

<https://doi.org/10.24245/drm/bmu.v68i4.9948>

Pioderma gangrenoso: un caso de tratamiento exitoso con diaminodifenilsulfona

Pyoderma gangrenosum: A case of successful treatment with diaminodiphenyl sulfone.

Jesús Arturo Madueño Padilla,¹ José Luis Antonio Gonzaga,² Araceli Barrera Jácome³

ANTECEDENTES

El pioderma gangrenoso es una rara y debilitante enfermedad cutánea inflamatoria que se clasifica como un trastorno neutrofilico. Esta afección se caracteriza por úlceras dolorosas y profundas en la piel que tienden a agrandarse y mostrar un aspecto necrótico similar a la gangrena. A pesar de su nombre, no está relacionado con una infección bacteriana, como sugiere el término “pioderma”. Se describen 4 subtipos: ulcerativo (manifestación clásica), ampolloso (atípico), pustular y vegetativo.¹

Aunque su causa exacta no se comprende por completo, el hecho de que se asocie con enfermedad sistémica autoinmunitaria y el fenómeno de patergia sugieren una anormalidad inmunológica con una respuesta inflamatoria exagerada y no controlada a estímulos inespecíficos.^{1,2} En personas susceptibles, la respuesta inmunitaria se dirige erróneamente contra los tejidos sanos de la piel, provocando una inflamación excesiva y la formación de úlceras. También se ha sugerido que es secundaria a disfunción de los neutrófilos, porque hay evidencia de tráfico anormal y alteraciones metabólicas. Además, las gammapatías por IgA, frecuentes en el pioderma gangrenoso, pueden alterar la quimiotaxis *in vitro*.² Sin embargo, no es claro si estas anormalidades son la causa de la enfermedad o son un epifenómeno.

¹ Médico residente de segundo año de Medicina Interna, Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza, IMSS, Ciudad de México.

² Dermatólogo, Hospital General de Zona 27, Ciudad de México. Práctica privada.

³ Dermatopatóloga, práctica privada.

Recibido: julio 2023

Aceptado: agosto 2023

Correspondencia

Jesús Arturo Madueño Padilla
jamp.arturo@gmail.com

Este artículo debe citarse como:
Madueño-Padilla JA, Antonio-Gonzaga JL, Barrera-Jácome A. Pioderma gangrenoso: un caso de tratamiento exitoso con diaminodifenilsulfona. Dermatol Rev Mex 2024; 68 (4): 574-578.

También se ha demostrado sobreexpresión de IL-8 y en xenoinjertos humanos transfectados con IL-8 humana recombinante se ha inducido ulceración similar a la observada en el pioderma gangrenoso.² Se cree que los desencadenantes o perpetuantes de la enfermedad son: predisposición genética, agentes infecciosos aún no definidos y fenómenos parainmunitarios o paraneoplásicos.^{2,3}

La prevalencia de esta dermatosis se estima en 3 a 10 casos por millón de habitantes, puede afectar a cualquier grupo de edad con predominio del sexo femenino entre 20 y 50 años.⁴ Más del 50% de los casos se asocian con enfermedades sistémicas: enfermedad inflamatoria intestinal (41%), artritis reumatoide (21%), neoplasias de órganos sólidos (7%), neoplasias hematológicas (6%) y otros trastornos hematológicos (5%): gammapatía monoclonal de significado incierto, síndrome mielodisplásico y policitemia vera.⁵ Algunos estudios de prevalencia muestran que la causa depende de la edad; la causa más importante en menores de 65 años es la enfermedad inflamatoria intestinal, mientras que en mayores de 65 años los trastornos hematológicos y neoplásicos cobran mayor relevancia.⁶

Los síntomas de pioderma gangrenoso pueden ser dolorosos y debilitantes, lo que afecta significativamente la calidad de vida de los pacientes. El diagnóstico a menudo se basa en la apariencia característica de las lesiones y se confirma mediante biopsias de piel que descartan otras afecciones con síntomas similares.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 73 años de edad; padecía diabetes tipo 2 e hipertensión arterial sistémica con adecuado control. Inició su padecimiento actual 45 días previos a la consulta de primera vez de Dermatología posterior a la aplicación intramuscular de Bedoyecta (hidroxocobalamina, tiamina, piridoxina) con una dermatosis

caracterizada por mancha eritematosa inicialmente tratada como eritema fijo pigmentado con clobetasol y antihistamínico, sin mejoría. En cita de revisión posterior a un mes se encontró una dermatosis localizada en la región glútea derecha, caracterizada por dos neoformaciones circulares con bordes elevados y centro atrófico, muy dolorosas, de 3 x 3 y 1 x 1 cm de diámetro (**Figuras 1 y 2**), por lo que se tomó biopsia de piel por punción de 5 mm y se mandó a estudio de histopatología.

El reporte de histopatología mostró fragmentos de tejido que exhibía ortoqueratosis laminar, epidermis casi totalmente ulcerada y, en el fragmento visible, acantosis moderada e irregular con alargamiento de los procesos interpapila-

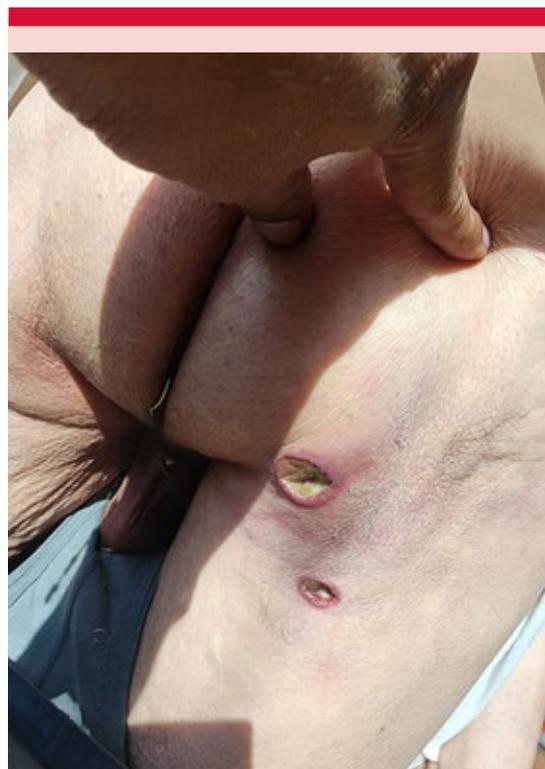


Figura 1. Panorámica de dermatosis compuestas por úlceras circulares con bordes elevados y centro atrófico.



Figura 2. Acercamiento de las úlceras de bordes limitados.

res. En la porción ulcerada la dermis mostraba intensa necrosis rodeada por un denso infiltrado de incontables neutrófilos y en la periferia había vasos dilatados y congestivos con endotelio edematizado rodeados de moderado infiltrado de linfocitos y neutrófilos. El otro fragmento mostró ortoqueratosis laminada y epitelio con tendencia al aplanamiento de los procesos interpapilares. La dermis superficial contenía un infiltrado perivascular, conformado por linfocitos, neutrófilos y eosinófilos, que penetraba focalmente al endotelio vascular y se entremezclaba con eritrocitos extravasados; se identificaron zonas de leucocitoclasia. **Figuras 3, 4 y 5**

El resto del estroma mostró escasos anexos. El diagnóstico microscópico fue compatible con pioderma gangrenoso en fase inicial.



Figura 3. Biopsia de tejido con ortoqueratosis laminar, epidermis ulcerada, con acantosis moderada e irregular con alargamiento de los procesos interpapilares (H&E 5x).

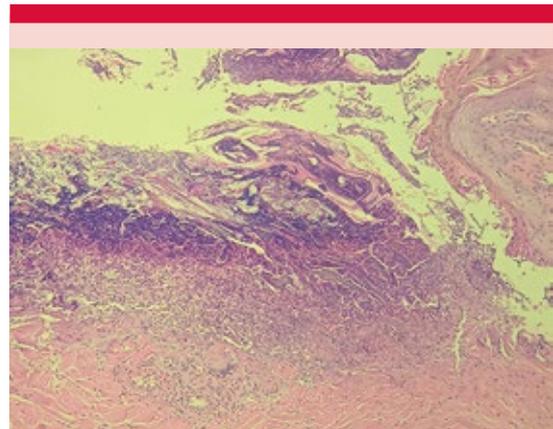


Figura 4. Biopsia con acercamiento con úlcera en la dermis, con intensa necrosis rodeada por un denso infiltrado de neutrófilos (H&E 10x).

Se administró tratamiento sistémico con prednisona a dosis de 25 mg vía oral en dosis de reducción con alivio parcial y una vez que el estudio de histopatología confirmó el diagnóstico, se agregó diaminodifenilsulfona a dosis de 100 mg al día vía oral, con lo que al mes de seguimiento se observó mejoría. **Figura 6**

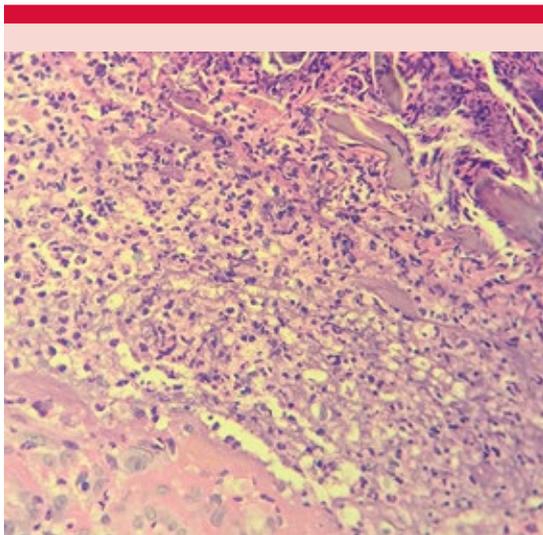


Figura 5. Biopsia con acercamiento de infiltrado conformado por linfocitos, neutrófilos y eosinófilos (H&E 40x).



Figura 6. Respuesta al tratamiento y reducción de las úlceras.

DISCUSIÓN

Este artículo describió el caso de un paciente masculino que acudió a la consulta privada con una

dermatosis compatible con pioderma gangrenoso, que es una enfermedad inusual en la consulta dermatológica, pero su hallazgo puede ser decisivo para la detección de una enfermedad sistémica, principalmente de origen autoinmunitario o neoplásico, que puede manifestarse, incluso, años después del diagnóstico de la dermatosis.

Tratamiento

El tratamiento puede ser desafiante y varía según la gravedad del caso, debe dirigirse contra el pioderma gangrenoso y el trastorno sistémico asociado si lo hubiera. Están descritos tratamientos locales (corticosteroides intralesionales, peróxido de benzoilo, ciclosporina, tacrolimus al 0.5%, mostaza nitrogenada, entre otros) y sistémicos (corticosteroides, sulfasalazina, sulfapiridina, dapsona, clofazimina, azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina, tacrolimus y micofenolato mofetil).^{1,7}

En estudios que han comparado los resultados del tratamiento con ciclosporina o prednisona no se han detectado diferencias significativas en la velocidad, tasa de curación, dolor o tiempo hasta la recurrencia después de seis semanas de tratamiento. Por tanto, debe considerarse el contexto clínico en el que se utiliza cada fármaco. La ciclosporina puede ser el agente sistémico a elegir en pacientes con obesidad, diabetes mellitus, osteoporosis, ulceración péptica o antecedentes de enfermedades mentales. Por el contrario, la prednisona se ve favorecida sobre la ciclosporina en pacientes con insuficiencia renal, hipertensión y malignidad conocida.⁸

A pesar de tener diferentes mecanismos de acción, los agentes biológicos han demostrado al menos cierto grado de eficacia en el tratamiento del pioderma gangrenoso. Entre los casos clínicos y series de casos, se recogen diferentes dosis, frecuencias de dosificación, métodos para determinar la eficacia y el tiempo para declarar el éxito o el fracaso del tratamiento, lo que hace que la comparación sea difícil. De todos

los agentes biológicos disponibles actualmente, hasta la fecha sólo infliximab se ha estudiado en un ensayo con distribución al azar, doble ciego y controlado con placebo. Específicamente en pacientes con pioderma gangrenoso y enfermedad inflamatoria intestinal concurrentes, infliximab y adalimumab han demostrado altas tasas de curación en comparación con la azatioprina y la ciclosporina, que fueron razonablemente eficaces, o con los corticosteroides, con bajo poder curativo a menos que se empezasen a administrar a tiempo y en dosis altas.⁹

La limpieza de la herida, la administración adecuada de agentes antimicrobianos tópicos (en el contexto de colonización) si están indicados, un entorno húmedo y el control del edema mediante compresión son fundamentales en el tratamiento de la herida del pioderma gangrenoso.¹⁰

La inmunosupresión es la base del tratamiento del pioderma gangrenoso y los fármacos sistémicos mejor estudiados son los corticosteroides sistémicos y la ciclosporina A.¹¹ El tratamiento sistémico inicial de esta dermatosis consiste en prednisona oral a dosis de 1-2 mg/kg/día. Si hay respuesta, ésta suele observarse tras dos a cuatro semanas de iniciado el tratamiento. A partir de ese momento, se recomienda una reducción lenta gradual de la prednisona hasta su suspensión. Existen otros inmunosupresores, como la diaminodifenilsulfona (dapsona) a dosis de 100-200 mg al día, que actúa inhibiendo la migración de los neutrófilos. Suele asociarse con corticosteroides sistémicos y necesita controles hematológicos para vigilar sus efectos secundarios, como metahemoglobinemia y hemólisis.^{11,12}

CONCLUSIONES

El tratamiento del pioderma gangrenoso aún resulta controvertido. Se necesitan tratamientos sistémicos y tópicos asociados, con terapia física y vigilancia estricta de los efectos secundarios indeseables de los fármacos inmunosupresores.

En la actualidad el paciente se encuentra en protocolo diagnóstico en busca de alguna otra enfermedad asociada.

REFERENCIAS

1. 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, editors. New York: McGraw-Hill Companies, 2012; 1: 371.
2. Ruocco E, Sangiuliano S, Gravina AG, Miranda A, Nicoletti G. Pyoderma gangrenosum: an updated review. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV* 2009; 23 (9): 1008-17. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2009.03199.x
3. Von den Driesch P. Polymorphonuclears: structure, function, and mechanisms of involvement in skin diseases. *Clin Dermatol* 2000; 18 (3): 233-44. DOI: 10.1016/s0738-081x(99)00116-9
4. Monari P, Moro R, Motolese A, Misciali C, et al. Epidemiology of pyoderma gangrenosum: Results from an Italian prospective multicentre study. *Int Wound J* 2018; 15 (6): 875-9. DOI: 10.1111/iwj.12939
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. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2011.10565.x
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. DOI: 10.1001/jamadermatol.2017.5978
7. Brooklyn T, Dunill G, Probert C. Diagnosis and treatment of pyoderma gangrenosum. *BMJ* 2016; 333: 181-84. DOI: 10.1136/bmj.333.7560.181
8. Goldust M, Hagstrom EL, Rathod D, Ortega-Loayza AG. Diagnosis and novel clinical treatment strategies for pyoderma gangrenosum. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2020; 13 (2): 157-61. DOI: 10.1080/17512433.2020.1709825
9. Partridge ACR, Bai JW, Rosen CF, Walsh SR, et al. Effectiveness of systemic treatments for pyoderma gangrenosum: a systematic review of observational studies and clinical trials. *Br J Dermatol* 2018; 179 (2): 290-5. DOI: 10.1111/bjd.16485
10. George C, Deroide F, Rustin M. Pyoderma gangrenosum - a guide to diagnosis and management. *Clin Med (Lond)* 2019; 19 (3): 224-8. DOI: 10.7861/clinmedicine.19-3-224
11. Konopka CL, Padulla GA, Ortiz MP, Beck AK, et al. Pioderma gangrenoso: um artigo de revisão. *J Vascul Bras* 2013; 12 (1): 25-33. doi:10.1590/s1677-54492013000100006
12. Seok HH, Kang MS, Jin US. Treatment of atypical pyoderma gangrenosum on the face. *Arch Plast Surg* 2013; 40 (4): 463. doi:10.5999/aps.2013.40.4.463