

## Pioderma gangrenoso tratado con rifampicina

LUIS HERNANDO MORENO, MD<sup>1</sup>, ADRIANA ARRUNÁTEGUI, MD<sup>2</sup>

### RESUMEN

El pioderma gangrenoso es una enfermedad de etiología desconocida, con variedad de manifestaciones clínicas especialmente cutáneas, de difícil diagnóstico y un amplio diferencial y en la cual no existe un tratamiento claro de elección. Su respuesta a la terapia es muy variable con fracaso en muchas oportunidades. Se presenta el caso de una mujer de 40 años de edad con 5 años de evolución de pioderma gangrenoso extenso y severo, con mala respuesta terapéutica a múltiples medicaciones y que respondió en forma dramática a la terapia con rifampicina.

*Palabras claves:* Pioderma; Gangrenoso; Rifampicina; Terapia.

### *Treatment of gangrenous pioderma with rifampicine*

### SUMMARY

Pyoderma gangrenosum is an entity of unknown etiology, with diverse expressions, mainly on skin. Their differential diagnosis are difficult and broad, and do not have a clear therapy of choice. The response to therapy is variable, with failure in many opportunities. A case of a 40 year old woman with extensive and severe pyoderma gangrenosum having 5 years of evolution is discussed. Her therapy response to multiple medications had been poor but she showed a dramatic answer to rifampicine.

*Keywords:* Pyoderma gangrenosum; Rifampicine; Therapy.

El pioderma gangrenoso (PG) es una enfermedad de etiología desconocida y cuyo diagnóstico se hace luego de descartar una serie de entidades como micosis profundas, micobacterias de tipo leprae, tuberculosis y atípicas, leishmaniasis y vasculitis autoinmunes. Se ha asociado con diferentes disturbios inmunológicos y con enfermedades del tracto gastrointestinal como la colitis ulcerativa y la enfermedad de Crohn, artritis, arteritis de Takayasu. La inmunología de esta enfermedad no es clara pero se ha encontrado que el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) facilita la inducción y mantenimiento de la entidad. El tratamiento es variado e individual con éxito o fracaso en muchas ocasiones. Se presenta el caso de una paciente cuya evolución era severa, con fracaso terapéutico a distintas alternativas y que tuvo excelente mejoría cuando se usó rifampicina.

### CASO CLÍNICO

Señora de 40 años de edad, que consultó por historia de 5 años de evolución de grandes úlceras excavadas, dolorosas con borde bien definido que comprometían cara, espalda, abdomen y tórax. Se tomaron muestras de laboratorio que fueron negativas para hongos tanto superficiales como profundos y micobacterias. La biopsia informó abscesos estériles y trombosis venosa con infiltrado polimorfo neutrófilo e hipertrofia pseudoepiteliomatosa compatible con PG. Los exámenes de laboratorio complementarios como hemograma, VDRL, glicemia y pruebas de función hepática fueron normales.

Se inició tratamiento con prednisolona 60 mg/día, tetraciclina, diaminodifenilsulfona con pobre respuesta terapéutica y aparición de nuevas úlceras grandes y

1. Profesor Auxiliar, Servicio de Dermatología, Departamento de Medicina Interna, Escuela de Medicina, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali, Colombia. e-mail: luis.moreno@imbanaco.com.co
  2. Profesora Ad-Honorem, Servicio de Dermatología, Departamento de Medicina Interna, Escuela de Medicina, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali, Colombia. e-mail: adriana.arrunategui@imbanaco.com.co
- Recibido para publicación septiembre 27, 2007 Aceptado para publicación abril 18, 2008



Foto 1. Lesiones ulceradas en espalda de varios meses de evolución compatibles con pioderma gangrenoso



Foto 2. Lesión de mama izquierda previa al tratamiento



Foto 3. Lesión en rostro antes del tratamiento



Foto 4. Lesiones faciales luego de dos semanas de tratamiento



Fotos 5 y 6. Rostro después de 6 meses de tratamiento



deformantes en las mamas, el lóbulo auricular derecho y las regiones malares. Se decidió entonces iniciar rifampicina 600 mg/día. La paciente empezó a mejorar con rapidez e hizo cierre de las úlceras y disminución de la sintomatología. Luego de la mejoría clínica y en vista de las cicatrices atróficas se consultó con cirugía plástica y se efectuó una operación con excelente resultado estético. Después de 6 meses de tratamiento todas las úlceras sanaron pero cuando se suspendió la rifampicina aparecieron nuevas lesiones ulceradas en la aréola mamaria derecha que sanaron pronto al reiniciar la terapia (Fotos 1 a 6).

La paciente se encuentra asintomática y sin tratamiento desde hace 3 años. Sus exámenes de laboratorio continuaron normales incluyendo química sanguínea y leucograma.

Se presenta este caso por la respuesta dramática a la rifampicina que se puede considerar como una alternativa más en el manejo de casos difíciles de PG.

## DISCUSIÓN

Aún no existe uniformidad efectiva y/o específica en el tratamiento del PG. Se han usado diversos tipos de medicamentos especialmente esteroides, DDS, anti-metabolitos, colchicina, talidomida, etanercept, inflixumab, nicotina tópica en crema al 0.5%, tacrolimus, inmunoglobulina intravenosa, etc., con éxito en algunos casos<sup>1-4,7,8,16,17</sup>.

Se ha constatado la eficacia de los corticoides sistémicos en la fase aguda y el progreso rápido de la enfermedad, probablemente a través de mecanismos inmunosupresores y/o anti-inflamatorios. También se ha observado una buena respuesta clínica con dapsona, ya sea sola o asociada con corticoides, en aquellos desórdenes cutáneos cuya característica más notoria es la presencia de infiltrado neutrofílico dérmico.

Es interesante enfatizar la respuesta positiva obtenida con sulfametoxazol y trimetoprim en recidivas poco agresivas de PG. Si bien no se han encontrado mayores

experiencias con este medicamento, otros antibióticos con acción anti-inflamatoria, como minociclina o rifampicina se han usado con éxito relativo en esta enfermedad. Otro aspecto importante por resaltar es la observación del comportamiento de la enfermedad en el largo plazo (promedio 60 meses), lo que permite comprobar la presencia de múltiples recurrencias de las lesiones cutáneas, en ocasiones muy agresivas, lo que sugiere considerar la posibilidad de terapias prolongadas en el manejo de algunos pacientes<sup>6</sup>.

La rifampicina es un fármaco bactericida que tiene acción en enfermedades granulomatosas crónicas. Se acepta el papel inmunológico de este medicamento, aunque no está bien definido. Es un agente anti-microbiano al que se le ha encontrado actividad inmunosupresora en estudios tanto en animales como en seres humanos, con disminución de la respuesta celular y humoral a varios antígenos; algunos estudios informan reducción en la actividad de las células T-supresoras en los seres humanos y en ratones. Toyoshima *et al.*<sup>10</sup> comunicaron el uso en granulomatosis de Wegener. También se ha informado como coadyuvante para artritis en ratas<sup>9-14</sup>. Además de su efecto antibiótico, se ha visto que en dosis de 10 mg por kg/día, reduce el prurito en la mayoría de niños con colestasis. No se conoce con certeza su mecanismo de acción. Se ha atribuido a su efecto inductor del sistema microsomal hepático y a la inhibición de la captación de ácidos biliares tóxicos para el hepatocito. El valor antipruriginoso de la rifampicina se puede atribuir a su efecto inhibitorio sobre el sistema neurotransmisor opioide (pues disminuye el tono opioidérgico, aumentado en la colestasis). Así, este fármaco también se podría incluir en el grupo de medicamentos que actúan sobre el prurito de origen central<sup>5</sup>.

El PG se considera aún como una dermatosis necrotizante, neutrofílica y no infecciosa. Muchas enfermedades pueden semejarla. Puede ser idiopática o asociarse con enfermedades sistémicas como la colitis ulcerativa<sup>15</sup>.

## CONCLUSIONES

El PG se considera aún como una enfermedad de difícil diagnóstico y manejo. En muchas ocasiones se llega a su diagnóstico luego de descartar una serie de entidades de tipo bacteriano como los estomas, las micosis profundas y las micobacterias.

En el presente caso se obtuvo una respuesta dramática, en una forma severa y agresiva de la enfermedad,

a la rifampicina luego del uso de otros medicamentos con los que no hubo respuesta alguna. El mecanismo de acción es desconocido aunque se puede considerar su papel inmunológico.

## REFERENCIAS

1. McGowan JW, Johnson CA, Lynn A. Treatment of pyoderma gangrenosum with etanercept. *J Drugs Dermatol.* 2004; 3: 441-4.
2. Manguso F, Staiano T, Astarita C, Scarpa R, Peluso R, Gargano D, Ayala F, D'Arienzo A. Consecutive occurrence of rhinoconjunctivitis, seronegative spondyloarthritis and pyoderma gangrenosum in a patient with ulcerative colitis. *Int J Colorectal Dis.* 2005; 20: 79-80.
3. Kaufman I, Caspi D, Yeshurun D, Dotan I, Yaron M, Elkayam O. The effect of infliximab on extraintestinal manifestations of Crohn's disease. *Rheumatol Int.* 2005; 25: 406-10.
4. Ujiie H, Sawamura D, Yokota K, Nishie W, Shichinohe R, Shimizu H. Pyoderma gangrenosum associated with Takayasu's arteritis. *Clin Exp Dermatol.* 2004; 29: 357-9.
5. Carbajo-Ferreira AJ, López-Manzanares J. Medical treatment and nutritional support in patients with chronic cholestatic disease. *An Pediatr.* 2003; 58: 174-80.
6. López de Maturana DL, Amaro P, Aranibar L, Segovia LG. Pyoderma gangrenosum. Report of 11 cases. *Rev Med Chile.* 2001; 129: 1044-50.
7. Patel GK, Rhodes JR, Evans B, Holt PJ. Successful treatment of pyoderma gangrenosum with topical 0.5% nicotine cream. *J Dermatolog Treat.* 2004; 15: 122-5.
8. Gupta AK, Adamiak A, Chow M. Tacrolimus: a review of its use for the management of dermatoses. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2002; 16: 100-14.
9. Inoue K-I, Kawahito Y, Sano H, Yoshikawa T. Antituberculous drugs for Wegener's granulomatosis. *Chest.* 2001; 120: 2112-3.
10. Toyoshima M, Chida K, Suda T, Imokawa S, Nakamura H. Wegener's granulomatosis responding to antituberculous drugs. *Chest.* 2001; 119: 643-5.
11. Paunescu E. *In vivo* and *in vitro* suppression of humoral and cellular immunological responses by rifampicin. *Nature.* 1970; 228: 111880-90.
12. Litwin A, Brooks SM, Claes F. A pilot study concerning the early immunosuppressive effects of rifampicin in man. *Chest.* 1974; 65: 548-51.
13. Nilsson BS. Rifampicin: an immunosuppressant? *Lancet.* 1971; 14: 374.
14. Goodman & Gilman's. *The pharmacological basis of therapeutics.* Text Book. 10<sup>th</sup> ed. Haardman JG, Limbird LE, Gilman AG, Editors. New York: McGraw-Hill; 2001.
15. Tan WC, Ong CK, Lo KS, Leong KN. Pyoderma gangrenosum. *Med J Malaysia.* 2007; 62: 251-3.
16. Kreuter A, Reich-Schupke S, Stücker M, Altmeyer P, Gambichler T. Intravenous immunoglobulin for pyoderma gangrenosum. *Br J Dermatol.* 2008; 158: 856-7.
17. Adisen E, Oztas M, Gürer MA. Treatment of idiopathic pyoderma gangrenosum with infliximab: induction dosing regimen or on-demand therapy? *Dermatology.* 2008; 216: 163-5.