

## Pioderma gangrenoso concomitante con hidrosadenitis supurativa

### *Pyoderma gangrenosum associated to hidradenitis suppurativa.*

Ana Lorenia Molina-Lapizco,<sup>1</sup> Isaías Uh-Sánchez,<sup>1</sup> Gabriel Gómez-Palacios,<sup>1</sup> Juan Erik Aceves-Díaz<sup>2</sup>

#### Resumen

Se comunica el caso de una paciente en la que se estableció el diagnóstico de pioderma gangrenoso concomitante con hidrosadenitis supurativa. La paciente no tenía antecedentes de dermatosis ni de otras enfermedades. Los síntomas iniciaron nueve años previos a su hospitalización con dermatosis en las axilas, que se alivió de manera espontánea. Antes de su hospitalización tuvo dos dermatosis que afectaron las axilas, las ingles y las extremidades. Al no poder establecer el diagnóstico la paciente fue enviada a nuestro hospital. Se realizó protocolo para descartar padecimientos infecciosos, se corroboró la dermatosis por biopsia de piel y se realizó búsqueda intencionada de otras enfermedades concomitantes.

**PALABRAS CLAVE:** Pioderma gangrenoso; hidrosadenitis supurativa.

#### Abstract

*This paper presents the case of a patient with pyoderma gangrenosum associated with hidradenitis suppurativa. The patient had no previous dermatological nor organic diseases. Her symptoms started nine years before hospital admission with an axillary dermatosis, which self-limited. Before her hospital admission, she presented two dermatoses that affected axillary and inguinal regions, as well as extremities. She was sent to our hospital given the lack of an accurate diagnosis. We conducted the protocol to exclude infectious diseases and the diagnosis was finally possible by skin biopsy. An intentioned search for associated conditions was made afterwards.*

**KEYWORDS:** *Pyoderma gangrenosum; Hidradenitis suppurativa.*

<sup>1</sup> Residente de Medicina Interna.

<sup>2</sup> Médico adscrito.

Hospital Regional de Alta Especialidad de la Península de Yucatán, Mérida, Yucatán, México.

**Recibido:** octubre 2017

**Aceptado:** enero 2018

#### Correspondencia

Ana Lorenia Molina Lapizco  
dra.loreniamolina@gmail.com

#### Este artículo debe citarse como

Molina-Lapizco AL, Uh-Sánchez I, Gómez-Palacios G, Aceves-Díaz JE. Pioderma gangrenoso concomitante con hidrosadenitis supurativa. Dermatol Rev Mex. 2018 septiembre-octubre;62(5):430-436.

## ANTECEDENTES

El pioderma gangrenoso es una dermatosis caracterizada por una úlcera crónica, dolorosa, con fondo sucio, de borde eritematoso y socavado. El sitio más común de afectación es el tercio inferior de la pierna, pero puede tener cualquier localización.<sup>1</sup>

Pertenece al grupo de enfermedades conocidas como dermatosis neutrofílicas, que son procesos reactivos que tienen en común infiltración cutánea por neutrófilos de origen no infeccioso. Otras características que comparten estas dermatosis son la asociación con enfermedades sistémicas (enfermedad inflamatoria intestinal, artritis, etc.), el fenómeno de patergia y la respuesta al tratamiento con glucocorticoides.<sup>2</sup>

El pioderma gangrenoso en un inicio se consideró exclusivamente cutáneo; sin embargo, en algunas series actuales se reporta concomitante con otro padecimiento y las cifras varían de 30 a 70%.<sup>2,3</sup> La manifestación de hidrosadenitis supurativa con pioderma gangrenoso rara vez se reporta.<sup>1</sup>

## CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 28 años de edad sin antecedentes personales patológicos de importancia, con una dermatosis que inició nueve años antes de su ingreso hospitalario, caracterizada por abscesos localizados en la axila izquierda, que drenaban de manera espontánea y desaparecían sin dejar cicatrices. Dos años después del primer evento tuvo pústulas en la axila izquierda, acompañadas de fístulas y fisuras. Recibió tratamiento en primer nivel de atención con penicilina, desconociéndose dosis, con aparente mejoría. Un mes previo al ingreso hospitalario, tuvo dermatosis diseminada en el tórax anterior y las extremidades inferiores, caracterizada por

pústulas, que se convirtieron en úlceras dolorosas, con bordes eritematosos; algunas de éstas iniciaron después de la picadura de insectos. La paciente ingresó a un hospital rural y fue tratada con curaciones diarias y tratamiento antimicrobiano no especificado. Ante la persistencia de los síntomas, fue enviada a un hospital de tercer nivel de atención.

Al momento de la hospitalización, se encontró a la paciente con dos dermatosis. La primera era una dermatosis localizada en la ingle izquierda y las axilas, bilateral y simétrica; se distinguía por abscesos, con salida espontánea de material purulento, fisuras de trayecto serpentiginoso y cicatrices atróficas (**Figuras 1 y 2**). La segunda dermatosis estaba diseminada a las extremidades superiores, de las que afectaba el dorso del brazo y las manos en sitios de venopunción (**Figura 3**) y en la cara anterior y posterior de las piernas, bilateral y simétrica, caracterizada por múltiples úlceras de forma y tamaño variables, de bordes bien definidos, cortados a pico, de fondo sucio, de borde eritemato-violáceo, algunas con necrosis (**Figura 4**). La más extensa era una úlcera de 8 x 8 cm en la cara anterior del pie derecho (**Figura 5**).

En los estudios de laboratorio, se encontró anemia grado II de la OMS, normocítica, nor-



**Figura 1.** Fisura en la axila derecha con material purulento.



**Figura 2.** Tracto sinuoso en la región inguinal izquierda, con salida de material purulento.



**Figura 3.** Fenómeno de patergia.



**Figura 4.** Lesiones ulcerativas, redondeadas, eritemato-escamosas con fondo necrótico en la región tibial anterior y posterior.

mocrómica, con química sanguínea dentro de parámetros normales, sin alteraciones hidroelectrolíticas y pruebas de función hepática normales. Panel viral no reactivo para VIH, hepatitis C y B.

Durante su hospitalización se observó fenómeno de patergia por venopunciones y debido a las características de las lesiones se sospechó pioderma gangrenoso, por lo que se realizó biopsia de piel que indicó dermatitis aguda y crónica, superficial y profunda, con microabscesos, compatible con pioderma gangrenoso de tipo superficial (**Figura 6**). Se solicitaron anticuerpos ANA, C-ANCA, P-ANCA, anti-LA, anti-CCP y ANTI SSA que resultaron negativos, con HLA-B 27 también negativo. Debido a la relación de esta enfermedad con otros padecimientos que reporta la bibliografía, particularmente con enfermedad



**Figura 5.** Lesión eritemato-escamosa de borde mal definido con fondo necrótico.

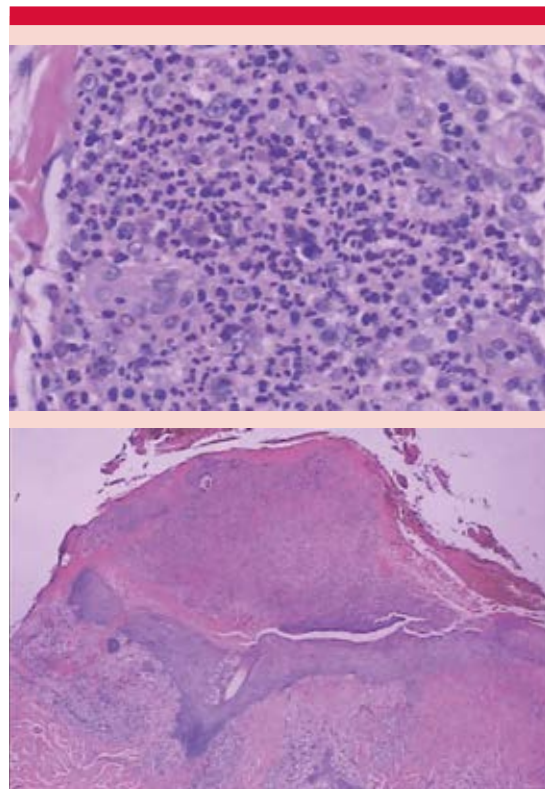
inflamatoria intestinal, se realizó colonoscopia que no reveló lesiones macroscópicas y la biopsia de la mucosa intestinal no mostró hallazgos patológicos. Se inició tratamiento con prednisona a dosis de 1 mg/kg durante 10 días, tras lo que la paciente tuvo alivio de los síntomas y reducción de las lesiones. Egresó del hospital con ese tratamiento para continuar su seguimiento de manera ambulatoria.

## DISCUSIÓN

El pioderma gangrenoso lo describió inicialmente el dermatólogo francés Brocq en 1916. Aunque la causa sigue siendo desconocida, se ha

atribuido a una dermatosis neutrofílica reactiva, caracterizada por el fenómeno de patergia, que se refiere a una lesión exagerada en la piel que ocurre después de un traumatismo.<sup>5</sup> Para establecer el diagnóstico del pioderma gangrenoso se requiere correlación clínico-patológica y habitualmente es un diagnóstico de exclusión, después de que se han descartado causas comunes de ulceración de la piel, como infecciones, neoplasias y síndromes vasculíticos.

Las lesiones iniciales pueden mostrar neutrofilia centrada en los folículos, mientras que las lesiones cutáneas más avanzadas pueden mostrar necrosis tisular con infiltrado mononuclear



**Figura 6.** Estudio histopatológico que describe dermatitis aguda y crónica superficial y profunda con microabscesos, compatible con pioderma gangrenoso de tipo superficial (H&E, 5 y 40X).

que rodea a la célula.<sup>2,4,5</sup> El pico de incidencia ocurre entre 20 y 50 años de edad, es raro en niños y es más frecuente en las mujeres.<sup>3,6</sup> La enfermedad se distingue por una úlcera crónica y suele acompañarse de enfermedades sistémicas hasta en 74% de los casos, particularmente de enfermedad inflamatoria intestinal.<sup>3</sup>

La manifestación clínica puede clasificarse en: a) clásica, b) superficial, c) ampollar, d) perioral y e) maligna.<sup>3</sup> Puede ser asintomática o manifestarse con dolor, descrito como exquisito. Las lesiones agudas progresan rápidamente. Un nódulo cutáneo se convierte en una lesión furunculada con necrosis central. La lesión crece rápidamente, con un borde serpiginoso necrotizante y acneiforme, rojo-azulado, muy doloroso. El halo eritematoso puede ser de 1 a 2 cm, y se interpreta como piel afectada por la lesión, aun sin necrosis. La lesión después se convierte en necrosis central y ulceración. El curso clínico va de meses a años y al curar deja una zona de atrofia o puede sanar como una cicatriz cribiforme; 25% de los pacientes muestran fenómeno de patergia.<sup>7</sup> Afecta con más frecuencia la parte inferior de la pierna, en la región pretibial, pero puede afectar otras partes del cuerpo, como las manos, las mamas, el tronco, la cabeza y el cuello, así como dermatosis periostomal (posquirúrgico).<sup>6</sup>

Los diagnósticos diferenciales incluyen infecciones (bacterianas, fúngicas y por micobacterias), enfermedades de la colágena, síndromes con vasculitis (lupus eritematoso generalizado, artritis reumatoide, enfermedad de Behçet, granulomatosis con poliangéitís), halogenodermias, neoplasias malignas y úlceras facticias.<sup>7</sup> Respecto a su asociación con otras enfermedades, distintos autores discrepan en el porcentaje de casos; sin embargo, de manera general se considera que entre 30 y 50% de los casos son exclusivamente cutáneos, e incluso 70% de los casos son concomitantes con otra enfermedad.<sup>2,3</sup>

La enfermedad inflamatoria intestinal representa 15 a 30% de los casos, las artropatías 11 a 25% y las enfermedades hematológicas, 20%.<sup>6-9</sup> Otras asociaciones que siguen en frecuencia son enfermedades mieloproliferativas y gammapatías monoclonales.<sup>7</sup> La hidrosadenitis supurativa se considera una enfermedad concomitante en menos de 5% de los casos.

Aún no hay consenso respecto al mejor tratamiento contra este padecimiento. Los corticoesteroides sistémicos han resultado efectivos como la primera línea de tratamiento,<sup>5,8</sup> mientras que la combinación de corticoesteroides con inmunomoduladores permite evitar la prescripción de dosis altas de corticoesteroides y las complicaciones vinculadas con esas dosis. Debido a su fisiopatología, los fármacos anti-TNF como infliximab y adalimumab han sido exitosos en el tratamiento.<sup>5</sup>

El término hidrosadenitis supurativa lo acuñó en 1854 el cirujano francés Verneuil, por la relación de la enfermedad con las glándulas sudoríparas apocrinas.<sup>4</sup> No es un proceso de infección primario, pero responde a fármacos que favorecen infecciones, a corticoesteroides, inmunosupresores y agentes anti-TNF, así como a antibióticos, específicamente rifampicina y clindamicina.<sup>10,11</sup>

Se ha demostrado que el evento histológico primario en la hidrosadenitis supurativa se da en el ducto folicular, igual que en el acné, lo que le dio su segundo nombre, acné inversa.<sup>10</sup> En términos histológicos, las glándulas sudoríparas apocrinas vacían su contenido dentro del canal folicular, justo encima del ducto de las glándulas sebáceas, al contrario de las glándulas sudoríparas ecrinas, que vacían su contenido directamente en la superficie de la piel.<sup>4</sup> El evento fisiopatológico primario en la hidrosadenitis supurativa es la hiperqueratosis folicular con taponamiento y dilatación del folículo piloso que resulta en inflamación, abscesos y formación de un tracto

sinuoso.<sup>4,10</sup> El daño apocrino aparece como un fenómeno secundario resultante de la difusión de inflamación granulomatosa en las estructuras profundas de la piel.<sup>10</sup>

En la hidrosadenitis supurativa están presentes y activas, además, múltiples bacterias y varios regímenes de antibióticos han demostrado reducir el daño inflamatorio; sin embargo, también agentes proinfecciosos han demostrado buenos resultados. La coexistencia de estos dos fenómenos contradictorios hace considerar a moléculas antibacterianas que juegan un papel clave en la inmunidad innata y adquirida: los péptidos antimicrobianos.<sup>10,12</sup>

Los péptidos antimicrobianos se conocen por tener acción anti y proinflamatoria, activan la respuesta inmunitaria adaptativa y a los queratinocitos que las producen. Inducen migración de queratinocitos y su proliferación. Los principales son catelicidinas, defensinas y psoriasinas.<sup>10,12,13</sup> Estos péptidos son producidos por queratinocitos maduros de manera espontánea o por un estímulo, y algunos están sujetos a modularse por antibióticos. Sin embargo, se sabe que estos péptidos se producen también en las glándulas ecrinas y no se conoce ningún péptido que sea específico de las glándulas apocrinas.<sup>10,13</sup>

Las lesiones de la hidrosadenitis supurativa tienen topografía específica que copia la distribución anatómica de las glándulas sudoríparas apocrinas: axilas e ingles, principalmente, así como mamas, perineo y glúteos como regiones accesorias; sin embargo, las glándulas apocrinas no son el principal blanco del proceso patológico.<sup>2</sup>

Aún se desconoce qué hace que estos mecanismos se vean afectados en algunos pacientes que padecen la enfermedad. Como factores de riesgo se han identificado la obesidad y el sobrepeso, debido a la fuerza de tracción que se origina

en pliegues extensos de piel en estos pacientes. Aunque también afecta a pacientes con peso normal o bajo, la obesidad y el sobrepeso se asocian con la gravedad de la manifestación. Otro factor de riesgo identificado es el tabaquismo.<sup>10</sup>

El tratamiento es la terapia antimicrobiana prolongada, y los antibióticos más estudiados son clindamicina y rifampicina. También se ha descrito la aplicación de tacrolimus tópico y la ablación quirúrgica de los abscesos y tractos sinuosos. Otros tratamientos aceptados son los inhibidores de TNF- $\alpha$ , antagonistas del receptor de IL-1, corticoesteroides sistémicos, triamcinolona intralesional, ciclosporina y dapsona.<sup>11,14,15</sup>

La coexistencia de pioderma gangrenoso e hidrosadenitis supurativa en el mismo paciente rara vez se reporta en la bibliografía.<sup>14</sup> En una serie de casos de 11 pacientes con ambas enfermedades se encontró que la edad de inicio de la hidrosadenitis supurativa precedía por una media de tres años al pioderma gangrenoso, 91% eran mujeres, 80% eran obesas y 45% de los casos padecía también diabetes mellitus, 27% hipertensión arterial sistémica e igualmente 27%, acné.<sup>14</sup>

La coexistencia de pioderma gangrenoso e hidrosadenitis supurativa con acné conforma el síndrome PASH, descrito en 2012 como un padecimiento diferente al PAPA (pioderma gangrenoso, acné y artritis piógena); sin embargo, con sustrato fisiopatológico similar, no así etiológico, que en el PAPA se vincula con la mutación del PSTPIP1 del cromosoma 15q.<sup>15</sup> En la actualidad se sabe que hay múltiples genes implicados en la manifestación del síndrome PASH, se cuentan incluso nueve; en esta enfermedad hay aumento de la cantidad circulante de las principales citocinas inflamatorias: IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  e IL-7.<sup>16,17</sup>

Asimismo, también en épocas recientes se describió en un subgrupo de pacientes la asociación

de pioderma gangrenoso, artritis piógena, hidrosadenitis supurativa y acné, a la que se le dio el acrónimo de síndrome PAPASH. Se sugiere que la característica principal de este padecimiento es la activación neutrofílica por el eje TH17/TNF- $\alpha$ , lo que se observa en la patogénesis de la hidrosadenitis supurativa, el pioderma gangrenoso, la psoriasis, el acné y la artritis.<sup>17</sup>

Todas estas enfermedades, que comparten mecanismos fisiopatológicos, se caracterizan por episodios recurrentes de inflamación estéril, en ausencia de células T autorreactivas y autoanticuerpos circulantes. Se consideran enfermedades hereditarias.<sup>16</sup>

## CONCLUSIONES

Estas enfermedades de manifestación poco frecuente representan un reto diagnóstico para el personal médico, y conocer su manifestación clínica es la principal herramienta para el diagnóstico. Los conocimientos recientes de su asociación y sustrato fisiopatológico abren el panorama para nuevas terapias que mejoren el pronóstico de estos pacientes.

Aunque no existe un tratamiento estandarizado, la administración de corticoesteroides como monoterapia ha demostrado eficacia en ambos padecimientos y su disponibilidad es adecuada en la mayor parte de los medios hospitalarios, por lo que su prescripción resulta una alternativa propicia.

Por último, al considerar la asociación con otras enfermedades con importante repercusión en la mortalidad y calidad de vida del paciente, como enfermedad inflamatoria intestinal, y otras que conforman síndromes complejos, como la coexistencia de acné y artritis piógena, estos padecimientos deben buscarse intencionadamente para descartarse o confirmarse, con lo que se logra la adecuada documentación de los casos, para dar el tratamiento mejor y más oportuno.

## REFERENCIAS

1. Ah-Weng A. Pyoderma gangrenosum associated with hidradenitis suppurativa. *Clin Exp Dermatol* 2005;30:669-671.
2. Su WPD, Davis MDP, Weenig RH, Powell FC, Perry HO. Pyoderma gangrenosum: clinicopathologic correlation and proposed diagnostic criteria. *Int J Dermatol* 2004;43:790-800.
3. Arenas R. *Dermatología. Atlas, Diagnóstico y Tratamiento. Cuarta Edición.* Editorial McGraw Hill, 2009;301-303.
4. Dessinioti C, Katsambas A, Antoniou C. Hidradenitis suppurativa (acne inversa) as a systemic disease. *Clin Dermatol* 2014;32:397-408.
5. Joel-Ye M, Mingsheng-Ye J. Pyoderma gangrenosum: A review of clinical features and outcomes of 23 cases requiring inpatient management. *Dermatol Res Practice* 2014;22:1-7.
6. Wollina U. Pyoderma gangrenosum: A review. *Orphanet J Rare Diseases* 2007;2:19.
7. Bennett ML, Jackson JM, Jorizzo JL, et al. Pyoderma gangrenosum. A comparison of typical and atypical forms with emphasis on time to remission. Case review of 86 patients from 2 institutions. *Medicine (Baltimore)*.2000;79-37.
8. Von Den Driesch P. Pyoderma gangrenosum: a report of 44 cases with follow-up. *Br J Dermatol* 1997;137:1000.
9. Binus MA, 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.
10. Kurzen H, et al. What causes hidradenitis suppurativa? *Exp Dermatol* 2008;17:455-472.
11. Mendoça CO, Griffiths CEM. Clindamycin and rifampicin combination therapy for hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* 2006;154:977-978.
12. Jacob S, Kerdel F. *Biologics for hidradenitis suppurativa (Verneuil's disease in the era of biologics).* Hidradenitis Suppurativa, Cap 20. Berlín: Springer Verlag, 2006;145-149.
13. Shauber J, Gallo R. Expanding the roles of antimicrobial peptides in skin: alarming and arming keratinocytes. *J Invest Dermatol* 2007;127:510-512.
14. Hsiao J, Antaya R, Berger T, Maurer T, Shinkai K, Leslie K. Hidradenitis suppurativa and concomitant pyoderma gangrenosum, A case series and literature review. *Arch Dermatol* 2010;146(11):1265-1270.
15. Dorene N, Ramirez J, Fivenson D. Pyoderma gangrenosum, acne and hidradenitis suppurativa (PASH) syndrome with recurrent vasculitis. *J Am Acad Dermatol* 2017;76(6): AB210.
16. Braun-Falco M, Kovnerystyy O, Lohse P, Ruzicka T. Pyoderma gangrenosum, acne, and suppurative hidradenitis (PASH)- a new autoinflammatory syndrome distinct from PAPA syndrome. *J Am Acad Dermatol* 2012;66(13):409-415.
17. Cugno M, Borghi A, Marzano A. PAPA, PASH and PAPASH syndromes: Pathophysiology, presentation and treatment. *Am J Clin Dermatol* 2017;18(4):555-562.