

PIODERMA GANGRENOSO PUSTULOSO E DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL – RESOLUÇÃO APÓS PROCTOCOLECTOMIA

Pedro Andrade¹, Maria Manuel Brites², Henrique Alexandrino³, Américo Figueiredo⁴

¹Interno do Internato Complementar de Dermatologia e Venereologia/Resident, Dermatology and Venereology

²Assistente Hospitalar de Dermatologia e Venereologia/Consultant, Dermatology and Venereology

³Assistente Hospitalar de Cirurgia Geral/Consultant, General Surgery Specialist

⁴Director de Serviço; Professor Doutor de Dermatologia e Venereologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra/ Head of Dermatology Department; Professor of Dermatology and Venereology of Coimbra University
Serviço de Dermatologia, Hospitais da Universidade de Coimbra, EPE, Coimbra, Portugal

RESUMO – Relata-se o caso de doente de 67 anos de idade observada com placas eritematovioláceas dolorosas centradas por pústulas nas extremidades dos membros inferiores, com evolução de 1 mês, progredindo para lesões ulceradas de crescimento centrífugo, com bordos infiltrados e descolados, com análise histológica compatível com pioderma gangrenoso. Associava diarreia mucopiossanguinolenta, erosões orais e febre, com 3 meses de evolução. A colonoscopia subtotal foi sugestiva de doença inflamatória intestinal com envolvimento contínuo da mucosa visualizada. Ao 10º dia de internamento foi submetida a colectomia esquerda na sequência de perfuração cólica, e posteriormente a proctocolectomia total por complicação pós-operatória. Observou-se cicatrização rápida das lesões nos 3 meses seguintes, sob tratamento com dermocorticoide, sem recidiva em *follow-up* de 2 anos.

O pioderma gangrenoso pustuloso é uma entidade clínica rara; salienta-se neste caso a evolução sinérgica das doenças intestinal e cutânea, e em particular a rápida resolução do quadro cutâneo após proctocolectomia.

PALAVRAS-CHAVE – Pioderma Gangrenoso; Doença Inflamatória Intestinal; Proctocolectomia.

PUSTULAR PYODERMA GANGRENOSUM AND INFLAMMATORY BOWEL DISEASE – HEALING AFTER PROCTOCOLECTOMY

ABSTRACT – We present the case of a 67-year-old patient observed with multiple painful violaceous plaques with central pustules on distal lower limbs, rapidly transforming into deep ulcers with infiltrated undermined borders and centrifuge progression, associated with mucous bloody diarrhea, oral erosions and hyperthermia in the previous three months. Histopathologic skin examination was consistent with the diagnosis of pyoderma gangrenosum (PG). Subtotal colonoscopy showed a severe continuous rectocolitis, consistent with unspecific inflammatory bowel disease (IBD). Due to colonic perforation, the patient was submitted to left colectomy, and afterwards to total proctocolectomy. Treatment with topical corticosteroids was performed and complete ulcer healing was observed three months after surgery, without recurrence in the following 2 years. Pustular PG is a rare condition; the relevance of this case is supported not only by the synergic evolution of severe pustular PG and IBD, but also by the prompt regression of the former after proctocolectomy.

KEY-WORDS – Pyoderma Gangrenosum; Inflammatory Bowel Diseases; Proctocolectomy.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.
No conflicts of interest.

Caso Clínico

Correspondência:

Dr. Pedro Andrade

Serviço de Dermatologia e Venereologia
Hospitais da Universidade de Coimbra, EPE
Praceta Mota Pinto
3000-075 Coimbra, Portugal
Tel: 00351 239400420
Fax: 00351 239400490
E-mail: pedro.andrade@portugalmail.com

INTRODUÇÃO

O Pioderma Gangrenoso é uma dermatose neutrofílica rara, de etiologia não esclarecida¹⁻³, de natureza polimorfa e recidivante, com carácter localmente destrutivo e potencialmente fatal. Apesar de se manifestar a nível cutâneo, tipicamente sob a forma de lesões ulceradas dolorosas com base necrótica e bordos infiltrados, violáceos e descolados^{4,5}, é, na realidade, uma doença sistémica, podendo cursar com febre e diversas manifestações extracutâneas⁶. Em cerca de metade dos casos é uma doença idiopática isolada, mas nos restantes surge associado a diversas patologias sistémicas, em particular entidades clínicas que traduzem um determinado grau de anomalia imunológica^{1,3-6}. A doença inflamatória intestinal, em particular a doença de Crohn e a colite ulcerosa, são as mais frequentemente associadas, mas várias outras patologias (doenças mieloproliferativas, paraproteinémias, artropatias inflamatórias, entre outras) têm sido também relacionadas^{4,6}. O tratamento é moroso e frequentemente agressivo, com taxas de sucesso variáveis e não reprodutíveis em todos os casos. As alternativas terapêuticas são múltiplas, abrangendo um leque vasto de fármacos de acção sistémica e tópica^{4,6}. As formas não isoladas de pioderma gangrenoso poderão ser mais refractárias aos tratamentos convencionais e beneficiam habitualmente das medidas de tratamento ou estabilização das doenças associadas⁶.

CASO CLÍNICO

Descrevemos o caso de uma doente caucasóide do sexo feminino, de 67 anos, referenciada para a consulta externa de Dermatologia por apresentar múltiplas lesões papulosas e em placa de tonalidade eritematoviolácea, muito dolorosas, associadas a pústulas ou

bolhas de conteúdo hematopurulento, localizadas a nível do dorso de ambos os pés, com cerca de um mês de evolução (Fig. 1). Estas lesões tinham agravamento progressivo, originando úlceras profundas de bordos



Fig. 1 - Múltiplas lesões pustulosas e bolhasas no dorso do pé direito (em cima) progredindo rapidamente para lesões ulceradas dolorosas com bordos violáceos (em baixo).

Caso Clínico

infiltrados, violáceos e descolados, de crescimento centrífugo (Fig. 1). Esta dermatose surgia no contexto de um quadro caracterizado por astenia, anorexia e perda ponderal não quantificada com três meses de duração, associado a episódios recorrentes de diarreia mucopiossangüinolenta, tenesmo, dor abdominal tipo cólica de distribuição difusa, lesões erosivoulceradas dolorosas da mucosa oral e hipertermia, de natureza não esclarecida e agravamento recente. Tratava-se de uma doente sem antecedentes pessoais relevantes à excepção de fissura anal crónica, não fazendo outra medicação para além de modificadores da motilidade gastrointestinal e analgesia local, de que fazia uso de forma esporádica. Não havia registo de alergias conhecidas ou antecedentes familiares relevantes.

A biópsia incisional de uma lesão dos membros inferiores revelou pústula intraepidérmica e um infiltrado dérmico denso rico em células polimorfonucleares (PMN) com carioclasia e sem vasculopatia (Fig. 2), compatível com o diagnóstico clínico de pioderma gangrenoso pustuloso.

Nesse contexto, a doente foi internada no Serviço de Dermatologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra - EPE para terapêutica específica e estudo complementar. À entrada, encontrava-se subfebril, com dor e distensão abdominais em contexto de diarreia mucosa abundante, sendo evidentes, para além de múltiplas lesões erosivoulceradas com dimensões entre os 2 e os 8mm de diâmetro a nível da mucosa lingual e jugal, extensas placas mucosas brancas aderentes, cobrindo uma grande superfície da superfície dorsal da língua e palato, sugestivas de candidíase oral (Fig. 3). Não apresentava outras lesões do restante tegumento, à excepção das lesões ulceradas descritas dos membros inferiores.

Análiticamente foi evidenciada elevação da proteína C-reativa (19mg/dl) e velocidade de sedimentação (83mm na 1ª hora), leucocitose (13.400 G/L) com neutrofilia (83,2% PMN) e anemia normocítica normocrómica com perfil de cinética do ferro enquadrável em contexto de doença crónica (Hg 9,2g/dl). Adicionalmente, foram detectados títulos séricos elevados (++) de anticorpos anti-citoplasma neutrofílico (x-ANCA). As restantes análises realizadas (sumária de urina tipo 2, proteinograma electroforético e imuno-electroforese séricas, serologias virais para CMV, HBV, HCV e HIV, anticorpos anti-*Saccharomyces cerevisiae* – ASCA –, pesquisa de toxina de *Clostridium difficile* nas fezes, hemoculturas e coproculturas) não revelaram alterações relevantes. A colonoscopia permitiu a visualização de rectocolite severa contínua com importante ulceração

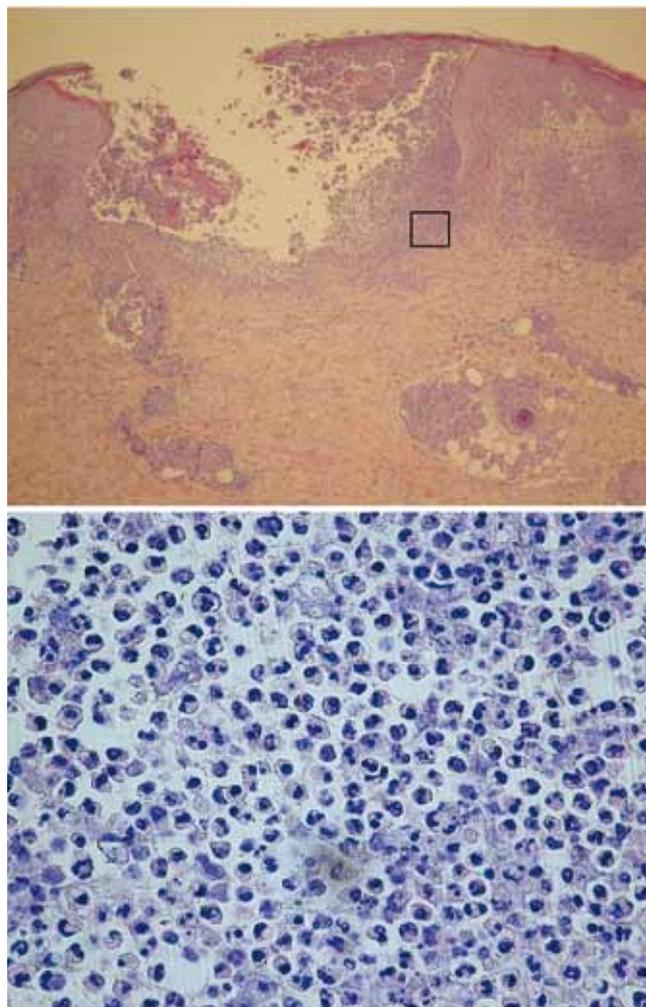


Fig. 2 - Estudo histopatológico de biópsia de lesão pustulosa do pé direito, revelando pústula intraepidérmica com infiltrado dérmico denso de células polimorfonucleares com carioclasia, sem vasculopatia (H&E, 100x; detalhe na imagem inferior, H&E 400x).

da mucosa, por vezes afectando toda a circunferência luminal, extendendo-se até aos 65cm da margem anal, ponto em que foi interrompida a progressão do exame por intolerância da doente. As biópsias da mucosa intestinal realizadas por via endoscópica evidenciaram alterações inflamatórias crónicas compatíveis com doença inflamatória intestinal, na ausência de critérios que permitissem a classificação da mesma. A endoscopia digestiva alta não revelou alterações dignas de registo a nível das mucosas esofágica, gástrica ou duodenal e a radiografia abdominal simples evidenciava apenas sinais de distensão cólica marcada, sem outras particularidades.

Caso Clínico



Fig. 3 - Placas mucosas brancas aderentes e lesões erosivas a nível da superfície dorsal da língua.

Perante o diagnóstico de pioderma gangrenoso pustuloso em contexto de doença inflamatória intestinal não classificada de evolução síncrona em associação a candidíase oral, a doente iniciou tratamento com metilprednisolona (48mg/dia, *per os*), mesalazina (1g, 6-6h *per os*), omeprazol (40mg *ev id*), fluconazol (toma inicial 200mg *ev*, e posteriormente 100mg *ev id*), e associação de antibióticos orais (ciprofloxacina 500mg 12-12h e metronidazol 500mg 8-8h), para além de terapêutica analgésica e de suporte hidroelectrolítico. A ausência de resposta ao tratamento motivou a realização de segunda colonoscopia ao 10º dia de internamento, que precipitou um quadro de abdómen agudo por perfuração rectossigmoideia com consequente peritonite purulenta, pelo que a doente foi sujeita a laparotomia em contexto de urgência para realização de hemicolectomia esquerda alargada e construção de colostomia terminal. Na sequência de complicação pós-operatória precoce, foi realizada hemicolectomia direita restante no 27º dia de internamento e posteriormente ressecção anterior do recto por formação de abscesso perirectal. O exame macroscópico e microscópico das peças operatórias confirmou a presença de processo inflamatório crónico contínuo transmural, com úlceras mucosas profundas e infiltrado neutrofilico importante, mas foi inconclusivo relativamente à classificação da doença inflamatória intestinal, atendendo ao contexto de peritonite aguda e ausência de critérios histológicos específicos.

No pós-operatório procedeu-se a uma rápida suspensão da corticoterapia sistémica e sua substituição pela aplicação de dermocorticoide de elevada potência

(propionato de clobetasol pomada, 0,05%) em oclusão sobre as lesões cutâneas dos membros inferiores, misturado em partes iguais com antibiótico tópico (ácido fusídico pomada, 2%). Observou-se uma melhoria progressiva das lesões cutâneas, com cicatrização completa três meses após a primeira cirurgia. Não foram observados fenómenos de patergia envolvendo as feridas operatórias ou recorrência das lesões em *follow-up* de 2 anos.

DISCUSSÃO

A variante pustulosa de pioderma gangrenoso é, entre as demais, pouco comum, e está particularmente associada à doença inflamatória intestinal^{4,5}, nomeadamente à doença de Crohn. Tal como as demais variantes de pioderma gangrenoso, é frequentemente agressiva, localmente destrutiva e de difícil resolução. Os tratamentos recomendados são múltiplos e não consensuais, baseados num pequeno número de estudos e centrados de forma empírica em fármacos de acção sistémica com acção imunossupressora ou imunomoduladora⁴⁻⁶. Agentes como corticosteróides orais, ciclosporina e imunoglobulina humana figuram entre os mais frequentemente administrados, embora com resultados muito variáveis e, em regra, limitados pela longa duração dos tratamentos e toxicidade intrínseca dos mesmos^{2-4,6}. Estas limitações traduzem, no fundo, o desconhecimento dos mecanismos etiopatogénicos da doença e a inexistência de estudos comparativos controlados com amostras consideráveis, em virtude da sua raridade⁶. Em formas mais limitadas da doença, e particularmente quando esta surge de forma isolada, vários agentes de acção tópica têm sido propostos^{1,3,4}; os dermocorticoide de elevada potência são os mais consensuais, podendo elevar a taxa de sucesso quando associados a fármacos de acção sistémica^{5,6}, mas o seu benefício como terapêutica isolada é, ainda assim, pouco consistente.

Quando associado a outras doenças sistémicas, o controlo do pioderma gangrenoso é particularmente difícil, sendo frequentemente resistente às terapêuticas convencionais e descrevendo um maior risco de recorrência. Nestes casos, o sucesso terapêutico é, muitas vezes, dependente da estabilização ou resolução da doença subjacente^{5,6}. No caso presente, é interessante verificar que o pioderma gangrenoso surgiu de forma quase síncrona com a doença inflamatória intestinal, estabelecendo uma clara relação entre ambas⁷. A falência do tratamento médico instituído e a progressão

Caso Clínico

para um quadro de urgência cirúrgica propiciou a instituição de um tratamento radical da doença inflamatória intestinal, que consistiu na exérese sequencial de todo o cólon e recto, únicas estruturas do tubo digestivo onde foi demonstrado envolvimento inequívoco pela doença. Esta, traduzindo-se sob a forma de proctocolite severa com envolvimento contínuo da mucosa e ulceração extensa, apesar de clinicamente sugestiva de colite ulcerosa, foi considerada como inclassificável atendendo à inexistência de critérios histológicos específicos, aparente envolvimento transmural da parede intestinal (sendo o quadro de irritação peritoneal um factor limitante para a valorização da inflamação da serosa) e associação a lesões erosivoulceradas da mucosa oral (mais frequentes na doença de Crohn). O tratamento cirúrgico electivo da doença inflamatória intestinal é, hoje em dia, ponderado em caso de doença grave e limitada em contexto de falência de tratamento médico, sendo que as recentes modalidades terapêuticas com recurso a fármacos imunossuppressores e biológicos têm limitado ou atrasado de alguma forma a sua utilização na maioria dos casos. É irrefutável, no entanto, a sua eficácia terapêutica, particularmente nas formas graves de colite ulcerosa. É conhecido também o benefício terapêutico do tratamento cirúrgico sobre as principais manifestações extracutâneas da doença, incluindo a espondilite anquilosante, o eritema nodoso, a irite, a conjuntivite e, em particular, o pioderma gangrenoso^{5,7-9}, embora de forma inconstante¹⁰. Estas entidades extra-intestinais, apesar de poderem ser um factor favorável à consideração do tratamento cirúrgico, não constituem, por si só, indicação para a realização do mesmo⁵. No caso particular do pioderma gangrenoso, qualquer terapêutica cirúrgica poderá consistir um risco de desenvolvimento de novas lesões sobre as feridas operatórias, caso se verifiquem fenómenos de patergia⁴. No caso apresentado, a terapêutica cirúrgica (colectomia e, posteriormente, ressecção anterior do recto) foi imposta pelas circunstâncias clínicas e revelou-se extremamente eficaz no controlo da doença inflamatória intestinal e simultaneamente do pioderma gangrenoso, permitindo a rápida cicatrização das lesões cutâneas ulceradas, sendo que a utilização concomitante de dermatocorticóides de elevada potência poderá ter tido um papel adjuvante, mas limitado. Os resultados obtidos

fazem ressurgir questões relativamente à natureza da ligação entre o pioderma gangrenoso e a doença inflamatória intestinal, em particular no que diz respeito aos mecanismos imunológicos anómalos associados à mucosa intestinal e o seu papel na génese e regressão das lesões cutâneas de pioderma gangrenoso.

BIBLIOGRAFIA

1. Bhat RM. Management of pyoderma gangrenosum – an update. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2004;70(6):329-35.
2. Cohen PR. Neutrophilic dermatoses: a review of current treatment options. *Am J Clin Dermatol.* 2009;10(5):301-12.
3. Wollina U. Clinical management of pyoderma gangrenosum. *Am J Clin Dermatol.* 2002;3(3):149-58.
4. Gettler S, Rothe M, Grin C, Grant-Kels J. Optimal treatment of pyoderma gangrenosum. *Am J Clin Dermatol.* 2003;4(9):597-608 .
5. Ruocco E, Sangiuliano S, Gravina AG, Miranda A, Nicoletti G. Pyoderma gangrenosum: an updated review. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23(9):1008-17.
6. 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.* 2005;53(2):273-83.
7. Mir-Madjlessi SH, Taylor JS, Farmer RG. Clinical course and evolution of erythema nodosum and pyoderma gangrenosum in chronic ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* 1985;80(8):615-20.
8. Goudet P, Dozois RR, Kelly KA, Ilstrup DM, Phillips SF. Characteristics and evolution of extraintestinal manifestations associated with ulcerative colitis after proctocolectomy. *Dig Surg.* 2001;18(1):51-5.
9. Rimbaud P, Maynadier J. Pyoderma gangrenosum and hemorrhagic rectocolitis. Rapid cure after colectomy. *Bull Soc Fr Dermatol Syphiligr.* 1967;74(4):482-4.
10. Levitt MD, Ritchie JK, Lennard-Jones JE, Phillips RK. Pyoderma gangrenosum in inflammatory bowel disease. *Br J Surg.* 1991;78(6):676-8.