

Pioderma gangrenoso como presentación inicial de colitis ulcerativa

Pyoderma gangrenosum as a initial presentation of ulcerative colitis

Leonidas Carrillo-Ñáñez,¹ Luis Novoa-Millones,² Pamela Lisette Carrillo-García³ y Ximena Cabrera-Castellano⁴

RESUMEN

Varón de 42 años a quien se diagnosticó pioderma gangrenoso de manera extensa, en sus formas vesicular, bulosa y ulcerativa simultáneamente, como manifestación inicial de colitis ulcerativa. Cumplió con criterios clínicos para la lesión dérmica, así como endoscópicos e histológicos para colitis ulcerativa. Tuvo respuesta clínica favorable a corticosteroides y sulfasalazina por vía oral.

Palabras clave: Pioderma gangrenoso, dermatosis neutrofílica, enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerativa.

ABSTRACT

A 42 year-old man whom an extense pyoderma gangrenosum was diagnosed with simultaneously vesicular, bullous and ulcerative skin lesions as an initial manifestation of ulcerative colitis is presented. It met clinical criteria for dermal lesion as well as endoscopic and histologic features for ulcerative colitis. The clinical response was excellent to corticosteroids and sulfasalazin orally after a week of treatment.

Key words: Pyoderma gangrenosum, neutrophilic dermatosis, inflammatory bowel disease, ulcerative colitis.

INTRODUCCIÓN

El pioderma gangrenoso (PG) es una dermatosis inflamatoria estéril reactiva caracterizada por ulceraciones cutáneas recurrentes con exudado mucopurulento o hemorrágico y parte de un espectro de dermatosis neutrofílicas.^{1,2}

La prevalencia de manifestaciones cutáneas en enfermedad inflamatoria intestinal (EII) ha sido reportada hasta en 9,4 % de los pacientes (específicamente 7,1 % y 2,3 % para eritemanudosos y PG, respectivamente).³ El PG es la manifestación extraintestinal cutánea más grave vista en enfermedades inflamatorias intestinales y es más frecuente en mujeres que en varones, afecta predominantemente a miembros inferiores y es usualmente ulcerativa.⁴ La mitad de los casos de PG tienen una enfermedad sistémica asociada.⁵ Existen pocos reportes de PG como forma de presentación inicial de colitis ulcerativa (CU) y, menos aún, como PG generalizado y en múltiples formas.

Se presenta el caso de un paciente con manifestaciones de PG como manifestación inicial de CU.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Un paciente varón de 47 años, mestizo, carpintero, cuidador de autos, con tercer año de secundaria fue admitido al servicio con una historia de aproximadamente 15 días caracterizada por deposiciones líquidas 3 a 4 cámaras por día con rasgos de sangre, sin moco y asociadas a dolor hipogástrico tipo cólico que mitigaba

1. Médico internista. Servicio de Medicina. Hospital Nacional Arzobispo Loayza (HNAL). Profesor de la Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

2. Médico residente de Medicina interna. HNAL. UNMSM.

3. Médica residente de Geriátria, Hospital Clínica San Carlos, Madrid.

4. Interna de medicina. HNAL. Facultad de Medicina de la Universidad San Martín de Porres, Lima.



Figura 1. Pioderma gangrenoso. Lesiones pustulosas ulceradas en rostro y en labio inferior.



Figura 2. Lesiones en el tórax de pioderma gangrenoso. A. Lesiones ulcerativas en tórax anterior y lateral. Las más antiguas se expandieron tras debridación (flecha). B. Lesiones ulcerativas y ampollas en el dorso.



tras la defecación. No reportó náuseas ni vómitos, ni tenesmorectal. A pesar de los síntomas, no buscó atención médica. Dos días antes de su ingreso, notó aumento de volumen en muñeca izquierda asociado a dolor, eritema y aumento de temperatura local sin limitación funcional. Doce horas más tarde notó una lesión vesiculopustulosa dolorosa en la región inguinal derecha de aproximadamente 1 cm de diámetro, la que, de forma espontánea, drenó secreción purulenta. En el transcurso de las siguientes 24 horas aparecieron lesiones de las mismas características en brazos, piernas, tórax anterior, dorso y rostro. Por tal motivo acudió al servicio de Emergencia del hospital Loayza.

Figura 3. Lesiones en las piernas de pioderma gangrenoso. A. Lesiones ampollas en su fase inicial. B. Lesiones ulcerativas con fenómeno de patergia. C. Lesiones confluentes tras debridación inicial.



Además, reportó una pérdida ponderal de aproximadamente 5 kg, en los últimos 15 días, y sensación de alza térmica. Su historia médica anterior reveló hipertensión arterial, desde un año antes tratada regularmente con enalapril; trauma craneoencefálico, hace 10 años con pérdida transitoria de conciencia; consumo de pasta básica de cocaína y tabaco, por aproximadamente 30 años, hasta 18 meses antes del ingreso; consumo de alcohol moderado, los últimos 30 años hasta un año antes. Además, reportó que desde hace algunos años presentaba episodios autolimitados de diarrea sin moco ni sangre, que no le ocasionaron mayores problemas.

Al examen, se halló presión arterial de 100/70 mmHg, frecuencia cardíaca de 120 latidos/min, frecuencia respiratoria de 24 respiraciones/min, temperatura de 40 °C. Lucía crónicamente enfermo, bastante adelgazado, con palidez 3+ y múltiples lesiones vesiculopustulosas entre 3 mm y 2 cm de diámetro, algunas de ellas ulceradas, localizadas en rostro y labio inferior (Figura 1). Otras lesiones de iguales características en tórax anterior y dorso con diámetros desde un cm hasta 3,5 cm (Figura 2). Y múltiples lesiones ampollosas en miembros inferiores de hasta 3 cm de diámetro (Figura 3). Además, aumento de volumen en la muñeca izquierda. El resto del examen estuvo dentro de los límites normales.

Exámenes auxiliares: hemoglobina de 7,10 g/dL, hematócrito de 23,6%, volumen corpuscular medio de 87 fL, recuento leucocitario de 12 940 cel/mm³ (bastones 5%, segmentados 73%, monocitos 6%, linfocitos 16%) y plaquetas 463 000/mm³. El perfil de coagulación fue normal; Elisa para VIH 1-2, VDRL, HTLV I-II, aglutinaciones en lámina, anti-VHC y antígeno australiano negativos. Proteínas totales 6,20 g/dL, albúmina 2,30 g/dL, hierro sérico 13,8 mg/dL, saturación de transferrina 13%, reticulocitos 0,75%, proteína C reactiva 25 mg/dL; y, glucosa, urea, creatinina y aminotransferasas séricas dentro de límites normales. Beta-2 microglobulina 4,6 mg/L (VN:0,8-2,2 mg/L).

El examen coprológico funcional resultó negativo, sin embargo, hubo presencia microscópica de sangre en heces; dos hemocultivos, el urocultivo, el coprocultivo y el cultivo de secreción de herida fueron negativos. Las pruebas inmunológicas ANA, ANCA, C3, C4 y factor reumatoide y los marcadores tumorales alfa-feto proteína (AFP), antígeno carcinoembrionario, Ca 19-9 y Ca 72-4 resultaron normales.

Figura 4. Radiografía de mano izquierda: aumento de volumen de partes blandas.



La radiografía de tórax mostró cardiomegalia sin alteraciones pulmonares y la radiografía de la muñeca izquierda mostró aumento de partes blandas y osteoporosis paraarticular (Figura 4). Un ecocardiograma mostró disfunción diastólica tipo I, fracción de eyección 69%-71%, motilidad global y segmentaria normal, hipertrofia concéntrica moderada del ventrículo izquierdo, crecimiento auricular izquierdo moderado, doble lesión aórtica, insuficiencia mitral leve, insuficiencia tricuspídea leve y derrame pericárdico laminar sin evidencia de vegetaciones.

Se prescribió oxacilina, 2 g, vía endovenosa, cada 4 horas, ante la sospecha de sepsis de foco dérmico. A pesar de esto, persistió febril durante los primeros seis días con episodios de diarrea sanguinolenta que interrumpían el sueño y aparición de nuevas lesiones dérmicas similares a las descritas anteriormente en extremidades inferiores y región escrotal. Algunas antiguas localizadas en las piernas se ulceraron y expandieron tras múltiples curaciones, alcanzaron diámetros de aproximadamente 8,0 cm x 3,5 cm con bordes violáceos, dolorosos y exudado amarillento.

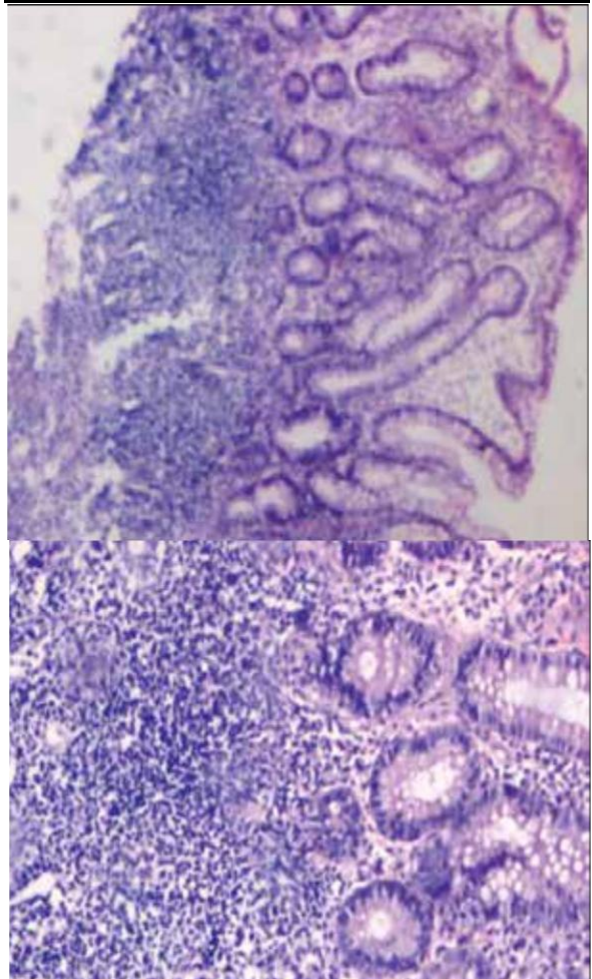
Se sugirió forunculosis generalizada versus pénfigo paraneoplásico como diagnóstico por lo cual se tomaron biopsias de las lesiones. Estas revelaron abscesos dérmicos, infiltrado neutrófilico y estudio de BK negativo; además, ausencia de granulomas, microorganismos y células neoplásicas. Finalmente, el diagnóstico anatomopatológico fue dermatosis neutrofilica. Ante este hallazgo y considerando el diagnóstico diferencial de las dermatosis neutrofilicas y diarrea sanguinolenta persistente, se sospechó de CU



Figura 5. Gran lesión ulcerada en colon descendente distal.

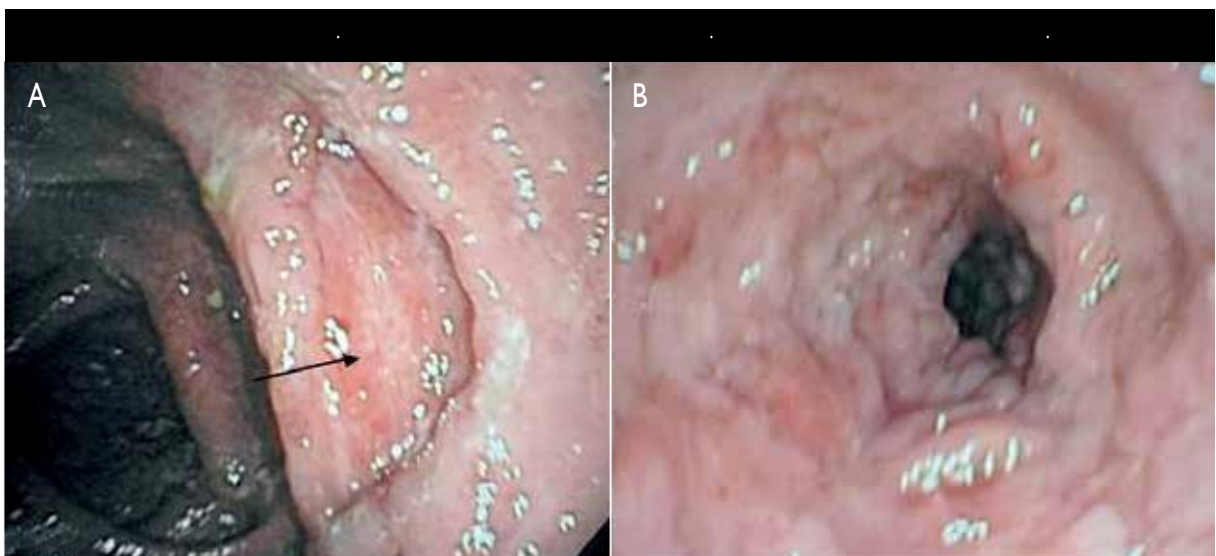


Figura 7. Biopsia de colon que muestra la distorsión de la arquitectura e infiltrado linfoplasmocitario.



omo causa de PG. Por tal motivo, se inició tratamiento on prednisona y sulfasalazina. Luego de cuatro días, emitió la fiebre; la diarrea desapareció progresivamente, e detuvo la aparición de nuevas lesiones cutáneas y las xistentes involucionaron notablemente.

a colonoscopia reveló una mucosa anal hasta 30 cm scendente normal. A este nivel se observó amplia esió ulcerada de aproximadamente 25 mm a 30 mm e bordes discretamente elevados en sacabocados con echo irregular y mucosa adyacente de aspecto nodular ue estrechaba la luz. (Figura 5) El resto de la mucosa omprometida en su totalidad hasta el ciego, irregular, ranular, nodular con presencia de pseudopólipos, y



algunos pólipos pequeños de aspecto inflamatorio, así como ulceraciones de 6 mm a 10 mm dispersas. En el colon ascendente, se observó una úlcera de 15 mm similar a la del sigmoides (Figura 6).

La biopsia de las lesiones de colon mostró mucosa con distorsión arquitectural significativa, denso infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario con focos de depleción mucinosa y cambios regenerativos; ausencia de granulomas, microabscesos, microorganismos y células neoplásicas (Figura 7). La biopsia de íleon distal mostró mucosa con leve edema sin otras alteraciones. Se concluyó que los hallazgos macroscópicos y microscópicos eran compatibles con CU.

Con todos los hallazgos, el diagnóstico final fue PG secundario a CU. Después de 21 días de hospitalización y evolución favorable el paciente fue dado de alta para manejo ambulatorio.

DISCUSIÓN

El PG fue descrito primero por Brocq, en 1916, como *phagedenisme geometrique*, y más tarde nombrado por Brunsting et al.⁶ Estos últimos consideraron el PG como diseminación de un foco infeccioso (como el intestino, en la CU, o el pulmón, en el empiema).⁷

La incidencia estimada de PG en la población general es 0,63/100 000/año y ocurre en menos de 5 % de los pacientes con CU.^{8,9} Sin embargo, a pesar de su baja incidencia, implica mayor morbilidad que el eritema nudoso. La principal manifestación en el paciente fue la presencia de dolor intenso de las diferentes lesiones ulceradas ya sea superficiales o profundas.

La patogénesis exacta del PG es desconocida. Ha sido descrito como un trastorno cutáneo de etiología incierta y como manifestación cutánea secundaria a trastornos sistémicos.¹⁰ Estudios recientes han identificado un nuevo gen, el TRAF3IP2, implicado en la susceptibilidad de ambas manifestaciones cutáneas (EN y PG) en pacientes con EII. Este gen codifica una proteína que modula la inmunidad humoral y juega un rol en la respuesta inmune de células T mediada por la IL-17.¹¹ Aproximadamente la mitad de los casos de PG tienen una enfermedad sistémica asociada.⁵ Algunos autores han reportado PG asociado a CU y a nódulo pulmonar.¹² Una revisión de literatura realizada en 2011 reportó 11 casos de nódulo pulmonar con o sin cavitación asociado a PG, cuyas biopsias mostraron granulomas inflamatorios necrotizantes no específicos.¹³

El diagnóstico de PG se realizó mediante la aplicación de criterios principales (progresión rápida de una úlcera cutánea necrótica dolorosa con bordes irregulares y socavados de color violáceo y exclusión de otras causas de ulceración cutánea); y, de criterios secundarios (antecedente sugestivo de patergia o síntomas o signos de cicatrización cribiforme, enfermedad o enfermedades sistémicas asociado con el PG, hallazgos histológicos (neutrofilia cutánea estéril ± inflamación mixta ± vasculitis linfocítica y respuesta al tratamiento con glucocorticoide sistémico).⁹

De todas las que se describen, el PG es la manifestación extraintestinal cutánea más grave vista en enfermedades inflamatorias intestinales, y es más frecuente en mujeres que en hombres, afecta predominantemente a miembros inferiores y es usualmente ulcerativa.⁴ El paciente de este caso presentó una distribución amplia, en cara, labios, tórax, región lumbar, genitales, extremidades inferiores y mano izquierda. Las lesiones del PG suelen aparecer como pústulas o pápulas eritematosas únicas o múltiples que pueden o no tener relación con trauma de la zona (patergia) y, aunque ocurren con mayor frecuencia en miembros inferiores, pueden, en general, afectar cualquier área del cuerpo.¹⁴ De hecho, las lesiones del paciente aumentaron considerablemente de diámetro tras múltiples curaciones. De otro lado, existen múltiples variantes de PG, entre ellas el PG ulcerativo (o clásico), que es el más frecuente, el pustular, el buloso o atípico, el vegetativo y otras variantes poco frecuentes como el peristomal y el genital.¹⁵

Existen pocos reportes de PG como forma de presentación inicial de CU y menos aún como PG generalizado y en múltiples formas. Se ha reportado el caso de una mujer de 36 años admitida para estudio de diarrea de tres semanas de evolución, que en su quinto día de hospitalización cursó con PG generalizado.¹⁶ La colonoscopia completa y el examen histopatológico revelaron CU. La paciente evolucionó favorablemente con tratamiento adecuado. El paciente no solo presentó la forma generalizada de PG, sino que desarrolló múltiples variantes del mismo. Se pudo observar la forma ulcerativa clásica, pustulosa y ampollosa atípica.

El principal tratamiento del PG es la administración de los corticoides sistémicos y el tratamiento de la enfermedad de fondo. Sin embargo, se ha reportado una tasa muy alta de recurrencia^{10,17-18} y cerca de 5 % de los casos son refractarios a los corticoides. Estos paciente han sido tratados exitosamente con ciclosporina A, tacrolimús, o



un agente biológico.^{19,20} En general, el tratamiento de las lesiones cutáneas mejora el compromiso visceral y viceversa.²¹ En el paciente presentado, ante la sospecha de CU, se empezó corticoterapia y sulfasalazina de manera simultánea. Las lesiones cutáneas y viscerales mejoraron clínicamente de forma rápida desde el inicio del tratamiento.

La EII es una entidad clínica definida por inflamación del tracto gastrointestinal. Se ha estimado una prevalencia de aproximadamente 0,37%. Sin embargo, en años recientes, este porcentaje se ha incrementado de forma notable.^{22,23} Las tasas de incidencia de la CU y de la enfermedad de Crohn (EC) varían ampliamente a nivel mundial, de 0,5 a 24,5 por 100 000 habitantes y de 0,1 a 16 por 100 000 habitantes, respectivamente.²³

La CU es una enfermedad crónica caracterizada por episodios recurrentes de inflamación limitada a la mucosa del colon.²⁴ Aunque menos del 10% de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal tienen manifestaciones extraintestinales al inicio de la presentación, el 25% de los pacientes tienen alguna manifestación extraintestinal durante su vida.²⁵

El paciente de este caso clínico presentó CU grave con compromiso del colon en toda su extensión y respuesta favorable a los corticosteroides por vía oral asociada a sulfasalazina; sin embargo, se describe que en este tipo de pacientes existe mayor recurrencias. Se observó como complicación de la CU, hemorragia digestiva baja y algunas áreas de estenosis, lo que hace suponer que el paciente presentaba la enfermedad desde tiempo atrás, difícil de estimar, con escasas manifestaciones clínicas.

El diagnóstico de CU se basa principalmente en parámetros clínicos, endoscópico e histológico. El estudio radiológico baritado ha quedado relegado, sin embargo, tiene aplicación cuando se tiene que evaluar estenosis de algún segmento de colon.

Según la clasificación de Montreal, adaptada en 2005 a la CU, se clasifica en tres grupos, de acuerdo a su extensión (pancolitis, colitis distal y proctitis) determinantes para el tratamiento y pronóstico. Además, existen índices para cuantificar el grado de actividad, mediante el uso de parámetros clínicos y de laboratorio; el más usado es el de Truelove-Witts, que ha sido adaptado de la clasificación de Montreal.

El tratamiento debe ser de acuerdo con el grado de actividad de la enfermedad y adaptarse a cada paciente.

El objetivo terapéutico ha sido la desaparición de los síntomas, así los estudios aleatorizados controlados de los últimos 10 años cada vez más han usado como punto final la curación de la mucosa comprobada endoscópicamente, ya que hay evidencia acumulada de que dicha curación se relaciona con una menor posibilidad de recaída o de colectomía. En tal sentido, se puede usar glucocorticoides, 5-aminosalicilatos, ciclosporina, agentes biológicos anti-TNF como infliximab y adalimumab.

Los pacientes que tienen recaídas frecuentes a pesar del tratamiento médico convencional óptimo tienen pocas opciones aparte de la cirugía. Sin embargo, algunos investigadores han informado buenos resultados con la indicación de otros fármacos inmunosupresores como el tacrolimus o un macrólido. Otros tratamientos emergentes incluyen el golimumab, otro agente anti-TNF- α ; el vedolizumab, un anticuerpo monoclonal dirigido contra la integrina $\alpha 4\beta 7$; y, la fosfatidilcolina, una clase de fosfolípido que se piensa es deficiente en el moco del colon de los pacientes con CU.

En conclusión, el PG puede anteceder o acompañar a la CU. Si las lesiones dérmicas son clínicamente manifiestas y primeras en presentarse a manera de brote puede retrasarse el diagnóstico de la enfermedad principal. Ante la sospecha clínica es prioritaria la endoscopia digestiva baja con biopsia antes que estudios microscópicos de la piel, ya que en esta última el infiltrado neutrofílico es el que destaca en relación a otros cambios menores que dependen de su evolución.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Su WP, Davis MD, Weenig RH, Powell FC, Perry HO. Pyoderma gangrenosum: clinicopathologic correlation and proposed diagnostic criteria. *Int J Dermatol.* 2004;43:790-800.
2. Wollina U. Pyoderma gangrenosum - a review. *Orphanet J Rare Dis.* 2007; 15:2-19.
3. Ampuero J, Rojas-Feria M, Castro-Fernández M, Cano C, Romero-Gómez M. J. Predictive factors for erythema nodosum and pyoderma gangrenosum in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol.* 2014;29(2):291-5.
4. Pereira N, Brites MM, Gonçalo M, Tellechea O, Figueiredo A. Pyoderma gangrenosum - a review of 24 cases observed over 10 years. *Int J Dermatol.* 2013;52(8):938-45.
5. Mliki RB, Riahi I, Fenniche S, Mokni M, Dhaoui MR, Dess N, et al. Pyoderma gangrenosum: A report of 21 cases. *Int J Dermatol.* 2002;41: 65-8.
6. Bhat RM, Nandakishore B, Sequeira FF, Sukumar D, Kamath GH, Martis J, et al. Pyoderma gangrenosum: An Indian perspective. *Clin Exp Dermatol.* 2011;36:242-7.
7. Ruocco E, Sanguiliano S, Gravina AG, Miranda A, Nicoletti G. Pyoderma gangrenosum: An updated review. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009; 23:1008-1017.

8. Langan SM, Groves RW, Card TR, Gulliford MC. Incidence, mortality, and disease associations of pyoderma gangrenosum in the United Kingdom: a retrospective cohort study. *J Invest Dermatol*. 2012;132:2166-170.
9. Freedberg DEI, Husain S, Swaminath A. Education and imaging. Gastrointestinal: severe inflammatory bowel disease-associated pyoderma gangrenosum. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013;28(11):1691.
10. Von den Driesch P. Pyoderma gangrenosum: A report of 44 cases with follow-up. *Br J Dermatol*. 1997;137:1000-1005.
11. Ciccacci C, Biancone L, Di Fusco D, Ranieri M, Condino G, Giardina E, et al. TRAF3IP2 gene is associated with cutaneous extraintestinal manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2013;7(1):44-52.
12. Li X, Chandra S. A case of ulcerative colitis presenting as pyoderma gangrenosum and lung nodule. *J Community Hosp Intern Med Perspect*. 2014;4: 1-5.
13. Batalla A, Perez-Pedrosa A, Garcia-Doval I, Gonzalez-Barcala FJ, Roson E, de la Torre C. [Lung involvement in pyoderma gangrenosum: A case report and review of the literature]. *Actas Dermosifiliogr*. 2011;102: 373-377.
14. Keltz M, Leibold M, Bishop S. Peristomal pyoderma gangrenosum. *J Am Acad Dermatol*. 1992;27:360.
15. Ramesh M, Bhat. Pyoderma gangrenosum: An update. *Indian Dermatol Online J*. 2012;3(1):7-13.
16. Giljača V, Lulić D, Ličina M, Stimac D, Cabrijan L, Mijandrušić Sinčić B. Generalized pyoderma gangrenosum associated with unrecognized ulcerative colitis. *Acta Dermatovenerol Croat*. 2014;22(1):63-64.
17. Ozdil S, Akyuz F, Pinarbasi B, Demir K, Karaca C, Boztas G, et al. Ulcerative colitis: Analyses of 116 cases (do extraintestinal manifestations effect the time to catch remission?). *Hepatogastroenterology*. 2004;51:768-770.
18. Vidal D, Puig L, Gilaberte M, Alomar A. Review of 26 cases of classical pyoderma gangrenosum: Clinical and therapeutic features. *J Dermatolog Treat*. 2004;15:146-152.
19. López de Maturana D, Amaro P, Aranibar L, Segovia L. Pioderma gangrenoso: experiencia clínica en 11 pacientes. *Rev Med Chil*. 2001;129:1044-1050.
20. Deregnacourt D, Buche S, Coopman S, Basraoui D, Turck D, Delaporte E. Pyoderma gangrenosum with lung involvement treated with infliximab. *Ann Dermatol Venerol*. 2013;140: 363-366.
21. Duarte AF, Nogueira A, Lisboa C, Azevedo F. Pyoderma gangrenosum clinical, laboratory and therapeutic approaches. Review of 28 cases. *Dermatol Online J*. 2009;15:3.
22. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*. 2012;142(1):46-54.
23. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P et al. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2011;140(6): 1785-1794.
24. Kornbluth AI, Sachar DB; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College Of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(3):501-523.
25. Monsén U, Sorstad J, Hellers G, Johansson C. Extracolonic diagnoses in ulcerative colitis: an epidemiological study. *Am J Gastroenterol*. 1990;85:711.

Correspondencia a: Dr. Leonidas Carrillo-Náñez
lchcarn@yahoo.es

Fecha de recepción: 14 de setiembre de 2014.
Fecha de aprobación: 30 de setiembre de 2014.