



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION
SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA**



**USO DE LA INMUNOGLOBULINA INTRAVENOSA
EN LA FASE AGUDA DE Pioderma
GANGRENOSO**

**REPORTE DE UN CASO Y REVISION
DE LA LITERATURA**

TRABAJO DE FIN DE CURSO

QUE PRESENTA:

DR. ALBERTO TELLO VILLALAZ

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN:

**ALERGIA E INMUNOLOGIA CLINICA
PEDIATRICA**



MEXICO, D. F.

2002

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION
SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA**

**USO DE LA INMUNOGLOBULINA INTRAVENOSA EN LA FASE AGUDA DE
PIDERMA GANGRENOSO. REPORTE DE UN CASO Y REVISION DE LA
LITERATURA.**

TRABAJO DE FIN DE CURSO

DR. ALBERTO TELLO VILLALAZ

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN ALERGIA E
INMUNOLOGIA CLINICA PEDIATRICA.**

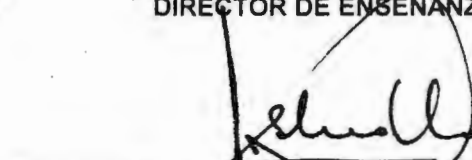
MEXICO, D.F.

2002.

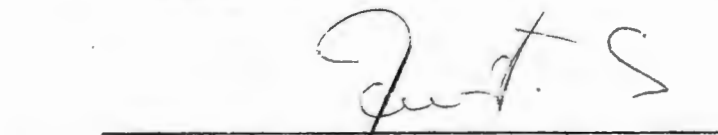
**USO DE INMUNOGLOBULINA INTRAVENOSA EN LA FASE
AGUDA DE Pioderma GANGRENOSO. REPORTE DE UN
CASO Y REVISION DE LA LITERATURA.**



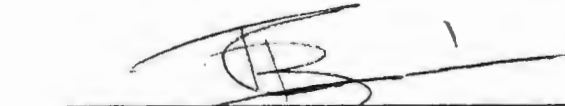
DR. PEDRO SANCHEZ MARQUEZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



DR. LUIS HESHIKI NAKANDAKARI
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DR. JOSE G. HUERTA LOPEZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE POSGRADO DE ALERGIA E
INMUNOLOGIA CLINICA PEDIATRICA



DR. RENATO BERRON PEREZ
PROFESOR ADJUNTO CURSO DE POSGRADO DE ALERGIA E
INMUNOLOGIA CLINICA PEDIATRICA



DRA. CAROLA DURAN MCKINSTER
ENCARGADA DEL SERVICIO DE DERMATOLOGIA



DR. VICTOR HERNANDEZ BAUTISTA
MEDICO ADSCRITO SERVICIO DE INMUNOLOGIA

INDICE

	Páginas
I. Resumen -----	4
II. Abstract -----	5
III. Introducción -----	6
IV. Justificación -----	7
V. Objetivos -----	8
VI. Material y método -----	9
VII. Criterios de inclusión -----	10
VIII. Criterios de exclusión -----	10
IX. Criterios de eliminación -----	10
X. Resultados -----	12
XI. Descripción de la enfermedad -----	14
XII. Clasificación -----	16
XIII. Histopatología -----	17
XIV. Diagnóstico -----	18
XV. Diagnóstico diferencial -----	19
XVI. Enfermedades asociadas -----	20
XVII. Tratamiento -----	22
XVIII. Discusión -----	24
XIX. Conclusión -----	32
XX. Bibliografía -----	33

USO DE LA INMUNOGLOBULINA INTRAVENOSA EN LA FASE AGUDA DEL PIODERMA GANGRENOSO, REPORTE DE UN CASO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA.

**DR. Tello Villalaz a, DR. Berrón Perez R, DR Huerta Lopez J, DRA Duran
Mckinster C, DR Hernández Bautista V.**

INTRODUCCIÓN: El pioderma gangrenoso(PG) es una enfermedad caracterizada por la aparición de úlceras cutáneas de crecimiento rápido, dolorosas de bordes levantados, centro necrótico, exudado purulento, de etiología desconocida. Su presentación es poco frecuente en la edad pediátrica. El tratamiento se basa principalmente en la aplicación de esteroides sistémicos e inmunosupresores

OBJETIVOS: Reportar el caso de un paciente femenino de 6 años con diagnóstico de pioderma gangrenoso, que fue tratada con inmunoglobulina intravenosa y revisión de la literatura.

MÉTODO: Se procedió a tomar información del expediente clínico de un paciente femenino de 6 años de edad hospitalizada en el servicio de inmunología del Instituto Nacional de Pediatría en mayo del 2000, con diagnóstico de pioderma gangrenoso. A la cual se le aplicó inmunoglobulina intravenosa, asociada con esteroides a dosis bajas en la fase aguda de la enfermedad. Se siguió durante 21 meses.

Se realizó una revisión de la literatura, utilizando como base de datos Medline, Pubmed, Ovid, Artemisa, Scielo, Mdconsult, Ixquick, RENCIS.

RESULTADOS: La paciente presentó posterior a trauma en glúteo derecho, lesión ulcerosas en glúteo derecho, rodillas y codos, las cuales presentaban crecimiento rápidamente progresivo alcanzando los 30 cm. de diámetro en 48 h, se procedió a la aplicación de inmunoglobulina intravenosa a 400 mg/kg y prednisona a 0.5 mg/kg.. con la aplicación de la inmunoglobulina se observó detención inmediata en el crecimiento de las úlceras y la no aparición de nuevas lesiones. Con tendencia a la mejoría de las lesiones, sin recaídas de la enfermedad.

Se encontró en la revisión que el PG se asocia en un 50% a otras enfermedades sistémicas, el 69% de los pacientes se curan en el primer año de la enfermedad, se presenta en un 4% en la edad pediátrica con un pico de incidencia a los 10 años. Las úlceras son invalidantes, ameritan hospitalización para recibir antibióticos

La etiología es desconocida, pero hay evidencias de alteraciones inmunológicas, tanto humorales como celulares. Se ha reportado alteraciones en los niveles de linfocitos T supresores /cooperadores.

Se encontraron 84 reportes de estudios relacionados con epidemiología, clasificación, localización de las úlceras, enfermedades asociadas, alteraciones inmunológicas, tratamiento y los mecanismos de acción de la inmunoglobulina.

CONCLUSIÓN: El uso de inmunoglobulina intravenosa se asoció a la resolución de la enfermedad en nuestra paciente.

El tratamiento combinado de inmunoglobulina intravenosa, los corticosteroides y la talidomida actuaron de forma sinérgica logrando recuperación en la paciente. El inicio del tratamiento de forma oportuna y temprana evita complicaciones, tal como se realizó en nuestro paciente.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Pyoderma gangrenosum(PG) is a disease characterized by the appearance of cutaneous of fast growth, painful ulcers of raised edges, necrotic center, exudate purulent, of unknown etiology. Its presentation is little frequent in the pediatric age. The processing is based mainly on the application of sistemics and immunosuppresors steroids.

OBJECTIVES: To report the case of a girl patient of 6 years with PG diagnosis ,that was dealt with intravenous immunoglobulin (IVIG) and to make an overhaul of Literature.

METHOD: It was come to take information from the clinical file from a girl patient from 6 years from age hospitalized in the service of immunology service of the National Institute of Pediatria in May of the 2000, with pyoderma gangrenosum diagnosis. To which IVIG was applied to him, associate with steroids to low doses in the acute phase of the disease. It was followed during 21 months. An overhaul of Literature was made, using as data base Medline, Pubmed, Ovid, Artemisa, Scielo, Mdconsult, Ixquick, RENCIS.

RESULTS: The patient presented/displayed later to trauma in right buddock, injury ulcer in right buddock, knees and elbows, which quickly presented/displayed progressive growth reaching the 30 cm. of diameter in 48 h, were come to the application of 400 mg/kg IVIG to and prednisone to 0,5 mg/kg.. with the application of the immunoglobulin was observed immediate halting in the growth of the ulcers and the nonappearance of new injuries. With tendency to the improvement of the injuries, without relapses of the disease. One was in the overhaul that the PG is associated in a 50% to other sistemics diseases, 69% of the patients are cured in the first year of the disease, appears in a 4% in the pediatrics age with a tip of incidence between the 25 and 54 years of age, the ulcers are invalidate, need hospitalization to receive antibiotics the etiology is not known, but there are evidences of immunological alterations, as much humorals as cellular. Where it is observed alterations in the levels of lymphocytes T suppresors / cooperators. We're 84 reports of studies related to epidemiolgy, the classification, the location of the ulcers, the associate diseases. The immunological alterations, the processing, the mechanisms of action of the immunoglobulin.

CONCLUSION: The use of IVIG was associated to the resolution of the disease of the patient of our patient. The combined processing of IVIG, the corticosteroids and the talidomida one acted of sinergics form obtaining an acceptable recovery in our patient. The beginning of the processing of oportune and early form avoids complications, as it was made in our patient.

Introducción:

El Pioderma gangrenoso (PG) es considerado una entidad nosológica desde 1930 cuando Brunsting y colaboradores describieron en 5 pacientes úlceras cutáneas a los cuales ellos le asignaron ese nombre. La patogénesis de esta enfermedad cutánea es desconocida. (1,2).

Frecuentemente la aparición de estas lesiones se asocia con enfermedades sistémicas entre las que destaca la colitis ulcerativa, leucemia, cáncer, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, etc. En esta enfermedad se presenta el fenómeno de patergia en un 30% de los casos(8).

El diagnóstico se basa en las lesiones clínicas caracterizadas por la aparición brusca de una úlcera de bordes bien definidos, dolorosas y en la imagen histológica, que permite excluir otras patologías.

El tratamiento se basa principalmente en la administración de corticosteroides a dosis elevadas asociados ha inmunosupresores como: la Ciclosporina, talidomida, tacrolimus, ciclofosfamida. (29,49,46,49,51).

En este reporte se presenta el caso de una paciente de 6 años de edad a la cual se le diagnóstico Pioderma gangrenoso (PG) tratada en su fase aguda dosis mínima de Hidrocortisona a 0.5 mg/kg cada 6 horas asociada con Inmunoglobulina intravenosa a 400 mg/kg dosis única, observándose una muy buena respuesta a corto plazo, posteriormente se le agregó talidomida a 100 mg/día. La paciente continuo su control en consulta externa por un periodo de 21 meses observándose una evolución con tendencia a la resolución del cuadro cutáneo, sin presentar recaídas.

Justificación:

El PG es una enfermedad poco frecuente, en donde no se tiene una cifra exacta de casos reportado en la literatura, cuya etiología no se conoce por completo, de evolución tórpida, que puede compromete la de vida del paciente y es potencialmente fatal.

La escasa información que existe en la literatura sobre la utilización de la Inmunoglobulina intravenosa en la fase aguda en el tratamiento del Pioderma gangrenoso justifica la realización de este reporte, así como la evolución satisfactoria.

El esquema de tratamiento con inmunoglobulina intravenosa permitió una evolución favorable en esta paciente, mejorando la calidad de vida y evitando complicaciones inherentes al proceso ulcerativo así como complicaciones secundarias a la utilización de tratamientos convencionales con esteroides e inmunosupresores.

Objetivos:

- Reportar el caso de un paciente femenino de 6 años con diagnóstico de PG quien recibió inmunoglobulina intravenosa en la fase aguda de la enfermedad.
- Realizar una revisión de las publicaciones sobre PG.

Material y método

DISEÑO:

- **Lugar de realización:** Instituto Nacional De Pediatría de la ciudad de México, hospital de 3er nivel que recibe pacientes del Distrito Federal y de los diferentes estados de la república. Consta de 231 camas, de las cuales el servicio de inmunología posee 6 camas para hospitalización, con una atención en consulta externa de 1513 pacientes al año y un promedio de 109 pacientes hospitalizados por año.
- **Tipo de estudio:**

Reporte de un caso y revisión de la literatura.

Descripción general del estudio:

Reporte del caso

Se revisó de forma retrolectiva y prolectiva el expediente clínico de la paciente, siendo las variables de interés, el sexo, la edad, tiempo de evolución de las úlceras y pústulas, laboratorios(biometría hemática y diferencial, química sanguíneas, enzimas hepáticas, tiempo de coagulación, cultivos para hongos y micobacterias típicas y atípicas, niveles séricos de inmunoglobulinas,, complejos inmunes circulantes, mieloperoxidasa, protein cinasa 3,, anticuerpos antinucleares, citometría de flujo, anticuerpos del núcleo, factor reumatoideo, biopsias de piel, VDRL y hemocultivos). Tratamiento recibido en la fase aguda de la enfermedad.

Búsqueda sistematizada de la bibliografía

Biblioteca del INP, utilizando la base de datos de Medline, PubMed, Ovid, Artemisa(fuente nacional), Scielo (fuente latinoamericana), Mdconsult, IXQUICK.

- **Criterios de inclusión:**

1. Artículos publicados en humanos, en idioma inglés que trataran sobre uso de inmunoglobulina intravenosa en el PG.
2. Artículos publicados sobre la administración de inmunosupresores en el PG.
3. Artículo que reportan otras modalidades terapéuticas en el PG.
4. Enfermedades sistémicas relacionadas con Pyoderma gangrenoso

- **Criterios de exclusión:**

1. Artículos en el que solo fueron encontrados los abstract.
2. Estudios sin resultados presentados en forma objetiva.
3. Artículos publicados en otros idiomas diferentes al inglés y español.

- **Criterios de eliminación:**

1. Artículos que se repitan en las diferentes bases de datos.
2. Artículos no encontrados mediante el sistema RENCIS.

Se procedió a tomar información del expediente clínico de una paciente femenina de 6 años de edad, hospitalizada en el servicio de Inmunología del Instituto Nacional de Pediatría en mayo del 2000, con diagnóstico de Pioderma gangrenoso.

Posteriormente se continuó su control en la consulta externa por un periodo de 21 meses, donde se evaluó la evolución de las heridas y la presencia de recurrencias de las úlceras o de la presentación de enfermedades sistémicas.

Se procedió a recopilar información en la biblioteca del INP, en Internet con las palabras claves de Pyoderma gangrenosum, intravenous immunoglobulin in pyoderma gangrenosum, Glucocorticoids in pyoderma gangrenosum, inmunosupresors in pyoderma gangrenosum, limitando la búsqueda a idioma inglés, en humanos, en los últimos 10 años.

De los artículos obtenidos, se seleccionaron los referentes a epidemiología, curso clínico, sitio de las lesiones, clasificación, enfermedades sistémicas asociadas y tratamiento.

Los artículos que no fueron encontrados en Internet, se localizaron en las diferentes bibliotecas nacionales mediante el sistema RENCIS.

RESULTADOS

La paciente inició su padecimiento al recibir trauma en el muslo derecho. A las 48 h se observó la aparición de una úlcera en el sitio del traumatismo, de crecimiento rápido alcanzando en 48 horas un diámetro de 30 cm. Simultáneamente, presentó en codos y rodillas pequeñas pústulas que evolucionaron a vesículas, asociada a malestar general y fiebre. Fue evaluada y se le realizó el diagnóstico de PG por las manifestaciones clínicas que presentaba la paciente en ese momento. Luego se realizaron estudios de laboratorio obteniéndose los siguientes resultados: Biometría hemática completa con una hemoglobina en 13.4 mg/dl, leucocitosis de 42 000, con 90% de neutrófilos, 5% de linfocitos, 1 monocito y 4 bandas, plaquetas en 290,000. los tiempos de coagulación fueron, TPT 33%, TP 83%. Los cultivo para micobacteria atípicas y hongos fueron negativos Su cultivo fue negativo por micobacterias atípicas. Los estudios inmunológicos reportaron niveles de Inmunoglobulinas IgG 1345 nl. (607-1228), IgM 346 nl. (45-196), IgA 187 nl. (32-199), PCR 37 UI/ ML, mieloperoxidasa negativo, PR3 negativo, complejos inmunes circulantes 2,Cd11b positivo, CD18 positivo, Nitroazul de tetrasolio 32%(valor nl. >20%) ANA negativo, ENA 6 negativo, factor reumatoide negativo. La biopsia de piel reportó en piel y tejido subcutáneo inflamación aguda y bulas sub. Epidérmicas compatibles con PG. Cultivos de las lesiones dérmicas negativos, hemocultivos negativos, VDRL negativo. Descartándose otras patologías.

Se le administró Hidrocortisona a dosis equivalente de Prednisona 0.5mg/Kg/d dividido en 3 dosis y gammaglobulina intravenosa a una dosis total de 2g/Kg dosis únicas, observándose en las 24 horas detención del crecimiento de las úlceras en glúteo, en rodillas y codos.

No hubo aparición de nuevas lesiones. A los 6 días de internamiento a la paciente se le inicia talidomida a 100 Mg cada día VO. Completa un mes de internamiento y egresa con mejoría de su cuadro, continúa control en la consulta externa por un periodo de 21 meses se observó cicatrización completa de las lesiones y no presentó recaídas.

Los artículos encontrados se agruparon en epidemiología, curso clínico, localización de las lesiones, enfermedades asociadas y tratamiento.

De la búsqueda se seleccionaron 84 artículos de MEDLINE, MDCONSULT, SCIELO, OVID, ARTEMISA, , ALTAVISTA.

Los resultados se expresaron en forma descriptiva siguiendo el esquema de desarrollo propuesto en los objetivos y presentando las referencias bibliográficas correspondientes.

De los cuales 4 artículos eran epidemiológicos, 1 de localización de las úlceras, 3 de clasificación, 14 artículos trataban de enfermedades asociadas, 32 artículos mencionaban los diferentes tratamientos que hay en el PG, 19 artículos hablaban sobre, el mecanismo de acción, las indicaciones y uso de la inmunoglobulina intravenosa, 3 artículos trataban sobre las alteraciones inmunológicas encontradas en el PG.

Los artículos eran experimentales comparativos, de revisión y de reportes de casos.

Se revisaron cuatro artículos específicos del uso de inmunoglobulina intravenosa en reportes de casos, en los que los autores recomiendan el uso de este medicamento asociado a esteroides, disminuyendo las recaídas y los efectos secundarios de los inmunosupresores.

DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD

Fue descrita por primera vez en 1916 por Brocq(1) como un "**phagenisme geometrique**" y en 1930 Brunsting y colaboradores la describen en un grupo de pacientes con colitis ulcerativa crónica que presentaban erupciones cutáneas inusuales. (1,2)

Las úlceras fueron llamadas pioderma gangrenoso porque fueron consideradas como lesiones gangrenosas secundarias a infección por estreptococo(2). Posteriormente se demostró que este factor no era relevante, pero el nombre de la entidad clínica, persistió.

El PG puede presentarse a cualquier edad, pero es más común en la edad adulta(8). Su presentación en la edad pediátrica es inusual, ya que sólo de un 3 a 4% de los casos se presentan en este grupo etáreo(8). Se han publicado casos de pacientes con PG desde los nueve meses de vida hasta los 81 años de edad (4, 5, 6, 9, 10), con un pico entre los 25 y 54 años (7). La incidencia es difícil de determinar, sin embargo en un estudio publicado realizado en una población de 500, 000 habitantes se encontraron 15 casos en 10 años de estudio(7) y en una revisión en el Instituto Nacional de Pediatría entre 1970 y 1994, se reportaron 8 casos(11).

El PG es más frecuente en el género femenino. Las lesiones son pápulas que evolucionan a pústulas y rápidamente desarrollan úlceras. Estas son muy dolorosas, bien definidas, de color púrpura rodeados de una zona de induración y eritema. El centro de la úlcera está compuesto por tejido granulomatoso y exudado seropurulento(1).

En la literatura se reporta que el 69% de los pacientes mejoran en el primer año y el 95% en los primeros 3 años. En la población pediátrica se encuentra una incidencia de aproximadamente del 4% de los casos de PG. (8).

La mortalidad no es exacta, pero hay publicaciones en las que se reporta una mortalidad entre el 20 y 30% cuando se asocia a sobre infecciones en piel por Pseudomonas(82).

También se encontró que el 50% de los pacientes con PG presentan asociación con otras enfermedades sistémicas como lo son enfermedades hematológicas, gastrointestinales, inmunológicas y oncológicas principalmente. (8)

El curso clínico es variable con periodo de exacerbación y remisión en algunos casos.

Clasificación

La clasificación del PG se basa en su aspecto clínico, rango de progresión, asociación a otras enfermedades sistémicas y a los cambios histológicos.

Ulcerativo

Pustular

Ampollosa

Vegetativo

Existe otra clasificación en donde se divide al PG en clásicos y variantes, donde la presentación clásica se caracteriza por úlceras con bordes bien definidos, rodeada de halo eritematoso y que afecta a la dermis.

Las lesiones son aisladas o en racimos que inician en una pústula discreta, rodeada de un halo eritematoso y que progresan rápidamente. Pueden presentarse en cualquier localización, pero principalmente se presentan en piernas, son muy dolorosas, ameritando el uso de narcóticos.

En cuanto a la presentación atípica del PG se nombran de acuerdo a la localización de las lesiones, como es el ejemplo del PG peri ostomal, vulvar, penial, escrotal, oral (3,8).

Histopatología

De acuerdo al tipo de lesión y el estadio, los hallazgos histopatológicos varían de pústulas intra epidérmica, infiltrado inflamatorio perivascular moderado en las etapas tempranas de forma inespecíficos a vasculitis necrotizantes o granulomatosas, o también se puede observar vasculitis linfocíticas (7,11).

Del fondo al borde de la úlcera se puede encontrar un infiltrado neutrofilico, con formación de abscesos. Hacia el borde el infiltrado se hace mixto, predominantemente linfocítico,

En el PG pustular hay pústulas perifolicular y folículos dilatados, rellenos con células polimorfo nucleares. (7)

En la variante ampollosa se observan bulas subcomeales, edema subepidérmico con vesiculaciones intra epidérmica, infiltrado neutrofilico y edema en la dermis. Hay formación de micro abscesos. (7)

En el PG vegetativo se observa hiperplasia pseudo epiteliomatosa con abscesos neutrofilicos focales con histiocitos periféricos y células gigantes de cuerpo extraño. (1, 3, 7, 8)

Diagnóstico

La evaluación diagnóstica de los pacientes con PG tiene dos objetivos: Descartar otra causa de ulceración cutánea y determinar si hay compromisos sistémicos asociado a otras enfermedades (3).

El diagnóstico del PG se basa en de las úlceras que son rápidamente progresivas, con bordes elevados, irregulares, exudado hemorrágicos, que se localizan en extremidades inferiores, tronco y cara principalmente (12).

El interrogatorio es de suma importancia en la obtención de datos que nos permitan llegar al diagnóstico, por permitimos descartar una serie de eventos que pueden precipitar la aparición de úlceras similares a los presentes en el PG, como lo es, las observadas por la ingesta de medicamentos como bromuros, yoduros y factores estimulantes de colonias(7).

Los exámenes de laboratonos como las cuentas totales de leucocitos, con sus diferenciales. La química sanguínea, la inmuno electroforesis, VDRL, ANCA, ANA, IgM, IgG, IgA, Anticuerpos anticardiolipinas. Como los cultivos, hemocultivos, toma de biopsias en el área de la úlcera, los estudios de gabinete como Rx de Tórax,, estudios con medios de contrastes en tracto gastrointestinal y endoscopia, resultan de mucha utilidad para descartar patologías que producen lesiones semejantes a las observadas en el PG.

(1, 7, 8, 12, 13).

La obtención de una biopsia y la toma de cultivos de las lesiones son sumamente importantes para la descartar otra patología. Es importante reconocer la posibilidad de extensión de las lesiones por la presencia del fenómeno de patérgia que presentan los pacientes con PG.

Diagnóstico diferencial

Halogenoderma

Vasculitis sistémica

Enfermedad facticia.

Mico bacteria tuberculosis y atípicas

Infecciones por mico bacterias atípicas

Amebiasis cutáneas

Sífilis

Picaduras de insecto

Infecciones virales. (hepatitis)

Micosis profundas. (blastomycosis)

Reacciones a drogas.

Gangrena.

Síndrome antifosfolípidos

Neoplasma

Traumas (3,7).



ENFERMEDADES ASOCIADAS

Se calcula que un 50% de los pacientes con PG tienen enfermedades sistémicas asociadas(1, 3, 7, 8).

La etiología y la patogenia del PG es desconocida, sin embargo se han descrito anomalías en el sistema inmune(3), El pioderma pustular se asocia con la presentación de colitis ulcerativa, mientras que el PG ampolloso se asocia a enfermedad mielodisplásica y el tipo vegetativo no se asocia con enfermedad sistémica(7).

La enfermedad intestinal inflamatoria

Se observa en el 33% de los pacientes con PG ulcerativo y pustular, mientras que los pacientes con PG presentan en un 5 % de enfermedad intestinal inflamatoria. Se cree que existe una reactividad cruzada entre E coli y ciertos antígenos cutáneos(7,20,21).

Artritis

Esta entidad se encuentra el 37% de los pacientes con PG ulcerativa. La forma más común es la inflamación mono articular asimétrica seronegativa. También se han reportado casos de síndrome de felty. Osteoartritis, sacroileitis(3, 7).

Neoplasias

Se ha reportado una asociación entre PG y enfermedades malignas en el 7% de los casos. La leucemia mieloide crónica es la que más frecuentemente se asocia (15, 16, 17, 18) . En el PG buloso, donde las lesiones cutáneas debutan, cerca del 25% de los pacientes mueren en los primeros 12 meses por complicaciones de la leucemia.

Los mielomas, generalmente del tipo IgA y las macroglobulinemias se asocian a PG del tipo ulcerativo, mientras que los linfomas no Hodgkin, los tumores sólidos como

carcinoides, carcinomas de colon, vesícula biliar, vejiga, próstata y mama, bronquios, ovario y carcinoma adrenocortical también están descritos en los pacientes con PG (5, 7, 8, 19).

Otras enfermedades que presentan asociación con el PG son el Lupus eritematoso sistémico (LES), artritis reumatoide, deficiencia de C7, Behcet, Wegener, sarcoidosis, hepatitis autoinmune, hepatitis C, cirrosis biliar primaria, hidroadenitis supurativa, acné, gastritis atrófica, diabetes mellitus, enfermedad de Takayasu (2,7,8,22). También se han reportado en pacientes con rinosinusitis (26) en pacientes con trombocitopenia (27) o en pacientes que han sufrido traumas como en cirugías o accidentes (23, 24, 25).

Tratamiento

Las lesiones en los pacientes con PG frecuentemente son incapacitantes y requieren hospitalización para la aplicación de analgésicos, antibióticos, inmunosupresores, corrección de las alteraciones metabólicas y cuidados locales(37).

Terapia local

Previene las infecciones secundarias, donde es primordial el lavado diario con soluciones salinas y antisépticas(28,29). Se recomienda también la aplicación de apósitos hidrocoloides, antibióticos tópicos como: mupirocina, ácido fusídico, peróxido de hidrógeno, peróxido de benzoilo o solución de ácido acético al 0.25%. La utilización de triamcinolona en solución inyectable de 40 mg/ml diluido 1:4 en lidocaina al 1%, aplicada dentro de la lesión a intervalos de 2 pulgadas ha demostrado una reducción en la progresión de la úlcera(29, 30, 34).

Otros tratamientos referidos son: el cromoglicato sódico tópico y la ciclosporina local(29).

Terapia sistémica

Consiste básicamente en la aplicación de corticoesteroides en dosis comprendida entre 1 a 2 mg/kg/d.

Inmunosupresores como la ciclosporina intravenosa, la Azatioprina, ciclofosfamida, el clorambucil, el tacrolimus(29, 40- 47) y la talidomida.

El uso de estos agentes va en aumento, su aplicación en el PG, es especialmente en aquellos casos en que se dio un fracaso en el tratamiento con corticoides o en aquellos casos donde los efectos secundarios al uso de esteroides se hace intolerable. Su mecanismo de acción es desconocido, pero se pone en relieve la existencia de defectos inmunológicos de fondo en el PG(29). Entre los inmunosupresores más utilizados están: Azatioprina, Ciclofosfamida, Clorambucil, Citocina Arabinosa y la Duanorubicina(29), Ciclosporina(29,40,41,42), Tacrolimus(29,43,44,45,46,47), Talidomida(11, 48-56).

La inmunoglobulina intravenosa ha alcanzado ocupar un lugar prominente en el tratamiento del PG, el cual ha demostrado buenos resultados en los diferentes estudios.

Otros tratamientos utilizado en el tratamiento del PG es con la exposición del paciente a oxígeno en cámaras hiperbáricas. (77). Realización de bioingeniería de la piel concomitante con inmunosupresores(78), trasplante autólogo de keratinocitos y mofetil micofenolato(79).

DISCUSIÓN

El pioderma gangrenoso (PG) es una enfermedad rara en la edad pediátrica, No hay predominio en género. La mayor incidencia en los adultos es a los 40 años y en la edad pediátrica a los 10 años de edad(11). El PG Se caracteriza por la presencia de úlceras cutáneas, crónicas, recidivantes. Se encuentra asociado a enfermedades sistémicas en 61 a 65% en niños(11).

La duración de la enfermedad varía. Se estima que el 69% de los pacientes mejoran dentro del primer año de evolución y el 95% en los tres primeros años. A pesar de la terapéutica la mejoría se aprecia entre los 6 y 9 meses después del inicio del tratamiento (8).

La etiología es aún desconocida, sin embargo hay evidencia cada vez más creciente de la presencia de alteraciones inmunológicas de fondo.

Se han descrito casos de PG asociados a diversas enfermedades inmunológicas tanto por defectos humorales como celulares, así como en pacientes inmunosuprimidos secundarios a tratamiento inmunosupresor o a infecciones.

Entre los defectos humorales se incluyen inmunodeficiencias primarias y secundarias(7),

Se han reportado gamapatías monoclonales en un 10% de los pacientes con PG, principalmente en las del tipo IgA. Estas usualmente son benignas, aunque se han reportados transformación a mielomas en pacientes con PG. En vista de la alteración en la función de los neutrófilos en el PG, resulta interesante que la IgA inhibe la función de los neutrófilos, pudiendo producir desarrollo de PG en pacientes susceptibles a desarrollar PG ulcerativo, que es la que más frecuentemente se asocia con gamapatía monoclonal.(7)

La inmunidad celular también se ve afectada, se observa anergia cutánea a proteínas purificadas a cándida, parotiditis y estreptocinasas, así como deterioro en la habilidad de los linfocitos en producir factor inhibidor de los macrófagos. Varios

reportes describen defectos en la función de los neutrófilos, incluyendo una reducción de la quimiotaxis así como disminución en la fagocitosis. (7)

En estudios de pacientes con PG se han observado anomalías en los porcentajes de linfocitos T cooperadores / supresores. Estos datos nos ponen en la disyuntiva en que si estas alteraciones son primarias y juegan un papel en el inicio de la patogénesis del PG o son el resultado de la propia enfermedad. Las diversas naturalezas de las alteraciones inmunológicas sugieren que el PG puede ocurrir como consecuencia de un sistema inmunológico deficiente. El fenómeno de patergia presente en PG en los sitios de daño por trauma, cirugías, venopunción, etc., representa una respuesta celular mediada por el huésped a tejidos cutáneos antigénicamente cambiados por el daño, en pacientes con una reactividad inmune alterada. (7,84).

Estudios realizados en sueros de pacientes con PG han demostrado auto anticuerpos dirigidos contra la piel y el intestino, donde un factor dermo necrótico ocasiona necrosis cutánea cuando se inyecta suero la piel de cerdos.(7,83)

Los corticoides sistémicos son los más utilizados en el tratamiento de PG . La dosis recomendada de prednisona es entre 40 y 120 mg diarios(1-2 mg/kg/d) en dosis única por la mañana. (1,7,28. 29. 32,33)

Los corticoides actúan reduciendo la migración de células inflamatorias al sitio de la lesión, evitando la liberación de citosina proinflamatorias, como la IL-2, disminuyendo el mecanismo de daño tisular.

En nuestra paciente se utilizó hidrocortisona a dosis anti inflamatorias mínimas equivalente a 0.5mg/kg/d de prednisona.

En los años 50's con la descripción de la hipogamaglobulinemia por Burton se inicia la utilización de inmunoglobulina, inicialmente como tratamiento correctivo de las inmunodeficiencias humorales(57).

Las preparaciones comerciales de la inmunoglobulina intravenosa contienen moléculas de IgG con los correspondientes niveles de subclases que hay en el suero de los humanos, además hay: IgA, IgM, CD4, CD8, HLA. La vida media de la inmunoglobulina intravenosa es de 3 semanas. Este medicamento se prepara con los plasmas de aproximadamente de 3000 a 10,000 donantes sanos. Concentrando una gran cantidad de anticuerpos contra patógenos y antígenos extraños.

Con el tiempo la lista de enfermedades ha aumentado incluyendo al PG, especialmente en aquellos pacientes que presentan un fracaso en el tratamiento con prednisona, dapsona, ciclosporina y pulsos de metilprednisolona(29).

El uso de gammaglobulina produce 2 efectos principalmente: de reemplazo y como inmunoregulador(57,62). Esto ha incrementado el espectro de tratamiento y su utilidad en un gran número de patologías. Ver tabla 1

TABLA No. 1

APLICACIONES DE LA INMUNOGLOBULINA INTRAVENOSA(61-66,71-76)

Dermatología:	Necrosis epidérmica Tóxica Epidermolisis bulosa Pénfigo buloso Pioderma gangrenoso
Inmunológicas	Dermatomiositis Lupus eritematoso sistémico Vasculitis sistémica Polimiositis Síndrome antifosfolípido Lupus neonatal Artritis reumatoide Behcet Wegener
Cardiológicas	Kawasaki
Infeciosas	
Neurológicas	Esclerosis múltiple Neuritis óptica Mielitis transversa Síndrome de Rasmussen Epilepsias intratables en niños Síndrome de Guillan Barré Polineuropatía desmielinizante crónica inflamatoria Miastenia Gravis
Obstétricas	Trombocitopenía fetal neonatal Eritroblastosis fetal
Hematológicas	Púrpura de Henoch Schoenlein Púrpura trombocitopénica idiopática Leucemia linfocítica crónica

El mecanismo de acción de la inmunoglobulina intravenosa es por acción a nivel de la porción Fc de la IgG, el cual interactúa con el receptor Fc y con el complemento o con la unión del antígeno y la región variable de la molécula del anticuerpo Fab2.

Se proponen 9 mecanismos, los cuales no son excluyentes(80,81).

1. Bloqueo del receptor Fc del sistema fagocítico mononuclear y reticuloendotelial.
2. Modulación de la expresión y/o afinidad del receptor Fc.
3. Inmunomodulación: aumento de funciones supresoras de células T e inhibición del procesamiento de antígenos a través del receptor Fc.
4. Inhibición del daño mediado por el complemento
5. Modulación en la producción de las citosinas.
6. Neutralización de los súper antígenos.
7. Contiene otras moléculas solubles como CD4, CD8, HLA.
8. Neutralización de los auto anticuerpos circulantes por anticuerpos anti idiotipos.
9. Neutralización de los patógenos circulantes.

Probablemente no sea un solo mecanismo de acción mediante el cual la inmunoglobulina intravenosa actúe en el pioderma gangrenoso.

El receptor Fc interviene en una gran variedad de funciones tanto inmunoreguladora, como efectora de la respuesta inmune, como es el caso de la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos, la fagocitosis y la opsonización. Al bloquearse este receptor se puede lograr una inmunoregulación. La secreción de citosina juega un papel importante en la patogénesis de esta enfermedad por su capacidad de exacerbar la respuesta inflamatoria y promover el daño tisular.

Con la aplicación de la inmunoglobulina intravenosa se puede modular la producción y liberación de las citosinas IL-6, IL-1, IL-2, IL-3, TNF α , TGF- β , moléculas de adhesión como el ICAM-1, Factor estimulante de colonias granulocitos-macrófagos, regulándose también la respuesta inflamatoria, disminuyéndose el daño tisular y la necrosis de los tejidos(58,67).

La inmunoglobulina intravenosa también puede modular la actividad inmune de los linfocitos T CD4 y CD8. Esto se da por la presencia de anticuerpos dirigidos contra varias moléculas de la superficie del linfocito T, como lo es el receptor de las células T(TCR), CD4, MHC, el receptor FcyRIIB, el cual regula las señales de activación e inhibición, controlando la respuesta inmune. (71-75).

También se describe una regulación de los linfocitos B, responsable de la respuesta humoral.

La dosificación de la IGIV varía según la patología, en nuestro caso la dosis recomendada es de 400 mg/kg/día por 5 días(2,57,59,69,70).

Se ha reportado efectos secundarios a la aplicación de la inmunoglobulina intravenosa, entre los que se encuentran principalmente la trasmisión de infecciones y las reacciones anafilácticas, sin embargo con los nuevos métodos de diagnósticos y de purificación se ha superado este problema, convirtiendo a la inmunoglobulina intravenosa en un medicamento seguro.

Otros efectos secundarios mencionados son: falla renal aguda, neutropenia transitoria, hemólisis, meningitis aséptica. Los cuales son complicaciones sumamente raras.

En cuanto a los síntomas que se presentan durante la aplicación de la gammaglobulina, se reporta la presencia de vómitos, náuseas, fiebre, cefalea, mialgias, taquicardia. Que en algunas ocasiones se relaciona con la velocidad de infusión.

En 1979 cuando se empieza a utilizar la preparación intravenosa(28,57).

TABLA No. 2

AUTOR	EVENTO PREVIO	ENFERMEDAD ASOCIADA	TRATAMIENTO Y DOSIS	COMPLICACIONES
Guilhou and Guillot; J Mal Vasc 1987;12:202-207	no	Agamaglobulinemia, colitis ulcerativa	Inmunoglobulina, esteroides, Salazaopiridina	Ninguna
Gupta A; J Am Acad Dermatol 1995;32:	Picadura de insecto	ninguna	Inmunoglobulina intravenosa	Ninguna
Cruz BDJ, Rev Cent Dermtol Pascua	-----	-----	Inmunoglobulina intravenosa	Ninguna
Dirschka T J Am Acad 1998; 39.	-----	-----	Inmunoglobulina intravenosa	ninguna
Ronnau A, Am J Obstetric, 2000; 183.	cesárea	-----	Inmunoglobulina intravenosa	ninguna

Las publicaciones mencionan la utilización de inmunoglobulina en el PG con buenos resultados, donde se utiliza a dosis de 400 mg/kg hasta completar 2 g/kg o directamente 2 g/kg dosis única. (29,57,58,59,60).

Conociendo el daño tisular en el pioderma gangrenoso por lo componentes inflamatorios y por las alteraciones inmunológicas(7) y los mecanismos de acción de la inmunoglobulina intravenosa (28,82) , podemos comprender los beneficios recibidos en nuestra paciente en la fase aguda del pioderma gangrenoso donde se bloqueó el mecanismo de daño tisular mediado por el complemento, inmunomodulando la producción de citosina inflamatorias, así como también la respuesta de los linfocitos T, neutralizando los auto anticuerpos.

A la paciente se le aplicó corticoesteroides, pero a dosis mucho menor que la recomendada en las publicaciones. (1-2 mg/kg/d).

Otro medicamento utilizado en nuestra paciente, fue la talidomida, la cual se inició aproximadamente al 6 día de hospitalización, este fármaco se menciona en el

tratamiento del PG a partir de los años 90, la cual disminuye la producción de $TNF\alpha$, disminuye la producción de IgM. Pero sus resultados se empiezan a observar a semanas posterior al inicio del tratamiento.

Considerando estos datos encontramos una opción terapéutica con tratamiento combinado, utilizando corticosteroides a dosis bajas, anti inflamatoria equivalente a 0.5 mg/kg/d de prednisona y gammaglobulina intravenosa a 400 mg/kg/d por 5 días. Permitiendo mejoría rápida y efectiva, similar a las reportadas con el tratamiento combinados de inmunosupresores con esteroides. Pero sin los efectos secundarios de estos(29,31,33,35,38,41,44).

Los efectos secundarios inherentes al uso de esteroides como monoterapia o combinada con inmunosupresores serían mayores que los observados en este caso donde se combinó esteroides con inmunoglobulina intravenosa..

Por todo esto, podemos proponer una nueva opción terapéutica, que nos permitió obtener resultados rápidos, con menor grado de efectos secundarios.

Sin embargo considero que es necesario realizar a futuro, estudios experimentales y comparativos que comprueben los resultados propuestos en este reporte.

CONCLUSIONES

1. El PG es una enfermedad rara en la edad pediátrica, que presenta asociación con enfermedades autoinmunes y neoplásicas hasta en un 50% de los casos, puede llegar a ser invalidante y se complica con infecciones que en algunas ocasiones compromete la vida del paciente.
2. Las alteraciones inmunológicas están involucradas en la patogenia de la enfermedad.
3. El diagnóstico se basa en las características clínicas de las lesiones.
4. El uso de inmunoglobulina intravenosa fue beneficioso en la evolución de nuestra paciente.
5. La terapéutica combinada entre la inmunoglobulina intravenosa, el corticoesteroides y la talidomida posteriormente, actuaron de forma sinérgica logrando una recuperación aceptable en nuestra paciente.
6. El inicio del tratamiento de forma oportuna y temprana evita complicaciones, tal como se realizó en nuestro paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Peter I. Long Pyoderma gangrenosum. JAMA 1964; 187:336-33
2. Louis A. Brunsting, M.D. Pyoderma gangrenosum. Archives of Dermatology and Syphilology. 1930: 656-680.
3. Jeffrey P. Callen. Pyoderma Gangrenosum. Lancet 1998; 351: 591-585.
4. Merke, Deborah P. Pyoderma gangrenosum of the skin and trachea in a 9-month-old boy. J am Acad Dermatol, 1996;34:681-3.
5. Flipo RM; Pyoderma gangrenosum and paraneoplastic chronic polyarthritis disclosing Hodgkin's lymphoma. Rev Med Internet, 1990;11(2): 149-150.
6. Borm s, Marsch WC. Postoperative pyoderma gangrenosum. Chirurg 2001; 72: 1043-7.
7. Powell Frank. Pyoderma gangrenosum: Classification and management J am Acad Dermatol, 1996; 34:395-409.
8. Bennet, Michelle L. M.D.; Jackson, J. Mark. Pyoderma gangrenosum: A Comparison of Typical and Atypical Forms with an Emphasis on Time to Remission. Case Review of 86 Patients from 2 Institutions. Lippicott Williams & Wilkins, Inc.2000;79:37-46.
9. López de Maturana D. Pyoderma gangrenoso. Rev Med Chil 2001; 129: 1004-50.
10. Graham JA. Pyoderma gangrenosum in infants and children. Pediatric Dermatol 1994; 11:10-7.
11. Ramón Ruíz-Maldonado, Renato Berrón, Carola Durán-Mckinster. Pyoderma gangrenosum in children. Repor of eight cases and revieix of the literature. Eur J Dermatol 1994; 4: 514-20.
12. Shai MR. Management Strategies for Pyoderma Gangrenosum : Case Studies and Review of Literature. Annals of Plas Surg 2001; 47: 310-315.
13. AArmstrong, P. M. Pyoderma gangrenosum: A diagnosis not to be missed. The Journal of Bone & Joint Surgery. 1999; 81-B(5): 893-894.
14. Su WP. Histopatologic and immunopathologic study of pyoderma gangrenosum. J Cutan Pathol 1986; 13: 323-30
15. Beele h. Pyoderma gangrenosum as an early revelator of acute leukemia. Dermatology 2000; 200(2): 176-8.
16. Hicsonmez G. Evaluation of children with myelodysplastic syndrome: Importance of extramedullary disease as a presenting symptom. Leuk Lymphoma 2001; 42(4): 665-74.

17. Vázquez García J. Multiple neutrophilic dermatoses in myelodysplastic syndrome. *Clinical & Experimental Dermatology*. 2001; 26:398.
18. Van de Kerkhof PC. Pyoderma gangrenosum in acute myeloid leukaemia during immunosuppression. *Eur J Pediatr* 1998; 148(1): 34-6.
19. Callen JP. Pyoderma gangrenosum a literature review. *Cutis* 1978; 21(1): 61-4.
20. Bernstein CN. Extraintestinal manifestation of inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep* 2001; 3(6): 477-83.
21. Gellert A. Erythema nodosum progressing to pyoderma gangrenosum as a complication of Crohn's disease. *Postgrad Med J* 1983; 59(698):791-3.
22. Gorety Catorze M. Pyoderma gangrenosum associated with sclerosing cholangitis, type 1 diabetes mellitus and ulcerative colitis- *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2001; 15(3): 257-9.
23. Klein JD. Pyoderma gangrenosum occurring at multiple incision sites. *Gastroenterology* 1987; 92(3): 810-3.
24. Andrea C. Ronnau. Pyoderma gangrenosum after cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183:502-4.
25. Pizinger K. Pyoderma gangrenosum. *Rozhl Chir* 2001; 80(11): 608-11.
26. Sidwell RU. Pyoderma gangrenosum of the eyelid and acute rhinosinusitis. *Clin Exp Dermatol* 2001; 26(8): 680-2.
27. King KW. Pyoderma gangrenosum in a patient with essential thrombocythemia. *J Cutan Med Surg* 2000; 4(2); 107-9.
28. Colsky Arthur. Intravenous immunoglobulin in autoimmune and inflammatory dermatoses. A review of Proposed Mechanisms of Action and Therapeutic Applications. *Dermatologic Clinics* 2000; 18(3):447-57.
29. Robert KP. Treatment of pyoderma gangrenosum. *J Am Acad Dermatol*. 1996; 34: 1047-60.
30. Forbes A. Pyoderma gangrenosum responds to topical occlusive steroid therapy. *Gut*; 1997; 41(4s): 228A-229A.
31. Hilton Deborah. Systemic glucocorticosteroid therapy in dermatology. *Dermatology Nursing*. 2000; 12(4): 258-265.
32. Brown BA. Effective steroid-sparing treatment for peripheral ulcerative keratitis and pyoderma gangrenosum. *Cornea* 2001; 20(1): 117-8.
33. Williams L. Systemic dermatologic therapy. Update on systemic glucocorticosteroids in dermatology. *Derm Clinics*; 2001; 19(1):63-77.

34. Goldstein F. Intralesional steroid therapy of pyoderma gangrenosum. *J Clin Gastroenterol* 1985; 7(6): 499-501.
35. Roujeau, JC. Pulse glucocorticoid therapy: The 'big shot' revisited. *Arch Dermatol*, 1996; 132(12): 1499-1502.
36. Smeena S. Pulse glucocorticoids. *Dermatologic clinics* 2000; 18(3):437-46.
37. Dunwoody C. Pyoderma gangrenosum: A case study for pain management nursing. *Dermatology Nursing* 2000;12(5):313-326.
38. Bernier C, Minocycline, *Ann Dermatol* 2001; 128(5): 627-37.
39. Fox LP, Pulse intravenous cyclofosamide therapy for dermatologic disorders. *Dermatol Clin* 2000; 18(3): 459-73.
40. Lachapelle J, Superficial granulomatous pyoderma gangrenosum of the face, successfully treated by ciclosporine: a long-term follow-up. *Dermatologu* 2001;202(2):155-7.
41. Cather J, Ciclosporine and Tacrolimus in dermatology, *dermatologic clinics*, 2001; 19(1):119-37.
42. Gilmour E, Severe recalcitrant pyoderma gangrenosum responding to a combination of mycophenolate mofetil with cyclosporin and complicated by a mononeuritis, *British Journal of dermatology*, 2001; 144(2): 397.
43. Lipper G, Recent Therapeutic Advances in Dermatology, *JAMA*; 2000; 283(2): 175-177.
44. Skaehill P, Tacrolimus in dermatologic disorders, *Ann Pharmecother* 2001; 35(5): 582-8.
45. Ling M, Topical tacrolimus and pimecrolimus; future directions, *Semin Cutan Med Surg*; 2001; 20(4): 268-74.
46. D'INCA R, Tacrolimus to treat pyoderma gangrenosum resistant to cyclosporine, *Annals of Internal Medicine*; 1998; 128(9): 783-4.
47. Ruzicka, T, Tacrolimus: The drugs for the Turn of Millennium, *Arch Dermatol*; 1999;135(5): 574-80.
48. Tseng S, Rediscovering Thalidomide: a review of its mechanism of action, side effects, and potential uses, *J Am Acad Dermatol*; 1996; 35(6):969-79.
49. Radomsky C, Thalidomide, *Dermatologic Clinins*; 2001; 19(1):87-103.
50. Krengel S, Thalidomida worldwide-Update on clinical uses, adverse effects and experimental data. *Hautarzt* 2001;52(6):545-6.

51. Federman G, Recalcitrant Pyoderma gangrenosum treated with Thalidomide, *Mayo Clinic Proceedings*, Vol 75(8), 2000; 75(8): 824-44.
52. Nasca M, Thalidomide increases human keratinocyte migration and proliferation, *J Invest Dermatol* 1999; 113(5): 720-4.
53. Vazquez H, Talidomida en Dermatología, revisión de sus orígenes, su actual redescubrimiento, sus nuevas aplicaciones, *Dermatología Rev Mex* 1998; 42(6): 250-61.
54. Calderon Perla, Thalidomide in dermatology. New indications for an old drug. *Int J Dermatol*. 1997;36(12):881-7.
55. Moraes M, Thalidomide and its dermatologic uses, *Am J Med Sci* 2001; 321(5): 321-6.
56. Federman GL, Recalcitrant pyoderma gangrenosum treated with thalidomide. *Mayo Clinic Proc*; 2000; 75(8): 842-4.
57. Aditya K, efficacy of human intravenous immune globulin in pyoderma gangrenosum, *J Am Acad Dermatol*; 1995; 32(1).
58. Cunningham-Rundles C, Established and new uses of intravenous immunoglobulin, *Mt Sinai J Med*; 1992; 59(4): 335-40.
59. Dirschka T, Successful treatment of pyoderma gangrenosum with intravenous human immunoglobulin, *J AAD*, 1998; 39(5):789-90.
60. Peake M, Cutaneous ulcers of refractory adult dermatomyositis responsive to intravenous immunoglobulin, *Cutis* 1998; 62(2): 89-93.
61. Sacher R, Intravenous immunoglobulin consensus statement, *J Allergy Clin Immunol*; 2001; 108:S139-46.
62. Gelfand E, Antibody-directed therapy: past, present, and future, *J Allergy Clin Immunol*; 2001; 108:S111-6.
63. Latov N, Use of intravenous gamma globulins in neuroimmunologic diseases, *J Allergy Clin Immunol*; 2001; 108:S126-32.
64. Ware Branch D, Obstetric uses of intravenous immunoglobulin; Successes, failures, and promises, *J Allergy Clin Immunol*; 2001; 108:S133-8.
65. Warrington A, Immunoglobulin mediated CNS repair, *J Allergy Clin Immunol*; 2001; 108:S121-5.
66. Vercellotti G, Overview of infections and cardiovascular diseases, *J Allergy Clin Immunol*; 2001; 104:117-20,

67. Jolles S, Dermatological Uses of high-dose intravenous immunoglobulin, *Arch Dermatol*; 1998; 134:80-86.
68. Ott V, FcRIIB as potential molecular target for intravenous gamma globulin therapy, *J Allergy Clin Immunol*; 2001; 108:S95-8.
69. Cruz BDJ, González MG, Pioderma gangrenoso, Comunicación de un caso y breve revisión de la literatura. *Rev Cent Derm Pascua*; 1997; 6(2): 65-70.
70. Huish SB, Pyoderma gangrenosum of the hand: a case series and review of the literature, *J Hand Surg*; 2001; 26(4): 679-85.
71. Stangel M, Intravenous immunoglobulin treatment of neurological autoimmune diseases, *J Neurol Sci*; 1998 8; 153(2): 203-14.
72. Jolles S, The treatment of atopic dermatitis with adjunctive high dose intravenous immunoglobulin: reporte of three patients and review of the literature, *Br J Dermatol*; 2000; 142(3): 551-4.
73. Rutter A, High-dose intravenous immunoglobulins: an approach to treat severe immune-mediated and autoimmune diseases of the skin, *J Am Acad Dermatol*; 2001; 44(6): 1010-24.
74. Cunningham-Rundles C. Established and new uses of intravenous immunoglobulin, *Mt Sinai J Med*; 1992; 59(4): 335-40.
75. Ahmed A, Intravenous immunoglobulin therapy for patients with bullous pemphigoid unresponsive to conventional immunosuppressive treatment, *J Am Acad Dermatol*; 2001; 45(6): 825-35.
76. Colsky A, Intravenous immunoglobulin in autoimmune and inflammatory dermatoses. A review of proposed mechanism of action and therapeutic applications, *Dermatol Clin*; 2000; 18(3): 44-57.
77. Jacobs P, Therapy: Hyperbaric Oxygen as the only effective treatment in mutilating and resistant systemic vasculitis, *Hematol*; 2000; 5(2): 167-72.
78. De Imus G accelerated healing of pyoderma gangrenosum treated with bioengineered skin and concomitant immunosuppression. *J Am Acad Dermatol*; 2001;44(1):61-6.
79. Wollina U, Treatment of recalcitrant ulcers in pyoderma gangrenosum with mycophenolate mofetil and autologous keratinocytes transplantation on a hyaluronic acid matrix. *J Eur Acad Dermatol Venereol*; 2000 14(3): 187-90.
80. Espinosa –Rosales F. Moduladores de la respuesta inmune, *Alergia, asma e inmunología pediátrica*; 1996; 5:89-94.
81. Kazatchkine M. immunomodulation of Autoimmune and Inflammatory Diseases with Intravenous immune Globulin. *N Engl J Med*; 2001; 345(10):747-55.

82. Weber S, Ecthyma gangrenosum and Pseudomona Aeriginosa, Harvard Medical Center, 2001. Comunicación preliminar.
83. Delesclue J. Pyoderma gangrenosum with altered cellular immunity and dermonecrotic factor. Br J Dermatol 1972; 87:529-32.
84. Check J, T helper-suppressor cell imbalance in pyoderma gangrenosum, with relapses polychondritis and corneal keratolysis. Am J Clin Pathol 1983; 80:396-9.

