

## Pioderma gangrenoso: características clínicas e histopatológicas de pacientes de una unidad de tercer nivel del noreste de México

### *Pyoderma gangrenosum: Clinical and histopathological characteristics of patients from a tertiary unit in northeast Mexico.*

Víctor Hugo Ávila-López,<sup>1</sup> Josefina Navarrete-Solís,<sup>2</sup> Silvia Judith Hernández-Martínez<sup>3</sup>

#### Resumen

**ANTECEDENTES:** El pioderma gangrenoso es una dermatosis neutrofílica autoinflamatoria de origen poligénico, caracterizada por úlceras dolorosas, necróticas y estériles que se detonan con el fenómeno de patergia hasta en el 50% de los pacientes.

**OBJETIVO:** Describir las características clínicas de pacientes con diagnóstico de pioderma gangrenoso, las comorbilidades asociadas y los hallazgos histopatológicos.

**MATERIALES Y MÉTODOS:** Estudio retrospectivo, observacional, analítico, efectuado de enero de 2010 a diciembre de 2019 en el Servicio de Dermatología del Centro Médico Nacional del Noreste núm. 25 del Instituto Mexicano del Seguro Social en Monterrey, Nuevo León, México.

**RESULTADOS:** Se recabaron 28 pacientes, la mayoría del sexo femenino; la edad media de manifestación fue de 41 años y 3 eran niños. En 22 de 28 pacientes fue secundario y la comorbilidad mayormente asociada fue la enfermedad hematológica, seguida de la enfermedad inflamatoria intestinal. Los hallazgos histopatológicos predominantes fueron infiltrado inflamatorio neutrofílico.

**CONCLUSIONES:** El pioderma gangrenoso es una enfermedad con baja incidencia, pero alta morbilidad; nuestra serie de casos es una de la más grandes reportadas en México; en 22 de 28 casos fue secundario a alguna enfermedad de base, de ahí la relevancia de realizar el estudio completo de esta dermatosis.

**PALABRAS CLAVE:** Pioderma gangrenoso; enfermedad inflamatoria intestinal; vasculitis; úlcera cutánea.

#### Abstract

**BACKGROUND:** Pyoderma gangrenosum is an autoinflammatory neutrophilic dermatosis of polygenic origin, characterized by painful, necrotic and sterile ulcers which are triggered by the phenomenon of patergia in up to 50% of our patients.

**OBJECTIVE:** To describe the clinical characteristics of patients with a diagnosis of pyoderma gangrenosum, associated comorbidities and histopathological findings.

**MATERIALS AND METHODS:** A retrospective, observational, analytical study performed from January 2010 to December 2019 at the Dermatology Service of the Northeast National Medical Center no. 25 of the Mexican Institute of Social Security in Monterrey, Nuevo Leon, Mexico.

**RESULTS:** A total of 28 patients were collected, of which the majority were female, the mean age of presentation was 41 years and 3 were pediatric. In 22 out of 28 patients pyoderma gangrenosum was secondary and the most associated comorbidity was

<sup>1</sup> Residente de tercer año de la especialidad de Dermatología.

<sup>2</sup> Jefa del servicio de Dermatología.

<sup>3</sup> Profesora adscrita al servicio de Anatomía Patológica.

Centro Médico Nacional del Noreste núm. 25, Instituto Mexicano del Seguro Social, Monterrey, Nuevo León, México.

**Recibido:** octubre 2020

**Aceptado:** noviembre 2020

#### Correspondencia

Josefina Navarrete Solís  
dra.josefina.navarrete@gmail.com

#### Este artículo debe citarse como:

Ávila-López VH, Navarrete-Solís J, Hernández-Martínez SJ. Pioderma gangrenoso: características clínicas e histopatológicas de pacientes de una unidad de tercer nivel del noreste de México. Dermatol Rev Mex. 2021; 65 (2): 149-158.

<https://doi.org/10.24245/dermatol-revmex.v65i2.5589>

hematological disease, followed by inflammatory bowel disease. The predominant histopathological findings were neutrophilic inflammatory infiltrate.

**CONCLUSIONS:** Pyoderma gangrenosum is a disease with low incidence, but high morbidity, our series of cases is one of the largest reported nationwide where in 22 out of 28 patients pyoderma gangrenosum was secondary to some underlying pathology, hence the relevance of performing the complete study of this dermatosis.

**KEYWORDS:** Pyoderma gangrenosum; Inflammatory bowel disease; Vasculitis; Skin ulcer.

## ANTECEDENTES

El pioderma gangrenoso es una dermatosis neutrofílica autoinflamatoria de origen poligénico, caracterizada por úlceras dolorosas, necróticas y estériles que se detonan con el fenómeno de patergia hasta en el 50% de nuestros pacientes.<sup>1</sup> El riesgo de mortalidad es tres veces mayor al de la población en general. Puede manifestarse solo, en forma sindromática o, lo más frecuente, asociado con comorbilidades hasta en el 68% de los casos.<sup>1,2</sup>

La incidencia anual reportada va de 0.3 por cada 100,000 habitantes hasta 10 casos por millón de habitantes. Afecta con mayor frecuencia a mujeres, en la segunda a quinta décadas de la vida; en edades pediátricas tiene incidencia del 2 al 4% y las edades reportadas van desde 3 a 16 años.<sup>3,4</sup> Las comorbilidades asociadas son la enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn o CUCI en el 62% de los pacientes.<sup>5,6,7</sup>

La etiopatogenia no se ha aclarado por completo, pero se sabe que tiene un origen poligénico con mutaciones que conllevan a la activación del inflamósoma y la cascada de autoinflamación con disfunción tanto de la célula efectora como

el neutrófilo y células linfocíticas y a la alteración de la degradación de la matriz extracelular.<sup>2</sup>

En términos clínicos, inicia con pústulas o ampollas que evolucionan rápidamente a úlceras de aspecto socavado con bordes eritematovioláceos e hipertróficos, necrosis, riesgo potencial de sobreinfección, que, al curarse, dejan cicatrices cribiformes.<sup>8</sup>

El tratamiento debe ajustarse a las necesidades de cada paciente de acuerdo con el tamaño y número de las lesiones, diseminación, sobreinfección agregada y, sobre todo, con sus comorbilidades.<sup>9</sup>

El objetivo de este estudio fue documentar los pacientes con diagnóstico clínico e histopatológico de pioderma gangrenoso con el fin de establecer la prevalencia en nuestra unidad enfocándonos en la edad, sexo y comorbilidades asociadas, además de describir los hallazgos histopatológicos.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo, observacional, efectuado de enero de 2010 a diciembre de 2019 en el

Servicio de Dermatología del Centro Médico Nacional del Noreste núm. 25 del Instituto Mexicano del Seguro Social en Monterrey, Nuevo León, México.

Los datos clínicos y el diagnóstico histopatológico se obtuvieron de la base de datos del hospital.

## RESULTADOS

El estudio comprendió un periodo de 10 años en el que se recolectaron 28 pacientes con diagnóstico clínico de pioderma gangrenoso con base en los criterios mayores de Davis y colaboradores que fueron corroborados por medio de histopatología. El sexo femenino tuvo un ligero incremento en la prevalencia con un 57% de pacientes; la edad media de manifestación fue a los 41 años; es de destacar la prevalencia en pacientes pediátricos que fue del 10%. **Cuadro 1**

Las enfermedades concomitantes que se encontraron con mayor frecuencia fueron las enfermedades hematológicas en un 21% de los casos; de éstos, 2 pacientes tenían leucemia linfoblástica aguda, 2 aplasia medular, una leucemia mieloblástica aguda y uno linfoma no Hodgkin. En segundo lugar se encontró la enfermedad inflamatoria intestinal en el 17% de los casos, de éstos, 2 pacientes tenían enfermedad de Crohn y 3 colitis ulcerativa, de estos últimos uno tenía, además, asociación con hepatitis autoinmunitaria y otra infección por virus de hepatitis C. En tercer lugar se encontraron las enfermedades autoinmunitarias, 3 pacientes tenían artritis reumatoide, uno de éstos, además, padecía enfermedad renal crónica. De todos los pacientes el 78% tenía al menos una comorbilidad.

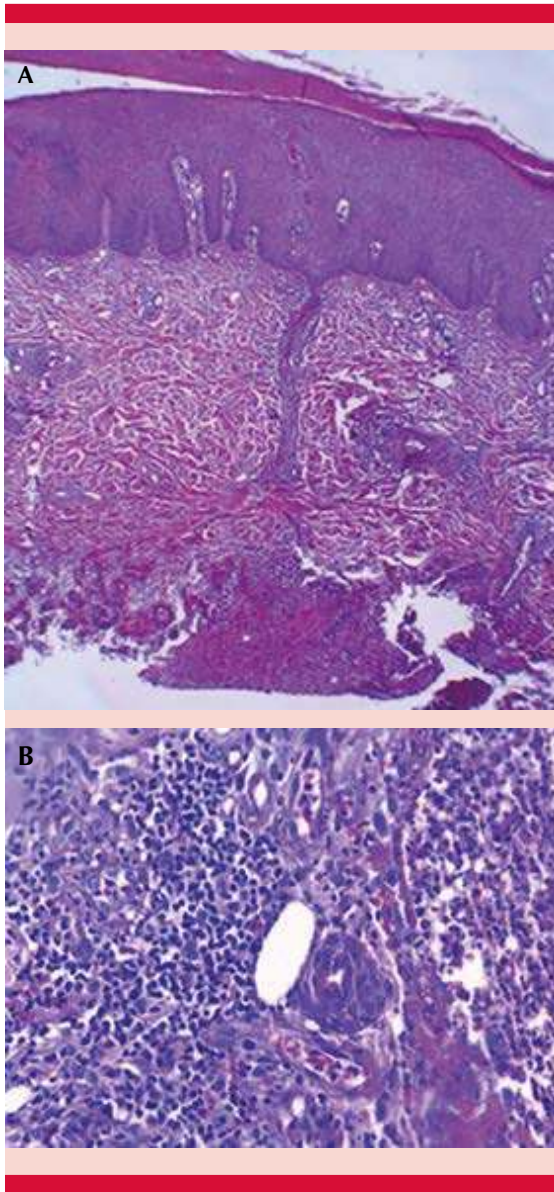
En términos clínicos, las extremidades inferiores representaron la topografía de mayor frecuencia (67%), el 21% de los pacientes manifestó una forma diseminada.

**Cuadro 1.** Características de los pacientes

Variable	N = 28 (%)
<b>Sexo</b>	
Masculino	12 (42.8)
Femenino	16 (57.1)
<b>Edad (años); límite: 1-75</b>	
1-17	3 (10.7)
18-77	25 (89.2)
<b>Enfermedades o situaciones concomitantes</b>	
Enfermedad de Crohn	2 (7.1)
Colitis ulcerativa	1 (3.5)
Colitis ulcerativa-hepatitis autoinmunitaria	1 (3.5)
Colitis ulcerativa-infección por el virus hepatitis C	1 (3.5)
Leucemia linfoblástica aguda	2 (7.1)
Leucemia mielóide aguda	1 (3.5)
Aplasia medular	2 (7.1)
Linfoma no Hodgkin	1 (3.5)
Artritis reumatoide	2 (7.1)
Artritis reumatoide-enfermedad renal crónica	1 (3.5)
Diabetes mellitus tipo 2	2 (7.1)
Enfermedad renal crónica	3 (10.7)
Embarazo	1 (3.5)
Lupus eritematoso sistémico	1 (3.5)
Enfermedad reumatológica en protocolo de estudio	1 (3.5)
Negada	6 (21.4)
<b>Topografía</b>	
Extremidades inferiores	19 (67.8)
Genitales	1 (3.5)
Tórax	1 (3.5)
Extremidades superiores	1 (3.5)
Diseminado	6 (21.4)

En cuanto a los resultados de histopatología se logró recabar 23 laminillas para su revisión, los hallazgos fueron los siguientes: el infiltrado inflamatorio fue de predominio de neutrófilos en un 86% de los casos, seguido por linfocitos en el 78% y, por último, formación de abscesos en un

34%; se encontró vasculitis leucocitoclástica en el 78% y linfocítica en el 65%; los cambios en la epidermis fueron: espongiosis (47%), exocitosis de neutrófilos (34%), acantosis (30%), dermatitis de interfaz (26%) e hiperplasia pseudoepiteliomatosa (4%). **Figura 1**



**Figura 1. A.** Vista panorámica que muestra el denso infiltrado inflamatorio localizado en la dermis. **B.** Acercamiento en el que se observa infiltrado inflamatorio mixto perivascular con vasculitis.

## DISCUSIÓN

El pioderma gangrenoso afecta con más frecuencia a mujeres en la segunda a quinta décadas de la vida, lo que coincide con lo encontrado en nuestra población.<sup>2</sup> En México, García-Benítez reportó 14 casos en el año 2000 y Guerrero-Hernández y su grupo reportaron 16 casos en 2005. Se han publicado reportes de casos y revisiones de la bibliografía, la última encontrada en el 2011 por Cruz-Toledo y colaboradores. En Colombia, Cuéllar y su grupo reportaron las características clínicas e histopatológicas de 13 pacientes de dos hospitales.<sup>3,4,5</sup>

Las comorbilidades asociadas son la enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn o CUCI en el 62% de los pacientes. Otras comorbilidades son: artritis reumatoide seropositiva (16%), depresión mayor (14%), enfermedad hematológica (12.5%), principalmente gammapatía monoclonal IgA, síndrome mielodisplásico y en su transformación blástica a leucemia mielocítica aguda, en un 12.4% asociado con otras malignidades, las más frecuentes son cáncer de mama, gástrico y colorrectal; psoriasis (11%), hepatitis autoinmunitaria o viral (9%), enfermedad renal (4.3%), solapamiento con otras enfermedades neutrofílicas, como enfermedad de Sweet o de Beçhet, enfermedades reumáticas como lupus, arteritis de Takayasu, neutropenia cíclica, policondritis recidivante y síndrome de anticuerpos antifosfolípidicos. Además, puede manifestarse en estados con cambio de la inmunidad hacia TH2 patológico, como el SIDA, y fisiológico, como el embarazo, en el que se incrementa el factor de crecimiento de monocitos-macrófagos hasta 200 veces.<sup>1,6,7,10</sup> En nuestro estudio las enfermedades asociadas que se encontraron con más frecuencia fueron las enfermedades hematológicas en el 21% de los casos, seguidas de enfermedad inflamatoria intestinal (enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa) en el 17%, probablemente debido a que

nuestro hospital es de tercer nivel de atención médica y de referencia en la zona noreste de México. En tres pacientes se encontró más de una comorbilidad y es de resaltar que dos pacientes tenían como comorbilidad principal colitis ulcerativa. De todos los pacientes el 78% tenía al menos una comorbilidad.

El pioderma gangrenoso en edades pediátricas tiene incidencia del 2 al 4% y las edades reportadas van desde 3 a 16 años; en el 45.3% es primario. Las comorbilidades asociadas: son enfermedad inflamatoria intestinal, leucemia, artropatía, vasculitis e inmunodeficiencias.<sup>11</sup> A este respecto es de destacar nuestra prevalencia en pacientes pediátricos que fue de 10%, cifra mayor a la prevalencia establecida en la bibliografía, a pesar de que nuestro servicio no atiende este tipo de pacientes.

Puede manifestarse en formas sindrómicas, como síndrome PAPA asociado con artritis piógena y acné quístico, PAPASH al que se le suma hidradenitis supurativa, PASH asociado con acné e hidradenitis supurativa, PsAPASH asociado con artritis psoriásica, acné e hidradenitis supurativa, PAC asociado con acné y colitis ulcerativa, PASS asociado con acné, hidradenitis supurativa y espondiloartritis axial.<sup>12,13,14</sup>

El pioderma gangrenoso puede ser inducido por fármacos que ocasionan la necrosis del queratinocito, como el sunitinib, los que alteran la función del neutrófilo e inducen vasculitis, como levamisol. Hay otros fármacos que además de alterar al neutrófilo alteran la inflamación, como el factor de crecimiento de granulocitos y monocitos, interferón, imatinib, isotretinoína e hidralazina, y fármacos que alteran la función inmunitaria, como sulpirida, biológicos ipilimumab, anti-TNF- $\alpha$ , anti-CD 20 y la tinta roja de tatuajes.<sup>15,16</sup>

Diversas mutaciones genéticas que conllevan a la activación del inflamósoma, relacionadas con

enfermedades autoinflamatorias, se han detectado en pacientes con pioderma gangrenoso de aparición primaria y en sus formas sindrómicas, así como en pacientes con comorbilidades sistémicas, como: JAK2 y MTHFR (enfermedad hematológica), NOD2 (enfermedad de Crohn), LPIN2 (síndrome SAPHO), NLRP3 y NLPRP12 (síndromes periódicos de fiebre asociados con criopirinas CAPS), MEFV (fiebre del mediterráneo familiar), PSTPIP1 (PAPA, PASH). La más estudiada es la mutación del gen PSTPIP1, que activa la vía de la caspasa 1 tras la activación de receptores por patrones moleculares de reconocimiento de patógenos PAMs y de reconocimiento de daño tisular DAMPs; induciendo la liberación de IL-1 beta que activa directamente al inflamósoma y liberando la IL-17 encargada del reclutamiento de neutrófilos; ésta, a su vez, produce la liberación de IL-8, principal quimioatrayente de neutrófilos y del factor de necrosis tumoral alfa, que origina la amplificación de esta cascada inflamatoria y daño tisular mediante las caspasas y perforinas, además, provoca la liberación de quimiocinas y sus ligandos Cxc 1, 2, 3, 16, encargadas de la migración celular, así como de las selectinas L y E, encargadas de la migración transendotelial.<sup>2,6</sup>

Además de lo anterior se ha evidenciado incremento de la actividad del neutrófilo disfuncional, demostrado por sus variaciones metabólicas caóticas en vez del ritmo sinusal, en respuesta a los diversos estímulos; así como la expansión oligoclonal de LT CD 3 y CD 63 con disminución de su adhesión, lo que perpetúa el daño tisular. Existe evidencia del incremento de las metaloproteinasas 2 y 9 encargadas de la remodelación de la matriz extracelular que, aunadas a la disfunción de sus inhibidores, provoca las cicatrices cribiformes en los pacientes. La metaloproteinasa 9 es capaz de inducir la liberación de IL-1 beta con perpetuación del ciclo autoinflamatorio.<sup>2,17</sup>

En términos clínicos, el pioderma gangrenoso inicia con pústulas o ampollas que evolucionan

rápidamente a úlceras de aspecto socavado con bordes eritematovioláceos e hipertróficos, necrosis, riesgo potencial de sobreinfección que, al curarse, dejan cicatrices cribiformes. La topografía principal es en los miembros inferiores, principalmente la región pretibial (como lo encontrado en nuestros pacientes), los miembros superiores y el tronco.<sup>8</sup> **Figuras 2 a 5**

Davis y colaboradores propusieron los siguientes criterios para el diagnóstico de pioderma gangrenoso: *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. Ex-



**Figura 2.** Pioderma gangrenoso ulcerativo.



**Figura 3.** Pioderma gangrenoso buloso.

clusión de otras causas de ulceración cutánea. *Criterios menores:* 1. Antecedentes sugerentes 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, esta última puede estar ausente). 4. Respuesta rápida al tratamiento con glucocorticoides sistémicos (disminución del tamaño de las lesiones en 50% en un mes).<sup>18</sup>



**Figura 4.** Pioderma gangrenoso pustuloso.



**Figura 5.** Sobreinfección mixta (miasis y bacteriana) y cicatrices cribiformes.

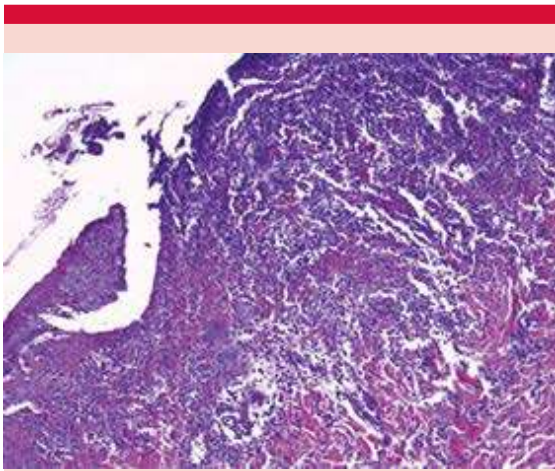
La clasificación de Powell distingue cuatro manifestaciones: la clásica ulcerativa, la ampulosa –que está más asociada con enfermedad hematológica y recientemente se han comunicado múltiples casos asociados con CUCI–, la variante pustulosa asociada con enfermedad inflamatoria intestinal y enfermedades reumáticas autoinmunitaria, y la variante vegetante, que, a diferencia de las anteriores, no se ha asociado con comorbilidades ni provoca dolor severo y afecta la cara y el tronco de predominio en los

pliegues.<sup>19,20</sup> Las manifestaciones extracutáneas ocurren principalmente en el pulmón, pero pueden afectar la cavidad abdominal, ocular, el hueso, el bazo, el riñón y el hígado.<sup>1,21</sup>

La forma posoperatoria se manifiesta por fenómeno de patergia, en particular después de una cirugía de mama (incluidas las estéticas), apendicectomía, cardíaca y colocación de catéter central venoso, así como cirugías ginecoobstétricas y de cabeza y cuello; en estas dos últimas con inicio más temprano de las lesiones.<sup>22,23,24</sup>

A la histopatología podemos observar el denso infiltrado inflamatorio neutrofílico inicialmente foliculocéntrico con aparición de vasculitis leucocitoclástica. En el caso de la variante vegetante además encontramos hiperplasia pseudoepiteliomatosa, abscesos y granulomas. La inmunofluorescencia es positiva a IgM, C3 y fibrina.<sup>4,6,25</sup> El análisis de nuestras muestras evidenció en su mayor parte un infiltrado inflamatorio de predominio de neutrófilos en un 86% de los casos, seguido por linfocitos en el 78% y, por último, formación de abscesos en un 34%, sin tratarse de la variante vegetante; las vasculitis fueron leucocitoclástica en el 78% y linfocítica en el 65%. **Figura 6**

Los estudios paraclínicos son necesarios para excluir otros diagnósticos y para diagnosticar comorbilidades asociadas; los principales son: biometría hemática, química sanguínea, pruebas de función hepática, velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva, procalcitonina, VDRL, intradermoreacción a la tuberculina, ELISA para VIH, virus de hepatitis C, virus de hepatitis B, prueba de amplificación de ácido nucleico NAAT para clamidia y tuberculosis, cultivos, factor reumatoide, anticuerpos antinucleares, anti-Ro, anti-ADN, anti-CCP, complemento C3, C4, ANCAS, ASCA, anticardiolipinas, B2 glicoproteína, anticoagulante lúpico, electroforesis de proteínas, tomografía



**Figura 6.** Sitio de ulceración en donde además se observa infiltrado inflamatorio neutrofílico importante en la dermis con áreas de necrosis en la dermis superficial.

contrastada, ecocardiograma, colonoscopia; además, en pacientes de edad pediátrica deben solicitarse pruebas de función de linfocitos, granulocitos, fagocitosis, citometría de flujo e inmunoglobulinas.<sup>1,7</sup>

Los diagnósticos diferenciales incluyen todas las causas de úlceras cutáneas, entre las que se encuentran las de origen vascular, infecciones, enfermedad venosa isquémica, facticias, neoplasias, traumatismos, enfermedades metabólicas, hematológicas, así como consumo de drogas. Las principales son: ectima gangrenoso, fascitis necrotizante, neoplasias cutáneas primarias y metastásicas, vasculitis, mordedura de araña reclusa marrón y otras dermatosis neutrofílicas.<sup>26</sup>

El tratamiento debe ajustarse a las necesidades de cada uno de nuestros pacientes de acuerdo con el tamaño y número de las lesiones, diseminación, sobreinfección agregada y, sobre todo, a las comorbilidades que tenga. En cuanto a los fármacos, hay que valorar eficacia, eventos

adversos, contraindicaciones, costo y disponibilidad de éstos en nuestro medio.<sup>9</sup>

El control del dolor es de vital importancia, así como tratar la sobreinfección; deben agregarse antibióticos, antifúngicos o antiparasitarios (o ambos). Está indicado el tratamiento local de las úlceras con parches hidrocoloides con sustancias como el alginato y bismuto, así como inhibidores de la calcineurina tópicos en las úlceras, porque éstos, a diferencia de los corticosteroides, no retrasan la reepitelización.<sup>9</sup>

La inmunoglobulina intravenosa a dosis de 2 g/kg dividida en 3 a 5 días, es coadyuvante en el tratamiento de procesos infecciosos sobregregados, tiene muy buen perfil de seguridad e inicio inmediato del efecto terapéutico aunada a corticosteroide sistémico a dosis de 0.5 mg/kg/día. También se prescriben fármacos inmunomoduladores como talidomida (2 mg/kg), colchicina (1-2 mg/día o en niños menores de 5 años 0.07 mg/kg/día) y dapsona (2 mg/kg), clofazimina 300 a 400 mg/día.<sup>9,27</sup>

Una vez esclarecido si es primario o secundario a una enfermedad subyacente, podemos agregar un segundo inmunosupresor ahorrador de esteroide, de acuerdo con la causa, los más eficaces son: ciclosporina 3 a 5 mg/kg al día, azatioprina 2 mg/kg al día, ácido micofenólico 2 a 3 g al día o en niños iniciar 600 mg/m<sup>2</sup> hasta un máximo de 1.5 g al día, metotrexato 10-25 mg a la semana o en niños 10 mg/m<sup>2</sup>, tacrolimus 0.1 a 0.3 mg/kg al día. En casos resistentes o asociados con enfermedades reumáticas o hematológicas se prescribe ciclofosfamida 15 mg/kg/dosis hasta un máximo de 1.2 g y clorambucilo 2 a 4 mg al día.<sup>23,24,27</sup>

Una vez esclarecida la comorbilidad existen otros biológicos además de inmunoglobulina, como los anti TNF-alfa como infliximab, adalimumab y etanercept, así como inhibidores



de interleucinas ustekinumab, sekukinumab y recientemente canakinumab, inhibidor de la IL-1 beta, y anakinra, inhibidor de la IL-1 alfa y beta; así como rituximab, que han demostrado excelente respuesta, como los seleccionamos de acuerdo con la comorbilidad asociada.<sup>9,27</sup>

## CONCLUSIONES

El pioderma gangrenoso es una enfermedad con baja incidencia y gran comorbilidad asociada, lo anterior impide la realización de estudios con distribución al azar; a nuestro saber, hoy día ésta es la serie de casos más grande reportada en la bibliografía nacional, lo que se hizo con la intención de reforzar el reconocimiento de esta enfermedad.

El diagnóstico y tratamiento del pioderma gangrenoso implica un reto para el dermatólogo y para el resto de los especialistas que intervienen en el tratamiento transdisciplinario de esta enfermedad. El 78% fue secundario a alguna enfermedad de base, de ahí la relevancia de realizar el estudio completo de esta dermatosis neutrofílica.

Las características de nuestros pacientes resultan distintas en cuanto a prevalencia de enfermedades asociadas con pioderma gangrenoso, las enfermedades hematológicas tienen alto porcentaje de asociación, seguidas por enfermedad inflamatoria intestinal.

## REFERENCIAS

1. Wollina U. Pyoderma gangrenosum—a systemic disease? *Clinics in Dermatol* 2015; 33 (5): 527-530. doi. 10.1016/j.clindermatol.2015.05.003.
2. Marzano A, Damiani G, Ceccherini I, Berti E, et al. Autoinflammation in pyoderma gangrenosum and its syndromic form (pyoderma gangrenosum, acne and suppurative hidradenitis). *Br J Dermatol* 2017; 176 (6): 1588-1598. doi. 10.1111/bjd.15226.
3. Guerrero HI, Hernández CJ, Orozco TR. Pioderma gangrenoso. Reporte de 16 casos. *Dermatol CMQ* 2005; 3 (3): 256-260.
4. Cuéllar MC, Peña EB, Mejía AM, Londoño A. Características clínicas e histopatológicas de Pioderma gangrenoso en dos hospitales de Medellín, Colombia. *Med Cután Ibero-Latino-Am* 2018; 46 (3): 180-185.
5. Cruz BE, Tovar R, Juárez L. Pioderma gangrenoso. Revisión de la bibliografía. *Med Int Méx* 2011; 27 (6): 609-615.
6. Braswell S, Kostopoulos T, Ortega A. Pathophysiology of pyoderma gangrenosum (PG): An updated review. *J Am Acad Dermatol* 2015; 73 (4): 691-698. doi. 10.1016/j.jaad.2015.06.021.
7. Skalkou A, Manoli S, Sachinidis A, Ntoulos V, et al. Pyoderma gangrenosum and pyogenic arthritis presenting as severe sepsis in a rheumatoid arthritis patient treated with golimumab. *Rheumatol Int* 2017; 38 (1): 161-167. doi. 10.1007/s00296-017-3861-8.
8. Hadi A, Leibold M. Clinical features of pyoderma gangrenosum and current diagnostic trends. *J Am Acad Dermatol* 2011; 64 (5): 950-954.e2. doi. 10.1016/j.jaad.2010.01.049.
9. Miller J, Yentzer BA, Clark A, Jorizzo JL, et al. Pyoderma gangrenosum: a review and update on new therapies. *J Am Acad Dermatol* 2010; 62 (4): 646-54. doi. 10.1016/j.jaad.2009.05.030.
10. Sterling C, Crane G, Al-Hariri J, Shanbhag S. Double jeopardy: Autoimmune myelofibrosis with pyoderma gangrenosum. *Am J Med* 2017; 130 (1): e1-e4. doi. 10.1016/j.amjmed.2016.06.016
11. Allen CP, Hull J, Wilkison N, Burge SM. Pediatric pyoderma gangrenosum with splenic and pulmonary involvement. *Pediatr Dermatol* 2013; 30: 497. doi. 10.1111/pde.12138.
12. Marzano A, Trevisan V, Gattorno M, Ceccherini I, et al. Pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum, acne, and hidradenitis suppurativa (PAPASH): A new autoinflammatory syndrome associated with a novel mutation of the PSTPIP1 gene. *JAMA Dermatol* 2013; 149 (6): 762. doi. 10.1001/jamadermatol.2013.2907.
13. Ursani MA, Appleyard J, Whiteru O. Pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum, acne, suppurative hidradenitis (PA-PASH) syndrome: An atypical presentation of a rare syndrome. *Am J Case Rep* 2016; 17:587-591. doi. 10.12659/AJCR.898027.
14. Bruzzese V. Pyoderma gangrenosum, acne conglobata, suppurative hidradenitis, and axial spondyloarthritis: efficacy of anti-tumor necrosis factor  $\alpha$  therapy. *J Clin Rheumatol* 2012; 18: 413-15. doi. 10.1097/RHU.0b013e318278b84c.
15. Baliu-Piqué C, Mascaró J. Multifocal and refractory pyoderma gangrenosum: Possible role of cocaine abuse. *Australasian J Dermatol* 2016; 58 (3): e83-e86. doi. 10.1111/ajd.12498.
16. Wu B, Patel E, Ortega-Loayza A. Drug-induced pyoderma gangrenosum: a model to understand the pathogenesis of pyoderma gangrenosum. *Br J Dermatol* 2017; 177 (1): 72-83. doi. 10.1111/bjd.15193.

17. Montañó Estrada LF, Fortoul Van der Goes T, Rendón Huerta EP. Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM, 2017; 60 (1): 42-49.
18. Callen JP, Jackson JM. Pyoderma gangrenosum: An update. Rheumatic Dis Clin N Am 2007; 33: 787-802. doi. 10.1016/j.rdc.2007.07.016.
19. Pizzariello G, Olivares L, Lois M, Anaya J, et al. Pioderma gangrenoso vegetante. Presentación de 7 casos. Dermatol Argent 2012; 18 (5): 383-388.
20. Su WPS, Davis M, Weenig RH, Powell F, et al. Pyoderma gangrenosum: clinicopathologic correlation and proposed diagnostic criteria. Int J Dermatol 2004; 43: 790-800. doi. 10.1111/j.1365-4632.2004.02128.x.
21. Ye MJ, Ye JM. Pyoderma gangrenosum: A review of clinical features and outcomes of 23 cases requiring inpatient management. Dermatol Res Pract 2014; 1-7. doi. 10.1155/2014/461467.
22. Abtahi-Naeini B, Bagheri F, Pourazizi M, Forozeshfard M, et al. Unusual cause of breast wound: postoperative pyoderma gangrenosum. Int Wound J 2016; 14 (1): 285-287. doi. 10.1111/iwj.12626.
23. Behera B, Chandrashekar L, Thappa DM, Srinivas BH, et al. Postsurgical pyoderma gangrenosum successfully treated with cyclosporine. Ind J Dermatol Venereol Leprol 2017; 83 (3): 412. doi. 10.4103/0378-6323.193616.
24. Turrión L, Hermosa E, Miguel L, Muñoz E. Pioderma gangrenoso periestomal: presentación de 4 casos y revisión de los factores de riesgo y la respuesta terapéutica. Actas Dermo-Sifiliogr 2016; 107 (3): e13-e17. doi. 10.1016/j.ad.2015.04.022.
25. Niv D, Ramirez JA, Fivenson DP. Pyoderma gangrenosum, acne, and hidradenitis suppurativa (PASH) syndrome with recurrent vasculitis. JAAD Case Reports 2017; 3 (1): 70-73. doi. 10.1016/j.jdc.2016.11.006.
26. Abdul-Karim R, Ryan C, Rangel C, Emmett M. Levamisole-Induced Vasculitis. Baylor University Medical Center Proceedings 2013; 26 (2): 163-165. doi. 10.1080/08998280.2013.11928946.
27. Quist S, Kraas L. Treatment options for pyoderma gangrenosum. JDDG 2017; 15 (1): 34-40. doi. 10.1111/ddg.13173.

