

PIODERMA GANGRENOSO

ESTUDIO RETROSPECTIVO

Autor: Nadia José Tobares
Carrera de Especialización Universitaria en Dermatología
Director: Prof. Dra. Flora Stoichevich
Postgrado Facultad de Ciencias Médicas
Universidad Nacional de La Plata
2011

ÍNDICE

CAPÍTULO	PÁGINA
1. 3	INTRODUCCIÓN
2. MATERIAL Y MÉTODOS	4
3. 5	RESULTADOS
4. 7	COMENTARIOS
5. 21	CONCLUSIONES
6. 22	RESUMEN
7. BIBLIOGRAFÍA	23
8. ANEXO	27
8.1	Gráficos
estadísticos	27
8.2	Fotos clínicas
30	
9. AGRADECIMIENTOS	36

1. INTRODUCCIÓN

El Pioderma Gangrenoso (PG) es considerado una enfermedad cutánea ulcerativa crónica, recurrente, de presentación infrecuente.^{1, 2, 3}

Fue descrito inicialmente por Brocq y Clement Simon en 1916 como “Fagedenismo Geométrico,” con posterioridad en 1930, Brunsting acuñó el término “Pioderma Gangrenoso” debido a la naturaleza inflamatoria y purulenta de la enfermedad.

La hipótesis fisiopatogénica creada por éste autor, involucra al estreptococo y al estafilococo, proponiendo que las lesiones cutáneas serían el resultado de una infección bacteriana diseminada en un cuadro de inmunodeficiencia.^{1, 2, 3, 4}

La etiología sigue siendo aún desconocida, aunque numerosos estudios postulan una alteración en el sistema inmune, tanto humoral como celular. La infección bacteriana ha sido descartada y el término Pioderma, aunque es equívoco, se mantiene por razones históricas. La escuela francesa prefiere la denominación de “Piodermatitis Fagedénica.”

La lesión cutánea característica es una úlcera con bordes necróticos, violáceos y socavados y una base purulenta o vegetante, es intensamente dolorosa y de rápida progresión.^{1, 5}

Se describen cuatro variantes clínicas: la variedad clásica o ulcerativa, la forma ampollar o atípica, la forma pustulosa y la variedad granulomatosa superficial o vegetante. Es importante su individualización porque implica manejo y gravedad diferentes y mayor o menor vínculo con enfermedades sistémicas concretas.^{1, 2, 5, 6, 7}

Aproximadamente entre 50 y 70 % de los casos de PG se encuentran asociados a procesos sistémicos de muy diversa índole. La Colitis Ulcerosa fue la primera afección que se describió en este sentido y actualmente sigue siendo la más frecuente, seguida por la Enfermedad de Crohn.⁸ Las características clínicas son polimorfas y los hallazgos histopatológicos no son patognomónicos y dependen del tiempo de evolución, por lo tanto el diagnóstico suele establecerse por exclusión. Muchas enfermedades pueden semejarse al PG y por ello se han propuesto criterios diagnósticos, definiéndose una modalidad práctica para su estudio y seguimiento.

La terapéutica plantea dificultades, habiéndose ensayado múltiples tratamientos, siendo de elección el uso de Glucocorticoides sistémicos y Ciclosporina A.

El PG es una enfermedad inusual en la consulta dermatológica pero su hallazgo puede ser clave para la detección de una enfermedad sistémica, lo que lleva al interés de realizar una revisión de casos en el Servicio de Dermatología de un Hospital Público.

2. MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio no experimental, retrospectivo, transversal y descriptivo desde el mes de junio del año 2001 hasta junio del año 2011, sobre 34 pacientes con diagnóstico de Pioderma Gangrenoso.

El diagnóstico se basó en las características clínicas, el examen histopatológico y estudios complementarios. Los estudios complementarios se solicitaron en relación a la búsqueda de las patologías asociadas y para excluir otras posibles afecciones de similar aspecto clínico, fueron realizados hemograma completo, función hepática, función renal, eritrosedimentación en la primera hora, proteinograma electroforético, estudio inmunológico (Factor Reumatoideo, Anticuerpos antinucleares, Anticuerpos anticardiolipinas, Crioglobulinas, ANCA y Complemento), estudios serológicos para HIV, VDRL y virus de Hepatitis A, B Y C, estudio histopatológico, cultivos de tejidos y exudados, función arterial y venosa de miembros inferiores, Radiografía de tórax y Colonoscopia.

Se consideraron parámetros de sexo, edad, variedad clínica de PG, localización de la enfermedad, patologías asociadas, hallazgos histopatológicos, tratamiento realizado y respuesta al mismo.

3. RESULTADOS

De la selección correspondiente a 34 pacientes con diagnóstico de PG siguiendo los criterios clínicos y la compatibilidad histopatológica, se obtuvieron los siguientes resultados, en lo referente al aspecto epidemiológico, un predominio femenino con 24 casos (71 %) y 10 casos de hombres (29 %). El rango de edad fue desde los 16 años hasta los 81 años, con una edad promedio de 48 años, en mujeres coincide la edad de 48 años y en hombres fue de 50 años.

La variedad clínica predominante fue la clásica o ulcerativa, observada en 28 pacientes (82 %) seguida por la variedad ampollar en 5 casos (15 %) y un sólo caso de la variedad granulomatosa superficial o vegetante (3 %) (Gráfico 1).

En cuanto a la localización de las lesiones, los miembros inferiores fueron la región más afectada, 19 pacientes presentaron lesiones en piernas (56 %), seguido de 8 en tobillos (24 %), 2 en dorso de pie (6 %), 1 en tronco e igual número en antebrazo y pene (3 %) (Gráfico 2).

En 32 pacientes las lesiones se encontraron afectando una sola localización, mientras en otros 2 había compromiso de varias regiones del cuerpo.

Se ha encontrado asociación con enfermedades sistémicas en el 79 % de los pacientes, la patología asociada de mayor aparición fue Artritis Reumatoide (AR) en 7 casos (21 %), seguida de Lupus Eritematoso Sistémico (LES) en 5 casos (15 %), Esclerodermia, Diabetes tipo II y Anemia Crónica en 2 casos (6 %), además se hallaron datos sobre la asociación con Polimiositis, Insuficiencia Renal, Síndrome de Alport, Alcoholismo y Enfermedad Mixta del Tejido Conectivo (EMTC), así como un caso asociado a Cáncer de Colon e infección con Virus de Inmunodeficiencia Humana (HIV) (3 %). A diferencia de lo observado en la literatura, no se encontró ninguna asociación con Enfermedad Intestinal Inflamatoria ni con trastornos hemoproliferativos. (Gráfico 3)

Como factores desencadenantes, apenas 5 pacientes relataron un trauma previo en el área donde se encontraba la lesión, considerando que el fenómeno de patergia posibilita el desarrollo de la misma.

Fueron realizados estudios complementarios a fin de descartar o diagnosticar otras patologías, entre los hallazgos histopatológicos de los casos citados se destaca la infiltración dérmica de neutrófilos en un 79 %. Las biopsias fueron tomadas tanto del borde como del área central de la lesión, en el borde se encontró infiltrado de linfocitos en un 90% e infiltrado de macrófagos y células plasmáticas en un 80 % y engrosamiento endotelial. En cuanto a las biopsias tomadas de la base de la úlcera se encontró trombosis de los vasos en un 50 %, extravasación de eritrocitos en un 70 % y necrosis tisular en 79 %. En ninguna pieza histopatológica analizada se encontró vasculitis. El tratamiento mayormente utilizado fueron los Glucocorticoides de administración sistémica, en 16 pacientes (47%) como terapia única y en 6 pacientes (18%) asociados a otros fármacos, como

Azatioprina, Metotrexato e Interferón α (IFN α). En un caso (3%) se utilizaron Metotrexato y Cloroquina solamente, debido a la enfermedad de base (Artritis Reumatoide), con excelente respuesta al cabo de 2 meses.

En 11 pacientes (32%) se empleó el tratamiento tópico con Clobetasol 0,05 % en crema, con cura oclusiva, asociado a la aplicación de parches hidrocoloides o al uso de Alginato como cuidados tendientes a la reepitelización.

El 65 % de los pacientes tuvo una respuesta favorable al tratamiento instaurado, con cicatrización completa de las lesiones. Debido a la enfermedad de base fallecieron 2 pacientes (6%) en el transcurso del tratamiento y de 10 pacientes (29%) se desconocen datos ya que no regresaron a la consulta.

En un 46 % se evidenció presencia de recidiva.

4. COMENTARIOS

El Pioderma Gangrenoso (PG) es una enfermedad inflamatoria necrotizante crónica, que pertenece al espectro de las Dermatitis Neutrófilicas debido a que histológicamente muestran un infiltrado inflamatorio denso de neutrófilos de origen no infeccioso, entre otras características comunes como la asociación con enfermedades sistémicas, la tendencia al fenómeno de patergia y la respuesta satisfactoria a tratamientos inmunosupresores.^{1,6}

El PG tiene distribución universal.^{1,6} Puede aparecer a cualquier edad, aunque se presenta especialmente entre los 20 y 50 años, afectando en mayor proporción a mujeres.^{3,9,10,11} Es raro en niños, solamente se observa en 4 % del total de casos.^{6,10} Se desconoce su incidencia real, ya que la mayoría de las publicaciones refieren casos aislados o series pequeñas.

Aunque la etiología no ha sido esclarecida, una clave para identificar las causas y mecanismos de producción del PG sería su frecuente asociación con enfermedades de origen autoinmune.

Se ha postulado, en este sentido, una disfunción neutrófilica, el tráfico anormal de neutrófilos y trastornos metabólicos de los mismos, así como una sobreexpresión de Interleuquina 8 (IL-8), que actuaría como agente quimiotáctico de neutrófilos. Existiría una disminución en la quimiotaxis y una deficiencia en la fagocitosis.

El Factor de Necrosis Tumoral α (TNF α) producido por Macrófagos, Linfocitos y Neutrófilos es considerado la citoquina pro-inflamatoria más importante involucrada en la patogenia de enfermedades mediadas inmunológicamente.¹²

El TNF α es capaz de inducir la producción de otras citoquinas inflamatorias como la IL 1, IL-6 y la IL-8 y altos niveles de TNF α se encuentran en pacientes con Artritis Reumatoide y Enfermedad de Crohn asociadas ambas a PG.¹²

Se considera que la evidencia que indica una alteración de la inmunidad celular es insuficiente para explicar la patogenia de la enfermedad,² el PG sucedería en el seno de un sistema inmunológico alterado de causa inaparente y se desconoce el origen de los factores que inician y mantienen estos procesos.

Se relacionaría con el fenómeno de patergia, que corresponde al desarrollo de nuevas lesiones o a la agravación de las lesiones existentes luego de un traumatismo mínimo, causando una respuesta inflamatoria alterada, exagerada e incontrolada ante estímulos inespecíficos.^{2,3,6}

En 1996 Powell propone una clasificación basada en la relación entre la forma clínica, el aspecto histopatológico y las enfermedades asociadas. Serían cuatro variantes: Clásica o Ulcerativa caracterizada por una o más úlceras estériles con borde inflamatorio, rojo púrpura o violáceo y base necrótica rezumante. La variedad Pustulosa, se manifiesta en forma de erupción pustulosa que no evoluciona a necrosis ni a ulceración y se localiza en zonas de extensión de miembros y tronco. Su

observación se encuentra limitada a pacientes con Enfermedad Inflamatoria intestinal.⁹ La forma Ampollar se caracteriza por la aparición súbita de ampollas dolorosas, con centro necrótico erosivo y se asocia con enfermedades linfoproliferativas y mieloproliferativas en más del 70 % de los casos.^{9,11}

La variedad Granulomatosa Superficial o Vegetante es una úlcera superficial o placa ulcerada vegetante, ubicada principalmente en el tronco y generalmente no se asocia a enfermedad sistémica.^{6,9,12,13}

Se cita la variedad Periestomal en pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal, neoplasias^{1,8} y enfermedad diverticular⁸, con ileostomía o colostomía, donde se demostraría el fenómeno de patergia. Se considera que la piel periestomal sería altamente susceptible al desarrollo de PG.^{4,8,9,14} Desde la primera descripción hecha por Mc Garity en 1984 sólo 25 casos de PG periestomal han sido comunicados en la literatura mundial. La entidad puede simular un traumatismo local, una infección periestomal o una manifestación cutánea de otra enfermedad sistémica.¹⁵ (Tabla 1) Las diversas variantes clínicas no permiten reconocer inmediatamente al PG, además pueden presentarse más de una variedad en forma simultánea lo que lleva a un retraso en el diagnóstico o bien a diagnósticos erróneos.^{8,11}

Tabla 1. Características clínicas de las variedades de PG.³

<p>Clásica o Ulcerativa</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Forma más frecuente. • Primariamente comienza como un nódulo doloroso profundo o como una pústula o ampolla hemorrágica superficial que posteriormente se rompe y se ulcera para luego eliminar un exudado purulento y hemorrágico. • Se caracteriza por presentarse como una úlcera con bordes socavados sobreelevados y base necrótica rezumante, rodeada de un halo eritematoso, de crecimiento centrífugo. Muy dolorosa. • Usualmente requiere tratamiento sistémico inmunosupresor.
------------------------------------	---

<p style="text-align: center;">Pustulosa</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Pústula estéril discretamente dolorosa (0.5-2 cm de diámetro) rodeada de halo eritematoso, frecuentemente simétricas y asociadas a fiebre y artralgias. • La erupción pustular mejora con el tratamiento de la EII.
<p style="text-align: center;">Ampollar o Atípico</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Aparición súbita de vesículas o ampollas hemorrágicas, color gris azulado, superficiales, rodeadas de un halo eritematoso. • Más frecuente en rostro y brazos. • La asociación con trastornos hemoproliferativos indica mal pronóstico.
<p style="text-align: center;">Vegetante</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Forma localizada, no agresiva, con lesiones verrugosas y ulceradas, bordes no socavados y base no purulenta, lentamente progresivo. • Compromete especialmente el tronco. • Frecuentemente responde a tratamiento tópico, intralesional o a tratamiento sistémico menos agresivo.
<p style="text-align: center;">Periostomal</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Lesiones en el área periostomal en pacientes con EII con ileostomía o colostomía. • Fenómeno de Patergia presente.

Se han descrito o formas

extracutáneas de infiltrados neutrofilicos estériles en huesos, pulmón, corazón, sistema nervioso central, tracto gastrointestinal, ojos, hígado, bazo y ganglios, en ausencia de lesiones cutáneas.^{1, 3, 4, 6, 9, 12}

La enfermedad pulmonar es considerada la más frecuente como manifestación extracutánea y se caracteriza principalmente por Neumonitis Intersticial.¹²

Las lesiones pueden desarrollarse de forma espontánea, después de una cirugía o de un traumatismo menor, el antecedente traumático se detecta en un 25-50 % de los casos.⁸ Desde la primera descripción por Cullen en 1924, se han informado 91 casos de PG desencadenados por el acto quirúrgico. Este proceso puede ser indistinguible de una infección de la herida quirúrgica, hecho que retrasa el diagnóstico correcto dando lugar a la instauración de múltiples tratamientos ineficaces como antibioticoterapia o manejo quirúrgico y a la prolongación del proceso, pudiendo incluso no ser diagnosticado. Se debe considerar la presencia de PG en heridas que no cierran o que no responden al tratamiento antibiótico.¹⁶

Aunque es más característica su presentación como lesión única, en algunos casos se presentan como lesiones múltiples, de forma simultánea o consecutiva, en distintas partes del cuerpo.¹ La localización más habitual es la región inferior de las extremidades en el 75 % de los casos, preferentemente el área pretibial,^{1, 10, 12} aunque puede ocurrir en cualquier región, incluidas las mucosas y los territorios periorificiales.¹ Las localizaciones poco frecuentes son abdomen, genitales, tronco, cabeza y cuello.^{3, 4}

La reepitelización se produce desde los márgenes y generalmente presenta cicatrización en forma espontánea, dejando cicatrices atróficas y cribiformes con pigmentación en algunos casos, lo que permite hacer un diagnóstico retrospectivo.

El Síndrome PAPA se caracteriza por la tríada Artritis Piógena Estéril, Pioderma Gangrenoso y Acné y se transmite de forma autosómica dominante. Es causado por la mutación del gen CD2BP1 localizado en el cromosoma 15q22-24. Dicho gen codifica la proteína PSTPIP1, se conocen escasas funciones de esta proteína, entre ellas, la reorganización de la actina del citoesqueleto y un posible papel regulador de la actividad inflamatoria. Presenta un curso tórpido.^{5, 9, 10, 12, 17}

El PG puede ser una enfermedad cutánea limitada, pero en ocasiones es expresión de una enfermedad sistémica subyacente por lo que debe ser considerada como enfermedad marcador, se presenta como Síndrome Paraneoplásico de diversas neoplasias, entre ellas Mama, Colorrectal,¹⁸ Pulmón y Ovario.^{16, 19, 20}

Entre el 50 y el 70% de los pacientes con PG tienen el antecedente de una afección sistémica anterior o coincidente, en este sentido el PG se asocia a Enfermedad Inflamatoria Intestinal en un 30 %, pudiendo preceder al desarrollo de ésta y el 25 % de los casos presenta asociada una Artropatía, como Artritis seronegativa, Espondilitis y Artritis Reumatoide, mostrando peor pronóstico en comparación con las asociaciones citadas.^{10, 21} Los trastornos Linfoproliferativos son la tercera causa, incluyendo Gammapatías Monoclonales, Mieloma Múltiple,¹⁹ Policitemia Vera,²⁰ Leucemia Mieloide Aguda,^{19, 20} Leucemia Linfocítica Crónica,¹⁹ Linfomas y Síndrome Mielodisplásico en un 15-25 %.^{1, 8} Otras asociaciones menos frecuentes serían infecciones virales como HIV y Hepatitis C,¹⁰ Lupus Eritematoso Sistémico, Insuficiencia Renal, Enfermedad tiroidea, Diabetes,¹² Sarcoidosis,¹² Hidradenitis Supurativa,¹² Psoriasis²² y consumo de Cocaína.²¹

Puede ser consecuencia de tratamientos con fármacos, recientemente se han publicado casos de PG inducido por drogas tales como Propiltiouracilo, Pegfilgastrim® (Factor estimulante de Granulocitos) y Gefinib® (Inhibidor del Factor de Crecimiento Epidérmico)¹⁰ y fármacos antipsicóticos.²⁴

El desarrollo de PG durante la gestación es infrecuente y en revisiones de series de 15, 21, 86 y 350 casos no mencionan la asociación de éste con la gestación y/o parto por cesárea. En la literatura esta relación está descrita como casos individuales, donde se describen 7 casos durante la gestación y un caso durante el puerperio, el mismo se desarrolla en la cicatriz quirúrgica de la cesárea.²⁵

La aparición de esta enfermedad en niños es más rara aún y estaría relacionada con Enfermedad inflamatoria Intestinal, leucemia e infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana. Se ven afectadas principalmente la región genital y perineo.^{1, 7} En la mayoría de los casos la evolución es favorable.³

El diagnóstico definitivo puede ser excesivamente dificultoso y un diagnóstico equivocado puede significar serias consecuencias para el paciente.²⁶ Las claves para el diagnóstico son una historia clínica detallada y reconocer la lesión característica.⁹

No existen pruebas complementarias específicas; en el laboratorio general sólo puede constatarse en algunos pacientes, leucocitosis, anemia y concentración baja de hierro, velocidad de eritrosedimentación y Proteína C reactiva elevadas.^{1,9}

Los hallazgos histopatológicos no son patognomónicos y existen factores que pueden modificarlos como el tipo de lesión, el estadio evolutivo y el sitio de toma de biopsia, por lo que sólo sugieren la enfermedad. El estudio histológico precoz consiste en edema, un infiltrado inflamatorio a predominio neutrofílico, sin microorganismo patógeno asociado, trombosis de vasos pequeños y

medianos, necrosis y hemorragia.^{1,6} El infiltrado denso de polimorfonucleares (PMN) ocasiona el desarrollo de un absceso y la necrosis por licuefacción del tejido con trombosis secundaria de las vénulas. En las lesiones más tardías aparece necrosis con presencia de infiltrado inflamatorio mixto o de tipo linfoplasmocitario. Las lesiones evolucionan a dermatitis granulomatosa e involucionan a fibroplasia. Pueden encontrarse características de vasculitis necrosante.¹ Las variedades clínicas tienen su correlato histopatológico, el PG Ampollar presenta infiltrado neutrofílico dérmico y formación de ampollas subepidérmicas y subcórneas; en el PG Pustuloso se observan pústulas perifoliculares, folículos dilatados con PMN y abscesos neutrofilicos subcórneos y dérmicos y en el PG Vegetativo se destaca la presencia de un absceso superficial asociado a un granuloma, puede haber tejido de granulación e hiperplasia pseudoepiteliomatosa y en ocasiones solo la presencia de granulomas.

Deben tomarse cultivos del lecho ulceroso para bacterias aerobias y anaerobias, micobacterias, virus y hongos con la intención de descartar una infección.

La radiografía de tórax y la ecografía abdominal ayudarán a descartar la presencia de infiltrados neutrofilicos en otras localizaciones.

El diagnóstico se basa por completo en la presentación clínica y la evolución, además de la exclusión de otras entidades con clínica similar. (Tabla 2) Es fundamental descartar otras causas de ulceraciones cutáneas antes de realizar el diagnóstico de PG, ya que el retraso en éste y el no tratarlo pueden traer serias consecuencias para el paciente.

Su y col. proponen criterios diagnósticos que se presentan para considerar un caso definido de PG, se debe cumplir con ambos criterios mayores y al menos dos menores.^{7,11,20} (Tabla 3, 4, 5 y 6)

Tabla 2. Actitud diagnóstica ante la sospecha de PG.^{6,9}

Actitud diagnóstica ante la sospecha de PG.	<p>Historia clínica: lesión de rápida progresión, úlcera necrótica de bordes irregulares eritemato-violáceos, socavados, afectación de otros órganos, dolor intenso, fenómeno de patergia, falta de respuesta a antibióticos, enfermedades asociadas, uso de drogas.</p> <p>Estudio histopatológico. Cultivo de tejidos y exudados.</p> <p>Estudios de laboratorio: hemograma completo, glucemia, función hepática, función renal, eritrosedimentación en la primera hora, proteinograma electroforético.</p> <p>Estudio inmunológico: Factor Reumatoideo, anticuerpos antinucleares, anticuerpos anticardiolipinas, Crioglobulinas, anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo y Complemento.</p> <p>Estudios serológicos: HIV, VDRL, HVA, HVB y HVC.</p> <p>Descartar enfermedad neutrofílica sistémica: radiografía de tórax y ecografía abdominal.</p> <p>Si existen síntomas digestivos: endoscopia digestiva alta.Colonoscopia.</p> <p>Si existe alteración en el hemograma y variante ampollar: biopsia de médula ósea.</p> <p>Ecodoppler arterial y venoso de miembros inferiores.</p>
--	---

Tabla 3. Criterios diagnósticos para PG Ulcerativo propuestos por Su.⁷

PG Ulcerativo

Criterios mayores

1. Rápida progresión de una úlcera cutánea necrótica, dolorosa, con borde indeterminado irregular y violáceo.

2. Exclusión de otras causas de ulceración cutánea.

Criterios menores

1. Historia sugestiva de Patergia o hallazgo clínico de cicatrices cribiformes.

2. Enfermedades sistémicas asociadas al PG.

3. Hallazgos histopatológicos (Predominio de neutrófilos en dermis, infiltrado inflamatorio mixto y vasculitis linfocítica).

4. Respuesta al tratamiento (rápida respuesta a la terapéutica con Glucorticoides sistémicos).

Tabla 4. Criterios diagnósticos de la variante Ampollar de PG propuestos por Su.⁷

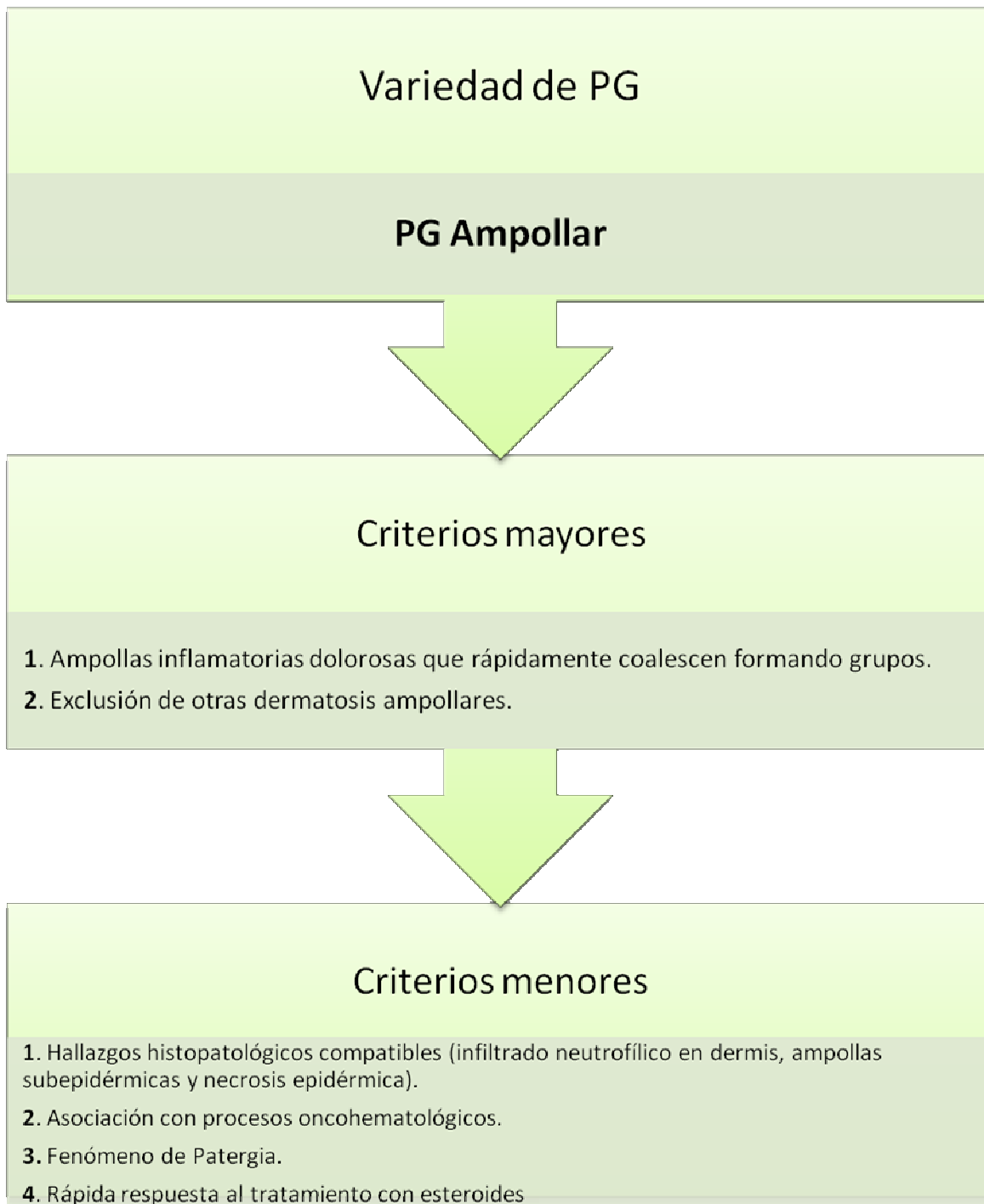


Tabla 5. Criterios diagnósticos de la variante pustulosa de PG propuestos por Su.⁷

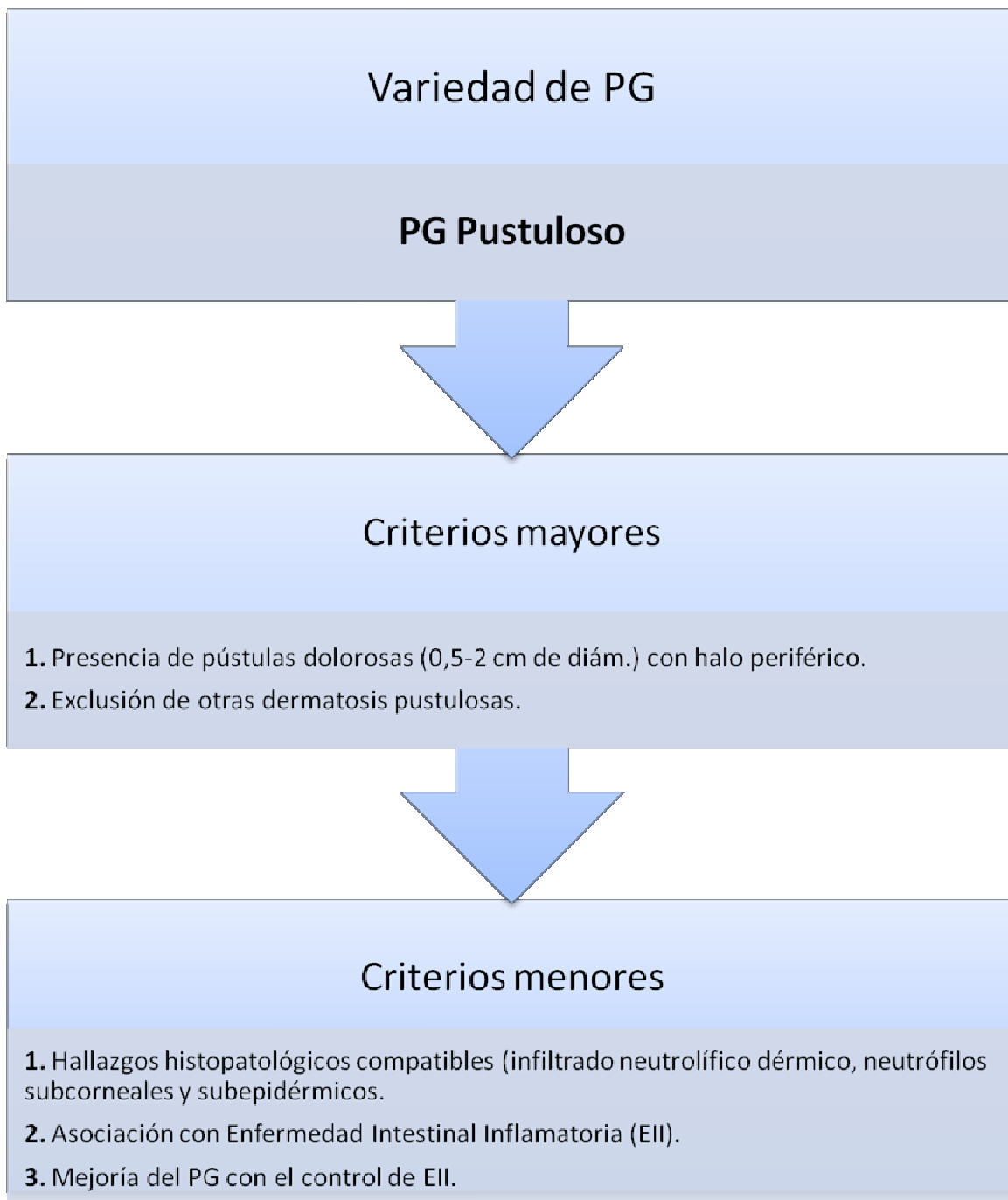
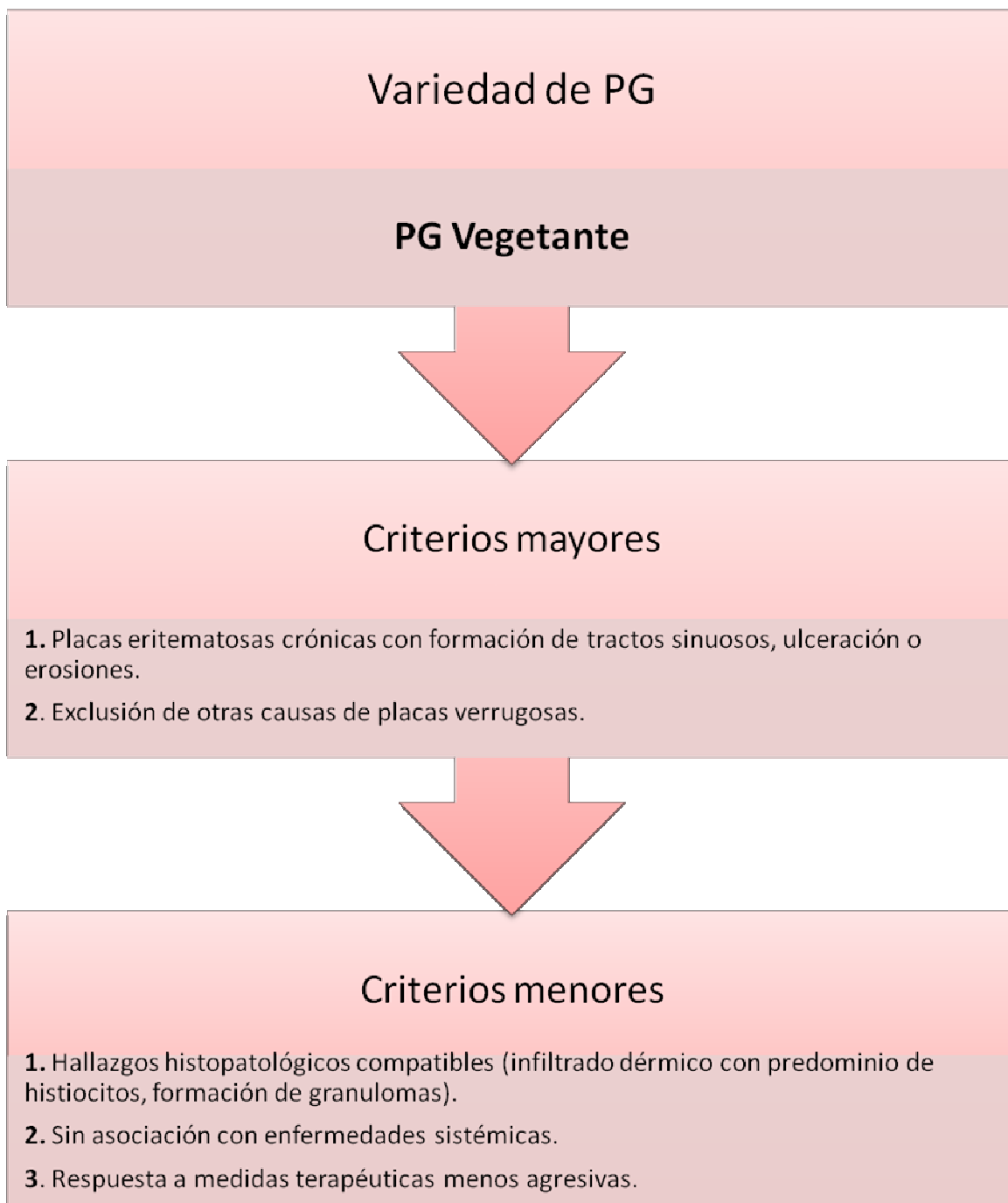


Tabla 6. Criterios diagnósticos de la variante vegetante de PG propuestos por Su.⁷



Existen seis categorías de enfermedades que pueden imitar a la apariencia clínica de Pioderma Gangrenoso según un estudio realizado por Weening^{10, 11, 27}: **1.** Úlceras por obstrucción vascular o enfermedad venosa, incluyendo Calcifilaxia debido a su rápida evolución y por ser intensamente dolorosa. **2.** Vasculitis sistémicas, incluyendo en este grupo a la Enfermedad de Behçet²⁸, el Síndrome Antifosfolipídico y la Granulomatosis de Wegener. **3.** Neoplasias cutáneas, es difícil diferenciar el PG de Leucemia Cutis o Linfomas cuando éstos se presentan como úlceras supurativas. **4.** Enfermedades infecciosas, como Ectima, gangrena sinérgica⁹, Sífilis Tardía, Micobacteriosis Atípicas, Tuberculosis cutánea, Infecciones Herpéticas profundas, Leishmaniasis, Esporotricosis y otras Micosis Profundas. **5.** Injurias exógenas, como Paniculitis facticias, Halogenodermas, Picaduras de insectos que causan úlceras necrotizantes. **6.** Reacción por drogas, la reacción pustulosa por drogas puede simular un PG. Los diagnósticos diferenciales son amplios. La biopsia de la lesión es válida para exclusión de los mismos.^{4, 29} (Tabla 7)

Tabla 7. Diagnósticos diferenciales.³

<p>General</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Reacción por drogas • Halogenoderma • Neoplasia cutánea
<p>PG Ulcerativo</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Vasculitis sistémicas: Granulomatosis de Wegener. Crioglobulinemia. Poliarteritis Nodosa. Síndrome antifosfolipídico. Vasculitis Livedoide. • Infecciones: Esporotricosis. Amebiasis. Sífilis. Ectima. • Picadura de insectos /arañas. • Úlcera isquémica • Neoplasias
<p>Lesiones tempranas</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad de Behçet • Paniculitis • Procesos malignos: Linfomas primarios de células T

PG Ampollar

- Síndrome de Sweet
- Picadura de insecto o araña
- Celulitis aguda
- Dermatitis bullosa

PG pustular

- Vasculitis
- Infecciones, incluyendo septicemia por gonococo.
- Foliculitis: herpética. Otras
- Reacción por drogas pustulosa

PG Vegetativo

- Infecciones: Micobacterias. Esporotricosis.
- Neoplasias cutáneas

Debido a que la patogenia no está totalmente dilucidada, los tratamientos se han desarrollado sobre bases empíricas y existen pocos estudios clínicos prospectivos aleatorizados y multicéntricos sobre el tratamiento y el pronóstico de PG debido a la baja ocurrencia de ésta enfermedad.^{3,8}

El objetivo del tratamiento es disminuir el proceso inflamatorio para promocionar la curación, reducir el dolor y controlar la enfermedad subyacente con mínimos efectos adversos. El abordaje terapéutico depende de la extensión y profundidad de la lesión, enfermedades asociadas, estado basal del paciente, riesgos, efectos adversos y tolerancia del tratamiento escogido.^{3,30} Si existe enfermedad subyacente debe dirigirse principalmente a ese trastorno sistémico.

En casos seleccionados de PG localizado el tratamiento tópico puede ser suficiente para la resolución del cuadro, siendo más efectivo cuando se realiza en etapas tempranas, en casos de lesión ulcerada única, de tamaño reducido y cuando no existe enfermedad asociada.^{3,6,25} El tratamiento tópico es más efectivo en la variedad de PG vegetante y periestomal.^{6,31} Se emplean Glucocorticoides de alta potencia,¹² Glucocorticoides intralesionales, como Diacetato de Triamcinolona 5 mg/ml dos veces por semana, aplicados en los bordes de la lesión³ o Tacrolimus 0,1 %, que se ha utilizado con éxito en PG periestomal y Vegetante.^{7,19,31} (Grado de recomendación B. Tabla 8). Los vendajes semipermeables biooclusivos, membranas hidrocoloides, disminuirían el dolor por la compresión induciendo la producción de colágeno, facilitando el debridamiento

autolítico y promoviendo la angiogénesis, además formarían una barrera contra la invasión bacteriana y micótica, por lo que prevendrían la infección local.

Si existe una producción copiosa de exudado, los apósitos de Alginato serían necesarios como alternativa para reducir el riesgo de maceración que los parches oclusivos podrían originar.^{10, 30} El Oxígeno Hiperbárico aumentaría la tensión de oxígeno favoreciendo la cicatrización y también reduciendo el dolor asociado. La aplicación como terapia adyuvante se recomienda para casos de PG severos o recalcitrantes.³² Se ha comunicado su uso en un pequeño número de casos.^{5, 32} En aquellos pacientes en los cuales no se ha encontrado una enfermedad subyacente o el tratamiento de ésta no resultó en la remisión del PG, al igual que en los pacientes que no hubo cura el con tratamiento tópico, se requiere recurrir a la terapéutica sistémica. En una revisión realizada por Reichrath y col. de 350 pacientes con diagnóstico de PG, considera como primera línea el uso de Glucocorticoides y Ciclosporina A, solos o en combinación.²⁴ (Grado de recomendación B. Tabla 8). Se emplean Glucocorticoides como Prednisona 0,5-1 mg/kg/día en curso corto de seis semanas en episodios agudos y a partir de la respuesta se recomienda el descenso durante semanas o meses hasta la suspensión o el uso de Ciclosporina A 3-5 mg/kg/día por 3 semanas. Los regímenes de mantenimiento varían considerablemente.

Es útil el uso de Metilprednisolona 1 grs/día en pulsos, por 1 a 5 días, en casos resistentes a otros tratamientos o en casos de PG rápidamente progresivos.⁵

La Azatioprina 100-500 mg/día, sola o combinada con corticoides, ha tenido resultados variables. Es una buena opción para pacientes con diagnóstico de PG asociado a EII.²⁴ (Grado de recomendación C. Tabla 8)

La Dapsona (Diaminodifenilsulfona) 100-400 mg/día, por su capacidad de inhibir la migración de neutrófilos, tiene utilidad en casos de PG leves; se suele asociar a Corticoterapia y precisa de controles hematológicos para monitorizar sus efectos adversos.²⁴ (Grado de recomendación C. Tabla 8)

La Clofazimina 300 mg/día presenta un efecto inmunomodulador y podría utilizarse como adyuvante en la terapia de mantenimiento.³³ (Grado de recomendación C. Tabla 8)

La Talidomida 400 mg/día parece ser efectiva en PG refractario a tratamiento con Prednisona y Dapsona. El mecanismo de acción de ésta en PG es desconocido, sería por su efecto anti-inflamatorio que incluye inhibición de la fagocitosis y la quimiotaxis de neutrófilos.³⁴ (Grado de recomendación C. Tabla 8)

El Micofenolato Mofetil 2 mg/día como agente inmunosupresor, ha sido utilizado, en combinación con tratamiento tópico o sistémico, como Dapsona e Infiximab, en casos refractarios y de PG periestomal, mostrando eficacia y seguridad como alternativa terapéutica.³⁵ (Grado de recomendación C. Tabla 8)

La Ciclofosfamida 150 mg/día y otros agentes alquilantes, combinada con Glucocorticoides sistémicos, parecería ser efectiva en PG recalcitrante.^{12, 24} (Grado de recomendación B. Tabla 8).

Metotrexato, otro agente citotóxico, estaría indicado en PG recalcitrante.²⁴ (Grado de recomendación C. Tabla 8)

Los antibióticos sistémicos, Rifampicina y Vancomicina, mejoran las sobreinfección bacteriana y el fenómeno de patergia que se produce, además de modular el curso de la enfermedad por su acción antiinflamatoria.^{24, 46} Las tetraciclinas inhiben la producción de IL-8 y la activación de neutrófilos y se han utilizado como tratamiento de PG en forma esporádica, con una eficacia limitada en los casos comunicados.^{12, 47}

El uso de Plasmaféresis se considera como terapia experimental solamente aplicable en pacientes que no responden a tratamiento estándar, está documentada su utilización efectiva en PG no asociado a enfermedades sistémicas.²⁴ (Grado de recomendación C. Tabla 8)

Un método terapéutico novedoso es el uso de la aféresis extracorpórea por adsorción de granulocitos y monocitos activados, con reducción de niveles de IL-8 y Factor estimulante de la colonia de granulocitos (G-CSF). Estaría indicado para casos de PG idiopáticos resistentes a corticoterapia y otros a inmunosupresores.^{24, 36} (Grado de recomendación C. Tabla 8)

Existen escasos reportes sobre la terapia con Inmunoglobulina Intravenosa (IV) en el tratamiento de PG.^{37, 38} Ha demostrado ser eficaz en casos de PG resistente a corticoterapia no asociado a enfermedades sistémicas.²⁴ En un estudio retrospectivo de 10 pacientes con PG clásico, 7 pacientes mostraron curación de las lesiones con la administración de Inmunoglobulina IV 2 g/kg dividido en 3 dosis, por 3 días consecutivos.³⁰ (Grado de recomendación C. Tabla 8)

Referente al uso de agentes biológicos, la inhibición de la inflamación inducida TNF α podría ser un tratamiento efectivo para el PG, por ello Infliximab, antagonista del TNF α , es el único que ha demostrado ser eficaz y seguro en el tratamiento de PG tanto de las formas asociadas a Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) como de las que no lo están.^{30, 39, 40, 41}

(Grado de recomendación B. Tabla 8) Infliximab 5 mg/kg fue superior a placebo en el tratamiento de PG en un estudio abierto realizado por Brooklyn y col., quienes concluyen que Infliximab constituye una de las primeras líneas de tratamiento del PG, especialmente en los casos asociados a EII.^{5, 6, 39, 41} Asimismo este tratamiento fue satisfactorio en formas complicadas o asociadas al Síndrome PAPA.³⁹ Un estudio retrospectivo sobre 7 pacientes con PG refractario a corticoterapia tratados con Etanercept en forma subcutánea (25-50 mg 2 veces a la semana) demostró resultados favorables, concluyendo que Etanercept es eficaz y seguro para el tratamiento de PG refractario.^{30,}

⁴² El uso de Adalimumab constituye una opción terapéutica viable para las formas recalcitrantes, con eficacia comparable con Infliximab.⁴⁰ Es utilizado en forma subcutánea con una dosis de 40 mg por semana, con curación de la úlcera en tres semanas.^{43, 44} El tratamiento con Adalimumab presenta ventajas sobre el uso de Infliximab, debido a la administración subcutánea, de forma semanal y que puede ser aplicado en el domicilio además como es un anticuerpo monoclonal humano es menos probable la formación de anticuerpos contra dicho agente.⁴⁵ La administración de Alefacept en 15 mg por semana de forma intramuscular, demostró una significativa respuesta con remisión de la enfermedad, constituyendo una alternativa efectiva.³⁰

En cuanto a los procedimientos quirúrgicos deben indicarse con excesiva precaución a fin de evitar el fenómeno de patergia, solamente pueden utilizarse como adyuvante de la terapia sistémica en los casos de enfermedad estable o en remisión parcial, evitándose en estados agudos. (Grado de recomendación D. Tabla 8).^{9, 24}

Debido a que la mayor parte de los pacientes refieren dolor moderado a intenso asociado a PG, es necesario el uso de analgesia, se recomienda el esquema escalonado sugerido por la guía de la Organización Mundial para la Salud (escalón I: Paracetamol y antiinflamatorios no esteroideos; escalón II: un fármaco del escalón I y Tramadol o Codeína; escalón III: una medicación del escalón I más Morfina, Oxidona, Metadona o Fentanilo). (Grado de recomendación D. Tabla 8).²⁴

La disminución del dolor y el eritema son marcadores de la respuesta al tratamiento, el dolor declina luego de 24-72 hs de iniciado el mismo. Este síntoma clínico es el más destacado para indicar la mejoría del cuadro y la respuesta favorable a la terapéutica instaurada.^{7, 11}

El tiempo que se debe mantener el tratamiento no está determinado, se debe retirar progresivamente una vez que se ha alcanzado la total remisión de la enfermedad. Las recurrencias intermitentes son frecuentes y no se ha logrado demostrar que la prolongación del tratamiento pueda prevenirlas.

Los efectos secundarios de los fármacos utilizados en su terapéutica presentan dificultades a mediano y largo plazo, por lo que deben controlarse sus posibles efectos adversos.^{6, 24}

El PG se comporta de manera impredecible y esto debe alertar en cuanto a su gravedad cuando no es diagnosticado y tratado oportunamente. En su evolución puede detenerse, con curación espontánea, puede permanecer en estado latente durante meses⁴⁸ o incluso años o presentar exacerbaciones ante mínimos traumatismos o sin mediar causa desencadenante; en general el curso suele ser recurrente.^{2, 5} La forma idiopática puede ser de curso prolongado.¹²

El pronóstico en general del PG es favorable, en particular en pacientes que responden rápidamente al tratamiento, pero puede dejar cicatrices inestéticas⁴⁸ y desfiguración considerable. Si existe patología subyacente ésta sería la que determina el pronóstico definitivo. Son indicadores de mal pronóstico, sexo masculino, edad avanzada y el PG Ampollar asociado a enfermedades linfoproliferativas.⁵

Tabla 8. Grados de recomendación.^{6, 24}

A: Estudios prospectivos doble ciego.

B: Estudios de cohorte, también retrospectivos; estudios caso control; reporte de casos mayor a 15 pacientes.

C: Reporte de casos menor a 15 pacientes.

D: Opinión de expertos o recomendaciones generales.

5. CONCLUSIONES

El Pioderma Gangrenoso es una afección sistémica primariamente inmunológica y principalmente localizada en la piel que representa un desafío tanto por su presentación clínica e histopatológica como por su abordaje terapéutico.

La etiopatogenia del PG permanece en la oscuridad y se espera que en un futuro los avances científicos se enfoquen en los factores inmunológicos y estados de inmunodeficiencia como principales responsables.

Debido a la alta frecuencia de enfermedades sistémicas asociadas se recomienda la identificación de las mismas ante el diagnóstico de PG.

Es fundamental la educación del paciente para lograr un seguimiento efectivo, ya que como enfermedad marcador puede anunciar una patología sistémica con años de anterioridad, constituyendo un desafío para el dermatólogo.

La actitud en general de diversos autores es utilizar la corticoterapia vía oral como tratamiento inicial sin embargo hasta la fecha no se han establecido guías de terapéutica. Los agentes biológicos ofrecen resultados alentadores y constituyen los elementos terapéuticos recientemente agregados para esta enfermedad.

En el estudio realizado los resultados obtenidos son coincidentes con los hallazgos de la literatura general en lo referente a la distribución por sexos con predominio en mujeres y la edad promedio que fue de 48 años. En cuanto a las características clínicas la localización más frecuente fueron las extremidades inferiores y en la variedad de presentación clínica se destaca la Ulcerativa o clásica. Aunque los hallazgos histopatológicos son variables e inespecíficos, se evidencia la presencia de infiltrado neutrofílico en dermis en un 79 % de los casos. Con respecto a las patologías asociadas, no se registró relación con EII ni con Trastornos hemoproliferativos como se ha citado en los artículos bibliográficos seleccionados. La respuesta terapéutica a Glucocorticoides sistémicos y locales fue satisfactoria y resolutive en el 69% de los casos.

6. RESUMEN

Se realizó un estudio no experimental, retrospectivo, transversal y descriptivo sobre 34 pacientes con diagnóstico de Pioderma Gangrenoso, desde el año 2001 hasta el año 2011.

Se analizaron 34 pacientes en lo referente a la forma de presentación clínica, el examen histopatológico y se realizaron los estudios complementarios para excluir otras afecciones de similar aspecto clínico.

Se consideraron parámetros de sexo, edad, variedad clínica de PG, localización de la enfermedad, patologías asociadas, hallazgos histopatológicos, la terapéutica instaurada y la respuesta favorable a la misma, entre otros parámetros, comparándolo finalmente con lo referido en la literatura mundial.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Moschella S.: Dermatitis Neutrofilicas. Bologna J L; Jorizzo J L; Rapini R P: Dermatología. 1° edición Ed. Elsevier España S A. 2004. Cap. 28 (1): 415-418.
2. Brunsting L. A.; Goeckerman W. H.; O Leary P. A.: Pioderma (Ecthyma) Gangrenosum. Clinical and Experimental Observation in Five Cases occurring in adults. Arch. Dermatol. Syphil. 1930, 67: 655-680.
3. Ruocco E.; Sangiuliano S.; Gravina AG. ; Miranda A.; Nicoletti G.: Pyoderma Gangrenosum: an updated review. JEADV. 2009; 23: 1008-1017.
4. Callen J P.; Jackson J.M.: Pyoderma Gangrenosum: An update. Rheum. Dis. Clin. N. Am. 2007(33): 787-802.
5. Wolff K.; Stingl G.: Pyoderma gangrenosum. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K et al. en Dermatología en Medicina General de Fitzpatrick. 6ta ed. Médica Panamericana. 2005; 2: 1088–1096.
6. Hansman D.; Pizzariello G.: Piodema Gangrenoso. Consenso de la Sociedad Argentina de Dermatología. 2009
7. Su WP, Davis MD, Weenig RH, Powell FC, Perry HO. Pyoderma gangrenosum: clinicopathologic correlation and proposed diagnostic criteria. Int. J. Dermatol. 2004; 43: 790–800.

8. Brooklyn T.; Dunill G.; Probert C.: Diagnosis and treatment of pyoderma gangrenosum. *BMJ*. 2006; 333: 181-184.
9. Ferrándiz-Pulido C; García Patos Briones V.: Pioderma gangrenoso. Diagnóstico y tratamiento. *Piel*. 2008; 23(1): 24-29.
10. Wollina U.: Pyoderma Gangrenosum-a review. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2007; (2): 2-19.
11. Dabade T.; Davis M.: Diagnosis and treatment of the neutrophilic dermatoses (pyoderma gangrenosum, Sweet's Syndrome). *Dermatologic Therapy*. 2011; 24: 273-284.
12. Tuzun Y.; Marasoglu O.: Pyoderma Gangrenosum. *J. Turk. Acad. Dermatol*. 2007; 1 (3): 71301r.
13. Saraceno E.; Simionato C.; Sánchez G.; Coradini N.: Pioderma Gangrenoso. A propósito de 6 casos. *Arch. Argent. Dermatol*. 2002; 52: 143-152.
14. Simón S.; Rivarola E.; Abaca H.: Pioderma gangrenoso periestomal. *Dermatología Argentina*. 2005; 11(1): 31-34.
15. Sheldon D.; Sawchuk L.; Kozarek R.; et al.: Twenty Cases of Peristomal Pyoderma Gangrenosum. *Arch. Surg*. 2000; 135: 564-569.
16. Ferrandiz Pulido C.; Bartralot R.; Fuente M.J.; et al.: Postoperative pyoderma gangrenosum: diagnostic value of 16s ribosomal RNA sequencing and review of the literature. *Clinical and Experimental Dermatology*. 2008; 34: 598-602.
17. Aróstegui J. I.: Manifestaciones cutáneas en las enfermedades autoinflamatorias sistémicas. *Piel*. 2009; 24 (3): 139-145.
18. Cumplido Barón J. D.; García García I. B.; et. al.: Pioderma Gangrenoso como Síndrome paraneoplásico de un adenocarcinoma de recto. *Oncología*. 2006; 29 (8): 349-352.
19. Zapata K.; Ramírez A.: Manifestaciones Cutáneas de las Neoplasias Malignas. *Rev. Asoc. Col. Dermatol*. 2009; 17(2): 109-120.
20. Weenig R.; Mehrany K.: Dermal and Pannicular Manifestations of International Malignancy. *Dermatol. Clin*. 2008; 26: 31-43.

21. Charles C.; Bialy T.; Falabella A.; et al.: Poor Prognosis of Arthritis –Associated Pyoderma Gangrenosum. *Arch. Dermatol.* 2004; 140: 861-864.
22. Silva Fraga J.; Vieira Valverde R.; Loures de Souza V.; Gamonal A.: Pyoderma Gangrenosum: an atypical presentation. *An. Bras. Dermatol.* 2006; 81 (5): 305-308.
23. Roche E.; Martínez Menchón T.; Sánchez Carazo J L.; Oliver V.; Alegre de Miquel V.: Piodermas Gangrenosas Eruptivas asociadas al consumo de cocaína inhalada. Presentación de dos casos. *Actas Dermosifiliogr.* 2008; 99: 727-730.
24. Reichrath J, Bens G, Bonowitz A, Tilgen W. Treatment recommendations for pyoderma gangrenosum: an evidence-based review of the literature based on more than 350 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2005; 53: 273-83.
25. Sanz Muñoz C.; Martínez Morán C.; Miranda Romero A.: Pioderma Gangrenoso después del parto por cesárea. *Actas Dermosifiliogr.* 2008; 99: 477-480.
26. Hadi A.; Lebwohl M.: Clinical features of pyoderma gangrenosum and current diagnostic trends. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2010; 64 (5): 950-953.
27. Weening R.; Davis M.; Dahl P.; Su D.: Skin Ulcers Misdiagnosed as Pyoderma Gangrenosum. *N. Engl. J. Med.* 2002; 347 (18): 1412-1418.
28. Tsuboi H.: Case of pyoderma gangrenosum showing oral and genital ulcers, misdiagnosed as Behcet disease at first medical examination. *Journal of Dermatology.* 2008; 35: 289-292.
29. Haro R.; Todaro D. H.; Aguilar Shea A. L.; Revelles J.M.; Requena L.: Pioderma Gangrenoso: revisión de cinco casos. *SEMERGEN.* 2009; 35 (8): 406-409.
30. Miller J.; Yentzer B.; Clark A.; Jorizzo J.; Feldman S.: Pyoderma gangrenosum: a review and update on new therapies. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2010; 62 (4): 646-654.

31. Villarreal M.; Reyes V.; Simone D.; Kurpis M. Ruiz Lascano A.: Pioderma Gangrenoso Vegetante. Buena respuesta al Tracolimus Tópico. *Act. Terap. Dermatol.* 2011; 34: 102-105.
32. Tutrone W.; Green K.; Weinberg J.; Caglar S.; Clarke D.: Pyoderma gangrenosum: Dermatologic application of Hyprebaric Oxigen Therapy. *Journal of Drugs in Dermatology.* 2007; 6 (12): 1214-1219.
33. Peralta I.; Tamanaha R.: Pioderma Gangrenoso. A propósito de un caso controlado con bajas dosis de Clofazimina. *Arch. Argent. Dermatol.* 2000; 50: 79-82.
34. Paghdal K.; Schwartz R.: Thalidomide and its dermatologic uses. *Acta Dermatovenerol. Croat.* 2007; 15 (1): 39-44.
35. Eaton P.; Callen J.: Mycophenolate Mofetil as Therapy for Pyoderma Gangrenosum. *Arch. Dermatol.* 2009; 145 (7): 781-785.
36. Okuma K.; Mitsuishi K.; Hasegawa T.; et al.: A case report of Steroid and immunosuppressant-resistant Pyoderma Gangrenosum successfully treated by Granulocytapheresis. *Therapeutic Apheresis and Dialysis.* 2006; 11 (5): 387-390.
37. Meyer N.; Ferraro V.; Mignard MH.; et al.: Pyoderma Gangrenosum Treated with High-dose Intravenous Immunoglobulins. *Clin. Drug. Invest.* 2006; 26 (9): 541-546.
38. Tello Villalaz A.; Hernández Bautista V.; Mc Kinnster Durán C.; Berrón Perez R.: Uso de la Inmunoglobulina intravenosa en la fase aguda del Pioderma Gangrenoso. Reporte de un caso. *Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas.* 2002; 11 (1): 25-27.
39. Díaz-Ley B.; et al.: Uso de Fármacos Biológicos en dermatosis fuera de la indicación aprobada. Primera parte: Infliximab y Adalimumab. *Actas Dermosifiliogr.* 2007; 98: 657-678.
40. Sockolov M.; Alikhan A.; Zargari O.: Non psoriatic dermatologic uses of monoclonal antibody therapy. *Journal of Dermatological Treatment.* 2009; 20: 319-327.
41. Brooklyn T.; Dunnill M.; Shetty A.; Bowden J.; Willians J.; et al.: Infliximab for the treatment of pyoderma gangrenosum: a randomized, double blind, placebo controlled trial. *Gut.* 2006; 55: 505-509.

42. Charles C.; Leon A.; Banta M.; Kirsner R.: Etanercept for the treatment of refractory pyoderma gangrenosum: a brief series. *International Journal of dermatology*. 2007; 46: 1095-1099.
43. Panuncialman J.; Falanga V.: Basic approach to inflammatory ulcers. *Dermatologic Therapy*. 2006; 19: 365-376.
44. Jacob S.; Weisman R.; Kerdel F.: Pyoderma Gangrenosum-rebel without a cure? *International Journal of Dermatology*. 2008; 47: 192-194.
45. Heffernan M.; Anadkat M.; Smith D.; et al.: Adalimumab Treatment for Pyoderma Gangrenosum. *Arch. Dermatol*. 2007; 143: 306-308.
46. Moreno L.; Arrunátegui A.: Pioderma gangrenoso tratado con Rifampicina. *Colomb. Med*. 2008; 39 (2): 182-184.
47. Monka E.; Shalita A.; Siegel D. M.: Clinical applications of non-antimicrobial tetracyclines in dermatology. *Pharmacological Research*. 2011 (63): 130–145.
48. Soutou B.; Vignon-Pennamen D.; Chosidow O.: Les dermatoses neutrophiliques. *La Revue de médecine interne*. 2011 (32): 306–313.

8. ANEXO

8.1 GRÁFICOS

Gráfico 1. Variedades clínicas

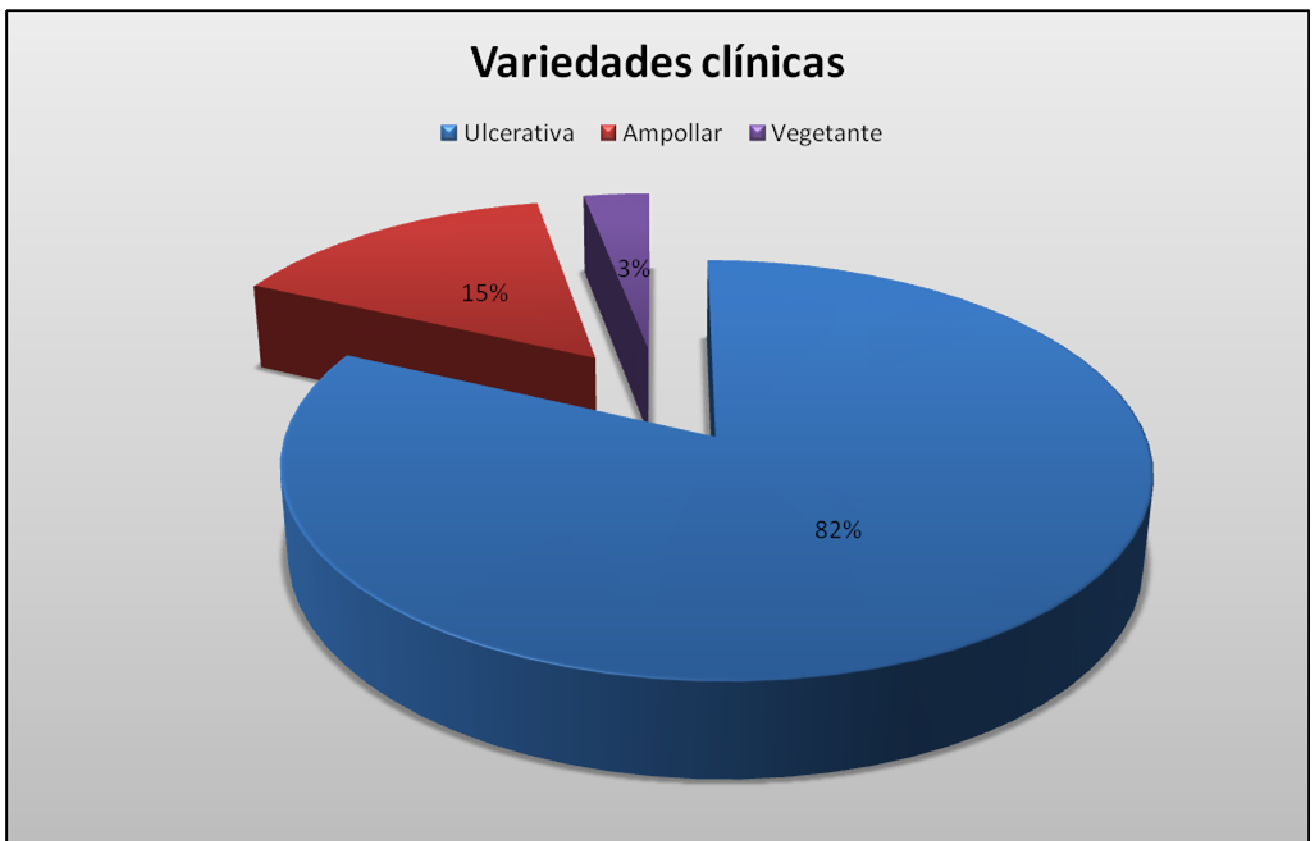


Gráfico 2. Localización de las lesiones.

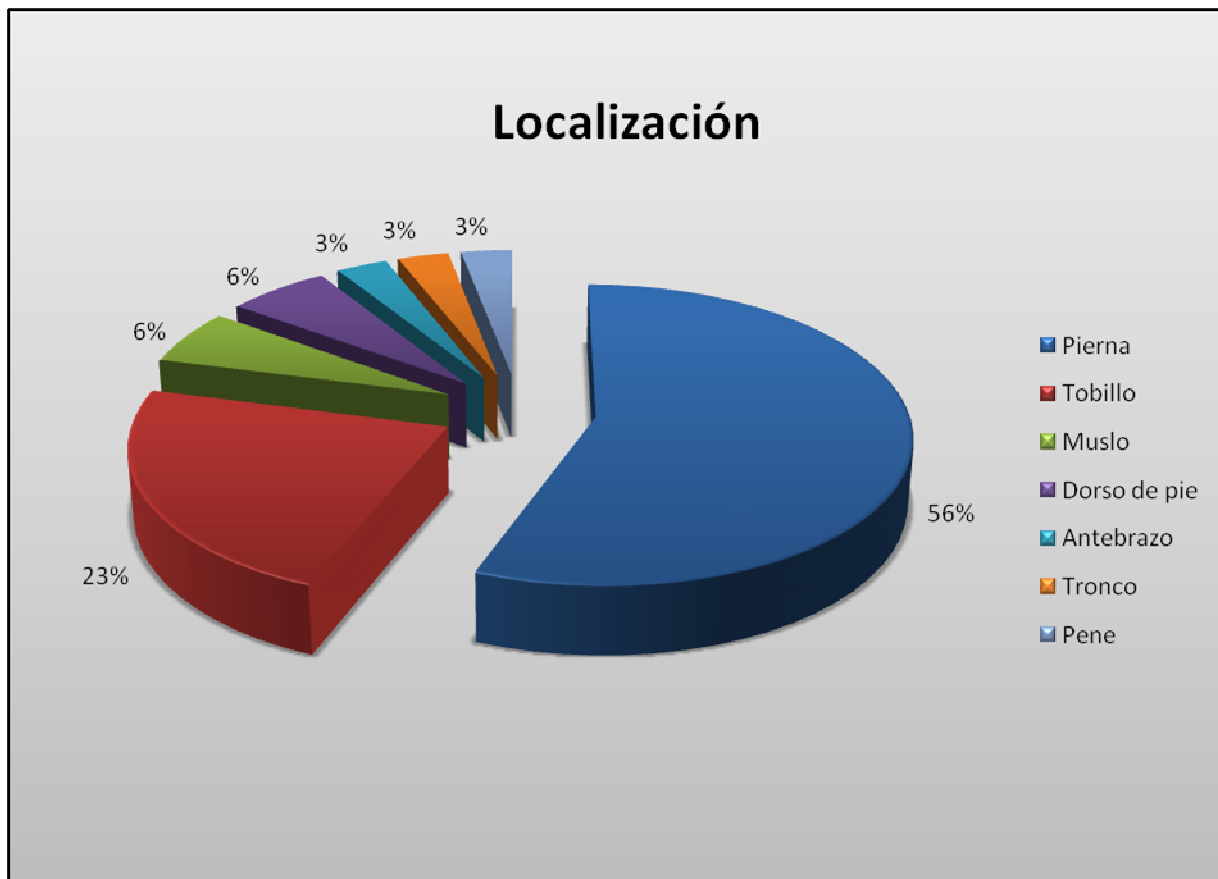
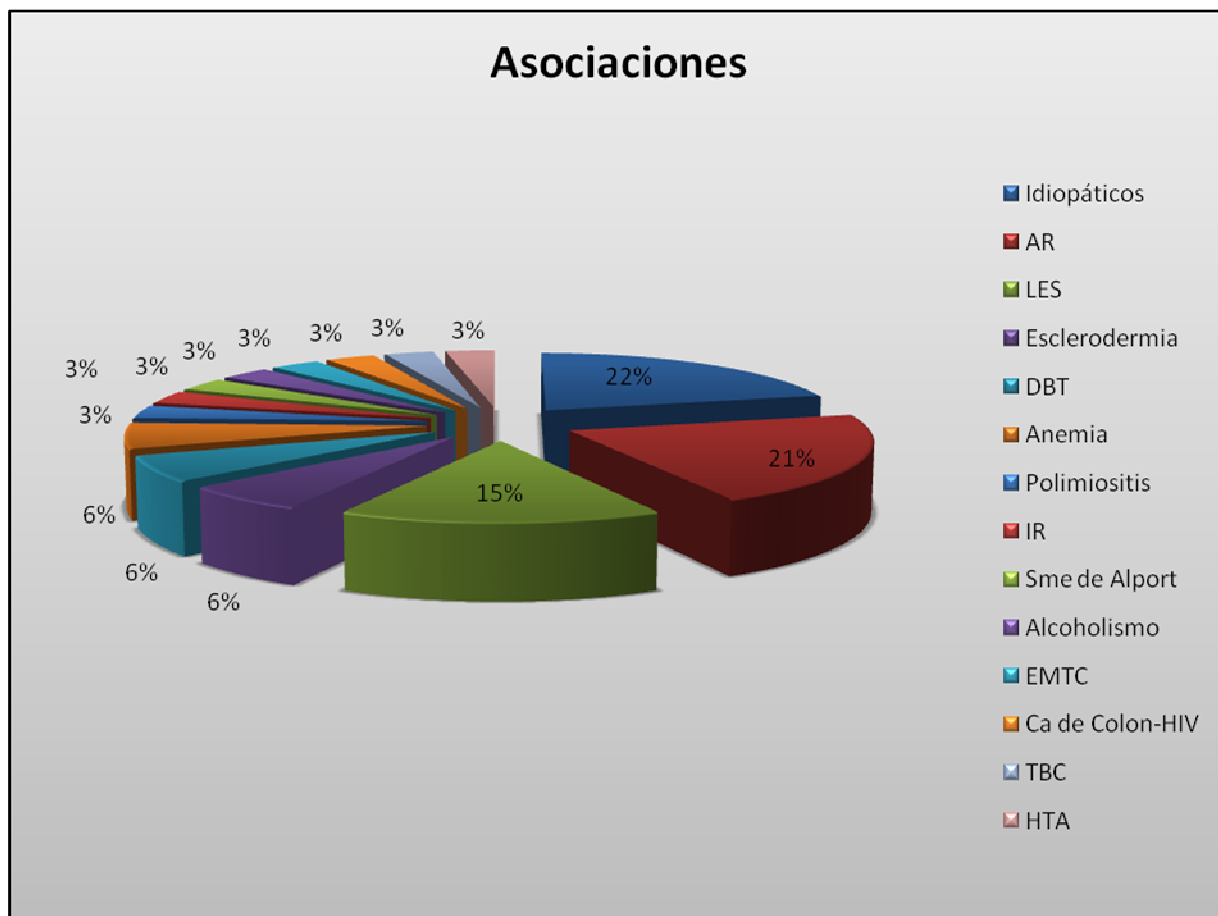


Gráfico 3. Enfermedades asociadas.



8.2 FOTOS CLÍNICAS

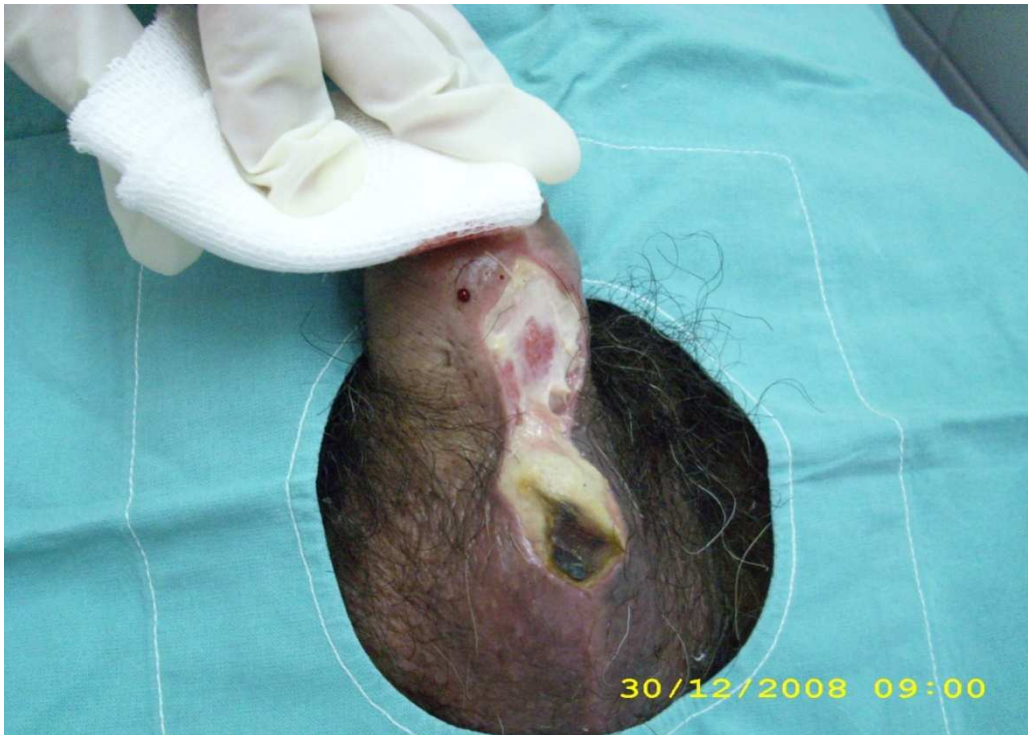


Foto 1. Pioderma Gangrenoso Genital.



Foto 2. Luego de tratamiento tóxico con Clobetasol 0,05 % en crema con cura oclusiva.



Foto 3. Pioderma Gangrenoso curado luego de haber completado dos meses de tratamiento tóxico.



Foto 4. Pioderma Gangrenoso bilateral en paciente con AR



Foto 5. Pioderma Gangrenoso idiopático.



Foto 6. Pioderma Gangrenoso en paciente con LES localizado en muslo.



Foto 6. Mismo paciente luego de 15 días de tratamiento con Glucorticoides sistémicos



Foto 8 y 9. Luego de dos meses de tratamiento.



Foto 10. Luego de tres meses de corticoterapia.



Foto 11. Pioderma Gangrenoso curado al completar seis meses de tratamiento.

9. AGRADECIMIENTOS

Al Servicio de Dermatología "Dr. Alcides Conti". HIGA "General José de San Martín."
La Plata, Buenos Aires. Argentina.