfrentamento da dificuldade diagnóstica e terapêutica.

#### **Materiais / Sujeitos e Métodos**

A coexistência entre pioderma gangrenoso e a artrite reumatoide, sua dificuldade diagnóstica e tratamento foi observada em nosso ambulatório de dermatologia e foi realizado um relato de caso.

#### **Resultados**

Associação de artrite reumatoide e pioderma gangrenoso auxiliando no diagnóstico do primeiro, já que este apresenta tanto dificuldade diagnóstica, devido inexistência de exames laboratoriais achados histopatológicos específicos, quanto terapêutica por não possuir algoritmo terapêutico específico.

#### **Conclusões**

É fundamental que médicos de todas as áreas saibam reconhecer o padrão clínico do pioderma gangrenoso, e as possíveis doenças associadas a ele para auxiliar e acelerar seu diagnóstico. O diagnóstico precoce acelera o encontro de sua melhor terapêutica, o que causa grande impacto na qualidade de vida de seus portadores.

#### **Abstract**

Pyoderma gangrenosum is a chronic inflammatory dermatosis of unknown etiology that is associated with systemic diseases. Its diagnosis is clinical and exclusionary since it does not have specific exams or pathognomonic histopathological findings. We report the case of a patient with several lesions of pyoderma gangrenosum in association with rheumatoid arthritis, which helped in his diagnosis and in his struggle with the most appropriate therapy, since this patient does not have specific therapy or consensus on the most effective therapy for pyoderma gangrenosum.

### Autora/Coautora

#### **Mariane Minussi Garcia**

Pós-graduanda em Dermatologia  
Faculdades BWS  
Brasil

#### **Maísa Kamano**

Pós-graduanda em Dermatologia  
Faculdades BWS  
Brasil

### Palavras-chave

Pioderma gangrenoso. Artrite reumatoide. Úlcera.

### Keywords

*Pyoderma gangrenosum. Rheumatoide Arthrits. Ulcer.*

## INTRODUÇÃO

O pioderma gangrenoso (PG) é uma dermatose neutrofílica rara, caracterizada por ulceração necrótica dolorosa. Geralmente afeta pacientes da terceira a sexta décadas de vida. PG ocorre com mais frequência nas extremidades inferiores <sup>(1)</sup>.

PG é idiopático em 25-50% dos casos. Em aproximadamente 50% dos casos, foi descrita uma associação com doenças sistêmicas como doença de Crohn, gamopatias monoclonais, artrite soropositiva, colagenoses, doença de Behçet, granulomatose de Wegener e doenças mieloproliferativas e infecciosas, principalmente hepatite e síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) <sup>(2)</sup>.

O PG é classificado em quatro subtipos clínicos: clássico (ulcerativo), bolhoso, pustuloso e vegetante. PG ulcerativo ou clássico geralmente se inicia como uma pústula inflamatória, eritemato-violácea, com alguns milímetros de tamanho, que cresce e forma uma ulceração que gradualmente aumenta de tamanho e profundidade. A úlcera secreta um exsudato purulento e hemorrágico, que pode ser observado facilmente ao se aplicar pressão nas bordas. Esse exsudato purulento e com mau odor pode ser atribuído à colonização bacteriana ou a uma verdadeira superinfecção. A borda é bem delimitada, elevada, de lenta progressão e de cor violácea. Um halo infiltrativo, eritematoso e edematoso se estende até 2 cm da borda da úlcera. A lesão é geralmente solitária, mas úlceras múltiplas podem ocorrer; são tipicamente dolorosas, podem variar de poucos milímetros até 30 cm ou mais, localizados geralmente na face extensora das pernas, mas qualquer sítio anatômico pode ser acometido. Podem ser profundas e expor tendões, fáscia e músculos. As lesões se iniciam na pele saudável e podem ser causadas por trauma (patergia) <sup>(3)</sup>.

A patogênese não é bem conhecida, mas estudos sugerem uma resposta imune anormal em pacientes com predisposição genética, sendo o PG classificado no espectro das síndromes neutrofílicas e autoinflamatórias. Frequentemente ocorre em associação com outras doenças auto-inflamatórias <sup>(4)</sup>.

PG é frequentemente um diagnóstico de exclusão, pois não há achados laboratoriais ou histopatológicos específicos para confirmar o diagnóstico. Portanto, o

PG apresenta muitos desafios clínicos: é difícil de diagnosticar, é frequentemente mal diagnosticado, e geralmente requer uma investigação para doença sistêmica subjacente <sup>(1)</sup>.

Não há terapia específica nem consenso sobre a terapia mais efetiva para o PG. A natureza e a intensidade da conduta terapêutica dependem do número, tamanho e profundidade das lesões, da velocidade de crescimento e aparecimento de novas lesões, da doença associada, do estado clínico do paciente, bem como do risco e da tolerância dele a uma terapia prolongada. O enfoque terapêutico está em reduzir o processo inflamatório da ferida para promover a cicatrização, reduzir a dor e controlar a doença sistêmica que favorece o processo com o mínimo de efeitos colaterais. O tratamento padrão do PG é a terapia local ou combinada com corticosteroides locais e sistêmicos com ou sem terapia sistêmica adjuvante <sup>(5)</sup>.

Este artigo tem como objetivo discutir um caso de pioderma gangrenoso em uma paciente com artrite reumatoide destacando a dificuldade diagnóstica e de se estabelecer um tratamento efetivo.

## RELATO DO CASO

Paciente de 66 anos do sexo feminino, branca, com histórico de artrite reumatoide, há 5 anos em tratamento com reumatologista em uso de prednisona 5mg por dia juntamente com metotrexato 20mg, às segundas feiras e nos restantes dos dias 5mg de ácido fólico, iniciou há aproximadamente 1 ano e 8 meses com placa em tons de castanho e violeta em hálux direito dolorosa e pruriginosa, que evoluiu para placas hipercrômicas ulcerativas, algumas com fundo purulento e outras não, sem cicatrização completa, de bordas bem definidas e limites precisos de tamanhos que variam de 5 mm a 4 cm, nas porções distais dos membros inferiores com quadro de surtos e recidivas (figura 1).

**Figura 1** – Placa hipercrômica ulcerada com presença de crosta hemática, de bordas bem definidas e limites precisos, sem cicatrização completa de aproximadamente 4 cm em região distal membro inferior esquerdo.



Fonte: original da autora.

Há 9 meses notou-se as mesmas lesões em falanges de ambas as mãos. Trouxe os exames solicitados pelo reumatologista: BAAR, hemograma, VHS, TGO, TGP, ureia, creatinina, antiestreptolisina O, todos sem alterações.

Solicitamos biópsia de pele que revelou pele ulcerada com exocitose de neutrófilos, derme fibrótica com moderado infiltrado inflamatório linfomononuclear com exsudato de neutrófilos que compromete a parede dos vasos que são tortuosos, espessados e congestos permeados por eosinófilos, hemácias e hemossiderose, sem degeneração fibrinóide franca de vasos, sem vasculite na amostra. Pesquisa de fungos negativa pelo método de Grocott. Pesquisa de BAAR negativa pelo método de Fite Faraco.

Devido a história clínica com exame físico e biópsia sugestiva de pioderma gangrenoso, iniciamos Minociclina 100mg por dia mantida por 3 meses, e ácido fusídico associado a furoato de mometasona tópico de 12/12h nas lesões ulceradas por 30 dias.

Após 3 meses de tratamento a paciente evoluiu com piora das lesões, com queixas frequentes de dor que por vezes dificultavam a paciente de deambular (figura 2). Neste momento prescrevemos aumento da prednisona de 5mg para 20mg por dia

por 3 meses, e Rifocina Spray nas lesões após o banho e solicitamos exames HIV, hepatite B e C, VDRL, G6PD e raio x de tórax.

**Figura 2** – Placas hipercrômicas castanho violáceas ulceradas, com presença de crostas hemáticas, de bordas bem definidas e limites precisos, sem cicatrização completa que variam de 3 cm a 4 cm em região distal dos membros inferiores.



Fonte: original da autora.

Após 1 ano de acompanhamento, a paciente retorna com os exames em 19/03/2022: hemograma com anemia (Hemoglobina 9,5) normocítica e normocromica, plaquetas 275mil, ureia = 35, creatinina = 0,9, TGO = 12, TGP = 9, GGT = 75, FA = 110, HbsAg, VDRL, anti-HIV, anti-HCV = não reagentes, radiografia de tórax sem alterações, PPD (4/3/22) = 0 mm e introduzimos Sulfametoxazol + Trimetropina 800 + 160mg 1cp de 12 em 12 horas por 10 dias + prednisona 40 mg até iniciarmos imunobiológico prescrito: adalimumabe no esquema de 80mg subcutâneo na primeira semana, 40mg na segunda semana e após 40mg contínuo a cada 2 semanas.

**Figura 3** – Placas hipercromicas castanho violáceas ulceradas, de bordas bem definidas e limites precisos, algumas cicatrizadas e outras sem cicatrização completa que variam de 3 cm a 4 cm em região distal dos membros inferiores.



Fonte: original da autora.

A paciente retornou após 1 mês do uso de imunobiológico, com melhora parcial já que sabemos que a resposta ao adalimumabe pode ser lenta e devido a cronicidade das lesões, a paciente continua seguindo em nosso ambulatório sem previsão de alta.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

O PG costuma se iniciar como um nódulo profundo doloroso ou como uma pústula superficial hemorrágica, muitas vezes após pequenos traumas cutâneos. Cinco variantes clínicas são atualmente reconhecidas: os tipos clássico, bolhoso, pustular, vegetativo e periostomal. O pioderma ulcerado é o mais frequente, caracterizado por úlceras irregulares, com bordas assimétricas e fundo sujo, correspondendo ao padrão do caso relatado. Geralmente é precedido por pústulas e predomina em tronco e membros. O quadro é extremamente doloroso e associam-se mais comumente com artrite reumatóide, gamopatias e doença intestinal inflamatória. Requer tratamento sistêmico na maioria dos casos. A associação com artrite reumatóide pode ocorrer em

até 37% dos doentes com pioderma ulcerado, seu aparecimento é mais comum após o início do quadro de artrite, como é o caso da nossa paciente que apresenta lesão ulcerada característica associada a histórico de artrite reumatoide o que nos auxiliou no diagnóstico<sup>(1,6,7)</sup>.

A avaliação diagnóstica de um paciente com presunção de pioderma gangrenoso tem dois objetivos: primeiro, descartar outras causas de ulceração cutânea e, segundo, determinar se há um distúrbio sistêmico tratável associado. Como não há teste laboratorial específico e a histopatologia é indicativa, mas não diagnóstica, o diagnóstico de pioderma gangrenoso depende inteiramente da apresentação clínica e do curso. Como os achados histopatológicos não são específicos, o diagnóstico de pioderma gangrenoso repousa principalmente em características clínicas. O objetivo principal da biópsia é excluir outras causas de ulceração (ou seja, infecção, vasculite, malignidade). Amostras de biópsia da pele revelam edema e inflamação neutrófila maciça. Também pode haver ingurgitamento e trombose de vasos de pequeno e médio porte, necrose e hemorragia. O infiltrado extremamente denso de leucócitos polimorfonucleares leva à formação de abscesso com necrose e liquefação do tecido com trombose secundária de vênulas. O neutrófilo é a marca citológica do pioderma gangrenoso. Infiltrados neutrófilos podem ser vistos em lesões ativas não tratadas em expansão. Em úlceras totalmente desenvolvidas, há necrose tecidual marcada com infiltrados de célula mononuclear circundante. Achados de biópsia condizentes com nosso relato de caso<sup>(8)</sup>.

Como a incidência de pioderma gangrenoso é baixa, não foram publicados ensaios clínicos randomizados prospectivos e apenas alguns estudos com números de casos de mais de 15 pacientes. Até o momento, nenhuma diretriz para o tratamento do PG foi estabelecida<sup>(9)</sup>.

Não há tratamento padrão-ouro para o PG, mas a terapêutica deve ser guiada pela extensão e profundidades da úlcera, doenças sistêmicas associadas, estado clínico do paciente e disponibilidade de medicamentos. Terapêutica tópica é a primeira escolha para lesões pequenas e em estágios iniciais (pápulas, pústulas, nódulos ou úlceras superficiais); inclui compressas, imunomoduladores tópicos e injeção

intralesional de corticosteroides. Em pacientes com formas graves de PG, ou expansão rápida e resistência ao tratamento tópico, à terapêutica sistêmica é indicada. Corticosteroides são a droga de primeira linha na fase aguda e devem ser iniciados em doses altas. A literatura demonstra que os corticosteroides sistêmicos (prednisona 0,5–1 mg/kg/dia, metilprednisolona até 0,8 mg/kg/dia) são eficazes em um grande número de casos e são uma terapia sistêmica comum de primeira linha. A resposta geralmente é rápida (2-3 dias), interrompendo a progressão da lesão e prevenindo o desenvolvimento de novas lesões. Uma droga poupadora de corticosteroides deve ser usada nas fases iniciais para minimizar a toxicidade e os efeitos colaterais em longo prazo. Essas drogas incluem dapsona, sulfassalazina, metotrexato, azatioprina, micofenolato mofetil, ciclofosfamida, ciclosporina e biológicos. Para o PG resistente aos corticosteroides, os medicamentos biológicos têm sido usados cada vez mais na AL. Os inibidores do TNF- $\alpha$  são preferidos devido a sua disponibilidade e aos dados referentes à segurança em longo prazo, porém seu alto custo ainda limita o uso nessa região <sup>(1,3)</sup>.

Em nossa paciente tentamos terapêutica com minociclina e posteriormente com corticoide oral sem sucesso. Continuamos acompanhando a paciente ambulatorialmente para avaliar a sua plena resposta após iniciarmos a terapia com o adalimumabe (anti-TNF- $\alpha$ ).

## CONCLUSÕES

A concomitância da artrite reumatoide com o surgimento das lesões de pioderma gangrenoso pode nos auxiliar no diagnóstico deste, já que sua patogênese ainda é uma incógnita e não temos exames diagnósticos específicos.

Cabe salientar que o PG é uma doença relevante não só na dermatologia, mas também em várias especialidades clínicas e cirúrgicas, já que, através das lesões cutâneas, é possível diagnosticar não só a doença cutânea, como também doenças

sistêmicas que possam estar associadas. Além disso, as lesões são dolorosas, deformantes e, depois de curadas, deixam cicatrizes atróficas.

## REFERÊNCIAS

1. Ahronowitz I, Harp J. & Shinkai, K. Etiology and Management of Pyoderma Gangrenosum. *Am J Clin Dermatol*. [Internet]. 2012 jun [citado 2021 dez. 8];191–211 (2012). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22356259/>
2. Santos M, Talhari C, Rabelo RF, Schettini APM, Chirano CA, Talhari S. An. *Bras. Dermatol*. [Internet]. 2011 fev [citado 2021 dez. 8]; 2011;86(1):153-6. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abd/a/5NGXs9JtgDjmKZzVL75QyFm/?lang=pt>
3. Rodríguez-Zúñiga MJM, Heath MS, Gontijo JRV, Ortega-Loayza AG. Pyoderma gangrenosum: a review with special emphasis on the Latin American literature. *Na Bras Dermatol*. [Internet]. 2019 Jun [citado 2021 dez. 16]; 94(6):729-743. Disponível em: <https://www.anaisdedermatologia.org.br/en-pioderma-gangrenoso-revisao-com-enfase-articulo-S2666275219300761>
4. Marzano AV, Borghi A, Wallach D, Cugno M. A Comprehensive Review of Neutrophilic Diseases. *Clin Rev Allergy Immunol*. [Internet]. Jul 2017 [citado 2021 dez. 16];54(1):114-130. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28688013/#:~:text=A%20Comprehensive%20Review%20of%20Neutrophilic%20Diseases%20Neutrophilic%20dermatoses,pustules%2C%20bullae%2C%20abscesses%2C%20papules%2C%20nodules%2C%20plaques%20and%20ulcers>
5. Chow RK, Ho VC. Treatment of pyoderma gangrenosum. *J Am Acad Dermatol*. [Internet]. Jun 1996 [citado 2022 mar. 16];34(6):1047-60. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8647970/>
6. Konopka CL, Padulla GA, Ortiz MP, Beck AK, Bittencourt MR, Dalcin DC. Pioderma Gangrenoso: um artigo de Revisão. *J. vasc. bras*. [Internet]. Mar 2013 [citado 2022 mar. 31]; 12(1):25-33. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jvb/a/WxGqtmSHzTpdDnW9kWPGX9L/?format=pdf&lang=en>

7. Costa IMC, Nogueira LSC. Pioderma gangrenoso associado à artrite reumatoide: descrição de caso. An. Bras. Dermatol. [Internet]. Fev 2005 [citado 2022 abr. 13]; 12(1):25-33. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abd/a/tzVWZMF8YtFYmQMxmg4zjtt/?lang=pt>
8. Ruocco E, Sangiuliano S, Gravina AG, Miranda A, Nicoletti G. Pyoderma gangrenosum: an updated review. J Eur Acad Dermatol Venereol. [Internet]. Set 2009 [citado 2022 mai. 08];23(9):1008-17. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19470075/>
9. Reichrath J, Bens G, Bonowitz A, Tilgen W. Treatment recommendations for pyoderma gangrenosum: an evidence-based review of the literature based on more than 350 patients. J Am Acad Dermatol. [Internet]. Ago 2005 [citado 2022 mai. 08];53(2):273-83. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16021123/>