

Reporte de caso

Pioderma gangrenoso paraneoplásico en una paciente con recaída de leucemia mieloide aguda

Paraneoplastic bullous pyoderma gangrenosum occurring in a patient with a relapse of an acute myeloid leukemia

Catalina Santa-Vélez¹ ✉, María Isabel Parga², María Carolina Ruiz², Wilber Martínez³, Camila Pérez-Madrid⁴, Estefanía Galeano-Piedrahita⁵

Fecha correspondencia:

Recibido: julio 1 de 2016.

Revisado: febrero 14 de 2018.

Aceptado: abril 12 de 2020.

Forma de citar:

Santa-Vélez C, Parga MI, Ruiz MC, Martínez W, Pérez-Madrid C, Galeano-Piedrahita E. Pioderma gangrenoso paraneoplásico en una paciente con recaída de leucemia mieloide aguda. Rev CES Med. 2020; 34(2): 153-161.

Open access

[© Derecho de autor](#)

[Licencia creative commons](#)

[Ética de publicaciones](#)

[Revisión por pares](#)

[Gestión por Open Journal System](#)

DOI: [http://dx.doi.org/10.21615/](http://dx.doi.org/10.21615/cesmedicina.34.2.7)

[cesmedicina.34.2.7](#)

ISSN 0120-8705

e-ISSN 2215-9177

Sobre los autores:

1. Especialista en Dermatología Oncológica, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia.

Comparte



Resumen

El pioderma gangrenoso ampolloso fue descrito por primera vez en 1972. Se presenta el caso de una paciente con pioderma gangrenoso asociado a una recaída de leucemia mieloide aguda y se hace una revisión de la literatura sobre el tema.

Palabras clave: Pioderma gangrenoso ampolloso; Síndrome mielodisplásico; Leucemia; Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos; Desórdenes mieloproliferativos.

Abstract

Bullous pyoderma gangrenosum was first described by Perry in 1972. We present a case of a patient with paraneoplastic pyoderma gangrenosum associated to relapse of an acute myelogenous leukemia and we review the literature on pyoderma gangrenosum.

Keywords: Bullous pyoderma gangrenosum; Myelodysplastic syndrome; Leukemia; GM-CSF; Myeloproliferative disorders.

Introducción

El pioderma gangrenoso hace parte de las dermatosis neutrofílicas, junto con el síndrome de Sweet, el síndrome artiritis-dermatosis asociado a enfermedad intestinal, la hidradenitis ecrina neutrofílica, la dermatosis pustular subcórnea, la dermatitis neutrofílica reumatoide y otros desórdenes considerados principalmente vasculíticos, como la enfermedad de Behcet y el eritema elevatum diutinum (1-4).

El pioderma gangrenoso ampolloso es uno de los subtipos de pioderma gangrenoso. La mayoría de los casos descritos están asociados a enfermedad hematológica y presagian un mal pronóstico (1-3,5)

Presentación del caso

Se trataba de una mujer de 57 años y diagnosticada con leucemia mieloide aguda. Después del diagnóstico, la paciente recibió un primer ciclo de quimioterapia con idarrubicina, fludarabina, citarabina y factor estimulante de colonias de granulocitos y de macrófagos (GM-CSF).

2. Dermatóloga SOMER, Medellín, Colombia.

3. Especialista en Dermatopatología, Medellín, Colombia.

4. Especialista en Epidemiología, Dermatología y Tricología.

5. Residente de Dermatología, Universidad CES, Medellín, Colombia.

Tres meses después la paciente presentó recaída y fue hospitalizada para un segundo ciclo de quimioterapia. El día de su ingreso la paciente fue evaluada por el servicio de dermatología por un brote en la región posterior del tórax. La paciente refería que las lesiones habían iniciado hacía cuatro días como vesículas que evolucionaron rápidamente a úlceras confluentes con costra en su superficie.

En la primera evaluación por dermatología se evidenciaron múltiples vesículas y ampollas con una base eritematosa en la periferia de una úlcera superficial con costra central, en espalda. Algunas de las ampollas tenían contenido seropurulento. Con una impresión diagnóstica de herpes simple sobreinfectado, se iniciaron antibióticos de amplio espectro y acyclovir. Sin embargo, la paciente no mejoró a pesar del tratamiento y la úlcera presentó empeoramiento progresivo.

Una semana después se sospechó herpes simple resistente a acyclovir en paciente inmunosuprimida y se solicitaron exámenes paraclínicos para inicio de foscarnet y se tomó biopsia de piel, la cual mostró múltiples neutrófilos invadiendo la dermis y la epidermis sin vasculitis (figuras 1 y 2).

El pioderma gangrenoso ampolloso es uno de los subtipos de pioderma gangrenoso. La mayoría de los casos descritos están asociados a enfermedad hematológica y presagian un mal pronóstico.

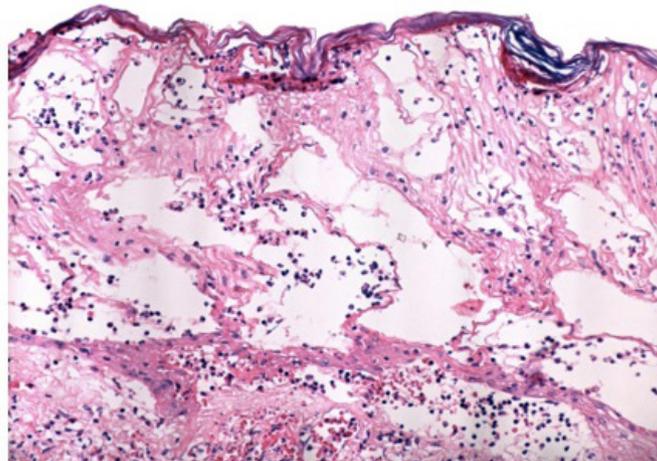


Figura 1. HE: Infiltrado neutrofílico denso que compromete la dermis y la epidermis.

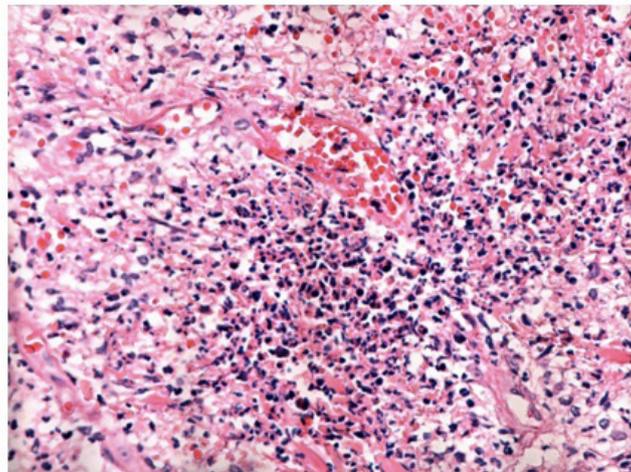


Figura 2. HE: La dermis con infiltrado neutrofílico denso y no se evidencia vasculitis.

Con estos hallazgos se hizo el diagnóstico de pioderma gangrenoso y se inició prednisona a una dosis de 1 mg/kg/día. Pocos días después la úlcera ya había disminuido de tamaño con menos secreción y la mejoría era evidente (figuras 3 y 4).



Figura 3. Úlcera superficial con necrosis central y ampollas concéntricas en la periferia, localizada en el tronco posterior izquierdo de la paciente. Nótase la coloración azul grisácea en el borde inferior y el exudado seropurulento en el borde superior

La etiopatogénesis se desconoce, pero el hecho de que se asocie a enfermedad sistémica autoinmune y el fenómeno de patergia, sugieren una anormalidad inmunológica con una respuesta inflamatoria exagerada y no controlada a estímulos inespecíficos.



Figura 4. Cuatro días después de iniciada la prednisona se observa disminución del tamaño de la úlcera, que está más seca y hay notoria mejoría.

La paciente y su familia decidieron no continuar con el tratamiento oncológico y ha presentado nuevamente las lesiones en piel acompañadas de síntomas generales y fiebre, varios meses después y en los momentos en los que presenta recaídas de su leucemia. La paciente ha sido nuevamente manejada con prednisona en conjunto con el servicio de oncología, con muy buena respuesta de las lesiones cutáneas y los síntomas generales.

Discusión

El pioderma gangrenoso fue descrito por primera vez en 1916 por Brocq. Luego, en 1930 Brunsting, Goeckerman y O'Leary describen esta condición en una pequeña serie de casos y propusieron el término *pioderma gangrenoso* porque consideraban que correspondía a diseminación de un foco distante de infección (1). En 1957 Perry describe la primera serie con 19 pacientes y se establece como una emergencia dermatológica que, al ser diagnosticada correctamente, podía evitarse el desbridamiento y la amputación (6). En 1972 Perry también fue el primero en describir el pioderma gangrenoso ampolloso en tres pacientes con enfermedad mieloproliferativa (7).

La incidencia se estima en 3 a 10 pacientes por millón al año y se presenta comúnmente entre los 20 a 50 años, con una leve predominancia en mujeres. La mayoría de los casos están asociados a alguna enfermedad sistémica (1,8).

La etiopatogénesis se desconoce, pero el hecho de que se asocie a enfermedad sistémica autoinmune y el fenómeno de patergia, sugieren una anormalidad inmunológica con una respuesta inflamatoria exagerada y no controlada a estímulos inespecíficos (1,9).

También se ha sugerido que es secundaria a disfunción de los neutrófilos, ya que hay evidencia de tráfico anormal y alteraciones metabólicas.

También se ha sugerido que es secundaria a disfunción de los neutrófilos, ya que hay evidencia de tráfico anormal y alteraciones metabólicas. Además, las gamopatías por Ig A pueden alterar la quimiotaxis in vitro, las cuales no son infrecuentes en el pioderma gangrenoso (1).

Sin embargo, no es claro si estas anormalidades son la causa de la enfermedad o son un epifenómeno. También se ha demostrado sobreexpresión de IL-8 y en xenoinjertos humanos transfectados con IL-8 humana recombinante se ha inducido ulceración similar a la observada en el pioderma gangrenoso (1). Se cree que los desencadenantes o perpetuantes de la enfermedad son: predisposición genética, agentes infecciosos aun no definidos y fenómenos parainmunes o paraneoplásicos (1,10).

Se han descrito raras formas familiares como el síndrome PAPA (por las iniciales en inglés de artritis piógena esteril, con pioderma gangrenoso y acné), un desorden autosómico dominante por alteración en el cromosoma 15q. La IL-16 que está en 15q25 y es un gen candidato, quimiotáctica para los neutrófilos (1). Además de otros síndromes auto-inflamatorios como el PASH (pioderma gangrenoso, acné e hidradenitis supurativa), PAPASH (artritis piógena estéril, pioderma gangrenoso, acné e hidradenitis supurativa) y recientemente se han adicionado PsAPASH (artritis psoriásica, pioderma gangrenoso, acné e hidradenitis supurativa) y PAC (pioderma gangrenoso, acné y colitis ulcerativa). Estos presentan un sistema inmune innato sobreactivado que conduce a mayor producción de IL-1 y por ende quimiotaxis de los neutrófilos (11,12).

Von den Driesch *et al.* han propuesto clasificar las dermatosis neutrofílicas según cuatro principios patogénicos diferentes: vasculitis, autoanticuerpos y complemento, mediadores de mastocitos y activación neutrofílica mediada por células T (13).

Las manifestaciones clínicas se han descrito ampliamente: la forma *ulcerativa clásica* se caracteriza por ser un nódulo o pústula estéril que progresa rápidamente a una úlcera dolorosa, necrótica o mucopurulenta con borde edematoso, violáceo y socavado. Muchas veces hay antecedente de trauma en el lugar de aparición de las lesiones (8,10). Los diagnósticos diferenciales a tener en cuenta para este tipo de presentación son: causas infecciosas como la esporotricosis, herpes simple tipo 2, amebiasis *cutis*, tuberculosis cutánea, zygomyces; entidades inflamatorias, como crioglobulinemia, vasculitis de Wegener, panarteritis nodosa, síndrome antifosfolípido; las úlceras isquémicas o facticias y las neoplasias (6).

La forma *vegetativa* se caracteriza por presentar lesiones ulcerativas y verrucosas y en las que hay que tener en cuenta como diagnósticos diferenciales las causas infecciosas como la infección por micobacterias o esporotricosis o neoplasias (1,6).

La presentación *pustular* se caracteriza por pústulas que no progresan a úlceras, siendo los principales diagnósticos diferenciales algunas causas infecciosas como herpes, foliculitis o septicemia o inflamatorias como una toxicodermia o vasculitis pustular (1,6).

Las manifestaciones clínicas se han descrito ampliamente: *ulcerativa clásica, vegetativa, pustular y ampollosa.*

El pioderma gangrenoso *ampollosa*, en cambio, se caracteriza por vesículas y ampollas dolorosas coalescentes que forman una erosión y necrosis central. Esta erosión es superficial, en contraste a la forma clásica del pioderma gangrenoso. Además, en la periferia de las erosiones se observan ampollas concéntricas y debido a la naturaleza superficial de la necrosis, la coloración de las lesiones es de un tinte azul-grisáceo en vez de violáceo y afecta más frecuentemente el tronco y las extremidades superiores (diferente al tipo clásico que afecta más frecuentemente extremidades inferiores) (5,6,14), características todas que presentaba la paciente descrita.

En los exámenes de laboratorio se puede observar aumento en la velocidad de sedimentación, leucocitosis y neutrofilia. Además, se deben ordenar otras pruebas, de acuerdo a las enfermedades asociadas potenciales que se estén sospechando (15).

La histología es inespecífica y su principal papel es descartar otros diagnósticos diferenciales como infección, vasculitis, malignidad, etc. En la biopsia de piel se observa infiltrado neutrofílico. La forma vegetativa puede mostrar granulomas con formación de tractos fistulosos y la ampollosa se caracteriza por presentar ampollas subepidérmicas. Siempre se deben enviar muestras para cultivos (1,6,15).

Históricamente, el diagnóstico de pioderma gangrenoso ha sido difícil, existen pocos criterios validados y aceptados. Inicialmente, Su *et al.* reportaron que de 157 pacientes con diagnóstico de pioderma gangrenoso se encontró un error diagnóstico en 10% de los casos y por esto propusieron unos criterios diagnósticos y para ello se deben cumplir los dos criterios mayores y dos de los menores (cuadro 1). Hay que tener en cuenta que el primer criterio mayor, que se refiere a las lesiones clínicas, va a variar de acuerdo al subtipo de enfermedad y requiere la exclusión de todos los demás diagnósticos, lo que puede ser poco práctico en el contexto clínico (6).

Cuadro 1. Criterios propuestos iniciales para el diagnóstico de pioderma gangrenoso*

Criterios mayores
<ul style="list-style-type: none"> • Progresión rápida de una úlcera dolorosa con borde irregular violáceo socavado • Otras causas de ulceración cutánea han sido excluidas
Criterios menores
<ul style="list-style-type: none"> • Historia sugestiva de patergia o hallazgos clínicos de cicatriz cribiforme Enfermedad sistémica asociada a pioderma gangrenoso • Hallazgos histológicos característicos (neutrofilia estéril en dermis con inflamación mixta, con o sin vasculitis linfocítica) • Respuesta rápida al tratamiento con esteroides

*Modificado de la referencia (6)

Recientemente, se cuenta con herramientas diagnósticas novedosas. En 2018 se crearon unos criterios a través de un consenso de Delphi entre expertos internacionales, se requiere al menos un criterio mayor y cuatro menores para el diagnóstico y en el 2019 los criterios PARACELSUS, donde se necesita tener un puntaje mayor o igual a diez para tener una alta probabilidad de la enfermedad (cuadro 2) (16–18).

Cuadro 2. Nuevas herramientas para el diagnóstico de pioderma gangrenoso*

PARACELSUS	DELPHI
<p><u>Criterios mayores (3 puntos):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Enfermedad Progresiva - Ausencia de diagnósticos diferenciales relevantes - Borde Rojo-violáceo <p><u>Criterios menores (2 puntos):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Alivio con los inmunosupresores - Característica irregular de la úlcera - Dolor Extremo > 4/10 en escala visual análoga - Fenómeno de patergia Localizada <p><u>Criterios adicionales (1 punto):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Inflamación Supurativa en histopatología - Borde de la herida socavada (Undermined) - Enfermedad Sistémica asociada 	<p><u>Criterios mayores:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Biopsia con infiltrado neutrofílico <p><u>Criterios menores:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Exclusión de infección en histología - Patergia - Antecedentes personales de EII o artritis inflamatoria - Pápula, pústula o vesícula que se ulcera rápidamente - Eritema en la periferia, borde socavado y sensibilidad en el sitio de la úlcera - Múltiples ulceraciones (al menos una en el tercio inferior de la pierna anterior) - Cicatrices cribiformes - Disminución del tamaño de la úlcera después del manejo con inmunosupresor

*Modificado de referencias 16 y 17

En 2018 se crearon unos criterios a través de un consenso de Delphi entre expertos internacionales, se requiere al menos un criterio mayor y cuatro menores para el diagnóstico y en el 2019 los criterios PARACELSUS, donde se necesita tener un puntaje mayor o igual a diez para tener una alta probabilidad de la enfermedad.

El pioderma gangrenoso tiene múltiples asociaciones: en el 70 % de los casos con enfermedades sistémicas, tales como enfermedad inflamatoria intestinal, artritis seropositiva o seronegativa, síndrome mielodisplásico, mieloma múltiple, paraproteinemia (especialmente IgA), diverticulitis, enfermedad pulmonar y malignidades (particularmente leucemia) (1,6,14,15,19).

Ciertas enfermedades están asociadas más frecuentemente a ciertos tipos de pioderma gangrenoso; por ejemplo, el tipo clásico ulcerativo se asocia frecuentemente a artritis, enfermedad inflamatoria intestinal, gamopatías monoclonales. El vegetativo no se asocia generalmente a enfermedad sistémica. El pustular se asocia más frecuentemente a enfermedad inflamatoria intestinal y el curso de la enfermedad en la piel puede reflejar el curso de la enfermedad intestinal. Por último, el pioderma

gangrenoso ampolloso se asocia hasta en 70 % de los casos a malignidad hematológica, siendo la más frecuente la leucemia mieloide aguda. Es común que se presenten al mismo tiempo, en el 44% de los casos, es por esto que se debe considerar como un indicador de malignidad hematológica subyacente (5,9,10,19,20).

El tratamiento incluye esteroides tópicos (especialmente para el subtipo vegetativo), esteroides sistémicos, sulfas, ciclosporina. Otros agentes inmunosupresores como azatioprina, metotrexate, mofetil micofenolato, biológicos anti-TNF (etanercept, infliximab, adalimumab y certolizumab pegol) y biológicos anti-IL12/IL23 (ustekinumab), se han reportado como beneficiosos y los inhibidores de la JAK/STAT se han demostrado eficaces en el pioderma gangrenoso refractario al manejo con biológicos. Sin embargo, se requieren más estudios para mayor caracterización de los biológicos (1,9,14,15,18).

La enfermedad tiene un curso impredecible y puede resolverse espontáneamente o tener un curso crónico refractario al tratamiento (1). Son indicadores de mal pronóstico: sexo masculino, edad avanzada y el subtipo ampolloso, por su asociación a desórdenes hematológicos malignos (1).

Conclusión

Se hace énfasis en la fuerte asociación entre este subtipo de pioderma gangrenoso y enfermedad hematológica, la cual debe considerarse.

Bibliografía

1. Ruocco E, Sangiuliano S, Gravina AG, Miranda A, Nicoletti G. Pyoderma gangrenosum: an updated review. *J Eur Acad Dermatology Venereol JEADV*. 2009 Sep;23(9):1008–17.
2. Soutou B, Vignon-Pennamen D CO. Neutrophilic dermatoses. *Rev Med Interne*. 2011;32(5):306–13.
3. Wallach D V-PM-D. From acute febrile neutrophilic dermatosis to neutrophilic disease: forty years of clinical research. *J Am Acad Dermatol*. 2006;55(6):1066–71.
4. Marzano A V, Borghi A, Wallach D, Cugno M. A Comprehensive Review of Neutrophilic Diseases. *Clin Rev Allergy Immunol. Clinical Reviews in Allergy & Immunology*; 2017;1–17.
5. Jain A, Lad D, Prakash G, Khadwai A, Malhotra P, Bal A. Bullous Pyoderma Gangrenosum Associated with Hairy Cell Leukemia and Its Complete Response to Cladribine Therapy. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2017;33(2):273–5.
6. Su WPD, Davis MDP, Weenig RH, Powell FC, Perry HO. Pyoderma gangrenosum: clinicopathologic correlation and proposed diagnostic criteria. *Int J Dermatol*. 2004 Nov;43(11):790–800.
7. Perry HO, Winkelmann RK. Bullous pyoderma gangrenosum and leukemia. *Arch Dermatol*. 1972 Dec;106(6):901–5.
8. Suárez-pérez J., Herrera-Acosta E, López-Navarro N, Vilchez-Marquez F. Pioderma gangrenoso: Presentación de 15 casos y revisión de la literatura. *Actas Dermosifiliogr*. 2012;103(1):120–6.

El tratamiento incluye esteroides tópicos o sistémicos, sulfas, ciclosporina. Otros agentes inmunosupresores se han reportado como beneficiosos.

9. Wolff K, Lowell A, Goldsmith, Katz SI, Gilchrist BA, Baller AS, Leffell DJ. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine.
10. Alavi A, French L, Davis M, Brassard A, Kirsner R. Pyoderma Gangrenosum: An Update on Pathophysiology, Diagnosis and Treatment. *Am J Clin Dermatol*. 2017;18(3):355–72.
11. Von den Driesch P. Polymorphonuclears: structure, function, and mechanisms of involvement in skin diseases. *Clin Dermatol*. 2000 Jun;18(3):233–44.
12. Soutou B, Vignon-Pennamen D CO. Neutrophilic dermatoses. *Rev Med Interne*. 2011;32(5):306–13.
13. Wallach D V-PM-D. From acute febrile neutrophilic dermatosis to neutrophilic disease: forty years of clinical research. *J Am Acad Dermatol*. 2006;55(6):1066–71.
14. Marzano A V, Borghi A, Wallach D, Cugno M. A Comprehensive Review of Neutrophilic Diseases. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2017;1–17.
15. Jain A, Lad D, Prakash G, Khadwai A, Malhotra P, Bal A. Bullous Pyoderma Gangrenosum Associated with Hairy Cell Leukemia and Its Complete Response to Cladribine Therapy. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2017;33(2):273–5.
16. Su WPD, Davis MDP, Weenig RH, Powell FC, Perry HO. Pyoderma gangrenosum: clinicopathologic correlation and proposed diagnostic criteria. *Int J Dermatol*. 2004 Nov;43(11):790–800.
17. Perry HO, Winkelmann RK. Bullous pyoderma gangrenosum and leukemia. *Arch Dermatol*. 1972 Dec;106(6):901–5.
18. Suárez-pérez J., Herrera-Acosta E, López-Navarro N, Vilchez-Marquez F. Pioderma gangrenoso: Presentación de 15 casos y revisión de la literatura. *Actas Dermo-sifiliogr*. 2012;103(1):120–6.
19. Wolff K, Lowell A, Goldsmith, Katz SI, Gilchrist BA, Baller AS, Leffell DJ. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine.
20. Alavi A, French L, Davis M, Brassard A, Kirsner R. Pyoderma Gangrenosum: An Update on Pathophysiology, Diagnosis and Treatment. *Am J Clin Dermatol*. 2017;18(3):355–72.
21. Cugno M, Borghi A, Marzano A V. PAPA, PASH and PAPASH Syndromes: Pathophysiology, Presentation and Treatment. *Am J Clin Dermatol*. 2017;18(4):555–62.
22. Gadelha R de L, Paiva R da SR, Palitot EB, Costa JEF da. PsAPASH: a rare and recent autoinflammatory syndrome associated with hidradenitis suppurativa. *An Bras Dermatol [Internet]*. 2020;(xx):2–5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.abd.2019.02.012>
23. von den Driesch P. Polymorphonuclears: structure, function, and mechanisms of involvement in skin diseases. *Clin Dermatol*. 2000 Jun;18(3):233–44.

24. Dabade TS, Davis MDP. Diagnosis and treatment of the neutrophilic dermatoses (pyoderma gangrenosum, Sweet's syndrome). *Dermatol Ther*. 2011 Apr;24(2):273–84.
25. Brooklyn T, Dunnill G, Probert C. Diagnosis and treatment of pyoderma gangrenosum. *BMJ*. 2006 Jul;333(7560):181–4.
26. Jockenhöfer, F., Wollina, U., Salva, K. A., Benson, S., & Dissemond J. The PARACELUSUS score: A novel diagnostic tool for pyoderma gangrenosum. *Br J Dermatology* doi1011111/bjd16401. 2018;180(3):615–20.
27. Maverakis E, Ma C, Shinkai K, Fiorentino D, Callen JP, Wollina U, et al. Diagnostic criteria of ulcerative Pyoderma Gangrenosum a delphi consensus of international experts. *JAMA Dermatology*. 2018;154(4):461–6.
28. Goldust M, Hagstrom EL, Rathod D, Ortega-Loayza AG. Diagnosis and novel clinical treatment strategies for pyoderma gangrenosum. Vol. 13, *Expert Review of Clinical Pharmacology*. 2020. p. 157–61.
29. Montagnon CM, Fracica EA, Patel AA, Camilleri MJ, Murad MH, Dingli D, et al. Pyoderma gangrenosum in hematologic malignancies: A systematic review. *J Am Acad Dermatol [Internet]*. 2020; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.09.032>
30. Kim YJ, Yang HJ, Lee MW, Lee WJ. Cutaneous indicator of myelodysplastic syndrome: sudden bullous pyoderma gangrenosum Young. *Jpn J Clin Oncol*. 2020;00(00):1–2.