

Pioderma gangrenoso en paciente trasplantado renal: respuesta al tratamiento con tacrolimus tópico

Pyoderma gangrenosum in renal transplanted patient: response to treatment with topical tacrolimus

Susana Pereyra¹, Carina Martínez², María Cano³, Javier Consigli³, Gustavo Ponsa³

RESUMEN

Se presenta un paciente de sexo masculino, trasplantado renal, medicado con ciclosporina A 140 mg cada 12 hs, ácido micofenólico 360 mg cada 12 hs, metilprednisolona 30 mg/día, ácido fólico 5 mg/día, ranitidina 150 mg/día, aciclovir 200 mg cada 8 hs, calcio 500 mg/día, insulina NPH 10 U/día y amlodipina 5 mg/día. Se le diagnostica pioderma gangrenoso (PG) tipo ulcerativo localizado en tobillo izquierdo. Se inicia tratamiento con tacrolimus tópico 0,1% 2 veces por día, logrando una excelente respuesta con cicatrización de la lesión a los 5 meses. Se destaca la aparición de esta enfermedad en un paciente que a pesar de estar bajo tratamiento inmunosupresor con drogas que son de indicación para el tratamiento del PG, desarrolla la patología. El PG es una enfermedad cutánea ulcerativa crónica, recurrente y poco frecuente, cuyo diagnóstico requiere una correlación clinicopatológica y se asocia con frecuencia a enfermedades sistémicas. (*Dermatol. Argent.*, 2014, 20(1): 56-59).

Palabras clave:

pioderma gangrenoso, trasplante renal, tacrolimus, inmunosupresores.

ABSTRACT

We report a male patient, who had received a kidney transplant, medicated with cyclosporine A 140 mg every 12 hours, mycophenolic acid 360 mg every 12 hours, methylprednisolone 30 mg / day, folic acid 5 mg / day, ranitidine 150 mg / day, aciclovir 200 mg every 8 hours, calcium 500 mg/day, NPH 10 U / day, amlodipine 5 mg / day. He has a pyoderma gangrenosum ulcerative type located in left ankle. Treatment was started with topical tacrolimus 0.1% twice a day, achieving an excellent response with complete healing after five months of therapy. We want to highlight fact of the appearance of this disease in a patient receiving immunosuppressive drugs that are indicated for the treatment of pyoderma gangrenosum.

Pyoderma gangrenosum is an unusual, recurrent and chronic ulcerative skin disease. Its diagnosis requires clinicopathological correlation and is often associated with systemic diseases. (*Dermatol. Argent.*, 2014, 20(1): 56-59).

Keywords:

pyoderma gangrenosum, kidney transplant, tacrolimus, immunosuppression.

Fecha de recepción: 15/11/2013 | **Fecha de aprobación:** 16/12/2013

¹ Jefa de servicio de dermatología.

² Médico. Residente.

³ Médico dermatólogo.

Servicio de Dermatología del Hospital Córdoba.

Correspondencia: Pereyra Susana Beatriz: Puerto Rico 1131. Residencial América. (5012) Córdoba.

susana_b_pereyra@yahoo.com.ar

Caso clínico

Paciente de sexo masculino, de 58 años de edad, oriundo de la ciudad de Córdoba con antecedentes de HTA, diabetes tipo II, e insuficiencia renal crónica secundaria a nefropatía diabética por lo cual se hallaba en tratamiento con amlodipina 5 mg/día e insulina NPH 10 U/día. Se le realizó trasplante renal de donante vivo en el año 2009 con buena evolución, por lo cual se encontraba bajo tratamiento sistémico con inmunosupresores: ciclosporina A 140 mg cada 12 hs, ácido micofenólico 360 mg cada 12 hs y metilprednisolona 30 mg/día. Consultó a nuestro servicio por presentar una lesión ulcerada, con base infiltrada, borde socavado, eritematoso cubierta por costra hemática, dolorosa a la palpación, localizada en tobillo izquierdo cara lateral externa de 1 mes de evolución (Foto 1).

Ante la sospecha diagnóstica de PG, calcifilaxis, úlcera venosa o micosis profunda se solicitó toma de biopsia, estudio micológico, laboratorio (citológico completo, función renal, hepatograma con GGT, colesterol total, triglicéridos, APP, KPTT y recuento de plaquetas) y radiografía de pierna.

La biopsia reveló características histopatológicas correspondientes a PG (Foto 2).

El laboratorio y la radiografía de pierna no presentaron alteraciones. El estudio micológico fue negativo.

Se arribó al diagnóstico de PG tipo ulcerativo. Debido a que el paciente ya se encontraba bajo tratamiento inmunosupresor, incluso con drogas que son de elección para el PG, se decidió iniciar tratamiento con tacrolimus 0,1 % tópico 2 veces al día (Foto 3). Presentó excelente evolución en controles posteriores hasta la cicatrización total de la lesión a los 5 meses (Foto 4). Se encuentra libre de lesiones a los dos años de haber finalizado el tratamiento.

Discusión

El PG fue descrito por primera vez por Brocq en 1916.¹ En 1930 Brunsting, Goeckerman y O'Leary acuñaron el término PG y plantearon la teoría de que podría tener una causa infecciosa.² La posibilidad de una etiología bacteriana fue descartada y el término pioderma aunque es equívoco, se mantiene por razones históricas. La escuela francesa prefiere la denominación de piodermatitis fagedénica.

Es una enfermedad rara, inflamatoria y destructiva, de curso rápidamente progresivo o crónico e indolente, caracterizada por úlceras necrotizantes.³

En más de un 50% de los casos está asociada a enfermedades sistémicas como enfermedad de Crohn, gammopatía monoclonal, enfermedades del colágeno, enfermedad de Behçet, granulomatosis de Wegener, trastornos mielo-



FOTO 1: Lesión inicial: PG tipo ulceroso.

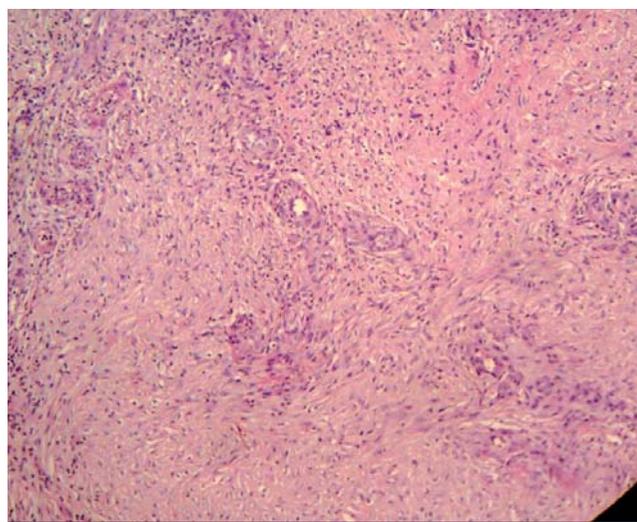


FOTO 2: Histopatología: En dermis se observa infiltrado neurofílico con extravasación hemática.



FOTO 3: PG en proceso de curación luego de 2 meses de tratamiento con tacrolimus tópico.



proliferativos y enfermedades infecciosas, especialmente hepatitis C y SIDA.³ Aun así, su etiología continúa siendo desconocida, ya que en un 25-50% de los casos es idiopática. Se postuló una alteración de la inmunidad celular⁴, con respuesta inflamatoria alterada, lo que explica la respuesta a agentes inmunosupresores y el fenómeno de patergia (desarrollo de nuevas lesiones o el agravamiento de las existentes después de un trauma) presente en esta enfermedad.

El PG se encuentra probablemente subdiagnosticado, ya que requiere un alto grado de sospecha clínica dado que la histopatología y los exámenes de laboratorio son inespecíficos, pero su hallazgo puede ser clave para la detección de una enfermedad sistémica.

Aunque varios estudios revelan que afecta hombres y mujeres por igual de entre 25 y 54 años, un reciente estudio retrospectivo realizado en Argentina de Lois M *et al.*, demostró que PG se presentó preferentemente en mujeres, de entre 50 y 69 años.⁵ La forma clínica más frecuente fue la ulcerosa, igual que nuestro paciente, localizada en miembros inferiores. Con respecto a las enfermedades asociadas se presentaron en un 47% de los casos, sin haber registrado ningún caso en un trasplantado renal.

Se describen cuatro variantes clínicas del PG: la variedad clásica o ulcerativa: cuya lesión característica es una úlcera con borde necrótico, violáceo y socavado sobre una base purulenta o vegetante, intensamente dolorosa y de rápida progresión. La forma ampollar o atípica, más frecuente en pacientes con enfermedades mieloproliferativas, se caracteriza por una ampolla dolorosa que se erosiona generando una úlcera superficial. Debido a su aspecto clínico, algunos autores consideran que el síndrome de PG ampollosa y el síndrome de Sweet atípico representan puntos diferentes en un mismo espectro de enfermedades en pacientes con patologías mieloproliferativas.

La forma pustulosa se considera una forma frustrada de PG ulceroso en el que las pústulas no evolucionan a úlceras. Puede estar asociada con exacerbaciones de la enfermedad inflamatoria intestinal.

Y la variedad granulomatosa superficial o vegetante se presenta como una lesión ulcerada superficial o placa vegetante ulcerada, crónica y limitada, localizada en tronco que generalmente no se asocia a enfermedad sistémica. Este tipo de PG se denominó recientemente como pioderma granulomatosa superficial y es considerado como una variante no agresiva.⁴

Su *et al.* en el año 2004, propuso los criterios diagnósticos para el PG. Entre los principales criterios encontramos: presencia de úlceras dolorosas en la piel, de borde regular, con una rápida progresión y la exclusión de otras causas de ulceración cutánea. Como criterios menores se describen: una historia sugestiva de patergia o la presencia de cicatrices, asociación con enfermedades sistémicas, hallazgo en el examen histopatológico de infiltrado neutrofílico y/o infiltrado inflamatorio mixto y/o vasculitis linfocítica y rápida respuesta a los esteroides sistémicos.⁶

Con respecto al tratamiento múltiples trabajos revelan que los corticoesteroides sistémicos son la droga de primera elección. También son útiles drogas ahorradoras de esteroides como las tetraciclinas y el clofazimine ya que disminuyen la sobreinfección bacteriana, proveen acción inmunomoduladora y antiinflamatoria.^{5,7,8} La ciclosporina A se describe como tratamiento inicial junto con los corticoides o como monoterapia cuando estos últimos han fracasado como terapéutica.⁷

En los casos de PG asociados a enfermedad inflamatoria intestinal, la sulfasalazina y la dapsona pueden ser eficaces si se las administra de manera aislada, pero se han descrito mejores resultados con su administración simultánea. Otros inmunosupresores empleados son: el metotrexato, la ciclofosfamida, el mofetilmicofenolato y la azatioprina.^{3,7}

Las terapias biológicas (anticuerpos monoclonales anti-TNF) como infliximab han demostrado buenos resultados.⁵

Los tratamientos tópicos se reservan para casos de PG leves o superficiales o como tratamiento co-adyuvante. Los corticoesteroides de alta potencia solos u oclusivos pueden ser suficientes como para producir remisión. Recientemente han sido publicados casos que respondieron a tacrolimus tópico.^{7,9,10} El tacrolimus es un macrólido con capacidad de inhibir la activación y maduración de los linfocitos T y bloquear la transcripción de genes de diferentes citoquinas proinflamatorias a través de la inhibición de la calcineurina.¹⁰

El interés de este caso, reside en destacar que a pesar de estar bajo tratamiento sistémico con drogas que son de elección para el PG, el paciente desarrolló esta enfermedad, dato que no fue encontrado en la bibliografía revisada, como tampoco su asociación con enfermedad renal.

Bibliografía

1. Brocq L. Nouvelle. Contribución a l'étude du phagédénisme géométrique. *Syphiligr Ann Dermatol*. 1916; 6: 1 – 39.
2. Brunsting L. A., Goeckerman W. H., O'Leary P. A. Pyoderma (echtyma) gangrenosum: clinical and experimental observations in five cases occurring in adults. *Arch Dermatol*. 1930; 22: 655-680.
3. Gómez Zanni M. S., Ragazzini L., Campana R., Papa M. et ál. Pododermis gangrenosa como expresión de enfermedades sistémicas autoinmunes. *Arch Argent Dermatol*. 2011; 61:152-157.
4. Saraceno E. F., Simionato C., Sánchez G. F., Corradini N. Pododermis gangrenosa. A propósito de 6 casos. *Arch Argent Dermatol*. 2002; 52:143-152.
5. Lois M., Pizzariello G., Olivares L., Maronna E. Estudio retrospectivo de pacientes con pododermis gangrenosa en un período de 20 años y revisión de la literatura. *Dermatol Argent*. 2012; 18: 24-29.
6. Su W. P., Davis M., Weenig R., Powell F., et ál. Pyoderma gangrenosum: clinicopathologic correlation and proposed diagnostic criteria. *Int J Dermatol*. 2004; 43: 790-800.
7. Reichrath J., Bens G., Bonowitz 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; 53: 273-83.
8. Pizzariello G., Olivares L., Lois M., Anaya J., et ál. Pododermis gangrenosa vegetante. Presentación de 7 casos. *Dermatol Argent*. 2012; 18: 383-388.
9. Le Cleach L., Moguelet P., Perrin P., Chosidow O. Is topical monotherapy effective for localized pyoderma gangrenosum? *Arch Dermatol*. 2011; 147: 101-103.
10. Villarreal M., Reyes V., Simone D., Kurpis M., et ál. Pododermis Gangrenosa Vegetante. Buena respuesta al tacrolimus tóxico. *Act Terap Dermatol*. 2011; 34: 102-105.



PIENSE EN... Hiperplasia linfoide cutánea | RESPUESTAS

» 1



Hiperplasia linfoide cutánea

- Proliferación linfoide benigna B o T.
- Etiología idiopática, traumática (picaduras de artrópodos, vacunas, tatuajes, reacciones de contacto), fármacos ó infecciosa.
- Pápulas, placas o nódulos eritematovioláceos de consistencia duroelástica.
- Cabeza, cuello, miembros, mamas y genitales. Solitarios. Menos frecuente múltiples.
- HP: infiltrado linfocitario denso, nodular o difuso en dermis reticular. IHQ para diferenciar población B o T.
- Tratamiento: GC de alta potencia tópicos o IL, tacrolimus tóxico, resección. Suspender fármacos sospechosos.

» 2



Pilomatixoma

- Tumor aneal benigno, poco frecuente.
- Origen en la matriz del folículo piloso.
- Lesión tumoral cubierta por piel normal, amarillenta o azulada, consistencia firme, solitaria. La forma múltiple es rara.
- Cabeza y cuello, raíz de miembros superiores.
- HP: Lesión quística tapizada en la periferia por células basaloides basófilas y ocupada por material eosinófilo cornificado; células fantasmas.
- 75-80% calcificación, 20% osificación.
- Tratamiento: resección quirúrgica, con baja tasa de recurrencia.

» 3



Queloides

- Desorden fibroproliferativo de la dermis.
- Desencadenantes: traumatismos, patologías inflamatorias o cirugías.
- Nódulos o placas eritematovioláceas, en general son asintomáticas o pruriginosas, de consistencia duroelástica. Sobrepasa los límites de la herida original. Únicos o múltiples.
- Orejas, hombros, región preesternal.
- HP: Haces de colágeno concéntricos y gruesos, compactos, hialinizados.
- Tratamiento: GC de alta potencia tópicos o IL, criocirugía, afeitado. No se aconseja cirugía.

Bibliografía

1. Tapia E., Kam C., Valenzuela V. Hiperplasia cutánea linfoide (linfocitoma cutis) secundaria a fármacos: hallazgos clínicos y morfológicos. *Int J Morphol* 2012; 30:170-175.
2. Concha R. M., Farías N. M. M., Abarzua A. A., Droppelman M. N., et ál. *Pilomatixoma: una presentación clínica inusual*. *Arch Argent Pediatr* 2011; 109:116-118.
3. Salem Z, Vidal V, Mariangel P, Concha M. Cicatrices hipertróficas y queloides. *Cuad Cir* 2002; 16: 77-86.