

Pioderma Gangrenoso como Manifestación Inicial de Síndrome Mielodisplásico

Andreína Acevedo Sulbarán, Juan David Oliva

Recibido 8/4/2020

Aceptado: 9/6/2020

Resumen

Introducción: El pioderma gangrenoso es una dermatosis neutrofílica poco común que se presenta como un desorden inflamatorio y ulcerativo de la piel. Más de la mitad de los pacientes que desarrollan esta afección, tienen asociada una enfermedad sistémica subyacente. **Caso clínico:** paciente femenina de 79 años de edad, previamente sana, quien acude por presentar desde 4 días antes, flictenas violáceas, de contenido serohemático que se decapitan dejando úlcera superficial de fondo eritematoso, y luego profundizaron, no mejoraron con antibióticos por lo que se toma biopsia cutánea que reporta hallazgos compatibles con pioderma gangrenoso; se inició tratamiento con corticoides tópicos y sistémicos evidenciando mejoría de las lesiones. Durante la investigación etiológica se constató descenso de todas las líneas hematológicas y la biopsia de médula ósea mostró síndrome mielodisplásico con displasia unilínea de bajo grado. **Discusión:** El pioderma gangrenoso de tipo buloso, está comúnmente asociado a enfermedades hematológicas; en pacientes sin alteraciones hematológicas iniciales, debe haber un seguimiento estricto enfocado en la búsqueda de estos trastornos en un lapso de hasta 10 años. Se trata con fármacos inmunosupresores e inmunomoduladores. **Conclusiones:** ante la presencia de pioderma gangrenoso se debe sospechar síndrome mielodisplásico.

Palabras clave: pioderma gangrenoso; dermatosis neutrofílica; síndrome mielodisplásico.

Abstract

Andreína Acevedo Sulbarán, Juan David Oliva.

Background: Pyoderma gangrenosum is an uncommon neutrophilic dermatosis that presents as an inflammatory and ulcerative disorder of the skin. More than half of patients with pyoderma gangrenosum develop the disorder in association with an underlying systemic disease. **Clinical case:** 79-year-old female patient, previously healthy, who consulted for a period of 4 days, purplish skin lesions, which, once decapitated, showed a superficial ulcer that did not improve with broad spectrum antibiotics. The biopsy is taken, which reports findings compatible with pyoderma gangrenosum, so treatment with topical and systemic corticosteroids is started showing improvement of the lesions. During the diagnostic workup, pancytopenia was verified and, after ruling out other etiologies, bone marrow biopsy was performed, which allowed the diagnosis of lower-risk myelodysplastic syndrome with single lineage dysplasia. **Discussion:** Bullous pyoderma gangrenosum is most commonly seen in patients with hematologic disease; due to the strong association between bullous PG and hematologic disease, patients who present without an associated hematologic disorder should be followed closely for the development of a hematologic disorder. **Conclusion:** Etiological search for pyoderma gangrenosum allows early diagnosis and timely treatment of the underlying disease.

PIODERMA GANGRENOSO COMO MANIFESTACIÓN INICIAL DE SÍNDROME MIELODISPLÁSICO

Keys words: *pyoderma gangrenosum; neutrophilic dermatosis; myelodysplastic syndrome.*

Introducción

El pioderma gangrenoso es una dermatosis neutrofílica poco común que se presenta como un desorden inflamatorio y ulcerativo de la piel. La forma más común de presentación es una pápula o pústula que progresa a una úlcera dolorosa con borde violáceo socavado y una base purulenta. Sin embargo, el pioderma gangrenoso también puede presentarse con lesiones ampollas y vegetativas. Más de la mitad de los pacientes que desarrollan esta afección, tiene asociada una enfermedad sistémica subyacente. La enfermedad inflamatoria intestinal, los trastornos hematológicos y la artritis reumatoide representan la mayor parte de los casos.¹

Presentación del caso

Se trata de paciente femenino de 79 años de edad, natural de Trujillo, procedente de La Guaira, sin antecedentes patológicos conocidos, quien refiere inicio de enfermedad actual 4 días previos a su consulta, caracterizado por aparición espontánea de flictenas en pierna derecha, de contenido serohemático, confluyentes, que se decapitan dejando fondo ulcerado, eritemato-violáceo, concomitante dolor punzante de fuerte intensidad que limita la deambulación, sin fiebre, acude a facultativo quien indica tratamiento antibiótico con cefadroxilo 500 mg cada 12 horas que cumple durante 3 días y ante persistencia de sintomatología acude para evaluación. En los antecedentes familiares destaca la presencia de un hermano con diagnóstico de cáncer de colon y madre fallecida por cáncer de mama. Así mismo, en el interrogatorio funcional, refiere pérdida de peso de aproximadamente 5 kg en el último mes, no asociado a hiporexia.

Al examen físico, se evidencia asimetría en miembros inferiores, dado por aumento de volumen en pierna derecha, con 5 cm de diferencia a nivel de tuberosidad tibial y 3 cm a nivel maleolar, con eritema, hipertermia local y múltiples flictenas, en la cara lateral e interna, la mayor de 10 x 10 cm de contenido serohemático no fétido, que se decapitan dejando fondo eritematoso (**Fig. 1**),

Figura 1 Lesiones en pierna derecha. Día 0 de hospitalización



doloroso a la palpación, con limitación funcional para la flexo-extensión de rodilla y tobillo. Se palpa adenomegalia en región inguinal de 3 cm de diámetro, blanda, renitente, móvil, dolorosa a la palpación. Dilatación de sistema venoso superficial en ambas piernas. El resto del examen físico se encontraba dentro de límites normales.

Los laboratorios de ingreso muestran una cuenta de glóbulos blancos en 4100/mm³ con predominio de neutrófilos en 73%, linfocitos 24%, monocitos 4%, eosinófilos 1%, hemoglobina 10,1g/dl, VCM: 123fl, HCM: 30,5pg, plaquetas: 73.000/mm³, urea: 32mg/dl, creatinina: 0,9mg/dl, glicemia al azar 145mg/dl, proteínas totales: 4,4g/dl (albúmina 1,4g/dl, globulinas 3,0g/dl).

Se plantea de ingreso el diagnóstico de celulitis ampollas, por lo que, previa toma de cultivo de contenido de flictenas y de tejido, se inicia antibioterapia empírica con cobertura para gérmenes gram positivos y gram negativos con clindamicina 600 mg cada 8 horas y ciprofloxacina 400 mg cada 12 horas.

5 días posterior a ingreso se recibe resultado de cultivo de secreción y de tejido sin evidencia de crecimiento bacteriano. En vista de persistir lesiones, que se extienden en profundidad y se tornan necróticas (**Fig. 2**), se toma biopsia de piel, con muestra del centro de las lesiones, borde y piel sana. Se realiza control de laboratorio con persistencia de leucopenia, ahora sin neutrofilia (GB:

Figura 2 Lesiones en pierna derecha: previa toma de biopsia de lesiones. Día 5 de hospitalización.



3950/mm³, neutrófilos: 65%, linfocitos: 33%, monocitos: 2%), así como anemia moderada macrocítica hipocrómica (hb: 9,5gr/dl, VCM: 120fl, HCM: 28pg) y trombocitopenia sin signos de sangrado (89000/mm³). Se planifica necrectomía de lesiones por lo que se realiza perfil de coagulación que reporta razón de PT: 1,3 y diferencia de PPT: +5 seg, posterior a la cual se evidencia exposición de plano muscular y tendones, con comunicación subcutánea entre úlceras (**Fig. 3**).

Figura 3 Lesiones en pierna derecha: posterior a necrectomía. Día 7 de hospitalización.



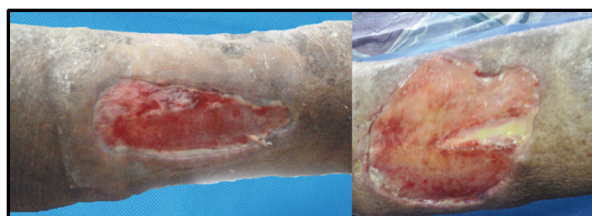
En su día 10 de hospitalización, se recibe resultado de biopsia de piel, que reporta infiltrado inflamatorio mixto, formación de abscesos dérmicos con áreas de necrosis, vasculitis y leucocitoclasia, compatible con pioderma gangrenoso; por lo que

se inicia tratamiento a base de esteroides tópicos con clobetasol al 0,05% en unguento asociado a prednisona 50mg vía oral, diario (0,75 mg/kg/día) y curas diarias con solución salina isotónica.

Como parte del estudio etiológico, se solicita factor reumatoide (FR), anticuerpos antinucleares (ANA), anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) y anticuerpos anti *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA), serologías para VIH, VHB, VHC, los cuales resultan negativos, VSG: 70 mm/h, PCR: negativo, sangre oculta en heces seriada: negativa; así mismo, se realiza endoscopia digestiva inferior donde se constata presencia de pólipos en colon descendente en número de 3, los cuales son reseca-dos enviando muestra para biopsia que reporta sin atipias.

En vista de mejoría de las lesiones la paciente es egresada en su día 20 de hospitalización (10mo día de inicio de esteroides) (**Fig. 4**), con continuación de esteroides tópicos y vía oral durante 4 semanas con posterior disminución progresiva de la dosis hasta su retiro, así como curas interdiarias; evidenciando remisión completa de la lesión a los 8 meses.

Figura 4 Lesiones en pierna derecha: 7mo día de inicio de esteroides. Día 20 de hospitalización. Alta médica.



En control por consulta externa, 4 semanas posterior a egreso, se recibe cultivo para hongos y micobacterias sin evidencia de crecimiento, además de resultados de laboratorios que reporta glóbulos blancos 4200/mm³, neutrófilos 63%, linfocitos 31% monocitos 5%, eosinófilos 1%, hemoglobina 8,7g/dl VCM: 128fl, HCM: 31pg, plaquetas: 115000/mm³, creatinina 0,6 mg/dl, BUN 11 mg/dl, proteínas totales: 5,3 g/dl albúmina 2,1 g/dl, globulinas 3,2 g/dl, ácido úrico: 2,6 mg/dl, LDH: 526 UI/L, en vista de paciente persistir pancitopenia, se

PIODERMA GANGRENOSO COMO MANIFESTACIÓN INICIAL DE SÍNDROME MIELODISPLÁSICO

solicita niveles de ácido fólico, vitamina B, perfil ferrocínético y sangre oculta en heces, los cuales se encuentran dentro de límites normales. En vista de descenso de todas las líneas celulares en hematología, se realiza frotis de sangre periférica (macrocitosis y anisopoiquilocitosis, sin evidencia de blastos), reticulocitos (<0,5%), y es evaluada por hematólogo quien realiza biopsia de médula ósea, que reporta hiper celular con serie eritroide displásica mayor a 10% y presencia de eritroblastos de 3%.

En base a estos hallazgos se realiza diagnóstico de síndrome mielodisplásico con displasia unilínea, con un puntaje IPSS-R de 2 pts que categoriza como riesgo bajo por lo que se inicia tratamiento de soporte con eritropoyetina 30.000 UI SC semanales, con respuesta satisfactoria, dado por incremento de cifras de hb > 1,5 gr/dl a las 8 semanas.

Discusión

El pioderma gangrenoso es un desorden raro, con incidencia estimada de 3-10 por millón de personas al año, pudiendo afectar cualquier edad, con mayor frecuencia al sexo femenino.² Clásicamente se presentan como pápulas, pústulas o vesículas que se expande y rompen formando una lesión ulcerada dolorosa, con o sin fiebre.^{3,4} Se describen 4 subtipos: ulcerativo (presentación clásica), bulloso (atípico), pustular y vegetativo.³

Más de 50% de los casos están asociados a enfermedades sistémicas: enfermedad inflamatoria intestinal (41%), artritis reumatoide (21%), neoplasias de órganos sólidos (7%), neoplasias hematológicas (6%) y otros desórdenes hematológicos (5%) como gammapatía monoclonal de significado incierto, síndrome mielodisplásico y policitemia vera.⁵ Algunos estudios de prevalencia muestran que la edad es un factor de riesgo importante para la etiología, siendo la causa más importante en menores de 65 años la enfermedad inflamatoria intestinal, mientras que en mayores de 65 años los desórdenes hematológicos y neoplásico cobran mayor relevancia.⁶

Los hallazgos de laboratorio son inespecíficos, puede haber leucitosis (no presentada por nuestra

paciente), y elevación de reactantes de fase aguda como VSG y PCR (evidenciado en el caso presentado).⁴ Los hallazgos histopatológicos son variados y no patognomónicos, pudiendo encontrarse abscesos intradérmicos con infiltración neutrofílica, inflamación mixta y vasculitis linfocítica.⁷

En el caso de esta paciente, el pioderma gangrenoso tuvo una presentación poco frecuente, como lo es la variedad bullosa, dado por la presencia de flictenas violáceas, que se rompen dejando áreas ulceradas, no dolorosas, con biopsia que reporto inflamación mixta, con abscesos intradérmicos y áreas de vasculitis y leucocitoclasia, lo cual, en conjunto con cultivo para bacterias, hongos y micobacterias sin evidencia de crecimiento, permite establecer el diagnóstico de esta entidad.

En aproximadamente 10% de los casos con impresión diagnóstica de pioderma gangrenoso, el diagnóstico definitivo resulta ser otro, por lo cual el diagnóstico diferencial es importante, y debe hacerse principalmente con procesos infecciosos bacterianos como celulitis, erisipela y fascitis necrotizante, además de infecciones micóticas y por micobacterias típicas y atípicas, por otro parte, es importante descartar otras causas de lesiones ulceradas como las vasculitis de pequeños vasos, y enfermedades malignas como linfoma cutáneo.⁸

El estudio etiológico de pacientes sin causa clara debe incluir: hematología completa, perfil hepático, renal, anticuerpos antinucleares, ANCA, serologías de hepatitis virales, factor reumatoide y colonoscopia para el análisis de enfermedad inflamatoria intestinal,⁴ los cuales, en el caso de esta paciente, se encontraban dentro de límites normales, a excepción, del perfil hematológico donde se evidenció descenso de todas las líneas celulares, con marcada macrocitosis.

El pioderma gangrenoso de tipo bulloso, está comúnmente asociado a enfermedades hematológicas, en pacientes que se presenten sin alteraciones hematológica inicialmente, deben tener un seguimiento estricto enfocado en la búsqueda de estos trastornos que pueden presentarse hasta en un lapso de 10 años.⁹

En el seguimiento de nuestra paciente, posterior a descartar de déficit nutricionales que pudieran explicar las alteraciones hematológicas presentadas, se realizó biopsia de médula ósea, encontrándose hallazgos cónsonos con síndrome mielodisplásico con displasia unilínea, específicamente eritroide, de bajo riesgo (dado por puntaje de IPSS-R de 2 puntos); en estos pacientes con bajo riesgo de transformación a LMA, la indicación terapéutica incluye el uso de estimulantes de colonias y eritropoyetina, la cual fue iniciada en nuestra paciente con respuesta satisfactoria dado por el ascenso de cifras de hemoglobina.¹⁰

Con respecto al tratamiento del pioderma gangrenoso, es importante asegurar la limpieza de las lesiones mediante soluciones antisépticas o solución salina estéril;³ en casos leves, la primera línea terapéutica son los glucocorticoides tópicos con o sin un inhibidor de calcineurina como tacrolimus, en pacientes con rápida progresión de la enfermedad se debe asociar glucocorticoides sistémicos a dosis iniciales de 0,75 mg/kg/día de prednisona (o su equivalente) por al menos 4 semanas. Los pulsos de corticoides como terapia inicial están indicados en enfermedad agresiva con dolor intenso. La respuesta a glucocorticoides es rápida, evidenciando estabilización de la lesión (ausencia de empeoramiento) en la primera semana.¹¹

En pacientes que no toleran o no tiene respuestas a los glucocorticoides, otro medicamento de primera línea es la ciclosporina a dosis de 4-5 mg/kg con titulación según sea tolerada, tomando en cuenta su toxicidad renal y la hipertensión como efecto secundario.¹²

En cuanto al tratamiento de segunda línea, para casos refractarios, se encuentran inhibidores de TNF (infliximab, adalimumab, etanercept), micofenolato mofetil, azatriopina y metotrexate, los cuales no son adecuados como monoterapia, obteniéndose mejores beneficios cuando se combinan con glucocorticoides sistémicos. Otros son dapsona y minociclina que en casos leves son bien toleradas con buena respuesta clínica. En pacientes refractarios tanto a terapia de primera como de segunda línea, está indicado el uso de inmunoglo-

bulina intravenosa y agentes alquilantes como la ciclofosfamida.^{11,12}

Así mismo el control del dolor es importante, pudiendo ameritar el uso de opioides para su manejo adecuado. El tiempo de cicatrización es variable y depende del tamaño de la lesión y de la respuesta del tratamiento, pudiendo ser de 6 hasta 24 meses.¹

En nuestro paciente, se utilizó como tratamiento inicial los glucocorticoides tópicos y sistémicos en conjunto con limpieza de las lesiones con solución salina estéril, obteniendo mejoría satisfactoria con remisión completa de lesiones a los 8 meses.

Conclusión

El pioderma gangrenoso es un trastorno poco frecuente, que, frecuentemente, está asociado a enfermedades sistémicas importantes, pudiendo encontrarse incluso años antes de la presentación de la misma. Por lo cual resulta de vital importancia la investigación etiológica del cuadro que conllevaría a un diagnóstico precoz y tratamiento oportuno de la enfermedad subyacente.

Referencias:

1. Ahronowitz I, Harp J, Shinkai K. Etiology and management of pyoderma gangrenosum: a comprehensive review. *Am J Clin Dermatol* 2012; 13:191.
2. G Nicoletti Ruocco E, Sangiuliano S, Gravina AG, et al. Pyoderma gangrenosum: an updated review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23:1008.
3. Powell FC, Hackett BC, Wallach D. Pyoderma gangrenosum. In: Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, 8th ed, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, et al (Eds), McGraw-Hill Companies, Inc., New York 2012. Vol 1, p.371
4. Wong WW, Machado GR, Hill ME. Pyoderma gangrenosum: the great pretender and a challenging diagnosis. *J Cutan Med Surg* 2011; 15:322.
5. Binus AM, Qureshi AA, Li VW, Winterfield LS. Pyoderma gangrenosum: a retrospective review of patient characteristics, comorbidities and therapy in 103 patients. *Br J Dermatol* 2011; 165:1244.
6. Ashchyan HJ, Butler DC, Nelson CA, et al. The Association of Age With Clinical Presentation and Comorbidities of Pyoderma Gangrenosum. *JAMA Dermatol* 2018; 154:409.
7. Su WP, Davis MD, Weenig RH, et al. Pyoderma gangrenosum: clinicopathologic correlation and proposed diagnostic criteria. *Int J Dermatol* 2004; 43:790.
8. Weenig RH, Davis MD, Dahl PR, Su WP. Skin ulcers misdiagnosed as pyoderma gangrenosum. *N Engl J Med* 2002; 347:1412.
9. Callen JP, Jackson JM. Pyoderma gangrenosum: an update. *Rheum Dis Clin North Am* 2007; 33:787.
10. Malcovati L, Hellström-Lindberg E, Bowen D, et al. Diagnosis and treatment of primary myelodysplastic syndromes in adults: recommendations from the European LeukemiaNet. *Blood* 2013; 122:2943.

11. Reichrath J, Bens G, Bonowitz A, Tilgen W. Treatment recommendations for pyoderma gangrenosum: an evidence-based review of the literature based on more than 350 patients. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53:273.
12. Prajapati V, Man J, Brassard A. Pyoderma gangrenosum: common pitfalls in management and a stepwise, evidence-based, therapeutic approach. *J Cutan Med Surg* 2009; 13 Suppl 1:S2.