

# PIODERMA GANGRENOSO

Arias Escobar, Martha Inés

## RESUMEN

El Pioderma Gangrenoso (PG) es una enfermedad ulcerativa de la piel que a pesar de haber sido descrita desde 1930, aún no se ha elucidado su etiopatogenia, siendo las teorías de tipo autoinmune las que más se acercan a su origen. Aunque en un 40-50% de los casos se encuentra limitado a la piel, es frecuente su asociación con enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedades de carácter hepático, reumatológico, inmunológico o hematológico. El diagnóstico se basa exclusivamente en la presentación clínica y la evolución de la enfermedad ya que no existe una prueba de laboratorio específica, y la histopatología sólo es sugestiva pero no confirmatoria. Los tratamientos del PG incluyen una amplia variedad de modalidades terapéuticas que pueden ser clasificadas como locales y sistémicas, siendo los corticoesteroides orales el pilar del tratamiento.

**Palabras Clave:** Pioderma Gangrenoso, etiología desconocida, diagnóstico clínico.

## DEFINICION

El Pioderma Gangrenoso es una enfermedad ulcerativa de la piel, poco común, de etiología desconocida, la cual está frecuentemente asociada a enfermedades sistémicas (colitis ulcerativa, enfermedades del sistema retículo endotelial, enfermedades reumatológicas), cuyo diagnóstico básicamente es clínico, dado por las características específicas de las lesiones ya que los hallazgos histológicos y de laboratorio no son consistentes.<sup>1</sup>

Uno de los aspectos más característicos es la existencia del fenómeno de patergia (inducción de lesiones después de un traumatismo).<sup>2</sup>

## EPIDEMIOLOGIA

Algunos autores sugieren una ligera mayor frecuencia en mujeres. Se ha descrito en pacientes de la primera a la novena décadas de la vida. La mayoría de los casos se presentan en edades medianas entre los 30 y los 50 años.<sup>3</sup> Es rara en niños y el caso del paciente más joven que se ha publicado hasta ahora ha sido el de un niño de 7 meses (en un sitio previo de vacunación).<sup>2(citado por el autor)</sup>

Martha Inés Arias Escobar  
Residente de III año de Dermatología  
Hospital San Vicente de Paúl, Universidad de Antioquia  
Correspondencia: Martha I. Arias E., Cra 49 No 65-35, Teléfono: 244 55 57

## ETIOPATOGENIA

A pesar de haber sido descrita por Brunsting y colaboradores en 1930, la patogénesis del Pioderma Gangrenoso aún no está clara.<sup>4</sup> Se han sugerido muchas teorías, incluyendo infecciones, vasculitis, reacción de Shwartzman, coagulación intravascular y fenómenos de autosensibilización<sup>5(citado por el autor)</sup> algunas de las cuales han sido descartadas por estudios posteriores.

La clave de la base etiológica y patogénica de esta enfermedad podría encontrarse en su frecuente asociación a enfermedades sistémicas, en las cuales se sospechan o intervienen fehacientemente mecanismos autoinmunes. El fenómeno de patergia sugiere respuestas inflamatorias alteradas, exageradas e incontroladas a estímulos inespecíficos.<sup>4</sup>

El mayor énfasis se ha hecho sobre alteraciones en la inmunidad humoral, inmunidad mediada por células, las funciones de los neutrófilos y el complemento.<sup>5</sup> En pacientes con Pioderma Gangrenoso se han observado hiper e hipogammaglobulinemias pero este hallazgo, así como la asociación ocasional de PG con gammopatías (Ig A principalmente) y proteínas del mieloma, es una evidencia insuficiente para apoyar la intervención de la alteración de la regulación de las respuestas inmunológicas humorales como proceso patogénico básico.<sup>4,6</sup> Los defectos en la inmunidad celular incluyen anergia cutánea al dinitroclorobenceno y a otros antígenos de llamada, pérdida de la toxicidad linfocitaria inducida por fitohemaglutinina, disociación entre la respuesta blastogénica normal y la ausencia de producción del factor inhibitorio de macrófagos, y moderada reducción en la transformación de linfocitos. Algunos autores han demostrado la presencia de un factor sérico circulante que suprime, in vitro, la respuesta inmunológica de los pacientes, así como en aquellos sujetos sanos.<sup>7</sup> En cuanto a las alteraciones del complemento, un estudio demostró principalmente Ig M, C<sub>3</sub> y fibrina alrededor de los vasos en 53% de los pacientes y en un 24% en la unión dermoepidérmica. En el mismo estudio se demostró inmunofluorescencia directa en la piel perilesional en un 60% de los pacientes. Otros han fallado en demostrar depósitos de inmunoglobulina y complemento en lesiones de PG.<sup>5(citado por el autor)</sup> Se han descrito una serie de anomalías en la función de los neutrófilos incluyendo inhibición in vitro de ésta, quimiotaxis neutrofilica disminuida, migración retardada y anormal actividad bactericida, y disminución de la fagocitosis por neutrófilos. Otros autores han encontrado quimiotaxis neutrofilica normal y aumento en la capacidad de migración de neutrófilos y monocitos, lo que contribuiría a una incrementada respuesta inflamatoria en el paciente.<sup>8(citado por el autor)</sup>

A partir del número y variedad de causas que han sido propuestas, es evidente que el mecanismo responsable para el desarrollo de las úlceras cutáneas todavía tiene que ser elucidado. En el momento aún no es claro que se trate de un

proceso inmunológico único o que la presentación clínica de las lesiones ulcerosas que constituyen el Pioderma Gangrenoso simplemente representen el punto morfológico común de un número de diferentes procesos.<sup>1</sup>

## CUADRO CLINICO

La característica sobresaliente del PG es una úlcera irregular con un borde inflamatorio elevado y una base necrótica pastosa.<sup>4</sup> El dolor (75%) y la sensibilidad, frecuentemente severos, son marcadores de PG.<sup>3</sup>

La historia natural de la enfermedad generalmente sigue uno de dos cursos: un curso agudo y rápidamente progresivo (días), o un curso más lento (semanas a meses). Las lesiones usualmente curan dejando una cicatriz atrófica, irregular, cribiforme, como papel delgado.<sup>3</sup>

Comienza como un nódulo profundo o como una pústula hemorrágica superficial de novo o después de traumatismos mínimos. Las lesiones se rompen y ulceran, segregando una exudado purulento y hemorrágico; el borde irregular es elevado y de color rojo oscuro o púrpura; está socavado, es húmedo y con frecuencia está perforado, de manera que la presión libera pus en la úlcera a través de los orificios.<sup>4</sup>

El margen de una ulceración en avance está rodeado por un halo de eritema brillante; puede expandirse rápidamente en una lesión y más lentamente en otras, de manera que se produce una configuración serpiginosa. La base de la úlcera está parcialmente cubierta por material necrótico, es irregular y granulada y está tachonada por pequeños abscesos. Las úlceras superficiales pueden estar limitadas a la dermis, pero con frecuencia se extienden a la grasa e incluso a la aponeurosis.<sup>4</sup>

Las lesiones suelen ser solitarias o en grupos que luego confluyen para formar ulceraciones multicéntricas irregulares. También se producen múltiples lesiones que aparecen en forma simultánea en diferentes partes del cuerpo. Los sitios de predilección son las extremidades inferiores, nalgas, abdomen y cara, pero puede estar afectada cualquier región corporal. Las mucosas suelen estar respetadas, pero pueden producirse lesiones aftoides en la mucosa oral; en raras ocasiones se observó compromiso ulcerativo masivo de la cavidad oral y los ojos.<sup>4</sup>

Wernikoff y colaboradores actualizan el tema del denominado PG Maligno, que es un cuadro clínico caracterizado fundamentalmente por su localización en cabeza y cuello, la falta de enfermedad asociada y la ausencia de bordes socavados y de eritema alrededor de las lesiones ulcerosas. Consideran que a pesar de estos caracteres distintivos, el PG Maligno es una variante del PG y debe ser tratada como tal. La mayor parte de los pacientes han sido hombres jóvenes, y varios de ellos han presentado la asociación con anomalías neurológicas, sobre todo parálisis de los nervios craneales periféricos.<sup>2</sup> (citado por el autor)

El PG Peristomal aparece aproximadamente en el 5% de los pacientes que padecen la enfermedad de Crohn y ostomías. Puede estar relacionado con el fenómeno de patergia. Se presenta en sitios de traumatismos aun sin enfermedad intestinal activa. Los casos revisados hasta el momento suman 11 y se han presentado dentro de los 8 meses del acto quirúrgico.<sup>2</sup>

El Pioderma Superficial Granulomatoso es una variante crónica superficial benigna de PG inicialmente descrita por Wilson-Jones y Winkelman de la cual hasta 1993 se habían recopilado

32 casos.<sup>6</sup> (citado por el autor) Algunas lesiones desaparecen espontáneamente y otras responden a los corticoesteroides tópicos.<sup>2</sup>

Se ha descrito la aparición de una forma ampollar de PG en un paciente que era tratado con el factor estimulante de colonias de granulocitos por una leucopenia severa a consecuencia de un tratamiento por un carcinoma de pulmón de células pequeñas.<sup>2</sup> (citado por el autor)

Los casos atípicos pueden semejar una púrpura fulminans, dermatosis neutrofilicas o, en casos abortivos tempranos, eritema nudoso o vasculitis nodular.<sup>9</sup>

## HISTOLOGIA

El cuadro histológico del PG no es diagnóstico. Muestra hallazgos variables y no específicos. Al comienzo, cuando existen pústulas o nódulos fluctuantes, se encuentran un absceso bastante bien circunscrito en el que predominan los neutrófilos (Holt y cols). En los casos que incluyen ampollas periféricas, además del infiltrado neutrofilico denso en la dermis superior, se aprecia una ampolla multilocular intraepidérmica (Pye y Chouhury).<sup>10</sup>

La úlcera bien desarrollada carece de epidermis y revela necrosis y un infiltrado inflamatorio agudo en la dermis superior, y crónico en la inferior. En ocasiones se identifican algunas células gigantes de cuerpo extraño (Stathers y cols). El infiltrado puede extenderse al tejido celular subcutáneo. La epidermis del borde de la úlcera puede mostrar hiperplasia.<sup>10</sup>

La histopatología precisa de las lesiones es variable en diferentes áreas con una infiltración linfocítica predominante, edema endotelial y necrosis fibrinoide en la zona periférica eritematosa e infiltrado mixto denso de linfocitos y neutrófilos con formación temprana de abscesos, centralmente. El agrupamiento perivascular de linfocitos y células plasmáticas es un hallazgo consistente.<sup>1</sup>

Cabe destacar que cuando la muestra de biopsia se obtiene del borde eritematoso de la úlcera, siempre se encuentra vasculitis linfocítica. Además del infiltrado linfocítico perivascular a menudo se descubre necrosis fibrinoide acompañada de infarto y trombosis vascular.<sup>10</sup>

Samitz cree que los hallazgos histológicos de vasos sanguíneos dilatados e ingurgitados, con paredes edematosas, fibriladas y fragmentadas, son determinantes para el diagnóstico de PG.<sup>11</sup> (citado por el autor)

## ASOCIACIONES

Puede producirse PG como una enfermedad limitada a la piel en 40-50% de los casos (idiopática).<sup>4</sup> Cuando se está frente a un cuadro clínico de PG se debe hacer un estudio a fondo sobre la posibilidad de enfermedad inflamatoria intestinal o asociación con enfermedades de carácter hepático, reumatológico, inmunológico o hematológico.<sup>2</sup>

## PG y Enfermedad del Tracto Gastrointestinal

La asociación con colitis ulcerativa es bien conocida, y 4 de los 5 pacientes descritos originalmente por Brunsting tenían esta enfermedad. Estos autores también refieren que la actividad de las lesiones en la piel tienden a ser paralelas a las

de la enfermedad intestinal. Se han reportado algunas excepciones. Inicialmente se hablaba de una incidencia del 50% que contrasta con los estudios más recientes que indican una incidencia del 7-13%. La incidencia de PG en pacientes con colitis ulcerativa va de 1.6 a 5%;<sup>3</sup> sin embargo junto con el eritema nudoso, el PG representa el trastorno dermatológico específico más común que acompaña a la colitis ulcerativa.<sup>4</sup>

Usualmente el PG es consecutivo a la colitis (factor condicionante para la enfermedad cutánea). Extractos de pacientes con colitis ulcerosa contienen proteasas epidermolíticas. También se observa una asociación de PG con enfermedad de Crohn, pero la prevalencia es mucho menor que la colitis ulcerativa variando de 0.15 a 1.2%.<sup>4</sup>

## Artritis

La asociación entre artritis y PG no es una observación reciente. Dos de los pacientes originales de Brunsting tuvieron una poliartritis aguda. Actualmente, se reconoce que la artritis frecuentemente se asocia con PG y habitualmente lo precede. La prevalencia de síntomas articulares en pacientes con PG va desde 44-53%.

La naturaleza de los signos y síntomas, aunque frecuentemente están pobremente caracterizados, varía desde artralgiyas menores a severas con deformidad y artritis progresiva.

Pueden ocurrir tres formas de artritis en pacientes con PG:

- ◆ Artritis similar a artritis reumatoidea pero sero(-). (La más frecuente).
- ◆ Artritis reumatoidea sero (+) clásica.
- ◆ Los pacientes con colitis ulcerativa pueden experimentar una "colitis-artritis" que se caracteriza por ser: oligoarticular, intermitente, aguda, sero(-), asimétrica.<sup>3</sup>

Tiende a exacerbarse con la enfermedad intestinal, a pesar de la presencia o ausencia de PG.

En un estudio reciente de 15 pacientes con PG, la poliartritis inflamatoria fue la enfermedad sistémica asociada con mayor frecuencia, observándose en 8 pacientes.<sup>4</sup>

## Enfermedad Hematológica

Se informó un número creciente de pacientes en quienes el PG se asoció con mieloma o con paraproteïnemia sin mieloma principalmente del tipo Ig A, pero también de los tipos Ig G e Ig M. El mieloma habitualmente aparece después del PG pero se han descrito casos en que lo preceden y en los cuales la actividad de ambas enfermedades no estaban relacionadas.<sup>3</sup> Los desórdenes más comúnmente asociados son las leucemias mielógena aguda y crónica, y raramente la leucemia linfocítica aguda.<sup>3</sup> Se lo describió en pacientes con policitemia vera y osteomieloesclerosis. En algunos casos el PG precedió a las primeras manifestaciones clínicas de leucemia y por lo tanto condujo a la detección del trastorno hematológico, pero habitualmente no existe correlación de las actividades de la médula ósea y la piel.<sup>4</sup>

La variante ampollosa de PG ha sido la que más comúnmente pero no exclusivamente, se ha asociado con los trastornos hematológicos descritos.<sup>3</sup>

## Otras afecciones

El PG se ha asociado también con una amplia variedad de otras enfermedades, tales como hemoglobinuria paroxística nocturna, linfoma no Hodgkin, SIDA, hepatitis crónica activa, cirrosis biliar primaria, enfermedad de Takayasu, granulomatosis de Wegener, LES, síndrome de Behcet, sarcoidosis, úlcera gástrica y duodenal. Existen también 2 reportes de PG asociado con tumores sólidos. Uno fue un paciente con un tumor carcinóide y el otro paciente tenía un carcinoma adrenocortical.<sup>11</sup> (citado por el autor) Se ha informado un paciente con dermatosis pustular subcórnea comprobada, paraproteïnemia por Ig A y PG, una asociación que podría sugerir que al menos algunas de las erupciones pustulosas descritas en la literatura más antigua podrían haber representado una enfermedad de Sneddon Wilkinson.<sup>9</sup> También se ha reportado un caso de PG con compromiso pulmonar<sup>12</sup> y la coexistencia de PG con síndrome hemofagocítico.<sup>13</sup>

## DIAGNOSTICO

Debido a la ausencia de una prueba de laboratorio específica, y a que la histopatología es sólo sugestiva pero no confirmatoria, el diagnóstico de PG se basa exclusivamente sobre la presentación clínica y la evolución.<sup>4</sup>

## DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial de las lesiones tempranas papulopustulares y lesiones similares a placas incluye:

- Foliculitis
- Furunculosis
- Picaduras de insectos
- Celulitis y paniculitis, incluyendo eritema nudoso.

En lesiones completamente desarrolladas el diagnóstico debe excluir:

- Gangrena progresiva postoperatoria
- Ectima gangrenoso
- Infecciones por clostridios y micobacterias atípicas
- Micosis profundas
- Amebiasis
- Úlceras tropicales
- Pénfigo vegetante
- Úlceras por éstasis
- Granulomatosis de Wegener
- Iododerma o Bromoderma
- Infección crónica por herpes simple
- Vasculitis reumática
- Enfermedad de Behcet
- Lesiones facticias
- Sífilis terciaria
- Necrosis por warfarina y heparina.<sup>3,4</sup>

## LABORATORIO

Los estudios de laboratorio deberían incluir:

- Un recuento sanguíneo completo
- Química sanguínea
- ANA y FR
- Niveles séricos de Bromo y Yodo
- VDRL
- Perfil hepático

- Uroanálisis
- Determinación de proteína de Bence Jones
- Proteínas séricas-Electroforesis de inmunoglobulinas
- Rayos X de tórax
- Estudios de TGI
- Biopsia de lesiones tempranas o del margen de lesiones viejas para:
  - Estudio histopatológico
  - Cultivo de bacterias, hongos, micobacterias y amebas.
- Intradermoreacciones
- Función de leucocitos y linfocitos in vitro
- Médula ósea (?).<sup>3</sup>

## TRATAMIENTO

Los tratamientos del PG comprenden una amplia variedad de modalidades terapéuticas que pueden ser clasificadas como locales y sistémicas. Dentro de las locales hay que incluir las aplicaciones con povidona-ioduro, el nitrato de plata al 0.5%, el peróxido de benzoilo, el hexaclorofeno y el permanganato de potasio.

Las inyecciones intralesionales con acetona de triamcinolona son preferidas por algunos como el tratamiento de elección en las lesiones iniciales. El éxito depende de cuán temprano se inicie el tratamiento.

El cromoglicato de sodio en solución al 2% ha sido empleado en el tratamiento del PG con buenos resultados. La aplicación se efectúa 3 veces por día.

Los corticoides por vía oral han constituido el pilar del tratamiento y ejercen su acción aumentando la quimiotaxis monocitaria y la fagocitosis neutrófila. Las dosis iniciales van de 60-80 mg diarios con una disminución adecuada de acuerdo con la respuesta terapéutica.

La sulfasalazina ha sido empleada con cierta frecuencia y las dosis han variado entre 1-4 gr cuatro veces por día.

La dapsona, en la dosis de 300-400 mg diarios ha sido reportada como útil.

La clofacimina es un agente antimicrobiano que tiene efecto bactericida intracelular y aumenta la capacidad de fagocitosis de los neutrófilos tanto in vitro como in vivo. Desde hace años es usada en el tratamiento del Pioderma Gangrenoso, incluso en algunos casos refractarios a otros medicamentos. La dosis recomendada es de 300-400 mg diarios. En algunos casos, la mejoría se observa corto tiempo después de implantado el tratamiento.

Se ha enfatizado el buen resultado logrado con el hidrocloreuro de minociclina en la dosis de 300 mg diarios. El mecanismo de acción de la medicación parecería estar relacionado con las propiedades antiinflamatorias, inmunosupresoras con disminución del estímulo antigénico responsable de la producción de las lesiones.

Se ha aconsejado el uso de la cámara hiperbárica de oxígeno, aparentemente con buenos resultados.

La pulsoterapia con bolos endovenosos de metil prednisolona (1,5 gr por día por 5 días) ha resultado beneficiosa en quienes han fallado otras terapias más convencionales. Estos pacientes deben ser cuidadosamente monitorizados. La pulsoterapia ha

sido también utilizada en asociación, por ejemplo, de cloram-bucil y corticoides orales.

Se ha considerado que el uso de la terapéutica inmunosupresora debería estar limitada a aquellos pacientes en los cuales la enfermedad que acompaña al PG merece tal tipo de terapéutica o a aquellos pacientes en los cuales la enfermedad es refractaria a los tratamientos convencionales. Se han utilizado en casos específicos la ciclofosfamida, la mostaza nitrogenada (tópica-mente, solución acuosa al 20%); la 6-Mercaptonuria (2.5 mg/kg/día); el melfalán (2mg/día) y azatioprina (150-300 mgs/día). La ciclosporina A se ha usado recientemente en pacientes con PG de muy difícil manejo, que no habían respondido a tratamientos anteriores y se han sucedido una serie de trabajos relatando el buen resultado logrado con este medicamento. Consideran que el efecto benéfico de la ciclosporina estaría basado en la supresión de los linfocitos T ayudadores. Se han utilizado dosis que van desde los 3-10 mg/kg/día. En una paciente se usó de forma intralesional, con una curación a los 3 meses. Al usar este medicamento se debe realizar un estrecho seguimiento descartando los efectos secundarios.<sup>2(c)</sup>

## SUMMARY

Pyoderma gangrenosum (PG) is an ulcerative skin disorder whose etiopathogenesis has not been clearly elucidated despite the fact that it was described in 1930. Although it appears limited to the skin in some 40-50% of the cases, it is frequently associated with inflammatory bowel disease, rheumatological, hepatic, immunologic conditions, which fact has led to the theory of a possible autoimmune disorder. The diagnosis is based on the clinical presentation and the evolution of the disease because there is no specific laboratory test and the histopathology is just suggestive of the process. Many therapeutic modalities have been used for PG both topically and systemically and from all of them corticosteroids continue to be the most reliable ones.

## BIBLIOGRAFIA

1. Schaeferle SY, Bergfeld WF, Sentez D, et al. Pyoderma gangrenosum: A review. *J Am Acad Dermatol* 1988; 18: 559-68.
2. Jaimovich L, Allevato MA. Pioderma Gangrenosa. *Acta Terap Dermatol* 1994; 17:245-252.
3. Newell LM, Malkinson FD. Comentario: Pyoderma Gangrenosum. *Arch Dermatol* 1982; 118: 769-776.
4. Wolff K, Stingl George. Pyoderma Gangrenosum. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Fredberg IM, Austen KF (Eds). *Dermatology in General Medicine*. Fourth Edition. Mc Graw-Hill, Inc 1993: 1171-1182.
5. Jennings JL. Pyoderma gangrenosum: Successful treatment with intralesional steroids. *J Am Acad Dermatol* 1983; 9: 575-580.
6. Prystowsky JH, Kahn SN, Lazarus GS. Present Status of Pyoderma Gangrenosum. *Arch Dermatol* 1989; 125: 57-64.
7. Greelberg SJ, Jegasothy BV, Johnson RB, et al. Pyoderma Gangrenosum. *Arch Dermatol* 1982; 118:495-502.
8. Hardwick N, Cere R. Superficial granulomatous pyoderma. A report of two cases. *British Journal of Dermatology* 1993; 129: 718-722.
9. Ryan TJ. Cutaneous Vasculitis. In: *Textbook of Dermatology*. Rook W, Wilkinson, Ebling (Eds) Fifth Edition. Blackwell scientific Publication, 1992: 1922-27.
10. Systemic diseases with cutaneous manifestations. In: *Histopathology of the Skin*. Lever WF, Schaumburg-Lever G (Eds). Philadelphia: J. B Lippincott, 1990: 214-15.
11. Walton S, Wyatt EH. Pyoderma Gangrenosum: Associations Revisited. *International Journal of Dermatology* 1992; 31(8): 574-577.
12. Vignon-Pennanen MD, Zelinsky-Gurung A, Janssen Fabienne, et al. Pyoderma Gangrenosum with Pulmonary Involvement. *Arch Dermatol* 1989; 125: 1239-1242.
13. O'Keane JC, Martin AW, Wilgram GF. Pyoderma Gangrenosum Coexistent With The Hemophagocytic Syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24(5): 782-784.