

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE
INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL

**ESTUDO CLÍNICO-MOLECULAR DE DOENÇAS AUTOINFLAMATÓRIAS
ASSOCIADAS ÀS DERMATOSES NEUTROFÍLICAS: UMA SÉRIE DE CASOS**

RENAN BERNARDES DE MELLO

BELO HORIZONTE

2021

RENAN BERNARDES DE MELLO

**ESTUDO CLÍNICO-MOLECULAR DE DOENÇAS AUTOINFLAMATÓRIAS
ASSOCIADAS ÀS DERMATOSSES NEUTROFÍLICAS: UMA SÉRIE DE CASOS**

Dissertação apresentada junto ao Programa de Pós-graduação em Infectologia e Medicina Tropical, como requisito para conclusão do Mestrado, sob orientação do Prof. Dr. Mauro Martins Teixeira

BELO HORIZONTE

2021

Mello, Renan Bernardes de.

M527e Estudo Clínico-molecular de Doenças Autoinflamatórias associadas às Dermatoses Neutrofílicas [manuscrito]: uma série de casos. / Renan Bernardes de Mello. - - Belo Horizonte 2021. 82f.: il.

Orientador (a): Mauro Martins Teixeira.

Área de concentração: Infectologia e Medicina Tropical.

Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais,
Faculdade de Medicina.

1. Acne Conglobata. 2. Hidradenite Supurativa. 3. Pioderma Gangrenoso. 4. Doenças Hereditárias Autoinflamatórias. 5. Dissertação Acadêmica. I. Teixeira, Mauro Martins. II. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. III. Título.

NLM: WR 650



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS
GERAIS FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE INFECTOLOGIA E
MEDICINA TROPICAL

FOLHA DE APROVAÇÃO

**"ESTUDO CLÍNICO-MOLECULAR DE DOENÇAS AUTOINFLAMATÓRIAS
ASSOCIADAS ÀS DERMATOSSES NEUTROFÍLICAS: UMA SÉRIE DE CASOS"**

RENAN BERNARDES DE MELLO

Dissertação de Mestrado defendida e aprovada, no dia 19 de agosto de 2021, pela Banca Examinadora designada pelo Colegiado, como requisito para obtenção do grau de Mestre em Ciências da Saúde pelo Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS DA SAÚDE - INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL, da Universidade Federal de Minas Gerais, constituída pelos seguintes professores:

PROFA. MICHELLE DOS SANTOS DINIZ

FSCMBH

PROFA. CRISTINA COSTA DUARTE LANNA

UFMG

PROF. MAURO MARTINS TEIXEIRA

Orientador UFMG

Belo Horizonte, 19 de agosto de 2021.



Documento assinado eletronicamente por **Michelle dos Santos Diniz, Usuário Externo**, em 19/08/2021, às 11:07, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Mauro Martins Teixeira, Professor do Magistério Superior**, em 20/08/2021, às 15:23, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Cristina Costa Duarte Lanna, Professora do Magistério Superior**, em 24/08/2021, às 12:47, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Mauro Martins Teixeira, pela oportunidade e motivação que me deu para estudar casos raros, ainda pouco explorados dos pontos de vista clínico e de patogênese, apesar da alta complexidade e das dificuldades encontradas ao longo do processo.

À minha coorientadora, Andréa Machado Coelho Ramos, que me estimulou e me orientou, facilitando o meu acesso aos pacientes do ambulatório de Dermatologia.

Aos meus pais, Milton e Cirene, à minha irmã, Greyce, e aos meus professores, por compartilharem suas experiências.

Ao Serviço de Dermatologia do HC-UFMG, que autorizou a realização deste estudo.

RESUMO

INTRODUÇÃO: As doenças autoinflamatórias (DA) compõem um grupo heterogêneo de desordens caracterizadas por ativação de células e moléculas do sistema imune inato e ausência de altos títulos de autoanticorpos e células T autorreativas. Uma tríade clínica composta por pioderma gangrenoso, acne e hidradenite supurativa (PASH) foi descrita por Braun-Falco, em 2012, na descrição de dois pacientes com pioderma gangrenoso e acne. Frente à semelhança clínica com a síndrome de Artrite Piogênica, Pioderma Gangrenoso e Acne (PAPA), o sequenciamento do gene PSTPIP1 foi realizado, sendo detectada uma repetição microssatélite de CCTG, em um dos casos. Além da associação com uma dermatose neutrofílica, a síndrome também apresenta hidradenite supurativa ou acne inversa, que é considerada uma dermatose autoinflamatória que afeta o complexo apilosebáceo. Esse estudo propõe aprimorar o reconhecimento das doenças autoinflamatórias e a caracterização de novas síndromes, abrangendo a discussão acerca dos mecanismos imunogenéticos envolvidos. **OBJETIVOS:** Descrever as características clínicas e laboratoriais de três casos clínicos que apresentam associação entre dermatoses neutrofílicas (pioderma gangrenoso e síndrome de Sweet), acne e hidradenite supurativa. Realizar revisão sistemática para captação de casos clínicos de pacientes acometidos por síndrome PASH e traçar as características clínicas, laboratoriais e relacionadas ao tratamento. **METODOLOGIA:** Estudo de caso: objetiva-se a documentação das características clínicas, histológicas e laboratoriais por meio de entrevista e revisão de prontuário. Revisão sistemática de literatura com busca literária entre 2012 a janeiro de 2020 de artigos científicos elegíveis pela publicação de caso clínico ou série de casos de pacientes acometidos por síndrome PASH. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** No total, 30 pacientes com síndrome PASH foram publicados desde a descrição da síndrome. A média de idade do surgimento da acne: 19 anos (11 relataram a idade), 6 artigos revelaram adolescência ou puberdade; a média de idade do surgimento da HS: 21 (21 relataram a idade), 1 artigo relatou desde a puberdade; média de idade do surgimento do PG: 33 anos (16 artigos relataram a idade), 1 prévia a HS, 1 após a HS, desde a puberdade, compatível com o conceito de marcha autoinflamatória. **CONCLUSÃO:** A síndrome PASH é uma doença inflamatória poligênica clinicamente heterogênea, provavelmente uma condição espectral, apresentando dermatoses de base patogênica autoinflamatória e associação com múltiplas comorbidades. Ao contrário da síndrome PAPA, as alterações genéticas na síndrome PASH permanecem incertas,

mostrando variantes genéticas e mutações em genes relacionados às síndromes autoinflamatórias monogênicas, HS familiar e, em outros relatos de casos, ausência de mutação, caracterizando-se, até o momento, como condição de baixa penetrância e expressividade variável.

Palavras-chave: Acne conglobata. Hidradenite supurativa. Pioderma gangrenoso. Doenças Hereditárias Autoinflamatórias.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Autoinflammatory diseases (AD) comprise a heterogeneous group of disorders characterized by activation of cells and molecules of the innate immune system and high titers of autoantibodies and autoreactive T cells. In 2012, a clinical triad composed of pyoderma gangrenosum, acne and hidradenitis suppurativa (PASH) was described by Braun-Falco in the description of two patients with pyoderma gangrenosum and acne. Due to the clinical similarity with Pyogenic Arthritis, Pyoderma Gangrenosum and Acne (PAPA) syndrome, the sequencing of the PSTPIP1 gene was performed and a microsatellite repeat of CCTG was detected in one of the cases. In addition to association with a neutrophilic dermatosis, the syndrome also presents hidradenitis suppurativa, which is considered an autoinflammatory dermatosis that affects the apopilosebaceous complex. This study purposes the recognition of autoinflammatory diseases and the characterization of new syndromes, including the compression of the immunogenetic mechanisms involved.

OBJECTIVES: To describe the clinical and laboratory characteristics of three clinical cases that present an association between neutrophilic dermatoses (pyoderma gangrenosum and Sweet's syndrome), acne and hidradenitis suppurativa. Conduct a systematic review to capture clinical cases of patients affected by PASH syndrome and trace the clinical, laboratory and treatment-related characteristics.

METHODOLOGY: Case study: the objective is to document the clinical, histological and laboratory characteristics through an interview and medical record review. Systematic literature review with a literature search between 2012 and January 2020 for scientific articles eligible for the publication of a clinical case or case series of patients affected by PASH syndrome.

RESULTS AND DISCUSSION: In total, 30 patients with PASH syndrome have been published since the description of the syndrome. The average age of acne onset: 19 years (11 reported age), 6 articles revealed adolescence or puberty; mean age at onset of HS: 21 (21 reported age), 1 article reported from puberty; mean age at onset of PG: 33 years (16 articles reported age), 1 prior to HS, 1 after HS, since puberty, compatible with the concept of autoinflammatory gait.

CONCLUSION: PASH syndrome is a clinically heterogeneous polygenic inflammatory disease, probably a spectral condition, presenting dermatoses with an autoinflammatory pathogenic basis and association with multiple comorbidities.

Unlike PAPA syndrome, genetic alterations in PASH syndrome remain unknown, showing genetic variants and mutations in genes related to monogenic autoinflammatory syndromes, familial HS and, in other case reports, absence of mutation, characterizing, so far, as a condition of low penetrance and variable expressivity.

Keywords: Hidradenitis suppurativa. Acne. Pyoderma gangrenosum. Autoinflammation disease, hereditary.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Receptores e ligantes relacionados a homeostase do complexo apopilossebaceo	34
Figura 2: Esquema referente às características genéticas da doenças autoinflamatórias monogênicas e poligênicas.	41
Figura 3: Esquema que divide os genes envolvidos na HS	43
Figura 4: Pioderma gangrenoso - À admissão, úlceras de bordas arroxeadas e fundo fibrinopurulento na face anterior da perna direita	51
Figura 5: Hidradenite supurativa - Nódulos e cicatrizes na região pubiana e baixo ventre	52
Figura 6: Hidradenite supurativa - Extensa área de fibrose e cicatriz linear de cirurgia prévia na axila esquerda. Redução da amplitude de movimento.	52
Figura 7: Após uso de dapsona e curativos, redução da extensão, profundidade e cicatrização do pioderma gangrenoso.....	53
Figura 8: Pioderma gangrenoso na axila direita	56
Figura 9: Lesões de síndrome de Sweet no dorso.....	56
Figura 10: Pioderma gangrenoso fibrino purulento.....	56
Figura 11: Pioderma gangrenoso fibrino purulento.....	57
Figura 12: Cicatrizes atróficas de acne	57

Figura 13: Síndrome de Sweet.....	58
Figura 14: Pioderma gangrenoso recidivado	59
Figura 15: Hidradenite supurativa, Hurley III	60
Figura 16: Histopatologia do PG - Pele com ulceração e infiltrado inflamatório mononuclear com abundante número de plasmócitos e polimorfonucleares na derme superficial e profunda, além de congestão e edema (Hematoxilina & eosina, 40x).	61
Figura 17: Histopatologia do PG - Detalhe infiltrado contendo linfócitos, histiócitos, neutrófilos e plasmócitos (Hematoxilina & eosina, 400x).....	61
Figura 18: HS - "Sinal da Corda" na axila direita.....	62
Figura 19: HS - "Sinal da Corda" na axila esquerda	62
Figura 20: Lesão de síndrome de Sweet - Placa eritematosa na mama direita, que revelou ser uma dermatose neutrofílica, sweet-símile. Note compressa de algodão na axila direita para conter exsudação excessiva proveniente de quadro ativo de hidradenite supurativa	63
Figura 21: Placa eritematosa no membro superior esquerdo.....	63
Figura 22: Comprometimento extenso de síndrome de Sweet	64
Figura 23: Placa eritematosa pseudo vesiculosa.....	64
Figura 24: Pele com acantose e intenso edema na porção papilar. A derme revela	

infiltrado neutrofílico e linfoplasmocitário perivascular(Hematoxilina & eosina, 40x).	64
Figura 25: Detalhe de edema na derme papilar (Hematoxilina & eosina, 400x). ...	64
Figura 26: Acne disseminada no tronco	65
Figura 27: Cicatrizes atróficas de nodulocística.....	65
Figura 28: Hidradenite Hurley I	65

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Doenças inflamatórias poligênicas ou autoinflamatórias	23
Quadro 2: Classificação das manifestações dermatológicas, baseada em aspectos clínico-histopatológicos e as doenças autoinflamatórias correspondentes. Adaptado de Figueras-Nart, 2019	23
Quadro 3: Exemplo de condições clínicas relatadas na literatura associadas à síndrome de Sweet e pioderma gangrenoso. Adaptado de Heath, 2019 e Maverakis, 2020	25
Quadro 4: Classificação das dermatoses neutrofílicas a partir das lesões elementares dermatológicas. Adaptado de Satoh, 2016	28
Quadro 5: Critérios diagnóstico ds síndrome de Sweet clássica. Adaptado de Heath, 2019	32

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Resumo das características clínicas laboratoriais, genéticas e relativas ao tratamento da série de casos.....	67
---	----

LISTA DE ABREVIACÕES E SIGLAS

α -MSH – Hormônio estimulante de alfa-melanócito

AIM2 – Proteína ausente em melanoma 2

Akt – Proteína quinase B

APLAID – Síndrome de desregulação imune, deficiência de anticorpo e autoinflamação

ASC – Proteína do tipo *speck* associada à apoptose com domínio de recrutamento de caspase

C. Acnes – *Cutibacterium acnes*

CANDLE – Dermatose neutrofílica atípica crônica com lipodistrofia e elevação de temperatura

CAPS – Síndrome periódica associada às criopirinas

CARD – Domínio de recrutamento associado à caspase

CARD14 – Domínio de recrutamento associado à caspase 14

CD163+ – Grupamento de diferenciação (*cluster of differentiation*) 163+

CD40 – Receptor *cluster of differentiation* 40

CD40L – Ligante *cluster of differentiation* 40

CRH – Hormônio liberador de corticotrofina

CXCL – Quimiocina CXC

CXCR – Receptor de quimiocina CXC

DA – Doenças autoinflamatórias

DAMP – Padrão molecular associado ao dano

DHT – Di-hidrotestosterona

DN – Dermatose neutrofílica

Fas – Receptor Fas

FasL- Ligante Fas

FFM – Febre Familiar do Mediterrâneo

FGFR2 – *Fibroblast growth factor recetor 2 gene*

FoxO1- Gene Forkhead O1

GATA3 – Proteína 3 ligadora de GATA

G-CSF – Fator estimulador de colônias de granulócitos

GM-CSF – Fator estimulador de colônias de granulócitos e monócitos

HS – Hidradenite supurativa

IFN – Interferon
IFN- γ – Interferon-gama
IgD – Imunoglobulina D
IGF-1 – Fator de crescimento insulina s mle-1
IL-1 α – Interleucina 1 alfa
IL-1 β – Interleucina 1 beta
IL-1RI, – Receptor de interleucina 1
IL1RN – Antagonista do receptor de interleucina 1
IL-6 – Interleucina 6
IL-8 – Interleucina 8
IL-12/23 – Interleucina 12/23
IL-17 – Interleucina 17
IL-17R – Receptor de interleucina 17
IL-18 – Interleucina 18
IL-32 – Interleucina 32
IL-36 – Interleucina 36
KRT6a – *Keratin 6a gene*
KRT17 – *Keratin 17 gene*
Mm/h – Milímetros por hora
Mm³ – Milímetros cúbicos
MEFV – Febre Mediterr nea
MMP-2 – Metaloproteinase da matriz 2
MMP-9 – Metaloproteinase da matriz 9
NAIAD – Disceratose e artrite com autoinflama o associada ao NLRP1
NCSTN – Nicastrina
NK – Células assassinas naturais
NLRP1 – Receptor do tipo NOD, domínio pirina contendo a proteína 1
NLRP3 – Receptor do tipo NOD, domínio pirina contendo a proteína 3
NOD– Domínio de oligomeriza o de liga o de nucleotídeos
Notch – Via de sinaliza o Notch
P2X7 – Receptor ATP e ativador do inflamassomo
PAC – Pioderma gangrenoso, acne e colite ulcerativa
PAMI – Síndrome inflamatória com proteinemia associada ao PSTPIP1

PAMP – Padrão molecular associado ao patógeno

PAAND – Dermatose neutrofílica com autoinflamação associada à pirina

PAPA – Artrite piogênica, pioderma gangrenoso e acne

PAPASH – Pioderma gangrenoso, acne, hidradenite supurativa e artrite piogênica

PASH – Pioderma gangrenoso, acne e hidradenite supurativa

PASS – Pioderma gangrenoso, acne, hidradenite supurativa e espondiloartrite

PCR – Proteína C-reativa

PFAPA – Febre periódica, estomatite aftosa, faringite e adenite cervical

PG – Pioderma gangrenoso

PLAID – Desregulação imune e deficiência do anticorpo associado com PLCG2

PPAR – Receptor ativado por proliferador de peroxissoma

PsaPASH – Pioderma gangrenoso, acne, hidradenite supurativa e artrite psoriásica

PSEN1 – Presenilina 1

PSENNEN – *Presenilin Enhancer gene*

PSMB8 – Proteassomo subunidade beta tipo 8

PSTPIP1 – Prolina-serina-treonina fosfatase proteína 1

PYD – Domínio pirina

RANTES – Regulada sob ativação, Expressa e Secretada por Células T Normais

S. aureus – *Staphylococcus aureus*

S. pyogenes – *Streptococcus pyogenes*

SAVI – Vasculopatia associada ao STING com início na infância

SAPHO – Sinovite, acne, pustulose, hiperostose e osteíte

Siglec – Lectina ligadora de ácido siálico

T CD3+ – Linfócito T *cluster of differentiation 3*

Th1 – Linfócito T auxiliador 1

Th17 – Linfócito T auxiliador 17

TIMP – Inibidor tecidual de metaloproteinase

TNF – Fator de necrose tumoral

TNFR1 – Receptor do fator de necrose tumoral 1

TNFR2 – Receptor do fator necrose tumoral 2

TNF- α – Fator de necrose tumoral alfa

TRAPS – Síndrome periódica associada ao receptor de TNF

TNFRSF1A – Receptor do fator de necrose tumoral 1

VHS – Velocidade de hemossedimentação

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	21
1.1 Doenças autoinflamatórias	22
1.2 Manifestações cutâneas nas doenças autoinflamatórias	23
1.3 Dermatoses neutrofílicas	24
1.4 Doenças autoinflamatórias associadas ao pioderma gangrenoso, à acne e à hidradenite supurativa	24
1.5 Síndrome de artrite piogênica, pioderma gangrenoso e acne (síndrome PAPA).....	26
1.6 Síndrome de dermatose neutrofílica com autoinflamação associada à pirina (PAAND).....	26
1.7 Síndrome de pioderma gangrenoso, acne e hidradenite supurativa (PASH) e novas síndromes correlatas	27
1.8 Patogênese do pioderma gangrenoso.....	29
1.9 Patogênese da síndrome de Sweet.....	31
1.10 Patogênese da acne	33
1.11 Patogênese da hidradenite supurativa.....	35
2 OBJETIVOS	44
2.1 Objetivo primário	45
2.2 Objetivo secundário	45
3 MATERIAIS E MÉTODOS.....	46
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	49
4.1 Apresentação da série de casos.....	50
4.1.1 Caso 1 – NCG.....	50
4.1.2 Caso 2 – ALC	54

4.1.3 Caso 3 – FAA	61
4.2 Revisão da literatura – resultado da captação dos casos de síndrome PASH 66	
4.2.1 Diagrama de fluxo de PRISMA para processo de seleção de artigo	68
4.3 Características clínicas laboratoriais, genéticas e relativas ao tratamento dos pacientes com síndrome PASH.....	68
5 CONCLUSÃO.....	72
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:	74
APÊNDICES E ANEXOS.....	80

1.1 Doenças autoinflamatórias

As doenças autoinflamatórias (DA) compõem um grupo heterogêneo de desordens caracterizadas por ativação de células e moléculas do sistema imune inato e ausência de altos títulos de autoanticorpos e células T autorreativas.(1–3) O conceito de autoinflamação surgiu em 1999, na descrição de mutações genéticas *missense* de pacientes acometidos por síndrome periódica associada ao receptor de fator de necrose tumoral (síndrome TRAPS), cuja mutação no gene TNFRSF1A leve ao quadro de inflamação estéril recorrente.(2)

As doenças autoinflamatórias monogênicas, como as síndromes periódicas associadas às criopirinas (CAPS) e à febre familiar do Mediterrâneo (FFM), resultam de mutações únicas em genes que regulam a imunidade inata e apresentam-se com febre periódica, inflamação asséptica e envolvimento multissistêmico, comprometimento dermatológico e neurológico, serosite, linfadenomegalia, alterações musculoesqueléticas e do trato gastrointestinal. (4,5) Na última década, tem havido um aumento da descrição e do reconhecimento de novas doenças autoinflamatórias, em parte, devido à otimização e ao acesso à investigação genética, que puderam encontrar variantes patogênicas em quadros clínicos específicos.(4)

Em contraste às doenças autoinflamatórias monogênicas, as doenças autoinflamatórias poligênicas compõem um grupo de doenças sistêmicas complexas de base autoinflamatória e, eventualmente, autoimune ou associada à imunodeficiência primária, cujo marcador genético não é conhecido e que apresentam comprometimento sistêmico variável, como a doença de Still, a síndrome SAPHO e a doença de Behçet (Quadro 1).(4) Parte dessas síndromes autoinflamatórias poligênicas compartilham características semelhantes às doenças monogênicas clássicas, porém com evolução contínua, ao invés de episódica, e com menor inflamação sistêmica.(6,7)

Quadro 1: Doenças inflamatórias poligênicas ou autoinflamatórias

Doenças inflamatórias poligênicas ou multifatoriais
Doença de Behçet
Síndrome de Schnitzler
Febre periódica, estomatite aftosa, faringite e adenite cervical (PFAPA)
Artrite idiopática juvenil
Doença de Crohn
Sinovite, acne, pustulose, hiperostose e osteíte (SAPHO)

1.2 Manifestações cutâneas nas doenças autoinflamatórias

As doenças autoinflamatórias apresentam manifestações dermatológicas heterogêneas de gravidade variável.(5) Eventualmente, são a primeira manifestação clínica da síndrome, podendo haver sobreposição de lesões elementares, como exantemas maculopapulares, lesões urticariformes neutrofílicas, dermatoses neutrofílicas-símile e piogênicas, vaculopatia, vasculites, paniculites e lipoatrofias, além de dermatoses granulomatosas, ceratóticas, pigmentadas e bolhosas (Quadro 2).(4,8,9)

Quadro 2: Classificação das manifestações dermatológicas, baseada em aspectos clínico-histopatológicos e as doenças autoinflamatórias correspondentes. Adaptado de Figueras-Nart, 2019

Características clínico-histopatológicas das manifestações dermatológicas	Doença autoinflamatória
Exantema maculopapular	Febre familiar do Mediterrâneo
	Síndrome de hiper IgD/ Deficiência de mevalonato quinase
	Síndrome TRAPS
	Otulipenia
Urticária neutrofílica	CAPS
	PLAID
Dermatoses neutrofílicas, piogênicas e pustulosas	Deficiência do antagonista do receptor de IL-1
	Síndrome de Majeed

	Síndrome PAPA
	Haploinsuficiência de A20
	Deficiência do antagonista do receptor de IL-36
	Psoríase mediada por CARD14
	Dermatose neutrofílica com autoinflamação associada à pirina (PAAND)
Paniculite ou nódulos subcutâneos	Síndrome CANDLE
Vasculopatia/Vasculite	SAVI
	Síndrome de Aicardi-Goutières
	Deficiência de adenosina deaminase 2
Lesões pigmentadas	Síndrome H
Lesões ceratóticas	Disceratose e artrite com autoinflamação associada ao NLRP1 (NAIAD)
Lesões bolhosas	APLAID
Lesões granulomatosas	Síndrome de Blau

1.3 Dermatoses neutrofílicas

Como manifestações dermatológicas das doenças autoinflamatórias, as dermatoses neutrofílicas compartilham mecanismos patogénéticos e evolução clínica semelhantes, que envolvem a produção de interleucina-1 e infiltração neutrofílica estéril e que podem se apresentar de modo isolado ou sindrômico. As dermatoses neutrofílicas (DN) foram conceituadas em 1991 para definir um grupo de condições inflamatórias cutâneas que apresentavam infiltrado inflamatório rico em neutrófilos maduros, associada a graus variados de leucocitoclasia e ausência de vasculite.(8) A classificação das dermatoses neutrofílicas foi baseada em aspectos clínico-histopatológicos, previamente à definição de autoinflamação e quando poucos estudos de análise de citocinas e quimiocinas, como IL-1 e IL36, haviam sido realizados. (9)

Os neutrófilos têm papel crucial no desencadeamento e amplificação da

resposta inflamatória, cujas citocinas, quimiocinas e mecanismos de lesão celular e tecidual, como desgranulação e netose, recrutam e ativam macrófagos, células natural *killer* (NK), células dendríticas, linfócitos Th1, Th17 e neutrófilos adicionais. O recrutamento anômalo de neutrófilos e a regulação deficiente, via hiperativação do inflamassomo e a liberação de IL-1 β , são evidenciados pela infiltração neutrofílica nas manifestações cutâneas de doenças autoinflamatórias, como as urticárias neutrofílicas encontradas nas síndromes periódicas associadas às criopirinas e à síndrome de Shnitzler, e na paniculite neutrofílica, encontrada na síndrome CANDLE.(8,10–12)

As DN, como a síndrome de Sweet e pioderma gangrenoso, apresentam-se clinicamente com pústulas, abscessos, bolhas, úlceras e, ocasionalmente, com infiltrados neutrofílicos estéreis nas articulações, pulmões, baço, olhos, fígado, ossos, além de comprometimento das mucosas. Semelhante às DA clássicas, a patofisiologia das DN envolve a liberação de citocinas pró-inflamatórias, como IL-1, IL-17, IL-36 e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), na ausência de processo infeccioso, alergia e autoimunidade, ainda que possam ocorrer como fenômeno de hipersensibilidade associadas a essas condições (Quadro 3). As manifestações dermatológicas predominantes nas diversas dermatoses neutrofílicas estão listadas no quadro 4 (5,7-9)

Quadro 3: Exemplo de condições clínicas relatadas na literatura associadas à síndrome de Sweet e pioderma gangrenoso. Adaptado de Heath, 2019 e Maverakis, 2020

Dermatose neutrofílica	Condições associadas
Síndrome de Sweet clássica	Sarcoidose
	Lúpus eritematoso sistêmico
	Policondrite recidivante
	Pênfigo vulgar
	Febre Familiar do Mediterrâneo
	Doença de Still
	Síndrome de Sjögren
	SAPHO
	Infecções
	Artrite reumatoide
Pioderma gangrenoso	Gamopatias monoclonais

	Leucemia mieloide
	Artrite reumatoide
	Doença inflamatória intestinal
	Doença granulomatosa crônica
	Deficiência de adesão leucocitária
	Doença de Behçet
	Dermatose pustulosa subcórnea

A hiperativação do sistema imune inato e o aumento da produção de IL-1 encontradas nas doenças autoinflamatórias e nas dermatoses neutrofílicas, além da boa resposta terapêutica com uso dos antagonistas de IL-1, favoreceram o reconhecimento da autoinflamação como mecanismo fisiopatológico relevante para ocorrência das dermatoses neutrofílicas.(3,9)

1.4 Doenças autoinflamatórias associadas ao pioderma gangrenoso, à acne e à hidradenite supurativa

1.5 Síndrome de artrite piogênica, pioderma gangrenoso e acne (síndrome PAPA)

Trata-se de doença autossômica dominante classicamente caracterizada por mutação no gene PSTPIP1, na qual o comprometimento articular piogênico asséptico erosivo, pioderma gangrenoso e patergia tendem acometer durante a infância com tendência à remissão na adolescência, no período em que as manifestações de acne, normalmente de fenótipo grave (nodulcística, conglobata e fulminante), surgem e persistem durante toda a vida. A proteína PSTPIP1 mutada se liga à pirina, levando à formação aberrante do inflamassomo, à ativação persistente da caspase-1 que, então, catalisa a clivagem e à ativação das interleucinas IL-1 e IL-18. (9,13)

1.6 Síndrome de dermatose neutrofílica com autoinflamação associada à pirina (PAAND)

Trata-se de doença autossômica dominante devido à mutação no gene MEFV,

com penetrância completa, cujas manifestações acontecem na primeira década de vida com episódios recorrentes de mialgia, artralgia e dermatoses neutrofílicas variáveis, como lesões acneiformes e abscessos, pioderma gangrenoso, paniculite e vasculite neutrofílica, além de hidradenite supurativa.(14)

1.7 Síndrome de pioderma gangrenoso, acne e hidradenite supurativa (PASH) e novas síndromes correlatas

É uma tríade clínica composta por pioderma gangrenoso, acne e hidradenite supurativa (PASH) foi descrita por Braun-Falco, em 2012, na descrição de dois pacientes com pioderma gangrenoso e acne. Frente à semelhança clínica com a síndrome PAPA, o sequenciamento do gene PSTP1PI foi realizado, sendo detectada uma repetição microssatélite de CCTG em um dos casos. (15) Além da associação à dermatose neutrofílica, a síndrome também apresenta hidradenite supurativa ou acne inversa, que é considerada uma dermatose autoinflamatória que afeta o complexo apoilossebáceo.(5) Episódios recorrentes de pústulas, nódulos e abscessos nas flexuras levam à drenagem persistente de secreção purulenta, fibrose e redução da amplitude de movimentos. Como a hidradenite supurativa não é manifestação típica da síndrome PAPA, além da ausência de comprometimento articular destrutivo, o autor propôs a descrição de nova síndrome autoinflamatória. Associado à hidradenite supurativa, os portadores de PASH apresentam nódulos ulcerados ou úlceras similares ao pioderma gangrenoso, eventualmente com aspecto vegetante, além de acne leve a nodulocística.(11)

Embora haja associação entre PASH com mutações no gene PSTPIP1, mutações em genes associadas a doenças autoinflamatórias monogênicas clássicas, como NLRP3, IL1RN, MEFV, NOD2, PSMB8 e em outros genes relativos à hidradenite supurativa, como NCSTN (nicastrina), foram identificadas na síndrome PASH.(10) Além disso, em alguns casos relatados na literatura com fenótipo clínico compatível com PASH, não se detectaram mutações genéticas no painel de doenças autoinflamatórias. Tais evidências apontam que, do ponto de vista genético, a síndrome PASH trata-se de doença poligênica.(11,12,13)

Desde então, outras síndromes associadas à acne, hidradenite supurativa e ao

pioderma gangrenoso, com variável comprometimento sistêmico, têm sido descritas, como a síndrome PAPASH, a qual apresenta acne, hidradenite supurativa, pioderma gangrenoso e artrite piogênica asséptica, com mutações genéticas identificadas nos genes PSTPIP1, IL1RN e MEFV. Também descritas, a síndrome PsaPASH, associada à artrite psoriásica; PASS, que difere pela presença de espondiloartropatia e PAC, que associa pioderma gangrenoso, acne e colite.(10,13,14,15)

Quadro 4: Classificação das dermatoses neutrofílicas a partir das lesões elementares dermatológicas. Adaptado de Satoh, 2016.

Manifestação dermatológica predominante	Dermatoses neutrofílicas
Úlcera	Pioderma gangrenoso
Pápulas, placas e nódulos	Síndrome de Sweet
	Hidradenite écrina neutrofílica
	Eritema <i>elevatum diutinum</i>
	Urticária neutrofílica
	Dermatite neutrofílica reumatoide
	Dermatite granulosa neutrofílica em paliçada
Pústulas	Dermatose pustulosa subcórnea
	Doença de Behçet

	Síndrome artrite-dermatose associada ao intestino
	Psoríase pustulosa generalizada
	Deficiência do antagonista do receptor de IL-36
	Pustulose palmoplantar
	Pustulose amicrobiana das dobras
	Pustulose exantemática generalizada aguda

1.8 Patogênese do pioderma gangrenoso

O pioderma gangrenoso é uma rara dermatose neutrofílica que pode ser idiopática ou estar associada a infecções, doenças autoinflamatórias e autoimunes e neoplasias sólidas ou hematológicas.(18) Clinicamente, pode se apresentar na forma ulcerada clássica, assim como na forma bolhosa, pustulosa, granulomatosa superficial ou vegetativa e periostomal⁽⁴⁾. Devido as suas características clínicas, laboratoriais e histológicas inespecíficas, seu diagnóstico é de exclusão.(19)

Apesar de patogênese desconhecida, uma série de evidências tem relacionado o pioderma gangrenoso à autorreatividade. A descoberta de síndromes autoinflamatórias monogênicas que manifestam dermatoses neutrofílicas têm permitido a associação de mutação em diversos genes e vias imunogenéticas a essas dermatoses.(17) Marzano et al (2010) realizou estudo imuno-histoquímico e de expressão de citocinas nas bordas e no leito de úlceras de pioderma gangrenoso pré-tratamento.(20) Os resultados mostraram expressões divergentes de citocinas e de marcadores celulares nesses sítios. Em relação à imuno-histoquímica, a borda revelou expressão aumentada de linfócitos T CD3+ e macrófagos CD163+ e baixa de mieloperoxidase, ao passo que o leito mostrou baixa marcação de CD3+ e CD163+ e alta de mieloperoxidase (17,20)

A imunorreatividade à IL-8 e à metaloproteinase foi maior no leito do que nas bordas. Já a imunomarcação para IL-17 e TNF- α manteve-se aumentada nas bordas e leitos, porém com maior intensidade nas bordas.(20) Conforme a característica clínica

de crescimento centrífugo das úlceras de pioderma gangrenoso, na qual as bordas são gradativamente degradadas e ulceradas, é possível hipotetizar que a expressão aumentada de macrófagos, linfócitos e um meio rico em TNF- α e IL-17 seja o perfil inflamatório que antecede um infiltrado neutrofílico, sugerido pelas expressão de IL-8, metaloproteinase e mieloperoxidase.(20)

Marzano et al. (2014) também analisaram o sangue periférico e os fragmentos de lesões de pioderma gangrenoso de cinco pacientes que apresentavam sobreposição de acne e hidradenite supurativa – síndromes PASH e PAPASH – e compararam com os de indivíduos sadios.(21–23) Inúmeras citocinas, quimiocinas e moléculas efetoras pró-inflamatórias, como IL-1 β , IL-1RI, IL-1RII, TNF- α , TNFRI, TNFRII, IL-17, IL-17R, L-selectina, IL-8, CXCL 1/2/3, CXCL 16, RANTES, MMP-2, MMP-9, TIMP-1, TIMP-2, Siglec 5, Siglec 9, Fas, FasL, CD40 e CD40L estiveram significativamente aumentadas nas lesões cutâneas em relação à pele de controles sadios.(21) Não houve diferença significativa da concentração das citocinas TNF- α , IL-17 e IL-1 β no sangue periférico entre os dois grupos, sugerindo que o processo inflamatório nessas formas sindrômicas de pioderma gangrenoso é primordialmente cutâneo.(21)

A expressão de IL-1 β decorrente da produção do inflamassomo, cuja hiperativação e hiperexpressão são mecanismos fisiopatológicos básicos de algumas síndromes autoinflamatórias, como a síndrome PAPA, reforçam o componente autoinflamatório do pioderma gangrenoso. O inflamassomo, por sua vez, ativa uma enzima chamada caspase-1 que cliva a pró-IL1 β em IL-1 β , forma ativa. A ação pleiotrópica da IL1- β induz a expressão de moléculas de adesão pelas células endoteliais e, conseqüentemente, o recrutamento de neutrófilos. (5,6,24) Nesse sentido, um dos fatores desencadeantes mais documentados do pioderma gangrenoso é o trauma mecânico, que pode favorecer a formação de moléculas sinalizadoras de dano, liberação de IL-8 e IL-36 pelos queratinócitos, além da liberação de autoantígenos foliculares, culminando com a ativação da resposta imune inata, especialmente em indivíduos que apresentam mutações em genes relacionados à ativação e liberação do inflamassomo e/ou deficiência de sua inibição.(25)

Wang et al (2018) hipotetizaram que o complexo pilosebáceo conteria autoantígenos que deflagrariam autoimunidade mediada por célula T, visto que o pioderma gangrenoso

não acomete áreas glabras do corpo, como região palmoplantar e aréolas; as cicatrizes de pioderma gangrenoso, cujos folículos pilosos foram destruídos, não apresentam fenômeno de patergia e não sediam novas lesões ativas e, além disso, a lesão pré-ulcerada do pioderma gangrenoso apresenta predomínio de infiltrado inflamatório mononuclear perifolicular, cuja análise de expressão gênica revelou expressão de CXCL-9, CXCL-10, CXCL-11, citocinas relacionadas a Th1 e Th17 – IL-8, IL-17 e IL-36G – e supressão de GATA3.(26)

1.9 Patogênese da síndrome de Sweet

A síndrome de Sweet é uma dermatose neutrofílica rara também denominada dermatose neutrofílica febril aguda, descrita por Sweet, em 1964. (27–29)A doença é caracterizada classicamente por início súbito de febre, leucocitose e dermatose inflamatória. Desde então, alguns subtipos clínico-histopatológicos foram documentados, além da associação com várias doenças infecciosas, autoimunes e autoinflamatórias, ao uso de fármacos e neoplasias. As lesões cutâneas típicas consistem em pápulas, placas e nódulos eritematosos acometendo a face, tronco e membros superiores e em infiltrado inflamatório neutrofílico na histopatologia. Além da forma idiopática ou clássica, define-se as formas induzidas por drogas e malignidade. Os critérios diagnósticos da forma clássica ou idiopática estão listados no Quadro 5.(30)

A imunopatogênese da síndrome de Sweet ainda não está completamente elucidada, mas a frequente associação com fármacos estimuladores do G-CSF (fator de estimulação de colônia de granulócitos) e infiltrado inflamatório rico em neutrófilos permitem afirmar a relevância de células e citocinas constituintes do sistema imune inato na sua patogênese. O G-CSF é uma citocina integrante do sistema imune inato que estimula a diferenciação, a maturação e ativação de neutrófilos e que está elevada no soro de pacientes com síndrome de Sweet ativa. A apoptose dos neutrófilos banhados com soro de pacientes com a doença está suprimida. Além disso, neoplasias sólidas e hematológicas podem estimular a liberação de fatores estimuladores de colônias.(30–32)

Embora não sendo detectados imunoglobulinas, imunocomplexos e alteração nos

níveis de complemento nos pacientes acometidos por síndrome de Sweet idiopática, uma hipótese que engloba os desencadeadores variáveis da doença é a de uma reação de hipersensibilidade, na qual a exposição à luz solar, que induz liberação de IL-8 e TNF- α , fármacos, infecções, tumores e trauma físicos podem desencadear. Embora o envolvimento da imunidade inata está bem estabelecido, a presença de citocinas do espectro Th1 nas lesões cutâneas e elevação da concentração destas no soro, sinalizam que a imunidade adaptativa também está envolvida, o que perpetua o recrutamento e ativação dos neutrófilos via TNF- α e IFN- γ . (30)

Quadro 5: Para o diagnóstico de síndrome de Sweet, são necessários dois critérios maiores e dois critérios menores. Adaptado de Heath, 2019.

Quadro 5: Critérios diagnósticos da síndrome de Sweet clássica	
Critérios maiores	Início súbito de placas e nódulos dolorosos
	Evidência histopatológica de infiltrado inflamatório neutrofílico denso e ausência de vasculite leucocitoclástica
Critérios menores	Febre maior que 38 °C
	Associação com doença inflamatória ou gravidez ou precedida por infecção do trato respiratório ou do trato gastrointestinal ou vacinação
	Resposta terapêutica satisfatória com corticosteroides ou iodeto de potássio
	Alterações laboratoriais (3 das 4 seguintes): 1) Velocidade de hemossedimentação maior que 20 mm/h 2) Proteína C-reativa positiva 3) Mais do que 8 mil leucócitos/mm ³ 4) >70% de neutrófilos

1.10 Patogênese da acne

A acne vulgar é uma doença crônica que afeta aproximadamente 85% dos pacientes entre 12-25 anos.(33,34) Embora a patogênese da acne seja multifatorial e não esteja totalmente compreendida, há classicamente quatro processos envolvidos: ceratinização do infundíbulo folicular, aumento na produção do sebo, colonização bacteriana e inflamação da unidade pilossebácea.(35–37) Posteriormente, novos estudos reconheceram a relevância de outros processos endócrinos e bioquímicos na patogênese da acne, como alteração da composição dos ácidos graxos no sebo, desregulação do microambiente hormonal e interação com neuropeptídeos e disfunção da resposta imune inata e adaptativa.(36–38)

Alguns *loci* genéticos foram associados a fenótipos graves de acne: 11q13.1, 5q11.2, 11p11.2, 1q41, 1q24.2 e 8q24, que, por sua vez, estão relacionados à modulação de resposta inflamatória, produção de androgênio e formação de cicatrizes.(35) Além dos receptores androgênicos, como de di-hidrotestosterona (DHT), outros receptores relacionados a vias endocrinometabólicas distintas regulam a formação e a atividade da glândula sebácea; são identificados receptores de histamina, receptores de neuromoduladores, principalmente de substância, de hormônio liberador de corticotropina (CRH) e α -MSH (hormônio alfa estimulador de melanócito), receptores PPAR (*peroxisome proliferator-activated receptor*), receptores de vitamina D, receptores IGF-1 e de leptina, vide FIGURA 1.(35,37,39) A leptina é um hormônio classicamente relacionado ao metabolismo adipocitário e regulação da fome, porém, ressalta-se sua influência pró-inflamatória ao estimular a produção de sebo e a liberação de IL-6 e IL-8 nos sebócitos.(35)

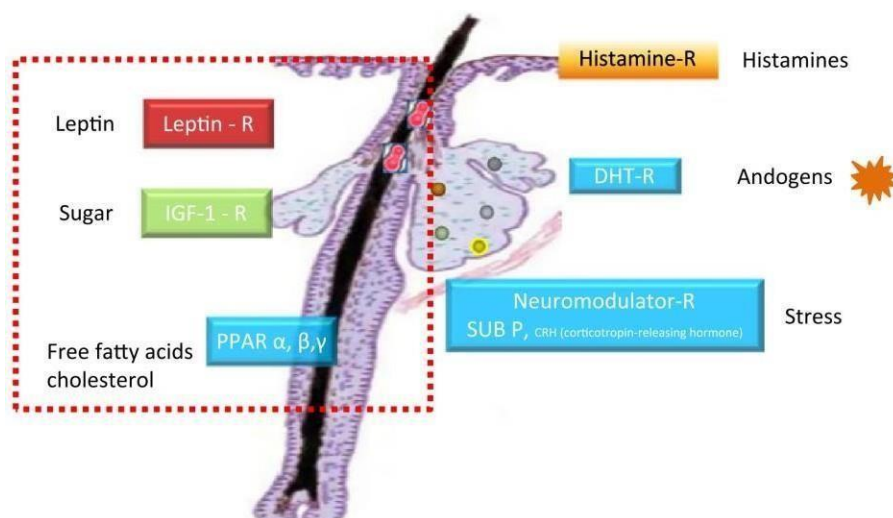


Figura 1: Receptores e ligantes relacionados à homeostase do complexo apilossebáceo. Drèno, 2017.

O sebo cutâneo é composto por: triglicerídeos (41%), monoacilglicerois (25%), ácidos graxos livres (16%) e esqualeno (12%).(40) A interferência na secreção holócrinae excreção do sebo influenciada pela ceratinização folicular é fundamental para a oclusão dos canais foliculares. Porém, para ocorrência da acne, o aumento da produção de sebo, isoladamente, pode não ser o único fator patogênico, haja vista a eficácia dos tratamentos que não regulam a produção sebácea, como os antibióticos tópicos eretinoídes.(2) Baixas concentrações de ácidos graxos essenciais têm sido encontradas no sebo de pacientes sem acne quando comparadas em pacientes com acne, reforçando a importância da composição do sebo para ocorrência da doença.(41) Além disso, o aumento da proporção de ácido graxos livres no sebo ativam receptores tipo Toll-2 e 4 na superfície dos sebócitos e secreção de IL-6 e IL-8, sugerindo a relação entre desregulação e/ou aumento dos lipídios na secreção sebácea e processo inflamatório na acne.(2,3) Alguns ácidos graxos, como o ácido oleico, apresentam propriedades comedogênicas e regulam a proliferação de ceratinócitos. Os androgênicos e os corticosteroides também ativam receptores nos sebócitos que estimulam a lipogênese, favorecem a inflamação e colonização folicular pelo *C. acnes*, corroborando com os achados clínicos de acne durante a puberdade e, em alguns casos, durante o uso de corticosteroides orais.(39,41) A influência dos androgênicos na ocorrência da acne vulgar é bem estabelecida, visto sua ocorrência após a adrenarca, doenças relacionadas ao hiperandrogenismo,

como a síndrome de ovários policísticos e hiperplasia adrenal congênita, e uso exógeno de princípios ativos que estimulam a liberação ou são agonistas dos receptores androgênicos.(41) Além disso, as glândulas sebáceas expressam a maior concentração de receptores nucleares androgênicos no corpo humano. Os receptores androgênicos nos sebócitos e queratinócitos regulam a ceratinização folicular, diferenciação e maturação celular, lipogênese e, indiretamente, induzem processo inflamatório da unidade pilosebácea.(34,41)

Apesar de controverso, o *Cutibacterium acnes* é considerado o microrganismo predominante no microbioma da pele rica em folículos pilosos, e as espécies de *Corynebacterium* e *Staphylococcus* predominam nas regiões flexurais.(39) Embora tenha papel no controle da população de microrganismos patogênicos, como *S. aureus* e *S. pyogenes*, o *C. acnes* induz resposta pro-inflamatória, via NLRP3 e IL-1 β , em células mesenquimais, células imunes, sebócitos e ceratinócitos foliculares.(33,43) A formação de biofilme de *C. acnes* nos folículos pilosos pode contribuir para o estabelecimento de fenótipos mais virulentos de *C. acnes*, a partir da síntese de lipases, que, por sua vez, aumentam a concentração de palmitato e oleato livres.(33,39) Associado aos PAMPs, o sebo rico em palmitato estimula a ativação do inflamassoma em células do sistema imune inato, liberação de IL-1 β , diferenciação Th-17, liberação de IL-17 e, conseqüentemente, proliferação dos ceratinócitos infundibulares, levando à formação cística.(33)

A dieta de alto índice glicêmico, como arroz não integral, doces, chocolates e pães estimula a secreção de insulina e ativação da proteína quinase Akt, que por sua vez estimula proliferação de ceratinócitos foliculares via fosforilação e inativação de FoxO1.(33) A dieta hiperglicêmica também está associada à redução da adiponectina. Este hormônio liberado pelos adipócitos aumenta a sensibilidade à insulina, diminui a liberação de citocinas pro-inflamatórias, a expressão de moléculas de adesão e de receptores do tipo Toll. A supressão da adiponectina em indivíduos com acne adeptos a dieta de alto índice glicêmico pode intensificar a resposta inflamatória da acne.(33) Ainda nesse sentido, os ácidos graxos insaturados, colesterol e eicosanoides atuam como ligantes dos receptores nucleares PPAR (33,34,41). Os receptores PPAR γ , a isoforma mais comum, quando dimerizados ao receptor retinoides X estimulam

transcrição gênica e induzem lipogênese em sebócitos maduros.(33)

Como se trata da primeira barreira de proteção do organismo, a pele é um órgão imunologicamente ativo.(44) Os ceratinócitos promovem resposta imune inata expressando inúmeros receptores de reconhecimento de padrão, como receptores tipo Toll e receptores ativados por proteases (PAR), assim como peptídeos antimicrobianos, IL-1, TNF- α , INF- γ , IL-8, IL-12, metaloproteinases e quimiocinas.(7) Com a ruptura dos comedões e liberação de DAMPs, o *C. acnes* induz uma resposta inflamatória potente, após contato com macrófago e neutrófilos. *In vitro*, o *C. acnes* induz diferenciação Th1/Th17 e liberação de INF- γ e IL-17A, corroborando com os estudos que utilizaram análise imunoistoquímica e de transcriptoma, nos quais é identificado um infiltrado inflamatório rico em expressão de IL-17 na derme papilar e ao redor dos folículos pilosos. (11,44,45) Há elevação estatisticamente significativa de IL-17 sérica em pacientes com acne quando comparados com grupo controle sem acne, e aumento mais expressivo nos pacientes com fenótipos clínicos mais graves e nos que apreseem cicatrizes. A produção de IL-17 tem efeitos inflamatórios pleiotrópicos em ampla gama de células incluindo células epiteliais, endoteliais e mesenquimais, resultando primordialmente no recrutamento e na ativação de neutrófilos e macrófagos, via liberação de GM-CSF e IL-8, e atuando em sinergismo com outras citocinas como TNF- α , INF γ e IL- β .(11,44–46)

1.11 Patogênese da hidradenite supurativa

A hidradenite supurativa (HS) é uma dermatose inflamatória crônica, recidivante e progressiva, caracterizada pela formação de comedões, nódulos, pústulas, abscessos, tratos sinusoides fibróticos, fístulas e cicatrizes atróficas e/ou hipertróficas, mais comumente comprometendo áreas flexurais do corpo, ricas em complexos apopilosebáceos e estresse mecânico, como axilas, virilhas, região inframamária, interglútea, perineal, interna das coxas e retroauricular. O sistema de classificação de gravidade de Hurley se baseia na presença e extensão de lesões inflamatórias e cicatriciais, sendo Hurley I (doença leve) – formação de nódulos inflamatórios e abscessos únicos ou múltiplos, na ausência de cicatrizes ou fístulas; Hurley II (doença moderada) – abscessos recorrentes com formação de cicatrizes e tratos fibróticos e Hurley III (doença grave) – múltiplos abscessos, formação de cicatrizes e fístulas intercomunicantes envolvendo toda unidade anatômica. (47,48)

Embora a etiopatogênese seja desconhecida, atualmente a HS é considerada uma doença não primariamente infecciosa do folículo piloso, com conseqüente hiperqueratose folicular, formação cística, distensão e ruptura, além de resposta imune pró-inflamatória anormal e disbiose.(49) A hipótese é de que estes debris celulares, o sebo e os componentes do microbioma na derme, deflagrados pelo estresse mecânico, seriam reconhecidos como DAMPs/PAMPs (padrão molecular associado ao dano/patógeno), desencadeando um infiltrado inflamatório heterogêneo, composto por neutrófilos, macrófagos, plasmócitos, células T e B.(48) Historicamente, várias classes de medicamentos compuseram protocolos de tratamento para HS, desde antibióticos, retinoides sistêmicos, imunossuppressores/imunomoduladores e imunobiológicos, com respostas variáveis, mas frequentemente limitadas. (49)

As lesões cutâneas na hidradenite supurativa expressam citocinas, quimiocinas e outros mediadores inflamatórios, como TNF- α , IL-1 α , IL-1 β , IL-17, IL-18, IL-12/23, IL-36, IFN- γ , CXCL1, CXCL6, caspase-1, NLRP3, P2X7 (receptor ATP e ativador do inflamassomo), MMP3 e MMP10, assim como aumento da expressão de genes relacionados à produção de autoanticorpos, coestimulação e sinalização de linfócitos B (CD40L, CXCR5, BTK, PI3KCD), quando comparados à pele autóloga sem lesão e pele

de controles sadios.(3-5) Apresentam uma ativação imune mais intensa e ampla quando comparada a outras dermatoses inflamatórias, como a psoríase.(48,49,51) A intensa expressão de IL- β , quimiocinas e metaloproteinases podem justificar a purulência intermitente e a destruição tecidual, levando à formação de cicatrizes e imobilidade articular. (48)

O TNF- α é uma citocina regulatória secretada por células do sistema imune inato e adaptativo e que possui papel pleiotrópico na HS. Na pele, o TNF- α induz a liberação de inúmeras quimiocinas, contribui para a ativação endotelial e aumenta a população de células Th17.(48,51) Além disso, suprime a secreção de adiponectina, o que pode justificar a associação frequente da HS com resistência à insulina.(47) Embora a elevação de TNF- α seja proporcional à gravidade clínica na HS, Lowe e colaboradores (2020) encontraram, a partir da análise de transcriptoma tecidual cutâneo, elevação dessa citocina também em pacientes controles com psoríase, revelando que esse marcador de inflamação crônica não é específico dos pacientes com HS. Apesar disso, a concentração de TNF- α foi quatro vezes maior no grupo de HS em comparação com psoríase, cuja resposta à terapia anti-TNF tende a ser eficaz.(49,51) Apesar da semelhança de ativação de algumas vias inflamatórias entre os pacientes com HS e psoríase, as vias envolvendo recrutamento de neutrófilos, resposta anormal de reparação tecidual e ativação macrofágica estavam aberrantes apenas nas lesões de HS. (49)

A pele não clinicamente afetada do grupo com HS também apresenta anormalidades, como a redução da quantidade de células dendríticas regulatórias – subpopulações cDC2s e macrófagos CD163, permitindo a inferência do potencial dessa região em desenvolver futuramente HS. Além disso, como identificado em estudos anteriores, especialmente os que defendem a etiologia autoinflamatória da HS, a via IL-1 β está hiperativada.(49,52) A IL-1 β induz a liberação de quimiocinas, principalmente as que estão envolvidas na quimiotaxia de neutrófilos (CXCL1, CXCL6 e CXCL8), a produção de metaloproteinases (MMP1, MMP3 e MMP10) e a liberação de outras citocinas, como IL-6, IL-32 e IL-36, pelas células-alvo. Em contrapartida, a expressão do receptor de interleucina-1 (IL-1R2), inibidor natural da IL-1 β , está reduzida, tanto nas lesões de HS como na pele sã de pacientes com HS.(49,51) A associação entre a inibição defeituosa do eixo IL-1 β e a redução das células dendríticas regulatórias na pele

saudável de indivíduos com HS, podem predispor-los a uma resposta pró-inflamatória aberrante a partir de estímulos que seriam considerados autolimitados.(49)

As lesões cutâneas de HS também mostram elevação de linfócitos produtores de IL-17A, IL-17F e IFN- γ (Th17 e Th1), enquanto o aumento de IL-22 é discreto. As células epiteliais são os principais alvos de ação da IL-17, que induz a liberação de quimiocinas (CXCL1 e CXCL8), citocinas (IL-19) e peptídeos antimicrobianos (β -defensina e S100A7).(51) Ativação da via do Th17 e o aumento da proporção Th17:Treg retroalimentam o estímulo para produção de IL- β e IL-6, que se mostraram mecanismo de outras doenças autoinflamatórias como doença de Crohn, doença de Behçet e espondiloartrites.(48) Segundo Lowe, diferentemente da psoríase, a resposta Th1 sobrepuja a ativação da via IL-17 na pele com HS.(49)

Como a proliferação ceratinocítica do infundíbulo folicular que leva à hiperqueratose e, então, a oclusão folicular, é uma das primeiras manifestações da HS, a desregulação da biologia folicular tem sido alvo de estudo.(1-3,6) As evidências que apontam a ceratinização folicular como anormalidade inicial da pele com HS, correlacionam-se às alterações genéticas, especialmente envolvendo a via de sinalização Notch e mutações nos genes da γ -secretase. O complexo intramembrana proteolítico da γ -secretase está envolvido na clivagem de mais de 90 proteínas transmembranas e mais de 40 mutações nos genes codificadores – NCSTN, PSENEN e PSEN1 – já foram reportados na HS.(52) A perda de função do complexo γ -secretase, que cliva os receptores Notch, foi associada a uma via de sinalização aberrante e que resultaria em diferenciação anormal dos ceratinócitos, oclusão dos folículos e formação cística.(48,52) A ativação da Notch é necessária para homeostase do ciclo do pelo e da regulação de células imunes regulatórias, como células T e IL-22.(48,51,53)

Embora um padrão de herança autossômica dominante, no qual aproximadamente 40% dos pacientes com HS relatam história familiar positiva da doença, as mutações no complexo γ -secretase só são identificados em aproximadamente 6% dos casos de HS.(51) Soma-se o fato de que mutação em outros genes relacionados a síndromes autoinflamatórias, genodermatoses e formas sindrômicas de HS já foram associados à HS, como MEFV, PSTPIP1, FGFR2, POFUT1 e KR17/KRT6A. (52)

A HS é considerada por alguns autores uma doença autoinflamatória da

ceratinização ou doença autoinflamatória poligênica multifatorial.(48,52,53) Nas doenças autoinflamatórias da ceratinização (DAC), o sítio de inflamação está na epiderme e derme superior, o que leva a lesões clínicas e histopatologicamente ceratinizadas, diferenciando-as de outras doenças autoinflamatórias, marcadas por paniculites e lipodistrofia, cujo predomínio de acometimento é no tecido subcutâneo, como a Otulipenia e síndrome CANDLE (Chronic Atypical Neutrophilic Dermatitis).(48,54) Além disso, as DAC estão associadas primariamente a fatores genéticos que levariam à hiperatividade do sistema imune inato na epiderme e derme superficial.(48) Dentre as doenças propostas como DAC, estão psoríase pustulosa generalizada e palmoplantar, ceratose liquenoide crônica, pitiríase rubra pilar tipo V e poroceratose. (48,54)

Nesse contexto, para Nomura e colaboradores (2020), a HS pode ser classificada conforme o grupo de genes alterados, 1) Mutações em genes relacionados à ceratinização folicular, fenômeno que precede os episódios de autoinflamação, como NCSTN, PSENEN, PSEN1, POFUT1, POGLUT1, KRT17, KRT6A, FGFR2 e GJB2, e 2) DAC, no sentido estrito: o grupo de genes no qual a ceratinização e oclusão foliculares são fenômenos secundários e desencadeados por mutações em genes identificados em síndromes autoinflamatórias clássicas, como MEFV, NOD2, LPIN2, NLRP3, NLRP12, PSMB8, MVK, IL1RN, PSTP1PI e possivelmente NCSTN (síndrome PASH), conforme Figura 2.(48) Esses achados sugerem que, tanto genes mutados relacionados à diferenciação anormal dos folículos pilosos, quanto aqueles associados a autoinflamação, podem estar envolvidos na patogenética da HS.(48)

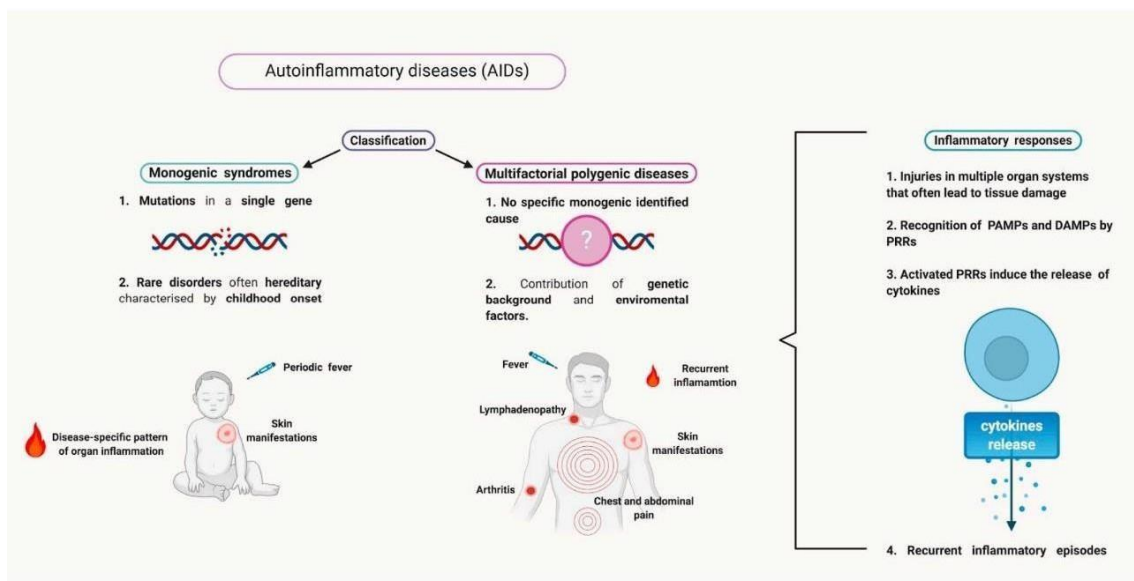


Figura 2: Esquema referente às características genéticas das doenças autoinflamatórias monogênicas e poligênicas. Gratton, 2020, Akiyama, 2020.

As síndromes autoinflamatórias monogênicas são distúrbios raros normalmente causados por mutação em um único gene, hereditários, tendem a se manifestar no primeiro ano de vida, com febre periódica e comprometimento orgânico multissistêmico. Já as doenças autoinflamatórias poligênicas multifatoriais não apresentam causa genética bem definida e os fatores ambientais exercem influência relevante no desencadeamento da doença. (55,56)

Ainda no intuito de compreender sua classificação etiopatogênica, a HS pode ser considerada como uma doença autoinflamatória poligênica multifatorial, grupo que difere das síndromes autoinflamatórias monogênicas, que, apesar da presença de autoinflamação, englobam além de fatores genéticos (provavelmente não relacionados a único gene), fatores ambientais, microbiológicos ou do estilo de vida e que favorecem sua ocorrência, vide Figura 3.(53) Dentre as doenças autoinflamatórias poligênicas multifatoriais relacionadas à alteração da sinalização do Notch estão HS, doença de Crohn e arterite de células gigantes.(53)

Em relação à interface microbiológica e HS, é notória a associação empírica devido ao uso em larga escala de antibióticos no tratamento dos pacientes. Porém, a eficácia do uso dos antimicrobianos é obtida em fenótipos clínicos leves de HS e dependente de longo tempo de tratamento daquele usado para as piodermites.(51) As

áreas da pele mais comumente afetadas pela HS apresentam alta densidade de células apócrinas e folículos pilosos, redução do nível de oxigênio, maior temperatura e hidratação, levando a uma composição de microbioma característica de outras áreas do corpo. Em indivíduos saudáveis, as áreas flexurais são compostas majoritariamente por bactérias gram-positivas (*Staphylococcus ssp.*) e bactérias anaeróbias facultativas (*Corynebacterium ssp.*), e menor proporção de anaeróbios estritos (*Propionibacterineae*).⁽⁵¹⁾ As lesões crônicas de HS mostram uma redução na proporção de comensais de pele e um aumento na proporção de bactérias gram-negativas anaeróbias estritas (*Prevotella* e *Porphyromonas spp.*)

Curiosamente, a pele clinicamente sem lesões de indivíduos com HS apresenta um microbioma alterado quando comparada com a pele da mesma topografia em indivíduos sem HS,⁽⁵⁷⁾ na qual há aumento na proporção de anaeróbios gram-negativos (*Prevotella*) e redução dos gram-positivos (*S. epidermidis*). Tais observações têm embasado a associação entre disbiose cutânea e a deflagração da inflamação nos folículos pilosos.⁽⁵¹⁾

Sendo assim, a HS é uma doença complexa autoinflamatória, multifatorial e poligênica em que as vias inflamatórias apresentam potencial de amplificação, nas quais DAMPs e componentes do microbioma disbiótico atuam como potenciais desencadeadores. A ativação de vias inflamatórias, com mecanismos inibitórios defeituosos, leva ao quadro crônico de dor, pustulência, destruição tecidual irreversível e desencadeamento de comorbidades. O estudo da HS favorece o seu diagnóstico precoce e o entendimento imunopatogênico para desenvolvimento de fármacos mais eficazes, seja neutralizando citocinas, bloqueando receptores ou vias de sinalização.^(48,49,51,52)

Frente ao exposto, este estudo propõe aprimorar o reconhecimento das doenças autoinflamatórias e a caracterização de novas síndromes, abrangendo a compressão acerca dos mecanismos imunogenéticos envolvidos. Além disso, propõe ampliar o diagnóstico diferencial, no contexto que envolve manifestações clínicas prevalentes, como a acne e hidradenite supurativa, e auxiliará na detecção de sinais e sintomas que possam sugerir uma síndrome autoinflamatória. Apesar de raramente letais, as dermatoses neutrofílicas e autoinflamatórias cutâneas podem ser incapacitantes e reduzir a qualidade de vida dos pacientes. O reconhecimento e a classificação dessas doenças baseadas no padrão clínico, etiopatogênico e imunogenético auxiliam no diagnóstico

diferencial, na detecção precoce, na definição do tratamento mais apropriado e na prevenção de incapacidades.

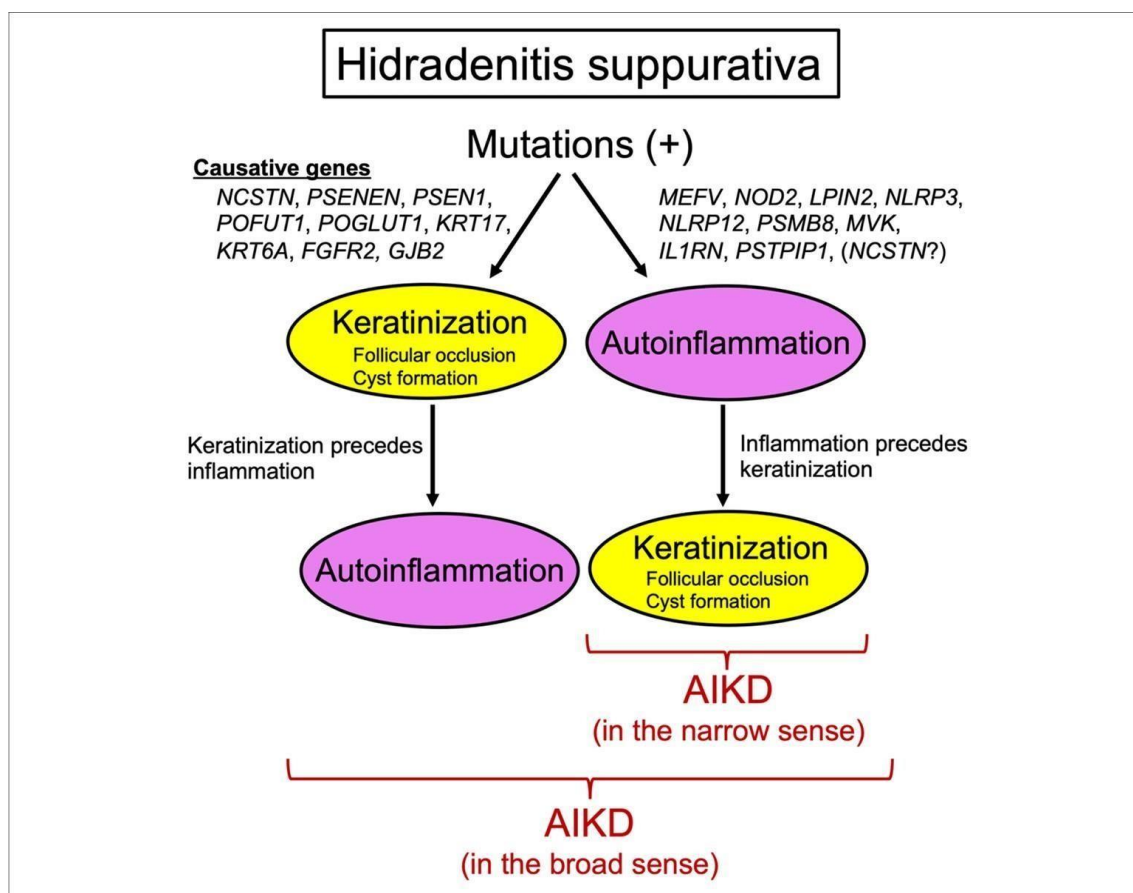


Figura 3: Esquema que divide os genes envolvidos na HS. Nomura, 2020.

Sobre o esquema que divide os genes envolvidos na HS, o primeiro grupo inclui os genes relacionados à acantose do epitélio do folículo, evento que precede a autoinflamação – NCSTN, PSENEN, PSEN1, POFUT1, POGLUT1, KRT17, KRT6A, FGFR2 e GJB2. O segundo grupo, que corresponde ao conceito propriamente dito de doença autoinflamatória, no qual a hiperativação do sistema imune inato, determinada geneticamente – MEFV, NOD2, LPIN2, NLRP3, NLRP12, PSMB8, MVK, IL1RN, PSTPIP1 e possivelmente NCSTN, culmina com a ceratinização folicular.(58,59)

2.1 Objetivo primário

- Descrever as características clínicas e laboratoriais de três casos clínicos que apresentam associação entre dermatoses neutrofílicas (pioderma gangrenoso e síndrome de Sweet), acne e hidradenite supurativa.

2.2 Objetivo secundário

- Realizar revisão de literatura para captação de casos clínicos de pacientes acometidos por síndrome PASH e traçar as características clínicas, laboratoriais e relacionadas à terapêutica e para discussão da série de casos do estudo

- Estudo de caso: objetiva-se a documentação das características clínicas, histológicas e laboratoriais por meio de entrevista e revisão de prontuário. Os pacientes serão acompanhados pela equipe de pesquisa no Ambulatório de Dermatologia do Hospital das Clínicas da UFMG, por um período de dois anos, com avaliação trimestral ou, precocemente, caso haja agravamento do quadro clínico. Não haverá interferência do pesquisador na terapêutica dos pacientes, que manterão vínculo regular com o Ambulatório de Imunobiológicos e Fototerapia e equipe médica, que fará ajuste ou manutenção das medicações, conforme a situação clínica dos pacientes. O prontuário dos pacientes será revisado, e todos os dados colhidos serão anônimos e mantidos em sigilo. Os dados coletados se referem aos aspectos sociodemográficos, sinais e sintomas atuais e progressos e a alterações em exames de imagem, histopatológicos, laboratoriais e relativos ao tratamento. Uma única entrevista de 20 minutos será realizada no mesmo dia do retorno agendado ao Ambulatório de Dermatologia, que dirá respeito aos sintomas e história de doença na família.

- Revisão de literatura: foi realizada busca literária entre 2012 e janeiro de 2020 de artigos científicos elegíveis pela publicação de caso clínico ou série de casos de pacientes acometidos por síndrome PASH. A pesquisa foi realizada baseada na recomendação PRISMA, nas seguintes bases de dados: Embase, MEDLINE via PubMed, CAPES e Biblioteca Virtual em Saúde, com o termo de busca “síndrome PASH” e seus equivalentes em língua espanhola e inglesa. Não foram incluídos resumos de artigo, dos quais a versão completa estivesse indisponível, ou de publicações em eventos científicos. As seguintes variáveis foram extraídas: idade; sexo; comorbidade e estilo de vida; idade ao diagnóstico da acne, da hidradenite supurativa e do pioderma gangrenoso; topografia das lesões de acne, hidradenite supurativa e pioderma gangrenoso; gravidade do quadro dermatológico de acne e hidradenite supurativa; resultados de exames laboratoriais e genéticos; proteína e gene mutados, quando presentes, e tratamento medicamentoso. As variáveis numéricas foram sumarizadas em média simples ou percentual.

Uma segunda série de busca avançada foi realizada usando o banco de dados da MEDLINE via PubMed, com os seguintes termos: “acne”, “hidradenitis suppurativa” e

“pyoderma gangrenosum” e todos os títulos de artigos encontrados foram examinados e comparados com os artigos rastreados na revisão sistemática e incluídos, se enquadrados nos critérios de elegibilidade.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 APRESENTAÇÃO DA SÉRIE DE CASOS

4.1.1 Caso 1 – NCG

Mulher de 40 anos, não tabagista, é admitida ao Serviço de Dermatologia devido a úlcera dolorosa na região anterior da perna direita há 3 meses (Figura 4). Relatava outras úlceras na mesma perna há 3 anos (Figura 5), além de história de hidradenite supurativa nas axilas, baixo ventre, região púbica e virilhas desde os 20 anos de idade. Citou também acne papulopustulosa de início aos 18 anos na face. A história familiar era positiva para hidradenite supurativa na irmã mais velha. Apresentava obesidade e síndrome de ovário policísticos, sem tratamento. Não apresentava sintomas no trato gastrointestinal ou outros sistemas.

Ao exame físico, apresentava úlcera de bordas violáceas de aproximadamente 5 cm no maior diâmetro e ulceração menor localizada acima. Uma cicatriz atrófica de lesão ulcerada prévia localizava-se na região supra-maleolar direita. Uma cicatriz linear extensa localizada na axila esquerda devido a excisão prévia de lesões de hidradenite supurativa, Hurley III (Figura 6). Outros nódulos inflamados, purulentos e tratos fibróticos acometiam as axilas direita, baixo ventre e região pubiana. Não havia sinais de artrite.

Em relação aos exames laboratoriais, apresentava neutrofilia ($9980/\text{mm}^3$), proteína C-reativa aumentada (43 mg/dl) e gamopatia policlonal. Os resultados do fator reumatoide, anticorpos antinucleares, Anca-P e Anca-C, VDRL, Anti-HIV 1 e 2, C3 e C4 séricos, anticoagulante lúpico e crioglobulina não revelaram anormalidades. O estudo histopatológico da borda da úlcera identificou pele ulcerada recoberta por exsudato fibrinopurulento, com tecido de granulação subjacente constituído por denso infiltrado inflamatório granulomononuclear, proliferação fibrovascular jovem e edema. Não foi notado sinal de malignidade, granulomas ou microrganismos. A cultura revelou bactérias consideradas microbiota cutânea.

Após introdução de dapsona 100 mg/dia e curativos de hidrocóide houve redução da profundidade da úlcera (Figura 7). A dose de dapsona foi aumentada para 150 mg/dia e tetraciclina introduzida na dose de 1 g/dia devido à atividade de hidradenite supurativa. Após um mês, houve surgimento de papulopústula na região posterior da perna esquerda com rápida progressão para úlcera compatível pioderma gangrenoso.

Nova titulação da dose de prednisona foi realizada para supressão. Atualmente, a paciente está em uso de dapsona 150mg/semana e em cursos intermitentes de antibióticos, com remissão parcial das lesões de hidradenite supurativas e completa das lesões e pioderma gangrenoso.



Figura 4: Pioderma gangrenoso na perna direita

À admissão, úlceras de bordas arroxeadas e fundo fibrinopurulento na face anterior da perna direita



Figura 5: Hidradenite supurativa em área de trauma mecânico

Nódulos e cicatrizes na região pubiana e baixo ventre.

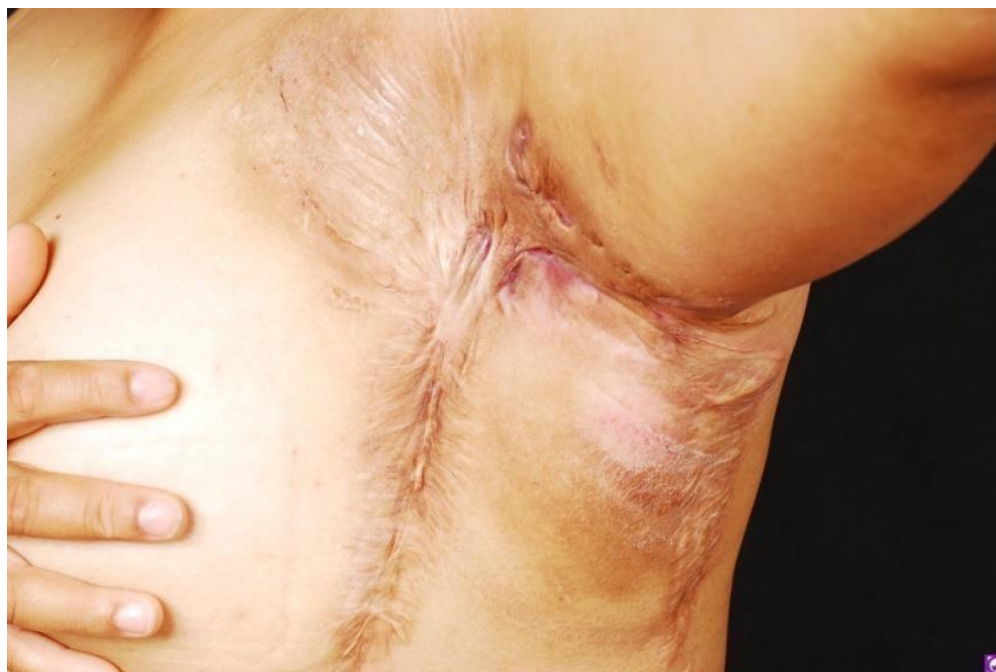


Figura 6: Hidradenite supurativa na axila esquerda e cicatriz cirúrgica

Extensa área de fibrose e cicatriz linear de cirurgia prévia na axila esquerda. Redução da amplitude de movimento.



Figura 7: Após uso de dapsona e curativos, redução da extensão, profundidade e cicatrização do pioderma gangrenoso.

Pioderma gangrenoso na perna direita. Note cicatriz atrófica cribiforme na região moleolar medial

4.1.2 Caso 2 – ALC

Paciente de 59 anos, obesa e tabagista, foi admitida há 8 anos devido a surgimento de úlceras de aspecto vegetante na face interna dos braços, baixo ventre e pernas, purulentas, de início recente (Figura 8 e 11). A história clínica era relevante por acne nodulocística aos 25 anos e hidradenite supurativa aos 28 anos (Figura 9). Além disso, edema, calor e limitação dos punhos, tornozelo direito e artelhos direitos que acometiam intermitentemente. Além de obesidade, apresentava também transtorno bipolar e hipertensão. Negava febre e sintomas do trato gastrointestinal. A história familiar revelava hidradenite supurativa na irmã.

A histopatologia de uma das úlceras mostrou epiderme erodida com exocitose de neutrófilos com maturação preservada. A derme revelava intenso infiltrado inflamatório mononuclear com plasmócitos, células gigantes, polimorfonucleares e cariorrexe. A cultura para fungos e microbactérias foi negativa (Figura 10).

Na propedêutica, apresentava VHS de 57 mm/h e gamopatia policlonal. Os resultados do fator reumatoide, anticorpos antinucleares, ANCA-P e ANCA-C, VDRL, Anti-HIV 1 e 2, C3 e C4 séricos, anticoagulante lúpico, crioglobulina, β -2 microglobulina e LDH não revelaram anormalidades. Um exame de colonoscopia revelou pólipos hiperplásicos e tomografia computadorizada de abdômen revelou doença diverticular.

Foi encontrada a variante genética MVK – c.238G>A, p.(Val80Ile), classificada como provavelmente benigna, segundo a base de dados do Infevers, no sequenciamento genético de nova geração com painel de doenças autoinflamatórias monogênicas (genes analisados: IL1RN, LACC1, LPIN2, MEFV, MVK, NLRC4, NLRP12, NLRP3, NOD2, PSTPIP1, TNFRSF1A).

O tratamento com prednisona 1 mg/kg e dapsona 100 mg/dia foi eficaz para a cicatrização das úlceras, porém a hidradenite supurativa se mantinha ativa. Cursos de tetraciclina e rifampicina associadas à clindamicina mostravam remissão por curto período. Foi introduzido adalimumabe 40 mg/semana, com remissão parcial.

Durante período de acompanhamento clínico, a paciente solicitou avaliação prioritária devido ao surgimento de pápulas e placas eritematosas de início abrupto que

acometiam a face extensora dos membros superiores e dorso superior, sugestivas de síndrome de Sweet (Figuras 9 e 13). Não havia uso recente de novas medicações ou infecção prévia. Outro episódio de síndrome de Sweet surgiu um ano após o primeiro episódio, sem deflagrador definido e com boa resposta ao aumento de prednisona (Figura 14). Atualmente, a paciente apresenta quadro recorrente de atividade das lesões de hidradenite supurativa e de pioderma gangrenoso (Figuras 15 e 16).



Figura 8: Pioderma gangrenoso na axila direita.



Figura 9: Lesões de síndrome de Sweet no dorso.

Cicatriz atrófica com áreas exulceradas de Pápulas eritematosas disseminadas no dorso
bordas verrucosas focais e traves fibróticas na superior
axila direita.



Figura 10: Pioderma gangrenoso nas pernas.

Úlcera de conteúdo fibrinoso e bordas
irregulares na perna direita.



Figura 11: Pioderma gangrenoso fibrino purulento no
abdome inferior.

Úlcera de conteúdo fibrino purulento no abdome
inferior. Cicatrizes atróficas na raiz da coxa
esquerda.

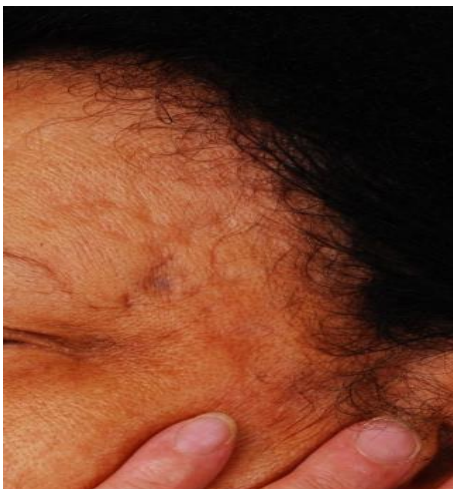


Figura 11: Cicatrizes atróficas de acne na face

Cicatrizes atróficas disseminadas na face. O relato clínico era compatível com acne nodulocística



Figura 12: Pápulas eritematosas no braço esquerdo

Pápulas e placas eritematosas disseminadas no braço esquerdo



Figura 13: Pápulas e placas disseminadas no dorso.

Quadro súbito de síndrome de Sweet no dorso superior. Quadro entrou em remissão com aumento do uso de prednisona.



Figura 14: Pioderma gangrenoso recidivado.

Úlcera verrucosa margeando cicatriz prévia de pioderma gangrenoso na perna direita.



Figura 15: Hidradenite supurativa, Hurley III.

Nódulos eritematosos e traves fibróticas, além de cicatrizes ocupando toda unidade anatômica da axila direita

ALC – PIODERMA GANGRENOSO

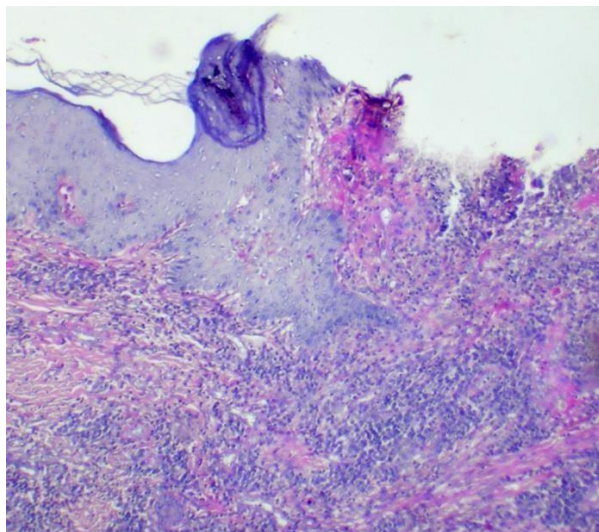


Figura 16: Achados histopatológicos do pioderma gangrenoso.

Pele com ulceração e infiltrado inflamatório mononuclear com abundante número de plasmócitos e polimorfonucleares na derme superficial e profunda, além de congestão e edema (Hematoxilina & eosina, 40x).

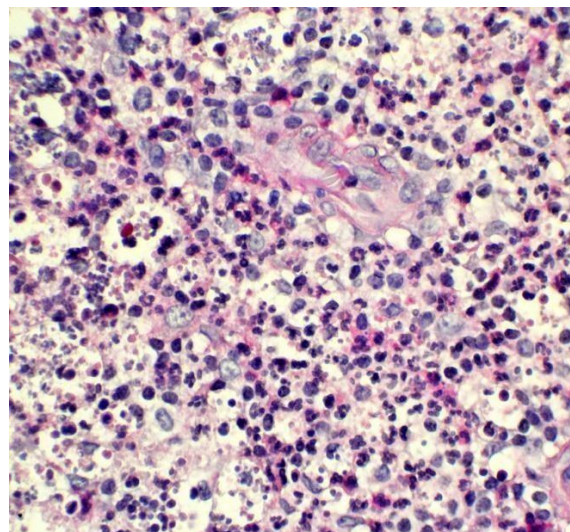


Figura 17: Detalhe infiltrado contendo linfócitos, histiócitos, neutrófilos e plasmócitos (Hematoxina & eosina, 400x).

4.1.3 Caso 3 – FAA

Paciente de 37 anos, obesa e com hipotireoidismo, cita surgimento de pápulas e nódulos inflamados, exsudativos e malcheirosos na região interglútea desde os quinze anos de idade, que progrediram para axilas e virilhas (Figuras 19 e 20). Foi submetida a vários cursos de antibióticos tópicos e sistêmicos sem melhora sustentada. Evoluiu com formação de nódulos e traves fibróticas, além de restrição da amplitude de movimentos dos membros superiores. Foi admitida com indicação de uso de adalimumabe, a partir do qual teve boa resposta. Cita edema esporádico dos tornozelos com rigidez matinal de 30 minutos. Nega sintomas digestivos ou em outros sistemas. A história familiar revelava acne nodulocística e hidradenite supurativa no irmão (Figuras 27, 28 e 29)

Durante acompanhamento ambulatorial, cita surgimento de pápulas e placas eritematosas e dolorosas nas mamas e braço esquerdo do qual migra distalmente até

melhora espontânea (Figuras 21 e 22). Cita episódios semelhantes recorrentes há 7 anos, associados a artralguas e mal-estar generalizados. Após 2 anos de acompanhamento, cita 4 episódios, sem relação com alteração das doses das medicações atuais ou ingestão de novas medicações (Figuras 23 e 24). O anatomopatológico de lesão do antebraço revelou intenso edema na porção da derme papilar com formação incipiente de vesícula. A derme revela infiltrado inflamatório neutrofílico, incluindo leucocitoclasia, microabscessos e infiltrado linfoplasmocitário perivascular.

Na revisão laboratorial, não apresenta alterações relevantes no hemograma, função hepática ou renal, exceto por VHS de 56 mm. Não foram encontradas variantes patogênicas definidoras do diagnóstico molecular no sequenciamento genético de nova geração com painel de doenças autoinflamatórias monogênicas (genes analisados: IL1RN, LACC1, LPIN2, MEFV, MVK, NLRC4, NLRP12, NLRP3, NOD2, PSTPIP1, TNFRSF1A).

Atualmente, a paciente apresenta controle parcial das lesões de hidradenite supurativa com adalimumabe 40mg/semana e cursos intermitentes de antibioticoterapia.



Figura 18: "Sinal da Corda" na axila direita.



Figura 19: Hidradenite Hurley III na axila esquerda.

Hidradenite supurativa com tratos fibrosos lineares, cicatrizes e fístulas nas axilas.



Figura 20: Placa eritemtosa na mama direita

Placa eritemtosa na mama direita, que revelou ser síndrome de Sweet. Nota-se compressa de algodão na axila direita para conter exsudação excessiva proveniente de quadro ativo de hidradenite supurativa.



Figura 21: Placa eritematosa no membro superior esquerdo.

Quadro recorrente de pápulas e placas papulosas e pseudovesiculosas no braço esquerdo.



Figura 22: Comprometimento extenso de lesões de síndrome de Sweet

Quadro recorrente de pápulas e placas papulosas e pseudovesiculosas no braço esquerdo. Associam-se sintomas de dor e ardência locais.

Figura 23: Placa eritematosa pseudo vesiculosa.

Quadro recorrente de pápulas e placas papulosas e pseudovesiculosas no braço esquerdo.

FAA – Síndrome de Sweet

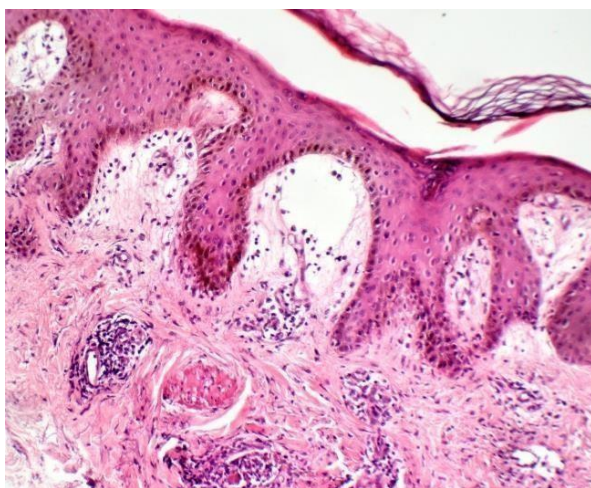


Figura 24: Síndrome de Sweet

Pele com acantose e intenso edema na porção papilar. A derme revela infiltrado neutrofílico e linfoplasmocitário perivascular (Hematoxilina & eosina, 40x).

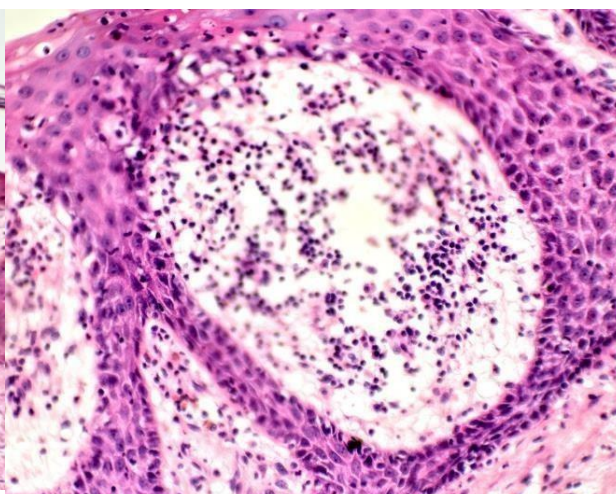


Figura 25: Síndrome de Sweet

Detalhe de edema na derme papilar (Hematoxilina & eosina, 400x).



Figura 26: Acne disseminada no tronco.no irmão do caso 3

Máculas hiperocrômicas, cicatrizes atróficas, papulo-pústulas disseminadas no tronco.



Figura 27: Cicatrizes atróficas de nodulocística.

Cicatrizes atróficas na face e retroauricular. O relato clínico foi compatível com acne nodulocística,



Figura 28: Hidradenite Hurley I.

Nódulos fibróticos eritematosos na axila esquerda.

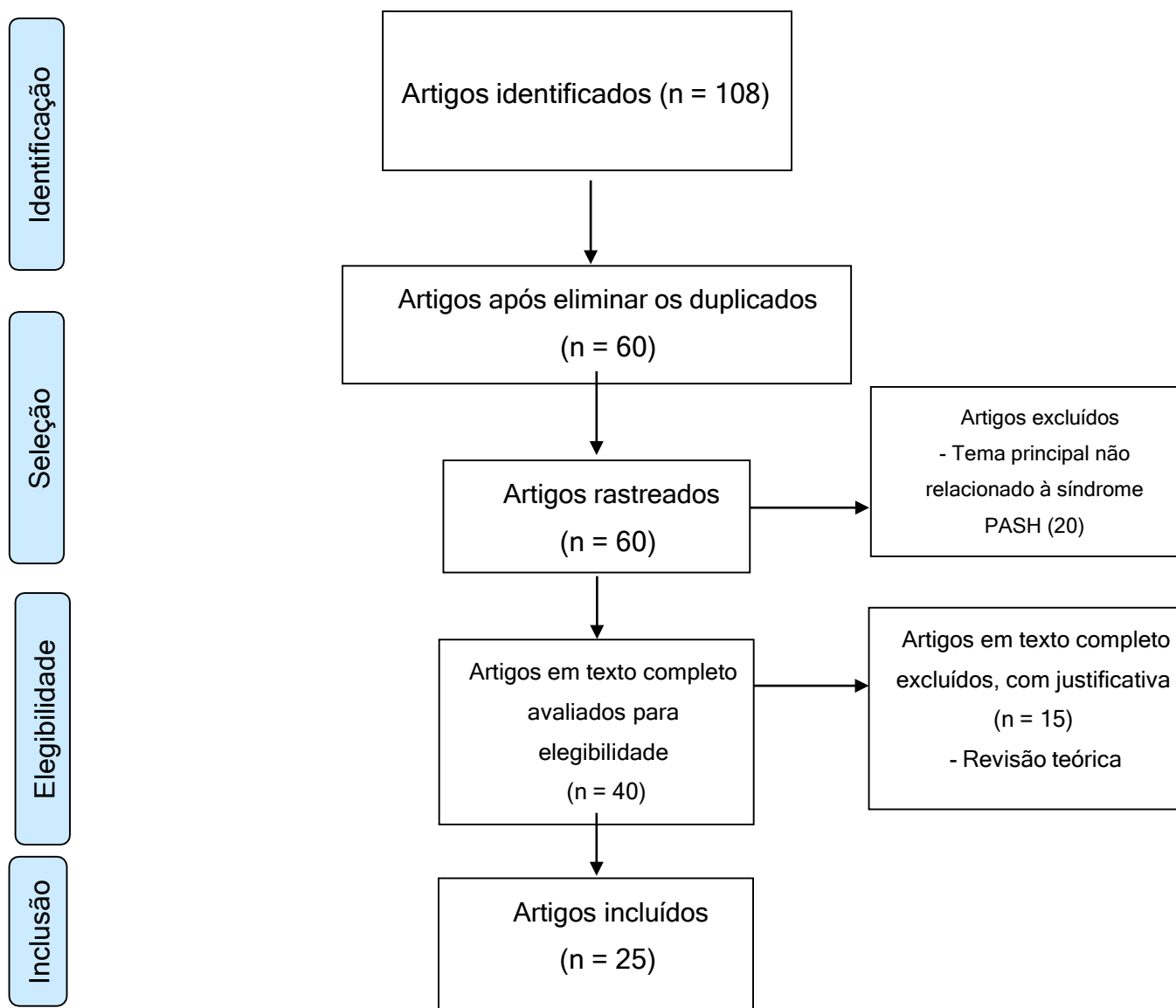
4.2 Revisão da literatura – resultado da captação dos casos de síndrome PASH

De 2012, desde a descrição da síndrome PASH, até 01/2020, foi realizada revisão de literatura desenvolvida a partir da recomendação PRISMA, nas seguintes bases de dados: Embase, MEDLINE via PubMed, CAPES e Biblioteca Virtual em Saúde, para captação de casos de síndrome PASH. Após a exclusão dos artigos duplicados, dos artigos não relacionados ao tema ou que publicaram revisão teórica, foram encontrados 40 artigos, sendo 25 deles de publicações de casos e série de casos de síndrome PASH, conforme diagrama; dentre eles, dois artigos relatam o mesmo paciente (Join-Lambert et al., 2015– caso descrito também por Duchatelet et. al, 2015).(60,61)

Referência	Sexo	Idade ao diagnóstico (anos)	Comorbidade /Estilo de vida	Acne		HS		PG		Alteração laboratorial	Estudo genético	Mutação	Proteína mutada	Tratamento sistêmico
				Idade ao diagnóstico	Local/Tipo	Idade ao diagnóstico	Local	Idade ao diagnóstico	Local					
NCG	F	40	Obesidade	18	Face/ Papulopustulosa	20	Axilas, abdômen inferior, interglútea, inframamária /Hurley III	37	Pernas	Neutrofilia, hipergamaglobulinemia policlonal	-	-	-	Dapsona, antibióticos
ALC	F	59	Hipertensão arterial, transtorno bipolar, tabagismo, obesidade, síndrome de Sweet (1º episódio aos 57 anos)	25	Face e dorso/ Nodulocística	28	Axilas, virilhas, inframamária, baixo ventre, interglútea/Hurley III	51	Membros inferiores e superiores, baixo ventre	Aumento de PCR e VHS, hipergamaglobulinemia policlonal	Painel de autoinflamatórias	MVK - c.238G>A – provavelmente benigno	p.(Val80ILe)	Adalimumabe, prednisona, dapsona, antibióticos
FAA	F	37	Obesidade, hipotireoidismo, síndrome de Sweet (1º episódio aos 30 anos)	15	Face, dorso, abdômen, quadris/Papulopustulosa	15	Interglútea, axila e virilhas/Hurley III	-	-	Elevação de PCR e VHS	Painel de autoinflamatórias	Ausência de mutação	-	Adalimumabe, antibióticos

Tabela 1: Resumo das características clínicas laboratoriais, genéticas e relativas ao tratamento da série de casos:

4.2.1 Diagrama de fluxo de PRISMA para processo de seleção de artigo:



4.3 Características clínicas laboratoriais, genéticas e relativas ao tratamento dos pacientes com síndrome PASH

No total, 30 pacientes com síndrome PASH foram publicados desde a descrição da síndrome. Dentre os 30 pacientes captados de síndrome PASH, apenas cinco pacientes não eram tabagistas ou apresentavam comorbidades. As comorbidades encontradas foram: obesidade, síndrome de ovário policístico, comprometimento osteomuscular, hipotireoidismo, doença inflamatória intestinal, cisto pilonidal,

hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus e doença hepática crônica. (22,60–79)

A razão de sexo (M/F) foi 1.4/1. Conforme as médias de início das lesões dermatológicas (acne, hidradenite supurativa e pioderma gangrenoso) listadas abaixo, há uma tendência ao surgimento da acne como primeira manifestação da doença, seguido de HS e, finalmente, pioderma gangrenoso. Apresenta lesões clínicas de fenótipo grave, 84% dos pacientes apresentaram acne nodulocística, conglobata ou fulminante e 92% dos pacientes com HS, apresentaram o fenótipo mais grave, Hurley III. Em relação ao pioderma gangrenoso, a topografia como mais acometida foi os membros inferiores, assim como no pioderma gangrenoso não sindrômico. (22,60–79)

Tempo de início das manifestação dermatológicas:

- Média de idade do surgimento da acne: 19 anos (11 relataram a idade), seis artigos revelaram adolescência ou puberdade.
- Média de idade do surgimento da HS: 21 (21 relataram a idade), um artigo relatou desde a puberdade.
- Média de idade do surgimento do PG: 33 anos (16 artigos relataram a idade), um prévio a HS, um após a HS, desde a puberdade

Apresentação clínicas das lesões dermatológicas

Acne:

- 21(25) 84% relatam forma graves de acne: nodulocística, conglobata ou fulminante

Hidradenite supurativa:

- 13(14), 92% Hurley III

Pioderma gangrenoso:

- 27 relataram topografia do PG – 37% (10) acometeu tronco, 81%(22) os membros inferiores, 33%(9) afetou membros superiores, 7%(2) a região genital e 3%(1) a região cervical

O conceito de “marcha autoinflamatória” foi proposto por Nikolakis em 2020, ao analisar as formas sindrômicas de hidradenite supurativa e de casos de síndromes autoinflamatórias, como a síndrome PAPA, doença de Behçet e febre Familiar do Mediterrâneo, que apresentavam também hidradenite supurativa. (80) Além disso, fez estudo de relatos antes de 2012 que também já identificavam a associação de hidradenite supurativa com pioderma gangrenoso em série de casos. Nestes, o surgimento de HS tipicamente precedia as manifestações de PG e outras doenças sistêmicas, o que poderia sinalizar a progressão de uma inflamação crônica que predisporia ao surgimento de novas lesões em outros órgãos-alvo. Assim como também permite concluir que a prevalência da síndrome PASH e outras entidades fenotipicamente semelhantes pode estar subestimada.(66,67)

Em relação aos achados laboratoriais, 64% dos pacientes apresentaram anormalidades, expressando processo inflamatório agudo e/ou crônico, por vezes associadas à infecção secundária. As alterações laboratoriais mais frequentes foram: leucocitose, elevação de proteína C-reativa e velocidade de hemossedimentação, elevação de sérum amiloide A, anemia e um caso, apresentando positividade para ANCA-C e ANCA-P.(67) Em relação ao perfil inflamatório, um estudo realizou expressão de citocinas, quimiocinas e moléculas efetoras nas bordas de úlcera de pioderma gangrenoso e do sangue periférico de pacientes doentes. Foi identificado aumento na pele lesionada de IL-1, IL-8, IL-17, TNF- α , CXCL1/2/3, CXCL16, RANTES, MMP-2, MMP-9 quando comparada ao fragmento de pele de indivíduos saudáveis, porém não houve diferença estatisticamente significativa nos níveis séricos de IL-1 β , TNF- α e IL-17 em relação aos controles.(54) Em relação ao estudo genético, 23 casos realizaram teste genético, com variabilidade nos métodos aplicados, como sequenciamento de nova geração e sequenciamento completo do exoma, para detecção de mutações associadas a genes relacionados a doenças autoinflamatórias monogênicas (MEFV, NLRP3, NOD2, PSTPIP1, PSMB8, IL1RN) e hidradenite supurativa (PSENEN, PSEN1, NCSTN).Dentre os exames realizados, 56% não encontraram mutações genéticas patogênicas.
(22,60–79)

Em relação ao tratamento medicamentoso, todos os pacientes utilizaram

antibióticos, associados ou não a imunossupressores como ciclosporina, metotrexato, micofenolato mofetil e corticosteroides, assim como imunomoduladores, como colchicina e dapsona e retinoides sistêmicos, como acitretina e isotretinoína. Foi frequente uso de anticorpos monoclonais e proteínas de fusão como anakinra, canakinumabe, adalimumabe, etanercepte e infliximabe. (22,60–79)

Nos casos relatados neste trabalho, houve sobreposição de manifestações inflamatórias dermatológicas e sistêmicas que corroboram com casos clínicos relatados na literatura mundial, mas também mostrando ineditismo pela associação de dermatoses neutrofílicas (síndrome de Sweet). A relação dessas manifestações dermatológicas de base autoinflamatória com doenças sistêmicas, como artrites e doença inflamatória intestinal tem levado à caracterização de síndromes autoinflamatórias distintas, a despeito de sua heterogeneidade clínica e genética.

Assim como a síndrome de Sweet é entendida como doença de hipersensibilidade de base autoinflamatória, já descrita em associação a outras síndromes autoinflamatórias poligênicas e monogênicas, como a síndrome SAPHO, doença de Behçet e síndrome CANDLE, a ocorrência da síndrome de Sweet na casuística apresentada possui a mesma base patogênica relativa à desregulação do sistema imune inato encontrados na hidradenite supurativa e pioderma gangrenoso, corroborando como espectro fenotípico amplo encontrado na síndrome PASH.(3,9)

A síndrome PASH é um doença inflamatória poligênica clinicamente heterogênea, provavelmente uma condição espectral, apresentando dermatoses de base patogênica autoinflamatória e associação com múltiplas comorbidades. Ao contrário da síndrome PAPA, as alterações genéticas na síndrome PASH permanecem incertas, mostrando variantes genéticas e mutações em genes relacionados às síndromes autoinflamatórias monogênicas, HS familiar e, em outros relatos de casos, ausência de mutação, caracterizando-se, até o momento, como condição de baixa penetrância e expressividade variável.

Nesse estudo, são apresentados três casos clínicos que mostram associação entre hidradenite supurativa, acne e dermatoses neutrofílicas, como pioderma gangrenoso e síndrome de Sweet. A associação entre estas dermatoses caracteriza síndromes recentemente descritas na literatura, pouco conhecidas do ponto de vista patogênico. Dentre as síndromes que apresentam associação entre pioderma gangrenoso, acne e hidradenite supurativa, destaca-se a síndrome PASH.

Devido ao desconhecimento de marcadores genéticos e bioquímicos, o diagnóstico da síndrome PASH permanece clínico. A síndrome PASH tende a apresentar dermatoses de fenótipo mais graves e de evolução refratária quando comparada à acne, hidradenite supurativa e ao pioderma gangrenoso de ocorrência esporádica.

Na série de casos desse estudo e em conformidade com a série de casos já publicadas, o pioderma gangrenoso tende a ser uma manifestação tardia em relação à acne e hidradenite supurativa, sugerindo um padrão de autoinflamação persistente, em que o diagnóstico tardio pode predispor o surgimento de comprometimento multissistêmico, como do trato gastrintestinal e articular.

Além disso, corroborando as evidências prévias de associação entre dermatoses neutrofílicas e a presença de síndrome de Sweet em doença monogênicas e poligênicas autoinflamatórias, este estudo propõe o reconhecimento desta dermatose como variabilidade fenotípica no contexto da síndrome PASH.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Marzano AV, Damiani G, Genovese G, Gattorno M. A dermatologic perspective on autoinflammatory diseases. *Clin Exp Rheumatol*. 2018;7.
2. McDermott MF, Aksentijevich I, Galon J, McDermott EM, Ogunkolade BW, Centola M, et al. Germline Mutations in the Extracellular Domains of the 55 kDa TNF Receptor, TNFR1, Define a Family of Dominantly Inherited Autoinflammatory Syndromes. *Cell*. abril de 1999;97(1):133–44.
3. Navarini AA, Satoh TK, French LE. Neutrophilic dermatoses and autoinflammatory diseases with skin involvement—innate immune disorders. *Semin Immunopathol*. janeiro de 2016;38(1):45–56.
4. Navallas M, Inarejos Clemente EJ, Iglesias E, Rebollo-Polo M, Zaki FM, Navarro OM. Autoinflammatory diseases in childhood, part 1: monogenic syndromes. *Pediatr Radiol*. março de 2020;50(3):415–30.
5. Moreira A, Torres B, Peruzzo J, Mota A, Eyerich K, Ring J, et al. Skin symptoms as diagnostic clue for autoinflammatory diseases. *An Bras Dermatol*. fevereiro de 2017;92(1):72–80.
6. Marzano AV, Ortega-Loayza AG, Heath M, Morse D, Genovese G, Cugno M. Mechanisms of Inflammation in Neutrophil-Mediated Skin Diseases. *Front Immunol*. 8 de maio de 2019;10:1059.
7. Li C, Xu H, Wang B. Is SAPHO Syndrome Linked to PASH Syndrome and Hidradenitis Suppurativa by Nicastrin Mutation? A Case Report. *J Rheumatol*. novembro de 2018;45(11):1605.3-1607.
8. Figueras-Nart I, Mascaró JM, Solanich X, Hernández-Rodríguez J. Dermatologic and Dermatopathologic Features of Monogenic Autoinflammatory Diseases. *Front Immunol*. 29 de outubro de 2019;10:2448.
9. Satoh TK, Mellett M, Contassot E, French LE. Are neutrophilic dermatoses autoinflammatory disorders? *Br J Dermatol*. março de 2018;178(3):603–13.
10. Wekell P, Karlsson A, Berg S, Fasth A. Review of autoinflammatory diseases, with a special focus on periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome. *Acta Paediatr*. outubro de 2016;105(10):1140–51.
11. Speeckaert R, Lambert J, Grine L, Van Gele M, De Schepper S, van Geel N. The many faces of interleukin-17 in inflammatory skin diseases. *Br J Dermatol*. novembro de 2016;175(5):892–901.
12. Galimberti RL, Vacas AS, Bollea Garlatti ML, Torre AC. The role of interleukin-1 β in pyoderma gangrenosum. *JAAD Case Rep*. setembro de 2016;2(5):366–8.
13. J. Smith E, Allantaz F, Bennett L, Zhang D, Gao X, Wood G, et al. Clinical, Molecular, and Genetic Characteristics of PAPA Syndrome: A Review. *Curr*

- Genomics. 1º de novembro de 2010;11(7):519–27.
14. Moghaddas F, Llamas R, De Nardo D, Martinez-Banaclocha H, Martinez-Garcia JJ, Mesa-del-Castillo P, et al. A novel Pyrin-Associated Autoinflammation with Neutrophilic Dermatitis mutation further defines 14-3-3 binding of pyrin and distinction to Familial Mediterranean Fever. *Ann Rheum Dis.* dezembro de 2017;76(12):2085–94.
 15. Braun-Falco M, Kovnerystyy O, Lohse P, Ruzicka T. Pyoderma gangrenosum, acne, and suppurative hidradenitis (PASH)? a new autoinflammatory syndrome distinct from PAPA syndrome. *J Am Acad Dermatol.* março de 2012;66(3):409–15.
 16. Nelson CA, Stephen S, Ashchyan HJ, James WD, Micheletti RG, Rosenbach M. Neutrophilic dermatoses. *J Am Acad Dermatol.* dezembro de 2018;79(6):987–1006.
 17. Marzano AV, Ortega-Loayza AG, Heath M, Morse D, Genovese G, Cugno M. Mechanisms of Inflammation in Neutrophil-Mediated Skin Diseases. *Front Immunol.* 8 de maio de 2019;10:1059.
 18. Ahn C, Negus D, Huang W. Pyoderma gangrenosum: a review of pathogenesis and treatment. *Expert Rev Clin Immunol.* 4 de março de 2018;14(3):225–33.
 19. Ashchyan HJ, Nelson CA, Stephen S, James WD, Micheletti RG, Rosenbach M. Neutrophilic dermatoses. *J Am Acad Dermatol.* dezembro de 2018;79(6):1009–22.
 20. Marzano AV, Cugno M, Trevisan V, Fanoni D, Venegoni L, Berti E, et al. Role of inflammatory cells, cytokines and matrix metalloproteinases in neutrophil-mediated skin diseases: Inflammation in neutrophilic dermatoses. *Clin Exp Immunol.* outubro de 2010;162(1):100–7.
 21. Marzano AV, Ceccherini I, Gattorno M, Fanoni D, Caroli F, Rusmini M, et al. Association of Pyoderma Gangrenosum, Acne, and Suppurative Hidradenitis (PASH) Shares Genetic and Cytokine Profiles With Other Autoinflammatory Diseases: *Medicine (Baltimore).* dezembro de 2014;93(27):e187.
 22. Cugno M, Borghi A, Marzano AV. PAPA, PASH and PAPASH Syndromes: Pathophysiology, Presentation and Treatment. *Am J Clin Dermatol.* agosto de 2017;18(4):555–62.
 23. Maitrepierre F, Marzano AV, Lipsker D. A Unified Concept of Acne in the PAPA Spectrum Disorders. *Dermatology.* 16 de setembro de 2020;1–8.
 24. Wekell P, Karlsson A, Berg S, Fasth A. Review of autoinflammatory diseases, with a special focus on periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome. *Acta Paediatr.* outubro de 2016;105(10):1140–51.
 25. Maverakis E, Marzano AV, Le ST, Callen JP, Brüggem M-C, Guenova E, et al. Pyoderma gangrenosum. *Nat Rev Dis Primer.* dezembro de 2020;6(1):81.

26. Wang EA, Steel A, Luxardi G, Mitra A, Patel F, Cheng MY, et al. Classic Ulcerative Pyoderma Gangrenosum Is a T Cell-Mediated Disease Targeting Follicular Adnexal Structures: A Hypothesis Based on Molecular and Clinicopathologic Studies. *Front Immunol* [Internet]. 2018 [citado 22 de janeiro de 2020];8. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2017.01980/full>
27. Ashchyan HJ, Nelson CA, Stephen S, James WD, Micheletti RG, Rosenbach M. Neutrophilic dermatoses. *J Am Acad Dermatol*. dezembro de 2018;79(6):1009–22.
28. Wallach D, Vignon-Pennamen M-D. Pyoderma gangrenosum and Sweet syndrome: the prototypic neutrophilic dermatoses. *Br J Dermatol*. março de 2018;178(3):595–602.
29. Nelson CA, Stephen S, Ashchyan HJ, James WD, Micheletti RG, Rosenbach M. Neutrophilic dermatoses. *J Am Acad Dermatol*. dezembro de 2018;79(6):987–1006.
30. Heath MS, Ortega-Loayza AG. Insights Into the Pathogenesis of Sweet’s Syndrome. *Front Immunol*. 12 de março de 2019;10:414.
31. Gurung P, Kanneganti T-D. Autoinflammatory Skin Disorders: The Inflammasome in Focus. *Trends Mol Med*. julho de 2016;22(7):545–64.
32. Marzano AV, Ortega-Loayza AG, Heath M, Morse D, Genovese G, Cugno M. Mechanisms of Inflammation in Neutrophil-Mediated Skin Diseases. *Front Immunol*. 8 de maio de 2019;10:1059.
33. Hazarika N. Acne vulgaris: new evidence in pathogenesis and future modalities of treatment. *J Dermatol Treat*. 3 de abril de 2021;32(3):277–85.
34. Zouboulis CC. Endocrinology and immunology of acne: Two sides of the same coin. *Exp Dermatol*. setembro de 2020;29(9):840–59.
35. Hazarika N. Acne vulgaris: new evidence in pathogenesis and future modalities of treatment. *J Dermatol Treat*. 29 de agosto de 2019;1–9.
36. Zouboulis CC. Endocrinology and immunology of acne: Two sides of the same coin. *Exp Dermatol*. setembro de 2020;29(9):840–59.
37. Dréno B. What is new in the pathophysiology of acne, an overview. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. setembro de 2017;31:8–12.
38. Spittaels K-J, Ongena R, Zouboulis CC, Crabbé A, Coenye T. Cutibacterium acnes Phylotype I and II Strains Interact Differently With Human Skin Cells. *Front Cell Infect Microbiol*. 16 de novembro de 2020;10:575164.
39. Bharti S, Vadlamudi HC. A strategic review on the involvement of receptors, transcription factors and hormones in acne pathogenesis. *J Recept Signal Transduct*. 4 de março de 2021;41(2):105–16.

40. Jiang H, Li C. Common Pathogenesis of Acne Vulgaris and Atherosclerosis. *Inflammation*. fevereiro de 2019;42(1):1–5.
41. Clayton RW, Göbel K, Niessen CM, Paus R, Steensel MAM, Lim X. Homeostasis of the sebaceous gland and mechanisms of acne pathogenesis. *Br J Dermatol*. outubro de 2019;181(4):677–90.
42. Clayton RW, Göbel K, Niessen CM, Paus R, Steensel MAM, Lim X. Homeostasis of the sebaceous gland and mechanisms of acne pathogenesis. *Br J Dermatol*. outubro de 2019;181(4):677–90.
43. Dréno B. What is new in the pathophysiology of acne, an overview. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. setembro de 2017;31:8–12.
44. Bernales Salinas A. Acne vulgaris: role of the immune system. *Int J Dermatol*. 11 de janeiro de 2021;ijid.15415.
45. Farag AGA, Maraee AH, Rifaat Al-Sharaky D, Elshaib ME, Kohla MSM, Shehata WA. Tissue expression of IL-17A and FOXP3 in acne vulgaris patients. *J Cosmet Dermatol*. janeiro de 2021;20(1):330–7.
46. Jiang H, Li C. Common Pathogenesis of Acne Vulgaris and Atherosclerosis. *Inflammation*. fevereiro de 2019;42(1):1–5.
47. Goldberg SR, Strober BE, Payette MJ. Hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol*. maio de 2020;82(5):1045–58.
48. Nomura T. Hidradenitis Suppurativa as a Potential Subtype of Autoinflammatory Keratinization Disease. *Front Immunol*. 20 de maio de 2020;11:847.
49. Lowe MM, Naik HB, Clancy S, Pauli M, Smith KM, Bi Y, et al. Immunopathogenesis of hidradenitis suppurativa and response to anti-TNF- α therapy. *JCI Insight*. 2 de outubro de 2020;5(19):e139932.
50. Rumberger BE, Boarder EL, Owens SL, Howell MD. Transcriptomic analysis of hidradenitis suppurativa skin suggests roles for multiple inflammatory pathways in disease pathogenesis. *Inflamm Res*. outubro de 2020;69(10):967–73.
51. Wolk K, Join-Lambert O, Sabat R. Aetiology and pathogenesis of hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol*. dezembro de 2020;183(6):999–1010.
52. Zouboulis CC, Benhadou F, Byrd AS, Chandran NS, Giamarellos-Bourboulis EJ, Fabbrocini G, et al. What causes hidradenitis suppurativa?—15 years after. *Exp Dermatol*. dezembro de 2020;29(12):1154–70.
53. Gratton R, Tricarico PM, d’Adamo AP, Bianco AM, Moura R, Agrelli A, et al. Notch Signaling Regulation in Autoinflammatory Diseases. *Int J Mol Sci*. 23 de novembro de 2020;21(22):8847.
54. Havnaer A, Han G. Autoinflammatory Disorders: A Review and Update on Pathogenesis and Treatment. *Am J Clin Dermatol*. agosto de 2019;20(4):539–64.

55. Gratton R, Tricarico PM, d'Adamo AP, Bianco AM, Moura R, Agrelli A, et al. Notch Signaling Regulation in Autoinflammatory Diseases. *Int J Mol Sci.* 23 de novembro de 2020;21(22):8847.
56. Akiyama M, De Vita V, Sugiura K. Editorial: Autoinflammatory Keratinization Disease (AiKD). *Front Immunol.* 5 de agosto de 2020;11:1753.
57. Wark KJL, Cains GD. The Microbiome in Hidradenitis Suppurativa: A Review. *Dermatol Ther.* fevereiro de 2021;11(1):39–52.
58. Nomura T. Hidradenitis Suppurativa as a Potential Subtype of Autoinflammatory Keratinization Disease. *Front Immunol.* 20 de maio de 2020;11:847.
59. van Straalen KR, Prens EP, Willemsen G, Boomsma DI, van der Zee HH. Contribution of Genetics to the Susceptibility to Hidradenitis Suppurativa in a Large, Cross-sectional Dutch Twin Cohort. *JAMA Dermatol.* 1º de dezembro de 2020;156(12):1359.
60. Duchatelet S, Miskinyte S, Join-Lambert O, Ungeheuer M -N., Francès C, Nassif A, et al. First nicastrin mutation in PASH (pyoderma gangrenosum, acne and suppurative hidradenitis) syndrome. *Br J Dermatol.* agosto de 2015;173(2):610–2.
61. Join-Lambert O, Duchatelet S, Delage M, Miskinyte S, Coignard H, Lemarchand N, et al. Remission of refractory pyoderma gangrenosum, severe acne, and hidradenitis suppurativa (PASH) syndrome using targeted antibiotic therapy in 4 patients. *J Am Acad Dermatol.* novembro de 2015;73(5):S66–9.
62. AytėkiN S, Uçmak D, Ayhan E, FiDan V. A New Patient with Pyoderma Gangrenosum, Acne, and Suppurative Hidradenitis (PASH) Syndrome: Case Report. :5.
63. Staub J, Pfannschmidt N, Strohal R, Braun-Falco M, Lohse P, Goerdts S, et al. Successful treatment of PASH syndrome with infliximab, cyclosporine and dapsone. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* novembro de 2015;29(11):2243–7.
64. Wargo JJ, Emmer BT. Systemic Inflammation Gone Awry: PASH Syndrome and Temporomandibular Joint Ankylosis. *Am J Med.* abril de 2016;129(4):e1–3.
65. Zivanovic D, Masirevic I, Ruzicka T, Braun-Falco M, Nikolic M. Pyoderma gangrenosum, acne, suppurative hidradenitis (PASH) and polycystic ovary syndrome: Coincidentally or aetiologically connected? *Australas J Dermatol.* maio de 2017;58(2):e54–9.
66. Lamiaux M, Dabouz F, Wantz M, Lebas D, Lasek A, Courivaud D, et al. Successful combined antibiotic therapy with oral clindamycin and oral rifampicin for pyoderma gangrenosum in patient with PASH syndrome. *JAAD Case Rep.* janeiro de 2018;4(1):17–21.
67. Murphy B, Morrison G, Podmore P. Successful use of adalimumab to treat pyoderma gangrenosum, acne and suppurative hidradenitis (PASH syndrome) following colectomy in ulcerative colitis. *Int J Colorectal Dis.* agosto de

- 2015;30(8):1139–40.
68. Mizutani Y, Okano T, Takahashi T, Ohnishi H, Ohara O, Sano A, et al. Pyoderma Gangrenosum, Acne and Suppurative Hidradenitis Syndrome Treated with Granulocyte and Monocyte Adsorption Apheresis. *Acta Derm Venereol.* 2017;97(2):275–6.
 69. Marzano AV, Ceccherini I, Gattorno M, Fanoni D, Caroli F, Rusmini M, et al. Association of Pyoderma Gangrenosum, Acne, and Suppurative Hidradenitis (PASH) Shares Genetic and Cytokine Profiles With Other Autoinflammatory Diseases. *Medicine (Baltimore).* dezembro de 2014;93(27):e187.
 70. Marzano AV, Ceccherini I, Gattorno M, Fanoni D, Caroli F, Rusmini M, et al. Association of Pyoderma Gangrenosum, Acne, and Suppurative Hidradenitis (PASH) Shares Genetic and Cytokine Profiles With Other Autoinflammatory Diseases. *Medicine (Baltimore).* dezembro de 2014;93(27):e187.
 71. Saint-Georges V, Peternel S, Kaštelan M, Brajac I. Tumor Necrosis Factor Antagonists in the Treatment of Pyoderma Gangrenosum, Acne, and Suppurative Hidradenitis (PASH) Syndrome. *ACTA Dermatovenerol Croat.* :6.
 72. Ursani MA, Appleyard J, Whiteru O. Pyogenic Arthritis, Pyoderma Gangrenosum, Acne, Suppurative Hidradenitis (PA-PASH) Syndrome: An Atypical Presentation of a Rare Syndrome. *Am J Case Rep.* 17 de agosto de 2016;17:587–91.
 73. Gracia-Cazaña T, Frias M, Roselló R, Vera-Álvarez J, Gilaberte Y. PASH syndrome associated with osteopoikilosis. *Int J Dermatol.* setembro de 2015;54(9):e369–71.
 74. Calderón-Castrat X, Bancalari-Díaz D, Román-Curto C, Romo-Melgar A, Amorós-Cerdán D, Alcaraz-Mas LA, et al. *PSTPIP 1* gene mutation in a pyoderma gangrenosum, acne and suppurative hidradenitis (PASH) syndrome. *Br J Dermatol.* julho de 2016;175(1):194–8.
 75. de Wet J, Jordaan H, Kannenberg S, Tod B, Glanzmann B, Visser W. Pyoderma gangrenosum, acne, and suppurative hidradenitis syndrome in end-stage renal disease successfully treated with adalimumab. *Dermatol Online J [Internet].* 2017 [citado 5 de agosto de 2021];23(12). Disponível em: <https://escholarship.org/uc/item/82d4m2zw>
 76. Braun-Falco M, Kovnerystyy O, Lohse P, Ruzicka T. Pyoderma gangrenosum, acne, and suppurative hidradenitis (PASH)? a new autoinflammatory syndrome distinct from PAPA syndrome. *J Am Acad Dermatol.* março de 2012;66(3):409–15.
 77. Jennings L, Molloy O, Quinlan C, Kelly G, O’Kane M. Treatment of pyoderma gangrenosum, acne, suppurative hidradenitis (PASH) with weight-based anakinra dosing in a Hepatitis B carrier. *Int J Dermatol.* junho de 2017;56(6):e128–9.
 78. Saito N, Minami-Hori M, Nagahata H, Nozaki H, Inuma S, Igawa S, et al. Novel *PSTPIP 1* gene mutation in pyoderma gangrenosum, acne and suppurative hidradenitis syndrome. *J Dermatol.* agosto de 2018;45(8):e213–4.

79. Sonbol H, Duchatelet S, Miskinyte S, Bonsang B, Hovnanian A, Misery L. PASH syndrome (pyoderma gangrenosum, acne and hidradenitis suppurativa): a disease with genetic heterogeneity. *Br J Dermatol* [Internet]. janeiro de 2018 [citado 5 de agosto de 2021];178(1). Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjd.15740>
80. Nikolakis G, Kaleta KP, Vaiopoulos AG, Wolter K, Baroud S, Wojas-Pelc A, et al. Phenotypes and Pathophysiology of Syndromic Hidradenitis Suppurativa: Different Faces of the Same Disease? A Systematic Review. *Dermatology*. 17 dezembro de 2020;1–25.

APÊNDICE 1

Roteiro – pacientes com síndrome PASH

Nome: _____ Data de nascimento: _____
 Sexo: Feminino () Masculino ()
 História familiar (acne, pioderma gangrenoso, hidradenite): Sim () Não ()
 Se sim, qual: _____

Comorbidades

Uso de medicações: _____
 Peso: _____ Altura: _____ IMC: _____
 Tabagismo: Sim () Não ()
 Infecção prévia: Sim () Não (). Se sim, qual: _____

Manifestações clínicas

Data de início dos sintomas: _____
 Acne: Sim () Não (). Data de início: _____
 Se sim, tipo: Comedoniana () Papulopustulosa () Nodulocística () Conglobata ()
 Pioderma gangrenoso: Sim () Não (). Data de início: _____
 Se sim, local: _____
 Hidradenite supurativa: Hurley I () Hurley II () Hurley III (). Data de início: _____
 Se sim, local: _____
 Presença de febre periódica: Sim () Não (). Data de início: _____

Anormalidades reumatológicas: Sim () Não (). Data de início: _____

- Rigidez matinal: Sim () Não ()
 - Artralgia inflamatória: Sim () Não ()
 – Monoartrite periférica () Oligoartrite periférica () Poliartrite periférica ()
 Espondiloartropatia ()
 Citar articulações envolvidas: _____

Patergia (Queda, venopuntura): Sim () Não ()

Anormalidades menstruais: Sim () Não (). Se sim, qual: _____

Anormalidades gástricas: Sim () Não (). Se sim, qual:

(Dor abdominal recorrente, aftas orais, sangramento retal, fístulas perianais, diarreia)

Outros comprometimentos sistêmicos:
