

## Pioderma gangrenoso concomitante con artritis reumatoide con respuesta a tratamiento con adalimumab

### *Pyoderma gangrenosum associated to rheumatoid arthritis with response to treatment with adalimumab.*

Laura Vanessa Leal-Guevara,<sup>1</sup> Jorge Abel Vázquez-Acosta,<sup>2</sup> Leticia Martínez-Pérez,<sup>3</sup> Ulises Guadalupe Arteaga-García,<sup>4</sup> Melissa Hernández Vega<sup>5</sup>

#### Resumen

Se comunica el caso de una paciente de 46 años de edad, originaria de Ciudad Valles, San Luis Potosí, con antecedente de diabetes mellitus tipo 2, artritis reumatoide seropositiva diagnosticada en 2014, hipotiroidismo primario y bocio multinodular diagnosticado en 2016, mastectomía radical modificada derecha con extensión a la región axilar por adenocarcinoma ductal *in situ* en 2016, así como diagnóstico de pioderma gangrenoso variedad pustulosa superficial resistente a tratamiento con metotrexato y glucocorticoides, con alivio significativo de las lesiones tras inicio de terapia biológica anti TNF- $\alpha$  con adalimumab.

**Palabras clave:** Pioderma gangrenoso; adalimumab; artritis reumatoide.

#### Abstract

*This paper reports the clinical case of a 46 year old woman from Ciudad Valles, San Luis Potosí, Mexico, with a history of type 2 diabetes mellitus, seropositive rheumatoid arthritis diagnosed in 2014, primary hypothyroidism and multinodular goiter diagnosed in 2016, adenocarcinoma ductal in situ treated with right modified radical mastectomy in 2016 as well as diagnosis of pyoderma gangrenosum superficial pustular variety refractory to treatment with methotrexate and glucocorticoids, with improvement of the lesions after initiation of biological therapy against TNF- $\alpha$  with adalimumab.*

**KEYWORDS:** *Pyoderma gangrenosum; Adalimumab; Rheumatoid arthritis.*

<sup>1</sup> Dermatóloga adscrita.

<sup>2</sup> Jefe del servicio de Medicina Interna.

<sup>3</sup> Jefa del servicio de Patología.

<sup>4</sup> Reumatólogo adscrito.

<sup>5</sup> Residente de tercer año de Medicina Interna.

Hospital Regional Pemex, Ciudad Madero, Tamaulipas.

**Recibido:** junio 2018

**Aceptado:** agosto 2018

#### Correspondencia

Laura Vanessa Leal Guevara

laura.vanessa.leal@pemex.com

#### Este artículo debe citarse como

Leal-Guevara LV, Vázquez-Acosta JA, Martínez-Pérez L, Arteaga-García UG, Hernández-Vega M. Pioderma gangrenoso concomitante con artritis reumatoide con respuesta a tratamiento con adalimumab. *Dermatol Rev Mex.* 2019 mayo-junio;63(3):321-325.

## ANTECEDENTES

El pioderma gangrenoso es una dermatosis neutrofílica poco común con incidencia anual en todo el mundo de 3-10 por cada millón de personas.<sup>1</sup> Se ha descrito en todos los grupos etarios y afecta principalmente a adultos entre 40 y 60 años de edad.<sup>2</sup> Clásicamente se manifiesta como una o más úlceras dolorosas de bordes violáceos mal definidos en las piernas y con menos frecuencia como nódulos blandos o pústulas.<sup>3</sup>

En la mitad de los casos se asocia con una enfermedad sistémica subyacente; las enfermedades más frecuentes son la enfermedad inflamatoria intestinal, padecimientos hematológicos y artritis reumatoide. El predominio de otras enfermedades mediadas por procesos inmunitarios y la buena respuesta a inmunomoduladores como corticoesteroides, anti-TNF e inhibidores de calcineurina, apoyan la participación de mecanismos inmunitarios como parte de su fisiopatología.<sup>2,3</sup>

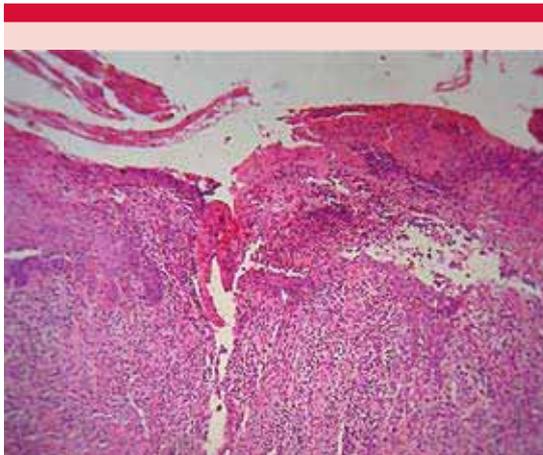
## CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 46 años de edad, originaria de Ciudad Valles, San Luis Potosí, con antecedente de diabetes mellitus tipo 2, artritis reumatoide seropositiva diagnosticada en 2014, por lo que recibió tratamiento con metotrexato, sulfazalazina, leflunomida y prednisona, hipotiroidismo primario y bocio multinodular diagnosticado en 2016, mastectomía radical modificada derecha con extensión a la región axilar por adenocarcinoma ductal *in situ* en 2016, que acudió a consulta de dermatología en agosto de 2017 por tener tres úlceras en el hemitórax derecho sobre la cicatriz de mastectomía, las úlceras eran superficiales con tejido de granulación y otra lesión ulcerada en la cara anterior de la pierna izquierda (**Figura 1**). El reporte de histopatología de la biopsia de la úlcera en el hemitórax derecho fue compatible con pioder-

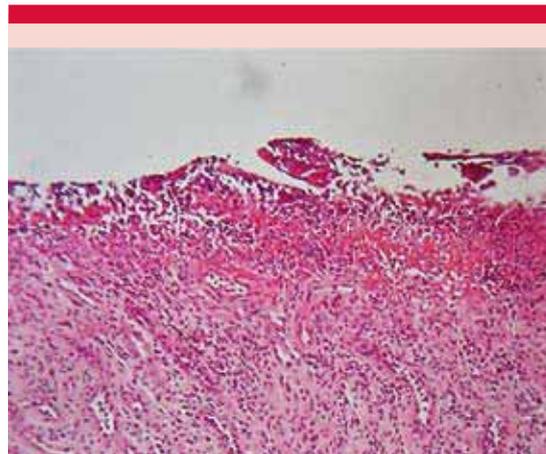


**Figura 1.** Pioderma gangrenoso, imágenes basales.

ma gangrenoso variedad pustulosa superficial (**Figuras 2 y 3**), se le administraron múltiples tratamientos tópicos y continuó con el tratamiento sistémico de la artritis reumatoide sin alivio de las úlceras. En enero de 2018 la paciente persistía con pioderma gangrenoso activo con úlceras de mayor tamaño y profundidad en el hemitórax derecho y las extremidades (**Figura 4**), por lo que previa valoración por el servicio de Oncología por el antecedente de adenocarcinoma ductal *in situ* de mama dos años previos a la valoración por el pioderma y considerando mayor el beneficio que el riesgo, se propuso tratamiento con adalimumab 40 mg cada 15 días; a tres meses de tratamiento la paciente mostró alivio de los síntomas de artritis reumatoide así como franco alivio de las úlceras en el hemitórax y las extremidades, catalogándose como pioderma gangrenoso en vías de remisión (**Figura 5**). La paciente refirió que posterior a cada aplicación de adalimumab tuvo mialgias, artralgias y cefalea, por lo que se decidió en forma conjunta con el



**Figura 2.** Microfotografía panorámica a 10x, en la que se identifica la epidermis con espongiosis adyacente, hiperplasia epidérmica, hiperplasia de papilas epidérmicas y en el centro se observa solución de continuidad con ulceración profunda; por debajo de la capa basal se acompaña de denso infiltrado inflamatorio e hiperplasia vascular.



**Figura 3.** Microfotografía a 40x en la que se observa necrosis epidérmica secundaria a epidermólisis, proliferación vascular con dilatación inmersas en un infiltrado inflamatorio denso a base de polimorfonucleares, sin leucocitoclastia.



**Figura 4.** Úlceras y lesiones necróticas del pioderma gangrenoso.

servicio de Reumatología cambiar a abatacept 125 mg vía subcutánea cada semana, que fue mejor tolerado, y hasta la fecha continúa con alivio clínico de las lesiones.



**Figura 5.** Pioderma 12 semanas después del tratamiento.

## DISCUSIÓN

El pioderma gangrenoso es una dermatosis neutrofílica poco común con incidencia anual mundial de 3-10 por cada millón de personas<sup>1</sup> y en la mitad de los casos se vincula con una enfermedad sistémica subyacente; las dermatosis más frecuentes son la enfermedad inflamatoria intestinal, padecimientos hematológicos y artritis. El pioderma gangrenoso se divide en cuatro categorías clínicas: ulcerosa, ampollosa, pustular y vegetativa, la más común es la ulcerosa.<sup>2</sup>

El pioderma gangrenoso se caracteriza por un infiltrado predominantemente neutrofílico en piel; entre las diversas teorías propuestas en su patogénesis los principales mecanismos corresponden a variaciones genéticas, disfunción neutrofílica y disfunción del sistema inmunológico. El pioderma gangrenoso habitualmente se manifiesta en asociación con otra enfermedad autoinmunitaria, la producción de citocinas, como interleucina 8 y 23, así como la respuesta observada anti-TNF- $\alpha$  sugieren la participación del mismo en su patogénesis.<sup>3</sup> La primera línea terapéutica es la administración de glucocorticoides, en algunos casos la ciclosporina, azatioprina, dapsona, metotrexato, micofenolato de mofetilo, tacrolimus, inmunoglobulina intravenosa pueden administrarse con pocos resultados.<sup>4</sup> Hace poco aumentó el número de casos de tratamiento exitoso de pioderma gangrenoso con la administración de anti-TNF- $\alpha$ , como etanercept, infliximab y adalimumab. La mejor opción de tratamiento para los pacientes es adalimumab por su fácil administración, 40 mg vía subcutánea cada dos semanas.<sup>5</sup> Adalimumab es el primer anticuerpo anti-TNF- $\alpha$  completamente humano, por lo que teóricamente la formación de anticuerpos y las reacciones deberían ser menores.<sup>6</sup> En un estudio realizado por Hubbard y colaboradores la tasa de producción de anticuerpos contra adalimumab fue de 125% comparado con 75% de infliximab.<sup>6</sup>

Este caso constituye uno de los pocos casos reportados en la bibliografía en los que se ha administrado el anti-TNF- $\alpha$  humano adalimumab en una paciente con pioderma gangrenoso concomitante con artritis reumatoide y con falla a otros tratamientos previos, con alivio significativo de las lesiones cutáneas y reducción de la actividad de la artritis reumatoide. En esta paciente, a pesar de su antecedente de cáncer de mama, la terapia biológica se consideró con más beneficio que riesgo. Aunque hay pocos casos reportados con anti-TNF en pioderma gangrenoso, consideramos que puede prescribirse en los

casos resistentes a las terapias convencionales con buena tolerancia y resultados satisfactorios.

## REFERENCIAS

1. Ruocco E, Sangiuliano S, Gravina AG, Miranda A, Nicoletti G. Pyoderma gangrenosum: an updated review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23(9):1008-17.
2. Powell FC, Hackett BC, Wallach D. Pyoderma gangrenosum. In: Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, 8<sup>th</sup> ed, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, et al, editors. New York: McGraw-Hill, 2012;1:371.
3. Ahronowitz I, Harp J, Shinkai K. Etiology and management of pyoderma gangrenosum: a comprehensive review. *Am J Clin Dermatol* 2012;13(3):191.
4. Alkhoury N, Hupertz V, Mahajan L. Adalimumab treatment for peristomal pyoderma gangrenosum associated with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15(6):803-806.
5. Hinterberger L, Müller C, Vogt T, Pöhler C. Adalimumab: a treatment option for pyoderma gangrenosum after failure of systemic standard therapies. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2012;2(1):6.
6. Hubbard CG, Friedmann AC, Goldsmith P. Systemic pyoderma gangrenosum responding to infliximab and adalimumab. *Br J Dermatol* 2005;152:1059-1061.

## XXV Seminario Internacional Clínico-Patológico de Dermatopatología

### Fecha:

Sábado 17 de agosto de 2019  
de las 8:00 a las 16:00 horas

### Sede:

Auditorio Dr. Abraham Ayala González,  
Hospital General de México

### Profesor invitado:

Prof. Dr. Alejandro A Gru  
Profesor asociado de Patología de la Universidad de Virginia  
Director del curso en Dermatopatología

### Informes:

Sociedad Médica: Tel.: 5578-5222, tel.-fax: 5578-0505  
Dra. Patricia Mercadillo: 2789-2000 ext. 5632

### Correspondencia

Sociedad Médica Dr. Abraham Ayala González,  
Hospital General de México  
Dr. Balmis 148, col. Doctores, 06726, Ciudad de México