

PIODERMA GRANULOMATOSO SUPERFICIAL RECALCITRANTE Y EMBARAZO. PRESENTACION DE UN CASO Y REVISION DE LA LITERATURA

Drs. S. Valecillos* - M. Oliver** - A. Rondón-Lugo***

E. García* - O. Reyes-Jaimes**

O. Reyes-Flores** - M. Galavis****

S. Valecillos, M. Oliver, A. Rondón-Lugo, E. García, O. Reyes-Jaimes, O. Reyes-Flores, M. Galavis. **Pioderma Granulomatoso superficial recalcitrante y embarazo. Presentación de un caso y revisión de la literatura.** Derm Venez 1998; 36: 68-72.

RESUMEN

El pioderma granulomatoso superficial es una variante del pioderma gangrenoso, caracterizada por la aparición de úlceras superficiales y vegetantes, con hallazgos granulomatosos en su histología. Se asocia infrecuentemente a enfermedad sistémica. Se presenta un caso de aparición durante la gestación, con múltiples úlceras localizadas en miembros inferiores, que progresan rápidamente, sin alguna enfermedad subyacente. Se trata con prednisona 50mg/día y posterior a la culminación del embarazo se asoció talidomida, clofazimina, dapsona y terapia tópica oclusiva con bota de Unna y apósitos húmedos hidrocoloideos, con cicatrización de las lesiones y sin recurrencias.

PALABRAS CLAVE: Pioderma granulomatoso superficial, pioderma gangrenoso, embarazo, prednisona, talidomida, clofazimina, dapsona, bota de Unna, apósito húmedo hidrocoloide.

SUMMARY

Superficial granulomatous pyoderma is a variant of pyoderma gangrenosum, characterized by the appearance of superficial and vegetative ulcers, with granulomatous histopathological findings. It is infrequently associated with systemic disease. A case is presented in which it appeared during gestation, with multiple ulcers localized on the lower members, which progressed rapidly without underlying disease. The patient was treated with prednisone 50 mg/day and after the pregnancy was completed, thalidomide, clofazimine, dapsone and occlusive topical treatment with Unna boot and hydrocolloid dressing, with healing of the lesions and without recurrence.

Key words: superficial granulomatous pyoderma, pyoderma gangrenosum, pregnancy, prednisone, thalidomide, clofazimine, dapsone, Unna boot, hydrocolloid dressing.

INTRODUCCIÓN

El pioderma gangrenoso (PG) fue descrito por primera vez en 1.930 por Brunsting y col.¹ y consiste en úlceras crónicas destructivas, recurrentes. Esta entidad es poco común, de origen desconocido y en ocasiones (50%), se asocia con enfermedades sistémicas.

En la Clínica Mayo se presentaron 180 casos en 53 años², principalmente afecta adultos, entre 11-80 (edad media 50) años³.

Se han descrito 4 variantes clínicas⁴: ulcerativa, pustular, ampollar y vegetante.

El PG Ulcerativo típico, tal como lo describió Brunsting, comienza como pequeñas pústulas y menos frecuentemente como nódulos, rodeados de halo eritematoso, que pueden presentarse posterior a traumatismo (fenómeno de patergia) y crecen rápidamente hacia la periferia y se necrosan, estableciéndose úlceras con borde

violáceo bien definido, rodeado de halo eritematoso y fondo purulento, sangrante y muy doloroso. Las lesiones pueden ser únicas o múltiples. Las lesiones se pueden presentar en cualquier localización pero se presenta más comúnmente en las piernas y al curar dejan cicatrices, con frecuencia cribiformes. Algunos pacientes se acompañan de fiebre, malestar general, mialgias y artralgias. Las enfermedades sistémicas asociadas más comúnmente a PG ulcerativo son la artritis, la enfermedad inflamatoria intestinal y la gammopatía monoclonal^{1,4,5}

La variante vegetante de PG o el pioderma granulomatoso superficial

* Médico Residente del Postgrado de Dermatología Instituto de Biomedicina.

** Médico Dermatólogo y Dermopatólogo. Adjunto al Servicio de Dermatología. Instituto de Biomedicina.

*** Médico Dermatólogo. Jefe del Servicio de Dermatología Instituto de Biomedicina.

**** Médico Obstetra. Clínica Santa Sofía.

(PGS) presenta úlceras crónicas, superficiales, con borde bien definido, fondo no purulento, lentamente progresiva, relativamente no dolorosa, usualmente solitaria y podría presentar vegetaciones exofíticas. Ocurre principalmente en adultos y muestra predilección por el tronco, a predominio de espalda pero también se ha presentado en extremidades. La mayoría de los pacientes no tienen enfermedades sistémicas asociadas. Con frecuencia responde rápidamente a terapia tópica, intralesional o terapia menos agresiva^{4,6}.

El diagnóstico del PG es principalmente clínico y es confirmado por la exclusión de otros procesos que pudieran causar úlceras cutáneas, como por ejemplo: úlceras por insuficiencia vascular arterial o venosa, enfermedades infecciosas por micobacterias, virales, micosis profundas, amibiasis o sífilis, neoplasias, reacción por drogas, picaduras de insectos, vasculitis sistémicas, síndrome antifosfolípido, halogenodermias, gangrena sinérgica y enfermedades facticias^{3,4}. En el caso particular del PGS, debe diferenciarse de la blastomicosis norteamericana o dermatitis vegetante⁶.

La histopatología es inespecífica pero es útil para excluir otras causas de ulceración⁵. Varía de acuerdo al sitio de la biopsia y la evolución de las lesiones. En el borde eritematoso de la úlcera se observa una vasculitis linfocitocástica característica las lesiones recientes exhiben un infiltrado linfocítico perivascular y tumefacción endotelial. En las bien desarrolladas se advierten linfocitos y depósitos fibrinoides en las paredes vasculares, trombosis y extravasación eritrocitaria. En los estadios más avanzados los neutrófilos pueden formar abscesos. En el fondo de la úlcera se forman abscesos y necrosis con inflamación polimorfa reactiva que puede extenderse al tejido subcutáneo. En cambio, el PGS presenta hiperplasia epitelial pseudocarcinomatosa, formación de abscesos neutrofilicos, trac-

tos sinusoidales y reacción granuloma-tosa en empalizada^{4,6}. Algunos autores no consideran la formación de granulomas como parte del PG⁵ y su presencia obligaría siempre a descartar alguna causa infecciosa.

Se han descrito superposiciones clínicas e histológicas con otras condiciones cutáneas reactivas, tales como el síndrome de Sweet, la dermatosis pustular subcorneal y el eritema elevatum diutinum, las cuales junto al PG tienen en común un infiltrado neutrofilico prominente^{4,5,8}.

El tratamiento podría realizarse solo o en combinación. Éste se basa en medidas de soporte general, terapia inmunosupresiva o inmunomoduladora y la específica de la enfermedad subyacente^{4,9}. El tratamiento local consiste en corticoesteroides tópicos e intralesionales, ácido 5 amino salicílico, cromoglicato de sodio del 1 al 4%^{10,11}, ciclosporina tópica¹² o intralesional, mostaza nitrogenada, peróxido de benzoilo al 5%¹³, oxígeno hiperbárico, FK 506 tópico¹⁴, radioterapia local, electrón beam y otros. El tratamiento sistémico puede realizarse con corticoesteroides, sulfas (dapsona, sulfasalazina, sulfapiridina), clofazimina^{15,16,17}, minociclina, rifampicina, limeciclina¹³, talidomida^{5,18,19}, yoduros de potasio²⁰, azatioprina, mercap-topurina, ciclosporina^{21,22,23,24,25}, agentes alquilantes, antraciclina, ciclofosfamida²⁶, clorambucil²⁷, metotrexate^{28,29}, micofenolato mofetil²⁵, FK 506³⁰, inmunoglobulinas EV, Ciprohep-tadina, nicotina, colchicina, plasmaféresis³¹ y otros. Se recomienda la mínima intervención quirúrgica por el fenómeno de patergia, aunque se ha descrito un caso aislado de autoinjerto pero después de haber estabilizado la enfermedad³.

PRESENTACION DEL CASO

Paciente femenina de 29 años, primigesta, quien en el segundo trimestre

de gestación presentó pústulas muy pruriginosas que evolucionan a nódulos eritematosos en miembros inferiores que rápidamente se necrosan dejando múltiples úlceras dolorosas, con secreción purulenta y fétida, bordes necróticos y eritematosos (Fig. 1), las cuales fueron tratadas con antibioterapia (Oxacilina, Cefadroxilo y Claritromicina) sin mejoría, por lo cual fue referida al Dermatólogo.

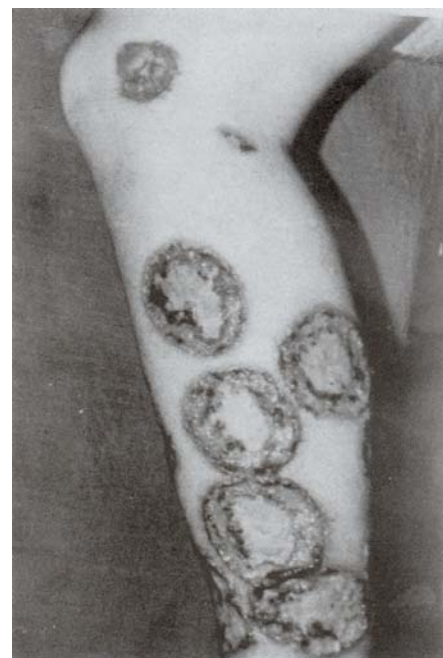


Fig. 1 Al culminar el embarazo presentaba múltiples úlceras de forma anular con crecimiento centrífugo, cicatrización central, con borde elevado, verrugoso asociado con abundantes costras y fondo con abundante fibrina.

La rutina de laboratorio (hematología completa, química sanguínea, orina y heces), exámenes inmunológicos (anticuerpos antinucleares, anti-cuerpos anticardiolípidos, complemento sérico total y las fracciones C3 y C4 y crioglobulinas), gram, Ziehl-Neelsen, cultivos bacteriológicos (incluyendo para micobacterias atípicas), cultivo micológico y pruebas intradérmicas (que incluyeron leishmanina, esporotriquina y PPD) presentaron resultados normales o negativos.

En la biopsia de piel (H-E) presentaba hiperplasia epitelial pseudocarcinoma-

tosa y denso infiltrado celular dérmico de tipo granulomatoso formado por linfocitos, histiocitos, células epiteliales y células gigantes del tipo Langhans, con formación de microabscesos (Figs. 2 y 3). Las coloraciones especiales con Ziehl-Neelsen, PAS y Grocott fueron negativas para agente vivo.



Fig. 2 Microscopía óptica. H-E (97,5x) Hiperplasia pseudocarcinomatosa, denso infiltrado dérmico de tipo granulomatoso con algunos abscesos neutrofilicos y presencia de tracto sinusoidal.

Por las características clínicas y evolución de las úlceras y después de haber descartado otras causas; se llegó al diagnóstico de PG y se inicia tratamiento con prednisona 50 mg/día con detención de la progresión de las úlceras, pero al disminuir la dosis empeoraron las lesiones. Por lo cual se esperó hasta la culminación del embarazo (con cesárea por presentación podálica y de la cual se obtuvo un recién nacido sano a término) para aso-ciar talidomida 100 mg TID, obteniéndose mejoría discreta. Posteriormente, después de una semana, se agregó clofazimina 100 mg OD con lenta resolución de las lesiones, por lo cual se decidió, a las 3 semanas, introducir

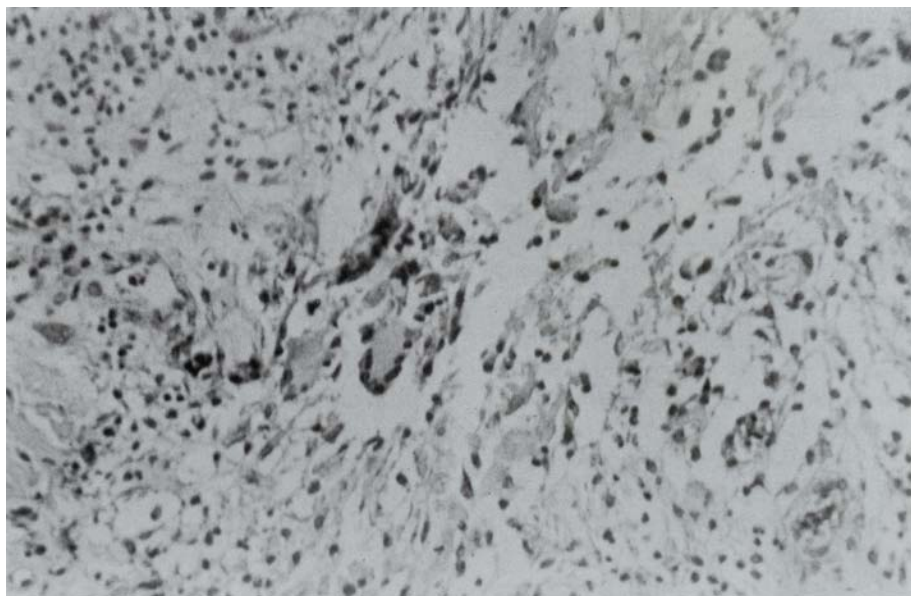


Fig. 3 Microscopía óptica. H-E (240x) Detalle del infiltrado dérmico donde se aprecia células epitelioides, histiocitos y células gigantes de tipo Langhans.

diaminodifenilsulfona (dapsona) 100 mg/día más terapia tópica oclusiva con la colocación bota de Unna (FLEXIDRES®) en la pierna izquierda y de apósitos húmedos hidrocoloides (Comfeel®) en la pierna derecha con recambio semanal. Observando rápida cicatrización de las lesiones, del centro a la periferia siendo más rápido en la pierna izquierda (Fig. 4). Suspendiendo la talidomida y clofazimina a las 8 y 7 semanas respectivamente y con disminución progresiva de la prednisona y la dapsona hasta suspender, manteniéndose asintomática durante 25 meses de seguimiento.

DISCUSIÓN

Nuestra paciente presentó clínica de PG de la variante vegetante o PGS del tipo idiopático. Las úlceras eran superficiales con borde verrugoso, precedidas de un nódulo como las descritas por Wilson Jones y Winkelmann en 1.988^{4,6}. La investigación para condiciones asociadas fueron negativas y se ha mantenido asintomática aún después de 25 meses de seguimiento.



Fig. 4 Las lesiones curaron dejando cicatrices de aspecto cribiforme.

La asociación de PG con el embarazo ha sido reportado en un sólo caso en la literatura revisada, la cual se trataba de paciente de 40 años con 17 semanas de gestación con úlceras en la pierna derecha asociado a anticuerpos anticardiolípinas y fue tratada con es-

teroides sistémicos e intralesionales³² La aparición de PG durante el embarazo podría ser fortuita, porque no ha sido establecida en las series revisadas³. Aunque se sabe que el embarazo podría inducir, mejorar o exacerbar otras condiciones, debido a los reajustes metabólicos, inmunológicos y hormonales profundos que caracterizan a este estado fisiológico y que podrían producir cambios en la piel y mucosas³³

La histopatología también corresponde a la descrita para la forma de PGS con hiperplasia pseudocarcinomatosa, abscesos dérmicos neutrofilicos, reacción granulomatosa con histiocitos y células gigantes, con formación de tractos sinusoidales y la ausencia de agente vivo o extraño^{4,6}

El interés particular de estos casos surge debido a la dificultad terapéutica y precauciones que deben tomarse durante el embarazo, con la finalidad de evitar efectos adversos tanto en el feto como en la madre. Los corticoesteroides sistémicos son considerados de elección en el PG resistente a la terapia tópica y son particularmente efectivos en la enfermedad aguda y rápidamente progresiva⁵. Su uso debe realizarse con precaución durante el embarazo, aunque estudios en humanos han fallado en demostrar cualquier actividad teratogénica y su uso juicioso parece ser inocuo durante el embarazo. La tendencia a parto prematuro o hacia la insuficiencia suprarrenal transitoria en el recién nacido, deberían hacer valorar el riesgo/beneficio de esta terapia³³ En nuestro caso, la prednisona a una dosis inicial de 50 mg/día detuvo el avance de las lesiones pero recayeron al disminuir la dosis. El embarazo finalizó a término, obteniendo un recién nacido sano.

Posterior a la culminación del embarazo fue necesario asociar de forma progresiva otros medicamentos que han sido utilizados en PG. La talidomida, un derivado del ácido glutámico,

tiene efectos inmunosupresores e hipnótico-sedativo, inhibe selectivamente el factor de necrosis tumoral-alfa, la fagocitosis de los macrófagos y la quimiotaxis de las células polimorfo nucleares, pudiendo explicar esto último su efecto antiinflamatorio en el eritema nodoso leproso, el PG y en otras patologías. Esta ha sido usada en PG resistente a otras terapias, a dosis de 100 a 400 mg/día con buenos resultados. Entre sus efectos adversos se encuentran teratogenicidad y neuropatía^{9,18,19} Se asoció talidomida a dosis de 300 mg/día con escasa mejoría, por lo cual se asocia un tercer medicamento sistémico, la clofazimina y posteriormente la dapsona.

La clofazimina ha sido utilizada en PG desde 1976, a una dosis entre 200 a 400 mg/día con rápida curación de las lesiones como monoterapia pero en algunos casos sin respuesta o sólo con mejoría transitoria. Su mecanismo de acción en PG es desconocido pero parece estar relacionado con sus efectos sobre las células inflamatorias (estimula la función de los macrófagos y entonces aumenta la capacidad fagocítica de los polimorfonucleares)^{4,5,9,15,16,17}

Las sulfas han sido uno de los agentes más utilizados en PG. Su efectividad ha sido reportada con la sulfasalazina, sulfapiridina y sulfametoxipiridinas. La dapsona sólo en dosis de 100 a 400 mg/día ha tenido efectos benéficos y en algunos casos dramáticos en 3 semanas de tratamiento. Sin embargo, cuando el PG es agresivo, sólo no es suficiente y es necesario combinarlo con corticoesteroides. Además que su asociación serviría como ahorrador de esteroides. Su mecanismo de acción en PG no está bien entendido, pero no parece tener relación con sus efectos antibacterianos sino con la modulación de la respuesta inflamatoria. Ella es efectiva en un gran espectro de desórdenes cutáneos en el cual la acumulación neutrofilica es una característica prominente. Sus efectos de-

mostrados incluyen la inhibición de la quimiotaxis neutrofilica, inhibición del sistema citotóxico mediado por las mieloperoxidasas de los neutrófilos y la reducción de la inflamación inducida por intermediarios del oxígeno, a través de la supresión de su generación por los neutrófilos o a través de su remoción. También podría estabilizar las membranas lisosomales y posiblemente disminuya la viscosidad de los glucosaminoglicanos, previniendo el edema y las reacciones inflamatorias agudas. Precauciones y evaluación pretratamiento son necesarias para su uso. Sus efectos colaterales más serios son hemólisis, meta-hemoglobinemia, leucopenia y raramente agranulocitosis. La hemólisis es particularmente severa en pacientes con deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa^{4,5,9}

En cuanto a la terapia tópica, la oclusión de las úlceras ha demostrado ser beneficioso sobre la cicatrización. El uso de los hidrocoloides húmedos oclusivos se han descrito como útiles en PG". Estos absorben y retienen el exudado y a su vez mantienen un ambiente húmedo que favorece la cicatrización y protege de la infección. Adicionalmente, por su capacidad de activar la fibrinólisis (estimulando la lisozima)³⁴ podrían evitar el debridamiento quirúrgico que este caso debería evitarse por el fenómeno de patergia. El uso de la bota de Unna no ha sido reportada en PG en la literatura revisada, pero puede ser útil en úlceras de otra etiología, como las causadas por insuficiencia venosa, al ejercer oclusión y compresión sobre la úlcera. Con nuestra paciente tuvimos la oportunidad de poder comparar clínicamente estas dos terapias oclusivas, observando más rápida cicatrización con el uso de la bota de Unna, por lo que se podría sugerir que la compresión externa sobre úlceras de PG en miembros inferiores es benéfica, quizás mejorando el retorno venoso y disminuyendo el edema.

Existen diversas herramientas terapéuticas para PG, las cuales tanto como monoterapia o como en combinación pueden tener una respuesta impredecible y su elección siempre debería ser individualizada. El PG en nuestra paciente progresó rápidamente y su curso fue recalcitrante al tratamiento inicial, a diferencia de lo antes descrito^{4,6}, lo cual hizo necesario instaurar una poliquimioterapia agresiva. Esto recalca la necesidad de individualizar el tratamiento en PG y continuar investigando sobre la etiopatogenia de la misma.

BIBLIOGRAFÍA

- Brunsting LA, Goeckerman WFI, O'Leary PA. Pyoderma gangrenosum: clinical and experimental observations in five cases occurring in adults. *Arch Dermatol Syphilol*. 1930; 22: 655-80.
- Powell FC, Perry HO. Pyoderma gangrenosum in childhood. *Arch Dermatol*. 1984; 120: 757-61.
- Von Den Driesch P. Pyoderma gangrenosum: a report of 44 cases with follow-up. *Br J Dermatol*. 1997; 137 (6): 1000-5.
- Powell FC, Su WPD, Perry HO. Pyoderma gangrenosum: Classification and management. *J Am Acad Dermatol*. 1996; 34 (3): 395-409.
- Callen J. Pyoderma gangrenosum. *Lancet*. 1998; 351: 581-5.
- Wilson-Jones E, Winkelmann RK. Superficial granulomatous pyoderma: A localized vegetative form of pyoderma gangrenosum. *J Am Acad Dermatol*. 1988; 18: 511-21.
- Lever WE. *Histopatología de la piel*. Inter-Medica 1991.
- S. Lear JT, Atherton MT, Byrne JP. Neutrofilic dermatoses: pyoderma gangrenosum and Sweet's syndrome. *Posgrad Med J*. 1997; 856: 65-8.
- Chow RKP, Ho VC. Treatment of pyoderma gangrenosum. *J Am Acad Dermatol*. 1996; 34 (6): 1047-60.
- Tamir A, Landau M, Brenner S. Topical treatment with 1% sodium cromoglycate in pyoderma gangrenosum. *Dermatology*. 1996; 192 (3): 252-4.
- Langenbach N, Goetz A, Hoheleutner U, Landthaler M. Effectiveness of 4% Disodium Cromoglycate in the Treatment of Disseminated Pyoderma Gangrenosum. *Acta Derm Venereol (Stockh)*. 1996; 76 (6): 501-2.
- Theissen U, Luger TA, Schwarz T. Successful topical administration of cyclosporin A in pyoderma gangrenosum. *Hautarzt* 1996; 47 (2): 132-5.
- Vereecken P, Wautrecht JC, De Dobbelaar G, Heenen M. A case of Pyoderma gangrenosum Stabilized with Lymecycline, Topical Benzoyl Peroxide and Treated by Autograft. *Dermatology*. 1997; 195: 50-1.
- Schuppe HC, Homey B, Assmann T, Martens R, Ruzicka T. Topical tacrolimus for pyoderma gangrenosum. *Lancet*. 1998; 351:832.
- Pari T, Soshamma G, Jacob M, Chandi SM, Pulimood S, Rajagopalan B, Tamilnadu V. Malignant Pyoderma Responding to Clofazimine. *Int J Dermatol*. 1996; 35 (10): 757-8
- Michaelsson G, Molin L, Ohman S. Clofazimine- a new agent for the treatment of pyoderma gangrenosum *Arch Dermatol*. 1976; 112: 344-49.
- Sofer E, Feinstein A, Schewach-Millet M. Treatment of pyoderma gangrenosum with clofazimine. *Int J Dermatol*. 1992; 31 (8): 591-93.
- Hecker MS, Lebowitz MG. Recalcitrant pyoderma gangrenosum: Treatment with thalidomide. *J Am Acad Dermatol*. 1998; 38 (3): 490-1.
- Bambill RL, McDougall AC. Thalidomide: use and possible mode of action in reactional lepromatous leprosy and in various other conditions. *J Am Acad Dermatol*. 1982; 7 (3): 317-23.
- Richardson JB, Callen JP. Pyoderma gangrenosum treated successfully with potassium iodide. *J Am Acad Dermatol*. 1993; 28 (6): 1005-7.
- Lionetti P, Battini ML, Resti M, Falcini F. A 14-year-old girl with skin ulcers. *Lancet* 1998; 351: 262.
- Carp JM Onuma E, Das K, Gottlieb AB. Intravenous cyclosporine therapy in the treatment of pyoderma gangrenosum secondary to Crohn's disease. *Cutis*. 1997; 60 (3): 135-8.
- Dolian OM, Burros D, Walsh M. Pyoderma gangrenosum of the breast treated with low-dose cyclosporin A. *Clin Exp Dermatol*. 1997; 22 (2): 92-5.
- Lim KK, Su WP, Schroeter AL, Sabers CJ, Abraham RT, Pittelkow MR. Cyclosporine in the treatment of dermatologic disease: an update. *Mayo Clin Proc*. 1996; 71 (12): 1182-91.
- Hohenleutner U, Mohr VD, Michel S, Landthaler M. Mycophenolate mofetil and cyclosporin treatment for recalcitrant pyoderma gangrenosum. *Lancet*. 1997; 350 (9093): 1748.
- Reinoso von Drateln R, Perla Navarro AV, Gamez Nava JI, González López L, Galvan Villegas F Ramos Remus C. Intravenous cyclophosphamide pulses in pyoderma gangrenosum: an open trial. *J Rheumatol*. 1997; 24 (4): 689-93.
- Burrus JB, Farmer ER, Callen JR. Chlorambucil is an effective corticosteroid-sparing agent for recalcitrant pyoderma gangrenosum. *J Am Acad Dermatol*. 1996; 35 (5): 720-4.
- Teitel AD. Treatment of pyoderma gangrenosum with methotrexate. *Cutis*. 1996; 57 (5): 326-8.
- Phan JC, Hargadon AP, Salpeter SR. Association between pyoderma gangrenosum and psoriasis. *Lancet* 1996; 348 (9026): 547.
- Dinca R, Fagioli S, Stumliolo GC. Tacrolimus to treat pyoderma gangrenosum resistant to cyclosporine. *Ann Intern Med*. 1998; 128 (9): 7834.
- Beury J, Canton P, Weber M, Gérard A, Ducommun F, Schooneman F, Janot C, Dureux JB. Cervical Pyoderma gangrenosum: treatment by plasma exchanges. *Ann Dermatol Venereol*. 1982; 109 (5): 455-9.
- Freedman AM, Phelps RG, Lebowitz M. Pyoderma gangrenosum associated with anticardiolipin antibodies in a pregnant patient. *Int J Dermatol*. 1997; 36: 198-212.
- Sasseville D, Wilkinson RD, Schnader JY. Dermatoses of pregnancy. *Int J Dermatol*. 1981; 20: 223-41.
- Mulder G, Jones R, Cederholm-Williams S, Cherry G, Ryan T. Fibrin cuff lysis in chronic venous ulcers treated with a hydrocolloid dressing. *Int J Dermatol*. 1993; 32 (4): 304-6.