

Pioderma gangrenoso refractario y Talidomida

Refractory pyoderma gangrenous and Thalidomide

David Loja-Oropeza ¹, Maricela Vilca-Vásquez ², Bruno Loja-Vilca ³,
César Chian-García ⁴

RESUMEN

El pioderma gangrenoso es una dermatosis neutrofílica que presenta seis variantes clínicas. Reportamos el caso de una mujer de 31 años, quien cursa con la forma clásica o ulcerosa de pioderma gangrenoso caracterizado por tres úlceras con secreción purulenta, de bordes irregulares, violáceos, socavados, dolorosas, de evolución tórpida, con patergia positivo, sin respuesta inicial a corticoides sistémicos. La biopsia de piel muestra infiltrado neutrofílico, sin vasculitis. No se asoció a comorbilidades subyacentes. Respuesta dramática con talidomida. La curación dejó cicatriz cribiforme. El objetivo es revisar el cuadro clínico, los criterios diagnósticos y el enfoque terapéutico de esta rara entidad. Concluimos que el diagnóstico de pioderma gangrenoso es complejo y en los casos refractarios hay buena respuesta con talidomida.

Palabras clave: pioderma gangrenoso refractario; fenómeno de patergia; signo de Gulliver; Talidomida.

ABSTRACT

Pyoderma gangrenosum is a neutrophilic dermatosis that presents six clinical variants. We report the case of a 31-year-old woman, who presents with the classic or ulcerative form of pyoderma gangrenosum characterized by three ulcers with purulent secretion, with irregular, violaceous, undermined, painful edges, with a torpid evolution, with positive pathergy, without initial response to systemic corticosteroids. Skin biopsy shows neutrophilic infiltrate, without vasculitis. It was not associated with underlying comorbidities. Dramatic response with thalidomide. The healing left a cribriform scar. The objective is to review the clinical picture, diagnostic criteria and therapeutic approach of this rare entity. We conclude that the diagnosis of pyoderma gangrenosum is complex and in refractory cases there is a good response with thalidomide.

Keywords: refractory pyoderma gangrenosum; pathergy phenomenon; Gulliver's sign; Thalidomide.

¹ Médico Especialista en Medicina Interna. Clínica Internacional Sede San Borja, Lima - Perú.

² Médico Cirujano. Policlínico San Luis, Essalud, Lima - Perú.

³ Médico Cirujano. Universidad San Martín de Porres, Lima - Perú.

⁴ Jefe del Departamento Anatomía Patológica Hospital Arzobispo Loayza, Lima - Perú.

Citar como: Loja-Oropeza D, Vilca-Vásquez M, Loja-Vilca B, Chian-García C. Pioderma gangrenoso refractario y Talidomida. *Interciencia méd.* 2024;14(2): 55-60. DOI: [10.56838/icmed.v14i2.208](https://doi.org/10.56838/icmed.v14i2.208).

Recibido: 05/04/2024 **Aprobado:** 21/05/2024



Esta obra está bajo una licencia internacional [Creative Commons Atribución 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Introducción

Las dermatosis neutrofilicas constituyen un grupo de entidades de carácter no infeccioso, en la que se encuentra un infiltrado neutrofilico estéril, sin evidencia de vasculitis. Ellas incluyen el pioderma gangrenoso (PG) y el síndrome de Sweet, entre las más importantes, y la psoriasis pustulosa generalizada, eritema elevatum diutinum, hidranedinitis ecrina neutrofilica entre otras.^{1,2}

Cuando esta infiltración cutánea por neutrófilos afecta órganos profundos, se ha dado en llamar enfermedad neutrofilica. Ante esta circunstancia, es preciso investigar enfermedades asociadas. Entre ellas gammopatias monoclonales, enfermedad intestinal inflamatoria (EII), neoplasias como los síndromes mieloproliferativos, collagenopatías como lupus eritematosos sistémico, artritis reumatoide y espondilitis anquilosante.^{1,2}

El PG es una entidad que se caracteriza por su naturaleza purulenta y necrotizante de evolución tórpida y progresiva. Se presenta más frecuentemente entre los 40 y 60 años, principalmente en mujeres. Comienza como un nódulo o placa en la región pretibial, que se ulcera y se acompaña de dolor importante. Rodeada de márgenes muy definidos con bordes violáceos o eritematosos. Las úlceras pueden ser únicas, múltiples y recurrentes, cuando curan con el tratamiento inmunosupresor lo hacen con una cicatriz hipotrófica descrita en “papel de cigarrillo”. Las manifestaciones sistémicas asociadas, incluyen, fiebre, mialgias, malestar general y pérdida ponderal.^{3,4}

Existen seis variantes de PG: la ulcerativa o clásica que suele asociarse a EII, artritis reumatoide, artritis seronegativa, gammapatia monoclonal y neoplasias hematológicas. La forma pustular, emparentada con EII. La forma bulosa asociada a EII y leucemia mielocitica aguda. La forma vegetante que no muestra asociación conocida. La forma periostomal, que puede coexistir con EII, neoplasias del tracto digestivo y gammopatias monoclonales. La forma postquirúrgica, que suelen darse posteriores a una cirugía abdominal o de mama.^{3,4}

Del universo de PG el 85% corresponden a la forma ulcerativa o clásica y de este grupo el 45% son de origen idiopático. El diagnóstico suele ser ominoso, a la fecha existen tres propuestas de criterios diagnósticos, el de Su, el Consenso de Delphi y el de PARACELSUS (acrónimo inglés).^{5,6}

En relación con el tratamiento no existe un “estándar de oro”. Las categorías de terapia incluyen tres grupos: Tópicos reservado para los casos leves, sistémicos y quirúrgicos para los casos severos.⁶ Nosotros presentamos el caso de un pioderma gangrenoso clásico, severo, refractario a corticosteroides, que respondió excelentemente a la talidomida. Se revisa la literatura.

Caso Clínico

Acudió una paciente mujer de 31 años, con tiempo de enfermedad de 6 meses de evolución, con un nódulo en el dorso del pie izquierdo tras un esguince de tobillo. En un Centro de Salud le hacen una incisión para curaciones. Recibió antibióticos y corticoides sistémicos con mala evolución, formándose dos úlceras que no cierran. Seis meses después sufre un accidente laboral con ulceración del primer dedo pie izquierdo. Las tres úlceras muy dolorosas, con secreción purulenta, con flogosis y bordes necróticos que impiden la deambulacion. (Figura 1 y figura 2)



Figuras 1 y 2. Úlceras cutáneas de bordes necróticos y socavados con secreción purulenta.

Al examen, facies cushingoide, estrías violáceas en abdomen y miembros. No sinovitis, rango articulares conservados.

En el laboratorio, presentó hemograma normal con anemia leve, en el cultivo de secreción de herida creció *Serratia marcescens* y *E. coli*. Recibió imipenem y vancomicina, con evolución estacionaria. Se hizo descartar de autoinmunidad, antinucleares, anti CCP, perfil ENA, crioglobulinas, creatinofosfokinasa, serología para hepatitis viral B, C, lúes, HTLV-I, HIV no contributorios. También se solicitaron proteinograma electroforético con hipoalbuminemia leve. Proteína C reactiva elevada en 10.5 mg/dl. Ecografía abdominal: litiasis vesicular

Se tomó una biopsia de piel con los siguientes resultados: Epidermis con foco de necrosis, en lecho ulceroso se observa abundante infiltrado inflamatorio en dermis profunda de tipo polimorfonuclear. No se observaron vasculitis, microorganismos, granulomas ni neoplasia. (Figuras 3, 4)

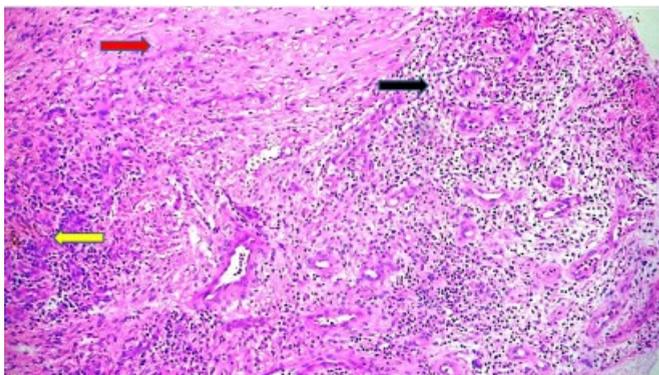


Figura 3. Áreas de fibrosis (rojo), infiltrado inflamatorio crónico, neovascularización (negro) y depósitos focales de hemosiderina (amarillo)

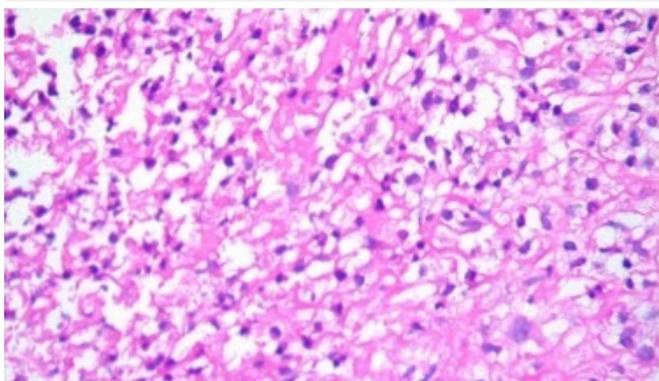


Figura 4. Infiltrado inflamatorio mixto difuso, con neutrófilos, linfocitos e histiocitos

Siete semanas después de iniciar talidomida a dosis de 200 mg diarios presenta resolución completa de las úlceras cutáneas con cicatriz cribiforme, como se muestra en las figuras 5 y 6. En el seguimiento, un año después no ha presentado recurrencia.



Fig. 5



Fig. 6

Figuras 5 y 6. Cicatriz cribiforme atrófica en “papel de cigarrillo” mostrando el Signo de Gulliver, proyección del epitelio como cuerdas que une la úlcera y la piel normal que la rodea

Discusión

Clínicamente el PG en su versión clásica se caracteriza, por la presencia de un nódulo o una pústula que se ulcera acompañada de dolor intenso, con pérdida de sustancia, de distribución centrífuga (fagedénica) de crecimiento serpiginoso, rodeada de un anillo azul violáceo, cuya superficie tiende a despegarse. El contorno se rodea de un halo eritematoso y la parte interna se presenta con múltiples orificios purulentos. Las úlceras pueden ser únicas o múltiples, predominan en miembros inferiores y el tórax.^{6,7}

El fenómeno de patergia se considera un estado de hipersensibilidad inespecífica de la piel, frente a traumas menores como las producidas por la exposición a corriente eléctrica, tatuajes, picadura de insectos, biopsias o cirugía, son determinantes para generar nódulos, pústulas y ulceración nuevas o aditivas a las ya existentes, como ocurrió en nuestra paciente.⁶⁻⁸ Encontramos patergia en la enfermedad de Behcet, el síndrome de Sweet y el pioderma gangrenoso.^{8,9}

Aun cuando los marcos de diagnóstico existentes estén validados, el diagnóstico de PG sigue siendo un

diagnóstico de exclusión, debido a la interpretación subjetiva y a la falta de marcadores objetivos de la enfermedad. En el 2019 Jockenhofer et al validaron los criterios de PARACELSUS con una sensibilidad y especificidad de 100%; Maverakis et al hizo lo propio en el 2018 con los criterios de Delphi alcanzando una sensibilidad de 86% y especificidad de 90%.^{5,6,7}

Nuestra paciente reunió 16 puntos de los 10 requeridos por PARACELSUS y para Delphi se requiere el criterio mayor y al menos 4 de 8 criterios menores, en nuestro caso, sumando al criterio mayor estuvieron presentes 7 criterios menores. **(Tabla 1).**

Tabla 1
Criterios de diagnóstico: Consenso Delphi. Puntuación PARACELSUS

DELPHI	PARACELSUS
Diagnóstico, requiere el criterio mayor y al menos 4 de 8 criterios menores	Diagnóstico muy probable >10 pts
Criterio mayor	Criterios principales (3 puntos)
Biopsia con infiltrado neutrofílico.	Curso progresivo de la enfermedad.
	Ausencia de diagnósticos diferenciales relevantes
	Borde de la herida rojizo-violáceo
Criterios menores	Criterios menores (2 puntos)
Exclusión de infección por histología.	Mejoría debido al inmunosupresor.
Patergia	Forma de úlcera característicamente extraña
Historia personal de EII o artritis inflamatoria.	Dolor extremo > 4 (EVA)
Pápula, pústula o vesícula que se ulcera rápidamente	Fenómeno de patergia localizada
Eritema periférico, borde socavado y dolor a la palpación en el sitio de la ulceración.	Criterios adicionales (1 punto)
Múltiples ulceraciones (al menos una ocurre en la parte anterior de la pierna)	Inflamación supurativa en histopatología.
Cicatrices de papel cribiformes o arrugadas en los sitios de úlceras cicatrizadas	Margen de la herida socavado
Disminución del tamaño de las úlceras tras el tratamiento inmunosupresor.	Enfermedad sistémica asociada

En el manejo del PG, el arsenal terapéutico que se dispone incluye el tratamiento tópico, la terapia sistémica que comprenden antiinflamatorios, inmunosupresores, inmunomoduladores, productos biológicos, terapia con moléculas pequeñas como apremilast e inhibidores JAK quinasa y el manejo quirúrgico.⁹⁻¹¹

En la terapia de la herida es recomendable el uso de solución salina y apósitos húmedos. El uso de apósitos conectada a una máquina de succión al vacío para generar presión negativa muestra en la serie de Almeida una mejoría en el 85% de los pacientes.⁶

El tratamiento tópico con tacrolimus o con

corticoides, en particular con clobetasol aplicando dos veces al día muestran resultados variables.^{6,7}

El tratamiento sistémico con corticoides consiste en administrar prednisona vía oral o metilprednisolona en pulsos endovenosos. Otros inmunosupresores con buena respuesta son la ciclosporina, micofenolato, metotrexate, azatioprina. También puede considerarse uso de inmunomoduladores como dapsona, talidomida e inmunoglobulina endovenosa. Los inhibidores de factor de necrosis tumoral como infliximab, etanercept, adalimumab muestran resultados prometedores. También se están ensayando antagonistas de interleukina 1, inhibidores de interleukina 17, inhibidores de interleukina 23 e inhibidores de janus kinasa.^{6,7,9}

En la literatura se reportan casos de PG recalcitrante, refractario o resistente que inicialmente no respondieron a diversos esquemas. Becker en su serie de 148 casos informa que la mayoría de ellos mejoraron con terapia de combinación de segunda o tercera línea. Los más usados fueron los productos biológicos y en promedio respondieron a los 6 meses con bajas tasas de recurrencia.¹⁰

En relación con la talidomida un producto con efecto sedante y antiemético fue introducido en Europa en 1957. Los primeros casos de amelia/focomelia, efecto teratogénico, atribuido a su uso en gestantes aparecieron en 1961. La cifra de afectados en toda Europa osciló entre 8,000 y 10,000 personas, por lo que fue retirado del mercado en 1962.¹⁰⁻¹²

En 1965 se reportó mejoría en el tratamiento de eritema nodoso por lepra y desde entonces se han visto buenos resultados en múltiples patologías cutáneas de carácter inflamatorio. Su acción inmunomoduladora inhibiendo la quimiotaxis y fagocitosis de los neutrófilos y la inhibición en la producción de mediadores proinflamatorios entre ellos el factor de necrosis tumoral, la interleukina 12 y el gamma interferón y su efecto antiangiogénico la hacen útil en neoplasias. Actualmente tiene aprobación para usarla en PG, síndrome de Sweet, Enfermedad de Behcet, lupus eritematoso discoide, artritis reumatoide, prurigo, eritema multiforme, sarcoma de Kaposi, linfomas y mieloma múltiple.¹²

Existen alrededor de una decena de reportes que ponderan la excelente respuesta obtenida con talidomida sola o combinada en casos inicialmente refractarios. Respuestas variables con dosis de 100 a 400 mg diarios obtenidos en rangos de 5 días hasta 9 meses, sin recurrencia.¹³⁻¹⁸ En nuestro caso se obtuvo curación completa en 7 semanas y en el seguimiento un año después no ha presentado recurrencia.

Conclusión

En conclusión, el diagnóstico y tratamiento del pioderma gangrenoso es difícil y complejo. No existen al momento actual guías de terapia o un algoritmo a seguir. La oferta de talidomida como inmunomodulador en los casos refractarios es una buena opción. Sería

interesante como en toda enfermedad autoinmune establecer criterios objetivos de diagnóstico, actividad y de severidad y basadas en las dianas terapéuticas elegir el manejo más adecuado.

Financiamiento

El estudio no contó con financiamiento.

Conflictos de interés

Ninguno declarado por los autores.

Correspondencia:

David Loja Oropeza
Calle Joshua Reynolds 114-101,
San Borja, Lima - Perú.

E-mail: lord1651960@yahoo.es

Bibliografía

- Emma H. Weiss, Christine J. Ko, Thomas H. Leung, Robert G. Micheletti, Arash Mostaghimi, Sarika M. Ramachandran, et al. Neutrophilic Dermatoses: a Clinical Update. *Curr Dermatol Rep*. 2022;11(2):89-102. doi: 10.1007/s13671-022-00355-8.
- Grisell Starita-Fajardo, David Lucena-López, María Asunción Ballester-Martínez, Montserrat Fernández-Guarino and Andrés González-García. Treatment Strategies in Neutrophilic Dermatoses: A Comprehensive Review. *Int. J. Mol. Sci*. 2023, 24, 15622. <https://doi.org/10.3390/ijms242115622>.
- Mallory L. Zaino, Courtney R. Schadt, Jeffrey P. Callen. Pyoderma Gangrenosum Diagnostic Criteria, Subtypes, Systemic Associations, and Workup. *Dermatol Clin* 2024; (42): 157-170. <https://doi.org/10.1016/j.det.2023.08.003>.
- Marcus G. Tan, Stanislav N. Tolkachjov. Treatment of Pyoderma Gangrenosum. *Dermatol Clin* 2024; (42) 183-192. <https://doi.org/10.1016/j.det.2023.12.002>.
- Carter Haag, Trevor Hansen, Tamar Hajar, Emile Latour, Jesse Keller, Kanade Shinkai, et al. Comparison of Three Diagnostic Frameworks for Pyoderma Gangrenosum. *J Invest Dermatol* 2021;141(1):59-63. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2020.04.019>.
- Ann N. Park, Aishwarya Raj, Joe Bajda, Vasavi R. Gorantla. Narrative Review: Pyoderma Gangrenosum. *Cureus*. 2024 enero; 16(1): e51805. doi: 10.7759/cureus.51805.
- Laura Carolina Camacho-Pérez y Juan Raúl Castro-Ayarza. Pioderma gangrenoso. *Piel* 2021;36(9): 594-601. <https://doi.org/10.1016/j.piel.2020.11.008>.
- Alexandra Varol, Oliver Seifert, Chris D. Anderson. The skin pathergy test: innately useful?. *Arch Dermatol Res* (2010) 302:155-168. DOI 10.1007/s00403-009-1008-9.
- Magdalena Lyko, Anna Rygula, Michal Kowalski, Julia Karska and Alina Jankowska-Konsur. The Pathophysiology and Treatment of Pyoderma Gangrenosum—Current Options and New Perspectives. *Int. J. Mol. Sci*. 2024, 25, 2440. <https://doi.org/10.3390/ijms25042440>.
- Sarah L Becker, Rose Velasco, Alex G Ortega-Loayza. Recalcitrant Pyoderma Gangrenosum: Clinical Burden and Unmet Needs. *Clin Cosm Invest Dermatology*. 2023;16 2143-2152.
- Carlo Alberto Maronese, Matthew A. Pimentel, May M. Li, Giovanni Genovese, Alex G. Ortega-Loayza, Angelo Valerio Marzano. Pyoderma Gangrenosum: An Updated Literature Review on Established and Emerging Pharmacological Treatments. *Am J Clin Dermatology* 2022;23:615-634. <https://doi.org/10.1007/s40257-022-00699-8>.
- Meng Chen, Sean D. Doherty, Sylvia Hsu. Innovative Uses of Thalidomide. *Dermatol Clin* 28 (2010) 577-586. doi:10.1016/j.det.2010.03.003.
- Hecker MS, Lebwohl MG. Recalcitrant pyoderma gangrenosum: Treatment with thalidomide. *J Am Acad Dermatol* 1998;38(3):490-1.
- Jundong Huang, Lemuel Shui-Lun Tsang, Wei Shi and Ji Li. Pyoderma Gangrenosum, Acne, and Hidradenitis Suppurativa Syndrome: A Case Report and Literature Review. *Front. Med*. 2022; 9:856786. doi: 10.3389/fmed.2022.856786.
- Malcolm H. A. Rustin, Jeremy J. H. Gilkes, and Trevor W. E. Robinson. Pyoderma gangrenosum associated with Behcet's disease: Treatment with thalidomide. *J Am Acad Dermatology*. 1990;23(5) : 941-943.
- Federman GL, Federman DG. Recalcitrant Pyoderma Gangrenosum Treated With Thalidomide. *Mayo Clin Proc* 2000;75(8):842-4.
- Malkan UY, Gunes G, Eliacik E, et al. Treatment of pyoderma gangrenosum with thalidomide in a myelodysplastic syndrome case. *Int Med Case Rep J* 2016;9:61-4.
- Umit Yavuz Malkan, Gursel Gunes, Eylem Eliacik, Ibrahim Celalettin Haznedaroglu. Treatment of pyoderma gangrenosum with thalidomide in a myelodysplastic syndrome case. *Intern Medic Case Reports J*. 2016;9:61-64. doi: 10.2147/IMCRJ.S101000.