



Localizador: 14012

Pioderma gangrenoso como manifestación cutánea de granulomatosis de Wegener

Pyoderma gangrenosum as cutaneous manifestation of Wegener's granulomatosis

Irene García-Río,* Victoria Almeida Llamas,* Marc Julia Manresa,*
Ana Ma. Martínez de Salinas,* Ma. del Carmen Fraile Alonso,* Amparo Viguri Díaz*

Palabras clave:

Granulomatosis de Wegener, pioderma gangrenoso, úlcera cutánea.

Key words:

Wegener's granulomatosis, pyoderma gangrenosum, cutaneous ulcer.

RESUMEN

La granulomatosis de Wegener es una vasculitis multisistémica en la que con importante frecuencia se hallan lesiones cutáneas. Se han descrito múltiples tipos de lesiones en la piel, siendo las más frecuentes la púrpura palpable, los nódulos subcutáneos y las pápulas necróticas. La clínica cutánea que aparece como primera manifestación de granulomatosis de Wegener es rara (6-13% de los casos). Presentamos un caso de granulomatosis de Wegener que se inició en una forma limitada o incompleta con lesiones de pioderma gangrenoso y en el que la evolución permitió llegar al diagnóstico confirmatorio.

ABSTRACT

Wegener's granulomatosis is a multisystemic vasculitis in which cutaneous lesions can frequently be found. Multiple types of skin lesions have been described, the most common being palpable purpura, subcutaneous nodules and necrotic papules. Only between 6 and 13% of cases of Wegener's granulomatosis are first manifested in the skin. We present a case of Wegener's granulomatosis which began in a limited or incomplete form, with cutaneous lesions of pyoderma gangrenosum and its evolution led to confirm the diagnosis.

La granulomatosis de Wegener (GW) fue inicialmente descrita como una variante de poliarteritis nodosa en 1931 por Klinger, pero no fue hasta 1936 cuando Wegener definió la entidad clínico-patológica.¹ 18 años después, Godman y Churg recogieron la primera serie de 22 autopsias, derivando los datos obtenidos en la conocida tríada clásica. Ésta consiste en lesiones granulomatosas necrotizantes en el tracto respiratorio superior y/o inferior, vasculitis sistémica y glomerulonefritis necrotizante.¹ Unos años más tarde, los doctores Carrington y Liebow introdujeron el concepto de GW limitado o incompleto, y en 1990 el Colegio Americano de Reumatología desarrolló los criterios diagnósticos para la GW.² Ninguna lesión cutánea de forma aislada es patognomónica de la enfermedad, pero ciertas manifestaciones son muy indicativas, como la púrpura palpable y las pápulas necróticas.³ Excepcionalmente, la clínica cutánea puede ser el primer signo, y aparecer de manera aislada varios meses antes que el resto de las manifestaciones. Describimos un caso de GW con afectación cutánea en forma de

pioderma gangrenoso (PG) sin signos iniciales de enfermedad sistémica.

CASO CLÍNICO

Mujer de 44 años sin historia previa de interés; acudió a consulta presentando lesiones dolorosas en la parte inferior de la pierna derecha de un mes de evolución. A la exploración presentaba dos grandes placas vegetantes, supurativas y ulceradas localizadas en la pierna derecha (*Figura 1*). Como único antecedente significativo, se encontraba la fractura no desplazada del peroné derecho en tratamiento con inmovilización con yeso durante seis semanas. Se realizó una biopsia y su estudio histopatológico mostró en todo el espesor dérmico y parte del tejido celular subcutáneo cambios inflamatorios de tipo mixto con formación de abscesos de polimorfonucleares neutrófilos y algunas áreas de necrosis en dermis superficial. Se observó también un infiltrado perivascular de linfocitos, eosinófilos y células plasmáticas con ocasionales células gigantes multinucleadas de tipo cuerpo extraño (*Figuras 2 y 3*). Mediante

* Servicios de Dermatología y Anatomía Patológica. HUA. Hospital de Txagorritxu. Vitoria, Álava, España.

Conflictos de intereses:
Ninguno.

Recibido: 08/Mayo/2014
Aceptado: 27/Julio/2014



las tinciones de PAS, metenamina plata y PCR para microbacterias no se obtuvo la presencia de microorganismos.

Se hicieron determinaciones analíticas completas que fueron normales, excepto por la positividad de los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo con patrón cito-



Figura 1. Dos grandes placas ulceradas y con zonas necróticas en pierna derecha.

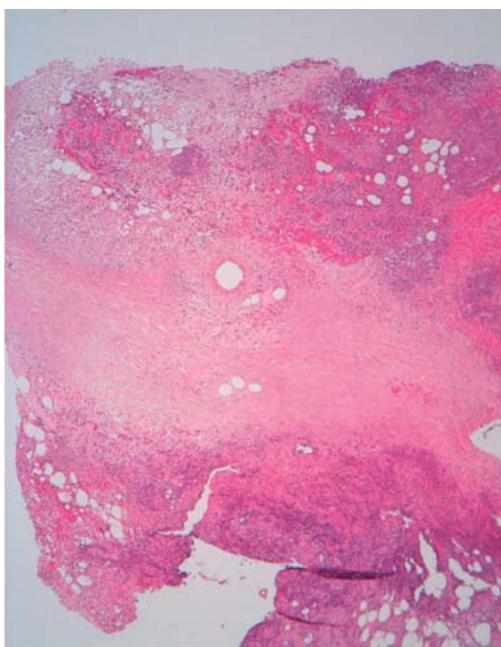


Figura 2. En dermis y parte del tejido celular subcutáneo, cambios inflamatorios de tipo mixto con abscesos de polimorfonucleares neutrófilos y algunas áreas de necrosis en dermis superficial, (H&E $\times 40$).

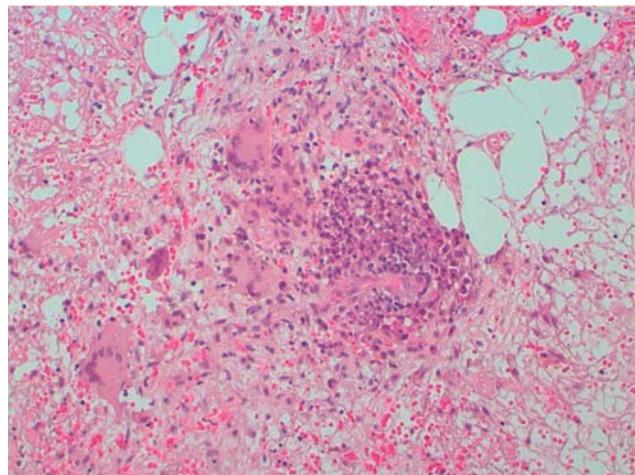


Figura 3. En una aproximación, infiltrado de linfocitos, eosinófilos y células plasmáticas con ocasionales células gigantes multinucleadas de tipo cuerpo extraño, (H&E $\times 40$).

plasmático (c-ANCA) título 1/320, antiproteinasa (PR-3): 108; siendo los ANCA con patrón perinuclear (p-ANCA) negativos. Los cultivos para bacterias y hongos del lecho ulceroso resultaron normales o negativos. La paciente se remitió al Servicio de Medicina Interna, donde tras estudio completo se descartaron otras entidades, incluida la GW. Las pruebas que se solicitaron fueron radiografía de tórax y de senos, ecografía abdominal y renal, y orina de 24 horas, que no mostraron hallazgos significativos. Se inició tratamiento con prednisona (1 mg/kg/d) y posteriormente azatriopina 150 mg/d (según valor del enzima TTMP), además de curas tópicas de las úlceras con diferentes pomadas. El cuadro cutáneo evolucionó favorablemente, aunque con un curso lento (9 meses) y dejando cicatrices cribiformes.

Aproximadamente un año después, la paciente ingresa por cefalea en zona hemicraneal derecha de cuatro semanas de evolución y en los primeros cuatro días, fiebre de 38 °C, malestar general y otitis derecha. Durante el ingreso desarrolló parálisis periférica del nervio facial derecho. Se realizaron múltiples pruebas complementarias analíticas, microbiológicas y de imagen. Por parte del laboratorio destacaba una elevación de la velocidad de sedimentación globular (VSG) 88 mm/h, una proteína C reactiva de 203 mg/L, una hemoglobina de 10.7 mg/dL, positividad para los anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo (c-ANCA) a título 1/80 y frente a proteinasa-3 de 50 U/mL. El resto de analítica con serologías, bioquímica, inmunología completa, proteinograma y orina eran normales. En el estudio pulmonar se objetivaba una masa pulmonar cavitada de

aproximadamente 8 cm de diámetro en LID, que afectaba sobre todo segmentos basales anterior y lateral; también se observaron adenopatías patológicas en mediastino y la biopsia pulmonar abierta de la lesión confirmaba grandes áreas de necrosis y vasculitis afectando a vasos arteriales grandes y pequeños. La TAC de senos paranasales, peñascos, mastoides y conducto auditivo interno ponen de manifiesto una amplia neumatización mastoidea y retención de secreciones mucosas y burbujas aéreas en celda etmoidal posterior en relación con sinusitis aguda. La RMN craneal presentaba engrosamiento meníngeo difuso del hemisferio derecho con realce tras la administración de gadolinio intravenoso compatible con meningitis, observándose también la ocupación de celdas etmoidales derechas. Al establecerse el diagnóstico definitivo de GW, se inició tratamiento con tres pulsos de metilprednisolona y pulsos quincenales de ciclofosfamida; ante la lenta respuesta al tratamiento, se añadió rituximab intravenoso (dos dosis de 1 g cada dos semanas). Se obtuvo mejoría clínica, tanto sintomatológica como radiológica; actualmente continúa en seguimiento en Medicina Interna.

COMENTARIO

La forma clásica de GW fue descrita como vasculitis necrotizante granulomatosa del tracto respiratorio superior e inferior junto con glomerulonefritis. Afecta a un amplio rango de edades, aunque suele iniciarse entre los 40 y los 50 años y se presenta con igual frecuencia en hombres y mujeres.⁴ Típicamente se inicia con un compromiso del tracto respiratorio superior (rinitis, otitis, sinusitis), o refieren clínica respiratoria inespecífica como disnea o tos; en una segunda fase, se afecta el riñón.^{4,5}

La presencia de lesiones cutáneas en el transcurso de la enfermedad ocurre en 20 a 50% de los pacientes, pudiendo ser la manifestación inicial en 10% de los casos, lo cual supone un verdadero reto diagnóstico.⁵ Se han descrito múltiples y muy variados tipos de lesiones, siendo las más frecuentes la púrpura palpable en miembros inferiores (74%), las úlceras mucocutáneas (47%), los nódulos subcutáneos (17%) y las pápulas necróticas localizadas en el tronco y los miembros. Además se han encontrado petequias, máculas, placas, pústulas, vesículas y ampollas, junto con otras manifestaciones más raras de ver como la urticaria, la hiperplasia gingival, la condritis auricular, entre otras.⁶ En general, la presencia de lesiones cutáneas se asocia a una mayor prevalencia de afectación renal, ocular y del sistema nervioso central; por tanto, la piel es un importante marcador pronóstico.⁶ Las úlceras necróticas que recuerdan al PG también están presentes

en la GW con características clínicas un poco diferentes, localizaciones atípicas (cara, cuello, área perianal) y una histología en muchos casos inespecífica.^{7,8} Puesto que en los casos descritos con úlceras cutáneas iniciales, el diagnóstico definitivo no se alcanzó hasta un periodo de cuatro a 12 meses, es posible que pueda tratarse de una lesión precursora, una fase prodromica o una simple coincidencia.^{8,9} Respecto a lo publicado, las manifestaciones clínicas suelen llevar un curso paralelo y simultáneo, a diferencia de nuestra paciente, en quien tras curar la piel, aparecieron más tarde los síntomas sistémicos. Nos planteamos que la GW se encontrase falsamente controlada con el tratamiento y que al iniciar la terapia descendente de la medicación, se pusiera en marcha o se reactivase de forma completa. También que la enfermedad pueda ser considerada como un amplio espectro o que no haya relación entre la actividad de la GW y el PG asociado.^{9,10}

En la histología de la GW a veces los hallazgos no son suficientemente específicos, y el cuadro completo de vasculitis necrotizante junto con granulomas aparece en menos de 20% de los casos.¹¹ Suele existir una correlación entre el cuadro clínico-histológico y el pronóstico; así, los pacientes con vasculitis leucocitoclástica presentan una enfermedad más precoz y suelen llevar un curso rápidamente progresivo y extenso.^{11,12}

El diagnóstico se basa en la historia clínica y los hallazgos histopatológicos, pero la presencia de los c-ANCA es considerada por muchos el tercer criterio diagnóstico. Los anticuerpos c-ANCA/anti Pr3 se asocian predominantemente con la GW con una sensibilidad que varía entre 67 y 96%, intervalo que depende de la extensión y actividad de la enfermedad.¹³ En nuestra paciente, la positividad de los c-ANCA desde el principio (siendo el resto de autoanticuerpos negativos), a pesar de la ausencia de la clínica típica, hizo sospechar la posibilidad de una GW que más tarde se confirmó. Se ha descrito en la literatura una variante clínica de mejor pronóstico denominada *protracted superficial GW*, que se inicia con úlceras necróticas en piel y mucosas durante años antes de la extensión a órganos, con menos de 20 casos publicados.^{14,15} A diferencia de la GW clásica, donde sobre todo las lesiones cutáneas son purpúreas y afectan a las extremidades inferiores, en esta variante la localización más frecuente es en la cara, con la aparición de úlceras. Los autores no se ponen de acuerdo sobre si es una entidad diferente y separada o un estadio precoz de la enfermedad porque existen estas formas limitadas, que aunque tengan gran agresividad en la zona en que se localizan, no tienden a la generalización y responden al tratamiento. Sin embargo, para muchos esta división no es totalmente cierta, porque los pacientes

terminan haciendo compromiso sistémico.^{14,15} Es posible que nuestro caso comenzara de una forma limitada para posteriormente desarrollar la clínica clásica o que fuese una forma atípica de presentación desde el principio.

Respecto a la patogenia, su etiología no se conoce con exactitud, pero se piensa que una respuesta inmune amplificada juega un papel clave en la fisiopatología de la enfermedad.^{16,17} En la actualidad sigue sin dilucidarse si distintos antígenos (infecciosos o no) provocan respuestas variadas en el huésped, poniéndose en marcha una alteración del sistema reticuloendotelial que tendría manifestaciones clínicas distintas (cutáneas y, por otro lado, sistémicas), pero con ciertos nexos de unión.^{16,17}

CONCLUSIÓN

Nos ha parecido interesante publicar este caso por la importancia de reconocer estas formas clínicas de GW para acceder a un diagnóstico precoz e instaurar el tratamiento adecuado para un correcto control y evitar su posterior progresión.

Correspondencia:
Dra. Irene García-Río
E-mail: irene@aadv.es

BIBLIOGRAFÍA

1. Goodman GC, Churg J. Wegener's granulomatosis: pathology and review of the literature. *Arch Pathol.* 1954; 58: 533-553.
2. Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, Michel BA, Hunder GG, Arend WP et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum.* 1990; 33: 1101-1107.
3. Zycinska K, Wardyn K, Zielonka TM, Nitsch-Osuch A, Smolarczyk R. Cutaneous changes: an initial manifestation of pulmonary Wegener's granulomatosis. *Adv Exp Med Biol.* 2013; 755: 307-310.
4. Fauci AS, Hayes BF, Katz P, Wolff SM. Wegener's granulomatosis : prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years. *Ann Intern Med.* 1983; 98: 76-85.
5. Daoud MD, Gibson LE, DeRemee RA, Specks U, El-Azhary RA, Daniel-Su WP. Cutaneous Wegener's granulomatosis: clinical, histopathologic and immunopathologic features of thirty patients. *J Am Acad Dermatol.* 1994; 31: 605-612.
6. Frances C, Du LT, Piette JC, Saada V, Boisnic S, Wechsler B et al. Wegener's granulomatosis: dermatological manifestations in 75 cases with clinicopathologic correlation. *Arch Dermatol.* 1994; 130: 861-867.
7. Micali G, Cook B, Ronan S, Yadgir J, Solomon LA. Cephalic pyoderma gangrenosum (PG)-like lesions as a presenting sign of Wegener's granulomatosis. *Int J Dermatol.* 1994; 33: 477-4780.
8. Handfield-Jones SE, Parker SC, Fenton DA, Newton JA, Greaves MW. Wegener's granulomatosis presenting as pyoderma gangrenosum. *Clin Exp Dermatol.* 1992; 17: 197-200.
9. Marzano AV, Balice Y, Papini M, Testa R, Berti E, Crosti C. Localized Wegener's granulomatosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011; 25: 1466-1470.
10. Kuchel J, Lee S. Cutaneous Wegener's granulomatosis: a variant or atypical localized form? *Australas J Dermatol.* 2003; 44: 129-135.
11. Comfere NI, Macaron NC, Gibson LE. Cutaneous manifestations of Wegener's granulomatosis: a clinicopathologic study of 17 patients and correlation to antineutrophil cytoplasmic antibody status. *J Cutan Pathol.* 2007; 34: 739-747.
12. Barksdale SK, Hallahan CW, Kerr GS, Fauci AS, Stern JB, Travis WD. Cutaneous pathology in Wegener's granulomatosis: a clinicopathologic study of 75 biopsies in 46 patients. *Am J Surg Pathol.* 1995; 19: 161.
13. Rao JK, Weinberger M, Odoone EZ, Allen NB, Landsman P, Feussner JR. The role of antineutrophil cytoplasmic antibody (c-ANCA) testing in the diagnosis of Wegener granulomatosis: a literature review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 1995; 123: 925-932.
14. Sinovich V, Snow J. Protracted superficial Wegener's granulomatosis. *Australas J Dermatol.* 2003; 44: 207-214.
15. Kihiczak D, Nychay SG, Schwartz RA, McDonald RJ, Churg J, Lambert C. Protracted superficial Wegener's granulomatosis. *J Am Acad Dermatol.* 1994; 30: 863-866.
16. Tadema H, Heeringa P, Kallenberg CG. Bacterial infections in Wegener's granulomatosis: mechanisms potentially involved in autoimmune pathogenesis. *Curr Opin Rheumatol.* 2011; 23: 366-371.
17. Lutalo PM, D'Cruz DP. Diagnosis and classification of granulomatosis with polyangiitis (aka Wegener's granulomatosis). *J Autoimmun.* 2014; 48-49: 94-98.