

Manifestaciones extraintestinales en la Enfermedad inflamatoria intestinal. Afectación Dermatológica.

Sócrates Bautista¹, Keyla Villa², Liliana Jiménez³, Howard Vásquez⁴

FUNDEII, República Dominicana¹, FUNDEII, República Dominicana², FUNDEII, República Dominicana³, FUNDEII, República Dominicana⁴

Resumen

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) engloba la Enfermedad de Crohn (EC) y la Colitis Ulcerosa (CU), patologías crónicas y progresivas que tienen una importante repercusión sistémica, más allá del compromiso específico del tracto digestivo. El espectro clínico de las manifestaciones extraintestinales (MEI) varía de lesiones leves y transitorias a lesiones graves, en ocasiones con mayor severidad que la propia enfermedad intestinal. Estas pueden aparecer antes del diagnóstico, simultáneamente con los síntomas intestinales o después de la resección de un segmento intestinal afectado. Algunas de las MEI guardan relación con la actividad, otras evolucionan de forma independiente. Es importante realizar un manejo multidisciplinario entre gastroenterólogos, reumatólogos, dermatólogos y oftalmólogos, entre otros. Dentro de las manifestaciones dermatológicas, el eritema nudoso (EN) y el pioderma gangrenoso (PG) son manifestaciones cutáneas habituales de la EII. El EN ocurre con mayor frecuencia y se correlaciona con la actividad de la enfermedad, el PG; es más grave y ocurre afortunadamente con menor frecuencia; por esto el interés de presentar un caso clínico que resume esta importante manifestación extra intestinal que puede aparecer en el curso de la enfermedad y no siempre se relaciona con la actividad.

Palabras clave: Enfermedad inflamatoria intestinal, Manifestaciones extraintestinales, pioderma gangrenoso.

Abstract

Inflammatory bowel disease (IBD) encompasses Crohn's disease (EC) and Ulcerative Colitis (UC), chronic and progressive pathologies that have a significant systemic impact, beyond specific compromise of the tract digestive. The clinical spectrum of extraintestinal manifestations (MEI) varies from mild and transient injuries to serious injuries, sometimes with greater severity than bowel disease itself. These may appear before diagnosis, simultaneously with intestinal symptoms or after segment resection intestinal affected. Some of the MEI are related to the activity, others they evolve independently. It is important to carry out a multidisciplinary team between gastroenterologists, rheumatologists, dermatologists and ophthalmologists, among others. Within dermatological manifestations, erythema nodosum (EN) and Gangrenous pyoderma (PG) are common cutaneous manifestations of IBD. The EN occurs more frequently and is correlated with disease activity, the PG; it is more serious and fortunately occurs less frequently; for this reason the interest of present a clinical case that summarizes this important extra intestinal manifestation that it can appear in the course of the disease and is not always related to activity.

Keywords: Inflammatory bowel disease, Extraintestinal manifestations, pyoderma gangrenous.

Introducción:

La Enfermedad Inflamatoria Intestinal se considera una enfermedad crónica y progresiva con una alta prevalencia de manifestaciones extraintestinales. Hasta el 50% de los pacientes pueden llegar a tener compromiso en otros órganos; principalmente en articulaciones, piel y ojos, causando un significativo deterioro en la calidad de vida. Los mecanismos fisiopatológicos no están claramente definidos. Se proponen dos teorías distintas que vinculan mecánicamente la inflamación en el intestino y en otros sitios: Primero, las MEI surgen de una extensión de las respuestas inmunitarias específicas de antígenos desde el intestino a los sitios no intestinales. En segundo lugar, las MEI son eventos inflamatorios independientes iniciados o perpetuados por la presencia de la EII o por factores de riesgo genéticos o ambientales compartidos en el huésped. (1), (2),(3)

Se recomienda especialmente la evaluación periódica por reumatólogos, dermatólogos y oftalmólogos que estén familiarizados con las enfermedades asociadas a esta patología y que tengan una comunicación fluida con los gastroenterólogos tratantes, para mejorar el diagnóstico y tratamiento.(4),(5)

Tradicionalmente las MEI se clasifican en tres grupos: El primer grupo tiene relación directa con la actividad de la enfermedad y su tratamiento consiste en el control de la misma; en este se incluyen la artritis pauciarticular, las aftas orales, el eritema nodoso y la episcleritis. **El segundo comprende las que tienen un curso independiente de la actividad y presentan mayor susceptibilidad a la autoinmunidad; en este grupo están la espondilitis anquilosante y la uveítis. El tercero incluye manifestaciones extra intestinales que pueden estar relacionadas o no con la inflamación intestinal, como la colangitis esclerosante primaria (CEP) y el pioderma gangrenoso (PG).(6)**

(ver cuadro 1)

Estas condiciones son de las manifestaciones extra intestinales más frecuentes en pacientes con EII. Su diagnóstico se realiza por las características clínicas y tras excluir otras patologías cutáneas. El pioderma gangrenoso es la segunda manifestación dermatológica más frecuente asociada a las EII.(7)

Esta entidad, fue descrita por Brocq en 1916, pero no se usó el término "pioderma gangrenoso" hasta que fue acuñado por primera vez por Brunsting et al en 1930. PG es una enfermedad inflamatoria de la piel, ulcerosa poco frecuente con una incidencia entre 3 a 10 pacientes por millón, que afecta predominante más a mujeres que a hombres en la segunda a quinta década. La prevalencia de esta entidad se sitúa en 5.8 por 100, 000 habitantes por año. (8)(20)

Las lesiones relacionadas al PG a menudo van precedidas de traumatismos, un fenómeno conocido como patergia. Con mayor frecuencia ocurre en las piernas y adyacentes a los estomas posquirúrgicos. La correlación del pioderma gangrenoso con la actividad de la EII, es controvertida (16).(9)

Se han descrito varias formas clínicas entre las que se citan la variante clásica o ulcerativa que es la más frecuente y suele iniciarse bien como una pápula de pequeño tamaño, dolorosa y de coloración violácea, como un nódulo doloroso o como una pústula estéril que

rápidamente se extiende por los laterales con necrosis del tejido circundante y evoluciona a una úlcera dolorosa eritemato-violácea, con bordes muy bien delimitados y socavados. En la base de la úlcera se suele encontrar tejido de granulación, necrosis o exudado purulento. La piel de alrededor habitualmente se encuentra eritematosa e indurada. Las lesiones pueden ser únicas o múltiples con mayor frecuencia en las extremidades inferiores, aunque pueden encontrarse en cualquier parte de la superficie corporal. Dentro de las otras variantes del PG, se encuentran la pustulosa, ampollar, vegetativa.

Especial mención amerita el eritema nodoso que es la manifestación dermatológica más común de la EII, y ocurre en el 3 % de los pacientes con colitis ulcerosa y en el 8% de los pacientes con enfermedad de Crohn. Las lesiones generalmente consisten en nódulos subcutáneos elevados, sensibles, rojos o violáceos, que tienen un diámetro de 1 a 5 cm. Los nódulos se localizan con mayor frecuencia en las superficies extensoras de las extremidades, particularmente sobre el área tibial anterior. La histopatología de estas lesiones muestra paniculitis focal. Sin embargo, el diagnóstico suele ser clínico, y la biopsia se requiere sólo en casos atípicos. Su aparición generalmente es paralela a la actividad de la enfermedad intestinal, y el tratamiento dirigido a la enfermedad subyacente generalmente produce la resolución de las lesiones.(11)

Entre otras manifestaciones dermatológicas asociadas en menor frecuencia a la EII podemos citar:

Dermatitis neutrofílicas:

Síndrome de Sweet

Es una dermatitis inflamatoria aguda caracterizada por pápulas, placas y nódulos sensibles distribuidos en la cara, los brazos y el tronco. Las lesiones cutáneas se ven con mayor frecuencia en la cabeza, el cuello y las extremidades superiores.

Generalmente se asocia con EII activa, pero puede preceder a la aparición de síntomas intestinales en aproximadamente el 20%.

La biopsia de la lesión revela un infiltrado neutrofílico intenso sin evidencia de vasculitis. Las lesiones del síndrome de Sweet suelen responder rápidamente a los glucocorticoides orales.(12)

Síndrome de absceso aséptico:

Ocurre en casos raros. La presentación típica incluye fiebre, pérdida de peso, dolor abdominal y leucocitosis. Los pacientes característicamente tienen colecciones asépticas estériles con un infiltrado predominante de neutrófilos. Generalmente se encuentran en el bazo, pero aproximadamente el 20% de los pacientes tienen abscesos cutáneos. Tanto los corticosteroides sistémicos como los antagonistas del TNF han sido efectivos en el tratamiento del síndrome de absceso aséptico en pequeños estudios observacionales. Sin embargo, la enfermedad frecuentemente sigue un curso recurrente. (13), (14)

Síndrome de artritis dermatósica asociada al intestino:

estos pacientes presentan un síndrome similar a la enfermedad del suero caracterizado por fiebre, escalofríos, malestar general, artralgia, artritis y mialgia, que

frecuentemente preceden a la erupción de la piel. Pueden tener diarrea asociada debido a la inflamación activa de la EII subyacente. Las lesiones cutáneas más características son las máculas eritematosas de hasta 1 cm de diámetro que desarrollan una papulo-vesícula o

pústula central. El tratamiento consiste en el manejo de la EII subyacente con glucocorticoides. En casos refractarios, pueden ser necesarios otros agentes inmunosupresores, como azatioprina o antagonistas del TNF.(15)

Sistema	Manifestación extra intestinal (Inflamación Multifocal)
Articulaciones y huesos	Espondiloartritis.
Ojos	Uveítis. Epiescleritis. Esclerosis.
Oral y nasal	Enfermedad de Crohn oral. Granulomatosis orofacial. Crohn metastásico.
Piel	Eritema nodoso. Pioderma Gangrenoso. Síndrome de Sweet. Crohn metastásico.
Urogenital	Enfermedad de Crohn metastásico.
Hepato pancreatobiliar	Colangitis esclerosante primaria.
Neurológico	Neuropatía periférica inducida por medicamentos y nutrición. Infarto cerebral.
Cardiovascular	Infarto al miocardio. Accidente cerebrovascular.
Pulmonar	Neumonía intersticial, Fibrosis inducida por medicamentos.
Coagulopatías	Tromboembolismo venoso.
Endocrinológico	Síndrome de Cushing y Addison Diabetes.
Otras:	Pueden ser asociadas a la medicación.
Infecciones	Infecciones sistémicas y locales secundarias a inmunosupresión. Complicaciones sépticas por cirugías.

Cuadro 1. Manifestaciones extra intestinales según sistema afectado.

Caso clínico:

Mujer de 26 años, diagnosticada en el año 2017 de Colitis Ulcerosa izquierda (Clasificación de Montreal E2),(16) sin antecedentes mórbidos conocidos, no fumadora, debuta con cuadro clínico caracterizado por rectorragia, dolor abdominal, diarrea, fiebre y pérdida de peso de 4 kg, con evolución tórpida. Tratada al inicio con 5 ASA a dosis de 4 gramos al día, vía oral, requirió instaurar 2 ciclos de esteroides por pérdida de respuesta, por lo que se decidió tratar con inmunosupresores (Azatioprina) a dosis de 2.5 mg/kg de peso vía

(10)En su evolución, paciente ameritó varios internamientos, por brotes en julio de 2017, y final de marzo de 2018 donde debutó con afección extra intestinal caracterizada por lesiones en la pierna izquierda y muslo, constituidas por pápulas eritematosas y algunas pústulas presentando dolor ocasional, por lo que se interconsulta al servicio de dermatología, quien la evaluó, y le realizaron cultivo y biopsias de las lesiones descritas cuyo resultado fue negativo para crecimiento bacteriano y la histopatología compatible con pioderma gangrenoso. (Ver imágenes)



Imagen 1. Lesiones iniciales



Imagen 2. Lesiones iniciales

Biopsia de lesión cutánea: se toman 2 biopsias de lesiones dérmicas, el espécimen #1 y # 2 compatible con pioderma gangrenoso. Se decide iniciar nueva vez, ciclo de corticoides (prednisona 40 mg/día, vía oral a dosis decreciente) presentando cortico dependencia con falta de respuesta al tratamiento convencional y compromiso extra intestinal. En base a la desfavorable evolución se decidió

escalar a terapia con biológico tipo anti TNF (infliximab, 5 mg/kg de peso, ev).

La paciente presentó respuesta clínica y de biomarcadores posterior al tratamiento. Asimismo, se confirmó remisión de las lesiones cutáneas y de la actividad de la colitis.



Imagen 3. Evolución del pioderma tras inicio de terapia biológica



Imagen 4. Evolución del pioderma tras inicio de terapia biológica



Imagen 5. Evolución del pioderma tras inicio de terapia biológica

Discusión:

En un estudio griego, concluyeron que alrededor de un tercio de los pacientes con EII desarrollaron al menos una

MEI. De ellos, más de un tercio tenía la MEI diagnosticada antes de la EII, y en aproximadamente dos tercios estaba relacionado con la actividad de la enfermedad. Las MEI estuvieron presentes con mayor frecuencia en mujeres

y pacientes con CU extensa en el análisis multivariado. Además, las MEI fueron más frecuentes en mujeres con EC y fumadores ($p < 0.0001$), en los que tenían CU extensa ($p = 0.007$) y pacientes con apendicectomía previa ($p < 0.0001$) o una cirugía mayor relacionada con EI ($p = 0.012$). (11)

El pioderma gangrenoso, es la segunda manifestación dermatológica más común de la enfermedad inflamatoria intestinal. Presentándose con mayor frecuencia en la CU. En algunas series, la proporción de pacientes con EI que desarrollan pioderma gangrenoso parece ser pequeña. En un estudio de cohorte que incluyó 2,402 pacientes con EI, se detectó pioderma gangrenoso en sólo el 0.75 % de los casos. (11),(17)

Las lesiones aparecen inicialmente como pápulas o pústulas eritematosas simples o múltiples como en nuestra paciente; que a menudo van precedidas de un traumatismo en la piel. Ocurren más comúnmente en las piernas, pero pueden desarrollarse en cualquier área del cuerpo, incluida la pared abdominal, adyacente a un estoma después de una colectomía o cicatrices quirúrgicas. La posterior necrosis de la dermis conduce al desarrollo de ulceraciones profundas que contienen material purulento que generalmente es estéril en el cultivo. La biopsia revela hallazgos inespecíficos compatibles con un absceso estéril. Las lesiones generalmente no son paralelas a la actividad de la EI. (18)

En pacientes con EI activa y pioderma gangrenoso, la terapia con esteroides sistémicos generalmente produce curación. Los corticosteroides tópicos y/o sistémicos se consideran la primera línea de tratamiento. Estos muestran muy buena respuesta cuando se combinan con inmunosupresores sobre todo en casos de cortico dependencia. El pioderma gangrenoso también responde a los antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF) como finalmente ocurrió en el caso que presentamos. (9),(17)

El infliximab (IFX) ha sido efectivo y el adalimumab ha tenido resultados exitosos en los casos informados, por lo tanto, se debe considerar el tratamiento anti-TNF si no se logra una respuesta rápida a los corticosteroides. Los inhibidores tópicos u orales de la calcineurina son una alternativa, pero se recomienda el asesoramiento dermatológico antes de su prescripción. (1)

En una serie de 811 pacientes de un estudio italiano por Maddalena Zipi et al concluyen que las manifestaciones mucocutáneas y la artritis tipo 1 fueron más frecuentes en la enfermedad de Crohn que en colitis ulcerosa, demostraron que las manifestaciones muscular esqueléticas se presentaron en el 29.6% en la EC y en 72 % en la CU, las mucocutáneas en un 5.% vs 14.3%, las oculares 3.2%, vs 7.9%, hepato biliares 0.8%, vs 1.8%, endocrinológicas 1.2%, y 3.1 % respectivamente. (10), (19)

Conclusión:

La incidencia del pioderma gangrenoso (PG) en CU se ha reportado de 0.6 a 2.1%, observándose más frecuentemente que en EC. (20),(21)

En relación al tratamiento, los corticosteroides tópicos y/o sistémicos se consideran la primera línea de tratamiento. El infliximab (IFX) ha sido efectivo y el adalimumab ha tenido resultados exitosos en los casos informados, por lo tanto, se debe considerar el tratamiento anti-TNF si no se logra una respuesta rápida a los corticosteroides. Los inhibidores tópicos u orales de la calcineurina son una alternativa, pero se recomienda el asesoramiento dermatológico antes de su prescripción.(9),(22), (23)

La frecuencia del tipo de manifestación extra intestinal es diferente entre los pacientes con Enfermedad de Crohn y Colitis ulcerativa y este es un aspecto importante de conocer para realizar un diagnóstico adecuado de enfermedad inflamatoria intestinal y de sus complicaciones. En general, recomendamos la participación temprana de especialistas en el manejo de los diferentes sistemas de órganos involucrados en esta patología que resulta crucial el diagnóstico temprano y el manejo adecuado.

El conocimiento y tratamiento de las manifestaciones extra intestinales de forma temprana es fundamental en la prevención de morbilidad grave.

Referencias bibliográficas:

1. Pathogenesis of Extraintestinal Manifestations: Implications for IBD Research, Diagnosis, and Therapy | Journal of Crohn's and Colitis | Oxford Academic [Internet]. [cited 2020 Jan 6]. Available from: <https://academic.oup.com/ecco-jcc/article/13/5/541/5183379>
2. Greuter T, Navarini A, Vavricka SR. Skin Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. Clin Rev Allergy Immunol. 2017 Dec;53(3):413–27.
3. Marzano AV, Borghi A, Stadnicki A, Crosti C, Cugno M. Cutaneous manifestations in patients with inflammatory bowel diseases: pathophysiology, clinical features, and therapy. Inflamm Bowel Dis. 2014 Jan;20(1):213–27.
4. Yamamoto-Furusho JK, Bosques-Padilla F, de-Paula J, Galiano MT, Ibañez P, Juliao F, et al. Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal: Primer Consenso Latinoamericano de la Pan American Crohn's and Colitis Organisation. Rev Gastroenterol México [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2020 Jan 6];82(1):46–84. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0375090616300829>
5. Luzoro A, Sabat P, Guzmán L, Frias F. Manifestaciones extraintestinales de enfermedad inflamatoria intestinal. Rev Médica Clínica Las Condes [Internet]. 2019 Jul 1 [cited 2020 Jan 6];30(4):305–14. Available from: <http://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-manifestaciones-extraintestinales-enfermedad-inflamatoria-intestinal-S0716864019300549>
6. Levine JS, Burakoff R. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2011 Apr [cited 2020 Jan 6];7(4):235–41. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3127025/>
7. Garg A, Kirby JS, Lavian J, Lin G, Strunk A. Sex- and Age-Adjusted Population Suppurative Analysis of Prevalence Estimates for Hidradenitis Suppurativa in the United States. JAMA Dermatol [Internet]. 2017 Aug 1 [cited 2020 Jan 15];153(8):760–4. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/fullarticle/2626146>
8. Braswell SF, Kostopoulos TC, Ortega-Loayza AG. Pathophysiology of pyoderma gangrenosum (PG): an updated review. J Am Acad Dermatol. 2015 Oct;73(4):691–8.
9. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, Ardizzone S, Armuzzi A, Barreiro-de Acosta M, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy,

- Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. *J Crohns Colitis* [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2020 Jan 6];11(6):649–70. Available from: <https://academic.oup.com/ecco-jcc/article/11/6/649/2966917>
10. Figueras Nart I, Martín-Sala S, Álvarez-Abella A, Jucglà Serra A. Pioderma gangrenoso. *Piel Form Contin En Dermatol* [Internet]. 2012 Mar 1 [cited 2020 Jan 15];27(3):132–44. Available from: <http://www.elsevier.es/es-revista-piel-formacion-continuada-dermatologia-21-articulo-pioderma-gangrenoso-S0213925111004989>
 11. Prevalence and Characteristics of Extra-intestinal Manifestations in a Large Cohort of Greek Patients with Inflammatory Bowel Disease | *Journal of Crohn's and Colitis* | Oxford Academic [Internet]. [cited 2020 Jan 6]. Available from: <https://academic.oup.com/ecco-jcc/article/10/4/429/2571208>
 12. Sweet's syndrome: an unusual cutaneous feature of Crohn's disease or ulcerative colitis. The South West Gastroenterology Group. - Abstract - Europe PMC [Internet]. [cited 2020 Jan 15]. Available from: <http://europepmc.org/article/med/9262983>
 13. [Aseptic abscesses syndrome]. - Abstract - Europe PMC [Internet]. [cited 2020 Jan 15]. Available from: <https://europepmc.org/article/med/21382655>
 14. Ito T, Sato N, Yamazaki H, Koike T, Emura I, Saeki T. A case of aseptic abscesses syndrome treated with corticosteroids and TNF-alpha blockade. *Mod Rheumatol* [Internet]. 2013 Jan 1 [cited 2020 Jan 15];23(1):195–9. Available from: <https://doi.org/10.3109/s10165-012-0640-y>
 15. Agarwal A, Andrews JM. Systematic review: IBD-associated pyoderma gangrenosum in the biologic era, the response to therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013 Sep;38(6):563–72.
 16. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel J. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut* [Internet]. 2006 Jun [cited 2020 Jan 15];55(6):749–53. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1856208/>
 17. Trikudanathan G, Venkatesh PGK, Navaneethan U. Diagnosis and therapeutic management of extra-intestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Drugs*. 2012 Dec 24;72(18):2333–49.
 18. States V, O'Brien S, Rai JP, Roberts HL, Paas M, Feagins K, et al. Pyoderma Gangrenosum in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci* [Internet]. 2020 Jan 10 [cited 2020 Jan 15]; Available from: <https://doi.org/10.1007/s10620-019-05999-4>
 19. Zippi M, Corrado C, Pica R, Avallone EV, Cassieri C, De Nitto D, et al. Extraintestinal manifestations in a large series of Italian inflammatory bowel disease patients. *World J Gastroenterol WJG* [Internet]. 2014 Dec 14 [cited 2020 Jan 6];20(46):17463–7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4265606/>
 20. Argüelles-Arias F, Castro-Laria L, Lobatón T, Aguas-Peris M, Rojas-Feria M, Barreiro-de Acosta M, et al. Characteristics and treatment of pyoderma gangrenosum in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci*. 2013 Oct;58(10):2949–54.
 21. Harbord M, Annese V, Vavricka SR, Allez M, Barreiro-de Acosta M, Boberg KM, et al. The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis* [Internet]. 2016 Mar 1 [cited 2020 Jan 6];10(3):239–54. Available from: <https://academic.oup.com/ecco-jcc/article/10/3/239/2462512>
 22. Baños FJ. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la colitis ulcerativa en población adulta. :14.
 23. Guía clínica GETECCU del tratamiento de la colitis ulcerosa elaborada con la metodología GRADE | *Gastroenterología y Hepatología* [Internet]. [cited 2020 Jan 6]. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-gastroenterologia-hepatologia-14-articulo-guia-clinica-geteccu-del-tratamiento-S0210570512003056>