

PIODERMA GANGRENOSO ASSOCIADO A HEPATITE C CRÓNICA TRATADO EFICAZMENTE COM ETANERCEPT

Ermelindo Tavares¹, José Alberto Dores², João Aranha²

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

²Assistente Graduado de Dermatologia e Venereologia/ Graduated Consultant, Dermatology and Venereology Serviço de Dermatologia e Venereologia/Department of Dermatology and Venereology, Hospital Distrital de Santarém, Portugal

RESUMO – Introdução: O pioderma gangrenoso (PG) é uma dermatose neutrofílica, ulcerativa, recorrente e de etiopatogenia desconhecida. **Caso clínico:** Homem, de 43 anos, ex-toxicodependente e portador de hepatite C crónica, observado por quadro clínico com 6 meses de evolução, caracterizado por úlceras dolorosas, de fundo supurativo e necrótico, localizadas nos membros inferiores e em áreas de picadas por agulha. Colocou-se como principal hipótese de diagnóstico o PG, tendo o exame histológico do bordo da lesão demonstrado alterações compatíveis com o mesmo. A avaliação imagiológica e laboratorial evidenciou apenas alterações relacionadas com a doença hepática crónica. Foi submetido, em momentos diferentes, a tratamentos com corticóides sistémicos, ciclosporina, dapsona e talidomida, sem resposta satisfatória. Após introdução do etanercept, verificou-se remissão completa do quadro. Doze meses após introdução do anti-TNF- α , o doente encontra-se sem lesões cutâneas, alterações hepáticas relevantes ou elevação da carga viral. **Conclusão:** O etanercept mostrou-se ser uma alternativa eficaz e segura.

PALAVRAS-CHAVE – Pioderma Gangrenoso; Hepatite C Crónica; Talidomida; Corticóides; Etanercept.

PYODERMA GANGRENOSUM ASSOCIATED WITH CHRONIC HEPATITIS C SUCCESSFULLY TREATED WITH ETANERCEPT

ABSTRACT – Introduction: Pyoderma gangrenosum (PG) is an idiopathic, recurrent, neutrophilic and ulcerative skin disease. **Case report:** A 43-year-old man with chronic hepatitis C and drugs addiction in the past presented with a 6-months history of painful, violaceous, suppurative and necrotic ulcers on his lower extremities and any skin area injured by needle stick. PG was the main diagnosis proposed. Histological examination of the lesion edge demonstrated microscopic changes compatible with PG. Laboratory and radiological evaluation findings were compatible with his chronic liver disease. The patient was treated, in different moments, with systemic steroids, cyclosporine, dapsone, and thalidomide, with no satisfactory response. A complete remission was achieved with etanercept. Twelve months later, there were no signals of skin lesions, relevant hepatic damages or increase in viral load. **Conclusion:** Etanercept was a safe and effective therapeutic option.

KEY-WORDS – Pyoderma Gangrenosum; Hepatitis C, Chronic; Thalidomide; Glucocorticoids; Receptors, Tumor Necrosis Factor; Immunoglobulin G.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

No conflicts of interest.

Suporte financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

No sponsorship or scholarship granted.

Recebido/Received – Março/March 2012; Aceite/Accepted – Maio/May 2012.

Caso Clínico

Correspondência:

Dr. Ermelindo Tavares

Hospital Distrital de Santarém

Serviço de Dermatologia e Venereologia

Hospital Distrital de Santarém

Av. Bernardo Santareno

2005-177 Santarém, Portugal

E-mail: tavares.ermelindo@gmail.com

Tel.: +351 963115200

INTRODUÇÃO

O pioderma gangrenoso (PG) é uma dermatose neutrofílica recorrente, de etiopatogenia pouco esclarecida e caracterizada por elevada morbidade. Metade dos doentes tem uma patologia sistémica subjacente, sendo a doença inflamatória intestinal (doença de Crohn e colite ulcerosa), as doenças reumáticas (artrites seropositivas e seronegativas) e as neoplasias hematológicas (leucemias, gamopatias monoclonais) as mais comuns^{1,2}. Em 25 a 50% dos doentes não é encontrada associação com outras patologias^{1,2}.

O PG afeta principalmente doentes entre os 20 e 50 anos de idade³. Em termos clínicos, existem quatro variantes da doença, nomeadamente ulcerativa, bolhosa, vegetante e pustulosa². A forma ulcerativa, a mais comum, caracteriza-se inicialmente por pápulas e/ou nódulos violáceos que progridem para lesões ulceradas e dolorosas². Em até 25% dos casos, o PG é desencadeado por trauma local, fenómeno conhecido como patergia⁴.

Os autores relatam um caso insólito de PG associado à hepatite C crónica tratado eficazmente com etanercept e realizam a revisão da literatura focando o papel dos agentes inibidores do fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α) no tratamento desta dermatose, especialmente nos doentes com hepatite C crónica.

CASO CLÍNICO

Homem de 44 anos, caucasiano, natural e residente em Ferreira do Zêzere, referenciado à consulta de Dermatologia em Maio de 2007 por quadro cutâneo com seis meses de evolução, caracterizado por máculas, pápulas e nódulos eritemato-violáceos, de aparecimento espontâneo e após picadas de agulha, que progrediam para úlceras dolorosas, com exsudação fétida. Referia febre, mal-estar e mialgias. Negava artralhas, lombalgias, úlceras orais, genitais ou perianais, dor

abdominal, diarreia, retorragias, perda ponderal, perdas hemáticas e sudorese noturna.

Tinha como antecedentes pessoais toxicod dependência injectável (heroína e cocaína), em programa de desintoxicação (medicado com topiramato, halazepam, buprenorfina e metadona) no Centro de Atendimento aos Toxicod dependentes de Tomar e sem recaída há um ano; hepatite C crónica de evolução desconhecida, sem tratamento ou seguimento e síndrome depressivo.

O exame objetivo geral não demonstrou alterações relevantes. Ao exame dermatológico observavam-se lesões em vários estádios de evolução (Fig. 1), nomeadamente (1) placas eritemato-violáceas, bem delimitadas, dolorosas à palpação, na face anterior das coxas; (2) nódulo eritemato-violáceo, bem delimitado, doloroso à palpação, com erosão central superficial, na face interna do terço superior da coxa direita; (3) úlcera redonda, dolorosa, medindo 5cm de diâmetro, contendo exsudado piossanguinolento no fundo, na face lateral do terço inferior da coxa direita; e (4) úlcera oval, de bordos irregulares, violáceos e infiltrados, medindo 10x5 cm, dolorosa, com exsudado purulento e material necrótico no fundo, envolvendo a face lateral dos terços médio e superior da perna direita.

Colocou-se como hipótese de diagnóstico o PG e o doente permaneceu internado para avaliação etiológica.

Os exames complementares de diagnóstico (Tabela 1) revelaram, de anormal, apenas elevação da velocidade de hemossedimentação e da proteína C-reativa; os exames serológicos confirmaram a infeção pelo vírus da hepatite C crónica (VHC). A biópsia cutânea do bordo da lesão maior revelou epiderme sem alterações; infiltrado inflamatório perivascular constituído essencialmente por neutrófilos, em toda a espessura da derme e tecido adiposo subcutâneo; focos de leucocitoclasia e a ausência de vasculite (Fig. 2). As colorações para fungos [periodic acid Schiff (PAS), Grocott] e micobactérias (Ziehl-Nielsen) foram negativas.

Caso Clínico

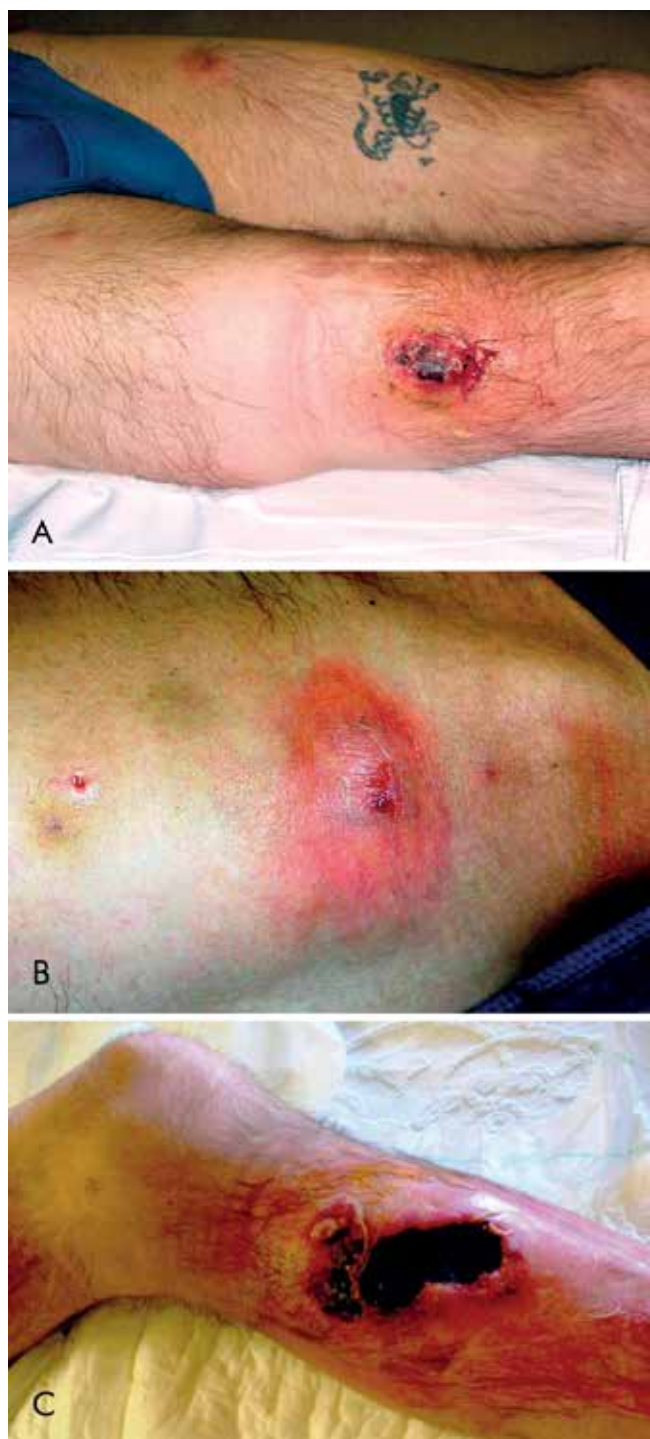


Fig 1 - Placas eritemato-violáceas e dolorosas (A). Nódulo eritemato-violáceo com erosão superficial central, na face interna da coxa direita (B). Úlcera redonda, dolorosa, contendo exsudado piossanguinolento (A). Úlcera de bordos irregulares, violáceos e infiltrados, com exsudado purulento e material necrótico no fundo (C).

Tabela 1 - Achados da avaliação analítica, imunológica e endoscópica

Sistema	Exame	Resultado
Hematológico	Hemograma com plaquetas	-
	Provas da coagulação	-
	VS	20 mm (<14)
	PCR	1.56 mg/dL (<0.5)
	Eletrforese das proteínas (soro e urina)	-
	Crioglobulinas/ Criofibrinogénio	-
	Gastrointestinal	Função hepática
Colonoscopia total		-
TAC (abdominal e pélvico)		-
Renal	Ureia	-
	Creatinina	-
	Sumária urina II	-
	Eletrólitos	-
Imunológico	Imunocomplexos circulantes	-
	TASO	-
	AgHBs	-
	Anti-VIH (1 e 2)	-
	VDRL e TPHA	-
	Anti-VHC	Positivo
	RNA-VHC	185.000 UI/mL (<15)
	Genotipagem VHC	1a
	FR e ANA	-
	Anti-DNAs, anti-SSA e SSB, anti-RNP, anti-Sm	-
	ANCAp e ANCAc	-
	C3, C4 e CH50	-
	Anticoagulante lúpico	-
	Ac's anticardiolipina	-
Cardio-respiratório	ECG	-
	TAC torácico	-

Perante os tipos de lesões, a patergia e a exclusão de outras causas de ulceração cutânea, confirmou-se o diagnóstico de PG. A serologia positiva para o VHC e deteção do seu RNA e a exclusão de outras causas de PG, permitiram estabelecer como diagnóstico definitivo PG associado a hepatite C crónica ativa.

Iniciou tratamento com prednisolona 100mg/dia *per os* (po), ao qual foi associado, por volta do oitavo dia de internamento, a ciclosporina 250mg/dia *po*, omeprazol 40mg/dia *po*, paracetamol 1g/dia *po* e clonixina 900mg/dia *po*. Realizaram-se cuidados locais diários das feridas com betametasona e sulfadiazina de prata cremes. No décimo sexto dia de internamento, devido a elevação das transaminases hepáticas (cinco vezes o limite superior do normal) e da carga viral, a ciclosporina foi substituída por colchicina 2mg/dia *po*, com normalização dos referidos parâmetros.

Caso Clínico

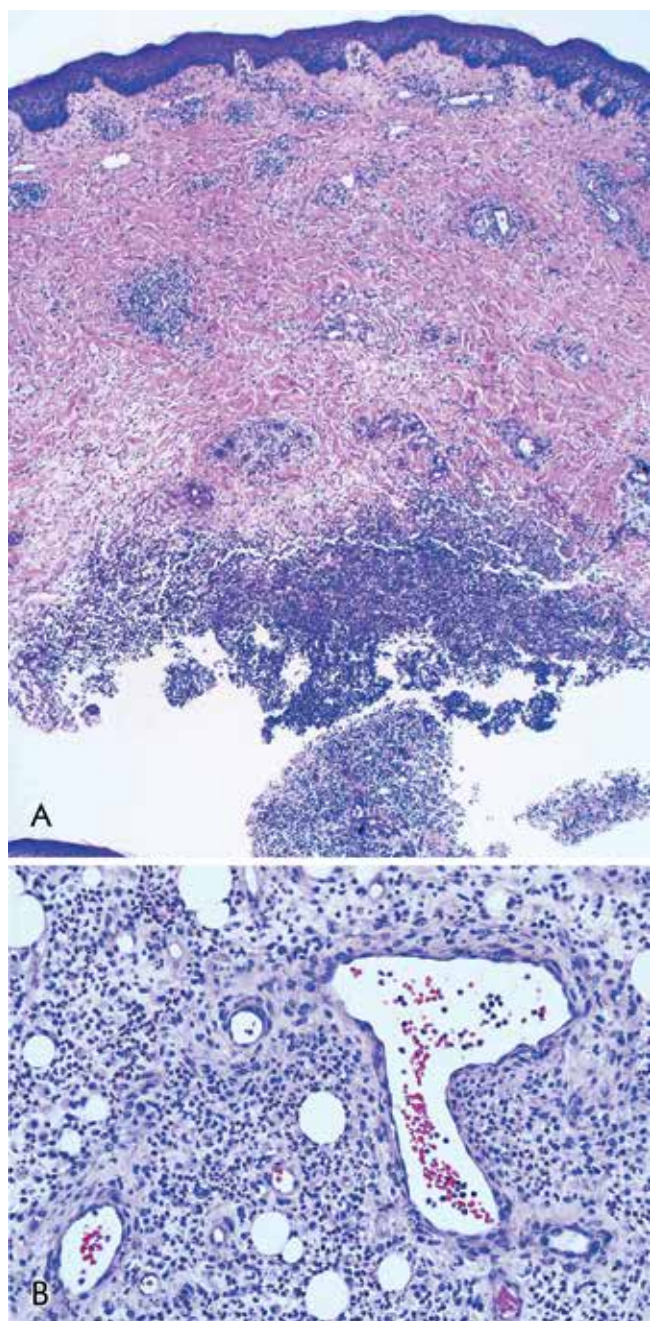


Fig. 2 - Infiltrado inflamatório denso envolvendo toda a espessura da derme e tecido adiposo subcutâneo (A), constituído predominantemente por neutrófilos (B). [H&E, 10x (A) e 40x (B)].

Foi observado pela Infeciologia que decidiu não iniciar tratamento da hepatite C crônica devido à patergia e ausência de alteração da função hepática. Como tal, optou-se por uma atitude expectante e *follow-up*

regular. Quatro semanas depois teve alta para a consulta externa de Dermatologia, com cicatrização quase completa das lesões e medicado com prednisolona 50mg/dia po. A colchicina foi interrompida devido à intolerância gástrica e diarreia.

Registaram-se vários internamentos (Tabela 2) por novas lesões de PG, durante as quais realizou sempre corticoterapia sistémica em altas doses (doses abaixo dos 50mg/dia resultava sempre no aparecimento de novas lesões). A introdução da dapsona resultou em melhoria do quadro, assim como anemia severa, levando à sua suspensão. Com a talidomida não se registaram recidivas durante um período de dois anos, com doses de manutenção da prednisolona de 5mg/dia.

Em Outubro de 2010, novas lesões nos membros obrigaram a um novo internamento. Iniciou prednisolona 100mg/dia e a talidomida foi aumentada para 300mg/dia. Por volta do décimo dia de internamento, notou-se aparecimento de mancha violácea, de bordos reticulados e bem delimitados, dolorosa, sem flutuação ou supuração, na região púbica, face lateral direita do pénis e escroto, que evoluiu para placa de cor negra, dura e aderente, com necessidade de desbridamento cirúrgico (Fig. 3).



Fig. 3 - Placa necrótica, dolorosa, com bordos reticulados, sem supuração ou flutuação.

Caso Clínico

Tabela 2 - Episódios de internamento – Tipos de tratamento e seus efeitos adversos

Data do internamento	Localização do PG	Fator Desencadeante	Função hepática/ RNA -VHC	Terapêutica	Efeito adverso	Atitude
Julho 2007	Coxas Pescoço	Espontâneo Patergia (CVC jugular)	-	Prednisolona 100mg id	-	-
Outubro 2007	Antebraços	Patergia (punção venosa)	-	Prednisolona 100mg id	-	-
Abril 2008	Mandíbula e pescoço	Patergia (Extração dentária)	Normal/ 660.000 UI/mL	Prednisolona 100mg + Dapsona 150mg id (G-6-P normal)	Anemia	Suspensão da Dapsona
Julho 2008	Pernas Virilhas	Espontâneo Patergia (Punção femoral)	-	Prednisolona 100mg id + Talidomida 150mg id	-	-
Outubro 2010	Pernas, coxas, antebraços	Espontâneo	Normal/ 266332 alg 5.43 UI/mL	Prednisolona 100mg id + Talidomida 300mg id	Evento trombo- embólico	Suspensão da Talidomida AAS Etanercept

Colocou-se como hipótese de diagnóstico necrose cutânea pós-injeção de drogas de abuso. A pesquisa das mesmas na urina revelou-se negativa. Como tal, admitiu-se necrose cutânea por evento trombo-embólico associado à talidomida que foi suspensa. Desta forma, iniciou ácido acetilsalicílico 100mg/dia po e foi proposto introdução de agente anti-TNF- α .

O *quantiFERON®-TB Gold* e o teste de Mantoux foram negativos e a radiografia torácica foi normal. Em Fevereiro de 2010 iniciou etanercept 50mg/semana sc, associado a prednisolona 80mg/dia po, com cicatrização completa das lesões em cerca de 3 semanas. Procedeu-se ao desmame progressivo do corticóide e sua suspensão seis meses depois. Doze meses após a introdução do etanercept, o doente encontrava-se sem lesões ou patergia. A avaliação analítica revelou elevação ligeira das provas hepáticas e redução notável da carga viral (Tabela 3). Em relação à hepatite viral, na consulta de Infeciologia foi pedido a avaliação do grau de fibrose hepática (elastografia hepática transitória) e proposto introdução do interferão-alfa (INF- α) peguilado e ribavirina.

Tabela 3 - Avaliação laboratorial pré e pós-agente anti-TNF- α

Exame laboratorial	Pré-anti-TNF	Pós-anti-TNF	Referência
TGO	31	51	5-34 U/L
TGP	42	62	<55 U/L
RNA-VHC	266.332 alg 5.43	60.392 alg 4.78	<15 UI/mL

Atualmente o doente mantém etanercept 50mg/semana sc e seguimento regular na consulta de Dermatologia e Infeciologia.

DISCUSSÃO

A hepatite C crónica afeta mais de 170 milhões de pessoas no mundo⁵, sendo causada pelo VHC, um vírus de RNA pertencente à família dos flavivírus. A cirrose hepática e o hepatocarcinoma figuram como as complicações mais graves e fatais. O envolvimento cutâneo nos doentes portadores desta infeção manifesta-se de múltiplas formas, nomeadamente vasculite crioglobulinémica, vasculite urticariforme, livedo *reticularis*, urticária, porfíria cutânea tardia, liquen plano (particularmente a forma erosiva), eritema acral necrolítico, prurido generalizado e poliarterite nodosa cutânea⁶.

O PG é uma complicação rara da hepatite C crónica, estando relatados na literatura, até ao momento, apenas dois casos^{7,8}. De acordo com Keane *et al.*⁸, para estabelecer de forma definitiva tal associação torna-se necessário excluir outras causas mais frequentes de PG. Tal como acontece com outras doenças sistémicas subjacentes, a etiopatogenia do PG na infeção pelo VHC permanece desconhecida⁸.

Os casos ligeiros de PG podem ser tratados com corticoterapia tópica em oclusão, associada ou não aos imunossuppressores sistémicos¹. Lesões moderadas e graves requerem corticoterapia sistémica, podendo ser necessário a associação de um outro fármaco nos casos recalcitrantes e recidivantes, nomeadamente tacrólimus, azatioprina, micofenolato de mofetil,

Caso Clínico

ciclofosfamida, clorambucil, ciclosporina, colchicina, dapsona e talidomida¹. Os quatro últimos foram usados no doente do presente caso, tendo sido suspensos pelos seus efeitos adversos.

A talidomida é um fármaco notório pela sua variada aplicabilidade (sedativo, anti-infeccioso, anti-inflamatório, imunomodulador, anti-neoplásico) e efeitos adversos (neuropatia, teratogenia, obstipação, leucopenia, trombose)⁹. O evento trombo-embólico associado à talidomida é uma complicação rara, sendo reportado geralmente em doentes sob terapêutica concomitante com corticóides, tal como aconteceu no presente caso, citostáticos ou fármacos eritropoiéticos⁹⁻¹¹. O risco é maior nos primeiros sete meses de tratamento, sendo dose-independente¹⁰. Podem ocorrer não só eventos trombo-embólicos venosos (trombose venosa profunda e embolia pulmonar), como também do tipo arterial em qualquer órgão, sendo o enfarte agudo do miocárdio e o acidente vascular cerebral os mais comuns^{10,11}. O tratamento e a profilaxia são realizados com anti-agregantes plaquetares e anticoagulantes orais^{12,13}.

A excelente resposta aos anti-TNF- α (adalimumab, etanercept, infliximab) relatados na literatura, e mais recentemente, às anti-interleucinas 12 e 23 (ustecinumab), corroboram o papel destas citocinas nos mecanismos fisiopatológicos do PG¹⁴⁻¹⁷. Como tal, atualmente constituem excelentes opções terapêuticas nos doentes com PG sem repostas aos restantes fármacos supramencionados.

Nos portadores do VHC sabe-se que a concentração sérica do TNF- α e a expressão hepática dos seus recetores encontram-se elevadas. Por conseguinte, observam-se maior efeito inibitório dos linfócitos T helper-1 CD4+ (principais responsáveis pelo clearance viral), refratariedade terapêutica ao INF- α e aceleração da fibrose hepática. Assim sendo, está demonstrado que os anti-TNF- α restauram a função das referidas células promovendo, desta forma, aumento da síntese e secreção do INF- γ , diminuição do load viral, potenciação do INF- α e da ribavirina e, por fim, diminuição do risco de progressão para fibrose hepática¹⁸⁻²¹.

Dos três anti-TNF- α disponíveis, o etanercept é o que apresenta maior número de dados em termos de eficácia e segurança na hepatite C crónica²¹. Num estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, estes agentes (particularmente o etanercept) estiveram associados a diminuição da incidência de efeitos adversos associados ao tratamento com INF- α e ribavirina²². A redução da carga viral e manutenção ou redução

das transaminases hepáticas também foram referidos em vários estudos¹⁸⁻²⁰. Perante isto, o etanercept foi o agente escolhido no tratamento do PG no doente do presente caso, tendo-se observado uma redução assinalável da carga viral e um ligeiro aumento das transaminases hepáticas.

Em suma, o PG é uma complicação rara da infeção pelo VHC, sendo um diagnóstico de exclusão. O etanercept mostrou-se ser, até ao momento, uma alternativa terapêutica eficaz e segura.

AGRADECIMENTO – Dr. José Vilchez, Serviço de Anatomia Patológica, Hospital Distrital de Santarém.

REFERÊNCIAS

1. Moschella SL, Davis MDP. Neutrophilic dermatoses. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, editor. Dermatology. Spain: Mosby Elsevier; 2008. p. 379-93.
2. Santos M, Talhari C, Rabelo RF, Schettini AP, Chirano CA, Talhari S. Pyoderma gangrenosum: a clinical manifestation of difficult diagnosis. An Bras Dermatol. 2011; 86(1): 153-6.
3. Ruocco E, Sangiuliano S, Gravina AG, Miranda A, Nicoletti G. Pyoderma gangrenosum: an updated review. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2009; 23:1008-17.
4. Costa IM, Nogueira LCS. Pioderma gangrenosum e artrite reumatoide – Relato de Caso. An Bras Dermatol. 2005; 80: 81-2.
5. Parke FA, Reveille JD. Anti-tumor necrosis factor agents for rheumatoid arthritis in the setting of chronic hepatitis C infection. Arthritis Rheum. 2004; 51(5): 800-4.
6. Callen JP. Dermatologic manifestations in patients with systemic disease. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, editor. Dermatology. Spain: Mosby Elsevier; 2008. p. 675-92.
7. Yurci A, Guven K, Torun E, Gursoy S, Baskol M, Akgun H, et al. Pyoderma gangrenosum and exacerbation of psoriasis resulting from pegylated interferon alpha and ribavirin treatment of chronic hepatitis C. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2007; 19(9): 811-5.
8. Keane FM, MacFarlane CS, Munn SE, Higgins EM. Pyoderma gangrenosum and hepatitis C virus infection. Br J Dermatol. 1998; 139(5):924-5.
9. Nunley JR, Wolverton S, Darst M. Systemic drugs. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, editor. Dermatology. Spain: Mosby Elsevier; 2008. p. 2005-20.

Caso Clínico

10. Lee SM, Woll PJ, Rudd R, Ferry D, O'Brien M, Middleton G, et al. Anti-angiogenic therapy using thalidomide combined with chemotherapy in small cell lung cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Natl Cancer Inst.* 2009; 101(15):1049-57.
11. Ferri M, Faggioli G, Fratesi F, Stella A. Multifocal Arterial Thrombosis during Thalidomide Therapy: Case Report and Review of the Literature. *Case Report Med.* 2009; 2009: 372073.
12. Baz R, Li L, Kottke-Marchant K, Srkalovic G, McGowan B, Yiannaki E, et al. The role of aspirin in the prevention of thrombotic complications of thalidomide and anthracycline-based chemotherapy for multiple myeloma. *Mayo Clin Proc.* 2005; 80(12): 1568-74.
13. Zangari M, Barlogie B, Anaissie E, Saghafifar F, Eddlemon P, Jacobson J, et al. Deep vein thrombosis in patients with multiple myeloma treated with thalidomide and chemotherapy: effects of prophylactic and therapeutic anticoagulation. *Br J Haematol.* 2004; 126(5): 715-21.
14. Charles CA, Leon A, Banta MR, Kirsner RS. Etanercept for the treatment of refractory pyoderma gangrenosum: a brief series. *Int J Dermatol.* 2007; 46(10): 1095-9.
15. Cariñanos I, Acosta MB, Domènech E. Adalimumab for pyoderma gangrenosum associated with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2011; 17(12): E153-4.
16. Baglieri F, Scuderi G. Therapeutic hotline. Infliximab for treatment of resistant pyoderma gangrenosum associated with ulcerative colitis and psoriasis. A case report. *Dermatol Ther.* 2010; 23(5): 541-3.
17. Guenova E, Teske A, Fehrenbacher B, Hoerber S, Adamczyk A, Schaller M, et al. Interleukin 23 expression in pyoderma gangrenosum and targeted therapy with ustekinumab. *Arch Dermatol.* 2011; 147(10): 1203-5.
18. Calabrese LH, Vassilopoulos D. Safety of antitumour necrosis factor (anti-TNF) therapy in patients with chronic viral infections: hepatitis C, hepatitis B, and HIV infection. *Ann Rheum Dis.* 2004; 63 Suppl 2: ii18-ii24.
19. Ventura F, Gomes J, Duarte Mda L, Fernandes JC, Brito C. Efficacy and safety of etanercept in patients with psoriasis and hepatitis C. *Eur J Dermatol.* 2010; 20(6): 808-9.
20. Zanni M, Missale G, Santilli D, Di Nuzzo S. Etanercept in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis with concomitant hepatitis C virus infection: clinical and virological study in three patients. *Eur J Dermatol.* 2011; 21(4): 564-7.
21. Brunasso AM, Puntoni M, Gulia A, Massone C. Safety of anti-tumour necrosis factor agents in patients with chronic hepatitis C infection: a systematic review. *Rheumatology.* 2011; 50: 1700-11.
22. Zein NN; Etanercept Study Group. Etanercept as an adjuvant to interferon and ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus infection: a phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Hepatol.* 2005; 42(3): 315-22.