

Síndrome de úlceras en piernas de carácter familiar y comienzo precoz

Familial Leg Ulcer Syndrome of Early Onset

Maily Nápoles Pérez^{1*} <https://orcid.org/0000-0001-9880-2105>

Irsi de la C. Izquierdo Herrera¹ <https://orcid.org/0000-0001-6560-1825>

Gretel A. de Armas López¹ <https://orcid.org/0000-0002-5586-8769>

Alina García García¹ <https://orcid.org/0000-0002-2642-3090>

Yasnay Bacallao Prado¹ <https://orcid.org/0000-0003-4131-3313>

Luis Oscar Marrero Riverón¹ <https://orcid.org/0000-0002-1645-8249>

¹Complejo Científico Ortopédico Internacional “Frank País”. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: mnapolesp@nauta.cu

RESUMEN

Introducción: Las úlceras en las piernas son llagas sin sanar o lesiones abiertas de etiología multifactorial. Constituyen una patología importante en la práctica diaria de los profesionales de la salud en todos los niveles de asistencia.

Objetivo: Presentar un caso infrecuente con una afección genética hereditaria familiar que provocó lesiones ulcerosas en las extremidades inferiores.

Presentación del caso: Paciente masculino de 30 años con lesiones ulcerosas en ambos miembros inferiores, de 18 años de evolución, muy dolorosas con signos de infección local severa. Presentó diagnóstico de úlceras inespecíficas en ambos miembros inferiores. Fue ingresado con toma de su estado general, gran limitación de la deambulación, dolor intenso en ambas piernas, lesiones abundantes ulcerosas sucias diseminadas en ambas piernas, de fondo amarillento, con secreción amarilla clara, muy fétida. Se realizó estudio clínico, humoral, imagenológico, microbiológico y anátomo-histopatológico.

Conclusiones: Se diagnostica síndrome de úlceras en piernas de carácter familiar y comienzo precoz, de herencia recesiva ligada al cromosoma X. Se requieren estudios

a mayor escala para evaluar las contribuciones de los factores genéticos en la génesis de esta enfermedad, los cuales podrían ser la clave para comprender mejor su desarrollo.

Palabras clave: úlceras en miembros inferiores; úlceras de miembros inferiores juveniles hereditarias; afección genética hereditaria familiar.

ABSTRACT

Introduction: Leg ulcers are unhealed sores or open lesions of multifactorial etiology. They constitute an important pathology in the daily practice of health professionals at all levels of care.

Objective: To report an infrequent case with a familial hereditary genetic condition that caused ulcerative lesions in the lower limbs.

Case report: We report the case of a 30-year-old male patient with ulcerative lesions on both lower limbs, 18 years of evolution, very painful with signs of severe local infection. He had diagnosis of nonspecific ulcers in both lower limbs. He was admitted with poor general condition, great limitation of ambulation, intense pain in both legs, abundant dirty yellowish ulcerative lesions scattered on both legs, and light yellow, very foul-smelling discharge. A clinical, humoral, imaging, microbiological and anatomical-histopathological study was performed.

Conclusions: The diagnosis was familial leg ulcer syndrome of early onset, recessive inheritance linked to the X chromosome, is diagnosed. Larger scale studies are required to assess the contributions of genetic factors in the genesis of this disease, which could be the key to better understand its development.

Keywords: lower limb ulcers; hereditary juvenile lower limb ulcers; familial hereditary genetic condition.

Recibido: 19/01/2022

Aceptado: 28/02/2022

Introducción

Las úlceras en las piernas son llagas sin sanar o lesiones abiertas que constituyen una patología importante en la práctica diaria de los profesionales de la salud en todos los niveles de asistencia.

En cuanto a su etiología, entre 80 % y 90 % de los casos corresponden a insuficiencia venosa crónica, mientras que la arteriopatía obstructiva representa entre 10 y 25 %, y a su vez puede coexistir con una enfermedad venosa o neuropática. Existen otras causas etiológicas menos frecuentes en la génesis de las úlceras de miembros inferiores, y en muchos pacientes tanto la superposición de etiologías como de enfermedades concomitantes que potencialmente pueden desencadenar una úlcera, no son infrecuentes. En otras ocasiones encontramos que la etiología de las úlceras de miembros inferiores no es fácil de identificar y su manejo se vuelve complejo. Aunque la etiología vascular es la principal causa de las úlceras, se debe tener presente que existen enfermedades dermatológicas y sistémicas que pueden expresarse como úlceras de pierna y deben ser consideradas por el clínico como diagnósticos diferenciales. Otras veces nos encontramos ante úlceras tórpidas, de difícil cicatrización, aunque aparentemente sin motivo que lo justifique. En estas situaciones debemos de revisar de nuevo toda la información clínica que nos ha llevado al diagnóstico y actualizarlo en consecuencia, para si procede, aplicar un nuevo tratamiento.^(1,2)

Tanto la evidencia científica, como la práctica clínica demuestran que el principal condicionante para un buen tratamiento de las úlceras de extremidades inferiores, es la rapidez en el diagnóstico y la actuación sobre las causas que las desencadenan. Para ello es necesario realizar una completa anamnesis, exploración física, vascular y neurológica, así como acometer las exploraciones complementarias necesarias según la clínica (cultivos, bioquímica, biopsia, Rayos X).⁽²⁾

Las úlceras de los miembros inferiores representan un problema médico que se asocia con una importante morbilidad, con repercusión sobre la calidad de vida del paciente, aumento del ausentismo laboral y retiro más temprano por discapacidad. Asimismo, representan una carga económica importante sobre los sistemas de salud.^(1,2)

El objetivo de esta presentación fue exponer un caso infrecuente con una afección genética hereditaria familiar que provocó lesiones ulcerosas en las extremidades inferiores.

Presentación del caso

Se presenta un paciente masculino de 30 años que acude al servicio de Infecciones del Sistema Osteomioarticular del Complejo Científico Ortopédico Internacional “Frank País” con lesiones ulcerosas en ambos miembros inferiores, de 18 años de evolución, muy dolorosas y con signos de infección local severa. Tenía diagnóstico de úlceras inespecíficas en ambos miembros inferiores.

En anamnesis se recoge historia del comienzo de las lesiones a los 12 años donde se produce una pérdida de continuidad de la piel por rozaduras con un zapato. Presentó evolución tórpida al transformarse en una úlcera con un prolongado período de recuperación. A partir de esta lesión se produjo un largo periplo de aparición de úlceras espontáneas que nunca terminaron de sanar completamente y siempre estuvieron localizadas en las piernas.

En el año 2005, en interconsulta con Genética Clínica en el Centro Nacional de Genética Médica describen la existencia por vía materna de una historia en el árbol genealógico, caracterizada por una segregación recesiva ligada al cromosoma X. Dicha historia comienza a partir de los 12 años de edad en todos los casos afectados de la familia, en número de 6 enfermos, todos hombres. Contaban con 4 fallecidos, cuya causa de muerte en dos de ellos fue la endocarditis bacteriana, uno con shock séptico y el otro como consecuencia de un acto suicida.

Los estudios de inmunoglobulinas, las pruebas funcionales hepáticas, renales, lipidograma, coagulograma y hemograma fueron normales. Resultó acelerada la eritrosedimentación, positiva la proteína C reactiva y el TASSO elevado. La electroforesis de hemoglobina fue AA. La biopsia de piel realizada informó: piel de histología normal, con marcado aumento de la actividad pigmentaria de la capa basal, reacción granulomatosa perivascular de paquete vasculo-nervioso de la dermis profunda de tipo histiocítico.

Fue remitido a interconsulta con especialistas del CIGB (Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología) para valorar tratamiento antiulceroso que se protocolizó en los pacientes diabéticos.

Durante este largo período de tiempo fue valorado también por especialistas del Instituto de Cirugía Vascular y Angiología dada la aparición de linfangitis agudas que

evolucionaban a la formación de pequeños abscesos, que se drenaban quirúrgicamente dando lugar a úlceras irregulares, sépticas, de fondo sucio y atónico, con bordes elevados, fétidas, que se comunicaban entre sí por la vía subcutánea. Se mostraron rebeldes al tratamiento médico y demoraron casi 1 año en lograr la cicatrización. Se aisló en una ocasión *Enterobacter cloacae*.

Se decide realizar los estudios siguientes:

- Estudio Doppler simple
 - Venoso: Todas las válvulas suficientes. No trastornos de la permeabilidad.
 - Arterial: Índice de presiones algo elevados.
 - Ecodoppler color del sistema venoso de miembros inferiores: Suficiencia valvular. No trastorno de la permeabilidad.
 - Flebografía retrógrada: Suficiencia valvular del sistema venoso profundo y superficial.

Los angiólogos concluyen el caso como úlceras de causa no vascular en ambos miembros inferiores. Se le indicaron varios tratamientos con drenajes quirúrgicos, antibióticos y ozonoterapia, que proporcionaban una mejoría transitoria y posteriormente volvían a aparecer las lesiones ulcerosas de forma espontánea (Fig. 1).



Fig. 1 - Aspecto de las lesiones 3 meses antes del ingreso.

En el momento del ingreso en el Complejo Científico Ortopédico Internacional “Frank País”, se realiza un examen general al paciente.

Examen físico en ambos miembros inferiores

Se recibe al paciente normolíneo, con facie de paciente enfermo, que deambulaba con dificultad y gran limitación apoyado de 2 muletas antebraquiales por el dolor que le ocasionaba la bipedestación y la marcha. Presentaba depresión ligera-moderada.

– Inspección: Desde la región infratuberositaria hasta la parte distal de ambas piernas presentaba coloración carmelita oscura y negra con zonas de cicatrices antiguas, lesiones de aspecto granulomatoso, irregulares, pustulosas, lesiones ulcerosas abundantes diseminadas en ambas piernas, de fondo amarillento, sucias, con secreción amarilla clara, muy fétida (Fig. 2).

- Palpación: Dolor intenso en ambas piernas. Zonas endurecidas, de aspecto acartonado hacia el tobillo principalmente.
- Movilidad articular: Limitación de la flexo-extensión activa y pasiva de tobillo y artejos en el miembro inferior derecho y abolidos en el izquierdo.
- Tono y trofismo: Atrofia generalizada en ambas piernas.
- Sistema nervioso periférico: Hiperestesia en todo tercio medio y distal de ambas piernas principalmente en el izquierdo que se extiende hasta el dorso del pie.



Fig. 2 - Estado de las lesiones en el ingreso actual. **A)** Vista anterior del antepie izquierdo; **B)** Vista anterior de la pierna y antepie derecho; **C)** Vista de la cara medial de la pierna izquierda; Coloración carmelita oscura desde la región infratuberositaria hasta los dedos, lesiones de aspecto cicatrizales, granulomatosas, abundantes lesiones ulcerosas diseminadas en ambas piernas.

- Estudios complementarios
- Laboratorio clínico:
- Hemograma completo: Hb. 7,8g/L.
- Leuc $12,0 \times 10^9/l$ a predominio polimorfonucleares.
- Eritrosedimentación: 110mm/h
- Proteína C reactiva: 34mg/dl (0-6)
- Pruebas funcionales hepáticas: Normales
- Pruebas funcionales renales: Normales
- Coagulograma: Normal

- VIH: Negativo
- Serología: No reactiva
- Antígeno superficie Hepatitis B y C: Negativo
- Factor Reumatoideo: Negativo.

Imagenología

Rayos X simple de ambas piernas vista anteroposterior y lateral: Se observaron a nivel de las partes blandas atrofia de la musculatura de las piernas. Se vieron imágenes de defecto en todo el tejido celular subcutáneo, en posible relación con múltiples úlceras referida anteriormente. La cortical externa e interna de ambas tibias y peroné están irregulares en toda la extensión, que se muestran engrosadas en algunos segmentos y afinadas en otros, con reacción densa, ondulante y rarefacción del trabeculado óseo en porciones de éstos huesos (Fig. 3).

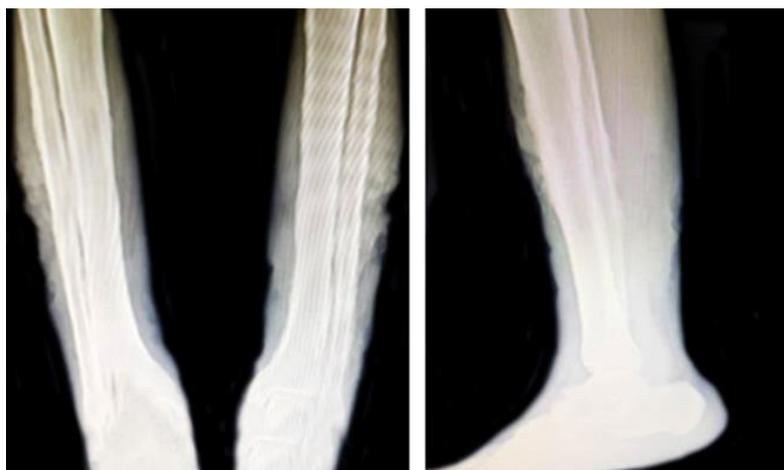


Fig. 3 – Rayos X simple de ambas piernas. **A)** Vista AP; **B)** Vista lateral pierna derecha. Se observa reacción perióstica con irregularidad de las corticales en ambos huesos de las piernas con zonas de afinamiento y otras engrosadas.

– Gammagrafía ósea

- (99mTc-Metiléndifosfonato): Informó captación difusa del radiofármaco en los 2 tercios inferiores de ambas piernas (partes blandas y huesos). Las tibias presentaron captación moderada. Captación intensa del radiofármaco en proyección de ambos maléolos tibiales y en región posterior del calcáneo (Fig. 4).

- (99mTc-Ciprofloxacino): Captación del radiofármaco mantenido e intenso las 24 h del estudio, de forma difusa en los 2 tercios inferiores de ambas piernas (Fig. 5).
- Laboratorio de microbiología
 - Cultivo bacteriológico: Se aisló una *Pseudomona* sp y *Alcaligenes* sp.
 - Cultivo micológico: Negativo.
- Estudio anátomo-histopatológico de las lesiones
 - Informó piel con infiltrado inflamatorio crónico agudizado severo con áreas de necrosis y calcificaciones difusas.



Fig. 4 - Gammagrafía ósea 99mTc-Metiléndifosfonato. Vista postero-anterior. Captación intensa del radiofármaco en proyección de ambos maléolos tibiales y en región posterior del calcáneo.

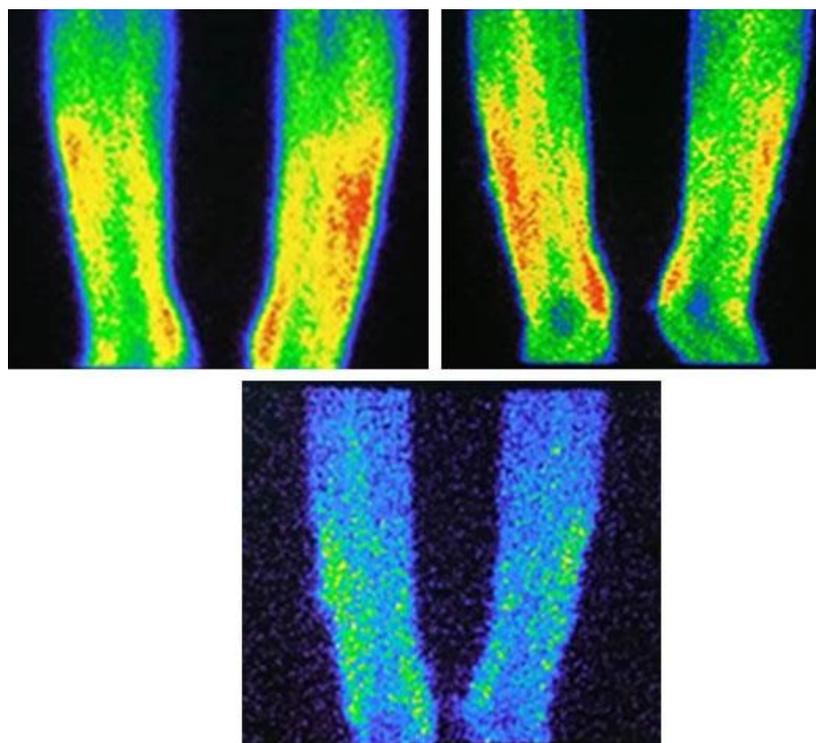


Fig. 5 - Gammagrafía Ósea ^{99m}Tc -Ciprofloxacino. A) 2 h después de administrado el fármaco. B) 4 h después. C) 24 h después. Obsérvese la captación mantenida y difusa en los dos tercios inferiores de ambas piernas.

Con todos los resultados del estudio se llevó a cabo una discusión colectiva y multidisciplinaria (Ortopédicos, Angiólogos, Clínicos, Psicólogos y Genetista) y se diagnosticó un Síndrome de úlceras en piernas de carácter familiar y comienzo precoz.

Al tener en cuenta lo siguiente:

- El deterioro físico del paciente con toma severa del estado general y dolor intenso.
- El estado avanzado de las lesiones extendidas en los dos tercios inferiores de ambas piernas, principalmente en la izquierda.
- La sepsis severa de las lesiones con la presencia de gérmenes gramnegativos.
- La toma de estructuras óseas vistas en las radiografías con reacción perióstica hasta el tercio proximal de ambas tibias, y corroborado con los resultados de la Gammagrafía ósea.

- El tiempo de evolución prolongado con presencia de episodios espontáneos rebeldes a tratamientos que han requerido múltiples ingresos y cirugías.

Se decidió proponerle al paciente como tratamiento definitivo la amputación supracondílea de la extremidad inferior izquierda, con curas bajo anestesia de las lesiones en la pierna derecha asociado a un tratamiento médico (que incluyera antibióticoterapia endovenosa, factor de transferencia, vitaminas, hierro, oligoelementos y aminoácidos). Tanto el paciente como su familia accedieron y firmaron los consentimientos informados correspondientes.

La cirugía se planificó y se realizó sin dificultades. Presentó evolución postoperatoria favorable y egresó sin complicaciones (Fig. 6).



Fig. 6 - Estado de las lesiones en la pierna derecha 3 semanas después del ingreso. Se puede observar la mejoría clínica de las lesiones con zonas cicatrizadas totalmente, disminución de las áreas afectadas y presencia de tejido de granulación. **A)** Vista medial (zona del maléolo tibial). **B)** Vista anterior.

Se mantuvo un seguimiento por consulta externa con vigilancia estricta de las lesiones de la pierna derecha y se envió a la consulta de Ortoprótisis para rehabilitación del muñón izquierdo y colocación futura de prótesis funcional.

La afectación exclusiva de los varones y su relación a través de mujeres portadoras evidencia un patrón de herencia recesivo ligado al cromosoma X (Fig. 7).

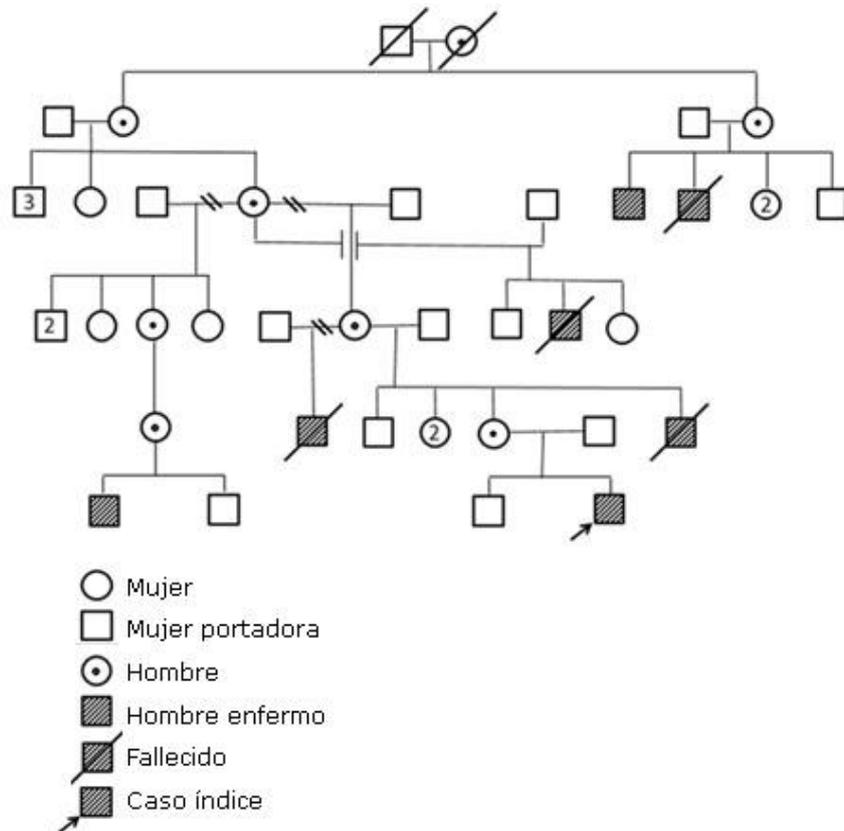


Fig. 7 - Árbol genealógico. Se aprecia afectación a través de 4 generaciones, exclusiva de los varones y su relación a través de las mujeres portadoras evidencia un patrón de herencia recesivo ligado al cromosoma X.

Discusión

Desde el punto de vista genético, las úlceras en las piernas pueden asociarse con mutaciones en diversos genes, algunos de los cuales han sido descubiertos y mapeados y otros aún se desconocen. Diversos patrones de herencia se han demostrado en estos casos familiares.⁽³⁾

Las características clínicas de la enfermedad en el caso que presentamos se corresponden con un síndrome de úlceras en piernas de carácter familiar y comienzo precoz (OMIM 150590), por sus siglas en inglés *On-line Mendelian Inheritance in Man*.⁽³⁾ Esta enfermedad se caracteriza por presentar úlceras en miembros inferiores

que debutan en edades variables entre la adolescencia temprana y los 25 años, recurrentes, bilaterales, que afectan principalmente las regiones maleolares mediales y laterales y no se asocian a trastornos en otros órganos y sistemas. En este paciente no se demostró insuficiencia venosa, arterial o linfática, ni existió evidencia de enfermedad hematológica, ni defectos previos de la piel a nivel de las lesiones. El árbol genealógico de esta familia mostró 7 individuos del sexo masculino afectados a través de 4 generaciones y conectados entre sí por transmisión materna.

En 1991 *Winkler* y otros describieron una familia de judíos iraquíes con úlceras en piernas de características similares a las del paciente reportado aquí y con afectación exclusiva de los hombres, pero con algunos ejemplos de transmisión varón – varón, por lo que sugirió una herencia autosómica dominante limitada al sexo masculino.⁽⁴⁾ Años más tarde, en 1998, *Angle y Burton* describen una enfermedad idéntica en un joven negro de 23 años de edad con úlceras desde los 15 años, pero con historia familiar de varios hombres afectados y conectados entre sí por mujeres, sugestiva por tanto de herencia ligada al X recesiva.⁽⁵⁾

La deficiencia de prolidasa (OMIM 170100) es otra condición genética que se asocia con úlceras crónicas, de muy lenta curación, localizadas fundamentalmente en piernas y pies, precedidas con frecuencia por lesiones cutáneas tales como erupciones papulares, telangiectasias con prurito y fotosensibilidad, lesiones eccematosas, lesiones con apariencia de impétigo y pápulas necróticas. En esta enfermedad pueden presentarse también infecciones respiratorias frecuentes, discapacidad intelectual de leve a severa y dismorfismo facial. El defecto básico consiste en la reducción o ausencia de actividad de la enzima prolidasa en eritrocitos, leucocitos y fibroblastos, dando como consecuencia una afectación multisistémica. La herencia es autosómica recesiva.⁽⁶⁾ Este cuadro no coincide con el caso que presentamos ya que este paciente carece de otra manifestación clínica aparte de las úlceras y la historia familiar no sugiere el mismo modo de herencia.

Por otro lado, se ha descrito una susceptibilidad hereditaria a la úlcera Buruli (OMIM 610446), provocada por *Mycobacterium ulcerans*. En la úlcera Buruli pueden verse afectadas las cuatro extremidades con preferencia de las inferiores y existe un estadio preulceroso caracterizado por nódulos, placas y edema y un estadio posulcerativo con cicatrización granulomatosa que puede dejar severos trastornos funcionales del miembro afectado.⁽⁷⁾ Se sugiere herencia multifactorial en esta enfermedad. Ninguno

de estos datos mencionados coincide con el cuadro clínico del paciente que se reporta en este trabajo.

Consideraciones finales

Ante el diagnóstico de una úlcera en los miembros inferiores, la etiología vascular suele ser la causa más frecuente, pero no debemos olvidar aquellas otras causas minoritarias.

El caso presentado padece del síndrome de úlceras en piernas de carácter familiar y comienzo precoz, de herencia recesiva ligada al cromosoma X.

Ante su aparición es importante definir rápidamente el alcance de la infección para determinar el tipo de tratamiento médico quirúrgico a utilizar, ya que, de forma oportuna, puede salvarle la extremidad al paciente sin dejar graves secuelas. Es necesario el asesoramiento genético de las familias afectadas para poder desde etapas tempranas posibles afectaciones futuras con esta entidad nosológica en individuos que nazcan.

Se requieren estudios a mayor escala para evaluar las contribuciones de los factores genéticos en la génesis de esta enfermedad, que podrían ser la clave para comprender mejor su desarrollo y desempeñar un papel importante en el desarrollo de futuras estrategias de tratamiento causal mediante la creación de técnicas de investigación para la evaluación del diagnóstico de los factores genéticos y las opciones de tratamiento causal.

Referencias bibliográficas

1. Fornes Pujalte B, Sierra Talamantes C, Palomar Llatas F. Úlceras cutáneas en extremidades inferiores por enfermedades autoinmunes. Enfermería dermatológica. Dialnet. 2012 [acceso 08/12/2021];4(17):56-91. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/download/articulo/4175691.pdf>
2. Otero González G, Agorio Norstrom C, Martínez Asuaga M. Úlceras de miembros inferiores. Características clínico-epidemiológicas de los pacientes asistidos en la unidad de heridas crónicas del Hospital de Clínicas. Rev Méd Urug. 2012 [acceso 08/12/2021];28(3):182-9. Disponible en:

http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-03902012000300004&lng=es&nrm=iso&tlng=es

3. On-line Mendelian Inheritance in Man. OMIM Search Help. 2015 [acceso 08/12/2021]. Disponible en: <http://omim.org>
4. Winkler E, Levertowsky D, Shvoron A, Chayen D, Goodman RM, Tsur H. Familial leg ulcers of juvenile onset. *The Lancet*. 1991 [acceso 08/12/2021];337:15-16. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PII0140-6736\(91\)93333-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PII0140-6736(91)93333-5/fulltext)
5. Angle B, Burton BK. Familial leg ulcers. *The Lancet*. 1998 [acceso 08/12/2021];351:1031-2. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(05\)78998-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(05)78998-4/fulltext)
6. Lupi A, Tenni R, Rossi A, Cetta G, Forlino A. Human prolidase and prolidase deficiency: an overview on the characterization of the enzyme involved in proline recycling and on the effects of its mutations. *Amino Acids*. Springer. 2008 [acceso 08/12/2021];35:739-52. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00726-008-0055-4>
7. Stienstra Y, van der Werf TS, Oosterom E, Nolte IM, van der Graaf WTA, Etuaful S, *et al*. Susceptibility to Buruli ulcer is associated with the SLC11A1 (NRAMP1) D543N polymorphism. *Genes Immun*. 2006 [acceso 08/12/2021];7:185-9. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/6364281>

Conflicto de intereses

Los autores no presentan ningún conflicto de intereses.