

Tratamiento exitoso del pioderma gangrenoso con metotrexate en paciente con enfermedad de Crohn

Successful treatment of gangrenous pyoderma with methotrexate in a patient with Crohn's disease

Calixto Duarte-Chang¹, Saribethe Visuetti²

¹ Servicio de Gastroenterología, Hospital Santo Tomás. Panamá, República de Panamá.

² Médico Residente. Servicio de Medicina Interna, Hospital Santo Tomás. Panamá, República de Panamá.

Recibido: 19.06.18

Aprobado: 15.04.19

RESUMEN

El pioderma gangrenoso (PG), es una dermatosis neutrofílica, cutáneo-ulcerativa, no infecciosa, que ocurre hasta en un 2% de los pacientes con enfermedad de Crohn (EC). Su aparición suele ser independiente del curso clínico de la EC. Las terapias más utilizadas han sido los corticoides sistémicos, la ciclosporina y la terapia biológica, los cuales han mostrado buenos resultados. El Metotrexate (MTX) es un fármaco antimetabolito con actividad antiinflamatoria que se caracteriza por una dosificación semanal, un inicio de acción más rápida, con buen perfil de seguridad relacionado con neoplasias malignas y sobretodo un menor costo. Posee eficacia en la inducción de la remisión en pacientes con EC, sin embargo su eficacia en el manejo de manifestaciones extraintestinales como el PG es incierta. Presentamos el caso de un varón joven que acude a urgencias por diarrea crónica, pérdida de peso, y fiebre acompañado de un nódulo doloroso, eritematoso, situado a nivel pretibial compatible con PG en el contexto de EC. Fue manejado inicialmente con corticoides sistémicos sin mejoría. De tal forma, se inició terapia concomitante con MTX con respuesta clínica y analítica favorable. En conclusión, la terapia concomitante de corticoides sistémicos y MTX en pacientes con EC con PG podría suponer un tratamiento alternativo al no contar con disponibilidad de ciclosporina o terapia biológica en nuestro medio.

Palabras clave: Enfermedad de Crohn; Piodermia gangrenosa; Dermatitis (fuente: DeCS BIREME).

ABSTRACT

Pyoderma gangrenosum (PG) is a neutrophilic, cutaneous-ulcerative, non-infectious dermatosis that occurs in up to 2% of patients with Crohn's disease (CD). Its appearance is usually independent of the clinical course of CD. The most used therapies have been systemic corticosteroids, cyclosporine and biological therapy, which have shown good results. Methotrexate (MTX) is an antimetabolite drug with anti-inflammatory activity characterized by a weekly dosage, a faster onset of action, with a good safety profile related to malignant neoplasms and, above all, a lower cost. It is effective in the induction of remission in patients with CD, however its efficacy in the management of extraintestinal manifestations such as PG is uncertain. We present the case of a young man who comes to the emergency room with a history of chronic diarrhea, weight loss, and fever accompanied by a painful, erythematous nodule, located at the lower extremity compatible with PG in the context of CD. It was initially managed with systemic corticosteroids without improvement. Concomitant therapy with MTX was started with a favorable clinical outcome. In conclusion, the concomitant therapy of systemic corticosteroids and MTX in patients with CD with PG could be an alternative treatment in cases where cyclosporine or biological therapy is not available.

Keywords: Crohn disease; Pyoderma gangrenosum; Dermatitis (source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

El PG es una dermatosis, autoinflamatoria, que pertenece al grupo de dermatosis neutrofílicas. Se caracteriza por un curso crónico y es de etiología desconocida. Se caracteriza por la aparición de un nódulo o pústula dolorosa que posteriormente se rompe y forma una úlcera, con exudado purulento y hemorrágico. Suele aparecer en extremidades, sobre todo las inferiores a nivel pretibial y se ha asociado hasta en un 70% con enfermedades sistémicas ⁽¹⁾. La inmunosupresión es el pilar del tratamiento. Los medicamentos más comúnmente utilizados y con la

mejor experiencia clínica son los corticosteroides, la ciclosporina y los anticuerpos antifactor de necrosis tumoral alfa. Éstos últimos debido a su elevado coste no se encuentran disponibles de forma universal en todos los centros de nuestro medio. En este sentido, es fundamental contar con alternativas al tratamiento convencional en pacientes con PG y EC, y de esta forma iniciar un tratamiento temprano, efectivo y seguro en casos donde exista baja disponibilidad de las terapias convencionales.

El MTX es un fármaco análogo de ácido fólico, con actividad antiinflamatoria y antineoplásicas



Figura 1. Nódulo doloroso, caliente al tacto, eritematoso, con ampolla central friable, situado en tercio distal de miembro inferior derecho.



Figura 2. Gran ulceración, excavada, de bordes irregulares, con centro hemorrágico, friable, con exudados.

inhibiéndola enzima dihidrofolato reductasa. Una dosis 25 mg subcutánea (SC) cada semana durante 12 a 16 semanas junto a dosis descendente de corticoides ha mostrado ser efectiva en la inducción de la remisión en pacientes con EC ^(2,3). No obstante, su eficacia y perfil de seguridad en el manejo de pacientes con PG y EC es incierta.

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de un varón de 39 años que acude al hospital con cuadro de diarrea crónica, dolor abdominal difuso, pérdida de peso, y fiebre acompañado de la aparición reciente de un nódulo, de unos 5 cm, doloroso, eritematoso, con la presencia de una ampolla central (Figura 1). La analítica mostró un aumento de los reactante de fase aguda, PCR 32,9 mg/dl y VSG 119 mm/h. Los anticuerpos antinucleras, la serología del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y los cultivos bacterianos, fúngicos y micobacterianos de la úlcera fueron negativos.

Se le realizó colonoscopia que mostró una mucosa eritematosa de aspecto empedrada, con la presencia

de múltiples úlceras y exudados, con una distribución parcheada, con pérdida del patrón vascular normal y que respetaba el recto. Las biopsias reportaron hallazgos compatibles con EC. Se inició terapia con corticoides sistémicos con mejoría clínica del cuadro diarreico, sin embargo la evolución de la úlcera pretibial no fue favorable. Por el contrario, aumentó de diámetro, con ruptura de la misma, eliminando un exudado purulento y hemorrágico resultando en una úlcera de bordes eritematosos y violáceos, infructuosos, socavados, con fondo rojo necrótico (Figura 2). La biopsia mostró hallazgos compatibles con PG y. De tal forma, se añadió la terapia con MTX, 25 mg SC cada semana con respuesta satisfactoria luego de 4 semanas y luego 16 semanas de tratamiento (Figuras 3 y 4).

Actualmente, a unas 24 semanas del diagnóstico de PG y de EC, cursa asintomático, sin brotes, sin recidivas, con la enfermedad en fase quiescente y evidente mejoría del PG. Su tratamiento de mantenimiento consiste en MTX con dosis de 15 mg cada semana asociado a prednisona 5 mg vía oral cada día. En su seguimiento, no ha presentado efectos secundarios.



Figura 3. Lesión ulcerosa, 4 semanas después del inicio de metotrexate. Muestra mejoría, con cicatrización de sus bordes.



Figura 4. 16 semanas luego de inicio de metotrexate. Franca mejoría, con cierre completo de la ulceración, resultado en tejido cicatrizal.

DISCUSIÓN

El pioderma gangrenoso es una dermatosis neutrofílica que se presenta como úlceras dolorosas de crecimiento rápido con bordes erosionados, violáceos e eritematosos que dejan cicatrices cribiformes. Dado que el PG es un diagnóstico excepcional, con una incidencia baja, alrededor de 0,3-1,0/100 000, los regímenes de tratamiento actuales generalmente se basan en recomendaciones de expertos⁽⁴⁻⁷⁾.

Las terapias convencionales incluyen curaciones diarias de las úlceras, antibióticos, corticosteroides tópicos e intralesionales y altas dosis de corticosteroides sistémicos⁽⁸⁾. A pesar de la ausencia de consensos internacionales sobre el manejo estandarizado, en muchas ocasiones son los corticosteroides sistémicos y la ciclosporina sistémica las terapias de primera línea⁽⁹⁾. Las terapias de segunda línea incluyen anticuerpos frente al factor de necrosis tumoral alfa (infiximab, adalimumab y etanercept), dapsona y agentes inmunosupresores⁽¹⁰⁾.

En nuestro medio, el uso de tiopurinas y anticuerpos frente al factor de necrosis tumoral alfa es escasa debido a su alto costo y su baja disponibilidad. Existen reportes de casos del uso exitoso de metotrexate en el manejo de linfomas cutáneo primarios, psoriasis ungueal y en pioderma gangrenoso^(11,12). En este sentido, y se decidió la utilización de metotrexate, con seguimiento diario del paciente, con analíticas periódicas, resultando en franca mejoría clínica y analítica, y sobre todo de la calidad de vida del paciente.

En conclusión, hasta la fecha, no existe una terapia estándar universalmente aceptada para el tratamiento de pacientes con PG. Los regímenes terapéuticos utilizados se basan principalmente en la experiencia clínica de los expertos. Los corticosteroides continúan siendo el tratamiento de primera elección, a menudo en combinación con ciclosporina. Los agentes biológicos son alternativas recientes con muy buenos resultados. No obstante, en nuestro medio, la utilización de MTX como terapia alternativa podría suponer un impacto favorable del manejo de pacientes con PG, no sólo en su calidad de vida sino también como estrategia costoefectiva. Se necesitan más estudios para confirmar nuestros hallazgos.

Conflicto de interés: los autores declaran no tener conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fernández PC, Garcia PB. Pioderma gangrenoso. Diagnóstico y tratamiento. *Piel*. 2008;23(1):24-9.
2. Herfarth HH, Kappelman MD, Long MD, Isaacs KL. Use of methotrexate in the treatment of inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22(1):224-33.
3. Dassopoulos T, Sultan S, Falck-Ytter YT, Inadomi JM, Hanauer SB. American Gastroenterological Association Institute technical review on the use of thiopurines, methotrexate, and anti-TNF-alpha biologic drugs for the induction and maintenance of remission in inflammatory Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2013;145(6):1464-78.
4. von den Driesch P. Pyoderma gangrenosum: a report of 44 cases with follow-up. *Br J Dermatol*. 1997;137(6):1000-5.
5. Powell FC, Su WP, Perry HO. Pyoderma gangrenosum: classification and management. *J Am Acad Dermatol*. 1996;34(3):395-409.
6. Bennett ML, Jackson JM, Jorizzo JL, Fleischer AB Jr, White WL, Callen JP. Pyoderma gangrenosum. A comparison of typical and atypical forms with an emphasis on time to remission. Case review of 86 patients from 2 institutions. *Medicine (Baltimore)*. 2000;79(1):37-46.
7. Marzano AV, Ishak RS, Saibeni S, Crosti C, Meroni PL, Cugno M. Autoinflammatory skin disorders in inflammatory bowel diseases, pyoderma gangrenosum and Sweet's syndrome: a comprehensive review and disease classification criteria. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2013;45(2):202-10.
8. Binus AM, Qureshi AA, Li VW, Winterfield LS. Pyoderma gangrenosum: A retrospective review of patient characteristics, comorbidities and therapy in 103 patients. *Br J Dermatol*. 2011;165(6):1244-50.
9. Ruocco E, Sangiuliano S, Gravina AG, Miranda A, Nicoletti G. Pyoderma gangrenosum: An updated review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009;23(9):1008-17.
10. Brooklyn TN, Dunnill MC, Shetty A, Bowden JJ, Williams JD, Griffiths CE, et al. Infiximab for the treatment of pyoderma gangrenosum: A randomised, double blind, placebo controlled trial. *Gut* 2006;55(4):505-9.
11. Good LM, Miller MD, High WA. Intralesional agents in the management of cutaneous malignancy: A review. *J Am Acad Dermatol*. 2011;64(2):413-22.
12. Del Puerto C, Navarret-Dechent CP, Carrasco-Zuber JE, Vera-Kellet C. Intralesional methotrexate as an adjuvant treatment for pyoderma gangrenosum. A case report. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2017;83(2):277.

Correspondencia:

Calixto Duarte Chang

Gastroenterología

Hospital Santo Tomás.

Avenida Justo Arosemena. Panamá, República de Panamá.

Teléfono: +507 5075600; Celular: 507 61101153

E-mail: calixtoduarte@gmail.com