

Estudio retrospectivo de pacientes con pioderma gangrenoso en un período de 20 años y revisión de la literatura

Retrospective study of patients with pyoderma gangrenosum in a 20 year period and review of the literature

Melina Lois,¹ Graciela Pizzariello,² Liliana Olivares³ y Esteban Maronna⁴
Premio "Aarón Kaminsky" 2011

RESUMEN

Antecedentes. El pioderma gangrenoso es una enfermedad inflamatoria necrotizante, de patogenia desconocida, que pertenece al espectro de las dermatosis neutrofilicas. Tiene cuatro variantes clínicas: ulcerosa, ampollar, pustulosa y vegetante. Ocurre a menudo en asociación con una enfermedad sistémica. El diagnóstico se hace sobre la base de la clínica, de la histopatología y de la exclusión de otras patologías. Su manejo requiere tratamiento local y sistémico.

Objetivo. Caracterizar el perfil epidemiológico, forma clínica, número y localización de lesiones y factor desencadenante. Estimar la prevalencia de las enfermedades asociadas. Describir los tratamientos combinados a los esteroides sistémicos y la respuesta clínica obtenida.

Diseño. Observacional, descriptivo, retrospectivo.

Material y métodos. Se incluyeron 66 pacientes con diagnóstico de pioderma gangrenoso durante el período comprendido entre enero de 1991 y agosto de 2011.

Resultados. El pioderma gangrenoso se presentó en mujeres (67%) de entre 50 y 69 años. La forma clínica más frecuente fue la ulcerosa (77,3%), en la mayoría de los casos (53%) con lesiones múltiples, localizadas en miembros inferiores. El fenómeno de patergia se observó en el 36% de los casos. El 47% de los pacientes presentó enfermedad asociada, y fue la enfermedad inflamatoria intestinal la primera en frecuencia. Los esteroides sistémicos fueron la droga de primera elección, y como terapia ahorradora de esteroides se utilizó minociclina, doxiciclina, clofazimine y ciclofosfamida. La respuesta fue completa en 36 pacientes.

Conclusión. El pioderma gangrenoso se presentó preferentemente en mujeres de entre 50 y 69 años, en la mayoría de los casos con lesiones múltiples. El fenómeno de patergia se observó en el 36% de los casos y el 47% de los pacientes mostró enfermedad asociada (*Dermatol. Argent.*, 2012, 18(2): 24-29).

Palabras clave:

*pioderma gangrenoso,
dermatosis neutrofilica.*

ABSTRACT

Background. Pyoderma gangrenosum is a necrotizing inflammatory disease, of unknown pathogenesis that belongs to the spectrum of neutrophilic dermatosis. There are 4 clinical variants: ulcerative, bullous, pustular and vegetative. It often occurs in association with a systemic disease. Diagnosis is based on clinical findings, histopathology and the exclusion of other entities. Its therapeutic management requires local and systemic treatment.

Objective. To characterize the epidemiologic profile, clinical presentation, number and localization of the lesions and to estimate the prevalence of associated diseases. Also to describe the combination of systemic steroids with other treatments and its clinical response.

Design. Observational, descriptive and retrospective study

Methods. 66 pacientes were included with diagnosis of pyoderma gangrenosum between January 1991 and August 2011.

Results. Pyoderma gangrenosum prevailed in women (67%), between 50 and 69 years old. The ulcerative variant was the most frequent clinical presentation (77.3%), with multiple lesions (53%) located in the lower limbs. Pathergy was observed in 36% of the cases. 47% of patients had associated diseases being inflammatory bowel disease the most frequent. Systemic steroids were the first therapeutic choice, and steroid – sparing associated agents were: minocycline, doxycycline, clofazimine and cyclophosphamide. Complete response was achieved in 36 patients.

Conclusion. Pyoderma gangrenosum was more frequent in women (67%), between 50 and 69 years old, in most cases with multiple lesions. Pathergy was observed in 36% of the cases and 47% of the patients had associated diseases (*Dermatol. Argent.*, 2012, 18(2): 24-29).

Keywords:

pyoderma gangrenosum, neutrophilic dermatosis.

Fecha de recepción: 31/12/2011 | Fecha de aprobación: 22/3/2012

Introducción

El pioderma gangrenoso (PG) es una enfermedad inflamatoria necrotizante, de patogenia aún desconocida, que pertenece al espectro de las dermatosis neutrofilicas. Se manifiesta usualmente como una o varias úlceras necrotizantes y purulentas, intensamente dolorosas, de rápida progresión, que evolucionan con curso crónico y recurrente. Tiene cuatro variantes distintivas clínica e histológicamente: ulcerosa o clásica, ampollar, pustulosa y vegetante o granulomatosa superficial. Ocurre en asociación con una enfermedad sistémica en aproximadamente el 50% de los casos¹ y las características clínicas específicas de la lesión cutánea pueden orientar hacia la enfermedad asociada. El diagnóstico, en general, se hace sobre la base de la clínica y de la histopatología. Debe solicitarse, además, cultivo de las lesiones para gérmenes comunes, micobacterias, hongos y leishmania con el fin de descartar etiología infecciosa, así como también estudios orientados hacia una patología vascular. Su manejo requiere habitualmente tratamiento local y sistémico.

Por tratarse de una dermatosis poco frecuente, revisamos los casos de PG observados en nuestro servicio y los comparamos con lo relatado en la literatura nacional y extranjera.

¹ Médica concurrente de 3° año de la carrera de Médico Especialista en Dermatología (UBA)

² Jefe de la División Medicina

³ Jefe de la Unidad de Dermatología

⁴ Médico patólogo

Unidad de Dermatología, Hospital de Infecciosas F. J. Muñiz, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.

Correspondencia: Melina Lois, Eva Perón 1265, CP 1824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires. melinalois@hotmail.com

Gráfico 1.

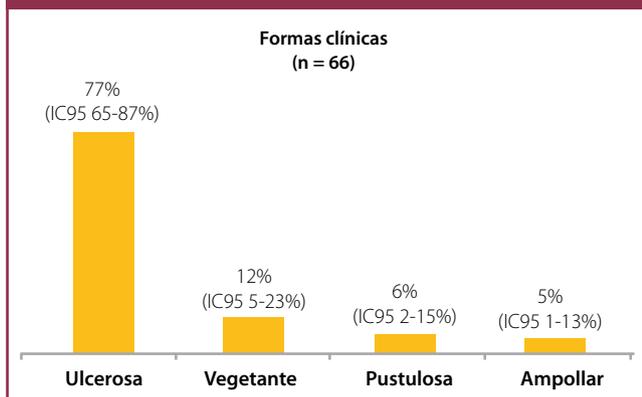
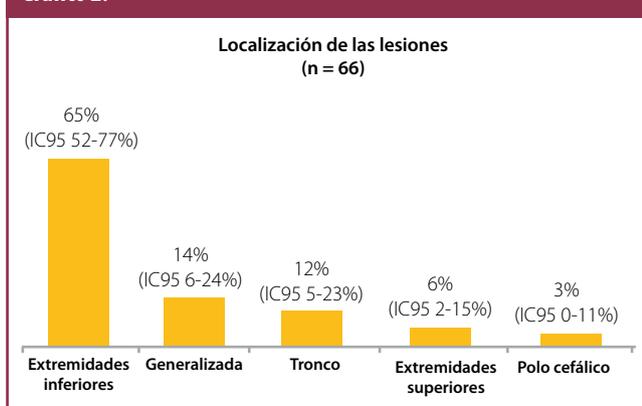


Gráfico 2.



Objetivo

- 1) Caracterizar el perfil epidemiológico al momento de la consulta.
- 2) Identificar la forma clínica de presentación, número y localización de lesiones y factor desencadenante.
- 3) Estimar la prevalencia de las enfermedades asociadas.
- 4) Describir los diferentes tratamientos sistémicos y la respuesta clínica obtenida.

Material y métodos

Criterios de inclusión: pacientes con diagnóstico de PG (sobre la base de la clínica, del estudio histopatológico, de tinciones especiales negativas: Gram, Ziehl-Neelsen y Grocott, y de la exclusión de otras patologías), de ambos sexos, mayores de 15 años, atendidos en el Servicio de Dermatología durante el período comprendido entre enero de 1991 y agosto de 2011.

Criterios de exclusión: pacientes con diagnóstico previo de PG.

VARIABLES EN ESTUDIO

- a) Perfil epidemiológico: sexo y edad.
- b) Clasificación de acuerdo con la forma clínica:
 - Ulcerosa: úlcera profunda, de bordes bien definidos, erite-

matovioláceos y socavados, de fondo exudativo, necrótico y purulento, intensamente dolorosa.

- Ampollar: ampollas dolorosas, que progresan rápidamente, coalescen entre sí y dejan un centro necrótico-erosivo y una periferia ampollar.

- Pustulosa: pústula o un grupo de pústulas estériles que no evolucionan hacia la necrosis ni la ulceración.

- Vegetante: úlcera superficial de fondo no purulento o una placa ulcerada vegetante.

c) Número de lesiones y localización: única o múltiples. Polo cefálico, tronco, extremidades superiores e inferiores y generalizada cuando afecta dos o más regiones anatómicas.

d) Factor desencadenante: traumatismos, drogas de abuso y/o fármacos.

e) Enfermedades asociadas: enfermedad inflamatoria intestinal (colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn), diabetes mellitus, artritis (artritis reumatoide y seronegativas), hepatitis crónica activa, HIV, úlcera venosa, mieloma múltiple.

f) Tratamiento: meprednisona en dosis de 1 a 2 mg/kg/día. Terapia ahorradora de esteroides: minociclina 200 mg/día, doxiciclina 200 mg/día, clofazimine 100 a 200 mg/día y ciclofosfamida 100 mg/día. Respuesta clínica (a partir de las cuatro semanas de iniciada la terapéutica): respuesta completa cuando hay remisión total de la lesión; respuesta parcial cuando la evolución no es completa o satisfactoria. Terapia ahorradora con la que se obtuvo mayor respuesta completa.

Procesamiento y análisis estadístico

Los datos fueron volcados en una base de datos (tipo Excel 2006) y luego procesados; se realizaron las estimaciones de porcentajes, promedios y sus respectivos intervalos de confianza del 95% (IC95) (error alfa = 0,05%). Se utilizó el paquete estadístico VCCSTAT 2.0.

Resultados

66 pacientes fueron diagnosticados con PG, y 44/66 (67% IC95 54-78%) correspondieron al sexo femenino. La distribución de la edad al momento de la consulta se detalla en el cuadro 1. La edad promedio fue de 50,3 años.

La forma clínica más observada fue la ulcerosa en 51 (77,3%) pacientes. En el gráfico 1 se detalla la distribución de frecuencias de las diferentes formas clínicas. Las lesiones fueron múltiples en 35 pacientes (53% IC95 40-65%) y el lugar de localización más frecuente fueron los miembros inferiores (65,2% IC95 52-77%). En el 14% las lesiones asentaron en más de un sitio, como se detalla en el gráfico 2. En 41 (62% IC95 49-74%) pacientes no se halló factor desencadenante. En un solo paciente (2% IC95 0-8%) las recaídas coincidían con el consumo de cocaína inhalatoria. En 24 (36% IC95 25-49%) se identificó el fenómeno de patergia.

En 35 (53% IC95 40-65%) pacientes no se detectó enfermedad asociada, como se señala en el cuadro 2.

Todos los pacientes (100%) recibieron tratamiento con esteroides sistémicos (1 a 2 mg/kg/d), y 59 de ellos recibieron, además, terapia ahorradora de esteroides, con la siguiente distribución: 38/59 minociclina (65% IC95 51-77%), 17/59 clofazimine (29% IC95 18-42%), 2/59 doxiciclina (3% IC95 0-11%) y 2/59 ciclofosfamida (3% IC95 0-11%). La respuesta fue completa en 36 pacientes (55% IC95 42-67%), la minociclina (200 mg/d) 22/36 (61%) que el ahorrador con que se obtuvo mayor respuesta.

Discusión

Más de 80 años han pasado desde que Brunsting, Goeckerman y O'Leary describieran una dermatosis cutánea inusual en cinco pacientes, cuatro de ellos con colitis ulcerosa. Esta ulceración fue denominada "pioderma gangrenoso" porque los autores interpretaron que la infección estreptocócica era la responsable de la gangrena cutánea secundaria. Posteriormente se demostró que esto no era la causa, pero la descripción clínica precisa de esta enfermedad por Brunsting llevó a que el nombre de pioderma gangrenoso persistiera como término diagnóstico.²

La serie más grande de pacientes con diagnóstico de PG publicada en la literatura internacional es la de Powell *et al.*³ con 86 pacientes, de 1985; le sigue la serie de Peter von den Driesch;⁴ con 44 pacientes, publicada 12 años más tarde.

El PG compromete principalmente a adultos, hombres y mujeres por igual, generalmente de entre 25 y 54 años.¹ Sin embargo, en nuestra serie afectó más a mujeres (66,6%) de entre 50 y 69 años, con una edad promedio de 50,3 años. La comparación entre la casuística de Powell y la actualmente presentada se describe en la tabla 1.

No encontramos diferencias en lo que respecta a la forma clínica y la localización (tabla 1). En general, la forma clínica se mantiene a lo largo de la evolución de la enfermedad, aunque se ha mencionado asociación de dos o más variantes clínicas en un mismo paciente.¹ En nuestra casuística, uno solo desarrolló PG ulceroso y siete años más tarde, coincidente con el diagnóstico de mieloma múltiple, una forma ampollar. Algunos pacientes presentaron localizaciones poco habituales: uno en ojo, uno en mama, uno periostomal y tres en mano.⁵⁻⁸ A diferencia de lo señalado por otros autores, en nuestra casuística las lesiones fueron múltiples y el fenómeno de patergia, que habitualmente se menciona en el 25% de los casos,⁹ en nuestra serie fue del 36%. El PG puede ser desencadenado por fármacos y/o drogas de abuso como la cocaína.^{10,11} En nuestra serie un solo

paciente presentó PG asociado al consumo de cocaína inhalatoria, de curso recidivante, coincidente con las recaídas en su adicción, como lo señalaron Roche y *et al.*¹¹ El PG puede ser una entidad clínica limitada al órgano cutáneo, pero en ocasiones es expresión de una enfermedad sistémica. La frecuencia y la importancia de las enfermedades asociadas es objeto de debate. Nuestros hallazgos difieren de lo publicado por Powell *et al.*, quien señala una incidencia del 78%. Por el contrario, en nuestra serie sólo encontramos patología asociada en el 47% de los casos. Este hallazgo apoya el concepto de que el PG representa una entidad en sí misma y no una manifestación secundaria o complicación de una enfermedad sistémica. Coincidimos en que las patologías más frecuentemente asociadas son la enfermedad inflamatoria

CUADRO 1. Distribución según grupos etarios al momento de la consulta

Edad	Casos	Porcentaje	LI IC95	LS IC95
15 a 29	8	12%	5%	23%
30 a 49	22	33%	22%	46%
50 a 69	28	43%	30%	55%
70 a 89	8	12%	5%	23%
Total	66	100%		

CUADRO 2. Enfermedades asociadas

Enfermedades asociadas	Casos	Porcentaje	LI IC95	LS IC95
Sin patología	35	53%	40%	65%
EII	9	14%	6%	24%
DBT	8	12%	5%	23%
Artritis	8	12%	5%	23%
Hepatitis crónica activa	3	4,5%	1%	13%
HIV	1	1,5%	0%	8%
Mieloma múltiple	1	1,5%	0%	8%
Úlcera venosa	1	1,5%	0%	8%
Total	66	100%		

TABLA 1.

Serie	Powell	Hospital Muñiz
Casos	85	66
Sexo	Hombres = mujeres	> mujeres
Edad (años)	25 a 54	50 a 69
Forma clínica	Ulcerosa	Ulcerosa
N° lesiones	Únicas	Múltiples
Patergia	25%	36%
Enfermedades asociadas	78%	47%

intestinal (EII) y la artritis. En nuestra serie prevaleció la colitis ulcerosa (7/9 paciente), a diferencia del estudio recientemente publicado por Polcz *et ál.*¹², donde de 612 pacientes con EII, 8 tenían PG (4 con colitis ulcerosa y 4 con enfermedad de Crohn). Aún se desconoce el vínculo patogénico de estos hallazgos, y si bien en la mayoría de los casos la EII precede al desarrollo del PG, está descrita la aparición posterior, como ocurrió en uno de nuestros pacientes, que desarrolló un PG y años más tarde la enfermedad de Crohn. La diabetes mellitus compartió con la artritis el segundo lugar de frecuencia (12%). Este hallazgo difiere de lo publicado por Powell *et ál.* (1%); pocos trabajos existen en la literatura sobre esta asociación.^{13,14} En la Argentina, la diabetes mellitus se produce en alrededor del 7% de la población,¹⁵ y su verdadera asociación con PG es discutible. Algunos autores sostienen que el PG en pacientes con diabetes mellitus se asocia a artritis reumatoidea,¹⁶ como lo observado en uno de nuestros pacientes.

Una mención especial merece el PG y su vinculación con las gammopatías monoclonales. El PG precede a la gammapatía monoclonal en casi todos los casos, la variedad ampollar es la más frecuentemente implicada y la posibilidad de transformación a mieloma múltiple es posible.¹⁷ En 1967, Jablonska *et ál.*¹⁸ destacaron la importancia del seguimiento de los pacientes con PG para la detección de mieloma múltiple, ya que su aparición puede ser tardía. En nuestra serie, un paciente con PG ulceroso y recidivante desarrolló siete años más tarde un PG ampollar coincidente con el diagnóstico de mieloma múltiple, que lo llevó al óbito en menos de un año. Las restantes enfermedades señaladas (hepatitis crónica activa, HIV y úlcera venosa) pueden representar asociaciones casuales, a pesar de que han sido mencionadas en pacientes con PG.¹⁹⁻²¹ Por lo tanto, la búsqueda de patología asociada sólo debe efectuarse frente a la sospecha

clínica, así como también la presencia de características clínico-semiológicas que pueden orientar hacia alguna enfermedad sistémica.

El estudio histopatológico en el PG es inespecífico. El objetivo del mismo es descartar otras patologías. Las controversias que rodean los hallazgos publicados en diferentes series, probablemente dependen del sitio de toma de la biopsia y del tiempo de evolución de las lesiones. Si bien las características del estudio histopatológico no fueron una variable considerada en nuestro estudio, debido al insuficiente número de biopsias que pudieron ser analizadas (30/66), destacamos que las más representativas fueron aquellas que incluyeron el borde y el fondo de la úlcera hasta la hipodermis. Es un rasgo común la presencia de un infiltrado inflamatorio denso, difuso, constituido predominantemente por neutrófilos, linfocitos y células plasmáticas, con presencia también de sectores abscedados (15 casos). Cabe señalar que en la modalidad clínica vegetante, al infiltrado anteriormente mencionado se agrega una empalizada de histiocitos epiteloides y células gigantes multinucleadas. En el PG ampollar, al infiltrado dérmico neutrofílico se agrega un despegamiento dermoepidérmico con neutrófilos en su interior; mientras que en la variedad pustulosa se observan pústulas subcórneas o intraepidérmicas.¹⁷ Es fundamental realizar tinciones especiales (Gram, Ziehl-Neelsen y Grocott) y cultivos en medios adecuados, con el fin de descartar patología infecciosa. Un estudio con mayor profundidad sería necesario para sacar conclusiones significativas.

En la actualidad no existe consenso respecto del tratamiento del PG. La elección del mismo depende de múltiples factores: características de la lesión, rapidez del crecimiento de la misma, aparición de nuevas lesiones, enfermedades asociadas, estado general del paciente y toxicidad de los fármacos, ya que hasta en un 50% se requiere un tratamiento a largo plazo.²² En esta casuística hemos comprobado la eficacia de los esteroides sistémicos, así como también el beneficio del uso de drogas ahorradoras de esteroides tales como las tetraciclinas y clofazimine, que mejoran la sobreinfección bacteriana y modulan el curso del PG por su acción antiinflamatoria. En pacientes con PG refractarios al esquema anteriormente señalado, el uso de ciclofosfamida resultó favorable. La utilización del tacrolimus tópico²³ es una opción novedosa en el tratamiento de lesiones únicas y pequeñas, como lo observamos en uno de nuestros pacientes. En aquellos casos asociados a EII, la terapéutica con biológicos²² sería otra alternativa; 2 de nuestros pacientes con colitis ulcerosa actualmente están en tratamiento con infliximab, con buena respuesta y sin recidiva del PG.

Conclusión

El pioderma gangrenoso se presentó preferentemente en mujeres, de entre 50 y 69 años, con una edad promedio de 50,3 años. La forma clínica más frecuente fue la ulcerosa, en la mayoría de los casos con lesiones múltiples, localizadas en miembros inferiores. El fenómeno de patergia se observó en el 36% de los casos. Las enfermedades asociadas representaron el 47%, y la EII fue la primera en frecuencia. Los esteroides sistémicos fueron la droga de primera elección. La respuesta fue completa en el 55% de los casos.

Este trabajo representa la segunda casuística a nivel mundial, luego de la de Powell en 1985, y la primera a nivel nacional de pacientes con pioderma gangrenoso en una única institución. Esto nos induce a destacar la existencia de diferencias significativas en nuestra casuística respecto de otras anteriormente publicadas. Sería conveniente la realización de un protocolo terapéutico, con seguimiento del paciente a largo plazo, con el fin de obtener conclusiones que nos permitan comparar nuestros resultados con aquellos obtenidos en otras casuísticas.

Agradecimiento

A la doctora. N. Castiglia por el asesoramiento estadístico.

Bibliografía

- Powell F.C., Su D., Perry H.O. Pyoderma gangrenosum: Classification and management, *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1996, 34: 395-408.
- Brunsting L.A., Goeckerman W.H., O'Leary T.A. Pyoderma (echthyma) gangrenosum: Clinical and experimental observations in five cases occurring in adults, *Arch. Dermatol.*, 1930, 22: 655-650.
- Powell F.C., Schroeter A.L., Su W.P.D., Perry H.O. Pyoderma gangrenosum: a review of 86 patients, *Q. J. Med.*, 1985, 55: 173-186.
- P. von den Driesch. Pyoderma gangrenosum: a report of 44 cases follow – up, *Br. J. Dermatol.*, 1997, 137: 1000-1005.
- Saito N., Yanagi T., Akiyama M., Lin H.Y. et ál. Pyoderma gangrenosum of the eyelid: report of two cases and review of the literatura, *Dermatology*, 2010, 221: 211-215.
- Mansur A.T., Balaban D., Goktay F., Takmaz S. Pyoderma gangrenosum on the breast: a case presentation and review of the publish work, *J. Dermatol.*, 2010, 37: 107-110.
- Sheldon D.G., Sawchuk L.L., Kozarek R.A., Thirlby R.C. Twenty cases of peristomal pyoderma gangrenosum. Diagnostic implications and management, *Arch Surg.*, 2000, 135: 564-569.
- Huish S.B., M. De la Paz E., Ellis P.R., Stern P. Pyoderma gangrenosum of the hand: A case series and review of the literature, *J. Hand. Surg.*, 2001, 26A: 679-685.
- Su W.P., Davis M.D., Weening R.H., Powell R.H. et ál. Pyoderma gangrenosum: clinicopathologic correlation and proposed diagnostic criteria, *Int. J. Dermatol.*, 2004, 43: 790-800.
- Srebrnik A., Shachar E., Brenner S. Suspected induction of a pyoderma gangrenosum-like eruption due to sulpiride treatment, *Cutis.*, 2001, 67: 253-256.
- Roche E., Martínez-Menchón T., Sánchez-Carazo J.L., Oliver V. et ál. Piodermas gangrenosos eruptivos asociados al consumo de cocaína inhalada. Presentación de dos casos, *Actas Dermosifiliogr.*, 2008, 99: 727-730.
- Polcz M., Gu J., Florin T. Pyoderma gangrenosum in inflammatory bowel disease: the experiencia at Mater Health Services' Adult Hospital 1998-2009, *J. Crohns Colitis*, 2011, 5: 148-151.
- Ko C.B., Walton S., Wyatt E.H. Pyoderma gangrenosum: association revisited, *Int. J. Dermatol.*, 1992, 31: 574-577.
- Goreti Catorze M., Pereira F., Fonseca F., Morbey A., et ál. Pyoderma gangrenosum associated with sclerosing cholangitis, type 1 and diabetes mellitus and ulcerative colitis. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, 2001, 15: 257-259.
- La diabetes en las Américas. *Boletín epidemiológico/OPS*, 2001, 22: 1- 16.
- Philpoot J.A. Jr., Goltz R.W., Park R.K. Pyoderma gangrenosum, rheumatoid arthritis, and diabetes mellitus, *Arch. Dermatol.*, 1996, 94: 732- 738.
- Maldonado S.D. Pioderma gangrenoso. Educación médica continua, *Rev. Arg. Dermatol.*, 2001, 7: 93-108.
- Jablonska. S., Stachow A., Dabrowska. H. Rapports entre la pyodermitte gangreneuse et le myélome, *Ann. Dermatol. Syphiligr.*, 1967, 94: 121-132.
- Burns D.A., Sarkany I. Active chronic hepatitis and pyoderma gangrenosum: a report of a case, *Clin. Exp. Dermatol.*, 1979, 4: 465-469.
- Clark H.H., Cohen P.R. Pyoderma gangrenosum in an HIV – infected patient, *J. Am. Acad. Dermatology*, 1995, 32: 912-914.
- Rosina P., Cunego S., Zambelli Frans C., D'Onghia F.S. et ál. Pathergic pyoderma gangrenosum in a venus ulcer, *Int. J. of Dermatol.*, 2002, 41: 166-167.
- Miller J., Yentzer D., Clark A., Jorizzo J.L. et ál. Pyoderma gangrenosum: a review and update on new therapies, *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2010, 62: 646-654.
- Chiba T., Isomura I., Suzuki A., Morita A. Topical tacrolimus therapy for pyoderma gangrenosum, *Int. J. of Dermatol.*, 2005, 32: 199-203.