

LA PIEL EN EL CONTEXTO DE LA MEDICINA Y SUS ESPECIALIDADES

Manifestaciones cutáneas de la enfermedad inflamatoria del intestino

Helena Domingo Herranz, Xavier Soria Gili y Miquel Ribera Pibernat

Servicio de Dermatología. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Universitat Autònoma de Barcelona. Badalona. Barcelona. España.

A pesar de los recientes avances en la comprensión y el tratamiento de la enfermedad inflamatoria del intestino, su etiología y patogenia aún no están bien establecidas. Los dos grandes procesos que comprenden la enfermedad inflamatoria del intestino son la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn. Ambos procesos cursan con brotes y es frecuente que se acompañen de manifestaciones no digestivas. Entre ellas, las cutáneas son, junto con las osteoarticulares, las manifestaciones extradiagénicas más frecuentes. La tabla I recoge las manifestaciones, no dermatológicas, asociadas a estas enfermedades¹.

Las manifestaciones cutáneas pueden aparecer durante el curso de la enfermedad intestinal o pueden precederla. La incidencia de las dermatosis asociadas tanto a la colitis ulcerosa como a la enfermedad de Crohn varía entre el 2 y el 34% según los estudios publicados². Es posible que esta incidencia sea mayor, puesto que entidades como el pioderma gangrenoso y la enfermedad de Crohn metastásica son de difícil diagnóstico y pueden pasar inadvertidas para los médicos no dermatólogos.

Podemos clasificar las enfermedades cutáneas asociadas a la enfermedad inflamatoria del intestino como: *a*) lesiones inespecíficas (pioderma gangrenoso, eritema nodoso); *b*) lesiones específicas (enfermedad de Crohn metastásica, pioestomatitis vegetante); *c*) lesiones cutáneas debidas a la malabsorción (dermatosis carenciales) producida por la propia enfermedad digestiva, y *d*) dermatosis derivadas del tratamiento (sarcoma de Kaposi asociado a corticoterapia prolongada, inflamación parastomal).

Correspondencia: Dr. M. Ribera.
Josep Renom, 59. 08201 Sabadell. Barcelona. España.
Correo electrónico: mribera.germanstrias@gencat.net

TABLA I. Manifestaciones extraintestinales, no dermatológicas, asociadas a la enfermedad inflamatoria del intestino

Reumatológicas
Espondiloartropatía seronegativa (espondilitis anquilosante, artritis periférica, sacroileítis, osteoartropatía hipertrófica)
Artritis reumatoide
Artropatía psoriásica
Oculares
Uveítis
Epiescleritis
Conjuntivitis y úlceras corneales
Retinopatía
Cataratas
Hepatobiliares
Esteatosis hepática y hepatitis granulomatosa
Pericolangitis y colangitis esclerosante
Cirrosis
Colelitiasis
Pancreatitis
Carcinoma ductal biliar
Vasculares, renales y metabólicas
Tromboembolia y coagulopatía
Pleuropericarditis y fibrosis pulmonar
Nefrolitiasis (hiperoxaluria)
Amiloidosis
Anemia, deficiencias nutricionales y retraso del crecimiento

PUNTOS CLAVE

- Las manifestaciones cutáneas son, junto con las osteoarticulares, las manifestaciones extraintestinales más frecuentes de la enfermedad inflamatoria del intestino.
- Muchas enfermedades cutáneas se presentan con un curso paralelo a un brote de la enfermedad digestiva; pero otras precederán, incluso en años, al desarrollo de la enfermedad.
- Existen enfermedades cutáneas inespecíficas (pioderma gangrenoso, eritema nodoso) y específicas de la enfermedad inflamatoria del intestino (enfermedad de Crohn metastásica, queilitis granulomatosa).
- El pioderma gangrenoso y el eritema nodoso son las dermatosis más habituales en la enfermedad inflamatoria del intestino; el pioderma gangrenoso es más frecuente en la colitis ulcerosa y el eritema nodoso en la enfermedad de Crohn.
- Puesto que la piodermatitis vegetante, la pioestomatitis vegetante y la queilitis granulomatosa pueden preceder a la sintomatología digestiva, ante su presencia es imprescindible el examen digestivo del paciente en busca de una enfermedad inflamatoria del intestino.
- La asociación fortuita con el vitiligo, el liquen plano, el pénfigo vulgar y el pénfigoide ampolloso con la enfermedad inflamatoria del intestino apoya la teoría etiopatogénica autoinmunitaria de ésta.
- La psoriasis tiene una prevalencia mayor en los pacientes afectados de enfermedad inflamatoria del intestino que en la población general.
- El conocimiento de las manifestaciones cutáneas de la enfermedad inflamatoria del intestino es de gran ayuda para médicos internistas, gastroenterólogos y cirujanos.
- Muchas veces, para el diagnóstico y tratamiento de las dermatosis asociadas a la enfermedad inflamatoria del intestino se necesitará la ayuda del dermatólogo.

La tabla II muestra las enfermedades cutáneas asociadas a la colitis ulcerosa y a la enfermedad de Crohn.

LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA DEL INTESTINO

El término genérico de enfermedad inflamatoria del intestino incluye 2 grandes trastornos, la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn.

La colitis ulcerosa es un trastorno inflamatorio crónico recurrente que afecta en exclusiva al colon en extensión variable, pero de predominio distal. Tiene un carácter continuo y su histopatología se caracteriza por un infiltrado inflamatorio constituido fundamentalmente por polimorfonucleares neutrófilos que pueden llegar a formar abscesos, junto con la presencia de ulceración, hemorragia, edema y regeneración epitelial. La forma más común de afectación en la colitis ulcerosa es la pancolitis (60%); se encuentra limitada al colon ascendente en el 25% de los casos y afecta al recto en el 15%.

La enfermedad de Crohn es un trastorno inflamatorio crónico transmural que puede afectar a cualquier segmento del tracto gastrointestinal, desde la boca hasta el ano, de carácter discontinuo. La inflamación se extiende a menudo hasta la serosa y su histopatología se caracteriza por ulceraciones focales, agregados linfoides, fibrosis y granulomas no caseificantes. El intestino delgado está afectado en el 90% de los casos, sobre todo el íleon terminal (70%). En más del 50% existe afectación ileocólica y en el 10% de los casos, afectación cólica exclusiva. Cuando hay un compromiso colónico, éste es más frecuente en el colon descendente. En un 30% de los casos hay afectación anal y perianal.

La etiología de estas dos entidades es desconocida. Las dos hipótesis etiológicas son: *a)* el paciente presenta una respuesta exagerada frente a una infección, un

antígeno o una toxina no identificados, o *b)* la enfermedad es el resultado de una respuesta inapropiada a factores lumenales normales, como manifestación de un defecto en la función de barrera de la mucosa o una defectuosa regulación del sistema inmunitario.

Los síntomas más habituales de la colitis ulcerosa son la diarrea sanguinolenta con urgencia y tenesmo, el dolor abdominal, la fiebre y la pérdida de peso. Se consideran signos graves la fiebre elevada, la afectación del estado general, el retraso del crecimiento cuando afecta a niños, la distensión abdominal y el dolor a la palpación del abdomen. La complicación más grave de la colitis ulcerosa de larga evolución (más de 15 años) es el desarrollo de cáncer de colon.

Los síntomas más frecuentes de la enfermedad de Crohn son el dolor abdominal (a menudo posprandial de tipo cólico, periumbilical o en el cuadrante inferior derecho del abdomen) y la diarrea. El comienzo es con frecuencia insidioso en forma de anorexia, astenia, fiebre intermitente y estacionamiento ponderal si afecta en la edad pediátrica. El desarrollo de cáncer de colon es menos frecuente que en la colitis ulcerosa, si bien es una complicación posible.

El tratamiento de ambas enfermedades se basa en la inmunodepresión, ya sea mediante corticoides sistémicos o tópicos en forma de enemas, los aminosalicilatos, la azatioprina, la ciclosporina y el tacrolimus orales y los anticuerpos monoclonales antifactor de necrosis tumoral. De éstos, el infliximab se ha demostrado eficaz en el tratamiento de la enfermedad de Crohn fistulosa, o bien en la colitis ulcerosa y en la enfermedad de Crohn refractarias a otros tratamientos. El adalimumab es otro anticuerpo monoclonal específico antifactor de necrosis tumoral que muestra resultados prometedores en el tratamiento crónico de la enfermedad de Crohn.

TABLA II. Manifestaciones cutáneas de la enfermedad inflamatoria del intestino

COLITIS ULCEROSA	ENFERMEDAD DE CROHN
<p>Asociación frecuente (> 5%)</p> <ul style="list-style-type: none"> Pioderma gangrenoso Eritema nodoso Aftosis recurrente Acropaquia Psoriasis Pioestomatitis vegetante <p>Asociación poco frecuente (< 5%)</p> <ul style="list-style-type: none"> Erupciones vesiculopustulosas Eritema multiforme Vasculitis leucocitoclástica Gangrena tromboembólica Epidermólisis ampollosa adquirida Poliarteritis nodosa cutánea Dermatosis carenciales <p>Asociación ocasional</p> <ul style="list-style-type: none"> Pénfigo vulgar Penfigoide ampollosa Liquen plano 	<p>Asociación frecuente (> 5%)</p> <ul style="list-style-type: none"> Eritema nodoso Úlceras perianales Inflamación parastomal Inflamación perifistular Acropaquia Psoriasis <p>Asociación poco frecuente (< 5%)</p> <ul style="list-style-type: none"> Pioderma gangrenoso Enfermedad de Crohn metastásica Úlceras perineales Pioestomatitis vegetante Fístulas enterocutáneas Epidermólisis ampollosa adquirida Vasculitis granulomatosa Poliarteritis nodosa cutánea Dermatosis carenciales <p>Asociación ocasional</p> <ul style="list-style-type: none"> Síndrome de Sweet Acné <i>fulminans</i> Sarcoma de Kaposi asociado a corticoterapia/inmunodepresión



Figura 1. Pioderma gangrenoso superficial en una paciente con colitis ulcerosa.

MANIFESTACIONES CUTÁNEAS FRECUENTES DURANTE EL CURSO DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA DEL INTESTINO

Las manifestaciones cutáneas más importantes en la enfermedad inflamatoria del intestino son el pioderma gangrenoso y el eritema nodoso. Son entidades no específicas de la colitis ulcerosa y de la enfermedad de Crohn y pueden encontrarse asociadas a otras enfermedades sistémicas.

Pioderma gangrenoso

El pioderma gangrenoso es la dermatosis neutrofílica no infecciosa asociada con mayor frecuencia a la enfermedad inflamatoria del intestino. Se estima que la prevalencia del pioderma gangrenoso es del 6-12% en la colitis ulcerosa y del 1-2% en la enfermedad de Crohn³. La lesión, única o múltiple, consiste en una úlcera no infecciosa que suele comenzar como un nódulo doloroso o como una lesión pustular y que después se ulcera. Podemos encontrar cualquiera de sus 4 variantes clínicas: ulcerativa, pustulosa, ampollosa y vegetante, y son característicos los bordes serpiginosos de las lesiones (figs. 1 y 2). Puede aparecer después de una decena de años de evolución de la enfermedad digestiva, tener un curso paralelo al desarrollo de un brote o preceder a la sintomatología intestinal. Por este motivo, está justificada una exploración digestiva sistemática en todo paciente que presenta un pioderma gangrenoso en ausencia de otro proceso que lo explique (tabla III). Respecto de su etiopatogenia, se cree que el pioderma gangrenoso se debe a una respuesta inmunitaria aberrante a determinados factores aún no identificados. Su diagnóstico diferencial es extenso y se recoge en la tabla IV.

El tratamiento depende de su extensión. La terapia con corticoides ha sido el método principal de tratamiento del pioderma gangrenoso. Así, para las formas localizadas y tempranas están indicados los corticoides tópicos e intralesionales de alta potencia y para las formas más extensas, los corticoides sistémicos. Asimismo, se han utilizado con éxito variable una amplia gama de fármacos, solos o en conjunción con los esteroides. Las sulfonas, como la dapsona y la sulfasalazina, han re-



Figura 2. Pioderma gangrenoso. Lesión ulcerada con los bordes serpiginosos.

sultado útiles sobre todo en el pioderma gangrenoso asociado a colitis ulcerosa. La clofazimina es eficaz al aumentar la actividad fagocitaria y mejorar la quimiotaxis de los neutrófilos. La minociclina actúa como inmunosupresor y tiene actividad antiinflamatoria. Otros inmunosupresores que también se han mostrado eficaces son la ciclosporina, el tacrolimus oral y tópico, la azatioprina, la ciclofosfamida y el micofenolato mofetilo^{4,5}.

Eritema nodoso

El eritema nodoso es una paniculitis septal sin vasculitis que ocurre de forma aproximada en el 9% de los pacientes con colitis ulcerosa y en el 15% de los pacientes con enfermedad de Crohn³. Por este motivo, a la hora de realizar una anamnesis en todo paciente afectado de un

TABLA III. Enfermedades a las que se asocia el pioderma gangrenoso

Enfermedades gastrointestinales
Colitis ulcerosa
Enfermedad de Crohn
Diverticulitis
Pólipos intestinales
Enfermedades hepáticas
Hepatitis crónica
Colangitis esclerosante
Cirrosis biliar primaria
Enfermedades hematológicas
Leucemias
Linfomas
Mieloma múltiple
Policitemia vera
Enfermedades reumatológicas
Artritis reumatoide
Síndrome de Behçet
Enfermedad de Wegener
Espondilitis anquilosante
Lupus eritematoso sistémico
Neoplasias
Carcinoma de mama, pulmón, colon o próstata
Enfermedades inmunológicas
Gammopatías monoclonales
Tratamientos quimioterápicos o inmunodepresores
Infección por virus de la inmunodeficiencia humana



Figura 3. Eritema nodoso. Nódulos eritematosos en la cara anterior de las piernas.

eritema nodoso debemos preguntar siempre sobre síntomas abdominales, ya sean diarrea, dolor abdominal o rectorragias. Por lo general, el eritema nodoso aparece de forma paralela a la actividad, pero no a la intensidad o la extensión, de la enfermedad intestinal. En pocos casos precede al diagnóstico de ésta. Consiste en nódulos eritematosos y dolorosos, más palpables que visibles, que suelen localizarse en la cara anterior de las extremidades inferiores de forma bilateral y simétrica. A diferencia del pioderma gangrenoso, estos nódulos no se ulceran y curan sin dejar cicatriz o atrofia (fig. 3). Su patogenia es desconocida, aunque se cree que podría ser una respuesta de hipersensibilidad frente a numerosos agentes desencadenantes.

El tratamiento del eritema nodoso se debe enfocar en el control del brote subyacente de la enfermedad intesti-

nal. El resto del tratamiento es sintomático; por eso, es importante recomendar al paciente el reposo en cama con las extremidades elevadas, incluso con vendajes compresivos, para no agravar el proceso. A su vez, es conveniente la administración de antiinflamatorios no esteroideos (siempre y cuando no haya sangrado intestinal activo), soluciones de yoduro potásico, colchicina, dapsona o corticoides. El yoduro potásico, cuyo mecanismo de acción no está bien establecido, parece desempeñar cierto papel en la supresión de las reacciones de hipersensibilidad retardada y produce una rápida mejoría sintomática. Los corticoides sistémicos deben limitarse a los casos más graves y que no hayan respondido a otros tratamientos. En algunas lesiones recurrentes o crónicas se han utilizado los corticoides intralesionales con buenos resultados.

Aftas recurrentes

Es frecuente observar lesiones aftoides durante el curso de la enfermedad digestiva y son más habituales en la enfermedad de Crohn que en la colitis ulcerosa. Se calcula que entre el 4 y el 20% de estos pacientes padecen aftas orales. Estos porcentajes son significativamente más elevados que en los pacientes sanos⁶. Se pueden observar todos los tipos clínicos de aftas. No obstante, las aftas comunes de pequeño tamaño en la mucosa yugal y gingival son las más frecuentes (fig. 4). Por norma general, estas lesiones ocurren durante el brote de la enfermedad intestinal, si bien el paralelismo con éste no es obligatorio. Las aftas pueden, de igual manera, preceder a las manifestaciones digestivas, por eso ante un paciente con aftas orales recidivantes, se debe verificar siempre la ausencia de diarrea, de lesiones perianales o de

TABLA IV. Diagnóstico diferencial del pioderma gangrenoso

ENFERMEDADES	PRUEBAS DE LABORATORIO
Infecciones Bacterianas Por micobacterias Micosis profundas Goma sifilítico Virales (herpes) Leishmaniasis cutánea	Cultivos Bacteriológicos Lowenstein Micológicos Para <i>Leishmania</i> Pruebas treponémicas y reagínicas Citología virus herpes Biopsia cutánea
Vasculitis Granulomatosis de Wegener Crioglobulinemia Poliarteritis nodosa	Hemograma y bioquímica Radiografía de tórax Determinación de anticuerpos anticitoplasma Determinación de crioglobulinas
Neoplasias Linfomas cutáneos Leucemias Histiocitosis de células de Langerhans	Hemograma Biopsia cutánea Radiografía de tórax Radiografía ósea Aspirado de médula ósea
Reacciones a drogas Hidroxiurea Acenocumarol Isotretinoína	Antecedentes de toma de fármacos Biopsia cutánea
Otras enfermedades Síndrome antifosfolípido Picadura de insecto (araña parda) Síndrome de Munchausen	Determinación de anticuerpos anticardiolipina Biopsia cutánea



Figura 4. Aftas orales en la enfermedad inflamatoria del intestino.

déficit de vitamina B₁₂ o ácido fólico. La forma recurrente de la aftosis oral se asocia con mayor frecuencia a la colitis ulcerosa; sin embargo, ante una lesión recalcitrante y con tendencia expansiva en la mucosa oral, debemos pensar con mayor probabilidad en la enfermedad de Crohn. En este caso, es obligatoria la realización de un biopsia de la lesión para descartar la presencia de granulomas no caseificantes porque en este supuesto se trataría de una enfermedad de Crohn metastásica.

Lesiones anales y perineales

Son las manifestaciones cutáneas más frecuentes halladas en la enfermedad de Crohn. Su frecuencia alcanza casi al 40% de los pacientes. Estas lesiones pueden preceder en meses o años a los síntomas digestivos en un 8-30% de los casos⁶. A pesar de esto, el paralelismo con un brote de la enfermedad es lo más habitual. Los aspectos clínicos de las lesiones anales y perineales son muy variados, desde fisuras perianales, por lo general más extensas que las fisuras banales, lesiones pseudotumorales en forma de nódulos edematosos o confundirse con condilomas (tabla V). Una lesión más característica es la úlcera perianal de bordes nítidos «en cortes de pico» o «a golpe de cuchillo» (figs. 5 y 6). Hay que tener en cuenta que estas lesiones pueden complicarse en forma de abscesos, úlceras profundas que llegan a destruir el esfínter anal externo, provocar perforaciones rectovagi-



Figura 5. Úlcera perianal de bordes bien delimitados en un paciente con enfermedad de Crohn.



Figura 6. Úlcera perianal de bordes nítidos en «golpe de cuchillo» en un paciente con enfermedad de Crohn.

nales o estenosis anorrectales. Todos estos aspectos clínicos pueden recordar a una hidradenitis supurativa crónica, pero su carácter múltiple y recidivante debe hacernos rechazar el diagnóstico de una enfermedad de Crohn. La biopsia de estas lesiones cutaneomucosas muestra un infiltrado granulomatoso de células epitelioides que evocan los rasgos histopatológicos de la enfermedad de Crohn.

Tabla V. Diferentes tipos de lesiones perianales en la enfermedad inflamatoria del intestino y su tratamiento

TIPO DE LESIÓN PERIANAL	TRATAMIENTO
Hemorroides	Responden bien al tratamiento médico Se debe evitar la cirugía debido a la alta incidencia de complicaciones
Absceso perianal	Colección supurada Requiere el drenaje amplio de ésta junto con la administración de metronidazol por vía oral
Fístula perianal	Dependiendo de si existe o no compromiso del esfínter anal, se indicará o no la cirugía. Debe valorarse siempre por un cirujano
Fisuras perianales	Lo más frecuente es que sean múltiples, excéntricas y no suelen ser muy dolorosas. En caso de dolor intenso debe investigarse siempre la presencia de un absceso subyacente Responde al tratamiento médico en más del 50% de los casos, por lo cual la mayoría de los autores aconseja tratamiento conservador con curas tópicas
Estenosis anales	Son más frecuentes en pacientes con proctitis y se ubican a la altura del anillo anorrectal. Se aconseja dilatación y tratamiento médico agresivo



Figura 7. Acropaquia o uñas en vidrio de reloj.

Fístulas enterocutáneas

Se observan en el 5% de los pacientes. Aparecen si un segmento intestinal se adhiere primero a la pared abdominal y después fistuliza hacia la piel. Pueden ser espontáneas o posquirúrgicas, por ejemplo tras la cicatrización de una laparotomía. Las fístulas espontáneas son más frecuentes en la región umbilical y las posquirúrgicas al lado de la cicatriz posquirúrgica.

Acropaquia o dedos hipocráticos

Las uñas «en vidrio de reloj» (fig. 7) se asocian hasta en un 30% a la enfermedad de Crohn y hasta en un 14% a la colitis ulcerosa. Por norma, aparecen durante el curso de una enfermedad inflamatoria del intestino ya evolucionada y representan, por tanto, un marcador evolutivo de éstas. Sin embargo, cabe destacar que la asociación más frecuente de esta alteración ungüeal son las neumoopatías y, ante ella, no debemos pensar como primera opción en la enfermedad inflamatoria del intestino.

MANIFESTACIONES CUTÁNEAS POCO FRECUENTES DURANTE EL CURSO DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA DEL INTESTINO

Aunque de forma menos frecuente, existen otras manifestaciones cutáneas con una asociación bien establecida en la enfermedad inflamatoria del intestino. Dentro de ellas, existen enfermedades cutáneas específicas como la enfermedad de Crohn metastásica o la piodermitis y pioestomatitis vegetante. También cobran importancia las dermatosis derivadas de la fisiopatología, tanto de la colitis ulcerosa como de la enfermedad de Crohn, como por ejemplo las derivadas del síndrome de malabsorción.

Dermatosis carenciales

Una de las complicaciones de la enfermedad inflamatoria del intestino es el síndrome de malabsorción, sobre todo si afecta al intestino delgado, lo que sucede con mayor frecuencia en la enfermedad de Crohn (ileítis regional). De este modo, ciertas manifestaciones cutaneomucosas son producto de déficits carenciales, ya sean globales o selectivos (vitaminas, folatos, hierro,



Figura 8. Lesiones faciales características de la acrodermatitis enteropática por malabsorción de cinc en la enfermedad inflamatoria del intestino.

proteínas, ácidos grasos esenciales) y sus manifestaciones clínicas, aunque coincidentes en algunos puntos, pueden ser muy variadas (tabla VI).

El déficit sérico de cinc está ligado al síndrome de malabsorción, a la reducción del aporte y al aumento de las pérdidas digestivas. Se asocia hasta en un 45% a la enfermedad de Crohn (fig. 8). Sin embargo, las manifestaciones cutáneas de este déficit son poco frecuentes y están, con mayor frecuencia, ligadas a la nutrición parenteral total que, a veces, precisan estos enfermos en fases terminales de su enfermedad digestiva. También en este contexto podemos encontrar pacientes con cuadros pelagroides (fig. 9). Además de estas dos dermatosis carenciales selectivas, lo más habitual es hallar una serie de cambios cutáneos debidos a déficits globales de manera poco florida, como la lengua depapilada o la queilitis angular (fig. 10), la xerosis cutánea, los cabellos quebradizos y las uñas frágiles.

Piodermitis y pioestomatitis vegetantes

La piodermitis vegetante y la pioestomatitis vegetante son procesos raros que se asocian, en la mayoría de los

TABLA VI. Aspectos clínicos cutáneos de los déficits carenciales en la enfermedad inflamatoria del intestino

Trastornos de la pigmentación
Hipopigmentación e hiperpigmentación residual
Hipermelanosis difusa
Acantosis <i>nigricans</i> maligna asociada a adenocarcinoma del tubo digestivo
Trastornos mucosos
Glositis atrófica
Queilitis angular
Trastornos de las faneras
Uñas frágiles
Líneas de Beau
Líneas de Muehrke
Acropaquia
Coiloniquia
Cabello seco y quebradizo
Alopecia no cicatrizal difusa
Trastornos de la queratinización
Xerosis
Estados ictiosiformes
Pelagra y cuadros pelagroides
Déficit de cinc: síndrome acrodermatitis enteropática-like



Figura 9. Pelagra. Déficit de niacina en el síndrome de malabsorción de la enfermedad inflamatoria del intestino.

casos, con la enfermedad inflamatoria del intestino; se han descrito ejemplos tanto en pacientes con colitis ulcerosa como con enfermedad de Crohn⁷. Se caracterizan por lesiones vegetantes y exudativas, cubiertas por pústulas, que asientan preferentemente en grandes pliegues (piodermatitis vegetante) y en la mucosa oral (pioesomatitis vegetante). Con respecto a esta última, las lesiones suelen aparecer en la mucosa labial, gingival y palatina. Las lesiones en el suelo de la boca y en la lengua no son frecuentes. Por lo general, los brotes de lesiones cutáneas y mucosas coinciden con los períodos de actividad de la enfermedad intestinal, con un curso paralelo a ésta. La asociación de estas entidades es tan constante con la enfermedad inflamatoria del intestino que, la mayoría de los autores, recomienda que todo paciente que presente lesiones de piodermatitis o de pioesomatitis vegetante debe ser explorado para descartar una enfermedad de Crohn o una colitis ulcerosa que hasta ese momento hayan permanecido asintomáticas.

El tratamiento de elección de ambas entidades son los corticoides, tanto tópicos como sistémicos, o bien combinados. También podemos utilizar dapsona o azatioprina asociadas a los corticoides sistémicos, con el fin de reducir la dosis de estos últimos. El tratamiento de la enfermedad inflamatoria del intestino también acorta la evolución de las lesiones cutáneas y, en la mayoría de los pacientes, la remisión de la actividad de la enfermedad digestiva va seguida de la desaparición de las lesiones cutaneomucosas.

Enfermedad de Crohn metastásica

Este término se utiliza para nombrar aquellas lesiones cutáneas granulomatosas que aparecen en lugares remotos, o no contiguos, de las lesiones intestinales en la enfermedad de Crohn. Son lesiones específicas de la enfermedad de Crohn que aparecen fuera del tracto gastrointestinal. Su aparición es independiente del curso de la enfermedad intestinal. La mayoría de los casos descritos de esta entidad tenía enfermedad activa o quiescente del intestino grueso⁸. También se han descrito casos poscolectomía. La presentación clínica es muy variada, con un gran polimorfismo lesional. Puede estar



Figura 10. Queilitis angular y lengua depapilada como consecuencia del síndrome de malabsorción en la enfermedad inflamatoria del intestino.

constituida por lesiones ulcerosas en la vulva o el pene, úlceras escrotales, nódulos y placas en el tronco y las extremidades, incluso lesiones de hidradenitis o erupciones semejantes a la erisipela (fig. 11). El estudio histopatológico muestra granulomas no caseificantes formados por histiocitos y células gigantes multinucleadas, igual que en la biopsia intestinal. El diagnóstico diferencial de estas lesiones es amplio, lo que dificulta su diagnóstico (tabla VII).

El tratamiento de la enfermedad de Crohn metastásica consiste en corticoides intralesionales o sistémicos, dapsona, azatioprina, metronidazol e incluso el curetaje o el oxígeno hiperbárico.

Queilitis granulomatosa

La queilitis granulomatosa es una lesión cutánea específica de la enfermedad de Crohn (enfermedad de Crohn metastásica). Se considera una lesión poco frecuente (< 1%), aunque su incidencia es difícil de calcular puesto que existen muchos casos que pasan inadvertidos. La aparición de estas lesiones no se correlaciona con la evolución de la enfermedad digestiva; de hecho, hoy día se considera una manifestación cutánea temprana de la enfermedad inflamatoria del intestino⁹. La lesión consiste en una infiltración eritematosa, a veces nodular, de la mucosa del labio, sobre todo del inferior, que puede re-



Figura 11. Úlcera en la mucosa labial, persistente y de bordes mal delimitados en la enfermedad de Crohn metastásica.



Figura 12. Queilitis granulomatosa. Infiltración edematosa del labio inferior.

basar los bordes del bermellón y afectar a la piel del mentón (fig. 12). El examen histológico de estas lesiones muestra un infiltrado dérmico granulomatoso esencialmente constituido por células epitelioides, similar al estudio histopatológico de la enfermedad digestiva. En ocasiones, se puede confundir con un síndrome de Melkerson-Rosenthal de expresión clínica incompleta.

La queilitis granulomatosa es de difícil tratamiento; la respuesta a los corticoides tópicos es escasa, si bien en ocasiones la lesión puede involucionar de forma espontánea. Se han descrito respuestas completas a hidroxiclороquina en casos refractarios. Otras alternativas terapéuticas son los inmunodepresores como la ciclosporina y el tacrolimus tópico¹⁰.

Epidermólisis ampullosa adquirida

Numerosas enfermedades sistémicas se han asociado a la epidermólisis ampullosa adquirida como el lupus eritematoso sistémico, la amiloidosis, la tiroiditis autoinmu-

nitaria, los síndromes de endocrinopatía múltiple, la artritis reumatoide, la fibrosis pulmonar, las leucemias y otras. Pero, al parecer, la enfermedad inflamatoria del intestino es la que se asocia con mayor frecuencia a esta dermatosis, ya que según unos autores hasta un 30% de los casos se asocia a la colitis ulcerosa y principalmente a la enfermedad de Crohn¹¹. Suele presentarse en su forma clásica, epidermólisis ampullosa distrófica-like y no en su forma inflamatoria penfigoide-like. Su curso es independiente de la evolución de la enfermedad intestinal, por eso es posible que la fragilidad tegumentaria preceda a la sintomatología digestiva. Esto hace recomendable realizar una exploración digestiva a todo paciente afectado de una epidermólisis ampullosa adquirida.

La etiopatogenia de esta enfermedad se desconoce, pero muchos de los datos con los que contamos hoy día indican un origen autoinmunitario. Las fibrillas de anclaje anclan la epidermis y la zona de la membrana basal subyacente a la dermis papilar. Los pacientes con las formas hereditarias de epidermólisis ampullosa distrófica y con las formas adquiridas tienen disminuido el número de fibrillas de anclaje en su unión dermoepidérmica. Esta escasez de fibrillas es la que condiciona la formación de las ampollas. La asociación de esta enfermedad cutánea con el complejo mayor de histocompatibilidad de clase 2, el HLA-DR2, está bien establecida. Este HLA-DR2 o bien interviene en la autoinmunidad contra el colágeno de las fibrillas de anclaje o es una especie de marcador de algún otro gen que presenta un desequilibrio de acoplamiento con él. Esta relación entre la epidermólisis ampullosa adquirida y el HLA-DR2 podría explicar su asociación con la enfermedad inflamatoria del intestino. En la colitis ulcerosa la presencia del HLA-DR2 se asocia a las formas más graves de la enfermedad, mientras que en la enfermedad de Crohn se ha sugerido que la presencia de este mismo HLA podría ser un factor protector¹².

Se recomienda el seguimiento de estos pacientes, puesto que se ha descrito la posibilidad de desarrollar un carcinoma epidermoide sobre las lesiones cutáneas cicatrizales.

MANIFESTACIONES CUTÁNEAS RARAS EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA DEL INTESTINO

En la evolución de la enfermedad inflamatoria del intestino, podemos encontrarnos con enfermedades cutáneas que, por lo general, suelen asociarse a otras enfermedades sistémicas diferentes de la enfermedad de Crohn y de la colitis ulcerosa. Aunque poco habitual, debemos tener en cuenta esta asociación a la hora de estudiar la etiología de ciertas dermatosis.

Vasculitis

Los pacientes con enfermedad inflamatoria del intestino pueden presentar diferentes tipos de vasculitis. Cualquiera de sus formas suele asociarse a los brotes de la enfermedad intestinal, por lo tanto, además de los tratamientos específicos, como los corticoides sistémicos, la colchicina y la dapsona, el control del brote digestivo suele mitigar la expresión clínica de la manifestación cutánea.

TABLA VII. Diagnóstico diferencial de la enfermedad de Crohn metastásica

ENFERMEDADES	PRUEBAS DIAGNÓSTICAS
Sarcoidosis	Enzima de conversión de la angiotensina Tomografía computarizada toracoabdominal Biopsia cutánea
Tuberculosis cutánea Infección por micobacterias atípicas	Test de la tuberculina Tinción de Ziehl-Neelsen Cultivo de Lowenstein en muestra cutánea Radiografía de tórax Biopsia cutánea
Lepra tuberculoide	Test de Mitsuda Biopsia cutánea
Micosis profundas	Cultivo micológico Biopsia cutánea
Granuloma anular necrobiótico	Biopsia cutánea
Vasculitis granulomatosa	Descartar vasculitis sistémicas Biopsia cutánea

Vasculitis leucocitoclástica

Se trata de una púrpura palpable que con mayor frecuencia asienta sobre las extremidades inferiores y las nalgas. Puede deberse tanto a los tratamientos de la propia enfermedad inflamatoria del intestino como a los propios brotes de la enfermedad digestiva.

Vasculitis granulomatosa profunda

Se manifiesta en forma de nódulos cutáneos purpúricos y profundos acompañados de artromialgias y neuropatía periférica. Dentro de este grupo se encuentra clasificada la llamada poliarteritis nodosa cutánea. Ésta suele observarse en aquellos pacientes afectados de enfermedad inflamatoria del intestino, sobre todo de enfermedad de Crohn, de varios años de evolución, siendo a veces difícil de establecer la frontera diagnóstica con la enfermedad de Crohn metastásica.

Eritema elevatum diutinum

Se han descrito casos de eritema *elevatum diutinum* asociados tanto a la colitis ulcerosa como a la enfermedad de Crohn¹³. Se ha propuesto como patogenia la formación de inmunocomplejos circulantes de inmunoglobulina A con antígenos de la flora intestinal como factor contribuyente en esta entidad.

Síndrome de Sweet

El síndrome de Sweet o dermatosis neutrofílica febril aguda es una dermatosis reactiva que puede presentarse en diversas enfermedades sistémicas (tabla VIII). Las lesiones cutáneas características consisten en placas eri-



Figura 13. Lesiones características del síndrome de Sweet en una paciente con enfermedad de Crohn.

tematoedematosas bien delimitadas, en ocasiones dolorosas al tacto (fig. 13). Se han descrito pocos casos de síndrome de Sweet asociados a la enfermedad inflamatoria del intestino¹⁴. El 55% de ellos se asociaba a enfermedad de Crohn y el 45% a colitis ulcerosa. La media de edad fue de 46 años y sólo 4 de los pacientes eran varones. El predominio de síndrome de Sweet en el sexo femenino es bien conocido (3:1), pero cuando se asocia a

TABLA VIII. Enfermedades sistémicas a las que se asocia el síndrome de Sweet

ENFERMEDAD	OCURRENCIA	COMENTARIO
Idiopática/clásica	Hasta el 71%	Predominio femenino Edad media: 50 años
Neoplasia o enfermedad hematopoyética	11-54%	Hemopatía maligna (lo más frecuente) Múltiples tumores sólidos Sin predominio femenino Con frecuencia es pustular/ampollosa Más frecuente en cara/parte alta tronco
Enfermedad inmunológica	19%	Policondritis recidivante Artritis reumatoide Dermatomiositis Colagenosis inespecífica Enfermedad inflamatoria del intestino
Infecciones		Infección bronquial Infección tracto urinario Neumonía viral <i>Yersinia</i> Tifus Salmonelosis Toxoplasmosis Hepatitis Vulvovaginitis
Fármacos		Antibióticos (minociclina, nitrofurantoína, trimetoprim-sulfametoxazol) Antiepilépticos (carbamazepina) Antihipertensivos (hidralazina) Factores estimulantes del crecimiento de colonias granulocíticas (G-CSF) Anticonceptivos orales Retinoides (ácido all-transretinoico)

la enfermedad inflamatoria del intestino, esta proporción aumenta (9:1). La afectación del colon es prácticamente una constante. Esto podría justificar el mecanismo patogénico, dado que el colon es la principal fuente de bacterias y por ello una potencial fuente antigénica para desencadenar la enfermedad cutánea. En un 83% de los casos el síndrome de Sweet coincide con un brote de la enfermedad digestiva y en un 17% precede entre 1 y 4 años al diagnóstico.

El síndrome de Sweet suele responder a los corticoides sistémicos. Sin embargo, dada su asociación con los brotes de la enfermedad inflamatoria del intestino, el control de dicho brote suele resolver el cuadro cutáneo.

MANIFESTACIONES CUTÁNEAS CON ASOCIACIÓN DUDOSA A LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA DEL INTESTINO

Se han documentado asociaciones fortuitas entre la enfermedad inflamatoria del intestino y ciertas dermatosis autoinmunitarias. Serían necesarios otros estudios para demostrar estas asociaciones y su relación etiopatogénica.

Enfermedades autoinmunitarias

Se han documentado varios casos de dermatosis de probable etiopatogenia autoinmunitaria durante el curso de la enfermedad inflamatoria del intestino; sin embargo, la asociación no está bien establecida. La ausencia frecuente de paralelismo evolutivo entre estas manifestaciones cutáneas y la enfermedad inflamatoria del intestino, a la vez que la escasez de casos descritos en la literatura médica, hacen dudar de su asociación real con la enfermedad digestiva. Si bien su existencia en un mismo paciente es un argumento a favor del origen autoinmunitario de la enfermedad inflamatoria del intestino. Entre las enfermedades cutáneas autoinmunitarias asociadas cabe destacar:

Vitiligo

Se han descrito casos de vitiligo aparecidos justo después de un brote de enfermedad de Crohn o de rectocolitis hemorrágica¹⁵.

Liquen plano

Se ha descrito un caso de liquen plano generalizado agravado durante un brote de actividad de colitis ulcerosa¹⁶.

Pénfigo vulgar y pénfigoide ampolloso

Estas enfermedades cutáneas han aparecido después de varios años de evolución de la enfermedad inflamatoria del intestino¹⁷.

Psoriasis

La psoriasis tiene una prevalencia mayor en los pacientes afectados de enfermedad inflamatoria del intestino que en la población general. Se ha calculado una prevalencia del 5,7 al 7,5% en la colitis ulcerosa y del 5 al 11,2% en la enfermedad de Crohn¹⁸. En general, se trata

de psoriasis vulgares que no tienen una evolución paralela con los brotes de la enfermedad intestinal. Se ha descrito una mayor prevalencia de psoriasis en familias afectadas tanto de colitis ulcerosa como de enfermedad de Crohn. Este hecho y que ambas afecciones respondan a los tratamientos inmunodepresores, como ciclosporina y tacrolimus^{19,20} y a los anticuerpos monoclonales antifactor de necrosis tumoral (infliximab, adalimumab), sugieren la etiopatogenia autoinmunitaria de ambas entidades²¹.

MANIFESTACIONES CUTÁNEAS SECUNDARIAS AL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA DEL INTESTINO

Un motivo de consulta frecuente de los enfermos afectados de una enfermedad inflamatoria del intestino son las repercusiones en la piel de los tratamientos que reciben para su enfermedad digestiva. Algunas de éstas constituyen una dermatosis por sí misma, otras son signos y síntomas cutáneos secundarios a los tratamientos, como por ejemplo la xerosis, el prurito o la atrofia cutánea.

Sarcoma de Kaposi

Muchos de los pacientes con una enfermedad inflamatoria del intestino recibirán un tratamiento corticoideo o inmunodepresor durante un tiempo prolongado. Este estado de inmunodepresión farmacológico puede condicionar la aparición de un sarcoma de Kaposi. En la literatura médica se ha descrito un caso de enfermedad de Crohn corticodependiente, con serología negativa para el virus de la inmunodeficiencia humana, que desarrolló un sarcoma de Kaposi. Los autores especularon la asociación de la inmunodepresión por corticoides y el desarrollo de la neoplasia²².

Eritema polimorfo

El eritema multiforme, en todas sus expresiones ya sea en forma de síndrome de Stevens-Johnson o de necrólisis epidérmica tóxica, se ha asociado a la toma de aminosalicilatos. Los enfermos con enfermedad inflamatoria del intestino, en las formas menos intensas, suelen estar en tratamiento con salazopirina, un aminosalicilato de buena eficacia en estos casos. Por tanto, no es raro encontrar este tipo de toxicodermias en estos pacientes.

En resumen, el tracto gastrointestinal se puede considerar como una continuación de la piel, recubiertos ambos por un epitelio con muchas características similares. Esto explica que muchas de las lesiones del tubo digestivo puedan afectar a la piel y viceversa. Con frecuencia, los pacientes que están afectados, o que desarrollarán, una enfermedad inflamatoria del intestino consultarán a los dermatólogos por manifestaciones cutáneas que se asocian a estas enfermedades. Algunas de estas manifestaciones dermatológicas, como el eritema nodoso o el pioderma gangrenoso son fáciles de diagnosticar pero de difícil tratamiento. Otras manifestaciones, como la enfermedad de Crohn metastásica, requerirán una biopsia cu-

tánea para su confirmación diagnóstica. Muchas enfermedades cutáneas se presentan paralelamente a un brote de la enfermedad digestiva; pero otras precederán, incluso en años, al desarrollo de la enfermedad. Por este motivo, cualquiera que sea el tipo de dermatosis, es imprescindible conocer las manifestaciones cutáneas de la enfermedad inflamatoria del intestino para facilitar no sólo el diagnóstico, sino también la evolución de ésta.

El conocimiento de estas manifestaciones cutáneas también será de gran ayuda para médicos internistas, gastroenterólogos y cirujanos, si bien cabe destacar que, en muchas ocasiones, van a necesitar de la ayuda del dermatólogo, más diestro en las expresiones dermatológicas de las enfermedades sistémicas, para cerciorar un diagnóstico.

BIBLIOGRAFÍA

- Braunwald B, Harrison TR. Principios de medicina interna. 14.^a ed. Madrid: McGraw-Hill; 1998. p. 1863-4.
- Yosipovitch G, Hodak E, Feinmesser M, David M. Cutaneous manifestations of inflammatory bowel disease. *JEADV*. 2000;14:349-50.
- Thomas Apgar J. Newer aspects of inflammatory bowel disease and its cutaneous manifestations: A selective review. *Sem Dermatol*. 1991;10:138-47.
- Vidal D, Alomar A. Successful treatment of peristomal pyoderma gangrenosum using topical tacrolimus. *Br J Dermatol*. 2004;150:387-8.
- Deckers-Kocken JM, Pasmans SGMA. Successful tacrolimus (FK506) therapy in a child with pyoderma gangrenosum. *Arch Dis Child*. 2005;90:531.
- Piete F, Colombel JF, Delaporte E. Manifestations dermatologiques des maladies inflammatoires du tube digestif. *Ann Dermatol Venerol*. 1992;119:297-306.
- Storwick SG, Prihoda BM, Fulton JR, Wood SW. Pyodermitis-pyostomatitis vegetans: A specific marker for inflammatory bowel disease. *J Am Acad Dermatol*. 1994;31:336-41.
- Shum DT, Guenther L. Metastatic Crohn's disease: Case report and a review of the literature. *Arch Dermatol*. 1990;126:645-8.
- Kano Y, Shiohara T, Yagita A, Nagashima M. Granulomatous cheilitis and Crohn's disease. *Br J Dermatol*. 1990;123:409-12.
- Kovich OL, Cohen DE. Granulomatous cheilitis. *Dermatol Online J*. 2004;10:10.
- Raab B, Fertzin DF, Bonson DM, ScotT MJ, Roenigk HH. Epidermolysis bullosa acquisita and inflammatory bowel disease. *JAMA*. 1983;250:1746-8.
- Matri S, Boubauer J, Hamzaoui S, Bardi R, Aved K, Filali A. The role of major histocompatibility complex genes in the pathogenesis of chronic inflammatory bowel disease. *Tunis Med*. 2003;81:289-94.
- Walker KD, Badame AJ. Erythema elevatum diutinum in a patient with Crohn's disease. *J Am Acad Dermatol*. 1990;22:948-52.
- Von den Driesch P. Sweet's syndrome (acute febrile neutrophilic dermatosis). *J Am Acad Dermatol*. 1994;31:535-56.
- McPoland PR, Moss RL. Cutaneous Crohn's disease and progressive vitiligo. *J Am Acad Dermatol*. 1988;19:421-5.
- Das KM. Relationship of extraintestinal involvements in inflammatory bowel disease new insights into autoimmune pathogenesis. *Digestive Dis Sciences*. 1999;44:1-13.
- Barth JH, Kelly SE, Wojnarowska F, Savin JA, Whitaker S, Cream JJ et al. Pemphigoid and ulcerative colitis. *J Am Acad Dermatol*. 1988;19:303-8.
- Lee FI, Bellary SV, Francis C. Increased occurrence of psoriasis in patients with Crohn's disease and their relatives. *Am J Gastroenterology*. 1990;85:962-3.
- The European FK 506 Multicentre Psoriasis Study Group. Systemic tacrolimus (FK 506) is effective for the treatment of psoriasis in a double-blind, placebo-controlled study. *Archives of Dermatology*. 1996;132:419-23.
- Carroll CL, Clarke J, Camacho F, Balkrishnan R, Feldman SR. Topical Tacrolimus Ointment Combined With 6% Salicylic Acid Gel for Plaque Psoriasis Treatment. *Archives of Dermatology*. 2005;141:43-6.
- Loftus EV. Infliximab: lifetime use for maintenance is appropriate in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*. 2005;100:1435-8.
- Koop HO, Holodniy M, List AF. Fulminant Kaposi's sarcoma complicating long-term corticosteroid therapy. *Am J Med*. 1987;83:787-9.