

Pioderma gangrenoso asociado a colitis ulcerosa con buena respuesta a ustekinumab



Pyoderma Gangrenosum With Ulcerative Colitis Successfully Treated With Ustekinumab

Sr. Director:

El pioderma gangrenoso es una rara dermatosis neutrofílica que puede ser idiopática o estar relacionada con enfermedades sistémicas como enfermedad inflamatoria intestinal, artritis, paraproteïnemia o malignidades hematológicas. Si bien es cierto que en pacientes con lesiones aisladas y poco impacto en la calidad de vida se pueden emplear tratamientos tópicos o intralesionales, en la mayoría de ocasiones se requiere tratamiento sistémico inmunosupresor. Como primera línea en tratamientos sistémicos se utilizan los corticoides y la ciclosporina. Otras alternativas comunicadas, aunque no aprobadas para esta indicación son mofetilato, anti-TNF, inmunoglobulinas intravenosas, antagonistas de IL-1 o ustekinumab (anti-IL-12/23)¹.

Una mujer de 33 años, diagnosticada de colitis ulcerosa desde hace 17 años, había presentado múltiples lesiones de pioderma gangrenoso en miembros inferiores a lo largo de la evolución de su enfermedad. La paciente había recibido tratamiento con múltiples líneas terapéuticas que ordenadas de manera temporal incluían 6-mercaptopurina, ciclosporina a 3-5 mg/kg/día durante 5 meses, infliximab iv 5 mg/kg/cada 4 semanas, adalimumab sc 40 mg/semana, plasmaféresis cada 15 días, tacrolimus oral 8 mg/día, vedolizumab iv 300 mg/cada 4 semanas y colectomía subtotal. Dentro de los tratamientos anteriores, se habían administrado por indicación de pioderma gangrenoso ciclosporina, infliximab, adalimumab y tacrolimus oral asociando tratamiento tópico con acetónido de triamcinolona intralesional, tacrolimus y propionato de clobetasol tópicos. Todos los tratamientos previos se asociaron a prednisona a dosis de hasta 50 mg/día. En un momento de su evolución, la paciente presentaba un pioderma gangrenoso pretibial izquierdo de 11 × 7 cm, de difícil manejo, corticodependiente (con empeoramiento al reducir la prednisona por debajo de 20 mg/día) y con gran afectación de la calidad de vida, de 5 meses de evolución (fig. 1). En este momento se encontraba en tratamiento con vedolizumab iv 300 mg/cada 4 semanas, prednisona 50 mg/día y tópicos. Ante la refractariedad de su enfermedad y el agotamiento de múltiples líneas terapéuticas, se decidió iniciar tratamiento con ustekinumab sc 90 mg (semana 0, 4, 10, y posteriormente cada 8 semanas) asociado a ciclosporina 3 mg/kg/día con excelente evolución del pioderma gangrenoso, alcanzando resolución completa a las 12 semanas y posibilitando disminuir la prednisona a 5 mg/día (fig. 2). Tras 10 meses de seguimiento, la paciente ha mantenido el tratamiento con ustekinumab cada 8 semanas con muy buen resultado, posibilitando retirar la ciclosporina y disminuir la prednisona a 2,5 mg/días alternos.

En 2011 Guenova et al. describieron el primer caso de pioderma gangrenoso tratado con ustekinumab con éxito².



Figura 1 Lesión cutánea compatible con pioderma gangrenoso en la parte anterior de la pierna izquierda. Imagen previa al tratamiento combinado con ustekinumab y ciclosporina.



Figura 2 Lesión residual en pierna izquierda tras tratamiento con ustekinumab y ciclosporina durante 12 semanas.

Estos autores plantean que la IL-23 se implica en la patogénesis de enfermedades inmunológicas como la psoriasis o la enfermedad inflamatoria intestinal, y por ello investigaron la expresión de esta interleucina en la biopsia de la lesión del paciente caso, observando una sobreexpresión de la misma en comparación con biopsias de piel sana. Propusieron así a ustekinumab como terapia dirigida para el tratamiento del pioderma gangrenoso². Desde entonces se han reportado en la literatura 5 casos más con buena respuesta a ustekinumab a dosis variables entre 45-90 mg/cada 8 semanas hasta 135 mg/cada 6 semanas (tabla 1)²⁻⁷.

Como conclusión, presentamos un nuevo caso de pioderma gangrenoso asociado a colitis ulcerosa con buena respuesta a ustekinumab junto con ciclosporina y corticoides orales tras la ausencia de respuesta a los 2 últimos tratamientos administrados de forma conjunta, tacrolimus oral y anti-TNF (infliximab y adalimumab). Planteamos esta alternativa en casos de pioderma gangrenoso de difícil manejo refractarios a otras líneas terapéuticas. Se precisan más estudios que determinen la implicación de la IL-23 en la patogenia de esta enfermedad.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Tabla 1 Resumen de los casos de pioderma gangrenoso tratados con ustekinumab descritos en la literatura

Autor	Sexo/edad (años)	Enfermedad asociada	Tratamientos previos	Dosis ustekinumab	Respuesta
Guenova et al. ² (2011)	Mujer/37	Ninguna	Prednisolona y tacrolimus tópico	45 mg/8 semanas Asociado a tacrolimus tópico	Respuesta completa alcanzada a las 14 semanas
Fahmy et al. ³ (2012)	Mujer/34	Colitis ulcerosa	Corticoides, azatioprina, infliximab, colectomía, adalimumab y tacrolimus oral	90 mg/8 semanas	Respuesta completa alcanzada a las 10 semanas
Goldminz et al. ⁴ (2012)	Varón/37	Ninguna	Corticoides tópicos, intralesionales y sistémicos, ciclosporina, azatioprina, metotrexato, adalimumab, infliximab y golimumab	90 mg/8 semanas Asociado a dapsona 100 mg/día y prednisona	Respuesta completa alcanzada a las 22 semanas
Cosgarea et al. ⁵ (2016)	Mujer/71	Carcinoma renal	Prednisona y ciclosporina	No referenciado	Respuesta completa alcanzada a las 12 semanas de reintroducción de ustekinumab tras cirugía de cáncer renal (previo a cirugía, sin respuesta)
Greb et al. ⁶ (2016)	Varón/50	Ninguna	Prednisona, ciclosporina, adalimumab, infliximab y golimumab	90 mg/8 semanas a 135 mg/6 semanas Asociado a dapsona 100 mg/día y prednisona	Respuesta alcanzada a las 16 semanas tras dosis mayor de ustekinumab
Benzaquen et al. ⁷ (2017)	Mujer/56	Psoriasis en tratamiento con adalimumab (inducido por anti-TNF)	Ninguno	45 mg. No se especifica intervalo	Respuesta completa después de 3 dosis

Bibliografía

1. Quist SR, Kraas L. Treatment options for pyoderma gangrenosum. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2017;15:34–40.
2. Guenova E, Teske A, Fehrenbacher B, Hoerber S, Adamczyk A, Schaller M, et al. Interleukin 23 expression in pyoderma gangrenosum and targeted therapy with ustekinumab. *Arch Dermatol.* 2011;147:1203–5.
3. Fahmy M, Ramamoorthy S, Hata T, Sandborn WJ. Ustekinumab for peristomal pyoderma gangrenosum. *Am J Gastroenterol.* 2012;107:794–5.
4. Goldminz AM, Botto NC, Gottlieb AB. Severely recalcitrant pyoderma gangrenosum successfully treated with ustekinumab. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67:e237–8.
5. Cosgarea I, Lovric Z, Körber A, Dissemond J. Successful treatment of refractory pyoderma gangrenosum with ustekinumab only after excision of renal cell carcinoma. *Int Wound J.* 2016;13:1041–2.
6. Greb JE, Gottlieb AB, Goldminz AM. High-dose ustekinumab for the treatment of severe, recalcitrant pyoderma gangrenosum. *Dermatol Ther.* 2016;29:482–3.
7. Benzaquen M, Monnier J, Beaussault Y, Rouby F, Berbis P. Pyoderma gangrenosum arising during treatment of psoriasis with adalimumab: Effectiveness of ustekinumab. *Australas J Dermatol.* 2017;58:e270–1.

J. Piqueras-García*, A.J. Sahuquillo-Torralba,
I. Torres-Navarro
y R. Botella-Estrada

*Servicio de Dermatología, Hospital Universitario y
Politécnico La Fe, Valencia, España*

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: jennipg_19@hotmail.com
(J. Piqueras-García).

<https://doi.org/10.1016/j.ad.2018.03.034>

0001-7310/

© 2019 AEDV.

Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Ausencia congénita de uñas y pulgar digitalizado debida a la exposición prenatal a fenitoína



Congenital Absence of Nails and Digital-Type Thumb due to Prenatal Phenytoin Exposure

Sr. Director:

La anoniquia, esto es, la falta de uñas, es una malformación de las extremidades que se presenta en el síndrome fetal por hidantoína (SFH), junto con la presencia de uñas hipoplásicas e hipoplasia de las falanges distales, pulgar digitalizado, es decir, dedo pulgar largo y delgado, pliegues palmares anormales, aumento de la frecuencia de arco bajo, patrones digitales de crestas dérmicas y dislocación de la cadera¹. Otras manifestaciones del SFH son las anomalías craneofaciales, los defectos oculares y las alteraciones en el crecimiento; sin embargo, un hallazgo extremadamente raro en el SFH es la presencia de anoniquia simple, es decir, ausencia de uñas en los dedos de las manos y los pies, sin estar acompañadas de cualquier otra anomalía congénita², y la presencia de pulgar digitalizado.

Un varón de 15 años de edad, sano, acude a consulta por ausencia de uñas en los dedos 4.º y 5.º de ambas manos y del 5.º dedo de los 2 pies, junto con uñas hipoplásicas en los dedos 2.º, 3.º y 4.º de los pies desde el nacimiento (fig. 1). Es hijo de un matrimonio no consanguíneo. Su madre padecía epilepsia, tratado con fenitoína 100 mg oral/3 veces al día desde los 20 años de edad. El tratamiento con fenitoína se mantuvo durante el embarazo sin que sus niveles fueran monitorizados. Junto con la fenitoína la paciente recibió ácido fólico 5 mg/una vez al día. No se encontraron otros antecedentes patológicos de interés el paciente, su hermano

o sus padres. En la exploración se observaron deformidades en la flexión de las articulaciones interfalángicas distales y una ligera extensión de sus articulaciones interfalángicas proximales de los dedos 3.º y 4.º de la mano izquierda y del 3.º de la mano derecha (figs. 2 y 3). Los primeros dedos de ambas manos eran más delgados de lo normal. El resto de la exploración física fue normal. El estudio de laboratorio que incluyó el perfil metabólico y los niveles de vitamina D y hormona paratiroidea estaban dentro de los límites normales. El examen radiológico de manos y pies fue normal. El paciente fue informado de la naturaleza benigna de su anoniquia.

Discusión

En 1968 Meadow describe por primera vez la posible relación entre las anomalías congénitas y el uso por parte de la madre de fármacos anticonvulsivantes. En 1975 Hanson y Smith amplían esta relación a la descendencia de aquellas mujeres que tomaron fenitoína y propusieron la existencia de anomalías específicas relacionadas con la fenitoína, denominándolas SFH. Este síndrome afecta tanto a varones como a mujeres y la incidencia del SFH clásico completo se encuentra entre el 5-10%, mientras que un tercio (33%) de los pacientes muestran un síndrome clínico incompleto. Las mujeres con mutaciones en el gen de la metilentetrahydrofolato reductasa (MTHFR) presentan un riesgo más alto de tener hijos con SFH^{1,2}.

La anoniquia no sindrómica congénita aislada se produce como consecuencia de la mutación en la codificación del gen R-spondin 4, que ejerce su actividad en la vía de señalización *Wnt*. La forma sindrómica de anoniquia se manifiesta con displasia ectodérmica, malformaciones esqueléticas o neurológicas como microcefalia, braquidactilia (síndrome de Cook), dentición anómala, linfedema, fibromatosis gingival