



SOCIEDADE BRASILEIRA
DE DERMATOLOGIA

Anais Brasileiros de Dermatologia

www.anaisdedermatologia.org.br



CARTAS - CASO CLÍNICO

Pioderma gangrenoso diagnosticado em paciente com neoplasia mielodisplásica de alto risco e trissomia 8: relato de caso raro^{☆,☆☆}

Prezado Editor,

Pioderma gangrenoso (PG) é dermatose autoinflamatória neutrofílica ligada a respostas imunes desreguladas em indivíduos geneticamente predispostos. O PG envolve citocinas elevadas como TNF- α e interleucinas (IL-1 α , IL-17, IL-23), levando a úlceras cutâneas,^{1,2} e é frequentemente associado a condições sistêmicas como artrite reumatoide, doença inflamatória intestinal e síndrome/neoplasia mielodisplásica (SMD), particularmente em casos com trissomia do cromossomo 8.³ Essa anormalidade genética pode aumentar as vias inflamatórias, contribuindo para a gravidade do PG.⁴ O PG frequentemente precede o início da SMD, sugerindo seu potencial como preditor de distúrbios hematológicos subjacentes, embora nenhum caso tenha sido encontrado ligando SMD de alto risco com trissomia 8 e PG.^{5,6}

Neste estudo, uma paciente de 69 anos foi admitida no pronto-socorro de um hospital terciário brasileiro com histórico de fadiga, dor nos membros inferiores, febre e pancitopenia com um mês de duração, apresentando nível de hemoglobina de 7,4g/dL, contagem de leucócitos de 1.830 e contagem de plaquetas de 107.000 (tabela 1). Inicialmente, o exame de aspirado de medula óssea foi realizado para explorar a causa da pancitopenia. Os resultados revelaram contagem de blastos de 18% (tabela 1), indicando a possibilidade de SMD, especificamente classificada como subtipo anemia refratária com excesso de blastos-2 (AREB-2). Foi realizada análise de cariótipo, que mostrou 47,XX,+8[11]/46,XX[1] (fig. 1), classificando a paciente

como de risco muito alto segundo o *Revised International Prognostic Scoring System* (IPSS-R).

A paciente apresentava placa cutânea na panturrilha esquerda que evoluiu para bolha hemorrágica, depois úlcera com bordas irregulares (fig. 2). Os tratamentos iniciais com piperacilina/tazobactam e vancomicina para suspeita de infecção não levaram à melhora da lesão. A histopatologia de biopsia de lesão da perna revelou infiltrado de neutrófilos maduros e ulceração epidérmica consistente com PG (fig. 3). A paciente recebeu prescrição de dapsona 100 mg/dia por 45 dias para tratar a lesão, com seguimento ambulatorial programado. Após a conclusão do tratamento, as lesões regrediram, como mostrado na figura 4, e a administração de dapsona foi descontinuada.

Entretanto, após duas semanas, a condição hematológica da paciente deteriorou, apresentando nível de hemoglobina de 7g/dL, contagem de glóbulos brancos de 28.000 (incluindo 846 neutrófilos e 26.000 blastos) e contagem de plaquetas de 17.000 (tabela 1). Mielograma subsequente revelou porcentagem de blastos de 37% (tabela 1), levando ao diagnóstico de leucemia mieloide aguda (LMA) secundária (tabela 1). A paciente recebeu prescrição de venetoclax 100 mg e azacitidina 100 mg durante cinco dias, com intervalo de 21 dias entre as aplicações para o tratamento de LMA. Infelizmente, a paciente veio a óbito após dois meses de tratamento em virtude de acidente vascular encefálico hemorrágico, que foi atribuído à trombocitopenia grave. O estudo foi realizado de acordo com as diretrizes CARE.

Os resultados do presente estudo demonstraram que a associação de PG com distúrbios hematológicos, particularmente SMD de alto risco e a presença de trissomia 8, sugere conexão genética e imunológica mais profunda que pode influenciar tanto a apresentação quanto os resultados do tratamento dos pacientes afetados. A terapia de primeira linha para PG é feita com glicocorticoides, tipicamente iniciados em altas doses (1–2 mg/kg) durante a fase aguda.⁷ Entretanto, esse protocolo não foi seguido em virtude da falta de seguimento ambulatorial viável. Outra opção terapêutica possível é a imunossupressão; entretanto, a neutropenia foi considerada contraindicação pelo alto risco de infecção, uma das principais causas de morte na LMA.⁸

A dapsona, além de seu uso para infecções bacterianas como inibidor da síntese bacteriana de ácido fólico, atua na citotoxicidade do peróxido de mieloperoxidase mediada por haleto - um componente da explosão respiratória de neutrófilos. Também inibe a síntese de lipídios quimiotáticos

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2024.11.003>

☆ Como citar este artigo: Martins RM, Ribeiro HL Jr, Mendonça NFAM, Távora FRF, Pinheiro RF. Pyoderma Gangrenosum diagnosed in a high-risk Myelodysplastic Neoplasm patient with trisomy 8: a rare case report. An Bras Dermatol. 2025;100:
<https://doi.org/10.1016/j.abd.2024.11.003>.

☆☆ Trabalho realizado na Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, CE, Brasil.

Tabela 1 Variáveis clínicas e laboratoriais antes e depois da progressão para leucemia mieloide aguda (LMA) em paciente com síndrome/neoplasia mielodisplásica (SMD) e pioderma gangrenoso (PG)

Variáveis clínicas laboratoriais	Antes da progressão	Após a progressão	Variação usual ^a
Hemoglobina (g/dL)	7.4	7	8 a < 10
Contagem de leucócitos ($\times 10^9/\text{L}$)	1.830	28.000	4.000 – 11.000 cel./ μL
Neutrófilos ($\times 10^9/\text{L}$)	805	846	$\geq 800 \times 10^9/\text{L}$
Plaquetas (/mm ³)	107.000	17.000	≥ 100.000
Blastos (%)	18%	37%	0-30%

^a Com base no International Prognostic Scoring System (IPSS-R) revisado.

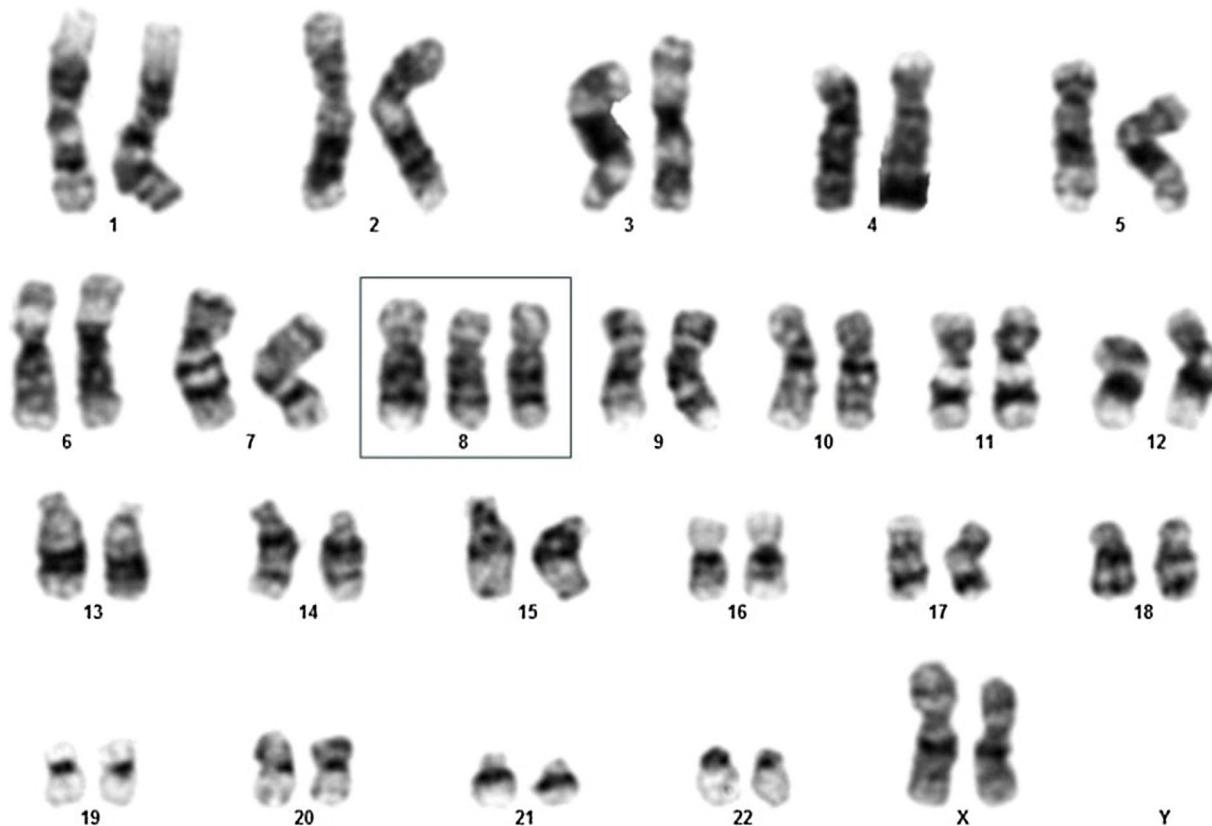


Figura 1 Análise do cariótipo de paciente idosa portadora de neoplasia mielodisplásica demonstrando 47,XX,+8[1]/46,XX [1].

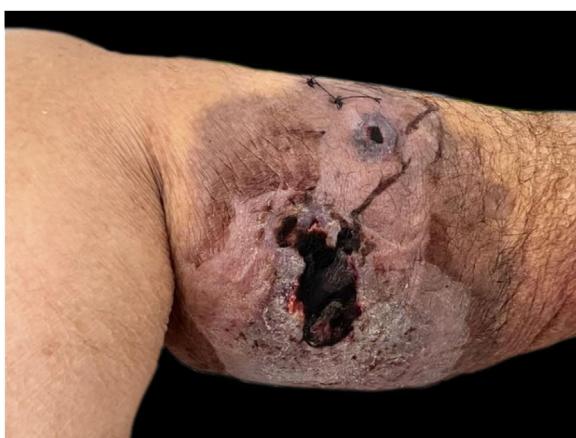


Figura 2 Lesão ulcerativa com aspecto violáceo nas bordas, compatível com diagnóstico de pioderma gangrenoso.

e interfere na quimiotaxia, reduzindo a migração de neutrófilos para as lesões. Esse medicamento foi selecionado para tratamento por sua ampla disponibilidade e baixo custo se autoadquirido, e seus efeitos colaterais controláveis em baixas doses, como áreas de hiperpigmentação - o que é aceitável em comparação ao risco de osteoporose induzida por glicocorticoides ou ao alto risco de infecção com imunossupressores. Além disso, a paciente não tinha interações medicamentosas conhecidas, e o prescritor tinha experiência anterior com sucesso no uso de dapsona para PG, obtendo remissão da lesão. O médico prescritor deve adaptar as abordagens terapêuticas individualmente, considerando as necessidades de cada paciente, potencial de adesão, riscos e circunstâncias sociais para otimizar a recuperação.

Além disso, de modo semelhante ao presente caso, Haga et al.⁹ discutem PG mucocutâneo decorrente de infiltrados neutrófílicos com trissomia 8 em um paciente japonês,

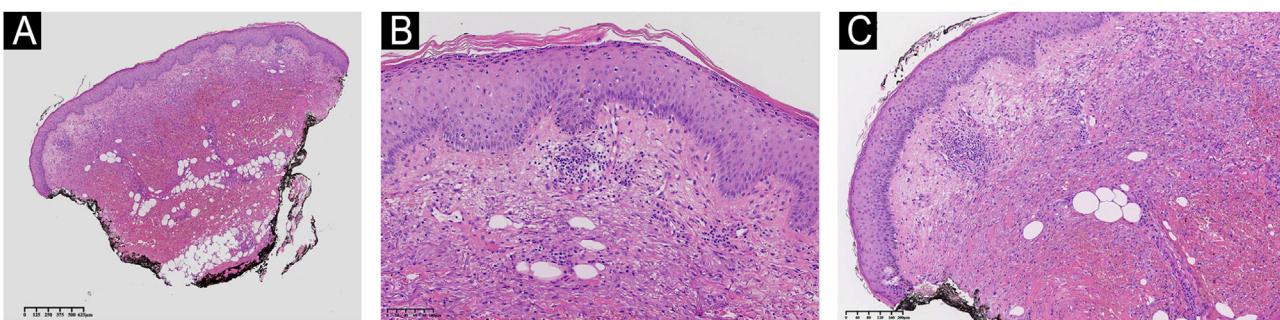


Figura 3 Histopatologia da pele mostrando hiperceratose e acantose de pequeno grau. A derme mostra infiltrado inflamatório moderado de leucócitos linfoplasmocitários, e hemorragia tecidual extensa. Não há evidência de vasculite nem de edema na derme papilar. (A) Histopatologia da pele em pequeno aumento demonstrando hiperceratose, inflamação de pequeno grau e hemorragia. (B) Hiperceratose e acantose de pequeno grau. (C) Infiltrado inflamatório moderado com acentuação perivascular e hemorragia tecidual na derme profunda e hipoderme. Coloração de Hematoxilina & eosina.



Figura 4 Regressão da lesão de pioderma gangrenoso após tratamento com dapsona.

masculino, de 87 anos com SMD, ilustrando a complexa fisiopatologia que fundamenta essa associação e potencialmente orientando decisões terapêuticas. O presente caso reforça a hipótese clínica de que PG pode ser considerado manifestação externa da complexidade e gravidade da doença hematológica subjacente. A natureza agressiva das lesões cutâneas no PG, caracterizada por seu rápido início e resistência aos tratamentos convencionais, pode ser paralela à progressão de neoplasias malignas hematológicas de um estado mais indolente para uma fase agressiva e aguda. Assim, o PG pode não apenas servir como marcador para a presença de uma doença hematológica subjacente, mas também pode indicar um ponto de virada na trajetória da doença em direção a um estado mais agressivo e menos responsável.

Essa hipótese é apoiada pela noção de que tanto o PG quanto a progressão da SMD para LMA envolvem respostas imunológicas desreguladas e vias inflamatórias. As anormalidades genéticas associadas à SMD, como a trissomia 8, podem exacerbar ainda mais essa desregulação, levando à manifestação do PG como consequência direta da progressão da doença subjacente. Além disso, a evolução da SMD para LMA, marcada pelo aumento nas células blásticas e piora da citopenia, pode manifestar-se na pele pelo agravamento ou progressão descontrolada das lesões do PG.

Em resumo, relata-se pela primeira vez uma resposta rápida de regressão de lesão de PG em paciente brasileira

com SMD-AREB-2 com trissomia 8 tratada com dapsona. Até o momento, dados sobre pacientes com SMD de alto risco com trissomia 8 são raros em estudos de coorte e seguimento clínico. Este relato de caso destaca a associação do comprometimento imunológico da paciente com SMD, provavelmente causado pela presença de trissomia 8, que pode ter desencadeado PG como manifestação dermatológica. Por fim, essa associação ressalta a intrincada interação entre anormalidades genéticas e desregulação imunológica na patogênese de distúrbios hematológicos com manifestações cutâneas, indicando a necessidade de maior investigação e considerações adicionais nas estratégias de manejo clínico de pacientes com SMD.

Supporte financeiro

Esta pesquisa foi financiada pelo Ministério da Ciência e Tecnologia do Brasil com apoio do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) intitulada: "UNIVERSAL CNPq/MCTI/FNDCT n° 18/2021 - Faixa B - Grupos Consolidados - #422726/2021-4 - Análise da via STING de pacientes com síndrome mielodisplásica primária e de modelos de lesão de fita dupla de DNA secundária a quimioterápicos em pacientes oncológicos e camundongos C57BL/6". Esta pesquisa foi financiada pelo Ministério da Ciência e Tecnologia do Brasil com apoio do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) intitulada: "CHAMADA CNPQ/MCTI/CT-BIOTEC n° 30/2022 - Linha 2: Novas tecnologias em Biotecnologia - #440389/2022-4 - Desenvolvimento de linhagens geneticamente modificadas por crispr/cas9 com perda de função do gene TP53: induzindo o fenótipo de instabilidade genômica da neoplasia mielodisplásica (SMD)". Esta pesquisa foi financiada pelo Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia do Sangue (INCT do Sangue) / #405918/2022-4). Howard Lopes Ribeiro Junior é bolsista de Produtividade em Pesquisa do CNPq - Nível 2 (Projeto: Chamada CNPq n° 09/2023 - Bolsas de Produtividade em Pesquisa - PQ #305659/2023-5). Esta pesquisa foi financiada pela Fundação Cearense de Apoio ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico (FUNCAP) (UNI-0210-00007.01.00/23) intitulada: "Estabelecimento de um escore de risco poligênico (PRS) para a neoplasia mielodisplásica no idoso: uma coorte brasileira".

Contribuição dos autores

Renato Mendes Martins: Concepção e planejamento do estudo; obtenção ou processamento dos dados; análise ou interpretação dos dados; busca bibliográfica; elaboração e redação do manuscrito; aprovação da versão final do manuscrito.

Howard Lopes Ribeiro Junior: Concepção e planejamento do estudo; análise ou interpretação dos dados; busca bibliográfica; elaboração e redação do manuscrito; aprovação da versão final do manuscrito.

Natália Feitosa Arrais Minete Mendonça: Concepção e planejamento do estudo; obtenção ou processamento dos dados; elaboração e redação do manuscrito; aprovação da versão final do manuscrito.

Fábio Rocha Fernandes Távora: Obtenção ou processamento dos dados; análise ou interpretação dos dados; elaboração e redação do manuscrito; aprovação da versão final do manuscrito.

Ronald Feitosa Pinheiro: Concepção e planejamento do estudo; obtenção ou processamento dos dados; análise ou interpretação dos dados; elaboração e redação do manuscrito; aprovação da versão final do manuscrito.

Conflito de interesses

Nenhum.

Agradecimentos

Este trabalho recebeu apoio da CAPES, CNPq e FUNCAP.

Referências

1. Barbe M, Batra A, Golding S, Hammond O, Higgins JC, O'Connor A, et al. Pyoderma gangrenosum: a literature review. *Clin Podiatr Med Surg.* 2021;38:577-88.
2. Maronese CA, Pimentel MA, Li MM, Genovese G, Ortega-Loayza AG, Marzano AV. Pyoderma gangrenosum: an updated literature review on established and emerging pharmacological treatments. *Am J Clin Dermatol.* 2022;23:615-34.
3. Montagnon CM, Fracica EA, Patel AA, Camilleri MJ, Murad MH, Dingli D, et al. Pyoderma gangrenosum in hematologic malignancies: a systematic review. *J Am Acad Dermatol.* 2020;82:1346-59.
4. Pinheiro RF, Metze K, Silva MR, Chauffaille Mde L. The ambiguous role of interferon regulatory factor-1 (IRF-1) immunoexpression in myelodysplastic syndrome. *Leuk Res.* 2009;33:1308-12.
5. Drevon L, Marceau A, Maarek O, Cuccuini W, Clappier E, Eclache V, et al. Myelodysplastic syndrome (MDS) with isolated trisomy 8: a type of MDS frequently associated with myeloproliferative features? A report by the Groupe Francophone des Myélodysplasies. *Br J Haematol.* 2018;182:843-50.
6. Wesner N, Drevon L, Guedon A, Fraison JB, Trad S, Kahn JE, et al. Inflammatory disorders associated with trisomy 8-myelodysplastic syndromes: French retrospective case-control study. *Eur J Haematol.* 2019;102:63-9.
7. Cozzani E, Gasparini G, Parodi A. Pyoderma gangrenosum: a systematic review. *G Ital Dermatol Venereol.* 2014;149:587-600.
8. Ehrlich S, Spiekermann K, Grothe JH, Stemler J. [Infections in patients with acute myeloid leukemia]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2023;148:467-73.
9. Haga N, Iwata H, Yamaguchi Y, Shirato T, Nishimura K, Yamane N, et al. Mucocutaneous pyoderma gangrenosum due to trisomy 8 neutrophilic infiltrates in a patient with myelodysplastic syndrome. *Br J Dermatol.* 2016;174:239-41.

Renato Mendes Martins  ^a,
Howard Lopes Ribeiro Junior  ^{a,b,c},
Natália Feitosa Arrais Minete Mendonça  ^d,
Fábio Rocha Fernandes Távora  ^b
e Ronald Feitosa Pinheiro  ^{a,b,d,*}

^a Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, CE, Brasil

^b Programa de Pós-Graduação em Patologia, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, CE, Brasil

^c Programa de Pós-Graduação em Medicina Translacional, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, CE, Brasil

^d Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, CE, Brasil

* Autor para correspondência.

E-mail: pinheirorfeitosa@gmail.com (R.F. Pinheiro).

Recebido em 3 de outubro de 2024; aceito em 5 de novembro de 2024