

Pioderma gangrenoso asociado a colitis ulcerosa tratado con infliximab

Pyoderma gangrenosum associated with ulcerative colitis treated with Infliximab

Daniela Malieni¹, Ana C. Torre², M. Carolina Baztán³, Carolina Anselmi³, Ricardo Galimberti⁴

Resumen

El pioderma gangrenoso es una enfermedad infrecuente, inflamatoria y destructiva que pertenece al grupo de las dermatosis neutrofilicas. Su etiología es desconocida, pero es posible que se trate de un desorden inmunológico. El infliximab es un anticuerpo monoclonal anti-factor de necrosis tumoral alfa. Se presentan tres pacientes con colitis ulcerosa y pioderma gangrenoso recalcitrante que no respondieron al tratamiento convencional y fueron tratados con infliximab, con resultados favorables. El infliximab parece ser una droga efectiva y bien tolerada para el tratamiento de pioderma gangrenoso asociado a colitis ulcerosa (Dermatol Argent 2009;15(3):191-195).

Palabras clave: anti-factor de necrosis tumoral alfa, enfermedad inflamatoria intestinal, pioderma gangrenoso, colitis ulcerosa.

Abstract

Pyoderma gangrenosum is an uncommon destructive inflammatory skin disease, which belongs to the neutrophilic diseases group. Its etiology has not been clarified but a possible immunological mechanism is suggested. Infliximab is a chimeric anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody. We shall refer to 3 patients suffering from ulcerative colitis and recalcitrant pyoderma gangrenosum not responsive to traditional therapies, which were treated with infliximab and showed a favourable response. Infliximab seems to be an effective and well tolerated drug for the treatment of recalcitrant pyoderma gangrenosum associated with ulcerative colitis (Dermatol Argent 2009;15(3):191-195).

Key words: anti-tumor necrosis factor alpha, inflammatory bowel disease, infliximab, pyoderma gangrenosum, ulcerative colitis.

Fecha de recepción: 19/11/08 | **Fecha de aprobación:** 11/12/08

1. Médica asociada.
 2. Jefa de Residentes.
 3. Residente de 4to año.
 4. Jefe del Servicio de Dermatología.
- Hospital Italiano de Buenos Aires, Servicio de Dermatología. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Rep. Argentina.

Correspondencia

Ricardo Galimberti. Hospital Italiano de Buenos Aires, Servicio de Dermatología. Gascón 450 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Rep. Argentina.
ricardo.galimberti@hospitalitaliano.org.ar

Introducción

El pioderma gangrenoso (PG) es una enfermedad inflamatoria infrecuente y destructiva que pertenece al grupo de las dermatosis neutrofilicas.¹

Esta dermatosis puede presentarse sin otro trastorno subyacente o estar asociada a una enfermedad sistémica (17 a 74%).² Se la ha vinculado con múltiples entidades, especialmente con la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), la artritis reumatoidea (AR) y la gammapatía monoclonal por inmunoglobulina A.³ La asociación de PG y colitis ulcerosa (CU) es infrecuente; su prevalencia oscila entre 0,6% y 15%.¹ Clínicamente se caracteriza por la aparición de nódulos o pústulas estériles, que progresan a úlceras dolorosas de bordes anfractuosos, sobreelevados, eritematovioláceos y base necrótica rezumante. Las lesiones son generalmente solitarias. La variante clínica más frecuente es la forma ulcerada. Ésta generalmente se asocia a EII, AR y gammapatía monoclonal. Otras formas menos frecuentes son la variante pustulosa habitualmente vinculada con EII, la forma ampollar asociada a enfermedades mieloproliferativas, y la variedad vegetante, que suele ser idiopática.⁴ La localización más frecuente de las lesiones es en las piernas.³ La etiología del PG es desconocida. Si bien



Foto 1. Úlcera de 15 x 8 cm de diámetro, de bordes eritematovioláceos socavados, con fondo necrótico, en la cara externa del tercio inferior de la pierna derecha.



Foto 2. Úlcera en la cara externa del tercio inferior de la pierna derecha luego de la tercera infusión de infliximab.

se han comunicado algunas alteraciones en la inmunorregulación, aún no se ha detectado un patrón específico.¹ El tratamiento de esta patología se basa en el uso de drogas inmunosupresoras. Los corticoides sistémicos y la ciclosporina son descritos en la literatura como los fármacos de primera elección. Sin embargo, numerosos medicamentos han sido utilizados para lograr su remisión (azatioprina, ciclofosfamida, dapsona, talidomida, etc.).^{2,5}

El infliximab es un anticuerpo monoclonal anti-factor de necrosis tumoral alfa (TNF α). Dado que es efectivo para el tratamiento de diversas patologías inflamatorias donde intervienen múltiples citoquinas, se ha considerado que podría ser útil para el tratamiento del PG. Varios estudios retrospectivos y series de casos sugieren que este anticuerpo monoclonal podría inducir la curación del PG en pacientes con EII.⁶⁻⁹ A continuación se presentan tres pacientes con CU y PG que fueron tratados con infliximab con resultados favorables.

Casos clínicos

Caso 1

Paciente de sexo femenino, de 41 años, con PG de 11 años de evolución, con episodios de remisión parcial en respuesta al tratamiento con corticoides sistémicos y ciclosporina. Diez años después del diagnóstico de su dermatosis, presenta episodios de diarrea sanguinolenta por lo que se le efectúa una videocolonoscopia (VCC) y una biopsia colónica, con lo cual se arriba al diagnóstico de CU e inicia tratamiento con sulfazalazina (4 g/día). Dos meses más tarde presenta una ampolla ovalada de 10 cm de diámetro, de contenido hemorrágico, dolorosa, que ulteriormente evoluciona a una úlcera de 15 x 8 cm de diámetro, de bordes eritematovioláceos socavados, con fondo necrótico, en la cara externa del tercio inferior de la pierna derecha (**Foto 1**). Se toma una biopsia de la lesión y el estudio histológico revela hiperplasia epidérmica con espongiosis severa en el borde de la úlcera y un denso infiltrado inflamatorio de polimorfonucleares que se extiende hasta la dermis profunda. Con diagnóstico de PG, comienza tratamiento con ciclosporina 3,33 mg/kg/día con escasa mejoría, por lo que se agrega prednisona hasta llegar a una dosis máxima de 120 mg/día. Debido a la falta de respuesta se decide instaurar tratamiento con infliximab en dosis de 5 mg/kg EV en las semanas 0, 2, 6. Antes de iniciarlo, se le realizaron estudios complementarios que no evidenciaron alteraciones (**Cuadro 1**). Veinticuatro horas después de la primera infusión la paciente refirió disminución del dolor, y luego de la segunda se observó disminución del eritema perilesional. Diecinueve días después del inicio del tratamiento, la úlcera presentó una sobreinfección con *Staphylococcus aureus* meticilino resistente, por lo que fue tratada con vancomicina y trimetoprima-sulfametoxazol, con buena respuesta. Luego de 4 meses, la úlcera presentó reepitelización completa. Actualmente continúa en control sin recaídas (**Foto 2**).

Caso 2

Paciente de sexo masculino, de 34 años, con PG de 10 años de evolución que había presentado mejoría parcial con el tratamiento con corticoides y dapsona. Durante su seguimiento presenta alteración de las enzimas hepáticas por lo que se le realiza una biopsia hepática y una colangiorresonancia. Se le diagnostica colangitis esclerosante primaria y comienza tratamiento con ácido ursodesoxicólico. Posteriormente agrega diarrea sanguinolenta por lo cual se le efectúa una VCC con biopsia intestinal y se arriba al

CUADRO 1. ESTUDIOS PREVIOS AL TRATAMIENTO CON INFLIXIMAB.

- PPD 2 UT.
- Hemograma con fórmula leucocitaria y recuento de plaquetas.
- Determinación sérica de bilirrubina total y fraccionada, transaminasa glutámico oxalacética, transaminasa glutámico pirúvica, fosfatasa alcalina leucocitaria, colesterol total, tiempo de protrombina, albuminemia, proteínas totales.
- Ionograma sérico.
- Glucemia en ayunas.
- Uremia y creatininemia.
- Factor antinuclear.
- Orina completa.
- Electrocardiograma.
- Radiografía de tórax.

CUADRO 2. MODO DE PREPARACIÓN E INFUSIÓN DE INFLIXIMAB.

1. Cálculo de la dosis total a infundir (5 mg/kg/dosis).
2. Dilución de la dosis total en 250 ml de cloruro de sodio al 9% en forma cuidadosa, sin agitar el recipiente, realizando la mezcla con movimientos suaves.
3. Infusión endovenosa continua (en bomba de infusión) durante 2 horas.
4. Control de los signos vitales cada media hora durante el tiempo total de la infusión y en las 2 horas posteriores a ella.

diagnóstico de CU. Hace 3 años desarrolla dos úlceras ovoideas, de 6 cm de diámetro, con bordes socavados eritematosos, fondo hemorrágico y dolorosas, en cara interna de ambas piernas (**Foto 3**). De éstas se toma una biopsia y su estudio histológico muestra excitosis neutrofílica, exudado fibrinoleucocitario y un infiltrado inflamatorio de polimorfonucleares en toda la dermis. Considerando el cuadro clínico y los datos histológicos, se arriba al diagnóstico de PG. Dada la asociación de las tres entidades, se decide comenzar tratamiento con infliximab. Antes de la primera infusión se le realizaron estudios complementarios que revelaron anemia, alteración del hepatograma (por colestasis) y PPD positiva con radiografía de tórax normal, por lo que se le indicó isoniacida durante 8 semanas antes de iniciar el tratamiento. El paciente recibió infliximab endovenoso en las semanas 0, 2, 6 (**Cuadro 2**). Luego de la primera infusión, el paciente refirió una importante disminución del dolor y de la diarrea. Después de la segunda se observó disminución del tamaño de las úlceras, y luego de la tercera, la úlcera presentó reepitelización casi completa (**Foto 4**). Debido a la persistencia de una pequeña úlcera en la pierna derecha, se le realizó una cuarta infusión.

Caso 3

Paciente de 39 años, con antecedentes de CU de 5 años de evolución, en tratamiento con mesalazina y meprednisona. Concorre a la consulta por fiebre y una lesión dolorosa en el tobillo derecho de recién



Foto 3. Úlceras ovoideas, de 6 cm de diámetro, con bordes socavados eritematosos y fondo hemorrágico, dolorosas, en cara interna de pierna.



Foto 4. Úlceras en cara interna de pierna luego de la segunda infusión de infliximab.

te aparición. En forma simultánea había comenzado con diarrea sanguinolenta, por lo que se decidió su internación. Al examen presentaba una úlcera ovoide de 5 cm de diámetro, de bordes violáceos y socavados, con fondo necrótico, dolorosa, en la región externa del tobillo derecho (**Foto 5**). Se le tomó una biopsia para estudio histológico y se arribó al diagnóstico de PG. Se iniciaron curas locales, meprednisona 1 mg/kg/día y azatioprina 100 mg/día. Luego de cuatro semanas, la úlcera presentó aumento de tamaño y el dolor empeoró, por lo que se decidió comenzar tratamiento con infliximab. Se le solicitaron los estudios indicados en el **Cuadro 1**, encontrándose todos los resultados dentro de los parámetros normales. Se inició el tratamiento con infliximab endovenoso en las semanas 0, 4, 8. Después de la primera infusión la paciente refirió disminución del dolor. Luego de la segunda se observó disminución del tamaño de la lesión y del eritema perilesional (**Foto 6**). Dos semanas después de la segunda infusión la paciente debió ser internada por un cuadro de neumonía por *Streptococcus*



Foto 5. Úlcera ovoide de 5 cm de diámetro, de bordes violáceos y socavados, con fondo necrótico, dolorosa, en la región externa del tobillo derecho.



Foto 6. Úlcera en la región externa del tobillo derecho luego de la segunda infusión de infliximab.

viridans, por lo que recibió tratamiento con piperacilina-tazobactam, con rápida mejoría clínica. Dos meses después de la tercera infusión de infliximab presentó reepitelización completa de la lesión. No presentó nuevas lesiones en 2 años de seguimiento.

Comentarios

El PG es una enfermedad rara, inflamatoria y destructiva. Su tratamiento aún es un desafío. Tanto los corticoides en altas dosis como la ciclosporina han probado tener la máxima eficacia para el manejo de esta enfermedad. Éstos pueden utilizarse solos o en combinación con otras drogas in-

munosupresoras (azatioprina, ciclofosfamida, etc.). Sin embargo, los pacientes que reciben estas asociaciones tienen mayor riesgo de presentar efectos adversos y su eficacia es discutida.^{2,10}

El TNF α es una citoquina proinflamatoria que induce la síntesis y liberación de otras citoquinas, y contribuye al reclutamiento de células inflamatorias en la piel debido al aumento de la expresión de moléculas de adhesión. La inhibición del TNF α disminuiría la respuesta inflamatoria. En la actualidad, existen dos agentes biológicos cuyo mecanismo de acción consiste en la inhibición del TNF α : el etanercept y el infliximab. El primero es una proteína transportadora de TNF α y TNF β solubles.¹¹ El segundo agente es un anticuerpo monoclonal anti-TNF α constituido por una fracción humana constante y una variable de origen murino que se une al TNF α con mayor afinidad y especificidad. Actúa neutralizando tanto la forma soluble como la forma transmembrana del TNF α . Se ha probado que, *in vitro*, induce la lisis de células que expresan TNF α por medio de un mecanismo de citotoxicidad mediada por anticuerpos o complemento.¹² En 1998, la Food and Drug Administration (FDA) autorizó su uso para el tratamiento de la enfermedad de Crohn (EC).^{6,13} En 1999, se licenció su uso junto con metotrexato para el manejo de AR refractaria.¹⁴ La psoriasis fue la primera enfermedad dermatológica en la cual el infliximab ha demostrado ser efectivo. La FDA no ha autorizado este uso a pesar de los resultados satisfactorios para la psoriasis en placas y la artritis psoriásica.^{4,15,16} Desde el año 2000, se han presentado varios trabajos sobre el uso de infliximab para el tratamiento de PG asociado a EII que evidencian resultados satisfactorios.^{6,17,18} El infliximab fue administrado a nuestros pacientes en las semanas 0, 2 y 6, como está descrito en los trabajos publicados sobre tratamiento de EC y PG.^{6,15} Queremos destacar que en el caso de los tres pacientes presentados se eligió el tratamiento con infliximab por la presencia de PG recalcitrante. Luego de transcurridas 24 horas desde la primera infusión, se observó una franca disminución del dolor, mejorando marcadamente la calidad de vida de todos los pacientes. A lo largo del tratamiento se apreció una reducción gradual de los signos inflamatorios de las lesiones y la aparición de tejido de granulación que paulatinamente cubrió todo el fondo de las úlceras. En nuestros pacientes el infliximab ha sido una droga bien tolerada y con pocos efectos adversos. Aunque en la literatura se han descrito reacciones de hipersensibilidad aguda y retardada, no las hemos objetivado en estos casos. Al iniciar un tratamiento con infliximab, el médico tratante debe estar alerta frente a la posibilidad de reactivación de infecciones latentes. La tuber-

culosis es la principal entidad a considerar en nuestro medio. Es por esto que la PPD y la radiografía de tórax se encuentran entre los estudios que deben realizarse siempre en forma previa a su instauración. Otros efectos adversos que pueden presentarse con el uso de este agente biológico son neuritis óptica, convulsiones y enfermedades desmielinizantes. Aún se desconoce si el uso crónico de infliximab aumenta la incidencia de trastornos linfoproliferativos. Según nuestra experiencia, el uso de infliximab para el tratamiento de PG asociado a EII es eficaz para controlar los síntomas e inducir la remisión clínica de las lesiones y del cuadro gastrointestinal. Éste estaría indicado en la forma recalcitrante de la enfermedad cutánea, refractaria a otros tratamientos.

Referencias

1. Wolff K, Stingl G. Pioderma Gangrenoso. En: Freedberg I, Eisen A, Wolff K, Austen K, et al. Fitzpatrick, Dermatología en Medicina General. Buenos Aires: Edit. Médica Panamericana; 2005:1088-1096.
2. Wollina U. Clinical management of pyoderma gangrenosum. *Am J Clin Dermatol* 2002;3:49-58.
3. Mlika RB, Riahi I, Fenniche S, Mokni M, et al. Pyoderma gangrenosum: a report of 21 cases. *Int J Dermatol* 2002;41:65-68.
4. Ogilvie ALJ, Antoni C, Dechant C, Manger B, et al. Treatment of psoriatic arthritis with antitumor necrosis factor- α ; antibody clears skin lesions of psoriasis resistant to treatment with methotrexate. *Br J Dermatol* 2001;144:587-589.
5. Sheldon DG, Sawchuk LL, Kozarek RA, Thirlby RC. Twenty cases of peristomal pyoderma gangrenosum: diagnostic implications and management. *Arch Surg* 2000;135:564-569.
6. Ljung T, Staun M, Grove O, Fausa O, et al. Pyoderma gangrenosum associated with Crohn disease: effect of TNF- α ; blockade with infliximab. *Scand J Gastroenterol* 2002;37:1108-1110.
7. Triantafyllidis JK, Cheracakis P, Sklavaina M, Apostolopoulou K. Favorable response to infliximab treatment in a patient with active Crohn disease and pyoderma gangrenosum. *Scand J Gastroenterol* 2002;37:863-865.
8. Grange F, Djilali-Bouzina F, Weiss AM, Polette A, et al. Corticosteroid-Resistant Pyoderma gangrenosum Associated with Crohn's Disease: Rapid Cure with Infliximab. *Dermatology* 2002;205:278-280.
9. Batres LA, Mamula P, Baldassano RN. Resolution of severe peristomal pyoderma gangrenosum with infliximab in a child with Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;34:558-560.
10. Blitz NM, Rudikoff D. Pyoderma Gangrenosum. *Mt Sinai J Med* 2001;68:286-297.
11. Mease PJ, Goffe BS, Metz J, VanderStoep A, et al. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised trial. *Lancet* 2000;356:385-390.
12. Scallon BJ, Moore MA, Trinh H, Khight DM, et al. Chimeric anti TNF- α monoclonal antibody cA2 binds recombinant transmembrane TNF- α ; and activates immune effector functions. *Cytokine* 1995;7:251-259.
13. Zaccagna A, Bertone A, Puiatti P, Picciotto F. Anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody (infliximab) for the treatment of Pyoderma Gangrenosum associated with Crohn's disease. *Eur J Dermatol* 2003;13:258-260.
14. Maini RN, St Clair EW, Breedveld F, Furst D, et al. Infliximab (chimeric anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. ATTRACT Study Group. *Lancet* 1999;354:1932-1939.
15. Tan MH, Gordon M, Lebwohl O, George J, et al. Improvement of pyoderma gangrenosum and psoriasis associated with Crohn's disease with anti-tumor necrosis factor α monoclonal antibody. *Arch Dermatol* 2001;137:930-933.
16. Krueger JG. The immunologic basis for the treatment of psoriasis with new biologic agents. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:1-23.
17. Botros N, Pickover L, Das KM. Image of the Month. Pyoderma gangrenosum caused by ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2000;118:250.
18. Crowson AN, Magro C, Mihm MC Jr. Pyoderma Gangrenosum: a review. *J Cutan Pathol* 2003;30:97-107.



Tratamiento de la vasculitis crioglobulinémica con anticuerpo monoclonal anti-CD20: ¿dónde estamos situados?

El objetivo del artículo es revisar los datos publicados para analizar la eficacia y tolerancia del rituximab en pacientes con vasculitis crioglobulinémica mixta (VCM). La revisión de la bibliografía reveló la publicación de 13 comunicaciones con un total de 57 casos de VCM secundaria a hepatitis por virus C (HVC) o crioglobulinemia esencial mixta.

Las infusiones de rituximab tuvieron gran eficacia sobre los principales signos de vasculitis, con respuesta clínica en el 80 a 93% de los pacientes. En el 39% se observó una recaída de la VCM. Se informaron pequeños números de efectos secundarios.

Cacoub P, et al.
Ann Rheum Dis 2008;67:283-287.

León Jaimovich



Importancia del ácido fólico en el tratamiento con metotrexato.

La importancia de dar suplementación con ácido fólico en pacientes tratados con metotrexato (MTX) es aún tema de debate. En este trabajo de revisión se obtienen resultados de 648 pacientes tratados con MTX por psoriasis o artritis reumatoidea, 257 de los cuales pertenecían al grupo placebo. La conclusión es que el ácido fólico fue de utilidad para reducir los efectos secundarios hepáticos. No resultó, en cambio, útil para disminuir los efectos adversos gastrointestinales.

Prey S, Paul C.
Br J Dermatol 2009;160:622-628.

Lilian Moyano de Fossati