

Experiencia en el empleo de autoinjertos cutáneos en las úlceras de miembros inferiores por enfermedades autoinmunes del tejido conectivo

Dr. Antonio Espinosa-de-los-Monteros,* Dr. Leonardo Abarca,* Dr. Martín Iglesias-Morales*

RESUMEN

Los pacientes con enfermedades autoinmunes del tejido conectivo tienen un mayor riesgo de desarrollar úlceras en los miembros inferiores. El propósito de este estudio fue evaluar la evolución de las úlceras de miembros inferiores en pacientes con enfermedades autoinmunes del tejido conectivo, particularmente después del empleo de autoinjertos cutáneos. Entre 2001 y 2009 se identificaron 15 úlceras de miembros inferiores en 8 pacientes con enfermedades autoinmunes del tejido conectivo, sin enfermedad vascular concomitante. En los casos en que no hubo control farmacológico de la enfermedad autoinmune, la aplicación de autoinjertos cutáneos culminó en falla terapéutica. En los casos en que hubo control farmacológico de la enfermedad autoinmune, tanto los autoinjertos cutáneos como los cuidados locales promovieron una cobertura cutánea estable. Las recaídas en la actividad de la enfermedad autoinmune provocaron recurrencia de la úlcera en el sitio cicatrizado en todos los casos. El desarrollo de cambios tisulares asociados a la enfermedad autoinmune se asocia con falla terapéutica.

Palabras clave: Úlceras reumáticas, injertos cutáneos, enfermedades autoinmunes.

INTRODUCCIÓN

Los pacientes con enfermedades autoinmunes del tejido conectivo tienen un mayor riesgo de desarrollar úlceras en los miembros inferiores. Estas úlceras

SUMMARY

Patients with autoimmune connective diseases are at a greater risk of developing lower limb ulcers. The purpose of this study was to evaluate the evolution of lower limb ulcers among patients with autoimmune connective diseases, particularly after skin autografting. Between 2001 and 2009, 15 lower limb ulcers were identified in 8 patients with autoimmune connective diseases and without concomitant vascular disease. Patients without pharmacologic control of the autoimmune disease showed therapeutic failure after skin grafting. Adequate pharmacologic control of the autoimmune disease promoted stable healing by either skin grafting or local wound care. Activity relapse of the autoimmune disease caused recurrence in healed areas in all cases. The development of local features related to the autoimmune disease is associated with therapeutic failure.

Key words: Rheumatic ulcers, skin grafts, autoimmune diseases.

suelen ser multifactoriales, de manera que la mayoría de los pacientes tiene diversos grados de insuficiencia venosa, insuficiencia arterial o linfedema en forma concomitante.¹⁻³ Las úlceras de miembros inferiores en menos del 20% de los pacientes con enfermedades autoinmunes del tejido conectivo son atribuibles exclusivamente a la enfermedad reumática subyacente.^{3,4} La enfermedad autoinmune puede afectar los tejidos blandos susceptibles en forma de vasculitis, microtrombosis, pioderma gangrenoso, nodulaciones y/o calcinosis distrófica difusa.³⁻⁵ El em-

* Departamento de Cirugía Plástica. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición «Salvador Zubirán».

Este artículo puede ser consultado en versión completa en
<http://www.medicgraphic.org.mx/cirugia-plastica>

pleo de autoinjertos cutáneos para proveer cobertura estable y lograr la cicatrización de estas úlceras no ha sido exitoso de manera uniforme, de acuerdo con diversas publicaciones, con rangos de éxito de 0 a 60%.^{2,6,7} Ningún estudio ha evaluado específicamente factores pronósticos asociados con falla terapéutica mediante el empleo de autoinjertos cutáneos. Por otra parte, algunos grupos han reportado el cierre exitoso de estas úlceras mediante control farmacológico intensivo de la enfermedad autoinmune subyacente y cuidados locales.⁸⁻¹⁴

El propósito de este estudio fue evaluar la evolución de las úlceras de miembros inferiores en pacientes con enfermedades autoinmunes del tejido conectivo, particularmente después del empleo de autoinjertos cutáneos.

MATERIAL Y MÉTODO

Se analizaron 15 úlceras de miembros inferiores identificadas en 8 pacientes con enfermedades autoinmunes del tejido conectivo, sin enfermedad arterial, venosa o linfática concomitante, en el periodo comprendido entre 2001 y 2009 en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición «Salvador Zubirán». En todos los casos se descartó la presencia de insuficiencia venosa, insuficiencia arterial y linfedema de miembros inferiores por medio de ultrasonido Doppler, mediciones de los índices tobillo: brazo y hallazgos clínicos, respectivamente. Todas las pacientes fueron mujeres. La edad fue de 33 a 55 años, con un promedio de 44 años. La enfermedad autoinmune del tejido conectivo subyacente fue lupus eritematoso sistémico en 3 pacientes (2 con síndrome antifosfolípido secundario), artritis reumatoide en 2, escleroderma en 1, polimiositis/dermatomiositis en 1, y síndrome antifosfolípido primario en 1. Todas las enfermedades autoinmunes del tejido conectivo habían sido diagnosticadas siguiendo los lineamientos clínicos y de laboratorio establecidos por la *American College of Rheumatology*.¹⁵ Una paciente tuvo úlceras en la pierna, tobillo y pie de una extremidad; además, hubo 3 pacientes con úlceras en piernas, 3 con úlceras en tobillos y 1 con úlcera en el dorso de un pie. La mediana del tiempo que transcurrió entre el inicio de la ulceración y su atención fue 12 meses (rango de 3 a 96 meses). De las 15 úlceras estudiadas, 8 correspondieron a úlceras desarrolladas por primera vez en cada paciente, y 7 úlceras fueron recurrencia en 6 pacientes. El área promedio de las úlceras fue de 12 x 8 cm (rango de 1 x 1 cm a 30 x 20 cm). Dos pacientes con artritis reumatoide estadio IV se sometieron a autoinjerto cutáneo sin control farmacológico de

la enfermedad autoinmune. En los otros 13 casos se encontró datos laboratoriales (n = 13) e histológicos (n = 5) consistentes con actividad de la enfermedad autoinmune subyacente. Estos 13 casos se sometieron inicialmente a tratamiento farmacológico sistémico específico contra la actividad de la enfermedad autoinmune, ya que existió evidencia clínica (n = 12), laboratorial (n = 12) e histológica (n = 3) de ausencia de actividad de la enfermedad autoinmune. En 6 casos (4 úlceras iniciales y 2 recurrentes) se sometieron a autoinjertos cutáneos, y los otros 7 (2 úlceras iniciales y 5 recurrentes) se sometieron a cuidados locales. Un caso presentó persistentemente cambios histológicos asociados a la enfermedad autoinmune, aún bajo tratamiento farmacológico sistémico.

RESULTADOS

Las dos pacientes que se sometieron a autoinjerto cutáneo sin control farmacológico de la enfermedad reumática subyacente presentaron pérdida total de los injertos 2 y 3 semanas después del procedimiento, respectivamente. De los injertos cutáneos empleados en las 6 úlceras de los casos con la enfermedad autoinmune bajo control farmacológico, 100% se integró apropiadamente. De éstos, una paciente con artritis reumatoide bajo control no ha tenido recaída en la actividad de la enfermedad autoinmune y el área injertada se ha mantenido estable después de 3 años. Los otros 5 casos tuvieron recaída de la actividad de la enfermedad autoinmune aún bajo tratamiento farmacológico en un lapso de 3 a 48 meses (mediana de 8 meses) después de someterse al autoinjerto cutáneo. Al momento de la recaída de la enfermedad autoinmune, 100% de estos casos desarrolló recurrencia de la úlcera en el sitio injertado. De los casos sometidos a cuidados locales donde hubo control farmacológico de la actividad de la enfermedad autoinmune, 100% mostró zonas de contracción o reepitelización después de un mes de instituido el tratamiento. De éstos, 71% cicatrizó totalmente al final del periodo de seguimiento total. Un caso recurrente sometido a cuidados locales presentó persistentemente calcinosis en biopsias de las úlceras, éstas se extendieron progresivamente aún bajo tratamiento farmacológico de la enfermedad autoinmune y la paciente finalmente falleció.

Se ejemplifican dos casos representativos (*Figuras 1 y 2*).

COMENTARIOS

Los autoinjertos cutáneos son una herramienta muy útil para proveer cobertura cutánea estable en áreas



Figura 1. (Izquierda) Úlcera en pierna de paciente con dermatomiositis/polimiositis. Después de iniciar tratamiento sistémico para el control de la actividad de la enfermedad autoinmune y cuidados locales para promover la formación de tejido de granulación, se aplicó un autoinjerto cutáneo para proveer cobertura estable. (Derecha) Un año después, la paciente recayó en la actividad de la dermatomiositis/polimiositis con reulceración que inició en la parte cefálica de la zona injertada. Subsecuentemente, la úlcera se extendería localmente más allá de la zona injertada, aún bajo tratamiento farmacológico sistémico. El estudio histológico mostraría calcinosis distrófica difusa asociada a la enfermedad subyacente. La enfermedad progresaría involucrando la extremidad contralateral y favoreciendo finalmente el deceso de la paciente.

donde existen defectos libres de enfermedad. Este estado «libre de enfermedad» se refiere no sólo a la ausencia de edema, necrosis, infección o cuerpos extraños, sino también a la ausencia de las condiciones locales que dieron origen al desarrollo de dicho defecto. Este es el caso de la congestión venosa y la insuficiencia arterial, que son estados que se han asociado a una mala integración de los autoinjertos cutáneos, incluso en presencia de tejido de granulación.^{16,17} En nuestro estudio, éste fue también el caso de las enfermedades autoinmunes del tejido conectivo. Aun cuando las úlceras parecen estar macroscópicamente limpias y con buen tejido de granulación, la falla terapéutica ocurre cuando la condición causal se mantiene presente. Diversos grupos han reportado un apropiado cierre de las úlceras cuando se han instalado terapias sistémicas para controlar la actividad de la enfermedad autoinmune. Estas terapias han incluido el uso de proteínas antifactor de necrosis tumoral alfa, inmunoglobulinas intravenosas, ciclofosfamida, ciclosporina A, azatioprina y corticosteroides.^{6,8-12,21} Otras terapias se han dirigido a revertir los cambios tisulares asociados a la enfermedad autoinmune e incluyen análogos de la somatostatina, análogos de



Figura 2. (Izquierda arriba) Úlcera de 8 años de evolución sin cicatrizar. Los datos clínicos y laboratoriales arrojaron el diagnóstico de síndrome antifosfolípido primario. Después de iniciar tratamiento sistémico para el control de la actividad de la enfermedad autoinmune y continuar los cuidados locales, se aplicaron dos autoinjertos cutáneos para proveer cobertura estable. (Izquierda abajo) Excepto por unos segmentos estrechos de esfacelamiento en los bordes, existe integración de los injertos cutáneos en el resto del defecto, proveyendo cobertura cutánea. (Derecha) Seis meses después, la paciente recayó en la actividad del síndrome antifosfolípido primario con reulceración progresiva en las zonas injertadas, así como anemia hemolítica, trombocitopenia y trombosis venosa profunda. El estudio histológico mostraría áreas extensas de microtrombosis. Después de controlar nuevamente la actividad de la enfermedad subyacente, la úlcera presentó contracción y reepitelización progresiva con cuidados locales.

la prostaciclina, antagonistas de los receptores de la endotelina, anticoagulantes, fibroblastos cultivados y células madre.^{12,22-24}

También existe información en la literatura que señala que las úlceras en miembros inferiores pueden ser la única manifestación clínica de actividad en algunos pacientes con enfermedades autoinmunes del tejido conectivo, como en el síndrome antifosfolípido primario y la artritis reumatoide.¹⁸⁻²⁰ En nuestro estudio, algunas pacientes con enfermedad autoinmune conocida tenían úlceras en miembros inferiores, como única manifestación clínica de su enfermedad subyacente. Este fue el caso en dos pacientes con artritis reumatoide estadio IV, en quienes el tratamiento farmacológico se había suspendido debido a la ausencia de edema articular, y que subsecuentemente desarrollaron úlceras de miembros inferiores como manifestación de actividad de su enfermedad sistémica. Una úlcera de miembros inferiores fue la manifestación clínica inicial de recaída en la actividad de la enfermedad autoinmune en una paciente con síndrome antifosfolípido primario, que ulteriormente desarro-

lló anemia hemolítica, trombocitopenia y trombosis venosa profunda.

Una vez que la enfermedad subyacente se encontró bajo control farmacológico, y siempre y cuando no existieran condiciones subyacentes que impidieran el establecimiento de un adecuado proceso de cicatrización (ej.: calcinosis, microtrombosis, vasculitis, pioderma gangrenoso, nodulaciones), las úlceras reumáticas tendieron a cicatrizar mediante la aplicación de autoinjertos o con cuidados locales; no obstante, las recaídas en la actividad de la enfermedad autoinmune fueron un factor asociado al desarrollo de recurrencia en las zonas injertadas. De esta forma, en nuestra experiencia, el control farmacológico de la enfermedad autoinmune y de los cambios tisulares que ésta induce, han sido la base del tratamiento de las úlceras reumáticas. La ausencia de reulceración se mantuvo mientras no existió recaída en la actividad de la enfermedad autoinmune, considerando que no se agregaron otros factores agresores, como insuficiencia venosa, insuficiencia arterial, linfedema y traumatismos. El desarrollo futuro de terapias que permitan controlar la actividad de las enfermedades autoinmunes y revertir o evitar sus consecuencias tisulares por lapsos de tiempo más prolongados, será un factor impactante para reducir la frecuencia en el desarrollo de este problema de salud.

CONCLUSIONES

La base del manejo de las úlceras reumáticas es el control farmacológico de la enfermedad subyacente. Si la enfermedad autoinmune no se controla, o si existen cambios tisulares asociados (ej.: microtrombosis, calcinosis, vasculitis, pioderma gangrenoso, nodulaciones), el defecto permanece y tiende a extenderse localmente. Si la enfermedad autoinmune se encuentra sin datos de actividad bajo control farmacológico y no ha causado cambios tisulares locales que impidan el establecimiento de un proceso de cicatrización apropiado, tanto los autoinjertos cutáneos como los cuidados locales son capaces de promover una cobertura cutánea estable. En los casos en que existe recaída en la actividad de la enfermedad autoinmune, las zonas cicatrizadas se reulceran.

BIBLIOGRAFÍA

- McRorie ER, Jobanputra P, Ruckley CV, Nuki G. Leg ulceration in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1994; 33: 1078.
- Hafner J, Schneider E, Burg G, Cassina PC. Management of leg ulcers in patients with rheumatoid arthritis or systemic sclerosis: the importance of concomitant arterial and venous disease. *J Vasc Surg* 2000; 32: 322.
- Seitz CS, Berens N, Brocker EB, Trautmann A. Leg ulceration in rheumatoid arthritis: an underreported multicausal complication with considerable morbidity: an analysis of thirty-six patients and review of the literature. *Dermatology* 2010; 220: 268.
- Shanmugam VK, Steen VD, Cupps TR. Lower extremity ulcers in connective tissue diseases. *Isr Med Assoc J* 2008; 10: 534.
- Grobb JJ, Bonerandi JJ. Cutaneous manifestations associated with the lupus anticoagulant: a report of two cases and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1986; 15: 211.
- Fiehn C, Breitbart A, Germann G. Autologous skin transplantation for widespread cutaneous necrosis in secondary antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 908.
- Oien RF, Hakansson A, Hansen BU. Leg ulcers in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study of aetiology, wound healing and pain reduction after pinch grafting. *Rheumatology* 2001; 40: 816.
- Korber A, Lehnen M, Rietkotter J, Grabbe S, Dissemond J. Successful therapy of a rheumatoid leg ulcer with intravenous immunoglobulin. *Hautarzt* 2006; 57: 1106.
- Thirion L, Picard D, Mejjad O, Courville P, Le Loet X, Joly P. Cutaneous vasculitis with necrotic ulcers in rheumatoid arthritis: treatment with anti-TNF alpha. *Ann Dermatol Venereol* 2006; 133: 453.
- Tsujimura S, Saito K, Tanaka Y. Complete resolution of dermatomyositis with refractory cutaneous vasculitis by intravenous cyclophosphamide pulse therapy. *Intern Med* 2008; 47: 1935.
- Reddy V, Dziadzio M, Hamdulay S, Boyce S, Prasad N, Keat N. Lupus and leg ulcers: a diagnostic quandary. *Clin Rheumatol* 2007; 26: 1173.
- Richetta AG, Mattozzi C, Maiani E, D'Epiro S, Cimillio M, Carboni V, Giancristoforo S, Calvieri S. Efficacy of bosentan in treatment of refractory sclerodermic bone prominences skin ulcers. *Clin Ter* 2008; 159: 317.
- Cañas CA, Durán CE, Bravo JC, Castaño DE, Tobón GJ. Leg ulcers in the antiphospholipid syndrome may be considered as a form of pyoderma gangrenosum and they respond favorably to treatment with immunosuppression and anticoagulation. *Rheumatol Int* 2010; 30: 1253.
- International Society of Lymphology. The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema: consensus document of the International Society of Lymphology. *Lymphology* 2003; 36: 84.
- <http://www.rheumatology.org/practice/clinical/classification/index.asp> 2010. American College of Rheumatology. Accedido el 8 de Julio de 2010.
- Wood MK, Davies DM. Use of split-grafting in the treatment of chronic leg ulcers. *Ann R Coll Surg Engl* 1995; 77: 222.
- Steed DL, Attinger C, Colaizzi T, Crossland M, Franz M, Harkless L, Johnson A, Moosa H, Robson M, Serena T, Sheehan P, Veves A, Wiersma-Bryant L. Guidelines for the treatment of diabetic ulcers. *Wound Repair Regen* 2006; 14: 680.
- Kawakami T, Soma Y, Mizoguchi M. Initial cutaneous manifestations associated with histopathological leukocytoclastic vasculitis in two patients with antiphospholipid antibody syndrome. *J Dermatol* 2005; 32: 1032.
- Zamiri M, Griffiths D, Jarrett P. Recalcitrant leg ulcer as the initial manifestation of antiphospholipid syndrome in a 14-year-old boy. *Intern Med J* 2001; 31: 315.
- Young A, Koduri G. Extra-articular manifestations and complications of rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007; 21: 907.
- Peake MF, Perkins P, Elston DM, Older SA, Vinson RP. Cutaneous ulcers of refractory adult dermatomyositis responsive to intravenous immunoglobulin. *Cutis* 1998; 62: 89-93.
- Veale DJ, Muir AH, Morley KD, Belch JJ. Treatment of vasculitic leg ulcers in connective tissue disease with iloprost. *Clin Rheumatol* 1995; 14: 187-90.

23. Toyozawa S, Yamamoto Y, Kishioka A, Yonei N, Kanazawa N, Matsumoto Y, Kuroyanagi Y, Furukawa F. Effective treatment of intractable skin ulcers using allogenic cultured dermal substitutes in patients with systemic lupus erythematosus. *Eur J Dermatol* 2009; 19: 594.
24. Mandelbrot DA, Santos PW, Burt RK, Oyama Y, Block GA, Ahya SN, Rosa RM, Traynor AE. Resolution of SLE-related soft-tissue calcification following hematopoietic stem cell transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 2679-84.

Dirección para correspondencia:
Dr. Antonio Espinosa de los Monteros
Vasco de Quiroga Núm. 15.
Departamento de Cirugía.
Colonia Sección XVI.
Delegación Tlalpan.
14000 México, D.F.
Teléfono 5487 0900 extensión 2140.
Fax 5573 9321