

INFECTOLOGIA

PIODERMA GANGRENOSO: REVISIÓN DE LA LITERATURA

Asdrúbal Cabrera Ortiz*

SUMMARY

Pioderma gangrenosum (PG) is an uncommon ulcerative cutaneous dermatosis associated with a variety of systemic diseases, including inflammatory bowel disease (IBD), arthritis, leukaemia, hepatitis, and primary biliary cirrhosis. Other cutaneous ulceration resembling PG had been described in literature. The legs are most commonly affected but other parts of the skin and mucous membranes may also be involved.

Diagnosis of PG is based on history of an underlying disease, typical clinical presentation, histopathology, and exclusion of other diseases that would lead to a similar appearance.

Treatment consists of local and systemic approaches. Systemic steroids are generally used first. If the lesions are refractory, steroids are combined with other immunosuppressive therapy or to antimicrobial agents.

Keywords: Pyoderma gangrenosum, treatment, immunosuppressive agents corticosteroids.

Abreviaturas: PG: Pioderma gangrenoso, VIH: virus de la inmunodeficiencia humana, ANCA: anticuerpo anticitoplasma de neutrófilos, TPT: Tiempo parcial de tromboplastina, VDRL: Venereal Disease Research Laboratories.

INTRODUCCIÓN

El Pioderma Gangrenoso fue

reportada por primera vez en 1924 y descrita formalmente vez en 1930 por Brunsting et al. Es un desorden cutáneo raro, de etiología desconocida, descrito como una dermatosis neutrofílica, ulcerativa progresiva y dolorosa. Su nombre fue dado a que inicialmente se creyó que una infección estreptocócica conducía a la lesión gangrenosa.^{4,7, 17}

Debido a que no existe un único examen diagnóstico, el diagnóstico temprano es un verdadero reto. El diagnóstico de PG es por exclusión, los hallazgos histopatológicos no son específicos y los datos de la historia clínica pueden sugerir el fenómeno de patergia. Esta característica de patergia, presente en 20-50% de los casos hace que el

* Médico General, Área de Salud de Coto Brus.

manejo quirúrgico pueda conducir a empeorar la condición.^{2, 3, 6}

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y CLASIFICACIÓN

La clasificación de PG no ha sido internacionalmente aceptada y muchas son inconsistentes. Muchos autores reconocen las variantes ulcerativa (o clásica) y pustular, bulosa, vegetativa, visceral, maligna, peristomal, superficial granulomatosa y posquirúrgica, las cuatro primeras formas son las más ampliamente aceptadas.^{3,19} La histología del PG no es específica, pero facilita el diagnóstico y contribuye a excluir otras entidades. Frecuentemente se encuentra infiltrado inflamatorio, constituido por acumulación de neutrófilos, formación de abscesos, desintegración de la matriz y áreas de necrosis. También se puede encontrar acumulación de linfocitos, histiocitos y mastocitos activados en el área marginal, algunas veces se pueden observar células gigantes multinucleadas.^{7, 12} El tejido periférico aparentemente no afectado puede mostrar perivascularitis necrosante similar a la vasculitis leucocitoclástica. Se caracteriza por la acumulación de neutrófilos, linfocitos y macrófagos, alrededor de la microvascularización. Inicialmente la ulceración es aséptica, pero se pueden detectar

agentes piógenos en la evolución de la enfermedad.^{4,6,12}

Una característica del PG es la patergia, la cual consiste en una hiperreactividad patológica a estímulos leves, así la lesión inicial puede presentarse en sitios de picadura de insectos, punciones o posterior a incisiones quirúrgicas.^{1, 2} La lesión inicial del PG clásico consiste en una lesión pustular eritematosa azulada que evoluciona a una úlcera dolorosa, de centro necrótico, tejido de granulación y exudado purulento, con borde excavado e irregular acompañado de halo periférico violáceo. La lesión inicial puede ser única o múltiple, crónico o recurrente, a menudo localizado en la región pretibial, aunque puede aparecer en cualquier sitio.^{9, 10, 11}

PATOGENESIS

El mecanismo exacto que causa el PG se desconoce. La asociación con enfermedades autoinmunes como enfermedad inflamatoria intestinal, paraproteinemias y artritis reumatoide, así como la respuesta a agentes inmunomoduladores tales como corticoesteroides y ciclosporina, sugiere que existe algún componente inmunológico en la aparición del PG, sin embargo, su papel no es claro. Algunos estudios han demostrado desórdenes en la respuesta inmune en pacientes con PG, principalmente en la

respuesta inmunitaria mediada por células, aunque también está alterada la función fagocítica de los neutrófilos. Esto se puede considerar como un factor que predispone a estos pacientes a la aparición de la lesión con un trauma menor, en lugar de una respuesta normal que elimina y repara el daño tisular.^{3, 4, 15, 17}

Chlamydia pneumoniae es un patógeno intracelular obligado que puede infectar el endotelio, monocitos y células musculares lisas, que se ha identificado como un factor potencial para el desarrollo y la cronicidad del PG.³ La respuesta observada del PG al tratamiento con ciclosporina sugiere participación de los linfocitos T en la patogénesis de la enfermedad, aunque sus también inhiben a los monocitos, la fagocitosis y la producción de superóxido por parte de los neutrófilos.^{4, 6, 19} El compromiso visceral ha sido raramente reportado e incluyen pulmones, huesos, hígado y bazo.^{4, 6, 10}

DIAGNÓSTICO

La evaluación diagnóstica debe ser orientada a descartar o confirmar el PG y por otra parte, determinar si existe una enfermedad sistémica tratable asociada. No hay un examen de laboratorio o histopatológico específico.^{6,7}

Es esencial una historia clínica cuidadosa y un examen físico

exhaustivo. Se debe tomar biopsia, aunque no es específica ayuda a excluir malignidad, vasculitis, así como infecciones causadas por micobacterias, hongos o parásitos. Se debe de tomar muestras de exudado y tejido para cultivos.^{6, 20} Se deben realizar otros estudios destinados a descartar patologías asociadas. Se puede realizar estudios radiográficos como serie gastroduodenal y enema de bario, así como colonoscopia o sigmoidoscopia con toma de biopsia. Otros exámenes de laboratorio incluyen conteo hematológico completo, frotis de sangre periférica y en ciertos individuos se debe realizar aspirado de médula ósea. Se puede realizar electroforesis de proteínas séricas en quienes se sospeche gammapatía monoclonal o mieloma.^{6, 12} Otros laboratorios incluyen: VDRL, anticuerpo anticardiolipina, TPT y medición de ANCA. Los pacientes con PG pueden ser ANCA-p positivo, especialmente si asocian enfermedad inflamatoria intestinal.⁶

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Las características clínicas iniciales de PG pueden simular foliculitis, gonocemia, forunculosis, eritema nodoso, eritema indurado, vasculitisotromboflebitis.⁴ Cuando la lesión se ulcera el diagnóstico

diferencial incluye una amplia variedad de infecciones cutáneas, úlceras vasculares, neoplasias o reacciones a agentes internos o externos. Entre las lesiones infecciosas que se deben descartar están las lesiones crónicas por el virus de herpes simplex así como infección por VIH, piodermas bacterianas, gomas sifilíticas, infecciones fúngicas, ectima gangrenoso, tuberculosis cutánea o infecciones por micobacterias atípicas, leishmaniasis cutánea y amebiasis cutánea.^{4, 6, 19}

Otros diagnósticos diferenciales incluyen las causas de úlceras en miembros inferiores como las úlceras por insuficiencia vascular venosa o arterial, las úlceras neuropáticas, las vasculitis tales como la arteritis nodosa, artritis reumatoide, enfermedad de Behçet, granulomatosis de Wegener y el síndrome de Churg-Strauss.^{3, 7, 19}

Algunos fármacos pueden inducir lesiones similares al PG e incluso producirlo. La isotretinoína y el Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos-Macrófagos han provocado PG según algunos reportes. El anticoagulante warfarina produce lesiones cutáneas necróticas y dolorosas en individuos predispuestos.⁴

TRATAMIENTO

Se describen varias estrategias basadas en la extensión, severidad

y cronicidad de las lesiones, tratamiento previo y patologías asociadas. Los objetivos de la terapia incluyen detener la progresión de las úlceras, promover la reepitelización, reducir el dolor y minimizar las secuelas.

Basados en el componente autoinmune del PG, el tratamiento de primera línea lo constituyen los corticoesteroides a dosis altas. En los casos refractarios los fármacos inmunosupresores han resultado efectivos y así como los nuevos fármacos tipo anticuerpos monoclonales, todos estos constituyen opciones de segunda y tercera línea.

Terapia Tópica

La terapéutica tópica usualmente es inefectiva sin la terapia sistémica, sin embargo es necesaria para mejorar el autodebridamiento, reducir el exudado, prevenir infecciones, mejorar la granulación y la reepitelización, reducir el dolor y proteger el tejido periférico.^{3, 20} Estas medidas incluyen lavado antiséptico o con solución salina y el uso de compresas. Se han empleado corticoesteroides tópicos potentes o intralesionales, tacrolimus y 5-ASA en preparaciones tópicas. Recientemente se ha usado con éxito el ácido Hialurónico, cuyo efecto es mejorar la granulación de las lesiones.^{7, 20} Becaplermina, un factor recombinante derivado de plaquetas se usa en forma tópica

para mejorar la granulación de las úlceras y no tiene efectos adversos sistémicos, raramente ocurre irritación local de la piel.^{6,7}

Otros tratamientos tópicos incluyen peróxido de benzoílo, oxígeno hiperbárico, ciclosporina intralesional, cromoglicato disódico, nicotina y colágeno bovino tipo I liofilizado.^{4,7}

Terapia Sistémica

Corticoesteroides. Se puede requerir una dosis inicial de prednisolona de 40-80 mg/día o mayor, pero la dosis de mantenimiento varía considerablemente. Otros agentes usados con éxito incluyen la Metilprednisolona y Dexametasona.^{3,16}

Sulfas. Tres agentes se han usado con éxito: Sulfasalazina, sulfapiridina y sulfametoxipiridazina. Sulfa-salazina se ha empleado en dosis de 1-4 g/día. Dapsona también ha sido efectivo y se emplea de 100-400 mg/día.^{7,9}

Antimicrobianos

Clofamizina. Usado en el tratamiento de la lepra, se ha reportado efectivo en el tratamiento de el PG, usado en dosis de 200-400 mg/día cura las lesiones en semanas a meses.^{3,4}

Minociclina. Su efectividad se basa en el efecto antiinflamatorio de las tetraciclinas al inhibir la respuesta quimiotáctica de los neutrófilos y la inhibición de la unión de los factores quimiotácticos de los neutrófilos. Se usa en dosis

de 200-300 mg/día.^{19,20}

Agentes inmunosupresores.

Se mencionan en diferentes estudios remisión del PG con el uso de agentes tales como azatioprina (100-150 mg/día vo), ciclofosfamida (100-150 mg/día vo o en pulsos de dosis altas 500mg/m²), ciclosporina (5-10 mg/día vo)¹⁶, Chlorambucil (2-4 mg/día vo), Tacrolimus (0,1-3 mg/kg/día vo)^{14,20} y micofenolato de mofetilo (2-3 mg/día vo).^{8,9,14}

Otros tratamientos sistémicos.

Infliximab. Un anticuerpo monoclonal anti factor de necrosis tumoral α , en dosis de 5 mg/kg IV cada 1-3 meses se ha reportado que cura las lesiones de PG.^{5,13,18,20} Talidomida. Las lesiones mejoran con dosis de 400 mg/día. Sus efectos antiinflamatorios incluyen la inhibición de la quimiotaxis de los neutrófilos y la fagocitosis de los macrófagos.^{3,4,7}

CONCLUSIONES

El diagnóstico de PG puede ser difícil, es un desorden cutáneo poco entendido y muchos pacientes requieren tratamientos prolongados. Es necesario un muchos casos ser tratado en forma enérgica y la identificación otras patologías asociadas que pueden ser letales conlleva a evaluar al paciente en forma completa. Existen varias opciones terapéuticas, su elección depende de las características del paciente, del

curso de la enfermedad y de las enfermedades superpuestas, con el fin de escoger la más idónea para cada caso.

RESUMEN

El pioderma gangrenoso (PG) es dermatosis cutáneo ulcerativa poco común, asociado a una variedad de enfermedades sistémicas que incluyen la enfermedad inflamatoria intestinal, artritis, leucemia, hepatitis y cirrosis biliar primaria. En la literatura se han descrito otras ulceraciones cutáneas semejantes al PG. Las piernas son las más comúnmente afectadas pero otras partes de la piel y mucosas pueden estar involucradas.

El diagnóstico de PG se basa en la historia de una enfermedad subyacente, la presentación clínica típica, histopatología y la exclusión de otras enfermedades pudiera llevar una apariencia similar. El tratamiento consiste en enfoques tópico y sistémico. Los esteroides sistémicos son usados generalmente primero. Si la lesión es refractaria, se combinan esteroides con terapia inmunosupresora o agentes antimicrobianos.

Palabras clave: Pioderma gangrenoso, agentes inmunosupresores, tratamiento, corticosteroides.

BIBLIOGRAFIA

1. Abu-Elmagd K, Van Thiel DH, Jegasothy BV, et al. Resolution of severe pyoderma gangrenosum in patient with streakin leukocyte factor disease after treatment with Tacrolimus (FK 506). *Ann Intern Med* 1993; 119: 595-598.
2. Armstrong PM, Ilyas I, Pandey R, Berendt AR, et al. Pyoderma gangrenosum. A diagnosis not to be missed. *J Bone Joint Surg (Br)* 1999; 81-B: 893-894.
3. Bhat RM. Management of pyoderma gangrenosum-An update. *Indian J Dermatol Venerreol Leprol* 2004; 70: 329-335.
4. Blitz NM, Rudikoff D. Pyoderma gangrenosum. *Mt Sinai J Med* 2001; 68: 287-297.
5. Brooklin TN, Dunnill MGS, Shetty A, et al. Infliximab for the treatment of pyoderma gangrenosum: a randomized, double blind, placebo controlled trial. *Gut* 2006; 55: 505-509.
6. Callen JP. Pyoderma gangrenosum. *Lancet* 1998; 351: 581-585.
7. Ehling A, Karrer S, Klebl F, et al. Therapeutic management of pyoderma gangrenosum. *Arthritis & Rheumatism* 2004; 50 (10): 3076-3084.
8. Daniels NH, Callen JP. Mycophenolate mofetil is a effective treatment for peristomal pyoderma gangrenosum. *Arch Dermatol* 2004; 140: 1427-1429.
9. Hughes AP, Jackson JM, Callen JP. Clinical features and treatment of peristomal pyoderma gangrenosum. *JAMA* 2000; 284: 1546-1548.
10. Krüger S, Piroth W, Takji BA, et al. Multiple aseptic pulmonary nodules with central necrosis in association with pyoderma gangrenosum. *Chest* 2001; 119: 977-978.
11. Laurencin CT, Shoen SL. Pyoderma gangrenosum affecting the hand. *J Bone Joint Surg (Br)* 1994; 76-B: 985-986.
12. Lear JT, Atherton MT, Byrne JPH. Neutrophilic dermatoses: pyoderma gangrenosum and Sweet's syndrome. *Postgrad Med J* 1997; 73: 65-68.
13. López San Román A, Bermejo I, Aldanondo I, et al. Pioderma gangrenoso asociado a colitis ulcerosa: respuesta a infliximab. *Rev Esp Enferm Dig* 2004; 96(6): 420-424.
14. Nousari HC, Lynch W, Anhalt GJ, et al. The effectiveness of mycophenolate mofetil in refractory pyoderma gangrenosum. *Arch Dermatol* 1998; 134: 1509-1511.
15. Spangler JG. Pyoderma gangrenosum in patient with psoriatic arthritis. *JABFP* 2001; 14 (6): 466-469.
16. Rozin AP, Balbir-Gurman A, Gilead L, Slodownik. Combined therapy for pyoderma gangrenosum. *Ann Rheuma Dis* 2004; 63: 888-889.
17. Sentamilselvi G, Manoharan K, Saraswath D, Janaki VR. Pyoderma gangrenosum-variants and associations. *Indian J Dermatol* 2002; 47(4): 230-233.
18. Tan MH, Gordon M, Lebwohl O, et al. Improvement of pyoderma gangrenosum and psoriasis associated Crohn disease with anti-tumor necrosis factor α monoclonal antibody. *Arch Dermatol* 2001; 137: 930-933.
19. Trost LB, McDonnell JK. Important cutaneous manifestations of inflammatory bowel disease. *Postgrad Med J* 2005; 81: 580-585.
20. Wollina U. Pyoderma gangrenosum -a review. *Orphanet Journal of Rare Disease* 2007; 2:19. En: <http://www.OJRD.com/conten/2/1/19>