

Anticorpo anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) em pioderma gangrenoso, um marcador sorológico para associação com doenças sistêmicas: estudo de oito casos*

*Antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) in pyoderma gangrenosum, a serologic marker for associated systemic diseases: a study of eight cases**

Virgínia Lúcia Ribeiro Cabral¹Sender Jankiel Miszputen²Wilson Roberto Catapani³

Resumo: FUNDAMENTOS - A etiopatogenia da retocolite ulcerativa inespecífica (RCUI) e de suas manifestações extra-intestinais permanece em discussão, embora o envolvimento do sistema imune seja enfatizado, e uma possível participação dos neutrófilos é demonstrada pela detecção do anticorpo anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) nessa doença inflamatória intestinal. O pioderma gangrenoso (PG) é considerado manifestação cutânea rara da retocolite ulcerativa, e o Anca também tem sido detectado nessa dermatose.

OBJETIVOS - Investigar a relação entre o comportamento clínico da RCUI e o aparecimento do PG e sua associação com ANCA.

CASUÍSTICA E MÉTODOS - Anca foi pesquisado nos soros de oito pacientes com PG, quatro apresentando RCUI, e os outros, PG não associado a doenças sistêmicas.

RESULTADOS - Não se detectou o Anca nos soros dos portadores exclusivamente de pioderma gangrenoso. Dois casos de pancolite em atividade inflamatória acompanhada de pioderma e colangite esclerosante primária (CEP) apresentaram positividade para ANCA, enquanto os soros de dois outros pacientes com RCUI e PG tiveram resultados negativos.

CONCLUSÕES - A presença de ANCA nos soros de pacientes com PG associado a RCUI e CEP sugere que a associação com CEP seja responsável pela positividade do ANCA na presente amostra.

Palavras-chave: anticorpos, anticitoplasma de neutrófilos; colangite esclerosante; pioderma gangrenoso; retocolite ulcerativa.

Summary: *BACKGROUND* - The pathogenesis of Ulcerative Colitis (UC) and its extraintestinal manifestations remain uncertain, although involvement of the immune system is emphasized. The likely importance of neutrophils is demonstrated by detection of the antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) in this inflammatory bowel disease. Pyoderma Gangrenosum (PG) is an idiopathic skin condition and a rare cutaneous manifestation of UC. ANCA has also been reported in the latter dermatosis.

OBJECTIVES - To investigate the relationship between clinical features of UC and the appearance of PG and its association with ANCA.

PATIENTS AND METHODS - ANCA was determined in sera from eight patients with PG. Four out of eight patients had pyoderma gangrenosum associated-UC, and in four cases no identified systemic disease was associated.

RESULTS - The search for ANCA yielded negative results in sera from all four patients with pyoderma not associated with systemic disease. Two cases with active and extensive colitis associated with PG and primary sclerosing cholangitis (PSC) were positive for ANCA. Sera from two other patients with both UC and PG had negative test results.

CONCLUSIONS - The presence of ANCA in patients with PG associated with UC and PSC suggests that its association with PSC is responsible for ANCA positivity in this subset of patients.

Key-words: antibodies, antineutrophil cytoplasmic; cholangitis, sclerosing; pyoderma gangrenosum; colitis, ulcerative.

Recebido em 26.11.2002. / Received in November, 26th of 2002.

Aprovado pelo Conselho Consultivo e aceito para publicação em 25.09.2003. / Approved by the Consultive Council and accepted for publication in September, 25th of 2003.

* Trabalho realizado no Departamento de Medicina, Disciplina de Gastroenterologia Clínica - Unifesp/EPM. / Work done at the Department of Medicine, Clinical Gastroenterology Section, UNIFESP/EPM.

¹ Mestre em Gastroenterologia - Unifesp/EPM. / Master's Degree in Gastroenterology, UNIFESP / EPM.

² Professor Adjunto de Gastroenterologia - Unifesp/EPM. / Adjunct Professor of Gastroenterology, UNIFESP / EPM.

³ Professor Titular de Gastroenterologia - Faculdade de Medicina do ABC. / Titular Professor of Gastroenterology, ABC Faculty of Medicine.

©2004 by Anais Brasileiros de Dermatologia

An Bras Dermatol, Rio de Janeiro, 79(1):39-44, jan./fev. 2004.

INTRODUÇÃO

O pioderma gangrenoso (PG) é classificado como dermatose neutrófilica, caracterizada por ulceração cutânea de longa evolução, freqüentemente desencadeada por traumatismo na pele (patergia),^{1,2} sua patogênese permanece desconhecida. Alterações no sistema imunológico têm sido relatadas, acompanhadas por alterações na homeostase de leucócitos polimorfonucleares.^{3,4} Seu desenvolvimento, tanto durante a terapia com fator estimulante de colônia de granulócitos⁵ quanto sua resposta aos medicamentos imunossuppressores,⁶ ressalta a relevância de neutrófilos e de citocinas na patogênese.^{3,5}

O PG é considerado manifestação cutânea de várias doenças sistêmicas, tais como a doença inflamatória intestinal (DII), cuja prevalência é variável.^{1,7} Geralmente, o PG apresenta-se durante a doença ativa intestinal, embora possa ser encontrado na ausência de inflamação ativa, tanto precedendo os sintomas intestinais quanto se apresentando após uma coletomia total na localizando-se na ileostomia.⁸⁻¹⁰ A artropatia seronegativa, associada a uma inflamação colônica, pode favorecer o surgimento de PG. É controversa a relação entre o PG e a extensão, duração e gravidade da doença inflamatória intestinal (DII).^{11,12}

Estão associados com o pioderma: a artrite reumatóide, as doenças mieloproliferativas, as doenças hepáticas, as gamopatias monoclonais, a granulomatose de Wegener (GW) e o diabetes melito,⁶ embora o pioderma maligno possa representar uma manifestação cutânea de GW. Em aproximadamente 50% dos casos, nenhuma doença associada pode ser identificada.^{4,13,14}

O diagnóstico é baseado na morfologia das lesões, em sua evolução clínica, na presença de doenças sistêmicas associadas e na exclusão de agentes etiológicos possíveis, pois os achados histológicos são inespecíficos, e nenhuma alteração laboratorial patonômica pode ser identificada.^{2,15}

O anticorpo citoplasma de antineutrófilos (ANCA) tem sido recentemente relatado nas dermatoses neutrófilas e DII, como um marcador sorológico possível de RCU. Aparentemente não depende da atividade inflamatória, da extensão da doença intestinal ou da presença de manifestações extra-intestinais.^{18,19}

Este anticorpo foi relatado pela primeira vez na granulomatose de Wegener²⁰ e, mais tarde, em outras vasculites sistêmicas.²¹ Usando imunofluorescência indireta (IFI) nos neutrófilos fixados por etanol, três padrões de fluorescência podem ser identificados: citoplasmática ou c-ANCA, caracterizado pela fluorescência citoplásmica granulosa espessa dirigida contra proteinase 3 (PR-3); perinuclear (p-ANCA) que pode estar relacionado a vários antígenos, tipicamente descrito como antimieloperoxidase (MPO); e o padrão atípico, com fluorescência citoplásmica granulosa fina mais intensa ao redor do núcleo, cuja especificidade antigênica ainda deve ser determinada.^{22,23}

Algumas dificuldades na caracterização dos possíveis fatores que favorecem o desenvolvimento de PG em pacientes portadores de retocolite ulcerativa inespecífica

INTRODUCTION

Pyoderma gangrenosum (PG) is classified as a neutrophilic dermatosis. It is characterized by long-term cutaneous ulceration, often triggered by a skin trauma (pathergy).^{1,2} Its pathogenesis is unknown. Immune system changes have been reported, accompanied by changes in polymorphonuclear leukocyte homeostasis.^{3,4} Its development during granulocyte colony-stimulating factor therapy,⁵ as well as its response to immunosuppressive drugs,⁶ reinforce the relevance of neutrophils and cytokines in the pathogenesis.^{3,5}

PG is regarded as a cutaneous manifestation of several systemic diseases, such as inflammatory bowel disease (IBD), whose prevalence is variable.^{1,7} PG usually emerges during active bowel disease, although it may be found in the absence of active inflammation, either preceding bowel symptoms or appearing after total colectomy at the site of ileostomy.⁸⁻¹⁰ Seronegative arthropathy, associated with colonic inflammation, may favor the appearance of PG. There is no agreement regarding the relationship between PG and the extension, duration and severity of the inflammatory bowel disease (IBD).^{11,12}

Rheumatoid arthritis, myeloproliferative disorders, liver diseases, monoclonal gammopathies, Wegener's granulomatosis (WG) and diabetes mellitus⁶ are also associated with pyoderma, although malignant pyoderma may represent a dermal manifestation of WG. In approximately 50% of cases no associated disease can be identified.^{4,13,14}

Diagnosis is based on the lesion morphology, clinical course, presence of an associated systemic disease and exclusion of possible etiologic agents, since histological findings are nonspecific and no pathognomonic laboratory alterations can be found.^{2,15}

Antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) has been recently reported in both neutrophilic dermatoses^{11,16,17} and IBD as a possible serum marker for UC. It is apparently not dependent on inflammatory activity, extension of the bowel disease or on the presence of extraintestinal manifestations.^{18,19}

This antibody was first reported in Wegener's granulomatosis²⁰ and, later, in other systemic vasculitides.²¹ Using indirect immunofluorescence (IIF), on ethanol-fixed neutrophils, three patterns of fluorescence can be identified: cytoplasmic or c-ANCA, characterized by a densely granular cytoplasmic fluorescence directed against proteinase 3 (PR-3), perinuclear (p-ANCA) that may be related to several antigens, yet typically described as anti-mieloperoxidase (MPO), and the atypical pattern, with fine granular cytoplasm fluorescence becoming more marked around the nucleus, whose antigenic specificity remains to be determined.^{22,23}

Difficulties in characterizing possible factors that favor the development of PG in ulcerative colitis patients,

levaram à análise do comportamento clínico de RCUI (a duração do sintoma gastrointestinal, a extensão e a atividade da inflamação colônica), quando associado com PG, e a positividade do ANCA nestes pacientes quanto naqueles com pioderma gangrenoso não associado a doença sistêmica.

PACIENTES E MÉTODOS

Quatro pacientes tiveram o pioderma gangrenoso associado à RCUI, dois deles cursando com acometimento extra-intestinal adicional (o primeiro com colangite esclerosante primária (CEP), e o segundo com CEP e artropatia soronegativa não deformante) (Tabela 1). A atividade inflamatória de RCUI foi definida de acordo com os critérios de Truelove & Witts no momento da coleta de soro.²⁴

O grupo PG sem doença sistêmica detectada consistiu de quatro pacientes (três mulheres), com idade média de 56 anos (36-72) (Tabela 2). As lesões cutâneas estavam localizadas nos membros inferiores. O diagnóstico foi baseado nos achados da biópsia de pele com culturas negativas para fungos, bactéria e micobactéria. A reação de polimerase em cadeia (RPC) não foi feita. Halogenoderma foi excluído.

Para as doenças associadas a pioderma, as seguintes investigações foram feitas: glicemia, hemograma completo, perfil bioquímico hepático, eletroforese de proteína e de imunoglobulina sérica, fator reumatóide e radiografia do tórax. No que diz respeito à associação com DII, os pacientes foram questionados sobre os sintomas gastrointestinais e, de acordo com o sintoma relatado, uma colonoscopia e/ou trânsito intestinal com bário foram realizadas (Tabela 2).

led us to analyze the clinical behavior of UC (gastrointestinal symptom time, extension and activity of colonic inflammation) when associated with PG, the positivity of ANCA in such patients as well as in those with PG without an associated systemic disease.

PATIENTS AND METHODS

Four patients had pyoderma gangrenosum associated-UC, two of whom presented with further extraintestinal involvement (one with primary sclerosing cholangitis (PSC) and the other with PSC and seronegative non-deforming arthropathy) (Table 1). Inflammatory activity of UC was defined according to the Truelove & Witts' criteria at the time of sera collection.²⁴

The PG group without a detected systemic disease comprised four patients (three women), mean age 56 years (36-72) (Table 2). They had lesions on their lower legs and feet. Diagnosis was based on skin biopsy findings with negative cultures for fungi, bacteria and mycobacteria. Polymerase chain reaction (PCR) was not performed. Halogenoderma was excluded.

For pyoderma-associated systemic diseases, the following investigations were analyzed: blood glucose levels, full blood cell count, liver biochemical profile, protein and serum immunoglobulin electrophoresis, rheumatoid factor and chest X-ray. With regard to IBD association, the patients were queried about gastrointestinal symptoms and according to the symptom report-

Tabela 1: Características clínicas e demográficas de pacientes com pioderma gangrenoso em associação com RCUI e a presença de ANCA. / *Table 1: Clinical and demography characteristics of patients with pyoderma gangrenosum in association with UC and the presence of ANCA.*

Características <i>Characteristics</i>	RCUI / Pioderma gangrenoso <i>UC / Pyoderma Gangrenosum</i>	Anca # Positivo <i>ANCA # Positive</i>
# pacientes / # patients	4	2
Sexo (f/m) / Gender (f/m)	2/2	1/1
Idade (anos) (a) / Age (years) (a)	41.5	40.5
Duração dos sintomas gastrointestinais (meses) (b) <i>Duration of gastrointestinal symptoms (mos) (b)</i>	72	72
Extensão da doença / <i>Extension of the disease</i>		
Colite esquerda / <i>Left colitis</i>	1	0
Pancolite / <i>Pancolitis</i>	3	2
Atividade inflamatória / <i>Inflammatory Activity</i>		
Ativo / <i>Active</i>	3	2
Inativo / <i>Inactive</i>	1	0
Acometimento extra-intestinal (S/N) <i>Extraintestinal Involvement (Y/N)</i>	2/2	2/0
CEP / <i>PSC</i>	1	1
CEP associada com artropatia soronegativa <i>PSC associated with seronegative arthropathy</i>	1	1
(a) mediana / (a) <i>mean</i>		
(b) média / (b) <i>median</i>		

Tabela 2: Características clínicas e demográficas de pacientes com PG isolado e a presença de ANCA.
Table 2: Clinical and demography characteristics of patients with PG only and the presence of ANCA.

Características / Characteristics	
Pioderma gangrenoso / Pyoderma Gangrenosum	
# Pacientes / # Patients	4
Sexo (f/m) / Gender (f/m)	3/1
Idade (anos) (*) / Age (yrs) (*)	56
Lesões de pele ativas / Active skin lesions	4
Patergia (S/N) / Pathergy (Y/N)	4/0
Investigação de doenças associadas (S/N) / Associated disease investigation (Y/N)	4/0
Exame laboratorial (nl) / Laboratory Examination (nl)	4
Colonoscopia (nl) / Colonoscopy (nl)	4
ANCA (+/-) / ANCA (+/-)	0/4

(*) mediana / (*) mean

As amostras dos soros dos pacientes foram analisadas para ANCA usando IFI, segundo as normas propostas durante o primeiro *work shop* sobre Anca.²⁷ Para visualizar a reação dos antígeno-anticorpos, foi usado anti-F(ab')₂ da IgG humana (produzida em cabra) conjugada com fluoresceína, na diluição de 1,150 (Sigma F-1641, USA), sendo a interpretação realizada por dois observadores independentes.

Dois amostras de soro, conhecidas como positivas para ANCA (padrões citoplásmicos e perinucleares), e uma amostra negativa serviram como controles. Fluorescência na diluição $\geq 1/20$ foi definida como um teste positivo.

RESULTADOS

O Anca foi detectado em dois dos quatro pacientes com RCUI associada a PG e CEP, ambos com pancolite e com atividade inflamatória moderada (Tabela 1). Os padrões de fluorescência encontrados foram perinuclear com título de 1:80 e nuclear de 1:160 (anticorpo antinuclear específico de granulocyte \rightarrow GS-ANA) foram encontrados. Todos soros provenientes de pacientes portadores de PG sem doença sistêmica associada foram negativos para ANCA, e as investigações laboratoriais foram normais (Tabela 2).

DISCUSSÃO

A verdadeira relação entre RCUI e o início das manifestações extra-intestinais permanece em discussão. A presença de antígenos bacterianos na luz intestinal e sua absorção através da mucosa colônica acometida poderiam desencadear e perpetuar uma reação inflamatória local e sistêmica, proveniente tanto da estimulação das células do sistema imune quanto da produção de citocinas pró-inflamatórias. A existência de uma relação antigênica entre antígenos bacteriais e a mucosa colônica, trato biliar, pele e/ou articulações tornariam tais órgãos como verdadeiros "antígenos alvo", o que poderia explicar suas disfunções.^{12,28}

As primeiras publicações sobre PG associaram essa manifestação quase exclusivamente com DII, e descobriu-se posteriormente que tal associação não é tão freqüente.^{6,7}

Um assunto adicional para ser discutido diria respeito ao fato de o início de pioderma ser dependente da extensão de RCUI e de inflamação ativa.^{9,11,12} Alguns resultados publicados e controversos podem ser devido a presença de atividade inflamatória não detectada por métodos laborato-

ed, colonoscopy and/or barium small bowel series were performed (Table 2).

Patient serum samples were analyzed for ANCA using IIF following the standardization proposed at the first workshop on ANCA.²⁷ For antigen-antibody reaction visualization fluoresceine-conjugated goat F(ab')₂ anti-human IgG, at a 1.150 dilution was used (Sigma F-1641, USA), with slide interpretation performed

by two independent observers.

Two serum samples, known to be positive for ANCA (cytoplasmic and perinuclear patterns) and a negative one served as controls. Fluorescence at $\geq 1/20$ dilution was defined as a positive test.

RESULTS

ANCA was detected in two of the four UC patients associated with PG and PSC, both with pancolitis and moderate inflammatory activity (Table 1). Perinuclear fluorescence patterns of 1:80 titer and a nuclear (granulocyte specific antinuclear antibody \rightarrow GS-ANA) titer of 1:160 were found. All sera from PG patients without associated systemic disease were negative for ANCA, and laboratory investigations were unremarkable (Table 2).

DISCUSSION

The actual relationship between UC and the onset of extraintestinal manifestations is under discussion. The presence of bacterial antigens in the intestinal lumen and their absorption through the damaged colonic mucosa could trigger and perpetuate a local and systemic inflammatory response, arising from both stimulation of the immunological cells and production of pro-inflammatory cytokines. The existence of an antigenic relationship between bacterial antigens and colonic mucosa, biliary tract, skin and/or joints, would render such organs actual "target antigens", which could explain their dysfunctions.^{12,28}

The first publications on PG associated this manifestation almost exclusively with IBD, and such association was later found not to be so frequent.^{6,7}

A further issue for discussion would be whether the onset of pyoderma is dependent on UC extension and active inflammation.^{9,11,12} Controversial published results may be due to unsuspected colonic mucosa inflammatory activity,

riais convencionais ou pela forma de apresentação clínica de rotina. Sua descrição em pacientes portadores de colectomia⁸ sugere que o cólon não seja o fator principal para o desenvolvimento desta lesão cutânea. Dos quatro pacientes com RCU e pioderma, três apresentaram pancolite ativa. A associação de PG com RCU de longa duração poderia definir esta dermatose como secundária dentro do processo inflamatório crônico. Contudo, a maioria dos autores relata seu início nos 10 primeiros anos da doença inflamatória intestinal (DII),^{9,12} como encontrado em nossa casuística.

Dois dos pacientes com RCU e positividade para ANCA concomitantemente desenvolveram CEP. Rump *et al.*²⁹ relataram uma relação entre as manifestações extra-intestinais e o ANCA em pacientes com RCU, sem especificar o que poderia explicar tal associação. Como esse anticorpo tem sido identificado no soro de pacientes com CEP isolada ou associada RCU,¹⁹ coloca-se a questão de saber se a doença hepatobiliar é a condição determinante da presença de ANCA no soro dos pacientes aqui apresentados ou se a associação com mais de uma manifestação extra-intestinal favorece uma reação antigênica maior.

No que diz respeito à fluorescência, o padrão perinuclear é o tipo mais freqüente relatado nos pacientes com RCU. O padrão GS-ANA ainda não foi definido, embora a ausência de fluorescência nos linfócitos, quando se estuda o Anca, o estabeleça como dirigido contra os neutrófilos. Identificar o antígeno responsável pelo padrão de fluorescência poderia elucidar sua significação.^{22,28}

Quando se analisam os casos de dermatose neutrofilica com positividade para ANCA que têm sido relatados na literatura, descobre-se que todos estão associados tanto com vasculites sistêmicas quanto com gamopatia monoclonal, particularmente por IgA.^{16,29} Como o pioderma gangrenoso já foi descrito em associação com a granulomatose de Wegener e como o ANCA foi definido como um marcador sorológico para esta vasculite granulomatosa, Thieme *et al.*³⁰ pesquisaram o ANCA em pacientes com pioderma não associado com vasculite e naqueles em que ela está associada (a granulomatose de Wegener) com essa manifestação cutânea. Os autores não confirmaram a relação entre o PG e tal anticorpo.

O mesmo resultado foi encontrado neste estudo. O Anca demonstrou-se negativo no soro de pacientes com pioderma não associado com vasculite. No que concerne à associação possível com DII nesse grupo de pacientes, os autores escolheram pesquisar somente os pacientes sintomáticos ou aqueles com alterações laboratoriais que sugeriam a presença de inflamação colônica.

Admitimos que pelo menos dois fatores poderiam ter influenciado no resultado negativo da série: o pequeno número de pacientes e o uso de um conjugado dirigido somente contra a classe de imunoglobulina IgG. Outros autores usando conjugados contendo também anti-IgA, que é uma imunoglobulina freqüentemente responsável por gamopatia associada com o PG, justificariam a positividade do anticorpo em tais casos.^{11,16,29}

according to routine laboratory methods or clinical presentation. Its description in total colectomy patients,⁸ suggests that colon presence is not the main factor for developing this skin lesion. Among our four patients with UC and pyoderma, three presented with active pancolitis.

PG association with long term UC could define the skin condition as secondary within the chronic inflammatory process. However, most authors report its onset within the first 10 years of inflammatory bowel disease,^{9,12} like the one found in our cases.

Two of our UC patients with ANCA positive concurrently developed PSC. Rump et al.²⁹ reported a relationship between extraintestinal manifestations and ANCA in UC patients, without specifying what would account for such association. As this antibody has been identified in sera from patients with PSC alone or accompanied by UC,¹⁹ a question arises as to whether this hepatobiliary disease is the determining condition for the presence of ANCA in sera from our patients, or whether the association of more than one extraintestinal manifestation favors a greater antigenic response.

Regarding fluorescence, a perinuclear pattern is the most frequent type reported in patients with UC. GS-ANA pattern has not yet been defined, though the absence of fluorescence in lymphocytes upon studying ANCA defines it as directed against neutrophils. Identifying the antigen responsible for this staining pattern could elucidate its meaning.^{22,28}

Upon analyzing the cases of neutrophilic dermatosis positive for ANCA which have been reported in the literature, all were found to be associated with either systemic vasculitides or monoclonal gammopathy, particularly IgA.^{16,29} Since pyoderma gangrenosum had already been described in association with Wegener's granulomatosis, and since ANCA was defined as a serum marker for that granulomatous vasculitis, Thieme et al.³⁰ investigated ANCA in patients with pyoderma not associated with vasculitis and in those with vasculitis (Wegener's granulomatosis) presenting with that cutaneous manifestation. They did not confirm the relationship between PG and such an antibody.

The same result was found in our study ANCA was shown to be negative in sera from patients with pyoderma not associated with vasculitis. As far as the possible association with IBD in this group of patients is concerned, we chose to investigate only the symptomatic patients or those with laboratory alterations that would suggest the presence of colonic inflammation.

We admit that at least two factors could have influenced the negative result in our series: the small number of patients and the use of a conjugate directed only against the IgG immunoglobulin class. Other authors using conjugates also containing anti-IgA, which is an immunoglobulin frequently responsible for gammopathy associated with PG, would justify the antibody's positivity in such cases.^{11,16,29}

CONCLUSÕES

As investigações de um número maior de pacientes com PG subdivididos segundo a presença ou ausência de vasculite, doença inflamatória intestinal, PSC e gamopatia podem ser capazes de estabelecer a verdadeira relação entre lesão cutânea e tais entidades clínicas, assim como o papel do Anca nessa dermatose. □

AGRADECIMENTO

Os autores agradecem a assistência da Professora Doutora Alice de O. A. Alchorne (Hospital de Heliópolis), que nos deu a referência dos casos de pioderma gangrenoso não associados com RCU. □

REFERÊNCIAS/ REFERENCES

- Lerner J, Lerner M, Pasternack WA. Pyoderma gangrenosum. *J Foot Ankle Surg* 1993;32:569-72.
- Schwaegerle SM, Bergfeld WF, Senitzer D, Tidrick RT. Pyoderma gangrenosum: A review. *J Am Acad Dermatol* 1988; 18:559-68.
- Asghar SS, Bos JD, Kammeijer A, Cormane RH. Immunologic and biochemical studies on a patient with pyoderma gangrenosum. *Int J Dermatol* 1984;23:112-6.
- Prytowsky JH, Kahn SN, Lazarus GS. Present status of pyoderma gangrenosum. *Arch Dermatol* 1989;125:57- 64.
- Johnson ML, Grimwood RE. Leukocyte colony - stimulating factors: A review of associated neutrophilic dermatoses and vasculitides. *Arch Dermatol* 1994;130:77- 81.
- Callen J P. Pyoderma gangrenosum and related disorders. *Med. Clin of North America* 1989;73:1247-60.
- Janowitz HD. Pyoderma gangrenosum. *Lancet* 1998;351:1134.
- Sheldon DG, Sawchuk LL, Kozarek RA, Thirlby RC. Twenty cases of peristomal pyoderma gangrenosum diagnostic implications and management. *Arch Surg* 2000;135:564-8.
- Thornton JR, Teague RH, Low-Beer TS, Read A. E. Pyoderma gangrenosum and ulcerative colitis. *Gut* 1980;21:247- 8.
- Levitt MD, Ritchie JK, Lennard-Jones JE, Phillips RKS. Pyoderma gangrenosum in inflammatory bowel disease. *Br J Surg* 1991;78:676-8.
- Hoffman MD. Pyoderma gangrenosum associated with c-ANCA (h-lamp-2). *Int J Dermatol* 2001;40:135-7.
- Mir-Madjlessi SH, Taylor JS, Farmer RG. Clinical course and evolution of erythema nodosum and pyoderma gangrenosum in chronic ulcerative colitis. A study of 42 patients. *Am. J. Gastroenterol.* 1985;80:615- 20.
- Von Den Driesch P. Pyoderma gangrenosum: a report of 44 cases with follow-up. *Br J Dermatol* 1997; 137: 1000-5.
- Gibson LE, Daoud MS, Muller SA *et al.* Malignant Pyodermas Revisited. *Mayo Clin Proc* 1997;72:734-6.
- Powell FC, O'Kane M. Management of Pyoderma Gangrenosum. *Dermatol Clin* 2002;20(2):347-55.
- Bayle P, Laplanche G, Gorguet B *et al.* Neutrophilic dermatosis: A case of overlapping syndrome with monoclonal antineutrophil cytoplasmic autoantibody activity. *Dermatology* 1994;189:69-71.
- Kemmett D, Harrison DJ, Hunter JAA. Antibodies to neutrophil cytoplasmic antigens: A serologic marker for Sweet's syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1991;24:967- 9.
- Duerr RH, Targan SR, Landers CJ *et al.* Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in ulcerative colitis: comparison with other colitides/diarrheal illnesses. *Gastroenterology* 1991;100:1590- 6.
- Terjune B, Spengler U, Saverbruch T, Worman H. Atypical p-

CONCLUSIONS

Investigations on a larger number of patients with PG subdivided according to the presence or absence of vasculitis, inflammatory bowel disease, PSC and gammopathy may be able to establish the actual relationship between the skin condition and such clinical entities as well as the role of ANCA in that dermatosis. □

ACKNOWLEDGEMENT

We acknowledge the assistance of Prof. Dr. Alice de O. A. Alchorne (Heliópolis Hospital) for referring cases of pyoderma gangrenosum not associated with UC. □

- ANCA in IBD and hepatobiliary disorders react with a 50-kilodalton nuclear envelope protein of neutrophils and myeloid cell lines. *Gastroenterology* 2000;119:310-22.
- Van der Woude FJ, Rasmussen N, Lobatto S *et al.* Autoantibodies against neutrophils and monocytes: tool for diagnosis and marker of disease activity in Wegener's granulomatosis. *Lancet* 1985;I:425-9.
- Jennette JC, Falk RJ. Diagnostic classification of antineutrophil cytoplasmic autoantibody - associated vasculitides. *Am J Kidney Dis* 1991; 18: 184-7.
- Savice J, Gillis D, Benson E *et al.* International consensus statement on testing and reporting of antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA). *Am J Clin Pathol* 1999; 111: 507-13.
- Pollock W, Clarke K, Gallagher K *et al.* Immunofluorescent patterns by antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) vary depending on neutrophil substrate and conjugate. *J Clin Pathol* 2002;55(9):680-3.
- Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis. *Br Med J* 1955;2:1041- 8.
- Wiik A. Delineation of a standard procedure for indirect immunofluorescence detection of ANCA. *APMIS* 1989;97:12-5.
- Veloso FT, Carvalho J, Magro F. Immune related systemic manifestations of inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 1997;23(1):29-34.
- Rump JA, Wörner I, Roth M *et al.* P-ANCA of undefined specificity in ulcerative colitis: correlation to disease activity and therapy. *Adv Exp Med Biol* 1993;336:507-12.
- Chowdhury SMZ, Broomhead V, Spickett GP, Wilkinson R. Pitfalls of formalin fixation for determination of antineutrophil cytoplasmic antibodies. *J Clin Pathol* 1999;52:475-7.
- Irvine AD, Bruce IN, Walsh M. Dermatological presentation of disease associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies: A report of two contrasting cases and review of the literature. *Br J Dermatol* 1996;134:924- 8.
- Thieme U, Sima D, Göbel U *et al.* Anca in pyoderma gangrenosum (PG). *Clin Exp Immunol* 1995;101:69 (abstract).

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA: / MAILING ADDRESS:

Virgínia Cabral

Rua Rafael Sampaio Vidal, 77 - Barcelona

09550-170 São Caetano do Sul SP

Tel/Fax: (11) 4990-5946 / 4221-4148

E-mail: jalfeu@zaz.com.br