

CARTA CIENTÍFICO-CLÍNICA

Pioderma gangrenoso y lupus eritematoso sistémico: una asociación infrecuente

Pyoderma Gangrenosum and Systemic Lupus Erythematosus: An Uncommon Association

Sr. Director,

El pioderma gangrenoso (PG) es una dermatosis neutrofílica (DN) que frecuentemente está asociado a enfermedades sistémicas. Sin embargo, su asociación con el lupus eritematoso sistémico (LES) es excepcionalmente rara. Se describe a continuación un caso en el que el PG precedió al diagnóstico de LES y destacamos aspectos terapéuticos.

Una mujer de 59 años, con antecedentes de hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2 y trastorno bipolar, acudió a urgencias por presentar una lesión dolorosa en la pierna derecha de 2 semanas de evolución que, a pesar del tratamiento con levofloxacino y amoxicilina-ácido clavulánico, creció y se ulceró. La anamnesis no identificó otros síntomas sistémicos relevantes.

El examen físico evidenció que la paciente estaba deshidratada, hipotensa (80/55 mmHg) y taquipneica (31 rpm), y presentaba una placa única ulcerada con unos bordes eritemato-violáceos deprimidos (fig. 1). La analítica mostró una hemoglobina 11,4 g/dL, leucocitos $11,2 \times 10^3/\mu\text{L}$, neutrófilos $9,6 \times 10^3/\mu\text{L}$, plaquetas $414 \times 10^3/\mu\text{L}$, proteína C reactiva 12,6 mg/dL. El TAC reveló una importante edematización del tejido celular subcutáneo y muscular. La paciente fue ingresada, iniciándose perfusión de solución fisiológica y tratamiento antibiótico empírico con piperacilina/tazobactam y gentamicina.

Al día siguiente, la paciente desarrolló un episodio de dolor torácico. El control analítico reveló una hemoglobina de 8,5 g/dL, leucocitos $0,3 \times 10^3/\mu\text{L}$, neutrófilos $0,1 \times 10^3/\mu\text{L}$, plaquetas $267 \times 10^3/\mu\text{L}$, dímero-D 35.336 ng/mL y Coombs directo positivo. Tanto el frotis sanguíneo como el angiotAC y el ecocardiograma transtorácico fueron normales. Se realizó una biopsia del borde de la lesión y se administró un bolo único de metilprednisolona 100 mg IV junto a filgastrim.

Durante el segundo día de ingreso se inició prednisona 1 mg/kg día y se realizaron curas diarias de la lesión usando fomentos y crema barrera conteniendo sulfato de cobre y



zinc (fig. 2). Se observó una notable mejoría a partir del cuarto día de ingreso, la cual se sostuvo durante su estancia hospitalaria. No obstante, en el quinto día, se añadió trombocitopenia.

El estudio histopatológico mostró un denso infiltrado de neutrófilos en la dermis. La tinción PAS resultó negativa. Los anticuerpos antinucleares (ANA) estaban elevados (dilución 1:1280) con anticuerpos anti-DNA-bicatenario 83 UI/mL. Todos los cultivos microbiológicos realizados durante su estancia hospitalaria resultaron negativos, suspendiéndose el tratamiento antibiótico al décimo día de ingreso. Al decimoquinto día, debido a la mejoría progresiva, la paciente fue dada de alta con hidroxicloroquina y una pauta descendente de prednisona. A pesar de presentar una completa epitelización de la lesión al mes de seguimiento (fig. 3), la paciente precisó un nuevo ingreso por un brote de nefritis lúpica, que confirmó el diagnóstico de LES. Se ajustó el tratamiento y se inició belimumab, sin observarse recurrencias del PG a un año de seguimiento.

Se ha descrito un caso inusual en el que el PG precedió al cumplimiento de los criterios EULAR/ACR¹ para el diagnóstico de LES. Una revisión realizada por Magdoud et al. sobre 25 casos de PG asociados a LES evidenció que en el 72% de los pacientes el diagnóstico de LES se produjo antes de la aparición del PG, mientras que en el 12% de los casos el PG precedió al diagnóstico de LES². Además, se observó que los pacientes con PG y LES tienden a ser más jóvenes en comparación con aquellos que tienen PG sin LES. No obstante, esta asociación parece no tener un impacto significativo en el pronóstico del LES y ser independiente de la actividad de la enfermedad².

El manejo exitoso del PG asociado a LES implica reducir la inflamación y optimizar la cicatrización, al mismo tiempo que se trata la enfermedad subyacente. Nuestra revisión de la literatura (tabla 1) incorpora aspectos terapéuticos que no habían sido abordados exhaustivamente. En primer lugar, encontramos una heterogeneidad tanto de los tratamientos empleados como en la respuesta clínica²⁻⁸. Los tratamientos farmacológicos más utilizados fueron la prednisona (72,7%) y la ciclosporina (42,4%). Aunque se logró la remisión completa en la mayoría de los casos (75,7%), se observaron recurrencias hasta 2 años después, lo que enfatiza la importancia de la vigilancia clínica continua. En segundo lugar, hay una limitada disponibilidad de datos sobre el tratamiento tópico. La angiogénesis, que es fundamental para la cicatrización de heridas, está regulada en gran medida por el factor



Figura 1 Aspecto clínico al momento de la visita a urgencias.

Se observa una placa eritematoedematosas caliente con múltiples úlceras necróticas en el centro que afecta de forma semicircular la pierna derecha.

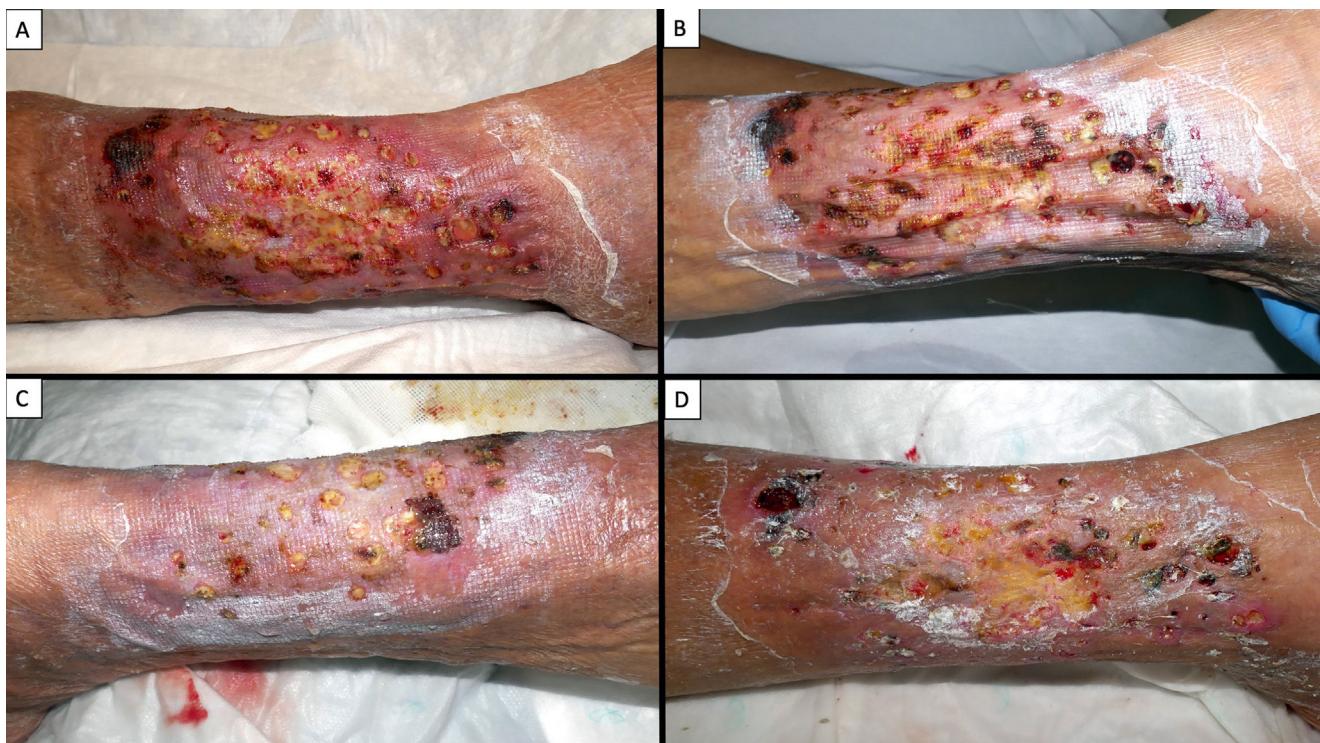


Figura 2 Evolución clínica de la lesión.

Se realizaron curas diarias aplicando fomentos de sulfatos de zinc, cobre y aluminio-potasio, seguido de un cuidadoso desbridamiento mecánico del tejido necrótico y aplicación de collagenasa sobre los esfacelos restantes. Las islas de piel respetada y circundante se protegieron con una crema barrera que contenía sulfato de cobre y zinc, y se cubrió con un apósito de alginato con plata y vendaje. Aspecto clínico a las 48 h (A) y 96 h (B) tras la instauración del enfoque integral, observándose una mejoría evidente del eritema, edema y ulceración. La respuesta a los 5 días es favorable y progresiva (C). A los 10 días, se observa una epitelización tanto concéntrica, desde los bordes de la lesión, como excéntrica, desde las islas de piel respetadas al interior cubriendo las áreas debridadas (D).

Tabla 1 Casos de LES asociado a PG

No.	Referencia	Género / edad	Localización (número de lesiones)	Momento de inicio PG respecto al diagnóstico de LES	Actividad de LES al momento del inicio del PG	Tratamiento tópico	Tratamiento farmacológico	Respuesta (meses)	Recurrencia (seguimiento)
1	Caso clínico presentado	M/59	Pierna (1)	1 mes antes	No actividad	Fomentos de sulfatos Cu/Zn, desbridamiento, colagenasa, crema barrera sulfatos Cu/Zn, apósito alginato con plata	MPD-IV; PDN	RC (1)	No (1 año)
2	Magdoud [2019]	F/43	Muslos, hombros, manos (6)	4 años después	Signos de actividad	ND	PDN	RC (1)	No (6 meses)
3	Lebrun [2018]	M/32	Cara (3)	1 año después	No actividad	ND	TCE; MINO	RC (6)	No (3 años)
4	Lebrun [2018]	M/37	Pierna (MP)	10 años después	Signos de actividad	ND	PDN; MTX	RC (1)	No (3 años)
5	Gonzalez-Moreno [2015]	V/46	Pierna (1)	Después	Signos de actividad	ND	TCE; PDN; CsA	RC (3)	ND
6	Gonzalez-Moreno [2015]	M/63	Pierna (1)	Después	No actividad	ND	TCE; tacrolimus IV	ND	ND
7	Gonzalez-Moreno [2015]	M/42	Pierna (1)	Después	No actividad	ND	TCI; PDN; AZA	RC (3)	Sí (2 años)
8	Gonzalez-Moreno [2015]	M/46	Pierna (MP)	Después	No actividad	ND	TCE; CsA; AZA; MMF; IGIV	RC (ND)	Sí (ND)
9	Gonzalez-Moreno [2015]	V/36	Pie (MP)	Después	Signos de actividad	ND	ICE; PDN; AZA; DDS; CF; MMF	RC (ND)	ND
10	Hamzi [2013]	M/35	Pierna (1)	18 años después	No actividad	ND	ND	ND	ND
11	Canas [2010]	ND/48	Pierna (1)	2 años después	ND	ND	PDN; CsA; AAS; WF	RC (ND)	ND

Tabla 1 (continuación)

No.	Referencia	Género / edad	Localización (número de lesiones)	Momento de inicio PG respecto al diagnóstico de LES	Actividad de LES al momento del inicio del PG	Tratamiento tópico	Tratamiento farmacológico	Respuesta (meses)	Recurrencia (seguimiento)
12	Canas [2010]	ND/28	Pierna (1)	4 años después	Signos de actividad	ND	PDN; CsA; AAS; WF	RC (ND)	ND
13	Canas [2010]	ND/50	Pie (1)	Simultáneo	ND	ND	PDN; CsA; AAS; WF	RC (ND)	ND
14	Husein-ElAhmed [2010]	V/36	Pie (1)	8 años después	No actividad	ND	MMF	RC (1)	No (ND)
15	Masatlioglu [2009]	M/35	Pierna (1)	Simultáneo	Signos de actividad	ND	PDN; HCQ	RC (1)	ND
16	Masatlioglu [2009]	M/47	Muslo (1)	10 meses antes	Signos de actividad	ND	CsA; TCE	RC (2)	No (6 meses)
17	Hind [2008]	M/1	Cara, extremidades superiores e inferiores (MP)	Simultáneo	Signos de actividad	ND	MPD-IV; PDN; AZT; CSA; IGIV; TLD; IFX	NR	Fallece
18	Reddy [2007]	V/34	Piernas (MP)	Después	Signos de actividad	ND	PDN; AZT	RC (1)	No (3 meses)
19	Waldman [2005]	M/35	Extremidades inferiores (MP)	5 años antes	ND	ND	PDN; CsA; MMF	RC (11)	Sí (8 meses)
20	Sakamoto [2002]	M/55	Tronco/hombros (MP)	3 años después	Signos de actividad	ND	CsA	RC (ND)	No (ND)
21	Schmid [1998]	M/64	Piernas (2)	11 años después	Signos de actividad	ND	PDN; CsA	NR	Fallece
22	Holbrook [1996]	M/57	Pierna (1)	2 años después	No actividad	ND	MPD-IV; PDN; MTX	RC (6)	No (ND)
23	Roger [1993]	M/25	Pie (1)	1 mes después	Signos de actividad	Dextranómero seguido de hidrocoloide estéril	MPD-IV; CF; PDN	RC (4)	No (10 meses)

Tabla 1 (continuación)

No.	Referencia	Género / edad	Localización (número de lesiones)	Momento de inicio PG respecto al diagnóstico de LES	Actividad de LES al momento del inicio del PG	Tratamiento tópico	Tratamiento farmacológico	Respuesta (meses)	Recurrencia (seguimiento)
24	Hostetler [1993]	M/27	Tronco, nalgas, rodillas (MP)	13 años después	No actividad	ND	ND	ND	ND
25	Pinto [1991]	M/35	Pierna (1)	15 años después	Signos de actividad	ND	MPD-IV; PDN	RC (1)	No (4 meses)
26	Peterson [1984]	M/48	Pliegues interglúteos e inguinales (6)	Simultáneo	Signos de actividad	ND	TCE	RC (2)	No (ND)
27	Olson [1971]	M/15	Pierna (MP)	1 año antes	ND	ND	PDN	ND	Sí (2 años)
28	Hania [2014]	V/53	Pierna (2)	17 años después	No actividad	ND	PDN	RC (6)	ND
29	Teoh [2021]	V/35	Escroto, piernas (MP)	Simultáneo	Signos de actividad	ND	PDN; HCQ; MTX; cianocobalamina	RC (1)	ND
30	Beynon [2017]	M/57	Pierna (1)	Después	ND	Apósitos de hidrofibra e hidrocóloides	MPD-IV; PDN; TLD; CsA; MMF; ANAK	RP (11)	ND
31	Choi [2018]	M/61	Pierna (1)	8 años después	No actividad	ND	PDN; CsA	RC (6)	No (1 año)
32	Ibrahim [2021]	M/55	Pierna (1)	Después	Signos de actividad	ND	PDN; DDS; MTX; MMF; CsA; IGIV	RP (24)	ND
33	Ahmadi [2023]	M/40	Pierna (1)	Después	No actividad	Solución salina, mupiroicina, gasa vaselina	PDN; MPD-IV; CsA; AZT; IFX intralesional	RC (3)	ND

AAS: ácido acetilsalicílico; ANAK: anakinra; AZA: azatioprina; CF: ciclofosfamida; CsA: ciclosporina; Cu/Zn: cobre/zinc; DDS: dapsona; HCQ: hidroxicloroquina; ICE: corticoides intralesionales; IFX: infliximab; IGIV: inmunoglobulinas intravenosas; LES: lupus eritematoso sistémico; M: mujer; MINO: minociclina; MMF: micofenolato mofetilo; MP: múltiple; MPD-IV: metilprednisolona IV; MTX: metotrexato; ND: no disponible; PDN: prednisona; PG: pioderma gangrenoso; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial; TCE: corticoesteroides tópicos; TLD: talidomida; V: varón; WF: warfarina.

Fuente: Adaptado del Magdoud et al. (2019)².



Figura 3 Aspecto clínico al mes de tratamiento.

Se evidencia una completa epitelización de toda la lesión, sin signos de ulceración ni necrosis.

de crecimiento endotelial vascular (VEGF). Se ha sugerido que el cobre podría influir positivamente en la expresión de VEGF por vías similares a las que resultan de la hipoxia tisular y que su uso tópico en forma de sulfato podría acelerar la contracción y el cierre de heridas dérmicas⁹. Por otro lado, aunque se aconseja evitar el desbridamiento quirúrgico agresivo en los casos de PG, en nuestro caso se optó por una estrategia de debridación secuencial selectiva y meticulosa del tejido necrótico. Es importante destacar que la falta de información detallada disponible dificulta realizar comparaciones significativas entre distintos enfoques terapéuticos, así como la formulación de recomendaciones precisas para el manejo de estas lesiones.

En conclusión, la heterogeneidad en el enfoque terapéutico del PG asociado al LES enfatiza la necesidad de protocolos terapéuticos personalizados, lo que subraya la importancia de una comprensión más profunda de los tratamientos tópicos y sistémicos para optimizar el manejo de esta patología.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, et al. 2019 European league against rheumatism/American college of rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71:1400–12, <http://dx.doi.org/10.1002/art.40930>.
 - Magdoud O, Souissi A, Chelly I, Haouet S, Mokni M. Pyoderma gangrenosum et lupus érythémateux systémique: une association rare [Pyoderma gangrenosum and systemic lupus erythematosus: A rare association]. *Rev Med Interne.* 2020;41:54–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.revmed.2019.08.001>.
 - Hania A. Pyoderma gangrenosum in a patient with systemic lupus erythematosus: case report. *J Med Cases.* 2014;5:455–8.
 - Teoh SC, Sim CY, Chuah SL, Kok Y, Teh CL. Pyoderma gangrenosum and cobalamin deficiency in systemic lupus erythematosus: a rare but non fortuitous association. *BMC Rheumatol.* 2021;5:7, <http://dx.doi.org/10.1186/s41927-021-00177-4>.
 - Beynon C, Chin MF, Hunasehally P, Bhagwandas K, Bevan M, Taylor M, et al. Successful Treatment of Autoimmune Disease-Associated Pyoderma Gangrenosum With the IL-1 Receptor Antagonist Anakinra: A Case Series of 3 Patients. *J Clin Rheumatol.* 2017;23:181–3, <http://dx.doi.org/10.1097/RHU.0000000000000511>.
 - Choi YJ, Yoo WH. Pyoderma gangrenosum masquerading as an ulcer related to antiphospholipid antibodies in a patient with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2018;27:2174–6, <http://dx.doi.org/10.1177/0961203318793705>.
 - Ibrahim I, Shereef H, Hashim A, Habbal H, Mahmood R, Mohamed MA. Winning the Battle after Three Years of Suffering: A Case of a Refractory Pyoderma Gangrenosum Treatment Challenge. *Case Rep Rheumatol.* 2021;2021:8869914, <http://dx.doi.org/10.1155/2021/8869914>.
 - Ahmadi K, Aflaki E, Akbarzade Jahromi M, Dastgheib L. Successful treatment of classic pyoderma gangrenosum with intralesional infliximab injection: A case report. *Australas J Dermatol.* 2023;64:e252–5, <http://dx.doi.org/10.1111/ajd.14072>.
 - Sen CK, Khanna S, Venajarvi M, Trikha P, Ellison EC, Hunt TK, et al. Copper-induced vascular endothelial growth factor expression and wound healing. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2002;282:H1821–7, <http://dx.doi.org/10.1152/ajpheart.01015.2001>.
 - J. Lorca-Spröhnle *, A. Casanova-Esquembre , C. Labrandero-Hoyos y A. Pérez-Ferriols
- Departamento de Dermatología, Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, Valencia, España*
- * Autor para correspondencia.
Correo electrónico: javierlorcasprohnle@gmail.com (J. Lorca-Spröhnle).