

## Casos Clínicos

### Pioderma gangrenoso vulvar: revisión de la literatura a propósito de un caso causado por rituximab

M<sup>a</sup> del Mar Bueno González<sup>1</sup>, Rosario Lara Peñaranda.<sup>2</sup>, José Pardo Sánchez<sup>3</sup>, Almudena Martínez Martínez<sup>1</sup>, M<sup>a</sup> Isabel Urbano Reyes<sup>1</sup>, Sebastián Ortiz Reina<sup>4</sup>, Juan Pedro Martínez Cendán.<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Médico Interno Residente del Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Universitario Santa Lucía. Cartagena.

<sup>2</sup> Facultativo Especialista Adjunto del Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Universitario Santa Lucía. Cartagena.

<sup>3</sup> Facultativo Especialista Adjunto del Servicio de Dermatología del Hospital Santa María del Rosell. Cartagena.

<sup>4</sup> Facultativo Especialista Adjunto del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Santa María del Rosell. Cartagena.

<sup>5</sup> Jefe de Sección de Ginecología. Facultativo Especialista Adjunto del Servicio de Ginecología y Obstetricia Hospital Universitario Santa Lucía. Cartagena.

#### RESUMEN

El Pioderma Gangrenoso (PG) es una enfermedad inflamatoria necrotizante crónica, que pertenece al espectro de las dermatosis neutrofílicas. Histológicamente se caracteriza por mostrar un infiltrado inflamatorio denso de neutrófilos de origen no infeccioso. El PG suele asociarse a enfermedades sistémicas como la enfermedad inflamatoria intestinal, la artritis reumatoide o diversas enfermedades hematológicas. Presenta fenómeno de patergia y suele responder satisfactoriamente a tratamientos inmunosupresores. Su etiología no está bien definida.

En la literatura se han publicado 15 casos de pioderma gangrenoso vulvar asociado al uso de rituximab. Nosotros presentamos un nuevo caso, que tuvo lugar en una mujer de 37 años en tratamiento de mantenimiento con rituximab por un linfoma no Hodgkin folicular.

El rituximab (MabThera®) es un anticuerpo que reconoce la molécula CD20, que es una proteína no glucosilada que se expresa en la superficie de los linfocitos B. Este fármaco se ha utilizado para el tratamiento de diferentes enfermedades reumatológicas en los últimos años.

**PALABRAS CLAVE:** enfermedades de la piel, pioderma gangrenoso, rituximab, efectos adversos.

#### ABSTRACT

Pyoderma Gangrenosum is a chronic necrotizing inflammatory disease that belongs to the spectrum of Neutrophilic Dermatoses. Histologically, it is characterized by a dense inflammatory infiltrate of non-infectious neutrophils. Etiology is not yet well defined. It is usually associated with systemic diseases such as inflammatory bowel disease, rheumatoid arthritis or hematological diseases. It presents pathergy phenomenon and usually respond satisfactorily to immunosuppressive treatments.

There have been published only 15 cases of vulvar pyoderma gangrenosum associated with the use of rituximab. We present a new case, which occurred in a 37-year-old woman on maintenance treatment with rituximab for a follicular non-Hodgkin's lymphoma.

Rituximab (MabThera®) is an antibody that recognizes the CD20 molecule, which is a non-glycosylated protein that is expressed on the surface of B lymphocytes. This drug has been used for the treatment of different rheumatic diseases in recent years.

**KEYWORDS:** skin diseases, pyoderma gangrenosum, rituximab, adverse effects.

## INTRODUCCIÓN

El PG es una enfermedad inflamatoria necrotizante crónica, que pertenece al espectro de las dermatosis neutrofílicas (1).

El PG suele asociarse a enfermedades sistémicas como la enfermedad inflamatoria intestinal (20-30%), la artritis reumatoide (20%) o diversas enfermedades hematológicas (15-25%). Presenta fenómeno de patergia y suele responder a tratamientos inmunosupresores (2).

Su etiología sigue siendo desconocida, aunque numerosos estudios postulan una alteración en el sistema inmunológico, tanto humoral como celular.

La lesión cutánea característica es una úlcera con bordes necróticos, violáceos y sobreelevados, con una base socavada y purulenta, dolorosa y de rápida progresión. Tiene distribución universal. Es más frecuente en mujeres de entre 20 y 50 años (3).

Davis y sus colaboradores (4) propusieron los siguientes criterios para el diagnóstico de PG:

### Criterios mayores:

- Úlceras cutáneas dolorosas, necróticas con borde violáceo irregular, que pueden crecer 1 a 2 cm al día o aumentar su tamaño hasta un 50% en un mes.
- Exclusión de otras causas de ulceración cutánea.

### Criterios menores:

- Fenómeno de patergia o cicatrices cribiformes.
- Enfermedades sistémicas asociadas con PG.
- Hallazgos histopatológicos (neutrofilia, inflamación mixta, vasculitis linfocítica).
- Respuesta rápida al tratamiento con Glucocorticoides sistémicos (disminución del tamaño de las lesiones en un 50% en un mes).

La localización más habitual es en extremidades inferiores en el 75 % de los casos, preferentemente el área pretibial, aunque puede ocurrir en cualquier

región, incluidas las mucosas y los territorios periorificiales. Localizaciones poco frecuentes son abdomen, genitales, tronco, cabeza y cuello (5-7).

Se han descrito cuatro variantes clínicas de PG: ulcerativo (clásico), pustular, bulloso y vegetativo (superficial). En la mayoría de los casos solo se ve una forma, pero puede observarse más de un subtipo simultáneamente en el mismo paciente (3).

El diagnóstico diferencial es difícil, ya que debe diferenciarse de cualquier enfermedad que curse con úlceras en la piel: vasculitis (poliarteritis nodosa, crioglobulinemia, granulomatosis de Wegener), enfermedades trombofílicas, tumores malignos (carcinoma epidermoide, linfoma cutáneo, leucemia cutánea, carcinoma metastásico), enfermedades inflamatorias (enfermedad de Crohn), infecciones (celulitis, úlceras herpéticas, infecciones por micobacterias atípicas, tuberculosis cutánea, leishmaniasis, esporotricosis y otras micosis profundas y ectima gangrenoso). También se han descrito en pacientes con infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH). En el caso específico de artritis reumatoide debe diferenciarse de la vasculitis reumatoide (8).

Presentamos un caso de una paciente que estaba siendo tratada con una pauta de mantenimiento con rituximab bimensual por un linfoma no Hodgkin folicular y que desarrolló un PG de localización vulvar de tipo ulcerativo.

## CASO CLÍNICO

Se trata de una mujer de 37 años, que consultó por fiebre de tres meses de evolución asociada a múltiples infecciones (otitis, amigdalitis, infecciones genitales y urinarias) y que ingresó a cargo de Medicina Interna. Al ingreso además de fiebre, presentaba síntomas urinarios, odinofagia y lesiones vulvares (ulceraciones vulvares dolorosas) (Fig 1A).

Hace dos años fue diagnosticada de un linfoma no Hodgkin folicular grado 2 estadio IV-A, tratado durante 6 meses con inmunoterapia según esquema R-

CHOP y posteriormente con tratamiento de mantenimiento con rituximab bimensual.

Durante su ingreso presentó mejoría del síndrome miccional con antibioterapia, pero empeoramiento del cuadro de odinofagia y de las lesiones vulvares. El cuadro de odinofagia apareció de forma coincidente con sus lesiones genitales.

Presentaba parámetros analíticos dentro de la normalidad: urocultivo, exudado faríngeo, ótico y de TBC negativos; serologías a herpes simple, virus de la hepatitis C y B, VIH, citomegalovirus, virus de Epstein Barr y sífilis negativos. Respecto al análisis de autoinmunidad, las ANA, anti DNA, C3 eran negativos.

Durante su ingreso, la paciente fue valorada por los servicios de otorrinolaringología, dermatología y ginecología dada la distribución de sus lesiones en diferentes territorios.

Se realizó un PET/CT, que informó de aumento del índice metabólico con hipertrofia de las amígdalas palatinas y faríngeas, que se extiende hasta las celdillas mastoideas, engrosamiento mucoso de fosa nasal derecha y celdillas etmoidales, sugestivo de proceso infeccioso/inflamatorio. Se observaba así mismo un notable aumento del metabolismo de carácter difuso en vulva en probable relación con infección vulvovaginal (Fig 2)

Las lesiones vulvares fueron diagnosticadas en un principio de micosis y fueron tratadas con antifúngicos. Al aparecer ulceraciones vulvares dolorosas se consideró el herpes genital como posible diagnóstico, y se trató a la paciente con famciclovir. Al ver que las lesiones persistían a pesar de tratamiento, se decidió tomar biopsia vulvar (Fig3).

En ella se apreciaba una piel con acantosis, elongación de la red de crestas, ulceración de la epidermis y sustitución por tejidos de granulación.

En la dermis papilar y reticular se observaba una intensa respuesta inflamatoria mixta, constituida por linfocitos, células plasmáticas, histiocitos y leucocitos polimorfonucleares que se disponían alrededor de los folículos pilosos.

Se observaban áreas necrosadas, abscesificadas y de tejidos de granulación.

Se encontraban estructuras vasculares de pequeño calibre y marcados endotelios con degeneración focal fibrinoide de su pared, en la que se podían observar leucocitos polimorfonucleares neutrófilos.

La inmunofluorescencia para IgG IgA, IgM y C3 fueron negativas. El diagnóstico anatomopatológico fue de pioderma gangrenoso granulomatoso.

Ante el diagnóstico de PG granulomatoso vulvar se decidió iniciar tratamiento con corticoides sistémicos (9-11), presentando la paciente una desaparición de las lesiones y gran mejoría clínica tras 48 horas (Fig1B).

## DISCUSIÓN

El PG 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 (12). Su etiopatogenia aún no está esclarecida completamente.

Ante el diagnóstico de PG se recomienda la identificación de enfermedades sistémicas asociadas, dada la alta frecuencia con las que se presentan (10).

Se ha presentado un caso de una paciente que estaba siendo tratada con una pauta de mantenimiento con rituximab bimensual por un linfoma no Hodgkin folicular, y que desarrolló un PG de localización vulvar. Tras retirar dicho fármaco y tratar con corticoides intravenosos presentó una franca mejoría clínica, con remisión casi total de las lesiones en el plazo de 48 horas.

Respecto al tratamiento, realizamos una búsqueda sobre las posibles opciones de tratamiento con evidencia disponible (tratamiento con corticoides o tacrólimus tópico, tratamiento sistémico con corticoides, inmunoglobulinas, ciclosporina, sulfasalazina...) y nos decantamos por el uso de los corticoides sistémicos, y hemos constatado su eficacia en la fase aguda de la enfermedad, al igual que lo observado en otras publicaciones (9, 13-20).

Hemos realizado una búsqueda bibliográfica detallada y sólo hemos encontrado 15 casos publicados en los últimos 20 años de PG vulvovaginal asociados al uso de rituximab (21-24).

Parece ser que este es un efecto adverso raro pero grave del rituximab y, por ello, debemos pensar en el pioderma gangrenoso genital cuando valoremos a una paciente con una enfermedad sistémica (Artritis reumatoide, linfoma no Hodgkin, enfermedad inflamatoria intestinal...) con lesiones ulcerativas genitales dolorosas.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1 Toledo BEC, Franco RT, Juárez Navarrete L. Pioderma gangrenoso. Revisión de la bibliografía. Med Interna México 2011;27:609-15.

- 2 Ahronowitz I, Harp J, Shinkai K. Etiology and Management of Pyoderma Gangrenosum. *Am J Clin Dermatol* 2012;13:191–211.
- 3 Rosmaninho A, Carvalho S, Teixeira V. Pyoderma Gangrenosum: A Mini-Review. *EMJ Dermatol* 2015;3:79–86.
- 4 Callen JP, Jackson JM. Pyoderma Gangrenosum: An Update. *Rheum Dis Clin* 2007;33:787–802.
- 5 Selva-Nayagam P, Fischer G, Hamann I, Sobel J, James C. Rituximab Causing Deep Ulcerative Suppurative Vaginitis/Pyoderma Gangrenosum. *Curr Infect Dis Rep* 2015;17:23.
- 6 Langeland T, Rokkones E. Pyoderma gangrenosum as a cause of spontaneous vulvovaginal ulceration. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004;83:1220–1.
- 7 Donmez S, Pamuk ON, Gedik M, Ak R, Bulut G. A case of granulomatosis with polyangiitis and pyoderma gangrenosum successfully treated with infliximab and rituximab. *Int J Rheum Dis* 2014;17:471–5.
- 8 Bahillo C, Pérez C, López-Barrantes O, Cervigón I, García-Almagro D. Lesiones ulcerosas de repetición. *Actas Dermo-Sifiliográficas* 2006;97:412–4.
- 9 Quist SR, Kraas L. Treatment options for pyoderma gangrenosum. *JDDG J Dtsch Dermatol Ges* 2017;15:34–40.
- 10 Velasco-Tamariz V, Carreño-Tarragona G, Tous-Romero F, Gil-de la Cruz E, Martín-Clavero E, Rivera-Díaz R. Dramatic resolution of disseminated pyoderma gangrenosum associated with monoclonal gammopathy after therapy with bortezomib and dexamethasone. *Int Wound J* 2017.
- 11 Wu B c., Patel E d., Ortega-Loayza A g. Drug-induced pyoderma gangrenosum: a model to understand the pathogenesis of pyoderma gangrenosum. *Br J Dermatol* 2017;177:72–83.
- 12 Barchino-Ortiz L, Suárez-Fernández R, Lázaro-Ochaíta P. Dermatitis inflamatorias vulvares. *Actas Dermo-Sifiliográficas* 2012;103:260–75.
- 13 Al Ghazal P, Dissemmond J. Therapy of pyoderma gangrenosum in Germany: results of a survey among wound experts. *JDDG J Dtsch Dermatol Ges* 2015;13:317–24.
- 14 Chen J-R, Chen S-S, Chan Y-J. Rapid recovery of vulvar pyoderma gangrenosum in response to aggressive surgery and steroid treatment. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2014;53:97–100.
- 15 Valmadre S, Gee A, Dalrymple C. Pyoderma gangrenosum of the vulva. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2002;42:548–9.
- 16 Alavi A, French LE, Davis MD, Brassard A, Kirsner RS. Pyoderma Gangrenosum: An Update on Pathophysiology, Diagnosis and Treatment. *Am J Clin Dermatol* 2017;18:355–72.
- 17 Underlying Systemic Diseases in Pyoderma Gangrenosum: A Systematic Review and Meta-Analysis. Kridin K, Cohen AD, Amber KT. *Am J Clin Dermatol*. 2018 May 2.
- 18 Pyoderma gangrenosum demographics, treatments, and outcomes: an analysis of 2,273 cases. Sasor SE, Soleimani T, Chu MW, Cook JA, Nicksic PJ, Tholpady SS. *J Wound Care*. 2018 Jan 1;27(Sup1):S4-S8.
- 19 Extensive Pyoderma Gangrenosum: A Challenging Diagnosis and Literature Review of Management. Yasin F, Assad S, Zahid M, Malik SA. *Cureus*. 2017 Jul 18;9(7):e1486.
- 20 Life-threatening rituximab-induced pyoderma gangrenosum successfully treated with intravenous immunoglobulin. Vikse J, Rygh A, Kaisen K, Omdal R. *Scand J Rheumatol*. 2017 Sep;46(5):413-414
- 21 Walsh M, Leonard N, Bell H. Superficial Granulomatous Pyoderma of the Vulva in a Patient Receiving Maintenance Rituximab (mabthera) for Lymphoma. *J Low Genit Tract Dis* 2011;15:158–60.
- 22 Sau M, Hill NCW. Pyoderma gangrenosum of the vulva. *Br J Obstet Gynaecol* 2001;108:1197–8.
- 23 Satoh M, Yamamoto T. Genital pyoderma gangrenosum: Report of two cases and published work review of Japanese cases. *J Dermatol* 2013;40:840–3.

24 Dixit S, Selva-Nayagam P, Hamann I, Fischer G. Vulvovaginal Pyoderma Gangrenosum Secondary to Rituximab Therapy. J Low Genit Tract Dis 2014;19.

Figura 1

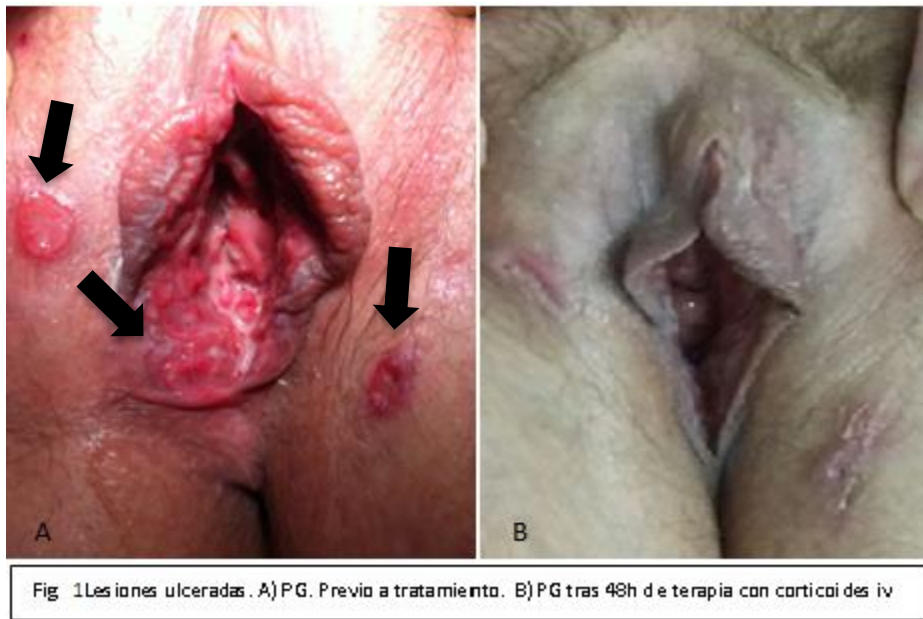


Figura 2 PET/CT

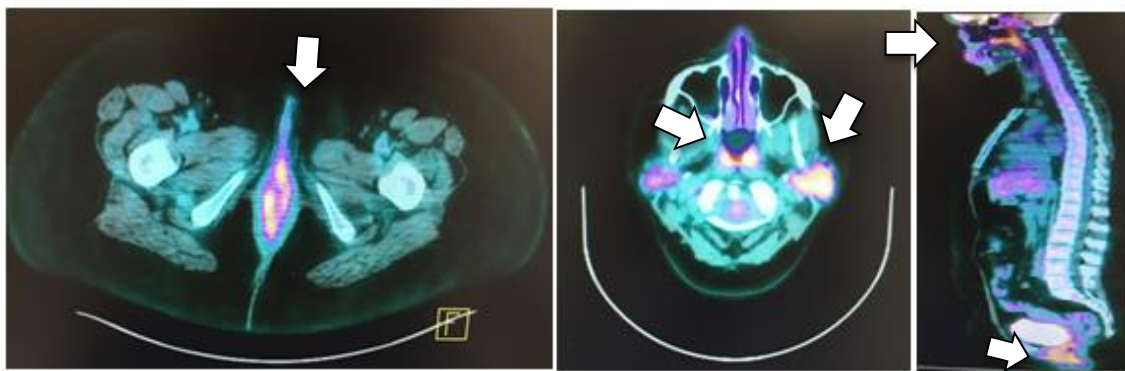
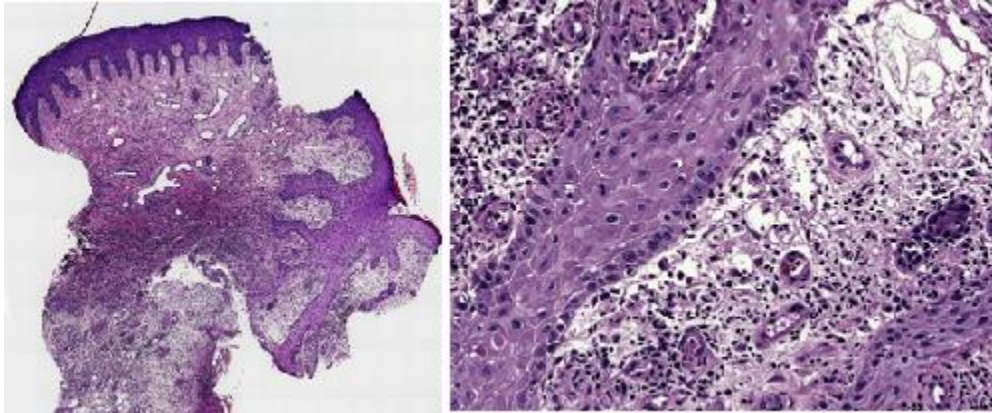


Fig 2 PET/CT: Se observan áreas con aumento del índice metabólico en zona vulvar, amígdalas palatinas y faríngeas, celdillas mastoideas, engrosamiento mucoso de fosa nasal derecha y celdillas etmoidales.

**Figura 3**

3A. Intenso proceso inflamatorio con extensión folicular y formación de abscesos intradérmicos. (HE 100X)

3B. Numerosas estructuras vasculares bajo el epitelio de marcados endotelios y paredes engrosadas con polimorfonucleares. (HE 400X)