

<https://doi.org/10.24245/drm/bmu.v68i6.10200>

# Pioderma gangrenoso paraneoplásico asociado con linfoma difuso de células B grandes

## *Paraneoplastic pyoderma gangrenosum associated with diffuse large B-cell lymphoma.*

Karina Flores Tepal,<sup>1</sup> Amairani Manríquez Robles,<sup>1</sup> Mariana Pérez Luna,<sup>2</sup> Esther Guevara Sanginés<sup>2</sup>

### Resumen

**ANTECEDENTES:** El pioderma gangrenoso es una dermatosis neutrofílica poco común que afecta principalmente a mujeres de mediana edad y se caracteriza por úlceras dolorosas con borde socavado y eritema periférico. Se asocia con enfermedades sistémicas, principalmente de origen autoinmunitario y autoinflamatorias. En cuanto a su origen paraneoplásico, se ha descrito secundario a neoplasia de órgano sólido y hematológica.

**CASO CLÍNICO:** Paciente femenina de 61 años con antecedente de linfoma difuso de células B grandes, tipo centrogerminal ganglionar, tratado con doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, prednisona y rituximab. En enero de 2022 tuvo metástasis a ganglios retroperitoneales e infiltración a la piel de la fosa iliaca izquierda. Un mes después manifestó una dermatosis localizada en el tronco, las mamas y el abdomen, constituida por múltiples úlceras dolorosas con escaras y necrosis, de borde irregular, eritematovioláceo, bien definidas con apariencia de valvas de concha. El estudio de la biopsia de piel reportó necrosis de epidermis y dermis con infiltrado inflamatorio predominante de neutrófilos, por lo que se estableció el diagnóstico de pioderma gangrenoso paraneoplásico asociado con linfoma difuso de células B grandes centrogerminal ganglionar.

**CONCLUSIONES:** El pioderma gangrenoso paraneoplásico asociado con linfoma de células B grandes es poco común y puede afectar a pacientes que reciben quimioterapia, por lo que ante la aparición de nuevas lesiones en la piel deben considerarse otras causas, como el pioderma gangrenoso, aun en pacientes con tratamiento quimioterapéutico y con antecedente de infiltración a la piel.

**PALABRAS CLAVE:** Pioderma gangrenoso; linfoma difuso de células B grandes; centro germinal.

### Abstract

**BACKGROUND:** Pyoderma gangrenosum is a rare neutrophilic dermatosis, affecting mainly middle-aged women and is characterized by painful ulcers with an undermined edge and peripheral erythema. It is associated with systemic diseases, mainly from autoimmune and autoinflammatory etiology. Regarding its paraneoplastic origin, it has been described following solid organ or hematologic neoplasia.

**CLINICAL CASE:** A 61-year-old female patient with a history of diffuse large B-cell lymphoma nodal germinal center treated with doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, prednisone, and rituximab. In January 2022, she developed retroperitoneal lymph node metastases and infiltration of the left iliac fossa skin. One month later, she developed a localized dermatosis on the trunk of the breasts and abdomen, characterized by painful irregular-border erythematous-violaceous well-defined ulcers with eschar and necrosis,

<sup>1</sup> Residente de segundo año de Dermatología.

<sup>2</sup> Dermatóloga adscrita. Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, ISSSTE, Ciudad de México.

**Recibido:** agosto 2022

**Aceptado:** mayo 2023

### Correspondencia

Karina Flores Tepal  
tepal3131@gmail.com

**Este artículo debe citarse como:** Flores-Tepal K, Manríquez-Robles A, Pérez-Luna M, Guevara-Sanginés E. Pioderma gangrenoso paraneoplásico asociado con linfoma difuso de células B grandes. Dermatol Rev Mex 2024; 68 (6): 847-852.

with the appearance of shell valves. Skin biopsy reported necrosis of epidermis and dermis with a predominant inflammatory infiltrate of polymorphonuclear cells, which led to the diagnosis of paraneoplastic pyoderma gangrenosum associated with diffuse large B-cell lymphoma nodal germinal center.

**CONCLUSIONS:** Paraneoplastic pyoderma gangrenosum associated with large B-cell lymphoma is rare, it can be developed in patients undergoing chemotherapy, so in the presence of new skin lesions, other etiologies such as pyoderma gangrenosum must be considered, even in patients receiving chemotherapy with a history of skin infiltration.

**KEYWORDS:** Pyoderma gangrenosum; Diffuse large B-cell lymphoma; Germinal center.

## ANTECEDENTES

El pioderma gangrenoso es una dermatosis neutrofílica poco común en la práctica clínica. Se distingue por úlceras cutáneas con borde socavado y eritema periférico, localizadas principalmente en las extremidades superiores o inferiores, con crecimiento rápido, y se asocia con dolor.<sup>1</sup> Existen pocos estudios que determinen su prevalencia mundial; sin embargo, se estima que es de alrededor de 58 casos por millón de adultos. Afecta principalmente a adultos mayores (mayores de 50 años) con predominio en el sexo femenino, y se ha calculado que la mortalidad de estos pacientes es del 3.2%.<sup>2</sup>

La mortalidad puede atribuirse a complicaciones de las comorbilidades asociadas, como inmunosupresión, infecciones o eventos iatrogénicos asociados con el tratamiento inmunosupresor.<sup>3</sup> Se ha estudiado la relación del pioderma gangrenoso y otras enfermedades sistémicas, de las que se han descrito principalmente enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias; entre ellas destacan la artritis reumatoide, la enfermedad inflamatoria intestinal, la colitis ulcerativa y raramente se manifiesta como síndrome paraneoplásico. Con más frecuencia es secundario

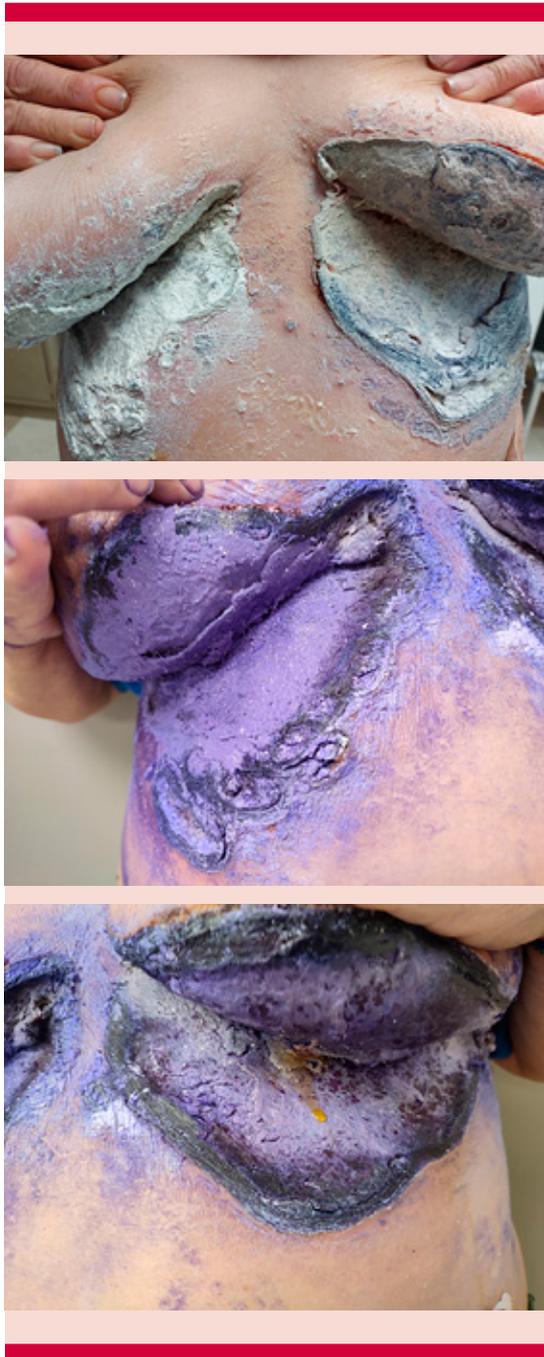
a neoplasias malignas de órgano sólido.<sup>1</sup> En la bibliografía existen pocos reportes de asociación entre pioderma gangrenoso y linfoma no Hodgkin.<sup>4</sup>

Se comunica un caso de asociación con linfoma difuso de células B grandes tipo centrogerminal nodal.

## CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 61 años, originaria de la Ciudad de México, quien acudió al servicio de Dermatología por padecer una dermatosis localizada al tronco en la región inframamaria y el abdomen superior, constituida por múltiples úlceras, cubiertas por escaras en su totalidad, que confluían y formaban dos placas de 20 x 10 cm, ovaladas, con color perilesional eritematovioláceo; los bordes eran irregulares, bien definidos, con apariencia en valvas de concha. La paciente refirió un mes de evolución asociado con dolor 8/10 en la escala numérica análoga. Un médico externo al hospital le diagnosticó herpes simple y fue tratada con aciclovir tópico y oral, además de pregabalina, con nula mejoría. La paciente se automedicó y se aplicó múltiples sustancias, entre ellas yodopovidona, dexpanthenol, lidocaína,

hidrocortisona, subacetato de aluminio, óxido de cinc y violeta de genciana. **Figura 1**



**Figura 1.** Placa de úlcera y escara cubiertas de óxido de cinc y violeta de genciana.

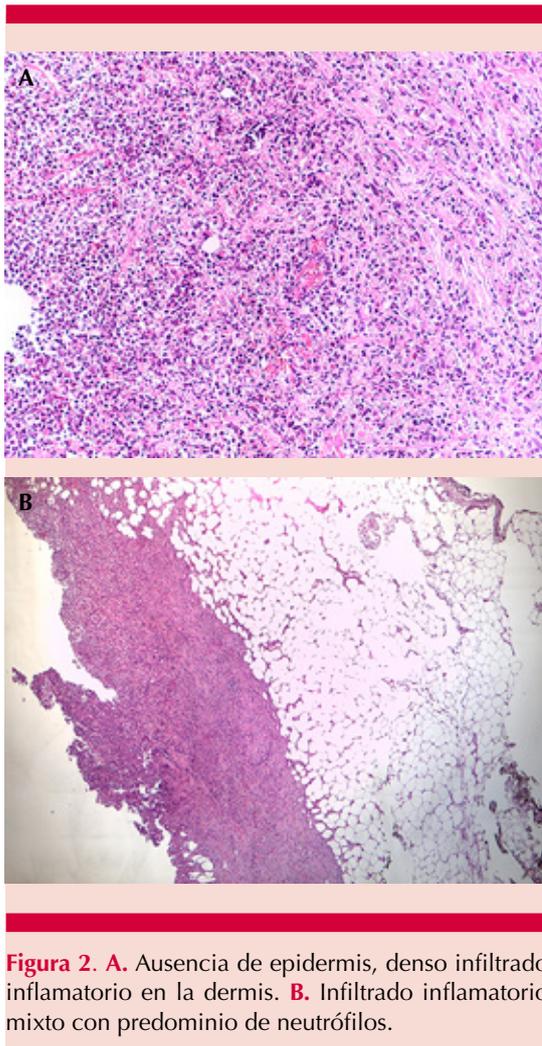
Entre los antecedentes médicos, la paciente fue diagnosticada con linfoma difuso de células B grandes centrogerminal ganglionar en 2019 y tratada con doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, prednisona y rituximab. Sin embargo, en enero de 2022 manifestó metástasis a ganglios retroperitoneales e infiltración a la piel de la región de la fosa iliaca izquierda, por lo que el servicio de Oncología médica indicó cambio a rituximab, ifosfamida, carboplatino y fosfato de etopósido, pero la paciente rechazó este tratamiento.

Los resultados de los estudios de laboratorio evidenciaron: anemia normocítica, hipocrómica, elevación de creatinina y de deshidrogenasa láctica. La sospecha diagnóstica era de nuevas infiltraciones de linfoma a la piel, por lo que se tomó biopsia incisional, cuyo estudio reportó ausencia de epidermis y en todo el espesor de la dermis un denso infiltrado inflamatorio que llegaba hasta el tejido adiposo subcutáneo con predominio de neutrófilos, algunos linfocitos y células plasmáticas, así como extravasación de eritrocitos y edema de las fibras de colágeno. **Figura 2**

La tinción de PAS y Brown-Brenn, en búsqueda de bacterias u hongos, así como la inmunohistoquímica con CD20 y CD10 con sospecha de infiltración del linfoma no Hodgkin difuso de células B grandes inmunofenotipo B fueron negativas. Con esto se estableció el diagnóstico, por correlación clínico-patológica, de pioderma gangrenoso paraneoplásico asociado con linfoma difuso de células B grandes centrogerminal ganglionar. La paciente recibió prednisona oral para el tratamiento de la dermatosis con respuesta parcial; sin embargo, se perdió el seguimiento y posteriormente recibimos el informe de que falleció por complicaciones de la enfermedad de base.

## DISCUSIÓN

El pioderma gangrenoso es una dermatosis neutrofilica, poco común, caracterizada por



úlceras dolorosas de evolución rápida, con bordes socavados y eritema periférico. Esta enfermedad puede asociarse con una gran variedad de enfermedades sistémicas y como fenómeno paraneoplásico,<sup>5</sup> que se define como las manifestaciones clínicas no relacionadas con la invasión local o compresión de una neoplasia maligna. Estas manifestaciones pueden ser ocasionadas por sustancias que directa o indirectamente causan signos y síntomas a distancia o, bien, por depleción de sustancias normales que ocasionan manifestaciones paraneoplásicas. Por último,

pueden deberse a respuesta del huésped hacia el tumor.<sup>6</sup>

Entre las asociaciones del pioderma gangrenoso se ha identificado que el 70% de los casos se manifiesta con enfermedades sistémicas, entre éstas están las enfermedades autoinmunitarias y autoinflamatorias, principalmente enfermedad inflamatoria intestinal y artritis reumatoide.<sup>7</sup> El 7% de los casos de pioderma gangrenoso se asocian con una neoplasia subyacente hematológica, como el síndrome mielodisplásico, el mieloma y la leucemia mieloide aguda.<sup>4</sup> En último lugar están los linfomas con reportes escasos.<sup>4</sup> Los linfomas se dividen en linfoma de Hodgkin y no Hodgkin; la paciente tuvo un linfoma difuso de células grandes B (LDBG) centrogerminal ganglionar, correspondiente a un linfoma no Hodgkin.<sup>8</sup>

Existen pocos reportes de caso de asociación de pioderma gangrenoso paraneoplásico y linfoma no Hodgkin (linfoma anaplásico de células grandes tipo sistémico, células grandes anaplásicas, células B de bajo grado, centrofolicular).<sup>9-12</sup> Además, identificamos sólo un reporte de la asociación de pioderma gangrenoso y LDBG, más oligoartritis y paniculitis.<sup>13</sup> Éste es el primer caso de LDBG tipo centrogerminal ganglionar que pudimos identificar en la bibliografía consultada.

Se cree que el pioderma gangrenoso paraneoplásico puede ser ocasionado por disfunción del sistema inmunitario, principalmente por la sobreproducción y liberación continua de IL-8, que estimula al factor quimiotáctico de los neutrófilos con mayor reclutamiento y acumulación de neutrófilos, lo que causa lesiones de pioderma gangrenoso a distancia del tumor.<sup>14</sup> El cuadro clínico del pioderma gangrenoso paraneoplásico puede ser atípico, no sólo se localiza en las extremidades inferiores en las regiones pretibiales, sino también en la cabeza o el tronco, como el caso de la paciente.

Entre las variantes clínicas, la más característica es la vesículo-ampollosa que evoluciona posteriormente a úlceras superficiales cubiertas por escaras en su totalidad, pueden mostrar el borde socavado y la piel perilesional de color eritematovioláceo o azul grisáceo.<sup>2</sup> En el estudio histopatológico puede observarse pérdida de la epidermis y de la unión dermoepidérmica, además de espongirosis y exocitosis de neutrófilos. Lo más característico es el infiltrado inflamatorio denso en la dermis con predominio de neutrófilos intersticiales y perianexiales, incluso con la formación de abscesos intradérmicos, los vasos sanguíneos son congestivos e, incluso, con depósito de fibrina. El diagnóstico de pioderma gangrenoso paraneoplásico se establece por exclusión.<sup>15</sup> El tratamiento consiste en limitar la inflamación con inmunosupresión mediante la administración de esteroides sistémicos que, junto con la ciclosporina, muestran mayor nivel de evidencia. Sin embargo, existen otras opciones terapéuticas que actúan en diferentes componentes de la inflamación e, incluso, en interleucinas diana. Debe incluirse el cuidado de la herida y, específicamente en el tipo paraneoplásico, el tratamiento de la neoplasia subyacente. Por último, debe considerarse el tratamiento del dolor y decidir la temporalidad de la terapéutica porque es una enfermedad crónica, recidivante.<sup>16</sup>

## CONCLUSIONES

El pioderma gangrenoso paraneoplásico es poco frecuente, sobre el origen hematológico se ha descrito principalmente secundario a leucemia mieloide aguda y aún menos común a linfomas, presentamos el reporte de su asociación con linfoma no Hodgkin de células B grandes centrogerminal. Debemos considerar otras etiologías ante la presencia de nuevas lesiones en piel como el pioderma gangrenoso, aún en pacientes con tratamiento quimioterápico y con antecedente de infiltración a piel.

## REFERENCIAS

1. Maronese CA, Pimentel MA, Li MM, Genovese G, et al. Pyoderma gangrenosum: An updated literature review on established and emerging pharmacological treatments. *Am J Clin Dermatol* 2022; 23 (5): 615-634. 10.1007/s40257-022-00699-8
2. Maverakis E, Marzano AV, Le ST, Callen JP, et al. Pyoderma gangrenosum. *Nat Rev Dis Primers* 2020; 6 (1): 81. 10.1038/s41572-020-0213-x
3. Gupta AS, Ortega-Loayza AG. Pyoderma gangrenosum: a too often overlooked facultative paraneoplastic disease. *Ann Hematol* 2019; 98 (9): 2247-2248. 10.1007/s00277-019-03732-9
4. Curtis C, Douglas I. Pyoderma gangrenosum in a syringe driver site of a patient with non-Hodgkin's lymphoma. *Palliat Med* 2006; 20 (2): 113-4. doi: 10.1191/0269216306pm1111cr
5. Hou YL, Lee CH. Pyoderma gangrenosum. *JAMA Dermatol* 2022; 158 (2): 202. 10.1001/jamadermatol.2021.5001
6. Wick MR, Patterson JW. Cutaneous paraneoplastic syndromes. *Semin Diagn Pathol* 2019; 36 (4): 211-228. 10.1053/j.semmp.2019.01.001
7. George C, Deroide F, Rustin M. Pyoderma gangrenosum - a guide to diagnosis and management. *Clin Med (Lond)* 2019; 19 (3): 224-228. 10.7861/clinmedicine.19-3-224
8. Armitage JO, Gascoyne RD, Lunning MA, Cavalli F. Non-Hodgkin lymphoma. *Lancet* 2017; 390 (10091): 298-310. 10.1016/S0140-6736(16)32407-2
9. Ramli I, Rachadi H, Amarouch H, Znati K, et al. Pyoderma gangrenosum péri-oral de l'enfant révélant un lymphome anaplasique systémique [Perioral pyoderma gangrenosum revealing systemic anaplastic lymphoma in a child]. *Ann Dermatol Venereol* 2016; 143 (8-9): 561-3. 10.1016/j.annder.2016.03.021
10. Saito S, Yasui K, Hosoda W, Ogawa M, et al. CD30+ anaplastic large cell lymphoma complicated by pyoderma gangrenosum with increased levels of serum cytokines. *Eur J Haematol* 2006; 77 (3): 251-4. 10.1111/j.1600-0609.2006.00697.x
11. Curtis C, Douglas I. Pyoderma gangrenosum in a syringe driver site of a patient with non-Hodgkin's lymphoma. *Palliat Med* 2006; 20 (2): 113-4. 10.1191/0269216306pm1111cr
12. Hedayati H, Zuzga JJ Jr, Faber DB. Rheumatoid arthritis, relapsing polychondritis, and pyoderma gangrenosum evolving into non-Hodgkin's lymphoma. *J Am Osteopath Assoc* 1993; 93 (2): 240-2, 246-8. 8432672
13. Erij D, Cuellar C, Rivera A, Badilla N, et al. Oligoarthritis, panniculitis y pioderma gangrenoso como manifestaciones de un Linfoma no Hodgkin [Oligoarthritis, panniculitis and pyoderma gangrenosum associated with non-Hodgkin lymphoma. Report of one case]. *Rev Med Chil* 2018; 146 (4): 534-537. 10.4067/s0034-98872018000400534

14. Oka M, Berking C, Nesbit M, Satyamoorthy K, et al. Interleukin-8 overexpression is present in pyoderma gangrenosum ulcers and leads to ulcer formation in human skin xenografts. *Lab Invest* 2000; 80 (4): 595-604. 10.1038/labinvest.3780064
15. Alavi A, French LE, Davis MD, Brassard A, Kirsner RS. Pyoderma gangrenosum: An update on pathophysiology, diagnosis and treatment. *Am J Clin Dermatol* 2017; 18 (3): 355-372. 10.1007/s40257-017-0251-7
16. George C, Deroide F, Rustin M. Pyoderma gangrenosum - a guide to diagnosis and management. *Clin Med (Lond)* 2019; 19 (3): 224-228. 10.7861/clinmedicine.19-3-224

### AVISO IMPORTANTE

Ahora puede descargar la aplicación de **Dermatología Revista Mexicana**.

Para consultar el texto completo de los artículos deberá registrarse una sola vez con su correo electrónico, crear una contraseña, indicar su nombre completo y especialidad. Esta información es indispensable para saber qué consulta y cuáles son sus intereses y poder en el futuro inmediato satisfacer sus necesidades de información.

La aplicación está disponible para Android o iPhone.

