

Linfedema vulvar: una manifestación infrecuente de la enfermedad de Crohn metastásica

S. Bel Pla, V. García-Patos Briones, D. García Fernández, G. Aparicio Español y A. Castells Rodellas

Servicio de Dermatología. Hospital Universitari Vall d'Hebrón. Barcelona.

RESUMEN

Las lesiones cutáneo-mucosas son unas de las manifestaciones extraintestinales más frecuentes de la enfermedad de Crohn, pudiendo ser en algunos casos el primer síntoma de la enfermedad intestinal. Describimos el caso de una mujer de 45 años que consultó por tumefacción genital de 20 años de evolución. Refería sintomatología digestiva atribuida a colon irritable desde hacía 15 años. Dos meses antes de acudir a la visita, concidiendo con un empeoramiento, había sido diagnosticada de enfermedad de Crohn colónica. En la biopsia cutánea del labio menor se observaron granulomas sarcoideos. Los estudios microbiológicos (tinciones para microorganismos y cultivos) fueron negativos. Con el diagnóstico de enfermedad de Crohn metastásica vulvar se instauró tratamiento con metronidazol, observándose una mejoría del edema genital al cabo de 2 meses. El linfedema genital es una manifestación excepcional de la enfermedad de Crohn metastásica, que puede preceder varios años a la sintomatología intestinal. El metronidazol parece ser una buena opción terapéutica.

VULVAR LYMPHEDEMA. A RARE MANIFESTATION OF METASTATIC CROHN'S DISEASE

Cutaneous-mucosal lesions constitute one of the most frequent extraintestinal manifestations of Crohn's disease and in some cases may be the first symptom of intestinal disease. We describe the case of a 45-year-old female patient who sought medical help for genital tumefaction of 20 years' evolution. For the previous 15 years, she had been experiencing digestive symptomatology attributed to irritable bowel syndrome. Two months before the consultation, and coinciding with aggravation of the condition, the patient had been diagnosed with colonic Crohn's disease. Skin biopsy of the labia

minora revealed sarcoid granulomas. The results of microbiological studies (staining for microorganisms and cultures) were negative. A diagnosis of metastatic vulvar Crohn's disease was made and, treatment with metronidazole was started, which improved the genital edema after 2 months. Genital lymphedema is an exceptionally rare manifestation of metastatic Crohn's disease that may appear several years before intestinal symptomatology develops. Treatment with metronidazole seems to be a good therapeutic option.

(*Gastroenterol Hepatol* 2001; 24: 297-299)

La enfermedad de Crohn (EC) es una enfermedad granulomatosa crónica del tracto gastrointestinal, especialmente del íleon terminal, cuya etiología es desconocida. La aparición de lesiones granulomatosas estériles a distancia del tubo digestivo define la denominada enfermedad de Crohn metastásica^{1,2}. Describimos el caso de una mujer de 45 años con linfedema vulvar crónico que precedió 5 años a la sintomatología digestiva y 20 años al diagnóstico de EC colónica.

OBSERVACIÓN CLÍNICA

Una mujer de 45 años de edad, con antecedentes de coledocitis y tuberculosis pulmonar a los 19 años, acudió a nuestro servicio por presentar tumefacción genital desde hacía 20 años.

La sintomatología se inició tras el nacimiento de su primer hijo, con un engrosamiento difuso y progresivo de los labios mayores y menores. Dada la existencia de adenopatías inguinales con presencia histológica de granulomas y sus antecedentes, fue diagnosticada de tuberculosis genital y ganglionar. A pesar de que no se aisló *Mycobacterium tuberculosis*, recibió tratamiento específico correcto durante 1,5 años, sin mejoría clínica. Desde los 30 años refería episodios de estreñimiento y dolor abdominal que alternaban con deposiciones diarreicas, cuyo diagnóstico clínico fue colon irritable. Dos meses antes de ser visitada por nosotros presentó un empeoramiento de su sintomatología digestiva, con aumento del dolor abdominal y deposiciones sanguinolentas. La colonoscopia y las biopsias establecieron el diagnóstico de EC colónica.

En la exploración dermatológica destacaba la presencia de tumefacción en la zona genital (fig. 1), con engrosamiento e induración difusos, que predominaban en el clitoris y los labios menores. Además, en el labio menor derecho existía un orificio que lo atravesaba (fig. 2). En la región perianal y el pliegue glúteo se observaban múltiples fistulas y fisuras lineales y profundas. El estudio histopatológico de una biopsia tomada del labio menor puso de manifiesto una epidermis hiperplásica y un

Correspondencia: Dra. S. Bel Pla.
Servicio de Dermatología. Hospital Universitari Vall d'Hebron.
Passeig Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona.
Correo electrónico: castells@hg.vhebron.es

Recibido el 19-12-2000; aceptado para su publicación el 29-1-2001.

Fig. 1. Tumefacción del área genital con engrosamiento difuso del clítoris y labios menores.

Fig. 3. Edema dérmico, ectasia vascular y dos granulomas sarcoideos, en dermis superficial y profunda (H-E, $\times 40$).

Fig. 2. Orificio que atraviesa el labio menor derecho.

Fig. 4. Granuloma sarcoideo, constituido por células epitelioides y células multinucleadas tipo Langhans, rodeadas por una corona de linfocitos, alrededor de un espacio linfático (H-E, $\times 100$).

gran edema dérmico, con espacios vasculares prominentes dispuestos perpendicularmente a la superficie. Además, en la dermis papilar y en la dermis reticular existían dos granulomas de tipo sarcoideo, dispuestos alrededor de espacios vasculares y sin hematíes en su interior, que probablemente correspondían a vasos linfáticos (fig. 3). Los granulomas estaban constituidos por células epitelioides y células gigantes multinucleadas tipo Langhans, rodeadas de una corona de linfocitos (fig. 4). Las tinciones de PAS y Ziehl-Nielsen fueron negativas, así como los cultivos para bacterias, hongos y micobacterias. Ante los hallazgos histológicos y los antecedentes clínicos de la enferma se estableció el diagnóstico de enfermedad de Crohn metastásica vulvar. Se recomendó tratamiento con fomentos de permanganato potásico 1/10.000 en la zona perianal, así como metronidazol oral (500 mg/8 h). A los 2 meses había disminuido la tumefacción genital y se habían cerrado las fisuras perianales. A pesar de que se pautó tratamiento de su enfermedad de base con corticoides orales y azatioprina, la paciente optó por seguir tratamiento homeopático, suspendiendo el metronidazol.

DISCUSIÓN

El concepto de enfermedad inflamatoria intestinal (EII) define una afectación inflamatoria crónica del tubo digestivo de etiología desconocida, que evoluciona con brotes y remisiones. Puede presentar diversas complicaciones y manifestaciones extraintestinales y comprende fundamentalmente 2 procesos: la colitis ulcerosa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC)³.

En la EII, la incidencia de manifestaciones extraintestinales oscila entre el 25 y el 36%, siendo las lesiones cutáneas las más frecuentes (15%)^{1,3,4}, sobre todo si existe afectación colónica.

Las manifestaciones cutáneas de la enfermedad inflamatoria intestinal pueden dividirse en dermatosis granulomatosas, neutrofílicas e inespecíficas. Las primeras se caracterizan por la presencia de granulomas en la biopsia cutánea y son más frecuentes en la EC que en la CU; pueden estar en contigüidad con el tracto digestivo, como la EC perioral, la EC perianal y la EC periestomal, o a distancia, lo que define la enfermedad de Crohn metastásica. Las dermatosis neutrofílicas constituyen un grupo heterogéneo de procesos caracterizados por acumulaciones dérmicas difusas y estériles de polimorfonucleares neutrófilos; son más frecuentes en las fases de brote de la CU y comprenden el pioderma gangrenoso, la pioestomatitis vegetante, el síndrome de Sweet y el síndrome dermatosis-artritis intestinal, entre otros. Las manifestaciones inespecíficas pueden aparecer tanto en la EC como en la CU, destacando las aftas orales y el eritema nudoso. En tres cuartas partes de los casos se trata de un solo tipo de lesiones cutáneas; en conjunto, las más frecuentes son el pioderma gangrenoso y el eritema nudoso³⁻⁵.

La enfermedad de Crohn metastásica es una complicación muy infrecuente en el espectro de las manifestaciones cutáneas de la EC y se caracteriza por la presencia de granulomas a distancia de las lesiones intestinales. Su etiopatología

genia, al igual que la de la afectación intestinal, es desconocida. Se ha postulado la participación de un mecanismo inmunológico, bien a través del depósito directo de inmunocomplejos, o bien por un antígeno desconocido que, una vez en la piel, desencadenaría un mecanismo de hipersensibilidad tipo IV. *Mycobacterium paratuberculosis*, responsable de la enfermedad de Johne (enteritis crónica de rumiantes), es para algunos autores un posible agente causal de la EC; sin embargo, las investigaciones realizadas en biopsias cutáneas de EC metastásica mediante técnicas de amplificación genómica (PCR) no han conseguido demostrar su presencia⁶.

La actividad de la EC metastásica en la piel no sigue un curso paralelo a la sintomatología intestinal, aunque es más frecuente cuando existe una inflamación activa o latente del intestino grueso³. Las lesiones cutáneas pueden ser muy polimorfas, incluyendo pápulas, nódulos y placas eritematosas, que se localizan sobre todo en las extremidades inferiores⁴. Con gran frecuencia también se han descrito lesiones ulceradas, similares al pioderma gangrenoso, que afectan principalmente a los grandes pliegues y a la zona genital (base del pene, escroto y vulva)⁷.

La afectación vulvar es una manifestación poco frecuente de la EC metastásica. La mayoría de los casos corresponden a pacientes adultos, aunque también se ha observado en niños^{2,8-10}. Clínicamente, cursa con eritema, tumefacción y tendencia a la ulceración, preferentemente asimétrica. También puede manifestarse como pápulas rosadas, pústulas y nódulos, a veces acompañados de adenopatías satélites. Las pacientes pueden referir quemazón, disuria y, si existe afectación vaginal, leucorrea^{11,12}. La EC vulvar no contraindica el embarazo, pero en ciertas ocasiones puede ser necesario realizar una cesárea¹³.

En el estudio histopatológico de las biopsias cutáneas se observan granulomas de tipo sarcoideo que pueden afectar a la dermis y la hipodermis. Estos granulomas están constituidos por células epitelioides, células gigantes multinucleadas y una corona de linfocitos. Para algunos autores, la presencia de granulomas perivasculares con áreas de necrobiosis acompañantes es un dato histológico muy característico de la EC cutánea^{3,14}.

El diagnóstico diferencial debe plantearse con otros procesos que cursan con tumefacción genital y/o presencia histológica de granulomas, como la sarcoidosis¹⁵, la tuberculosis, la lepra tuberculoide, las infecciones por micobacterias oportunistas ambientales, el granuloma a cuerpo extraño, el granuloma anular, algunas infecciones fúngicas, el linfogranuloma venéreo, procesos neoplásicos pélvicos o retroperitoneales que provocan obstrucción de los vasos linfáticos regionales y, si se trata de un niño, no debemos olvidar la posibilidad de abusos sexuales^{3,6,10,16}.

En ausencia de síntomas gastrointestinales puede ser bastante difícil llegar al diagnóstico de EC metastásica^{12,13}. Entre las diferentes pruebas complementarias a realizar destacan: múltiples biopsias cutáneas con tinciones especiales y observación con luz polarizada, cultivo de la lesión para hongos y micobacterias, un enema opaco y una endoscopia digestiva (fibrogastroscoopia y/o colonoscopia)³.

El tratamiento de la EC metastásica con afectación vulvar es el mismo que en la enfermedad intestinal. Como opcio-

nes terapéuticas se han utilizado corticoides tópicos, intralesionales y sistémicos, dapsona, sulfasalazina e inmunosupresores (6-mercaptopurina, azatioprina y ciclosporina), con resultados variables. La mayoría de autores apuntan que el metronidazol parece ser uno de los tratamientos más efectivos, por sus propiedades antimicrobianas, antiinflamatorias e inmunosupresoras^{3,6,13}. En casos de EC perianal rebelde a los tratamientos clásicos, recientemente se han publicado resultados prometedores con la administración de anticuerpos monoclonales frente al factor de necrosis tumoral (infliximab). Aunque no existen estudios sobre su utilidad en la EC metastásica, su paralelismo clínico-patológico con otras manifestaciones de la EC hacen pensar que, tal vez, constituya una buena alternativa terapéutica¹⁷. En conclusión, este caso ilustra la dificultad que supone llegar al diagnóstico de EC si no existe sintomatología digestiva. Creemos que nuestra paciente padecía desde los 25 años una EC vulvar y que 5 años después se inició la EII, cuyo diagnóstico inicial fue colon irritable. Cuando las manifestaciones clínicas se hicieron más intensas se pudo establecer el diagnóstico definitivo de EC, lo que sin duda facilitó el reconocimiento del linfedema genital como una manifestación extraintestinal de su enfermedad de base.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lebowitz M, Lebowitz O. Cutaneous manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Dis* 1998; 4: 142-148.
2. Nack-In K, Joo-Yong E, Woo-Young S, Choong-Rim H. Crohn's disease of the vulva. *J Am Acad Dermatol* 1992; 27: 764-765.
3. Apgar TJ. Newer aspects of inflammatory bowel disease and its cutaneous manifestations: a selective review. *Semin Dermatol* 1991; 10: 138-147.
4. Ferrándiz C. Manifestaciones cutáneas de la enfermedad inflamatoria intestinal. *Gastroenterol Hepatol* 1996; 19: 26-30.
5. Vázquez FJ, Vicente J, Muñoz M. Enfermedad inflamatoria intestinal. En: Vázquez FJ, editor. *La piel y el aparato digestivo*. Barcelona: MRA, 1996; 81-94.
6. Gómez P, Casas L, Valdés F, Peteiro C, Toribio J. Enfermedad de Crohn metastásica. A propósito de un caso. *Actas Dermosifiliogr* 1999; 90: 100-103.
7. Corazza M, Ughi G, Spinasi L, Virgili A. Metastatic ulcerative penile Crohn's disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1999; 13: 224-226.
8. Werlin SL, Esterly NB, Oechler H. Crohn's disease presenting as unilateral labial hypertrophy. *J Am Acad Dermatol* 1992; 27: 893-895.
9. Bourrat E, Faure C, Vignon-Pennamen MD, Rybojad M, Morel P, Navarro J. Anite oedème vulvaire et macrochéilite inaugurant une maladie de Crohn de l'enfant: intérêt du métronidazole. *Ann Dermatol Venereol* 1997; 124: 626-628.
10. Case records of the Massachusetts General Hospital. *N Engl J Med* 2000; 324: 127-133.
11. Thiriar S, Deroux E, Dourov N, Evrad L, Peny MO, Simon P, Parent D. Granulomatous vulvitis, granulomatous cheilitis: a single diagnosis? *Dermatology* 1998; 196: 455-458.
12. Fenniche S, Mokni M, Haquet S, Osman AB. Maladie de Crohn vulvaire. *Ann Dermatol Venereol* 1997; 124: 629-632.
13. Bitri M, Chelly H, Osmane AB, Haouet S. Maladie de Crohn à localisation vulvaire isolée et grossesse. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1994; 23: 712-716.
14. Hackzell-Bradley M, Hedblad MA, Stephansson EA. Metastatic Crohn's disease. Report of 3 cases with special reference to histopathologic findings. *Arch Dermatol* 1996; 132: 928-932.
15. Klein PA, Appel J, Callen JP. Sarcoidosis of the vulva: a rare cutaneous manifestation. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39: 281-283.
16. Handfield-Jones SE, Prendiville WJ, Norman S. Vulval lymphangiectasia. *Genitourin Med* 1989; 65: 335-337.
17. Geyer AS, Anhalt GJ, Hossein C, Noursari C. Effectiveness of Infliximab in the treatment of refractory perineal cutaneous Crohn disease. *Arch Dermatol* 2000; 136: 459-460.