

## Pioderma Gangrenoso de la Mama: Reporte de un caso y revisión de la literatura.

Marianne Gosch C<sup>1,2</sup>, Iván Patricio Guaya<sup>1</sup>, María Rebeca Medina K<sup>1</sup>, Martin Stefanazzi<sup>1</sup>, Jorge Pinilla P<sup>3</sup>, Gonzalo Leyton M<sup>1</sup>, Enrique Mullins L.

<sup>1</sup>Servicio de Dermatología Hospital del Salvador; <sup>2</sup>Magíster en Nutrición, Universidad de Chile; <sup>3</sup>Dermatopatólogo.

### Resumen

*El pioderma gangrenoso es una rara enfermedad inflamatoria que se caracteriza por una necrosis dolorosa de la piel que no cuenta con un tratamiento gold standard. Generalmente se asocia a enfermedades sistémicas, pero también se puede presentar después de procedimientos quirúrgicos. El diagnóstico es por exclusión, por esta razón es importante el estudio de enfermedades sistémicas e infecciones de la piel. El pioderma gangrenoso de la mama es un fenómeno poco frecuente, sólo se han reportado algunos casos. A continuación presentamos un caso de pioderma gangrenoso de la mama post reducción mamaria.*

**Palabras clave:** Pioderma gangrenoso, mama, dermatosis neutrofilica.

### Summary

*Pyoderma gangrenosum is a rare inflammatory disease characterized by a painful skin necrosis, and does not have a gold standard treatment. Usually associated with systemic diseases, may occur after surgical procedures. Diagnosis is made by exclusion, therefore it is important to rule out systemic diseases and infections of the skin. Pyoderma gangrenosum of the breast is a rare phenomenon, only few cases have been reported. We present a case of pyoderma gangrenosum of the breast post breast reduction.*

**Key words:** Pyoderma gangraenosum, breast, neutrophilic dermatoses.

### Introducción

El pioderma gangrenoso (PG) pertenece a un grupo heterogéneo de dermatosis neutrofilicas que ha sido incluida recientemente en el grupo de enfermedades autoinflamatorias<sup>1,2</sup>. Junto con el acné y la artritis aséptica forma parte del síndrome PAPA, rara enfermedad autosómica dominante de inicio temprano que se asocia a la alteración del gen *CD2BP1/PST-PIP1*<sup>2-4,8</sup>. El PG no tiene características clínicas ni histológicas patognomónicas, ni existe suficiente evidencia de que el PG sea una vasculitis necrotizante<sup>4</sup>.

El PG es poco frecuente y en el 25% a 50% de los casos se desconoce su etiología<sup>3,4</sup>. Generalmente se asocia a enfermedades sistémicas como la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), la enfermedad reumatoidea, paraproteinemias y neoplasias hematológicas<sup>1-6</sup>. En pacientes que presentan EII pueden desarrollar PG entre 1% - 3%<sup>1,2</sup>.

Recientemente las dermatosis neutrofilicas han sido incluidas dentro de las enfermedades autoinflamatorias, las que se caracterizan por una actividad alterada del sistema inmunológico y que puede comprometer a diversos órganos especialmente la piel<sup>2</sup>. Principalmente son mutaciones de genes que regulan la respuesta inmune innata<sup>7</sup>. Se describen mutaciones del gen que codifica la proteína interactina fosfatasa teorina-serina-prolina, lo que aumenta la formación de inflamomas<sup>7,8</sup>. Esto produce la activación de las caspasas 1, interleuquina 1 beta, liberándose varias citoquinas y quemoquinas inflamatorias, las que inducen un reclutamiento y activación de los neutrófilos<sup>7-9</sup>. Hallazgos en exámenes de laboratorio han encontrado niveles elevados de la interleuquina 8 (IL-8), factor de necrosis tumoral alfa, proteína C reactiva, velocidad de eritrosedimentación e hipogamaglobulinemia<sup>2,7-9</sup>. Este es el principal mecanismo fisiopatológico descrito hasta ahora para las dermatosis neutrofilicas.

**Correspondencia:** Marianne Gosch C.

**Correo electrónico:** mariannegosch@gmail.com



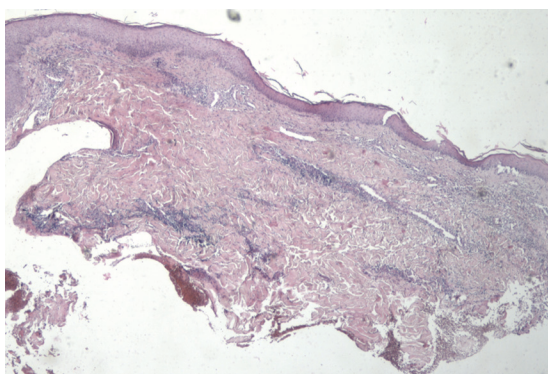
**Figura 1**

Visión general del desarrollo de lesiones ulcerativas postoperatorias.



**Figura 2**

Acercamiento de la lesión clínica inicial.



**Figura 3**

Epidermis con aplanamiento de la red de crestas. En la dermis con fibrosis, y moderado infiltrado inflamatorio perivascular superficial y profundo.

La histología no confirma el diagnóstico y por este motivo es importante la anamnesis y los antecedentes de enfermedades sistémicas que van a orientar el diagnóstico<sup>3-6,11</sup>.

Frente a la sospecha diagnóstica de PG deben excluirse las infecciones de la piel, sobre todo si existe el antecedente de una herida previa.

El diagnóstico de PG es por exclusión cuando todos los cultivos y muestras de tejidos son negativos para el desarrollo de microorganismos, cuando se excluyen otras causas de úlceras en la biopsia y por otro lado cuando se identifica una enfermedad sistémica subyacente (enfermedad inflamatoria intestinal, gamapatía monoclonal, neoplasia hematológica, enfermedad de Behçet, síndrome de Sweet, etc)<sup>3-11</sup>.

## Caso clínico

Paciente de sexo femenino de 22 años, sin antecedentes morbidos de importancia, ingresa para una reducción mamaria bilateral electiva. A los siete días post cirugía reingresa por dolor intenso y dehiscencia completa de la sutura de la mama izquierda (Figuras 1 y 2). La herida, presentaba bordes eritematosos, ulceración de fondo costroso y muy exudativa.

Se toma biopsia de la herida que informa espongirosis e hipergranulosis en epidermis asociada a infiltrado inflamatorio polimorfonuclear neutrofilico (Figuras 3 y 4). La dermis superficial presenta edema, angiectasias e infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario y polimorfonuclear neutrófilo, asociado a escasos eosinófilos. Los hallazgos de laboratorio fueron inespecíficos, descartándose otras enfermedades sistémicas. Los cultivos (bacteriológicos y micológicos) seriados de la lesión resultaron negativos, lo que hizo plantear el diagnóstico de pioderma gangrenoso variedad ulcerativo.

Se realizan curaciones con suero fisiológico. Se inicia prednisona vía oral 60 mg al día más azatioprina 150 mg al día en dosis descendente junto con tratamiento tópico de clobetasol 0,05% + ciclosporina 5%+ gentamicina 0,2% (en base crema) en cada curación. Clínicamente la paciente evoluciona con alivio del dolor y la lesión comienza un buen proceso de cicatrización que se completa a los ocho meses de evolución, suspendiéndose el tratamiento farmacológico oral y tópico (Figura 5).

## Discusión

El pioderma gangrenoso se caracteriza por una necrosis de la piel muy dolorosa, con una base inflamatoria, de bordes irregulares y hemorrágicos. Esta úlcera puede crecer rápidamente o permanecer sin cambios durante meses. La mejoría puede

ser espontánea, dejando una cicatriz hipopigmentaria o puede ocasionar desfiguración<sup>11-13</sup>.

Existen cuatro tipos de PG: clásico o ulcerativo, buloso, pustular y vegetante<sup>3-6</sup>. La lesión inicial del PG ulcerativo más común es la pústula inflamatoria o forúnculo que evoluciona con un área eritematosa que avanza hacia la piel sana. A medida que crece, el centro se degenera formando una costra que se erosiona, convirtiéndose en una úlcera, de bordes azulados y de base con cubierta purulenta. Frecuentemente se ubica en las extremidades inferiores. Esta forma de PG se asocia a la enfermedad inflamatoria intestinal, la enfermedad reumatoidea, paraproteinemias o neoplasias hematológicas<sup>5-10</sup>.

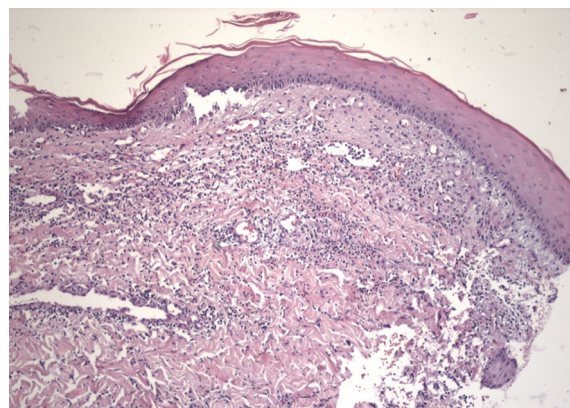
El PG ampollar o atípico suele manifestarse como una erosión inflamatoria superficial, dolorosa, que se extiende con rapidez. En su estadio temprano el carácter ampollar de la lesión es evidente, pero el techo de la ampolla se necrosa rápidamente, por lo que hay que inspeccionar los bordes de la lesión para detectar las ampollas<sup>6</sup>. Esta forma de PG se asocia a enfermedades como discrasias sanguíneas y hemopatías malignas.

Otra forma es el PG pustular llamada también Erupción Pustular de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII). Su comienzo es brusco, con aparición de múltiples pústulas dolorosas, redondas u ovaladas grandes en tronco y en menor medida en cara y extremidades<sup>5-10</sup>.

El PG vegetante, o pioderma granulomatoso superficial, se presenta como un único nódulo forunculoides o absceso o placa o úlcera, localizado típicamente en tronco<sup>6</sup>. A diferencia de las otras formas éste es menos doloroso, no se asocia a enfermedades sistémicas y responde mejor al tratamiento<sup>5-11</sup>.

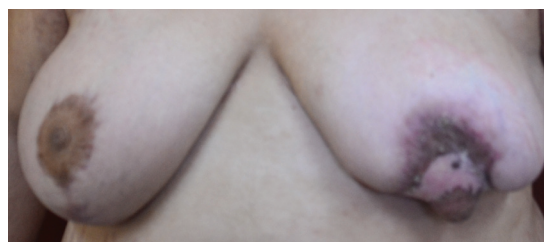
Histológicamente el PG no presenta características patognomónicas, los tejidos muestran una inflamación no específica e infiltración neutrofílica con formación de abscesos<sup>1-11</sup>. También se pueden observar áreas con trombosis, hemorragias, necrosis y en reepitelización. Estudios inmunohistoquímicos de las lesiones en el PG han revelado el rol inflamatorio de células, citoquinas y metaloproteinasas en la patogenia de las mismas. En las variantes de PG buloso y especialmente en la forma ulcerativa se han encontrado mieloperoxidasas, COMA marcador neutrofílico, interlequina 8; citoquina quimioatrayente de neutrófilos, metaloproteinasas (MMP) 9 y proteinasa que promueven el daño tisular. En la variante ulcerativa de PG se ha revelado la presencia del marcador CD3 de las células T y de CD163 marcador de macrófagos, los que se encuentran aumentados más en el borde que en el centro de la herida. En contraste con el marcador de mieloperoxidasa, presenta una mayor expresión en el centro de la herida<sup>12</sup>.

El pioderma gangrenoso en la mama es un fenómeno poco frecuente, sólo se han reportado algunos casos<sup>13-18</sup>. Aún



**Figura 4**

Dermis con vasos sanguíneos dilatados y congestivos, rodeados por moderado infiltrado inflamatorio de predominio polimorfonuclear neutrófilo.



**Figura 5**

Control octavo mes post tratamiento. Se evidencia resolución de la lesión inicial con secuela pigmentaria y cicatricial.

se desconocen los mecanismos que originan esta enfermedad, pero se piensa que el pioderma gangrenoso ocurre probablemente como resultado del fenómeno de patergia<sup>3-5,11,12</sup>. Actualmente se plantea que esta enfermedad tiene una base autoinflamatoria<sup>1-3</sup>. La mayoría de los casos de PG de la mama reportados han presentado la variante ulcerada<sup>14-18</sup>. De ellos tienen en común su evolución en los primeros días postcirugía. En los casos en que no se sospecha inicialmente el diagnóstico de PG, al realizar aseos quirúrgicos algunos pacientes presentan nuevas lesiones cerca de la primera, evidenciando el fenómeno de patergia<sup>19-21</sup>.

El tratamiento de pacientes portadores de PG requiere de un manejo apropiado de la herida, control del dolor y el uso de inmunosupresores de uso local y/o sistémico<sup>1-14</sup>.

En el manejo de la herida se deben considerar la evolución del tamaño y profundidad de la misma<sup>10,11,22,23</sup>, recomendán-

dose realizar un seguimiento fotográfico y registro de las dimensiones de la herida<sup>6,10,12-16</sup>.

El componente inflamatorio local se evalúa por la elevación de los bordes y la expansión de la lesión. Cuando los bordes se aplanan, los medicamentos antiinflamatorios pueden disminuirse lentamente<sup>4,10,23-25</sup>. Es importante señalar el tipo de material que se debe utilizar para cubrir la herida, según las condiciones clínicas de la misma. Se sugiere cubrir con apósitos que mantengan la humedad de la herida, puesto que esto ha demostrado un mejor control del dolor, induce la producción de colágeno, facilita el debridamiento autolítico y promueve la angiogénesis a diferencia de los apósitos secos<sup>10,16,20-23</sup>. El uso de estos vendajes oclusivos tendría menos riesgo de infección que con el uso de gasas. Si la herida presenta un exudado importante, se recomienda utilizar alginatos para reducir el riesgo de maceración. En la piel adyacente a la herida no se recomienda sobreutilizar cintas adhesivas, pero sí lubricar la piel con cremas que mantengan su integridad<sup>4,10,23-25</sup>.

El manejo del dolor es muy importante, puesto que puede ser muy severo<sup>6-13</sup>. El curso del dolor es multifactorial. Se puede atribuir a los procesos inflamatorios involucrados en el PG como al resultado de la evolución de una úlcera profunda. El control del dolor ayuda a mejorar la calidad de vida del paciente y reflejaría la eficacia a la respuesta del tratamiento del PG.

Actualmente no existe un tratamiento *gold standard*. La mayoría de los estudios y reportes de casos han dado cuenta de los resultados obtenidos con variados inmunosupresores, los que en general, se deben administrar por largo tiempo para mantener la remisión<sup>4,5,10,23-25</sup>.

Frecuentemente se han utilizado combinaciones de esteroides con inmunosupresores así como agentes tópicos y/o sistémicos<sup>3-7,10,23-25</sup>.

El tratamiento tópico generalmente se indica en formas no severas de PG como pústulas superficiales, pápulas, nódulos superficiales y pequeñas úlceras. Se han utilizado drogas tópicas como el tracolimus, corticoesteroides potentes y ciclosporina, pero se debe tener presente que estos medicamentos pueden absorberse y causar inmunosupresión<sup>4,5,10,22-25</sup>. En casos de evolución severa, se debe recurrir al uso de medicamentos sistémicos como corticoesteroides en altas dosis, entre 1 a 2 mg/kg/día<sup>4,5,10,22-25</sup>. Para el PG ulcerativo la respuesta al tratamiento puede ser rápida, generalmente responde a los dos a tres días<sup>4,10</sup>; sin embargo, en la mayoría de los casos la respuesta puede prolongarse incluso a meses o años hasta la resolución<sup>4,5,10,23-25</sup>. Es por esto que cuando se utilizan corticoesteroides en altas dosis muchas veces se debe recurrir a otros inmunomoduladores por el riesgo de complicaciones secundarias a la corticoterapia, tales como osteoporosis, hi-

perglicemia, estrías de distensión, inmunosupresión, etc<sup>10,23-25</sup>.

El inmunomodulador más frecuentemente utilizado en esta enfermedad es la ciclosporina<sup>4,5,10,23,24</sup>. El metotrexato y la talidomida también han sido administrados, pero han sido más efectivos como terapia coadyuvante que como monoterapia.

La dapsona sola o asociada a prednisona ha sido útil como terapia de mantención.

Es importante destacar que tal arsenal farmacológico aumenta el riesgo de inmunosupresión, con el consecuente riesgo de infección de la herida. Por este motivo el uso de inmunoglobulina tendría utilidad en los casos severos. En un estudio retrospectivo de diez pacientes con PG clásico, siete demostraron mejoría con 2 g/kg/día de inmunoglobulina dividida en tres dosis por tres días consecutivos<sup>4,10</sup>. Los principales efectos adversos reportados a la inmunoglobulina fueron náuseas, cefalea y un caso de meningitis aséptica.

Recientemente se están utilizando agentes biológicos que bloquean el factor de necrosis tumoral alfa en el PG<sup>1,2,8,9</sup>. Estos agentes han demostrado gran utilidad en pacientes que presentan una enfermedad subyacente como la enfermedad de Crohn o artritis reumatoidea.

Se han realizado diversas experiencias clínicas para demostrar el beneficio de la terapia biológica en PG pero aún no hay, en la literatura que hemos revisado, estudios bien diseñados y concluyentes.

## Conclusiones

No existe un patrón de oro para el manejo del pioderma gangrenoso, así como tampoco estudios adecuadamente estructurados que nos puedan orientar a la mejor opción farmacológica.

La elección de un inmunosupresor va a depender también del arsenal farmacológico del establecimiento y de las condiciones médicas que no contraindiquen su uso.

En nuestro caso hubo una adecuada respuesta clínica en el tratamiento empleado tanto farmacológicamente como en el manejo de la úlcera.

Una herida que comienza con procesos de cicatrización y alivio del dolor es reflejo de una adecuada respuesta al tratamiento y nos indicará cómo deberemos ajustar las dosis de corticosteroide así como de los inmunosupresores empleados. En cuanto a los agentes biológicos, parecen ofrecer un manejo prometedor, sin grandes reacciones adversas en el manejo de estos pacientes aunque todavía queda mucho por investigar.

## Referencias bibliográficas

1. Marzano AV, Ishak RS, Saibeni S, Crosti C, Meroni PL, Cugno M. Autoinflammatory Skin Disorders in Inflammatory Bowel Diseases, Pyoderma Gangrenosum and Sweet's Syndrome: a Comprehensive Review and Disease Classification Criteria. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2013 Jan 20. [Epub ahead of print]
2. Nguyen TV, Cowen EW, Leslie KS. Autoinflammation: From monogenic syndromes to common skin diseases. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68(5):834-853.
3. Wollina U, Haroske G. Pyoderma gangraenosum. *Current Opinion in Rheumatology*. 2011; 23(1):50-56.
4. Cohen PR. Neutrophilic Dermatoses: a review of current treatment options. *Am J Clin Dermatol*. 2009;10(5):301-312.
5. Powell FC, Su WP, Perry HO. Pyoderma gangrenosum: classification and management. *J Am Acad Dermatol*. 1996;34(3):395-409.
6. Fitzpatrick. *Dermatología en Medicina General*. 7ª Edición Editorial Médica Panamericana. 2009. Powell FC, Hackett BC. Capítulo 32: Pioderma gangrenoso.: 296-302.
7. Aksentijevich I, Kastner DL. Genetics of monogenic autoinflammatory diseases: past successes, future challenges. *Nat Rev Rheumatol*. 2011;7(8):469-478.
8. Wise CA, Gillum JD, Seidman CE, Lindor NM, Veile R, *et al*. Mutations in CD2BP1 disrupt binding to PTP PEST and are responsible for PAPA syndrome, an autoinflammatory disorder. *Hum Mol Genet*. 2002;11(8):961-969.
9. Dinarello CA. A clinical perspective of IL-1 $\alpha$  as the gatekeeper of inflammation. *Eur J Immunol*. 2011;41(5):1203-17.
10. Miller J, Yentzer BA, Clark A, Jorizzo JL, Feldman SR. Pyoderma gangrenosum: A review and update on new therapies. *J Am Acad Dermatol*. 2010;62(4):646-654.
11. Su WP, Davis MD, Weenig RH, Powell FC, Perry HO. Pyoderma gangrenosum: clinicopathologic correlation and proposed diagnostic criteria. *Int J Dermatol*. 2004;43(11):790-800.
12. Marzano AV, Cugno M, Trevisan V, Fanoni D, Venegoni L, *et al*. Role of inflammatory cells, cytokines and matrix metalloproteinases in neutrophil-mediated skin diseases. *Clin Exp Immunol*. 2010;162(1):100-107.
13. Mackenzie D, Moiemmen N, Frame JD. Pyoderma gangrenosum following breast reconstruction. *Br J Pl Surg*. 2000; 53(5): 441-443.
14. Duval A, Boissel N, Servant J.M, Santini C, Petit A, *et al*. Pyoderma gangrenosum of the breast: A diagnosis not to be missed. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*. 2011;64(1):e17-20.
15. Horner B, El-Muttardi N, Mercer D. Pyoderma gangrenosum complicating bilateral breast reduction. *Br J Plast Surg*. 2004;57(7):679-681.
16. Rietjens M, Cuccia G, Brenelli F, Manconi A, Martella S, De Lorenzi F. A pyoderma gangrenosum following breast reconstruction: a rare cause of skin necrosis. *Breast J*. 2010;16(2):200-202. Epub 2009 Dec 29. 200-202.
17. Gulyas K, Kimble FW. Atypical pyoderma gangrenosum after breast reduction. *Aesthetic Plast Surg*. 2003;27(4):328-331.
18. Eulufí MA, Calderón OW, Piñeros B JL, Silva C M, Cuadra C A, *et al*. Pioderma gangrenosa en cirugía plástica: Comunicación de tres casos. *Rev Med Chil*. 2006; 134(3): 339-344.
19. Schintler MV, Grohmann M, Donia C, Aberer E, Scharnagl E. Management of an unfortunate triad after breast reconstruction: pyoderma gangrenosum, full-thickness chest wall defect and *Acinetobacter Baumannii* Infection. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2010;63(7):564-567.
20. Gudi VS, Julian C, Bowers PW. Pyoderma gangrenosum complicating bilateral mammoplasty. *Br J Pl Surg*. 2000, 53(5):440-441.
21. Suárez-Pérez JA, Herrera-Acosta E, López-Navarro N, Vilchez-Márquez F, Prieto JD, *et al*. Pyoderma Gangrenosum: A Report of 15 Cases and Review of the Literature. *Actas Dermosifiliogr*. 2012;103(2):120-126.
22. Mansur AT, Balaban D, Göktay F, Takmaz S. Pyoderma gangrenosum on the breast: a case presentation and review of the published work. *J Dermatol*. 2010;37(1):107-110.
23. Jacob SE, Weisman RS, Kerdel FA. Pyoderma gangrenosum – rebel without a cure? *International Journal of Dermatology*. 2008;47(2):192-194.
24. Le Cleach L, Moguelet P, Perrin P, Chosidow O. Is topical monotherapy effective for localized pyoderma gangrenosum? *Arch Dermatol*. 2011 ;147(1):101-103.
25. Turner RB, Emer JJ, Weill M, Winterfield L, Friedman S, *et al*. Rapid resolution of pyoderma gangrenosum after treatment with intravenous cyclosporine. *J Am Acad Dermatol*. 2010;63 (3): 72-74.

### Evaluación (Quiz). Educación Médica Continua

#### Respuestas correctas:

1: c, 2: b, 3: c, 4: a, 5: a, 6: c, 7: a, 8: b, 9: a, 10: b,  
11: a, 12: d, 13: a, 14: d, 15: b, 16: c, 17: d, 18: a, 19:  
a, 20: a.