

Pyoderma gangrenosum associated with ulcerative colitis: response to infliximab

A. López San Román, F. Bermejo, I. Aldanondo¹, E. Carrera, D. Boixeda and E. Muñoz Zato¹

Services of Gastroenterology and ¹Dermatology. University Hospital Ramón y Cajal. Madrid. Spain

ABSTRACT

Pyoderma gangrenosum is an extraintestinal manifestation of inflammatory bowel disease that can be therapeutically troublesome. We comment on the case of a patient with clinically inactive ulcerative colitis who progressively developed necrotic lesions on both tibial aspects of his legs, which corresponded both clinically and histologically to pyoderma gangrenosum. Treatment with steroids and azathioprine could not control this complication. A single dose of infliximab 5 mg/kg was given, achieving an impressive response of the skin lesions followed by complete healing 3 months later. Infliximab can be useful in the management of refractory extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease.

Key words: Infliximab. Ulcerative colitis. Pyoderma gangrenosum.

López San Román A, Bermejo F, Aldanondo I, Carrera E, Boixeda D, Muñoz Zato E. Pyoderma gangrenosum associated with ulcerative colitis: response to infliximab. *Rev Esp Enferm Dig* 2004; 96: 420-424.

INTRODUCTION

Although the different indications of infliximab therapy in inflammatory bowel disease (IBD) are nowadays better established thanks to clinical trials, there are some circumstances whose not so frequent presentation determines that available evidence appears rather as short clinical series or even isolated clinical cases. A typical example are extraintestinal manifestations, which can condition the therapeutic approach to IBD (1-3). Mucocutaneous manifestations like erythema nodosum and pyoderma gangrenosum (PG) are of special importance. The latter is a specially destruc-

tive lesion whose activity not always parallels that of the intestinal disease, and gives way to special therapeutic challenges. We assisted a patient diagnosed with ulcerative colitis who developed a bilateral PG in his legs, refractory to steroids and azathioprine. A complete response was achieved by the off-label use of infliximab.

CASE REPORT

A 45-year-old male had been diagnosed 12 years before with ulcerative pancolitis. While on prophylaxis with mesalazine (1200 mg/d) he consulted in another hospital because of the appearance of bilateral lesions on the anterior aspects of his legs consisting in ulcers with a necrotic center and livid margins, and a destructive tendency; they had been biopsied and identified as PG. His colitis appeared to be clinically inactive, which was confirmed by endoscopy and biopsy. Local cures, accompanied by oral prednisone (1 mg per kg and day), and azathioprine adjusted to erythrocyte thiopurine methyltransferase activity to 2.5 mg/kg/day. One month later the lesions had not got any better, and therefore he was transferred to our center.

On admission, lesions showed marked ulceration and necrosis, as well as intense inflammatory activity (Fig. 1). Both serum C-reactive protein (7.1 mg/l) and erythrocyte sedimentation rate (26 mm/h) were slightly elevated. After two more weeks of the previous treatment, time during which the absence of active colitis and the histological diagnosis of skin lesions were confirmed, the pyoderma worsened, and the patient was informed about the different possibilities of therapy. The final decision favored an off-label use of infliximab (Remicade[®], Centocor, Malvern, PA, USA). Before the drug was used, active infection, positivity of antinuclear antibodies and presence of tuberculous infection were all ruled out, the latter by intradermal PPD (followed by a booster dose one week later), anamnesis and chest

Recibido: 27-01-04.
Aceptado: 02-02-04.

Correspondencia: Fernando Bermejo San José. Ríos Rosas, 17, 5º C. 28003 Madrid. e-mail: fbermejos@medynet.com



Fig. 1.- Ulcerated lesions on the anterior aspects of both legs. Pyoderma gangrenosum before infliximab therapy.
Lesiones ulceronecroticas en cara anterior de ambas piernas. Pioderma gangrenoso antes del tratamiento con infliximab.



Fig. 2.- Pyoderma gangrenosum in an early response phase: residual lesions 2 weeks after infliximab infusion.
Pioderma gangrenoso en fase de curación: lesiones residuales trascurridas 2 semanas desde la infusión de infliximab.

X-rays (4). After two months of prednisone and azathioprine therapy, infliximab 5 mg per kg was administered in i.v. infusion, followed by a rapid amelioration of skin lesions (Fig. 2). Complete healing was achieved 3 months later.

The patient has remained under azathioprine monotherapy. Steroids were withdrawn 3 months after the infliximab perfusion. Maintenance reinfusions have been planned but have not been necessary, since lesions have not recurred after 12 months of follow-up.

DISCUSSION

Extraintestinal manifestations complicate the course of IBD in a significant percentage of cases (1,2). Pyoderma gangrenosum is rare amongst extraintestinal mucocutaneous manifestations and affects 1-5% of patients with IBD (5,6), although in our own experience its incidence has been even lower (0.7% of ulcerative colitis) (7). It is seen more frequently in ulcerative colitis than in Crohn's disease, and initially manifests as painful pustulae that grow into ulcers with livid margins and a necrotic base; lesions can be multiple and leave a scar upon healing. Their preferential location is the anterior aspect of legs (6).

PG can respond to the treatment of IBD, but its relationship to this is less clear than that of other mucocutaneous manifestations such as erythema nodosum (5). Sometimes it has a completely independent course, and, as happened in our case, needs specific treatment. For this, many drugs have been empirically used, like steroids, azathioprine (both useless in our patient), cyclosporine (8) and other drugs.

Infliximab is a monoclonal antibody against tumor necrosis factor- α (TNF- α) whose efficiency has been proved in patients with Crohn's disease (9,10). Its possible use in the management of ulcerative colitis is cu-

rently subject to investigation (11-13). The response of extraintestinal mucocutaneous manifestations to this drug, has been recently described in clinical cases or short series (14-24), opening new ways to its management. A good response has nearly always been observed. In a recent retrospective series of 13 patients with PG (12 with Crohn's disease and 1 with ulcerative colitis), the efficacy of infliximab reached 100% (25). Administration schedule has been all but uniform in the various published cases. In some of them an initial infusion was used, followed by another in weeks 2 and 6. In many instances additional doses were deemed necessary. We opted for a single infusion in our patient, as in two of the cases studied by Regueiro et al (25). Future studies will have to elucidate which is the ideal schedule in these patients. Recommendations from the Spanish Group for the Study of Crohn's disease and Ulcerative Colitis (GETECCU), point to the convenience of using three doses in such cases, as is currently widespread practice in the management of inflammatory Crohn's disease, a setting where a single dose was earlier recommended (26).

The pathogenesis of PG is far from clear, but this lesion probably involves immune mechanisms akin to those implied in IBD. This is the reason why different therapies aiming at controlling the inflammatory response, like infliximab itself, have been used in its management. A further speculation is whether the positive effect of infliximab is a direct one or is rather mediated by the control of intestinal inflammation (20). Our case, where no intestinal activity was present, seems to support the former option.

Scarce and not uniformly gathered evidence makes it difficult to draw conclusions. Nevertheless, it is clear that infliximab can be a good option to control extraintestinal manifestations that grow into a protagonist clinical role and do not respond to usual therapeutic measures.

REFERENCES

1. Veloso FT, Carvalho J, Magro F. Immune-related systemic manifestations of inflammatory bowel disease. A prospective study of 792 patients. *J Clin Gastroenterol* 1996; 23: 29-34.
2. Levine JB, Lukowski-Trubish D. Extraintestinal considerations in IBD. *Gastroenterol Clin North Am* 1995; 24: 633-46.
3. Grand RJ. Treatment of extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 1998; 4: 72-3.
4. Obrador A, López San Román A, Muñoz P, Fortún J, Gassull MA. Consensus guideline on tuberculosis and treatment of inflammatory bowel disease with infliximab. *Gastroenterol Hepatol* 2003; 26: 29-33.
5. Apgar JT. Newer aspects of inflammatory bowel disease and its cutaneous manifestations: a selective review. *Semin Dermatol* 1991; 10: 138-47.
6. Callen JP. Pyoderma gangrenosum. *Lancet* 1998; 351: 581-5.
7. Valer P, Bermejo F, López San Román A, Carrera E, González R, García Plaza A. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease (abstract). *Rev Esp Enferm Dig* 2003; 95 (Supl I): 79.
8. Friedman S, Marion JF, Scheri E, Rubin PH, Present DH. Intravenous cyclosporin in refractory pyoderma gangrenosum complicating inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2001; 7: 1-7.
9. Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, Mayer L, Present DH, Brakman T, et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. *N Engl J Med* 1997; 337: 1029-35.
10. Present DH, Rutgeerts P, Targan SR, Hanauer SB, Mayer L, van Hogezand RA, et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 1398-405.
11. Su C, Salzberg BA, Lewis JD, Deren J, Kornbluth A, Katzka DA, et al. Efficacy of anti-tumor necrosis factor therapy in patients with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2576-84.
12. Probert CSJ, Hearing SD, Schreiber S, Kühbacher T, Ghosh S, Arnott IDR, et al. Infliximab in moderately severe glucocorticoid resistant ulcerative colitis: a randomised controlled trial. *Gut* 2003; 52: 998-1002.
13. Bermejo F, López San Román A, Hinojosa J, Castro L, Jurado C, Gómez-Belda AB. Infliximab induces clinical, endoscopic and histological response in refractory ulcerative colitis. *Rev Esp Enferm Dig* 2004; 96: 94-102.
14. Botros N, Pickover L, Das KM. Image of the Month. Pyoderma gangrenosum caused by ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2000; 118: 654.
15. Tan MH, Gordon M, Lebwohl O, George J, Lebwohl MG. Improvement of pyoderma gangrenosum and psoriasis associated with Crohn disease with anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody. *Arch Dermatol* 2001; 137: 930-3.
16. Arnott ID, McDonald D, Williams A, Ghosh S. Clinical use of Infliximab in Crohn's disease: the Edinburgh experience. *Aliment Pharmacol Ther.* 2001; 15: 1639-46.
17. Hong JJ, Merel NJ, Hanauer SB. Treatment of pyoderma gangrenosum complicating Crohn's disease with infliximab. *Gastroenterology* 2001; 120: A621.
18. Romero-Gómez M, Sánchez-Muñoz D. Infliximab induces remission of pyoderma gangrenosum. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14: 907.
19. Triantafillidis JK, Cheracakis P, Sklavaina M, Apostolopoulou K. Favorable response to infliximab treatment in a patient with active Crohn disease and pyoderma gangrenosum. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37: 863-5.
20. Ljung T, Staun M, Grove O, Fausa O, Vatn MH, Hellstrom PM. Pyoderma gangrenosum associated with Crohn's disease: effect of TNF-alpha blockade with infliximab. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37: 1108-10.
21. Grange F, Djilali-Bouzina F, Weiss AM, Polette A, Guillaume JC. Corticosteroid-resistant pyoderma gangrenosum associated with Crohn's disease: rapid cure with infliximab. *Dermatology* 2002; 205: 278-80.
22. Batres LA, Mamula P, Baldassano RN. Resolution of severe peristomal pyoderma gangrenosum with infliximab in a child with Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 34: 558-60.
23. Zaccagna A, Bertone A, Puiatti P, Picciotto F, Sprujevnik T, Santucci R, et al. Anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody (infliximab) for the treatment of Pyoderma gangrenosum associated with Crohn's disease. *Eur J Dermatol* 2003; 13: 258-60.
24. Mimouni D, Anhalt GJ, Kouba DJ, Nousari HC. Infliximab for peristomal pyoderma gangrenosum. *Br J Dermatol* 2003; 148: 813-6.
25. Regueiro M, Valentine J, Plevy S, Fleisher MR, Lichtenstein GR. Infliximab for treatment of pyoderma gangrenosum associated with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1821-6.
26. Domènech E, Esteve-Comas M, Gomollón F, Hinojosa J, Obrador A, Panés J, et al. Recommendations for the use of infliximab (Remicade®) in Crohn's disease. GETECCU 2001. *Gastroenterol Hepatol* 2002; 25: 162-9.

Pioderma gangrenoso asociado a colitis ulcerosa: respuesta a infliximab

A. López San Román, F. Bermejo, I. Aldanondo¹, E. Carrera, D. Boixeda y E. Muñoz Zato¹

Servicios de Gastroenterología y ¹Dermatología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

RESUMEN

Dentro de las manifestaciones extraintestinales de la enfermedad inflamatoria intestinal, el pioderma gangrenoso plantea con frecuencia dificultades terapéuticas. Presentamos el caso de un enfermo diagnosticado de colitis ulcerosa, inactiva en ese momento, que presentó un pioderma gangrenoso en miembros inferiores y no respondió a esteroides y azatioprina. Se administró una dosis

de 5 mg/kg de infliximab obteniendo una rápida mejoría de las lesiones y la completa curación a los 3 meses. Infliximab puede ser útil en manifestaciones extraintestinales de la enfermedad inflamatoria intestinal, como el pioderma gangrenoso, si no responden a los tratamientos habituales.

Palabras clave: Infliximab. Colitis ulcerosa. Pioderma gangrenoso.

INTRODUCCIÓN

Aunque las indicaciones del tratamiento con infliximab en la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) van quedando establecidas mediante investigación clínica, existen una serie de circunstancias cuya rareza determina que la evidencia disponible vaya apareciendo sobre todo en forma de series cortas o de casos clínicos aislados. Un ejemplo típico son las manifestaciones extraintestinales que pueden condicionar la aproximación terapéutica a la misma (1-3). Entre estas manifestaciones extraintestinales, destacan por su frecuencia las mucocutáneas, como el eritema nodoso y el pioderma gangrenoso (PG). Este último constituye una lesión especialmente destructiva, que en ocasiones lleva un curso independiente de la EII y plantea problemas terapéuticos importantes. Hemos atendido a un paciente diagnosticado de colitis ulcerosa que presentó un PG en miembros inferiores sin respuesta a esteroides y azatioprina. El tratamiento de esta afectación requirió el empleo de infliximab, obteniendo una respuesta completa al mismo.

CASO CLÍNICO

Varón de 45 años, afecto de una pancolitis ulcerosa de 12 años de evolución y bajo tratamiento profiláctico con mesalazina a dosis de 1200 mg/d. Consultó en otro centro por aparición de unas lesiones bilaterales, en cara anterior de piernas, ulceradas de centro necrótico y bordes violáceos, con tendencia destructiva, identificadas mediante clínica y biopsia como PG. La colitis estaba clínicamente inactiva, y esta situación se confirmó mediante endoscopia y biopsia. Se inició tratamiento local acompañado de prednisona vía oral a 1 mg por kg de peso y día, y azatioprina a dosis ajustadas por actividad TPMT (tiopurina metiltransferasa) a 2,5 mg por kg de peso y día. Al mes las lesiones no mejoraron, por lo que se solicitó traslado a nuestro centro.

A su llegada, las lesiones mostraban un importante componente de ulceración y necrosis, así como gran actividad inflamatoria (Fig. 1). Los valores de la proteína C reactiva (7,1 mg/l) y la velocidad de sedimentación (26 mm/h) estaban ligeramente elevados. Tras mantener dos semanas el tratamiento previo, tiempo durante el que se volvió a confirmar tanto la ausencia de actividad mediante endoscopia como el diagnóstico histológico mediante nueva biopsia de la lesión cutánea (histología con marcado infiltrado inflamatorio de neutrófilos y linfocitos, y ulceración que alcanza la zona más profunda de la biopsia), y ante el empeoramiento de las lesiones se informó al paciente de las posibilidades de tratamiento. Se optó por solicitar el empleo de infliximab (Remicade®, Centocor, Malvern, Pennsylvania, EE.UU.) en uso compasivo. Mientras tanto, se descartaron infección activa, positividad de anticuerpos antinucleares y presencia de infección tuberculosa activa o latente, mediante intradermorreacción

con PPD (inicial y segunda dosis a la semana), anamnesis y radiografía de tórax (4). Transcurridos 2 meses desde el inicio del tratamiento con prednisona y azatioprina, se administró una perfusión de infliximab a dosis de 5 mg por kg de peso, con lo que se objetivó una mejoría rápida de las lesiones (Fig. 2). La curación final completa se obtuvo 3 meses después.

El paciente ha continuado bajo tratamiento con azatioprina, siendo posible la retirada de esteroides a los 3 meses sin reaparición de la actividad extraintestinal. Se ha planteado la posibilidad de administrar reinfusiones, si ello fuera necesario, aunque transcurridos 12 meses no ha recurrido la lesión cutánea.

DISCUSIÓN

Las manifestaciones extraintestinales complican el curso y el tratamiento de la EII en un porcentaje apreciable de pacientes (1,2). Dentro de las manifestaciones extraintestinales mucocutáneas, el PG aparece en el 1-5% de los pacientes con EII (5,6), aunque en nuestro medio la incidencia ha sido algo inferior (0,7% de colitis ulcerosas) (7). Es más típico de la colitis ulcerosa que de la enfermedad de Crohn, y se manifiesta inicialmente como pústulas dolorosas que aumentan de tamaño formando úlceras con bordes violáceos y base necrótica; pueden ser múltiples y dejan cicatriz tras la curación. Se localiza más frecuentemente en las extremidades inferiores (6).

El PG puede responder al tratamiento de base de la EII, pero su relación con la actividad de esta es menos evidente que en otras manifestaciones extraintestinales mucocutáneas como el eritema nodoso (5). Así, en ocasiones lleva un curso independiente y, como sucedió en nuestro caso, precisa un tratamiento específico, para el que existen numerosas alternativas empíricas, como esteroides, azatioprina (estos dos fármacos fueron utilizados sin éxito en el caso que presentamos), ciclosporina (8) y otros fármacos.

Infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico anti-TNF- α que ha demostrado su eficacia en pacientes con enfermedad de Crohn (9,10). Su utilidad en el tratamiento de la colitis ulcerosa está siendo objeto de investigación en la actualidad (11-13). La respuesta a este fármaco de las manifestaciones extraintestinales mucocutáneas tipo PG ha sido recientemente descrita en algunas publicaciones de casos aislados o series cortas (14-24), y abre nuevas perspectivas en su manejo. La lesión dermatológica respondió bien en la mayoría de los estos casos. Incluso en una reciente serie retrospectiva de 13 pacientes (12 con enfermedad de Crohn y 1 con colitis ulcerosa) con PG, la eficacia de infliximab alcanzó el 100% (25). La pauta de administración de infliximab utilizada en los casos publicados es muy diversa; en muchos de ellos se optó por una infusión inicial y otras en las semanas 2 y 6, y en un porcentaje significativo se administraron nuevas dosis con posterioridad. En nuestro paciente se optó por

una única infusión del fármaco, como en dos de los casos de la serie de Regueiro y cols. (25). Será preciso determinar en futuros estudios cuál es la pauta terapéutica más adecuada en estos pacientes. Las recomendaciones del Grupo Español de Estudio de la Enfermedad de Crohn y la Colitis Ulcerosa apuntan a la conveniencia de administrar 3 dosis en estos casos, tal como se hace ya en la enfermedad de Crohn inflamatoria, en la que antes se recomendaba una dosis única (26).

La patogenia del PG no está totalmente aclarada pero parece tratarse de una lesión mediada por mecanismos inmunes similares a los de la EII. Por ello, diversas terapias que actúan para controlar la respuesta inflamatoria, como infliximab, han sido utilizadas en su tratamiento. Así

mismo, se ha especulado sobre si el efecto de infliximab en el PG es consecuencia de la curación de las lesiones intestinales de la EII subyacente, o se trata de un efecto directo del fármaco sobre las lesiones de la piel (20). Nuestro caso (sin actividad inflamatoria intestinal en el momento de instaurar el tratamiento) parece apoyar esta última opción.

Aunque es difícil extraer conclusiones, dada la escasa evidencia disponible y lo poco estructurado de su recogida, hay que tener en cuenta que la administración de infliximab en perfusión puede ser una herramienta útil en situaciones en las que manifestaciones extraintestinales de la EII, como el PG, adquieran protagonismo clínico y no respondan a los medios habituales de tratamiento.