

## Pioderma gangrenoso resistente a tratamiento concomitante con hepatitis autoinmunitaria y sus complicaciones

### *Pyoderma gangrenosum resistant to treatment concomitant with autoimmune hepatitis and its complications.*

Rocío Fernández-Cabello,<sup>1</sup> Laura Álvarez-Gutiérrez,<sup>2</sup> Irene Ramírez-Constantino,<sup>3</sup> Omar Eloy Muñoz-Monroy,<sup>4</sup> María de Lourdes Morales-Trujillo<sup>5</sup>

#### Resumen

El pioderma gangrenoso es una enfermedad caracterizada por úlceras necróticas, de causa autoinmunitaria, asociada con enfermedades inflamatorias, como la hepatitis autoinmunitaria. Es un diagnóstico de exclusión, en el que se descartan: infecciones micóticas profundas, infecciones por protozoarios, bacterianas y virales, además de algunas vasculitis y otras úlceras de origen autoinmunitario y vascular. Esta enfermedad tiene como comorbilidad la sobreinfección bacteriana. Reportamos el caso de una paciente de 26 años de edad con pioderma gangrenoso asociado con hepatitis autoinmunitaria, complicada con sepsis por *Pseudomonas aeruginosa*, resistente a tratamiento de primera línea y colitis pseudomembranosa, tratada con debridación quirúrgica, antimicrobianos de amplio espectro, inmunoglobulina intravenosa a dosis bajas y esteroides sistémicos, con buena respuesta clínica.

**PALABRAS CLAVE:** Pioderma gangrenoso; hepatitis autoinmunitaria; colitis pseudomembranosa; *Pseudomonas aeruginosa*; sepsis; úlceras.

#### Abstract

*Pyoderma gangrenosum is an entity characterized by necrotic ulcers, of autoimmune etiology, associated with inflammatory diseases, such as autoimmune hepatitis. It is a diagnosis of exclusion, discarding: fungal infections, infections by protozoa, bacterial and viral, as well as vasculitis and other ulcers of autoimmune and vascular etiology. This entity presents bacterial superinfection as comorbidity. We report the case of a 26-year-old woman with pyoderma gangrenosum associated with autoimmune hepatitis, complicated by sepsis due to Pseudomonas aeruginosa, resistant to first line treatment and pseudomembranous colitis, treated with surgical debridement, broad-spectrum antimicrobials, intravenous immunoglobulin at low doses and systemic steroids, with good clinical response.*

**KEYWORDS:** *Pyoderma gangrenosum; Autoimmune hepatitis; Pseudomembranous colitis; Pseudomonas aeruginosa; Sepsis; Ulcers.*

<sup>1</sup> Residente de tercer año de Dermatología, Escuela Militar de Graduados de Sanidad, Ciudad de México.

<sup>2</sup> Médico adscrito del servicio de Urgencias.

<sup>3</sup> Jefa de la sección de Dermatología.

<sup>4</sup> Jefe de la sección de Reumatología. Hospital Central Militar, Ciudad de México.

<sup>5</sup> Jefa de la sección de Dermatología y Dermatopatóloga. Unidad de Especialidades Médicas SEDENA, Ciudad de México.

**Recibido:** enero 2018

**Aceptado:** mayo 2018

#### Correspondencia

Rocío Fernández Cabello  
chiofdez58@hotmail.com

#### Este artículo debe citarse como

Fernández-Cabello R, Álvarez-Gutiérrez L, Ramírez-Constantino I, Muñoz-Monroy OE, Morales-Trujillo ML. Pioderma gangrenoso resistente a tratamiento concomitante con hepatitis autoinmunitaria y sus complicaciones. Dermatol Rev Mex. 2019 marzo-abril;63(2):185-192.

## ANTECEDENTES

El pioderma gangrenoso es una dermatosis autoinflamatoria por un defecto en la función de los neutrófilos, con incidencia anual estimada de 3-10 casos por millón.<sup>1</sup> Es un diagnóstico de exclusión, en el que se descartan: infecciones micóticas profundas, infecciones por protozoarios, bacterianas y virales, además de algunas vasculitis y otras úlceras de origen autoinmunitario y vascular.<sup>2</sup> En su forma clásica se caracteriza por una pústula o forúnculo nodular con una zona circundante de eritema, que evoluciona a una costra y finalmente se convierte en una úlcera erosiva con bordes socavados violáceos/azulinos y con un fondo cubierto de secreción purulenta. La topografía habitual son las piernas,<sup>3</sup> su evolución es rápida debido a la sobreexpresión de citocinas (IL-1 $\beta$ , IL6, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , G-CSF) y quimiocinas (IL8/CXCL8 y CXCL1,2,3) en las lesiones de la piel.<sup>4</sup> Su patogénesis es incierta, se describen teorías que incluyen el papel de alguna infección bacteriana oculta, autoanticuerpos circulantes y la reacción de Schwartzman (respuesta inmunitaria local a endotoxinas bacterianas que resulta en necrosis tisular); además, se describen tres factores importantes: 1) la disfunción neutrofílica (alteraciones en el tránsito neutrofílico que se relacionan con variaciones metabólicas aberrantes intracelulares). 2) Factores genéticos (casos familiares, síndrome PAPA ligado a mutaciones en el gen *PSTPIP1/CD2BP1* en el cromosoma 15). 3) Alteraciones de la inmunidad innata (factor de necrosis tumoral y citocinas que afectan la función leucocitaria, como IL-8 e IL-23).<sup>5</sup> En 70% de los casos hay asociación con otras enfermedades inflamatorias autoinmunitarias, en primer lugar con la enfermedad inflamatoria intestinal en 10-15%, debido a que comparten el locus IL-8RA y algunas otras, como artritis reumatoide, artritis seronegativa y hepatitis autoinmunitaria.<sup>6-8</sup> No existen criterios universalmente aceptados y validados para el diagnóstico de pioderma gangrenoso (**Cuadro 1**).

**Cuadro 1.** Criterios diagnósticos de pioderma gangrenoso propuestos por Davis y col.<sup>9</sup>

### Criterios mayores

1. Úlceras cutáneas dolorosas, necróticas con borde violáceo irregular, que pueden crecer 1 a 2 cm al día o aumentar su tamaño hasta 50% en un mes.
2. Exclusión de otras causas de úlcera cutánea.

### Criterios menores

1. Antecedente sugerente de fenómeno de patergia o hallazgo de cicatrices cribiformes
2. Enfermedades sistémicas asociadas con pioderma gangrenoso.
3. Hallazgos histopatológicos (neutrofilia o inflamación mixta y vasculitis linfocítica, aunque esta última puede estar ausente).
4. Respuesta rápida al tratamiento con glucocorticoides sistémicos (disminución del tamaño de las lesiones en 50% en un mes)

La asociación con hepatitis autoinmunitaria es baja en diferentes casos publicados; en la serie de la Clínica Mayo (1970-1983) con 86 pacientes, sólo se encontraron dos casos con la coexistencia de ambas enfermedades (2.3%) y en los del Hospital General de Massachusetts (2000-2007) con 103 pacientes, también se encontraron dos casos (1.9%). Los inmunosupresores forman parte del tratamiento angular de la hepatitis autoinmunitaria, por lo que las infecciones de la piel sobrevienen de manera frecuente.<sup>10</sup>

Reportamos el caso de una paciente con antecedente de hepatitis autoinmunitaria en remisión que padeció pioderma gangrenoso resistente a los tratamientos de primera línea (esteroides, azatioprina) que se complicó con sepsis por *Pseudomonas aeruginosa* y colitis pseudomembranosa. Recibió tratamiento con debridamiento quirúrgico, antimicrobianos de amplio espectro, esteroides e inmunoglobulina intravenosa. Desde la perspectiva clínica, un paciente con pioderma gangrenoso, enfermedad autoinmunitaria concomitante y sobreinfección siempre será un desafío diagnóstico y terapéutico.

## CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 26 años de edad, trasladada de Tuxtla Gutiérrez, Chiapas, por padecer choque séptico con origen en los tejidos blandos por la existencia de ocho úlceras activas en los miembros inferiores que aparecieron de forma espontánea. Tenía antecedente de hospitalización hacía un año por padecer síndrome icterico de patrón obstructivo, tratada en el servicio de Hepatología, donde se estableció el diagnóstico de hepatitis autoinmunitaria con autoanticuerpos negativos con base en parámetros de laboratorio por hipertransaminasemia, hipergammaglobulinemia y biopsia hepática de la que se obtuvieron datos histopatológicos de hepatitis de interfase, se enviaron anticuerpos y marcadores virales que resultaron negativos. La paciente recibió tratamiento con prednisona (0.5 mg/kg/día), ácido ursodesoxicólico 250 mg cada 12 h y ademetonina 500 mg cada 12 h con excelente respuesta. Se logró el control de la actividad inflamatoria de la enfermedad, por lo que fue egresada con remisión completa y tratamiento de mantenimiento con azatioprina 50 mg/día, prednisona 5 mg/día y ácido ursodesoxicólico 250 mg cada 12 h.

La paciente tuvo inicialmente una pápula eritematosa y pruriginosa en el dorso del pie derecho y otra en la región periungueal del tercer orjeo del mismo pie, que evolucionaron a dos úlceras. Se trataron con aplicación de antimicrobiano tópico con alivio de la dermatosis en tres meses. Sin embargo, seis meses después apareció una placa de eritema con aumento de volumen en la región inguinal, sobre la que emergió una vesícula, que evolucionó a úlcera con rápida progresión de su tamaño que abarcó la totalidad del área en un lapso de cinco días, además de otras lesiones en los glúteos, el pubis y la parte anterior de las piernas. Tuvo ataque al estado general y fiebre. Fue tratada con esquema de antimicrobianos de amplio espectro (merope-

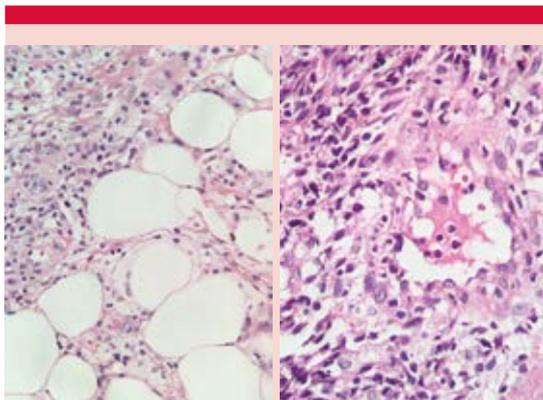
nem y clindamicina) y se realizó biopsia de piel que reportó dermatosis neutrofílica e infiltrado inflamatorio linfocitocitario denso con polimorfonucleares y células plasmáticas que se extendían a la hipodermis (**Figura 1**). Se inició tratamiento con dapsona a dosis de 100 mg/día, requirió norepinefrina en infusión continua por datos clínicos de choque distributivo y se aplicó sulfadiazina de plata en las úlceras, por una semana, con poca mejoría, por lo que se decidió su traslado a la Ciudad de México.

A su ingreso, los resultados de laboratorio mostraron elevación de proteína C reactiva 141.1 mg/L (valores normales: 0-10 mg/L) y anemia normocítica normocrómica (hemoglobina 9.2 g/dL). Los signos vitales se encontraron con hipotensión a pesar de apoyo con aminas vasoactivas y clínicamente mostraba una dermatosis diseminada al tronco y las extremidades, con afectación del pubis, el pliegue inguinal derecho e interglúteo, la zona medial de los glúteos, la parte anterior de la pierna derecha, la zona periungueal del tercer orjeo derecho y el segundo orjeo izquierdo, constituida por una docena de lesiones tipo úlceras socavadas de forma y tamaño irregular de 0.5 a 10 cm de bordes nítidos, con secreción amarillo-marrón, dolorosas (**Figura 2**). La tomografía de abdomen con extensión al miembro pélvico derecho mostró engrosamiento de la piel en el muslo derecho, tejido celular subcutáneo con grasa estriada y burbujas en su interior y en la cadera derecha pérdida de la continuidad de la piel (úlceras) y la existencia de una colección supraponeurótica de 3 cm<sup>3</sup> en el músculo recto anterior derecho (celulitis; **Figura 3**). En el cultivo de la herida y hemocultivos seriados se aisló *Pseudomonas aeruginosa* por lo que se escaló tratamiento antimicrobiano a meropenem, linezolid y caspofungina. Se corroboró el foco infeccioso en la úlcera de mayor tamaño, se decidió suspender la azatioprina y se aplicaron esteroides sistémicos e inmunoglobulina intravenosa (0.5 g/kg), se

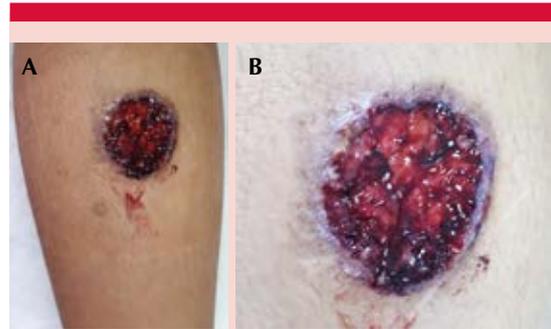
realizó debridación de las lesiones necróticas por el servicio de cirugía general y tuvo tratamiento coadyuvante con sesiones de cámara hiperbárica. En su evolución padeció colitis pseudomembranosa que ameritó colectomía subtotal más ileostomía terminal, se encontraron hallazgos tomográficos de engrosamiento de la pared de 5 mm en el colon sigmoide y recto con retención del medio de contraste en la submucosa (**Figura 3**), además de datos de hemorragia, infección y dehiscencia de la herida quirúrgica que fueron motivo de revisión y limpieza de la cavidad abdominal. Se realizó cierre temporal de la cavidad abdominal y colocación del sistema de vacío tipo VAC (*vacuum assisted closure*). No tuvo aparición de nuevas úlceras y el servicio de Clínica de heridas trató las residuales con parches de alginato de calcio con recambio semanal con lo que la paciente tuvo mejoría clínica (**Figura 4**).

### DISCUSIÓN

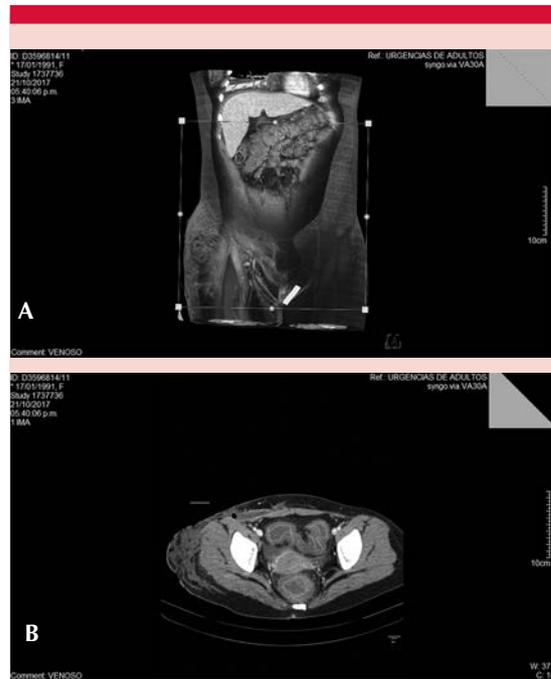
La hepatitis autoinmunitaria se diagnostica por una variedad de criterios clínicos, de laboratorio y patológicos. La manifestación clínica es diversa, puede ser asintomática o mostrar signos de enfermedad hepática crónica, incluida hepatoesplenomegalia o insuficiencia hepática aguda e hipertransaminasemia de forma masiva



**Figura 1.** Estudio histopatológico (tinción H&E 40x).



**Figura 2.** Aspecto de la úlcera en la pierna al inicio (A) y un mes después del tratamiento (B).



**Figura 3.** Tomografía abdominopélvica en corte axial en la pelvis en fase contrastada (A) y reconstrucción tridimensional en corte coronal (B).

(AST, ALT > 1000 U/L). Su diagnóstico se basa en la elevación de transaminasas hepáticas, concentraciones elevadas de gammaglobulina (en particular IgG), existencia de autoanticuerpos,



**Figura 4.** Evolución de la lesión de mayor tamaño dos (A) y tres meses después del tratamiento (B y C).

características histológicas (hepatitis de actividad moderada o grave con o sin hepatitis lobular o necrosis portal central), en la biopsia hepática y la exclusión de causas virales. Se reconocen dos tipos de hepatitis autoinmunitaria, la tipo 1 se caracteriza por la detección de anticuerpos antinucleares (ANA) y anticuerpos antimúsculo liso (ASMA), la tipo 2 se caracteriza por anticuerpos antimicrosomales tipo 1 hepático-renal (ALKM-1) y anticuerpos anti-citosol tipo 1 (ALC-1) y la hepatitis autoinmunitaria autoanticuerpos negativos o inclasificable.<sup>11</sup>

En cuanto a la asociación de pioderma gangrenoso y hepatitis autoinmunitaria, se han reportado a la fecha una quincena de casos; en dos estudios de cohorte se demostró prevalencia de 2%,<sup>12,13</sup> la manifestación con hepatitis autoinmunitaria tipo 1 y en el género femenino es más frecuente, con edad promedio de manifestación de 20 años. La hepatitis autoinmunitaria precede a la aparición de pioderma gangrenoso en promedio 6.9 años (0-12 años). Además, la manifestación clínica de la hepatitis autoinmunitaria puede ser fulminante en los pacientes que posteriormente padecen pioderma gangrenoso (**Cuadro 2**).<sup>14</sup>

Asimismo, en cuanto al tratamiento a prescribir, debido a la baja incidencia del pioderma gangrenoso no hay consenso, deben considerarse las características topográficas, morfológicas (localización, número y tamaño de las lesiones), comorbilidades (enfermedades inflamatorias concomitantes) y tratamientos disponibles en la institución. El manejo se ha establecido con base en estudios de bajo nivel de evidencia, como opiniones de expertos, datos anecdóticos, reporte de casos y estudios clínicos con distribución al azar. El tratamiento quirúrgico esta contraindicado, incluso la toma de biopsia de piel es controvertida, por lo inespecífico de los hallazgos histopatológicos que proporciona.<sup>6</sup>

El algoritmo de tratamiento propuesto se muestra en la **Figura 5**.

El manejo debe basarse en dos aspectos importantes: el cuidado local de las heridas y el tratamiento sistémico. La terapéutica de primera línea en casos graves son los esteroides sistémicos (0.5-1 mg/kg/día) o pulsos de corticoesteroides intravenosos (1000 mg/día) y ciclosporina (4-5.0 mg/kg/día) o azatioprina

**Cuadro 2.** Casos reportados de asociación de pioderma gangrenoso y hepatitis autoinmunitaria<sup>14</sup>

Año	País	Género	Edad (años)	Autor
1976	Reino Unido	Fem	20, 51	Byrne y col.
1978	Australia	Masc	25	Marshall y col.
1978	Estados Unidos	Masc	34	Norris y col.
1979	Estados Unidos	Fem	51	Burns y col.
1982	Australia	Fem	30	Sampson y col.
1985	Estados Unidos	Masc	-	Powell y col.
1990	Reino Unido	Fem	34	Banerjee y col.
2005	Estados Unidos	Fem	30	Goldenberg y col.
2010	Canadá	Fem	14	Binus y col.
2011	Estados Unidos	Masc	40	Halac y col.
2014	Canadá	Fem	17	Wat y col.
2015	Grecia	Fem	19	Androutsakos y col.
2017	Francia	Fem	40	Vandermergel y col.
2017	Brasil	Fem	25	Dantas y col.

Tomado de la referencia 11.

(1-2 mg/kg), con los efectos adversos relacionados con la administración de los mismos, como la inmunosupresión, que puede favorecer sobreinfección principalmente bacteriana de las úlceras.<sup>1</sup>

El control de la infección será prioritario con base en el agente patógeno que se logre aislar, por lo que debe realizarse el cultivo de las heridas de manera protocolaria.<sup>15</sup>

La piel es susceptible a muchas infecciones causadas por un pequeño número de bacterias residentes o transitorias. Las bacterias comúnmente implicadas en las infecciones de la piel son *Staphylococcus aureus* meticilino-resistente, *P. aeruginosa*, *E. coli*, *Acinetobacter* spp y estafilococos, que incuyen *Staphylococcus epidermidis* y *Staphylococcus lugdunensis*.<sup>16</sup>

*P. aeruginosa*, el agente aislado en nuestro caso clínico, es un cocobacilo gramnegativo aerobio, patógeno oportunista que se encuentra en el medio hospitalario y en el ambiente. Es resistente a

altas temperaturas e incluso a los antisépticos y antimicrobianos. Se encuentra habitualmente en pacientes inmunosuprimidos y hospitalizados.<sup>17</sup>

Las heridas infectadas por *P. aeruginosa* se caracterizan por la afectación de un área de gran superficie y retraso en el proceso de reparación de heridas. El mecanismo patogénico consiste en la producción de elastasa, que deteriora a la inmunoglobulina G y al sistema del complemento, aumentando la cronicidad de la herida, además de la formación de biopelículas responsable de la resistencia a muchos antimicrobianos.<sup>17</sup>

Las manifestaciones cutáneas por *P. aeruginosa* pueden ser superficiales o profundas, síndrome de uñas verdes, infección interdigital, foliculitis y otitis externa. La bacteremia por *P. aeruginosa* es una complicación de las lesiones cutáneas que se caracteriza por nódulos cutáneos, ectima gangrenoso y celulitis. En caso de infección profunda, ésta debe researse. La terapéutica consiste en el tratamiento quirúrgico temprano más cobertura antimicrobiana amplia (amino-

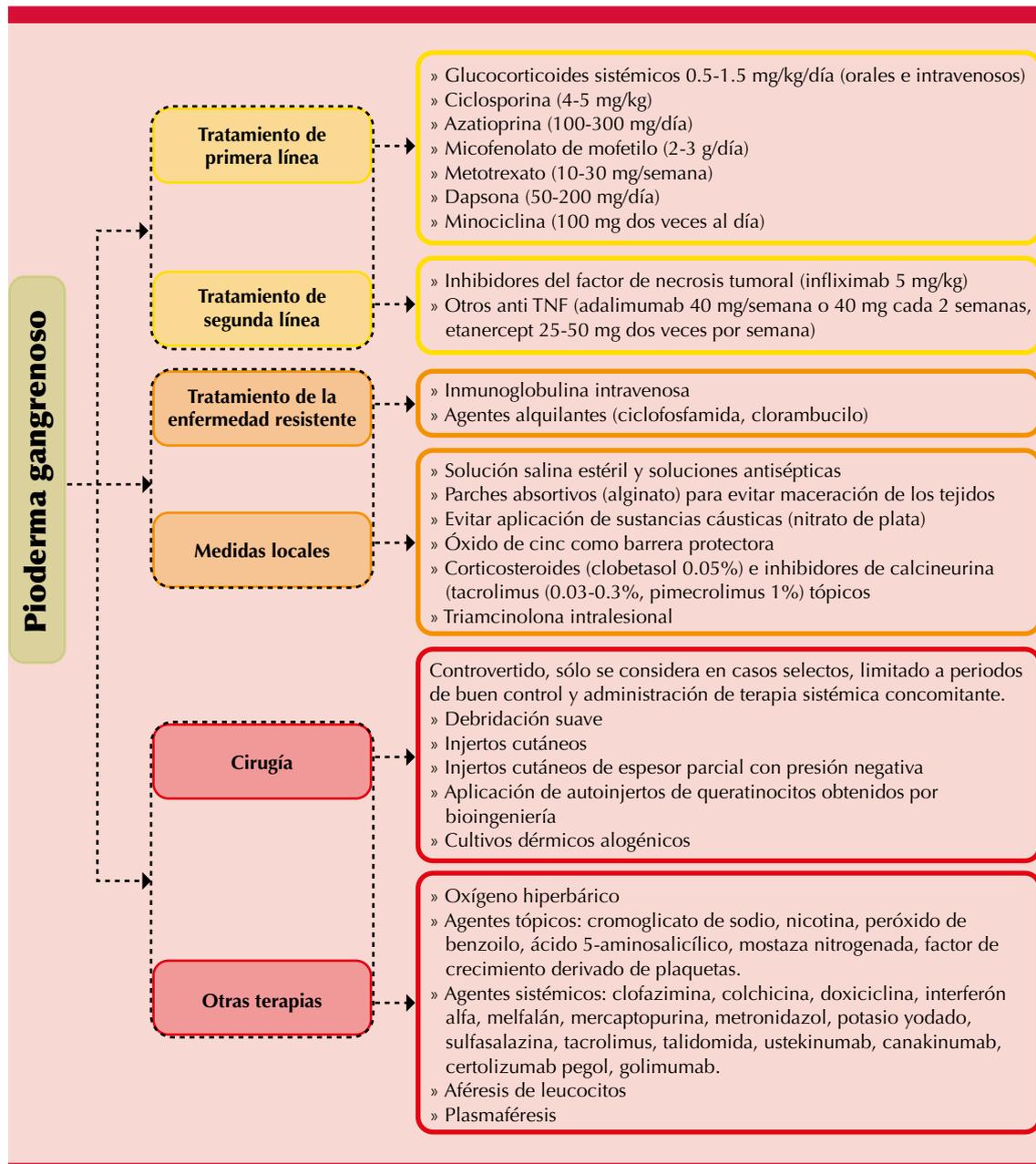


Figura 5. Algoritmo de tratamiento propuesto contra el pioderma gangrenoso.

glucósido-cefalosporina de tercera generación, betalactámicos o quinolonas). Sin embargo, Tzika y colaboradores recomiendan que en caso de evolución desfavorable a pesar de cuidados

locales y tratamiento tópico, el clínico debe avanzar hacia la prescripción de antimicrobianos intravenosos de amplio espectro, como tratamiento de primera línea en infección por

bacilos gramnegativos (imipenem-cilastatina 500 mg cada 8 h vía intravenosa durante 14 días), debiendo adaptarse de acuerdo con el antibiograma y la evolución.<sup>18,19</sup>

Una opción de tratamiento contra el pioderma gangrenoso en casos resistentes o donde hay contraindicación de la administración de inmunosupresores es la inmunoglobulina intravenosa (IVIG), que facilita la existencia de anticuerpos contra mediadores inflamatorios, como el factor de necrosis tumoral, interleucinas e interferón  $\gamma$ , y de los receptores de células T, además de favorecer la opsonización de bacterias.<sup>20</sup>

En pacientes con diversos padecimientos deben ampliarse las opciones terapéuticas, e incluso considerar prioritario el tratamiento de las complicaciones para mejorar el pronóstico y tener evolución adecuada que evite las secuelas del padecimiento.

## REFERENCIAS

- Alavi A, et al. Pyoderma gangrenosum: An update on pathophysiology, diagnosis and treatment. *Am J Clin Dermatol* 2017;18:355-372. Doi: 10.1007/s40257-017-0251-7.
- Dantas SG, et al. Exuberant pyoderma gangrenosum in a patient with autoimmune hepatitis. *An Bras Dermatol* 2017;92:114-117. Doi: 10.1590/abd1806-4841.20174871.
- Powell FC, Hackett BC, Wallach D. Pioderma gangrenoso. Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell D, Wolff k, editores. *Fitzpatrick Dermatología en medicina general*. España: Editorial médica panamericana, 2014;371.
- Gameiro A, Pereira N, Cardoso JC, Goncalo M. Pyoderma gangrenosum: challenges and solutions. *Clin Cosmet Invest Dermatol* 2015;8:285-93.
- Ahronowitz I, et al. Etiology and management of pyoderma gangrenosum: a comprehensive review. *Am J Clin Dermatol* 2012;13:191-211. Doi:10.2165/11595240-000000000-00000.
- Androutsakos T, et al. A case report of successful treatment of pyoderma gangrenosum in a patient with autoimmune hepatitis, and review of the literature. *BMC Gastroenterol* 2015;26;15:149. Doi:10.1186/s12876-015-0376-1
- Nanoudis S, et al. Pyoderma gangrenosum in a patient with chronic granulomatous disease: A case report. *Medicine (Baltimore)* 2017;96(31):e7718. Doi: 10.1097/MD.0000000000007718.
- Chokoeva AA, et al. Pyoderma gangrenosum-a novel approach? *Wien Med Wochenschr* 2017;167:58-65. Doi: 10.1007/s10354-016-0472-z.
- Su WP, Davis MD, Weening RH, Powell RH, et al. Pyoderma gangrenosum: clinicopathologic correlation and proposed diagnostic criteria. *Int J Dermatol* 2004;43:790-800.
- Terziroli Beretta-Piccoli B, et al. Skin manifestations associated with autoimmune liver diseases: a systematic review. *Clin Rev Allergy Immunol* 2017;53:394-412. Doi:10.1007/s12016-017-8649-9.
- Hennes EM, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008;48:169-76. Doi:10.1002/hep.22322
- Powell FC, Schroeter AL, Su WP, Perry HO. Pyoderma gangrenosum: a review of 86 patients. *Q J Med* 1985;55:173-86.
- 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;165:1244-50.
- Vandemergel X, Lafebvre M, Focant J, Marot L, Ilisei D. Association inhabituelle entre une hépatite auto-immune et un pyoderma gangrenosum. A propos d'un cas. *Red Med Brux* 2017;95-98.
- Acosta-García J, Aguilar-García CR. Pioderma gangrenoso. *Med Int Méx* 2014;30:92-98.
- Serra R, et al. Chronic wound infections: the role of *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus*. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2015;13:605-13. Doi: 10.1586/14787210.2015.1023291
- Vergara E, Largo J, Galvan F. Ectima gangrenoso en niño sano sin septicemia. *Colomb Mé* 2007;38:408-11.3.
- Tzika E, Ferrara D, Boehncke WH, Trelu LT, Barouti N. Chronic leg ulcers and *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Rev Med Suisse* 2015;11(468):768, 770-2.
- Díaz de la Noval B y col. Ectima gangrenoso por *Pseudomonas aeruginosa*. Doi: dx.doi.org/10.1016/j.gine.2016.06.005
- Riyaz N, et al. Pyoderma gangrenosum: A clinic-epidemiological study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2017;83:33-39. Doi: 10.4103/0378-6323.188654.