

PIODERMA GANGRENOSO COMO MANIFESTACIÓN CUTÁNEA DE GRANULOMATOSIS CON POLIANGEÍTIS. A PROPÓSITO DE UN CASO

REVISTA ARGENTINA DE MEDICINA

ISSN 2618-4311

Buenos Aires

Lamolla C, Tarifa A, Torrecilla M. Pioderma gangrenoso como manifestación cutánea de granulomatosis con poliangeítis. A propósito de un caso. *Rev Arg Med* 2022; 10(2):204-7

ARK CAICYT: <http://id.caicyt.gov.ar/ark:/s26184311/aetkv8eel>

Recibido: 22 de marzo de 2022.

Aceptado: 17 de mayo de 2022.

¹ Servicio Clínica Médica del Hospital Teodoro J. Schestakow, San Rafael, Mendoza, Argentina.

² Instituto de Medicina y Biología Experimental de Cuyo-CONICET y Facultad de Humanidades y Ciencias Económicas, Universidad Católica Argentina.

PYODERMA GANGRENOSUM AS CUTANEOUS MANIFESTATION OF WEGENER'S WITH POLYANGIITIS. ABOUT A CLINICAL CASE

Carla Romina Lamolla,¹ Aldo Tarifa¹ y Mariana Torrecilla²

RESUMEN

La granulomatosis con poliangeítis es una vasculitis necrosante de causa desconocida que afecta a vasos de mediano y pequeño calibre. Se asocia a anticuerpos de neutrófilo (ANCA). Afecta con más frecuencia el aparato respiratorio y renal. Es raro que haya síntomas clínicos cutáneos como manifestación de la granulomatosis de Wegener (6-13% de los casos), lo cual supone un verdadero reto diagnóstico. Presentamos un caso de granulomatosis con poliangeítis que se inició en forma limitada o incompleta con lesiones de pioderma gangrenoso, y en el que la evolución permitió llegar al diagnóstico confirmatorio.

PALABRAS CLAVE. Granulomatosis con poliangeítis, vasculitis, pioderma gangrenoso.

ABSTRACT

Granulomatosis with polyangiitis is a necrotizing vasculitis of unknown etiology that involves small and medium caliber vessels. It is associated with anti-neutrophil cytoplasm antibodies (ANCA). It most often affects the respiratory tract and kidneys. Only between 6 and 13% of cases of Wegener's granulomatosis are first manifested in the skin. We present a case of granulomatosis with polyangiitis which began in a limited or incomplete form, with cutaneous lesions of pyoderma gangrenosum and its evolution led to the diagnosis.

KEY WORDS. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener), vasculitis, pyoderma gangrenosum.

Los autores manifiestan no poseer conflictos de intereses.

AUTOR PARA CORRESPONDENCIA

Carla Romina Lamolla. Correo electrónico: lamollaromina@gmail.com

Introducción

La granulomatosis con poliangeítis (antes conocida como Wegener) es una enfermedad rara que se caracteriza por presentar vasculitis granulomatosa necrotizante que afecta a vasos sanguíneos de pequeño y mediano calibre, esta última asociada a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) (1). Su etiología no se encuentra bien determinada, se considera un trastorno autoinmune en el que estarían involucrados factores infecciosos, ambientales o farmacológicos que generan una respuesta inflamatoria contra proteína-3 (PR3) y mieloperoxidasa (MPO) (2).

Aunque la afectación es principalmente del tracto respiratorio y riñón, aparecen otras manifestaciones clínicas como lesiones en la piel. Las lesiones más frecuentes incluyen la púrpura palpable, los nódulos subcutáneos y las pápulas necróticas. La clínica cutánea que aparece como primera manifestación de granulomatosis de Wegener es rara (6-13% de los casos) (3). Es muy poco frecuente en la infancia y en los adultos jóvenes. El pico de incidencia se reporta en la séptima década de vida (4).

Se presenta un caso de granulomatosis de Wegener en un paciente adolescente que se inició con lesiones de pioderma gangrenoso y cuya evolución permitió llegar al diagnóstico confirmatorio.

Caso clínico

En el interrogatorio, el paciente, de 19 años de edad, trabajador independiente, refirió hábitos tóxicos, tabaquismo activo (tres cigarrillos por día) y abandono de consumo de cocaína desde hace dos años. Fue internado en febrero de 2019 en el hospital Schestakow, de San Rafael (Mendoza), derivado por el servicio de infectología por presencia de forunculosis por SAMR en tórax, miembros superiores e inferiores asociado a dolores musculares y equivalentes febriles de seis meses de evolución sin respuesta al tratamiento de trimetoprima sulfametoxazol. En el examen físico de ingreso a la clínica médica se destacan úlceras en el labio inferior y la lengua (Fig. 1a) y la región axilar derecha (Fig. 1b), gingivitis y lesiones de tipo purpúreo con úlcera necrótica en la pierna derecha (Fig. 1c), petequias en la planta de los pies, y las manos con presión digital negativa (Fig. 1d). A nivel articular, dolor y flogosis en ambas manos, muñecas, rodillas y tobillos. En la auscultación respiratoria presenta disminución del murmullo vesicular, hipoventilación de 2/3 inferior en el campo pulmonar derecho. Los resultados del examen de laboratorio fueron los siguientes: Hto = 30%; HB = 10 g/dl; GB = 12.400 mm³ (NC, 3%; NS, 65%; E, 6%; B, 0%; L, 20%; M, 6%); neutrófilos con granulaciones tóxicas; hipocromía. Función renal, ionograma, hepatograma y coagulograma, dentro de parámetros normales: Vit. B12 732,3 pg/ml (VN: 211-946 pg/ml), ácido

fólico, 4,3 mg/ml (VN: 3,1-15,5). Los reactantes de fase aguda fueron elevados (PCR, 107 mg/l, VSG, 90 mm). El ácido láctico mostró 13,7 mg/dl, y el sedimento de orina arrojó los siguientes resultados: ámbar, HB+++; proteinuria++ (rango no nefrótico); leucocitos, 5-6 por campo; hematíes, 42-45 por campo; cristales escasos, uratos amorfos. En cuanto a la detección sistemática de drogas de abuso en la orina se determinó: resultado negativo para cocaína, benzodiacepinas y marihuana. Respecto de los cultivos, se terminó que el urocultivo fue negativo y hemocultivo por 2 negativos. Respecto del cultivo de lesiones de piel, se observó: positivo para *Staphylococcus haemolyticus*, *Enterobacter cloacae* y *Staphylococcus aureus*. La serología arrojó los siguientes resultados: VHB, VHC, VIH, Huddleson, VDRL, negativo; prueba para HIDA negativa. Los resultados del perfil inmunológico indicaron: negativo para crioglobulinas; positivo para FR (216,2 UI/l); detección sistemática para ANA negativa; DNA de doble cadena negativo; C3 y C4 normal; positivo para ANCA-C (>100 U/ml); ANCA P, 1,8 U/ml; SSA RO 1,7 U/ml; AC anti Scl 70 0,8; anti-PCC negativo; anticuerpos para anticardiolipina IgG e IGM negativo. La serología para enfermedad celíaca arrojó resultado negativo. En cuanto al perfil de hierro se observó: saturación transferrina del 18% (VN: 20-55%); ferremia, 26 g/dl (VN: 33-193 ug/dl); transferrina, 144 mg/dl (VN: 250-400 mg/dl); ferritina aumentada, 850 mg/l (VN 24-300 mg/l). En la ecografía abdominal se informó derrame pleural derecho laminar y el resto sin particularidades. En el ecocardiograma se determinó fevi del 60%, sin vegetaciones. La prueba eco-Doppler venoso del miembro inferior derecho mostró que no había signos de trombosis. El rastreo con VEDA mostró gastropatía no erosiva. La TAC del macizo facial indicó velamiento en senos paranasales y la TAC de tórax, imagen cavitada en la base del pulmón derecho. La biopsia de piel en los miembros inferiores determinó una histología compatible con piodermis gangrenosa. Por su parte, en la biopsia renal se observó glomerulopatía necrotizante paucimune con semilunas difusas. Una RMN de cerebro encontró hematoma intraparenquimatoso en la fosa posterior. La angiorresonancia de cerebro arrojó resultado normal.

Evolución

El paciente presentó múltiples internaciones con mala adherencia al tratamiento, desde el inicio de su diagnóstico a la actualidad, con evolución tórpida y falla renal con requerimiento de diálisis.

Inicialmente se comenzó con antibioticoterapia para los cultivos de piel positivos y, después del diagnóstico de vasculitis con poliangeítis, se inicia tratamiento de inducción con pulsos de meprednisona, ciclofosfamida y, luego, terapia de mantenimiento con meprednisona oral y

metrotexato. Ante la falta de respuesta y progresión de la enfermedad se continúa con rituzimab, completando el esquema terapéutico.

Los motivos más relevantes de internación fueron los siguientes: en el segundo semestre de 2019, el paciente ingresa por cefalea intensa asociada a vómitos, rigidez nuchal e hipertensión (220/120 mm Hg). Se realiza TAC de cerebro, que informa hematoma intraparenquimatoso en la fosa posterior, ACV hemorrágico, que requirió tratamiento en la unidad de cuidados intensivos sin asistencia mecánica respiratoria ni criterio neuroquirúrgico. Se realizaron cinco sesiones de plasmaféresis con politransfusiones, y el paciente evolucionó sin secuela neurológica. En el primer semestre de 2020, presentó internación por trastorno de desorientación. Se realizó RMN de cerebro, que mostró secuela de ACV. El electroencefalograma y la angiorresonancia fueron normales.

En enero de 2022, el paciente reingresa por dificultad respiratoria asociada al aumento de peso y edemas. Se interpreta el cuadro como edema agudo de pulmón, y el paciente evoluciona durante la internación con síndrome febril. Se realizó hisopado para SARS-CoV2, con resultado negativo; se pancultivó *Staphylococcus aureus*, con resultado positivo en hemocultivo y retrocultivo; se decidió retirar el catéter y hacer un recambio. El paciente mostraba dolor, edema y eritema conjuntival en el ojo izquierdo; se realiza IC con oftalmología, que diagnostica úlcera herpética. Se indica tratamiento con ganciclovir en gel oftálmico y aciclovir. El paciente solicita el alta voluntaria de la internación y se le indica cefalotina endovenosa posdiálisis en forma ambulatoria.

Actualmente, continúa con diálisis trisemanal por falla renal, en plan de realizar acceso vascular, y se encuentra en tratamiento con micofenolato 2 g/día, meprednisona 40 mg/día, enalapril 10 mg/día, ácido fólico 10 mg/día, trimetoprima-sulfametoaxol 800/400 mg trisemanal, eritropoyetina semanal. Asimismo, había iniciado recientemente tratamiento psicológico por diagnóstico presuntivo clínico de trastorno de ansiedad generalizada y distorsión de la conducta.

Discusión

La GPA es muy rara en la infancia y en adultos jóvenes; la incidencia máxima informada se encuentra en la séptima década de vida entre los 65 y 70 años (6).

En una pequeña proporción de casos (3,3-7%), puede afectar también a niños y adolescentes. La incidencia de GPA de inicio juvenil no se conoce bien, pero las estimaciones oscilan entre 0,02 y 0,64 por 100.000 personas por año. Hay un predominio femenino, con una relación hombre:mujer de 1:2,1 (5).

En este caso clínico se presentan características poco frecuentes respecto a lo descrito en la bibliografía: nues-

tro paciente es un hombre joven sin antecedentes familiares de patologías autoinmunes.

Ante un paciente que presentó inicialmente lesiones en la piel, úlceras en mucosas, gingivorragias más antecedentes de hábitos tóxicos y ANCA c+, los diagnósticos diferenciales planteados fueron vasculitis asociadas a ANCA, vasculitis de pequeños vasos no asociadas a ANCA, vasculitis por cocaína y pioderma gangrenoso asociado a otras enfermedades sistémicas, y este último fue nuestra principal sospecha.

Los criterios de GPA fueron definidos por el comité conjunto EULAR/PReS/PRINTO. Se requirieron tres de los siguientes seis criterios para clasificar la vasculitis como GPA: histopatología; afectación pulmonar (radiografía de tórax o tomografía computarizada que muestra la presencia de nódulos, cavidades o infiltrados fijos); positividad de ANCA por inmunofluorescencia o ELISA (P-ANCA/MPO-ANCA o C-ANCA/PR3-ANCA) y afectación renal (proteinuria >0,3 g/24 h o >30 mmol/mg de cociente albúmina/creatinina en orina en una muestra puntual matutina, hematuria o cilindros de glóbulos rojos en el sedimento urinario 2+ en tira reactiva, o glomerulonefritis necrotizante paucimmune). Nuestro paciente cumplió con todos los criterios (5).

Los pacientes con granulomatosis con poliangeítis presentan con frecuencia afectación cutánea durante la evolución de la enfermedad, pero la afectación cutánea no suele estar al inicio de la enfermedad (4).

Las manifestaciones cutáneas, que pueden ser signos de presentación en el 13% de los pacientes, son polimórficas e incluyen púrpura palpable, lesiones vesículo-ampollosas y papulonodulares, posiblemente de evolución necrótico-ulcerativa. Las lesiones ulcerosas con borde eritemato-violáceo socavado y elevado que simulan PG se han informado como una presentación cutánea más rara de GPA sistémica (7).

Por otro lado, la prevalencia de pioderma gangrenoso se estima en tres a diez casos por millón de habitantes, puede afectar a cualquier grupo de edad con predominio en el sexo femenino entre los 20 y 50 años. Las extremidades inferiores son las más frecuentemente implicadas (8).

El PG es una entidad clinicopatológica cutánea caracterizada por la presencia de pústulas eritematosas únicas o múltiples que progresan rápidamente a úlceras necróticas con borde violáceo deprimido; el 50% de los casos se asocia a enfermedades sistémicas, entre las cuales son más frecuentes la enfermedad inflamatoria intestinal y las artritis seronegativas (9).

Ninguna lesión cutánea de forma aislada es patognomónica de la enfermedad; la clínica cutánea puede ser el primer signo y puede aparecer de manera aislada varios meses después que el resto de las manifestaciones.

Finalmente, es importante mencionar que el daño renal empeora el pronóstico de la granulomatosis con poliangeítis. La tasa de supervivencia a los diez años se estima

en 40% cuando los riñones están comprometidos y en un 60-70% cuando no hay compromiso renal. El pronóstico sin tratamiento es malo, con una tasa de mortalidad del 82% (4).

El requerimiento de diálisis es el factor de riesgo más importante para la mortalidad en pacientes con GPA. Las recaídas pueden estar asociadas con mayor mortalidad debido al uso más intensivo de la terapia inmunosupresora, al aumento de infecciones secundarias y al daño orgánico progresivo (10).

Conclusión

La granulomatosis de Wegener, ahora conocida como granulomatosis con poliangeítis, es una enfermedad rara, una vasculitis crónica de vasos pequeños con complicaciones graves y potencialmente mortales que raramente puede presentarse como PG.

Este caso representa un reto clínico por su presentación inusual, su difícil diagnóstico y la gravedad de las manifestaciones clínicas, por lo que se debe tener un alto índice de sospecha para realizar una evaluación temprana e indicar un tratamiento temprano y oportuno con enfoque multidisciplinario. [RAM](#)

Referencias bibliográficas

1. Martínez-Morillo M, Grados D y col. Granulomatosis con poliangeítis (Wegener). Descripción de 15 casos. *Reumatol Clin* 2012;8(1):15-9
2. Zarraga M B, Swenson N, et al. Granulomatosis asociada al pioderma gangrenoso con poliangeítis: un informe de caso y revisión de la literatura. *J Clin Aesthet Dermatol* 2017;10(10):40-2
3. García Río I, Llamas V y col. Pioderma gangrenoso como manifestación cutánea de granulomatosis de Wegener. *Med Cutan Iber Lat Am* 2015;43(S1):s51-4
4. Montero T, Vilchez A, Martínez López A, et al. Cutaneous manifestations of granulomatosis with polyangiitis: a case series study. *Acta Derm Venereol* 2020;100:adv00150
5. Arfaoui H, Elkihal H, et al. Adolescent with severe granulomatosis with polyangiitis: a case report. *Pan African Medical Journal* 2021;38:285
6. Lutalo P, Cruz D, et al. Diagnosis and classification of granulomatosis with polyangiitis (a'ka Wegener Granulomatosis). *Journal of autoimmunity* 2014;48-49:94-8
7. Genovese G, Tavecchio S, et al. Pyoderma gangrenosum-like ulcerations in granulomatosis with polyangiitis: two cases and literature review. *Rheumatology International* 2018;1139-51
8. Medina D, Recalde J, et al. Pioderma gangrenoso, presentación de caso clínico, MEDICINAS UTA. *Revista Universitaria con proyección científica, académica y social* 2020;55-9
9. Pérez J, Acosta E, et al. Pyoderma Gangrenosum: A report of 15 cases and review of the literature. *Actas Dermo-Sifiligráficas* 2012;103(2):120-6
10. Tufan M, Tekkarışmaz N. Predictive factors of mortality in granulomatosis with polyangiitis: a single center study. *Arch Rheumatol* 2021;36(3):435-44