

Manifestaciones cutáneas de la enfermedad inflamatoria intestinal: revisión de la literatura

I Martínez-Da Silva, E Páez

Resumen

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) representa un grupo de afecciones intestinales inflamatorias crónicas idiopáticas (enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa y colitis indeterminada) que pueden asociarse a manifestaciones extra-intestinales hasta en un 40%. Ahora bien, las manifestaciones en piel pueden estar presentes en 22-75 % de los pacientes con enfermedad de Crohn y en un 5-11 % de los pacientes con colitis ulcerativa. Las manifestaciones cutáneas se clasifican en a) Específicas, ya que se relacionan con la EII propiamente dicha con compromiso directo de piel y mucosas, como lo son las fistulas-fisuras, enfermedad de Crohn oral y enfermedad de Crohn metastásica; b) Reactivas como el eritema nodoso, pioderma gangrenoso, piodermatitis vegetante, entre otras; c) Asociadas como psoriasis, vitiligo, alopecia areata, entre otras y por último d) Secundarias relacionadas a complicaciones de la EII como la afectación cutánea por malabsorción o al tratamiento como las reacciones medicamentosas paradójicas. En la mayoría de los casos su pronóstico es bueno y su resolución va en paralelo al control de la enfermedad de base, no obstante, en ocasiones presentan un curso tórpido. Es importante destacar el rol del dermatólogo, que al tener la sospecha clínica puede plantear diagnósticos derivando al servicio de gastroenterología o viceversa.

Palabras clave: cutánea, extraintestinal, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa.

Abstract

Inflammatory bowel disease (IBD) represents a group of idiopathic chronic inflammatory bowel conditions (Crohn's disease, ulcerative colitis and indeterminate colitis) that can be associated with extra-intestinal manifestations in up to 40%. However, skin manifestations may be present in 22-75% of patients with Crohn's disease and in 5-11% of patients with ulcerative colitis. Cutaneous manifestations are classified as a) Specific, since they are related to IBD itself with direct skin and mucosal involvement, such as fistulas-fissures, oral Crohn's disease and metastatic Crohn's disease; b) Reactive such as erythema nodosum, pyoderma gangrenosum, pyodermatitis vegetans, among others; c) Associated with psoriasis, vitiligo, alopecia areata, among others and finally d) Secondary related to IBD complications such as skin involvement due to malabsorption or treatment such as paradoxical drug reactions. In most cases, their prognosis is good and their resolution goes hand in hand with the control of the underlying disease, however, sometimes they have a torpid course. It is important to highlight the role of the dermatologist, who, having clinical suspicion, can make diagnoses by referring them to the gastroenterology service or vice versa.

Keywords: skin, extraintestinal, inflammatory bowel disease, Crohn's disease, ulcerative colitis.

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) engloba un grupo de patologías inflamatorias intestinales crónicas, recurrentes, de etiología multifactorial con diferentes grados de severidad como lo son la colitis ulcerosa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC)^{1,2}. Un 10-15 % corresponde a un grupo con afectación colónica que no cumple criterios de ninguna de ellas dos, siendo catalogadas como colitis indeterminadas¹.

Su incidencia y prevalencia a nivel mundial es variable, en Latinoamérica existen pocos estudios epidemiológicos, no obstante, a pesar de las pocas publicaciones algunos estudios han reportado una mayor incidencia tanto de EC como de CU³. Cabe destacar, que en Venezuela no se conoce su prevalencia¹.

En la EII se presenta un amplio espectro clínico de manifestaciones extraintestinales hasta en un 40% que en ocasiones pueden ser incluso más graves que la propia enfermedad^{2,4,5}. Las manifestaciones cutáneas son las más frecuentes seguidas por las del sistema musculoesquelético, oculares, hepatobiliares o endocrinológicas.^{6,7}

Se ha reportado en la literatura que un 22-75 % de los pacientes con EC y el 5-11 % de los pacientes con CU tienen manifestaciones cutáneas^{2,6}. El 10% de estas manifestaciones estarán presentes al momento del diagnóstico de la EII⁸. Sin embargo, estas manifestaciones pueden presentarse antes del diagnóstico de EII, incluso en ausencia de síntomas gastrointestinales.^{5,9}

Por tanto, estas lesiones cutáneas podrían ser una herramienta fundamental para el diagnóstico precoz y tratamiento oportuno, por ello en el presente artículo se realiza una revisión de la literatura de las principales manifestaciones cutáneas en EII.

Las manifestaciones mucocutáneas de la EII se pueden clasificar según los mecanismos fisiopatológicos en cinco categorías: manifestaciones específicas, manifestaciones asociadas, manifestaciones reactivas, efectos adversos del tratamiento de la EII y manifestaciones de malabsorción.^{2,6,9}

Manifestaciones cutáneas específicas

Las manifestaciones mucocutáneas específicas representan una extensión del proceso inflamatorio gastrointestinal, compartiendo los mismos hallazgos histológicos, incluidos granulomas no caseificantes, infiltrados dérmicos con células multinucleadas, linfocitos y eosinófilos. Estos se encuentran solo en EC, ya que UC no se extiende a mucosa externa.^{2,6,10}

Enfermedad de Crohn oral- fistulas- fisuras

Representa una extensión de la EII a sitios adyacentes al tracto gastrointestinal, caracterizándose por manifestaciones orales y perianales¹¹. Las lesiones perianales pueden ser la primera manifestación de la EC, observándose en el 36% de los pacientes en forma de eritema, fisuras, estenosis perianal, incontinencia fecal, abscesos y fistulas, siendo estas últimas las más frecuentes; tales lesiones también pueden observarse

en piel periestomal o en cicatrices abdominales por laparotomía creando fístulas enterocutáneas.^{2,11,12,13}

Las lesiones orales específicas se encuentran en el 8-9% de los pacientes; presentándose principalmente como edema, queilitis angular, úlceras labiales lineales y profundas, fisuras labiales y linguales, nódulos gingivales, mucosa oral en forma de empedrado y gingivitis dolorosa.^{2,13}

Enfermedad de Crohn metastásica

Se considera una extensión de la EC a sitios que no son adyacentes al tracto gastrointestinal, afectando principalmente extremidades y áreas intertriginosas, raramente en genitales o cara, sin embargo, cualquier área anatómica puede verse comprometida¹². Se caracteriza por la presencia de lesiones cutáneas granulomatosas no caseificantes específicas. Clínicamente, se observan placas, nódulos, úlceras, abscesos y fístulas¹². Los principales diagnósticos diferenciales son erisipela, celulitis e hidradenitis supurativa⁵. La gravedad de las lesiones metastásicas no está relacionada con el grado de inflamación a nivel intestinal¹² respondiendo de forma más lenta al tratamiento que las lesiones del tracto gastrointestinal.¹⁰

Manifestaciones cutáneas reactivas

Las manifestaciones cutáneas reactivas comparten uno o más mecanismos fisiopatológicos con la EII, aunque no presentan las mismas características histológicas de las lesiones gastrointestinales. Una teoría es la antigenicidad cruzada entre la piel y la mucosa intestinal¹³

Estas lesiones están presentes tanto en la EC como en la CU⁶ e incluyen al pioderma gangrenoso (PG), piodermatitis-piostomatitis vegetante, síndrome de Sweet, Dermatitis- artritis asociada al intestino (BADAS). Con menor frecuencia, el Síndrome SAPHO (sinovitis, acné, pustulosis, hiperostosis y osteítis) y el síndrome PAPA (artritis piógena, pioderma gangrenoso y acné)⁶

Pioderma gangrenoso

El PG ocurre en aproximadamente el 1-2% de los pacientes, asociándose con mayor frecuencia a la CU. Afecta principalmente a pacientes del sexo femenino, afrodescendientes con antecedentes familiares de CU⁶. La fisiopatología es desconocida, se considera un proceso autoinflamatorio asociado con una disfunción de la inmunidad innata y adaptativa. Se caracteriza junto con el síndrome de Sweet como una dermatosis neutrofilica. Las variantes clínicas que se reconocen actualmente son ulcerativa, ampollar, pustular, vegetativa y otras variantes (periestomal, genital, infantil, localizada en mamas, postquirúrgico)¹⁴

Inicialmente se presenta como pápulas, pústulas o nódulos que rápidamente se ulceran, desarrollando una lesión dolorosa con bordes eritematovioláceos que se extiende periféricamente⁶. Puede afectar cualquier área anatómica, pero suelen aparecer comúnmente en extremidades inferiores y regiones periostomales, generalmente precedida por un traumatismo, reacción conocida como fenómeno de Patergia⁶

El PG es de difícil diagnóstico debido a los numerosos diagnósticos diferenciales, por lo tanto, se necesita un examen físico exhaustivo complementado con estudios histopatológicos¹⁴. La biopsia típicamente muestra un infiltrado de neutrófilos con acumulación de linfocitos periféricos⁶. El tratamiento debe ser individualizado, dependiendo del grado de severidad y extensión de

la lesión, iniciando generalmente con medicamentos inmunosupresores de acción rápida (corticosteroides y/o ciclosporina) para reducir la inflamación, seguido de la adición de medicamentos inmunosupresores de acción más lenta, incluido la terapia con biológicos especialmente inhibidores del Factor de Necrosis Tumoral α (anti-TNF- α). El cuidado apropiado de la herida también es esencial¹⁴. (Figura 1)

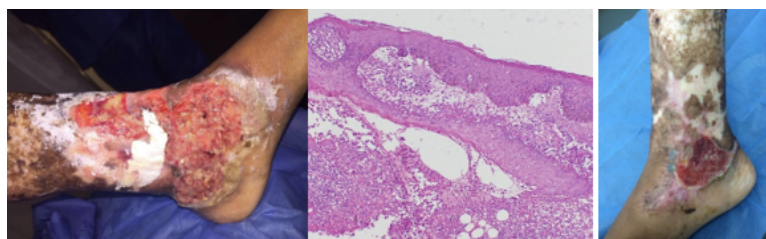


Figura 1. Pioderma gangrenoso en paciente con colitis ulcerativa con biopsia cutánea de lesión compatible con dermatosis neutrofílica con evolución satisfactoria posterior al tratamiento con mesalazina con curas semanales

Síndrome de Sweet

Se presenta con mayor frecuencia en mujeres, en la tercera a quinta década de la vida; con mayor prevalencia en EC⁶. Se caracteriza principalmente por la presencia de pápulas- placas eritematosas, vesículas y pústulas en la cara, cuello y miembros superiores; rara vez, también se han observado lesiones en el esófago, duodeno y el recto⁶. En la mayoría de los pacientes las lesiones cutáneas se asocian con síntomas sistémicos, como fiebre, artralgias, mialgias, cefalea, conjuntivitis y úlceras orales⁶. Histológicamente se caracteriza por un infiltrado difuso con predominio de neutrófilos maduros, típicamente ubicado en la dermis superior, que mejora rápidamente después de que comienza el tratamiento o remitir espontáneamente en semanas-meses sin dejar cicatrices¹⁵.

Síndrome de Dermatitis-Artritis Asociada al Intestino (BADAS)

Es considerada una dermatosis neutrofílica poco frecuente, descrita principalmente después de cirugías laparoscópicas por bypass yeyuno-ileal por obesidad o como complicación postoperatoria en pacientes con diverticulitis, apendicitis en pacientes con EII^{16,17,18}. Su patogenia es desconocida, existen la teoría que se observa un sobrecrecimiento bacteriano en una de las «asas intestinales ciegas», estos antígenos bacterianos se liberan a la circulación con formación de complejos inmunitarios que se depositan en la piel y la sinovia. Se han identificado anticuerpos frente a *Escherichia coli*, *Bacteroides fragilis* y ciertas especies de *Streptococcus*¹⁸.

Típicamente, las lesiones cutáneas están precedidas de 12 a 36 horas por síntomas similares a los de un resfriado común. Las lesiones características son máculas eritematosas redondas u ovaladas de 3 a 10 mm, que progresan a pápulas y vesiculopústulas purpúricas en 48 horas y que duran entre 2 a 4 semanas; también pueden tener recurrencias en intervalos de 4-6 semanas. Las lesiones pueden ser escasas o múltiples, siendo más frecuentes en las zonas proximales de las extremidades y el tronco. En ocasiones, se aprecian nódulos subcutáneos eritematosos, dolorosos y recurrentes, que posiblemente se deben a una paniculitis nodular no supurativa que cuando desaparecen dejan una cicatriz deprimida¹⁸.

Histológicamente se observa una paniculitis nodular sin vasculitis, no supurativa con un infiltrado lobular de polimorfonucleares con cierta necrosis y posterior fibrosis. Este síndrome puede ser autolimitado o recurrente con artralgias persistentes. Los cambios radiológicos son poco llamativos y el factor reumatoide, los anticuerpos antinucleares, las inmunoglobulinas séricas y el ácido úrico se encuentran dentro de los límites normales. El tratamiento incluye antibióticos, esteroides sistémicos, dapsona, sulfapiridina y reconstrucción de la anatomía intestinal a través de cirugía^{16,17,18}.

Piodermatitis- Pioestomatitis vegetante

Es una afectación mucocutánea poco frecuente en EII, que afecta principalmente al sexo masculino en una relación 3:1⁹. Se considera un marcador específico de EII, asociado a CU en un 53% y EC en un 11% de los casos; sin embargo, se ha asociado con trastornos linfoproliferativos, alcoholismo, desnutrición crónica e infección por VIH.⁹

Los factores predisponentes incluyen infecciones bacterianas, halógenos, tatuajes y reacciones a cuerpos extraños en pacientes con alteraciones del sistema inmune^{9,19}.

Clínicamente, se caracteriza por la presencia de pápulas, pústulas, vesículas y costras, que se unen en placas exofíticas vegetantes sobre una base eritematosa, que tienden a evolucionar a úlceras superficiales, que pueden ser dolorosas, afectando principalmente a cara, cuero cabelludo, axilas, zona inguinal y, con menor frecuencia, abdomen, tórax y zona distal de las extremidades; en cavidad bucal producen lesiones conocidas como "rastros de caracol".

En la histología se observa hiperplasia pseudoepiteliomatosa, neutrófilos en epidermis y dermis, con múltiples microabscesos eosinofílicos, generalmente sin granulomas²⁰. En un 90% de casos, se asocia con eosinofilia periférica; por lo tanto; se puede utilizar con fines de diagnóstico²⁰. La inmunofluorescencia directa e indirecta suelen ser negativas²⁰. El tratamiento definitivo se basa en el manejo de la enfermedad subyacente; el tratamiento antibiótico solo se recomienda ante cultivos previos positivos.

Síndrome SAPHO (sinovitis, acné, pustulosis, hiperostosis y osteítis)

El síndrome de SAPHO abarca un amplio espectro de anomalías caracterizadas por una combinación variable de manifestaciones osteoarticulares y cutáneas de diversa gravedad. La afectación dermatológica incluye acné intenso, pustulosis palmoplantar y psoriasis pustular. Las manifestaciones cutáneas comienzan a menudo 1-2 años antes de los cambios óseos, pero pueden aparecer simultáneamente o más de 20 años después. Los pacientes también pueden experimentar dolor abdominal, diarrea, fisuras anales o abscesos, lo que sugiere la posible asociación con EII. Su etiopatogenia es desconocida. El tratamiento es principalmente sintomático y está basado en fármacos antiinflamatorios no esteroideos o uso de corticoesteroides.²²

Síndrome PAPA (artritis piógena, pioderma gangrenoso y acné)

El síndrome PAPA es un raro trastorno pleiotrópico autoinflamatorio que afecta principalmente a articulaciones y piel. La afectación cutánea se presenta como pioderma gangrenoso y acné. El acné se presenta principalmente en la pubertad, con severidad variable, generalmente acné nodular/quístico severo, que suele dejar cicatrices cuando no hay tratamiento. El signo de patergia suele ser positivo. Corticoides sistémicos y diferentes inmunosupresores, como los antagonistas de IL-1 y los inhibidores de TNF- α , son algunos de los recursos disponibles.^{9,22}

Manifestaciones cutáneas asociadas

Las manifestaciones cutáneas asociadas son aquellas que son relativamente frecuentes en pacientes con EII. Los mecanismos fisiopatológicos están relacionados con el estado inflamatorio crónico y la expresión de ciertos genes del antígeno leucocitario humano (HLA) como HLA-DR2 y HLA-B27.^{2,9}

Estomatitis aftosa

Se presenta en aproximadamente el 10% de los pacientes con EII, más frecuente en la EC, pero la recurrencia es más frecuente en la CU.^{2,23,24} Las úlceras bucales pueden ser consecuencia de la extensión de la EC, con la clásica inflamación granulomatosa o secundaria a la deficiencia nutricional por malabsorción en pacientes con EII.²⁴

En estudios recientes se demostró que la deficiencia de vitamina B12, ácido fólico y de hierro, ya sea que ocurran simultáneamente o solos, están asociados con estomatitis aftosa en pacientes de todas las edades.²⁴ Se caracteriza por múltiples úlceras redondas/ovaladas, con base pseudomembranosa amarilla con bordes eritematosos, dolorosas que suelen localizarse en la mucosa bucal o labial; su aspecto típico hace innecesaria la evaluación histopatológica en pacientes con EII pero la biopsia con cultivo puede ser útil en aquellos pacientes persistentes/recurrentes/refractarios que no tengan un diagnóstico claro de EII.^{9,24}

Eritema Nodoso

Es la manifestación cutánea más frecuente, presentándose hasta en un 3%-10% de los pacientes con CU y en un 4%-15% de los pacientes con EC, afectando con mayor frecuencia a mujeres con edades entre 25 y 40 años.^{9,25} Es considerada una reacción de

hipersensibilidad celular retardada, desencadenada por diversos estímulos antigénicos, que clínicamente comienza con una erupción abrupta de nódulos eritematosos, dolorosos, no ulcerados que ocasionalmente coalescen, creando placas eritematosas de aproximadamente 1-5 cm.^{6,9,25} Su distribución suele ser bilateral, simétricos, su coloración generalmente cambia de inicialmente un rojo brillante, luego purpúrico y amarillo/violáceo después de eso. Se pueden presentar síntomas sistémicos como fiebre, mialgias, artralgias, cefalea, síntomas gastrointestinales, fatiga o tos y otras manifestaciones menos frecuentes como hepatomegalia, esplenomegalia y pleuritis.²⁵

Estos nódulos suelen localizarse en las superficies extensoras de los miembros inferiores; sin embargo, cualquier el área del cuerpo puede verse afectada: cara, torso y extremidades superiores. Su diagnóstico suele basarse en la clínica. Los nódulos suelen persistir de tres a seis semanas, desapareciendo sin dejar cicatrices. Durante el curso de la enfermedad, se recomienda reposo y los AINES son la primera línea de tratamiento.^{6,9,25}

Psoriasis

Del 7 al 11 % de los pacientes con EII desarrollan psoriasis, ocurre más frecuente en EC que en CU.^{6,26} Los pacientes con psoriasis tienen una mayor predisposición a desarrollar EII; así mismo, existe un alto riesgo de lesiones psoriásicas iatrogénicas en pacientes con EII tratados con anti-TNF- α .^{6,26}

La psoriasis en placas es el subtipo más común; las lesiones suelen ser monomorfas, con placas eritematosas bien definidas con escamas plateadas en su superficie o presentarse como eritrodermia.²⁶ Puede afectar a cualquier zona de la piel, normalmente se ubica en las superficies extensoras del antebrazo y las piernas, periumbilical, perianal, retroauricular y cuero cabelludo.²⁶ La terapia biológica con anti-TNF- α se ha utilizado con éxito tanto para el tratamiento de la psoriasis como de la EII, ya que el TNF- α tiene un papel importante en la patogenia de ambas enfermedades (infliximab, adalimumab, certolizumab) induciendo a la remisión.²⁶

Epidermólisis bullosa adquirida (EBA)

Es una enfermedad ampollar autoinmune causada por anticuerpos contra el colágeno tipo VII en la unión dermoepidérmica.⁶ La asociación de esta enfermedad cutánea con el HLA-DR2, está bien establecida; el HLA-DR2 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. La relación entre la EBA y el HLA-DR2 podría explicar su asociación con la EII. En la CU la presencia del HLA-DR2 se asocia a las formas más graves de la enfermedad, mientras que en la EC se ha sugerido que la presencia de este mismo HLA podría ser un factor protector.⁶

La enfermedad se manifiesta de varias maneras posibles, la forma clásica presenta una marcada fragilidad de la piel con ampollas y erosiones en las áreas de la piel propensas a los traumatismos que producen cicatrices en la piel. Esta forma es relativamente no inflamatoria, las lesiones en la mucosa y la distrofia ungueal son comunes. Otra presentación clínica posible es una erupción ampollar inflamatoria que se asemeja al penfigoide ampolloso, las ampollas se encuentran en placas inflamatorias y pueden ser áreas flexurales en lugar de zonas propensas a traumatismos. Otra presentación clínica está centrada

en la mucosa, con ampollas, erosiones y cicatrices de la mucosa conjuntival y oral, aunque también puede afectar a la laringe y la uretra. Una última presentación posible es la enfermedad mediada por IgA anti-colágeno tipo VII que recuerda a la dermatosis ampollar por IgA y a la dermatitis herpetiforme^{9,27}

Manifestaciones cutáneas asociadas al tratamiento para la EII

El objetivo terapéutico en la EII es lograr la remisión clínica por lo que se cuenta con una escala terapéutica que debe ser individualizada a cada paciente según el tipo de enfermedad, severidad entre otros factores. Dentro de la terapéutica empleada, una opción son los agentes anti-TNF- α que según reportes en la literatura tienen una prevalencia de reacciones cutáneas en pacientes con EII que oscilan entre el 5 y el 10%^{6,28,29}.

Estos eventos adversos pueden ser localizados o generalizados. Las reacciones locales son más frecuentes tras la administración de adalimumab, etanercept y certolizumab; tienden a ocurrir en los primeros meses de tratamiento en forma de lesiones eritematosas o

eczematiformes en el sitio de la inyección asociado con edema, prurito o dolor, desapareciendo generalmente después de 3 a 5 días, por lo que no requiere la suspensión del fármaco^{28,29}

Las reacciones generalizadas ocurren mayormente con la infusión de infliximab, distinguiéndose en reacciones de hipersensibilidad inmediata y retardada, siendo estas últimas las más frecuentes, observándose a la 1-2 semanas después de la infusión como "reacciones similares a la enfermedad del suero" caracterizadas por una erupción cutánea (morbiliforme, urticariforme o ambos) asociado con fiebre, artralgias, nefritis, neuropatía y vasculitis³⁰

Por otra parte, las reacciones de hipersensibilidad inmediata ocurren en las primeras dos horas del inicio de la infusión, caracterizándose por la aparición de lesiones tipo urticaria, erupción eritematosa difusa y anafilaxia⁶. Los antagonistas del TNF- α pueden causar reacciones "paradójicas", que se definen como la nueva aparición (80% de los casos) o exacerbación (20% de los casos) de dermatosis preexistentes que habitualmente se tratan con estos mismos fármacos^{6,28,29}. Figura 2

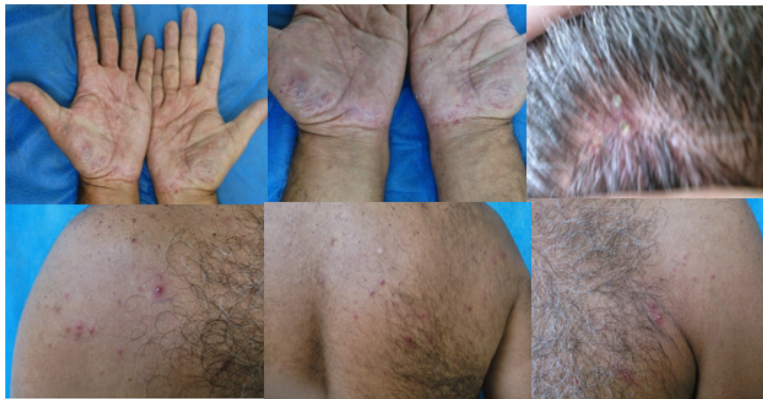


Figura 2. Respuesta paradójica al Adalimumab tipo psoriasis pustulosa en paciente con Enfermedad de Crohn

Estas reacciones incluyen psoriasis, hidradenitis supurativa, lupus eritematoso, dermatomiositis, vasculitis, dermatosis ampollares, granuloma anular, liquen plano,

PG, alopecia areata, vitíligo y sarcoidosis. También se han reportado casos de angioedema, urticaria, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica⁶. Figura 3

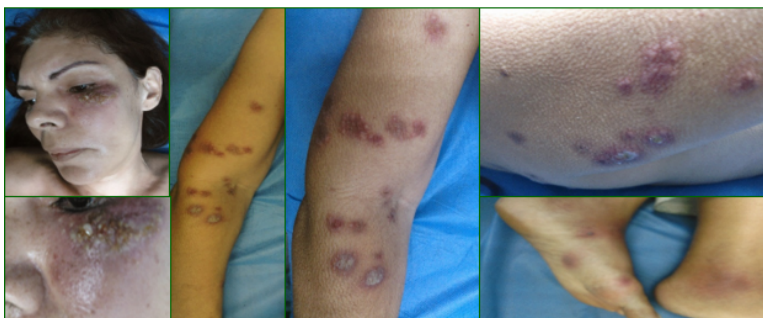


Figura 3. Eritema Multiforme en paciente con Enfermedad de Crohn tratada con sulfazalacina

Desde el punto de vista infeccioso, la prevalencia de infecciones oportunistas tanto bacterianas, virales o fúngicas es mayor en pacientes tratados con agentes anti-TNF- α ⁵. Se han descrito erisipelas, celulitis y abscesos en alrededor del 0,1% al 7% de los pacientes en tratamiento con estos medicamentos^{6,31}. Igualmente, en 3% se ha reportado la reactivación de infecciones por herpes virus,

especialmente, con virus de varicela Zoster³². Infecciones mucocutáneas como infecciones por virus del papiloma humano, molusco contagioso y citomegalovirus también han sido reportados⁶.

El aumento de la incidencia de cánceres de piel en pacientes tratados con agentes anti-TNF- α es controversial,

algunos autores han informado de un mayor riesgo de cánceres de piel no melanoma, especialmente carcinomas basocelulares^{6,33}. Igualmente se ha documentado en pacientes tratados con combinación de inhibidores de TNF- α y tiopurinas una mayor frecuencia de linfomas cutáneos como la micosis fungoide y el síndrome de Sézary³³.

Manifestaciones cutáneas asociadas a malabsorción en la EII

En pacientes con EII también se pueden evidenciar lesiones cutáneas causadas por deficiencias nutricionales, como lo son: estomatitis, glositis, queilitis angular (vitamina B), pelagra (niacina), acrodermatitis enteropática (zinc), escorbuto (vitamina C), púrpura (vitamina C y K). Poco frecuente la frinoderma (vitamina A), dermatitis seborreica, alteraciones en pelo y unas^{2,6}

Conclusión

Las manifestaciones cutáneas en la EII son muy variadas, desde lesiones que pueden ayudar a la sospecha clínica de la misma o marcar la severidad de la enfermedad es por ello que es de vital importancia conocer el amplio espectro de las mismas para su manejo multidisciplinario.

BIBLIOGRAFIA

- Veitia G, Pernalet B, Salazar S, Machado I, Soto J et al. Guía Práctica Clínica Venezolana sobre Enfermedad Inflamatoria Intestinal. 2013
- Keyal U, Liu Y, Bhatta AK. Dermatologic manifestations of inflammatory bowel disease: a review. *Discov Med*. 2018;25:225-233
- Figueroa, C. Epidemiología de la enfermedad inflamatoria intestinal. *Revista Médica Clínica Las Condes*. 2019;30:257-261
- Huang BL, Chandra S, Shih DQ. Skin manifestations of inflammatory bowel disease. *Front Physiol*. 2012; 6:13
- Veloso FT. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: do they influence treatment and outcome. *World J Gastroenterol*. 2011; 17:2702-7
- Antonelli E, Bassotti G, Tramontana M, Hansel K, Stingeni L et al. Dermatological Manifestations in Inflammatory Bowel Diseases. *J Clin Med*. 2021;10:364
- Vide J, Osório F, Costa-Silva M, Lopes S, Azevedo F et al. Cutaneous morbidity among inflammatory bowel disease patients: a cohort study. *J Crohns Colitis*. 2018;12:442-451
- Tavarella Veloso F. Review article: skin complications associated with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004; 20:50-53
- Alvarez-Payares JC, Ramírez-Urrea S, Correa-Parra L, Salazar-Urbe D, Velásquez-López M. Mucocutaneous Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Cureus*. 2021;13:1-10
- Greuter T, Vavricka SR. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease – epidemiology, genetics, and pathogenesis, Expert Review of Gastroenterology & Hepatology. 2019; 13:307-317
- Chávez-Álvarez S, Gómez-Flores M, Ocampo-Candiani J; Cutaneous manifestations in inflammatory bowel disease. *Gac Med Mex*. 2016;152:622-30.
- Greuter T, Navarini A, Vavricka SR: Skin manifestations of inflammatory bowel disease. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2017;53:413-27
- Ungureanu L, Cosgarea R, Alexandru Badea M, Florentina Vasilovici A, Cosgarea I et al. Cutaneous manifestations in inflammatory bowel disease (review). *Exp Ther Med*. 2020; 20:31-7
- Maverakis E, Marzano AV, Le ST, Callen JP, Brügger MC et al. Pyoderma gangrenosum. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6:81
- Villarreal-Villarreal CD, Ocampo-Candiani J, Villarreal-Martínez A: Sweet syndrome: a review and update. *Actas Dermosifiliogr*. 2016; 107:369-78
- Richarz NA, Bielsa I, Morillas V, Fumagalli C: Bowel-associated dermatosis-arthritis syndrome (BADAS). *Australas J Dermatol*. 2021;62:241-2
- Ashchyan HJ, Nelson CA, Stephen S, James WD, Micheletti RG et al: Neutrophilic dermatoses: pyoderma gangrenosum and other bowel- and arthritis-associated neutrophilic dermatoses. *J Am Acad Dermatol*. 2018;79:1009-22
- Río DYD, Velásquez MM, Vargas GA, Correa LA: Neutrophilic dermatoses. *Med Cutánea Ibero-Lat-Am*. 2016;43:173-86
- Fumis MA, Bidabehere MB, Gubiani ML, Boldrini MP, Pinardi BA: Pioderma vegetante. *Dermatol Rev Mex*. 2018; 62:62-6.
- Dodd EM, Howard JR, Dulaney ED, Rosenthal SI, Wanna MR et al: Pyodermitis-pyostomatitis vegetans associated with asymptomatic inflammatory bowel disease. *Int J Dermatol*. 2017; 56:1457-9.
- Firinu D, Garcia-Larsen V, Manconi PE, Del Giacco SR. SAPHO Syndrome: Current Developments and Approaches to Clinical Treatment. *Curr Rheumatol Rep*. 2016;6:35.
- Genovese G, Moltrasio C, Garcovich S, Marzano AV: PAPA spectrum disorders. *G Ital Dermatol Venereol*.2020;155:542-50
- Sbeit W, Kadah A, Mahamid M, Karayanni H, Amiret M et al.: Oral manifestations of inflammatory bowel disease: the neglected piece of the puzzle. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2020; 32:1422-31
- Edgar NR, Saleh D, Miller RA: Recurrent aphthous stomatitis: a review. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2017; 10:26-36
- Varas P, Antúnez-Lay A, Bernucci JM, Cossio L, González S et al. Eritema nodoso: Causas más prevalentes en pacientes que se hospitalizan para estudio, y recomendaciones para el diagnóstico [Erythema nodosum: Analysis of 91 hospitalized patients]. *Rev Med Chil*. 2016; 44:162-8.
- Penso L, Bergqvist C, Meyer A, Herlemont P, Weill A et al. Risk of Inflammatory Bowel Disease in Patients With Psoriasis and Psoriatic Arthritis/ Ankylosing Spondylitis Initiating Interleukin-17 Inhibitors: A Nationwide Population-Based Study Using the French National Health Data System. *Arthritis Rheumatol*. 2022;74:244-252
- Cobos G, Mu E, Cohen J, Beasley J, Brinster N et al: Epidermolysis bullosa acquisita. *Dermatol Online J*. 2017; 23:13030
- Marzano AV, Borghi A, Meroni PL, Crosti C, Cugno M. Immune-mediated inflammatory reactions and tumors as skin side effects of inflammatory bowel disease therapy. *Autoimmunity* 2014; 47:146-153

29. Fiorino G, Danese S, Pariente B, Allez M. Paradoxical immune-mediated inflammation in inflammatory bowel disease patients receiving anti-TNF- α agents. *Autoimmun. Rev.* 2014; 13: 15-19
30. Guvenir H, Arikoglu T, Vezir E, Misirlioglu ED. Clinical Phenotypes of Severe Cutaneous Drug Hypersensitivity Reactions. *Curr Pharm Des.* 2019;25:3840-3854
31. Mocci, G, Marzo M, Papa A, Armuzzi A, Guidi L. Dermatological adverse reactions during anti-TNF treatments: Focus on inflammatory bowel disease. *J. Crohn's Colitis.* 2013;7:769-779
32. Wendling D, Streit G, Toussirot E, Prati C. Herpes zoster in patients taking TNFalpha antagonists for chronic inflammatory joint disease. *Joint Bone Spine.* 2008; 75:540-543
33. Lindhaus C, Tittelbach J, Elsner P. Cutaneous side effects of TNF-alpha inhibitors. *J. Dtsch. Dermatol. Ges.* 2017;15: 281-288