

Caso clínico

Pioderma gangrenoso en el pene

Themis Gutiérrez Oliveros,* Diana González Cabello,** Larissa Mateos Ramos***

RESUMEN

El pioderma gangrenoso es una dermatosis neutrofilica no infecciosa rara, casi siempre concomitante con un padecimiento sistémico. El diagnóstico se basa en las características clínicas típicas y la exclusión de otras enfermedades ulcerativas cutáneas. Se localiza principalmente en las extremidades inferiores, pero puede afectar cualquier sitio. El pioderma gangrenoso en el pene es de baja frecuencia; hasta la fecha se han reportado pocos casos. Se comunica el caso de un paciente con pioderma gangrenoso en el pene concomitante con artritis reumatoide.

Palabras clave: pioderma gangrenoso, úlceras, enfermedades sistémicas.

ABSTRACT

Pyoderma gangrenosum is a rare noninfectious neutrophilic dermatosis commonly associated to systemic disease. The diagnosis is based on typical clinical features and exclusion of other ulcerative skin diseases. It is located most commonly in the lower extremities, but any site can be affected. Pyoderma gangrenosum in the penis is rare, with few cases reported in the literature. We report a case of penile pyoderma gangrenosum associated to rheumatoid arthritis.

Key words: pyoderma gangrenosum, ulcers, systemic diseases.

El término pioderma gangrenoso fue acuñado por Brunsting en 1930 para describir “una enfermedad purulenta posiblemente causada por un agente infeccioso”, haciendo referencia a las características necróticas y rápidamente extensivas de este padecimiento.¹ Se clasifica entre las dermatosis neutrofilicas junto con el síndrome de Sweet y el eritema *elevatum diutinum*. Se considera un marcador cutáneo de enfermedad sistémica. El diagnóstico es predominante-

mente clínico y la biopsia es sumamente útil para descartar otros procesos ulcerativos.

EPIDEMIOLOGÍA

La frecuencia estimada del pioderma gangrenoso es de tres casos por millón de habitantes.² Se manifiesta principalmente en adultos de entre 25 y 54 años de edad; y cerca de 4% de los pacientes son niños y adolescentes.³ Afecta a hombres y mujeres por igual, aunque en algunas series se ha comunicado un ligero predominio en el género femenino.⁴ En 50 a 70% de los casos se relaciona con padecimientos sistémicos,⁵ sobre todo, con la enfermedad inflamatoria intestinal, la artritis reumatoide, neoplasias hematológicas y gammopatías monoclonales.²

ETIOLOGÍA Y PATOGÉNESIS

Se desconoce su origen; sin embargo, existen varias teorías para explicar su fisopatogenia, la primera de ellas se refiere a la estimulación antigénica en la piel con proliferación clonal subsecuente en los ganglios linfáticos, posterior recirculación a la misma y liberación de citocinas, con quimiotaxis de neutrófilos. Un segundo mecanismo tiene

* Adscrita al servicio de dermatología del Hospital General de Zona núm. 17.

** Jefa del Departamento de Anatomía Patológica, Unidad Médica de Alta Especialidad núm. 34.

*** Residente de dermatología, Unidad Médica de Alta Especialidad núm. 25. Centro Médico del Noreste, IMSS, Monterrey, Nuevo León.

Correspondencia: Dra. Themis Gutiérrez Oliveros. Hospital General de Zona núm. 17. Fortunato Lozano 2627, colonia Benito Juárez, 64218, Monterrey, Nuevo León, México.

Recibido: octubre, 2010. Aceptado: diciembre, 2010.

Este artículo debe citarse como: Gutiérrez-Oliveros T, González-Cabello D, Mateos-Ramos L. Pioderma gangrenoso en el pene. Dermatol Rev Mex 2011;55(1):40-46.

que ver con el pleiotropismo antigénico, en el que existen anticuerpos dirigidos a epítopes comunes a la piel, el intestino y las articulaciones.⁶ Hay factores séricos, como el dermonecrótico, que causa lesiones de pioderma gangrenoso cuando se inyecta en la piel del paciente y otro que produce una enfermedad similar cuando se inyecta en cerdos de guinea.² El modelo de amplificación neutrofílica propone que estas células con un defecto en la supresión de especies reactivas del oxígeno son atraídas al sitio de la lesión cutánea por el sistema inmunitario innato. El neutrófilo que no resuelve la inflamación continúa reclutando nuevas células, amplificando el proceso inflamatorio. Se ha demostrado que el oxígeno reactivo sostenido induce angiogénesis, estimulando la producción del factor de crecimiento endotelial y la angiopoyetina-2, lo que implica que el pioderma gangrenoso es, más bien, una alteración de la inhibición de oxígeno reactivo aberrante y al mismo tiempo un causante de angiogénesis.⁷

Medicamentos

Algunos medicamentos, incluidas las citocinas como el factor estimulante de colonias de granulocitos, interferones y antipsicóticos, causan pioderma gangrenoso que puede ser secundario a su efecto terapéutico para tratar la enfermedad subyacente; no obstante, en varias comunicaciones se ha demostrado que algunos de estos fármacos la han aliviado.⁵ Se han reportado casos similares relacionados con el consumo de cocaína.⁸

Fenómeno de patergia

Describe la hiperreactividad de la piel que ocurre en respuesta a traumatismos mínimos, descrita en 25 a 50% de los casos; algunos de ellos son desencadenados por intervenciones quirúrgicas.⁹ Aparecen nuevas lesiones o empeoran las preexistentes después de agresiones como heridas o punciones con agujas.¹⁰

CUADRO CLÍNICO

Se han mencionado cuatro variantes clínicas e histológicas de pioderma gangrenoso; en un mismo paciente puede manifestarse la forma clásica o una combinación de los diferentes tipos.¹¹

La forma clásica (ulcerativa) se distingue por una úlcera con borde elevado y eritema periférico en una base purulenta que puede extenderse rápidamente; se desarrolla a

partir de una pústula o nódulo, o es secundaria al fenómeno de patergia. Se localiza principalmente en las extremidades inferiores, pero puede crecer en cualquier parte, como el abdomen, los genitales, el tronco, la cabeza y el cuello. Esta forma también se vincula con la enfermedad inflamatoria intestinal y la artritis reumatoide.¹² De 1.5 a 5% de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal pueden padecer pioderma gangrenoso.¹¹

La variante pustular ocurre frecuentemente durante exacerbaciones agudas de la enfermedad inflamatoria intestinal. Está constituida por pústulas dolorosas con halo de eritema que aparecen sobre piel normal.² Estas lesiones crecen en superficies extensoras de las extremidades, pueden adoptar la forma clásica típica del pioderma gangrenoso y se alivian cuando se controla la enfermedad inflamatoria intestinal.

El pioderma gangrenoso atípico (ampollosa) se manifiesta con ampollas hemorrágicas superficiales localizadas en las manos; comparte datos clínicos e histopatológicos con el síndrome de Sweet. Esta variante se vincula con enfermedades mieloproliferativas; en los casos de leucemia, especialmente, es indicio de mal pronóstico.¹¹

La forma vegetativa o granulomatosa superficial se distingue por úlceras superficiales no dolorosas con base limpia, generalmente sin borde violáceo elevado; puede ser exofítica vegetativa. Es solitaria, de crecimiento lento y no se vincula con enfermedades subyacentes.² Responde al tratamiento tópico o sistémico; es menos agresiva.¹¹

El pioderma gangrenoso también puede crecer en sitios periostomales; con frecuencia es concomitante con enfermedad inflamatoria intestinal, y se ha descrito también en la continuidad de estomas secundarios a intervenciones quirúrgicas, por neoplasia o diverticulitis.¹³

Las manifestaciones extracutáneas del pioderma gangrenoso son muy poco frecuentes y se han reportado en huesos, pulmones, hígado, páncreas, bazo, riñones, córnea y sistema nervioso central.¹⁴ El sitio más comúnmente afectado son los pulmones, donde se caracteriza por infiltrados en parche o neumonitis intersticial,⁵ con formación de abscesos neutrofílicos estériles debido a que no contienen microorganismos.¹²

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se realiza al excluir otros procesos similares. Los hallazgos de laboratorio e histopatológicos son

inespecíficos y variables.² En general, se encuentra elevación de los reactantes de fase aguda; las demás anomalías se relacionan con la actividad de la enfermedad sistémica subyacente.⁴ Debe efectuarse una exploración clínica completa, cultivos, biometría hemática con diferencial, pruebas de función hepática, factor reumatoide, endoscopia, electroforesis de proteínas y radiografía de tórax. Se han propuesto criterios diagnósticos, pero aún no se han validado (Cuadro 1).¹⁵

Cuadro 1. Criterios diagnósticos

Criterios mayores

1. Úlcera cutánea necrótica^a progresión rápida,^b dolorosa,^c bordes irregulares, violáceos, en sacabocado.
2. Exclusión de otras causas de ulceración cutánea.

Criterios menores

1. Historia sugestiva de patergia^d o hallazgos clínicos de cicatrización cribiforme
2. Enfermedades sistémicas concomitantes con pioderma gangrenoso^e
3. Hallazgos histopatológicos (neutrofilia en dermis estéril con o sin inflamación mixta, o vasculitis linfocítica)
4. Respuesta al tratamiento (respuesta rápida a glucocorticoides sistémicos)^f

- a. *Típicamente precedida por una pápula, pústula o ampolla.*
- b. *Margen de expansión característica de 1 a 2 cm/d o aumento de 50% en el tamaño de la úlcera en un mes.*
- c. *El dolor es proporcional al tamaño de la úlcera.*
- d. *La úlcera aparece en sitios de traumatismos cutáneos mínimos.*
- e. *Enfermedad intestinal inflamatoria, poliartritis, leucemia o preleucemia.*
- f. *Generalmente responde a dosis de 1 a 2 mg/kg/d, con disminución de 50% del tamaño de la úlcera en un mes.*

Adaptado de: Su WPD, Davis MDP, Weenig RH, Powell FC, Perry HO. Pyoderma gangrenosum: clinicopathologic correlation and proposed diagnostic criteria. *Int J Dermatol* 2004;43:790-800.

Diagnóstico diferencial

El examen histopatológico de las úlceras puede ayudar a diferenciar el pioderma gangrenoso de otros padecimientos como la granulomatosis de Wegener, la poliarteritis nodosa, el linfoma, la esporotricosis y el síndrome antifosfolipídico. Las neoplasias, como el carcinoma de células escamosas, el linfoma cutáneo, la leucemia cutis y los carcinomas metastásicos, también pueden simular pioderma gangrenoso.¹⁶ El diagnóstico diferencial de úlceras en el pene incluye infecciones de transmisión sexual,

calcifilaxis, fascitis necrosante, enfermedad de Crohn con fistulas en la piel, infecciones micóticas profundas, gangrena de Fournier, pénfigo vegetante, enfermedad de Behcet, neoplasias, liquen plano erosivo, traumatismos y úlceras facticias (Cuadro 2).¹⁷

Cuadro 2. Causas de úlceras genitales

Enfermedades infecciosas	Neoplasias
Sífilis	Carcinoma de células escamosas
Chancroide	Carcinoma verrugoso genital
Gonorrea	Carcinoma basocelular
Linfogranuloma venéreo	Enfermedad de Behcet
Herpes genital	Pénfigo vegetante
Tuberculosis cutánea	Gangrena de Fournier
Ectima gangrenoso	Gangrena sinérgica progresiva
Donovanosis	Úlceras facticias
Amebiasis	Enfermedad de Crohn metastásica
Infección micótica profunda	Liquen plano erosivo
Erupciones cutáneas secundarias a medicamentos	
Úlceras traumáticas	

HISTOPATOLOGÍA

Es inespecífica, no hay hallazgos patognomónicos, pero es de utilidad para descartar otras enfermedades. Los hallazgos típicos son: necrosis central y úlcera de la epidermis y dermis rodeada por infiltrado inflamatorio agudo intenso; en la periferia de la úlcera se encuentra infiltrado inflamatorio mixto a crónico,² así como infiltrado perivascular linfocítico en las biopsias tomadas del área del eritema que rodea a las lesiones activas del pioderma gangrenoso. Los linfocitos pueden infiltrar las paredes de los vasos con depósitos de fibrina intramural e intravascular, lo que indica daño vascular.⁵

TRATAMIENTO

El tratamiento depende del tipo y la severidad de la enfermedad, aunque el abordaje multidisciplinario es fundamental para un manejo efectivo. No existe un patrón de referencia o algoritmos para la elección del tratamiento del pioderma gangrenoso, el cual puede, en ocasiones, aliviarse al controlar la enfermedad inflamatoria intestinal.³ El manejo de primera línea consiste en seguir los cuidados locales de la úlcera, evitar traumatismos y aplicar por vía tópica tacrolimus o esteroides.¹⁸

Tratamiento sistémico

Para el control del pioderma gangrenoso diseminado se requiere tratamiento sistémico,⁵ especialmente cuando no se identifica una enfermedad concomitante o cuando el manejo de ésta no induce remisión. Se basa en esteroides orales a dosis altas (prednisona 1 a 2 mg/kg/d); en caso de no haber respuesta, se administra 1 mg/kg en infusión continua durante uno a cinco días. Algunas úlceras precisan meses o años para aliviarse completamente o no responden a los corticoesteroides, por lo que se recomienda elegir otro agente inmunomodulador como la ciclosporina a dosis de 4 a 5 mg/kg, que induce respuesta rápida. En otros pacientes se han obtenido buenos resultados con el metotrexato, la talidomida y la dapsona como tratamiento coadyuvante.¹⁹

Agentes biológicos

Los bloqueadores del factor de necrosis tumoral (FNT) se indican para pacientes con enfermedad de Crohn, artritis reumatoide y pioderma gangrenoso. El infliximab a dosis de 5 mg/kg es el único agente que ha demostrado ser eficaz en el tratamiento del pioderma gangrenoso clásico en un ensayo clínico controlado doble ciego. El etanercept también se administró con éxito en varias series de casos; el esquema más frecuente fue de 50 mg semanales en una dosis o en dos dosis de 25 mg cada una. Se reportaron casos con respuesta a adalimumab a dosis de 40 mg semanales o bimensuales, u 80 mg bimensuales. Otro agente efectivo es el alefacept.¹⁹ En un estudio retrospectivo, 2 mg/kg de inmunoglobulina intravenosa divididos en tres dosis aliviaron las lesiones de pioderma gangrenoso en siete de diez pacientes.²⁰

PRONÓSTICO

El pronóstico depende del tipo de pioderma, de la edad del individuo y de la existencia de enfermedades sistémicas.⁶ Muchos pacientes sufren un solo episodio que se alivia con un tratamiento corto. Algunos nunca tienen recurrencia o permanecen sin recaídas durante años. Otros sujetos experimentan un curso crónico y recidivante que requiere tratamiento a largo plazo. El pronóstico para la mayoría es bueno, especialmente para los que no tienen enfermedad sistémica concomitante. Con frecuencia, la remisión del padecimiento subyacente resulta en alivio o curación completa del pioderma gangrenoso.⁵ Los pacientes con

la forma atípica deben ser vigilados regularmente, por el riesgo de enfermedades mieloproliferativas, aun cuando en la mayoría de los casos ocurren antes o simultáneamente con el pioderma gangrenoso.¹²

CASO CLÍNICO

Se comunica el caso de un hombre de 69 años de edad, casado, jubilado, originario y residente de Monterrey, con antecedentes de artritis reumatoide controlada en el servicio de reumatología con 17.5 mg semanales de metotrexato, 5 mg/día de prednisona, 1 g/día de sulfasalazina y 5 mg/día de ácido fólico. También padecía hipertensión arterial sistémica que era tratada con enalapril. Negó la práctica de relaciones sexuales de alto riesgo y antecedentes de enfermedades de transmisión sexual.

Refirió que su padecimiento inició dos meses antes con la aparición de úlceras dolorosas en los genitales; le prescribieron múltiples antibióticos: ciprofloxacino, trimetoprima con sulfametoxazol y penicilina, así como aciclovir intravenoso, sin que ninguno produjera mejoría. A la exploración física se observó dermatosis diseminada al cuerpo del pene, al glande y a la cara interna de los muslos, constituida por úlceras de varios tamaños, fondo purulento y bordes eritematosos e irregulares, bilateral y simétrica (Figuras 1 a 3).

Las pruebas de biometría hemática, química sanguínea, funcionamiento hepático, general de orina, coproparasitoscópica, ELISA para VIH y VDRL, y los cultivos de las lesiones fueron negativos. La biopsia de piel del borde de una de las úlceras mostró hiperqueratosis, acantosis irregular y úlcera central, con numerosos polimorfonucleares en la dermis reticular y el tejido celular subcutáneo, proliferación de capilares e infiltrado inflamatorio crónico.



Figura 1. Cara interna de los muslos con úlceras de forma y tamaños variables con bordes irregulares y fondo purulento.



Figura 2. Pene y glande con úlceras bien limitadas con bordes eritematosos.



Figura 3. Dorso del pene y glande con úlceras de forma y bordes irregulares.

Las tinciones especiales no revelaron microorganismos (Figuras 4 y 5).

Se le diagnosticó pioderma gangrenoso concomitante con artritis reumatoide, y se le prescribió tratamiento con 100 mg/día de talidomida, se aumentó la dosis de

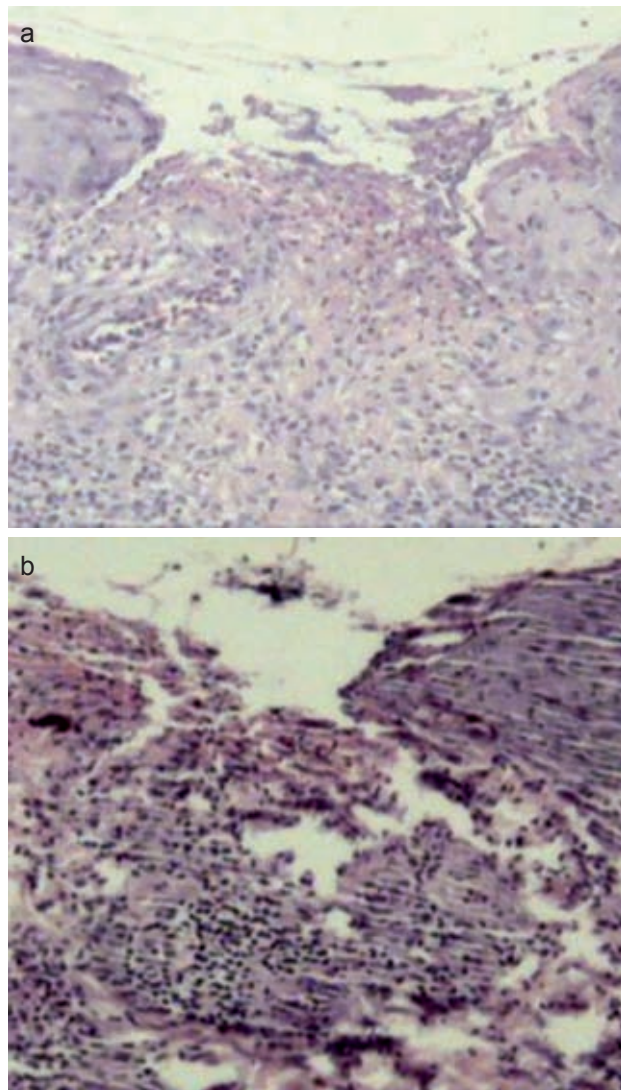


Figura 4. Biopsia de piel en la que se observa erosión superficial con infiltrado inflamatorio agudo y crónico y neoformación capilar. (a) H y E 10X. (b) H y E 40X.

prednisona a 20 mg/día y se continuó con metotrexato a la misma dosis. Un mes después las úlceras se aliviaron por completo (Figuras 6 y 7).

COMENTARIO

El pioderma gangrenoso en el pene es una enfermedad rara de la que existen muy pocos reportes hasta la fecha. La mayoría de los casos no se relacionó con otros padecimientos sistémicos,^{17,21-28} un paciente tenía colitis

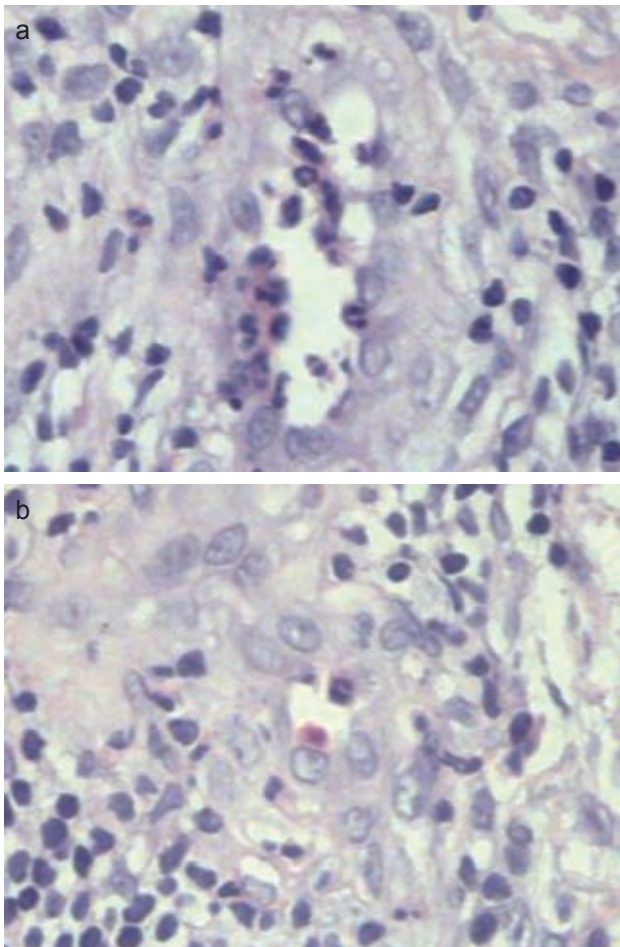


Figura 5. Infiltrado inflamatorio leucocitario con predominio de eosinófilos. (a) H y E 40X. (b) H y E 10X.



Figura 6. Manchas residuales después de un mes de tratamiento con talidomida.

ulcerativa²⁹ y otro, leucemia linfocítica crónica.³⁰ No existen comunicaciones previas de pioderma gangrenoso en el pene concomitante con artritis reumatoide. En este



Figura 7. Úlceras cicatrizadas después de un mes de tratamiento con talidomida.

paciente, la actividad de la enfermedad subyacente no se relacionó con la evolución del pioderma.

La talidomida fue efectiva, aunque su mecanismo de acción no está claro; los efectos antiinflamatorios incluyen la inhibición de la fagocitosis de macrófagos y la quimiotaxis de neutrófilos. El pioderma gangrenoso es un diagnóstico a considerar en el caso de úlceras genitales que no cicatrizan a pesar del tratamiento. Es importante excluir otros procesos oportunamente para evitar procedimientos invasores –como la desbridación– que pueden ocasionar que la lesión se extienda.

REFERENCIAS

1. Farhi D. The clinical and histopathological description of geometric phagedenism (pyoderma gangrenosum) by Louis Brocq one century ago. *Arch Dermatol* 2008;p:144(6):755.
2. Burns DA, Breathnach SM, Cox N. *Rook's Textbook of dermatology*. 7th ed. London: Blackwell Science, 2004;p:36-38.
3. Wollina U. Pyoderma gangrenosum. A review. *Orphanet J Rare Dis* 2007;p:2:19.
4. Jurado F, Sánchez D. Pioderma gangrenoso. *Dermatol Rev Mex* 2004;p:48:28-43.
5. Reichrath J, Bens G, Bonwitz A, Tilgen W. Treatment recommendations for pyoderma gangrenosum: an evidence-based review of the literature based on more than 350 patients. *J Am Acad Dermatol* 2005;p:53:273-283.
6. Wolff K, Lowell A, Katz SI, Gilchrist B, et al. *Fitzpatrick's Dermatology in general medicine*. 17th ed. New York: McGraw-Hill, 2008;p:296-302.
7. Prendiville JS, Crow YJ. Disseminated pioderma gangrenosum: role for vascular endothelial growth factor and hypoxia inducible factor-2. *J Am Acad Dermatol* 2009;p:61(4):730-732.
8. Roche E, Martínez-Menchón T, Sánchez-Carazo JL, Oliver V, Alegre de Miquel V. Two cases of eruptive pyoderma gangrenosum associated with cocaine use. *Actas Dermosifiliogr* 2008;p:99(9):727-730.

9. Davis MD, Alexander JL, Prawer SE. Pyoderma gangrenosum of the breasts precipitated by breast surgery. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:317-320.
10. Varol A, Seifert O, Anderson CD. The skin pathergy test: innately useful? *Arch Dermatol Res* 2010;302(3):155-168.
11. Powell C, Su D, Perry H. Pyoderma gangrenosum: Classification and management. *J Am Acad Dermatol* 1996;34(3):395-409.
12. Callen JP. Pyoderma gangrenosum: an update. *Rheum Dis Clin North Am* 2007;33(4):787-802.
13. Lyon CC, Smith AJ, Beck MH, Wong GA, Griffiths CE. Parastomal pyoderma gangrenosum: clinical features and management. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:992-1002.
14. Kitagawa KH, Grassi M. Primary pyoderma gangrenosum of the lungs. *J Am Acad Dermatol* 2008;59(5):S114-S116.
15. Su WPD, Davis MDP, Weenig RH, Powell FC, Perry HO. Pyoderma gangrenosum: clinico-pathologic correlation and proposed diagnostic criteria. *Int J Dermatol* 2004;43:790-800.
16. Nguyen KH, Miller JJ, Helm KF. Case reports and a review of the literature on ulcers mimicking pyoderma gangrenosum. *Int J Dermatol* 2003;42(2):84-94.
17. Badgwell C, Rosen T. Penile pyoderma gangrenosum. *Dermatol Online J* 2006;12(2):8.
18. Campbell S, Cripps S, Jewell DP. Therapy Insight: pyoderma gangrenosum-old disease, new management. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2005;2(12):587-594.
19. Miller J, Yentzer BA, Clark A, Jorizzo JL, Feldman SR. Pyoderma gangrenosum: a review and update on new therapies. *J Am Acad Dermatol* 2010;62:645-654.
20. Cummins DL, Anhalt GJ, Monahan T, Meyerle JH. Treatment of pyoderma gangrenosum with intravenous immunoglobulin. *Br J Dermatol* 2007;157:1235-1239.
21. Kim TH, Oh SY, Myung SC. Pyoderma gangrenosum of the penis. *J Korean Med Sci* 2009;24(6):1200-1202.
22. Georgala S, Georgala C, Nicolaidou E. Pyoderma gangrenosum of the penis: a potentially dramatic skin disease. *Urology* 2008;72(5):1185.
23. Parren LJ, Nellen RG, van Marion AM, Henquet CJ, et al. Penile pyoderma gangrenosum: successful treatment with colchicine. *Int J Dermatol* 2008;47(Suppl 1):7-9.
24. Gopi SS, Evans AT, Raza A, Byrne DJ. Superficial granulomatous pyoderma gangrenosum of the penis: a case report. *Sci World J* 2007;7:2426-2229.
25. Lally A, Hollowood K, Bunker CB, Turner R. Penile pyoderma gangrenosum treated with topical tacrolimus. *Arch Dermatol* 2005;141(9):1175-1176.
26. Harto A, Gutiérrez Sanz-Gadea C, Vives R, Romero-Maroto J, Ledo A. Pyoderma gangrenosum of the penis. *Actas Urol Esp* 1985;9(3):263-266.
27. Lee DK, Hinshaw M, Cripps D, Jarrard DF. Pyoderma gangrenosum of penis. *J Urol* 2003;170(1):185-186.
28. Güngör E, Karakayali G, Alli N, Artüz F, Lenk N. Penile pyoderma gangrenosum. *Eur Acad Dermatol Venereol* 1999;12(1):59-62.
29. Sanusi ID, Gonzalez E, Venable DD. Pyoderma gangrenosum of penile and scrotal skin. *J Urol* 1982;127(3):547-549.
30. Wahba A, Cohen HA. Herpes simplex virus isolation from pyoderma gangrenosum lesions in a patient with chronic lymphatic leukemia. *Dermatologica* 1979;158(5):373-378.