

Tratamento de pioderma gangrenoso com ciclosporina

Treatment of pyoderma gangrenosum with cyclosporin

Rodrigo Lopes Barreto, Julian Pedroso de Oliveira, Maria Denise Fonseca Takahashi, Marcelo Menta Simonsen Nico, Maria Cecília M. R. Machado, Evandro A. Rivitti

Departamento de Dermatologia. Hospital das Clínicas. Faculdade de Medicina. Universidade de São Paulo (HC- FMUSP). São Paulo. Brasil.

Correspondencia:
Rodrigo Lopes Barreto
Hospital das Clínicas FMUSP.
Av Eneas de Carvalho Aguiar, 255
CEP 05403/000. São Paulo. Brasil

O pioderma gangrenoso é uma dermatose neutrofílica rara e destrutiva de causa obscura. O diagnóstico é eminentemente clínico, podendo estar associado a doenças sistêmicas em 50 a 80 % das casas.

Os corticosteróides são as drogas mais utilizadas no tratamento desta afecção; sulfona, clofazimina e minociclina são outras opções, sendo em geral empregados em associação com corticosteróides. O primeiro relato do uso de ciclosporina foi em 1985 e desde então vem sendo usada em diversos doentes em especial os mais graves ou refratários aos tratamentos habituais. Neste artigo relatamos o caso de um doente com pioderma gangrenoso recidivante com brilhante resposta à ciclosporina e fazemos uma revisão do seu uso no tratamento desta afecção.

Relato de caso

Doente masculino de 19 anos com história de lesões de pele há duas semanas. O exame dermatológico mostrava pústulas integrais e firmes, dolorosas, que confluíram para úlceras com bordas subminadas, de diversos tamanhos, sem tendência à cicatrização espontânea, localizadas no tronco, braços e face. O doente apresentava-se prostado e febril (38°).

Todas as culturas da secreção foram negativas. O exame histopatológico mostrava dermatose neutrofílica compatível com pioderma gangrenoso. As colorações para bacilos álcool ácido resistente, fungos e bactérias foram negativas. Os exames

laboratoriais iniciais mostravam intensa leucocitose (28.800), plaquetose (706.000), aumento da imunoglobulina G (1768) e imunoglobulina A (921), suspeitando-se de paraproteinemia ou leucemia mielóide crônica como doença de base. Essas possibilidades foram descartadas pela normalidade da biópsia de medula óssea, mielograma e imunoelétroforese de proteínas. Foi iniciado tratamento com prednisona 1mg/kg/dia com melhora em duas semanas. Após quatro semanas novas lesões pustulosas surgiram sendo aumentado a dose de prednisona para 2 mg/kg/dia e associado a dapsona 100 mg/dia sem resposta, substituindo-a por clofazimina 300 mg/dia sem melhora. Com progressão contínua do quadro foi iniciado ciclosporina 5mg/kg/dia mantendo-se ainda a prednisona. Após 20 dias 70% das lesões estavam cicatrizadas e em um mês a cicatrização foi completa. O único efeito colateral foi aumento da pressão arterial controlado com amilodipina 10 mg/dia. O doente é acompanhado ambulatorialmente há cinco meses sem recidiva, sendo optado por retirada lenta e progressiva das drogas.

Discussão

O pioderma gangrenoso, inicialmente, descrito por Brusting e cols em 1930[1], é dermatose neutrofílica rara e destrutiva de causa ainda obscura. Caracteriza-se clinicamente por nódulo eritemato-violáceo ou pústula que progride rapidamente para úlcera dolorosa, única ou múltipla, de bordas irregulares e



Figura 1. Múltiplas pústulas, evoluindo para úlceras de fundo sujo e bordas subminadas e purulentas no tórax anterior, ombro e membro superior esquerdo.



Figura 2. Aspecto das lesões no tórax anterior antes do inicio do tratamento com ciclosporina..



Figura 3. Tórax anterior após 1 mes de tratamento com ciclosporina.

subminadas com fundo necrohemorrágico. Tipicamente afeta membros inferiores e abdome, mas pode ocorrer em qualquer área da pele. Raramente acomete mucosas[2]. Apresenta quatro formas clínicas: ulcerativa, pustulosa, bolhosa e vegetativa. Uma outra variante de pioderma gangrenoso é conhecida como pioderma maligno, afeta homens jovens, na porção cefálica ou mais especificamente pré-auricular e não relacionada a doença sistêmica[3]. Por vezes aparece pós-trauma ou procedimento cirúrgico[2]. Nessa situação é comumente confundido com infecção da ferida cirúrgica, sendo tratado erroneamente com antibióticos ou desbridamentos cirúrgicos[4], o que pode acen-tuar a gravidade das lesões, pois o pioderma exibe patergia[5] em 30 % dos casos.

O pioderma gangrenoso pode estar associado a doenças sistêmicas, em freqüência que varia entre 50 a 80% dos ca-

sos[6]; sendo as mais freqüentemente associadas a doença inflamatória intestinal, a artrite reumatóide e as doenças mieloproliferativas.

O diagnóstico é eminentemente clínico. As culturas das pústulas são negativas e o exame histopatológico compatível com dermatose neutrofílica, apesar de não específico, complementa o diagnóstico e afasta a possibilidade de outras afecções. Os principais diagnósticos diferenciais são: piodermitite, halogenodermose, acne fulminante, sífilis terciária e dermatite factícia[7].

No tratamento desta afecção são geralmente empregados os corticósteroides, entretanto, alguns doentes não apresentam melhora e cerca de 50% desenvolvem efeitos colaterais graves[8]. Sulfona, clofazimina e minociclina são outras opções, sendo em geral empregados em associação com os corticos-

teróides. Drogas como a azatioprina, micofenolato de mofetil, tacrolimus e imunoglobulina humana intravenosa tem sido tentadas com algum sucesso[9].

O primeiro relato de um paciente pioderma gangrenoso tratado com ciclosporina foi feito por Curley e colaboradores em 1985[10]. Tratava-se de mulher com lesões localizadas nas pernas por 14 anos, refratária a 14 tentativas terapêuticas. Houve cicatrização após 3 semanas de tratamento.

Desde então encontramos na literatura 78 doentes com pioderma gangrenoso que receberam esta medicação, destes 70 já tinham sido tratados anteriormente com outras medicações. Destes 66 % eram do sexo feminino e 56% apresentaram doença sistêmica associada. Dos 78 doentes tratados com ciclosporina, como monoterapia ou não, 58 apresentaram cicatrização completa das lesões sem recidiva. Trinta por cento dos doentes apresentaram efeitos colaterais sendo os mais comuns a nefrotoxicidade (n=11) e a hipertensão arterial (n=6), que responde a diminuição da dose de ciclosporina e aos anti-hipertensivos antagonistas de cálcio, como no doente relatado.

Algumas hipóteses tentam explicar o efeito da ciclosporina no pioderma gangrenoso. A boa resposta ao uso da ciclosporina sugere que o componente celular seja o mais importante na gênese da doença; essa teoria é corroborada pela observação que gestantes portadoras de pioderma gangrenoso mostram

melhora da doença durante a gestação e recidivas no pós-parto. É sabido que uma das alterações imunológicas da gestação é a diminuição da produção de IL-2 e consequentemente da IL-1, efeito semelhante ao uso da ciclosporina[11]. Outros autores consideram o pioderma gangrenoso como uma aberração imunológica, as lesões seriam secundárias a uma tentativa do organismo de rejeitar um segmento de pele lesada (patergia), em um fenômeno análogo à rejeição de enxerto. A ciclosporina bloquearia esse processo de rejeição auto-imune via célula T. Essa teoria também é defendida por Shelley e Shelley[12], que nomeiam esse fenômeno como auto-imunidade destrutiva, que levaria a uma cadeia de inflamação auto-imune e destruição tecidual. A ciclosporina corrigiria o desequilíbrio imunológico dessa área, permitindo a cicatrização da úlcera[12].

Os dados apresentados indicam ser a ciclosporina eficaz no tratamento do pioderma gangrenoso (74,3% de cicatrização). Seu uso é encorajador, porém é necessária vigilância quanto aos efeitos colaterais. Os resultados são tão bons que alguns autores já defendem o uso da ciclosporina como tratamento de primeira escolha para esta doença[13, 14]. Consideramos que este medicamento deva ser utilizado nos casos mais rebeldes e recidivantes, pelo custo do tratamento e pelos efeitos colaterais possíveis.

Bibliografia

1. Brusting LA, Goeckerman WH, O'Leary PA. Pyoderma (ectyma) gangrenosum: Clinical and experimental observations in five cases occurring in adults. *Arch Dermatol.* 1930;22:655-80.
2. Tjandra, JJ, Hughes LE. Parastomal pyoderma gangrenosum in inflammatory bowel disease. *Dis Colon Rectum.* 1994;37:938-42.
3. Cardinali, C, Giomi B, Caproni M, Fabbri P. Guess what! Malignant pyoderma responding to cyclosporine. *Eur J Dermatol.* 2001;11: 595-6.
4. Martin de Hijas C, del-Rio E, Gorospe MA, Vélez A, García del Pozo JA. Large peristomal pyoderma gangrenosum successfully treated with cyclosporine and corticosteroids. *J Am Dermatol.* 1993;29:1034-5.
5. Vlackova-Laskoska MT, Laskoski DS, Caca-Biljanovska NG, Darkoska JS. Pyoderma gangrenosum successfully treated with cyclosporin A. *Adv Exp Med Biol.* 1999;455: 541-5.
6. Vidal D, Puig L, Gilaberte M, Alomas A. Review of 26 cases of classical pyoderma gangrenosum: clinical and therapeutic features. *J Dermatolog Treat.* 2004;15: 146-52.
7. Powell FC, Su WP, Perry HO. Pyoderma gangrenosum: classification and management. *J Am Acad Dermatol.* 1996;34:395-409.
8. Kavanagh GM, Ross JS, Cronin E, Smith NP, Black MM. Recalcitrant pyoderma gangrenosum: two cases successfully treated with cyclosporin A. *Clin Exp Dermatol.* 1992;17:49-52.
9. Wollina U. Clinical management of pyoderma gangrenosum. *Am J Clin Dermatol.* 2002; 3: 149-58.
10. Curley RK, Macfarlane AW, Vickers CF. Pyoderma gangrenosum treated with cyclosporin A. *Br J Dermatol.* 1985;113: 601-4.
11. Futami H, Kodaira M, Furuta T, Hanai H, Kaneko E. Pyoderma gangrenosum complicating ulcerative colitis: successful treatment with methylprednisolone pulse therapy and cyclosporine. *J Gastroenterol.* 1998; 33:408-11.
12. Shelley ED, Shelley WB. Cyclosporine therapy for pyoderma gangrenosum associated with sclerosing cholangitis and ulcerative colitis. *J Am Acad Dermatol.* 1988;18:1084-8.
13. 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;24:83-6.
14. Wines N, Wines M, Ryman W. Understanding pyoderma gangrenosum: a review. *Med Gen Med.* 2001;27: 3:6.