

Manifestaciones cutáneas de enfermedades inflamatorias gastrointestinales

Cutaneous manifestations of intestinal inflammatory diseases

Catalina Vargas MD,¹ Carlos Jaramillo,² Iván Pérez, MD³

RESUMEN

El término enfermedades inflamatorias intestinales agrupa principalmente dos tipos de entidades: la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerativa; la amplia gama de manifestaciones extraintestinales ha llevado al reconocimiento de entidades dermatológicas que se encuentran asociadas a este tipo de patologías; este artículo hace una revisión sistemática de la literatura de las manifestaciones cutáneas relacionadas con la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerativa de las bases de datos MEDLINE, PUBMED, OVID Y HINARI, con el fin de exponer de manera concisa las principales entidades dermatológicas asociadas a estas entidades gastrointestinales.

Palabras clave

Enfermedades inflamatorias intestinales, pioderma gangrenoso, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, estomatitis aftosa, fisuras y fistulas, síndrome de Sweet.

ABSTRACT

The wide range of extra-intestinal manifestations of Intestinal inflammatory diseases, such as Crohn's disease and ulcerative colitis, include dermatologic manifestations. We performed a systematic review including databases as MEDLINE, PUBMED, OVID and HINARI, for cutaneous manifestations related to Crohn's disease and ulcerative colitis.

Key words

Inflammatory bowel diseases, Pyoderma gangrenosum, Crohn's disease, ulcerative colitis, aftous stomatits, Sweet's Syndrome.

El término enfermedad inflamatoria intestinal comprende 2 tipos de entidades: la colitis ulcerativa y la enfermedad de Crohn, siendo éstos desórdenes que comprometen la mucosa intestinal de carácter crónico, afectando cualquier parte del tracto gastrointestinal en donde el diagnóstico se basa en la arquitectura del desorden (1); su prevalencia viene determinada de acuerdo a la región geográfica, es así como en Norteamérica se reportan anualmente un millón de casos, los cuales se encuentran principalmente entre los 15 y 30 años de edad, teniendo

un nuevo pico de aparición entre los 50 y 70 años (2); la colitis ulcerativa tiende a ser más común en el sexo masculino mientras la enfermedad de Crohn es mucho más frecuente en mujeres, tendiendo ambas enfermedades a aparecer en grupos socioeconómicos altos y principalmente en raza caucásica y en judíos Ashkenazi (3, 4); las enfermedades inflamatorias intestinales están asociadas con un amplio grupo de manifestaciones extraintestinales dentro de las que se encuentran manifestaciones cutáneas, musculoesqueléticas, oculares, entre otras (5) (tabla 1); este tipo

¹ Residente medicina interna

² Interno especial en dermatología

³ Jefe sección Dermatología Fundación Santa Fe de Bogotá

E-mail: ivan.perez@ama.com.co

Fecha recibido: 10-09-06 / Fecha aceptado: 01-11-06

de manifestaciones están presentes en un tercio de los pacientes, lo cual hace fundamental el estudio de los distintos componentes que eventualmente se puedan ver comprometidos en estos 2 tipos de entidades. Las manifestaciones extraintestinales asociadas con estas entidades se han dividido en dos grandes grupos: aquellas reactivas asociadas con la actividad de la enfermedad intestinal y que por tanto reflejan un mecanismo fisiopatológico común y aquellas que no están directamente relacionadas con el compromiso gastrointestinal y que sin ser características específicas de estas entidades, sí reflejan mayor predisposición a fenómenos de autoinmunidad (tabla 2).

Tabla 1. Manifestaciones extraintestinales de la enfermedad inflamatoria intestinal

Cutáneas	<ul style="list-style-type: none"> • Lesiones específicas: fisuras y fístulas, estomatitis, PIO estomatitis. • Lesiones reactivas: eritema nodoso, pioderma gangrenoso, erupciones vesículo postulares, vasculitis necrotizante, poliarteritis nodosa cutánea. • Miscelánea: epidermiolisis bulosa, vitiligo, psoriasis, amiloidosis secundaria. • Manifestaciones cutáneas secundarias a malabsorción: acrodermatitis anteropática (zinc), púrpura (vitamina C y K), pelagra (niacina), quelitis (vitamina B, eczema no específico (ácidos grasos esenciales), alteraciones en uñas y pelo (proteínas).
Músculo esquelético	<ul style="list-style-type: none"> • Artritis, osteoporosis, osteoartropatía hipertrófica.
Hepatobiliar	<ul style="list-style-type: none"> • Colangitis esclerosante primaria, hepatitis autoinmune, cirrosis, hígado graso, granulomas hepáticos en la enfermedad de Crohn.
Ocular	<ul style="list-style-type: none"> • Uveítis, epiescleritis, escleromalacia.
Metabólico	<ul style="list-style-type: none"> • Retardo de crecimiento en niños y adolescentes.

ENFERMEDAD DE CROHN

La enfermedad de Crohn es una enfermedad inflamatoria crónica que puede comprometer cualquier porción de sistema gastrointestinal, que se caracteriza por una inflamación transmural en donde se han visto implicados tres elementos: susceptibilidad genética, daño tisular mediado por mecanismos inmunes y la microflora entérica (6).

Distintos estudios, desde hace aproximadamente 15 años, han llevado a dilucidar la importante e inne-

Tabla 2. Manifestaciones gastrointestinales de la EII

Manifestaciones directamente relacionadas con la inmunidad de la EII
<ul style="list-style-type: none"> Artritis Eritema nodoso Hypoderma gangrenoso Estomatitis aftosa Uveítis/iritis
Manifestaciones autoinmunes asociadas
<ul style="list-style-type: none"> Alopecia areata Bronquilitis obliterante Espondilitis anquilosante Urticaria Anemia hemolítica Púrpura Henoch-Scholein Pancreatitis Cirrosis biliar primaria Colangitis esclerosante primaria Polimiositis Diabetes mellitus Fenómeno de Raynaud Artritis reumatoidea Sjogren Enfermedad tiroidea Vitiligo Granulomatosis de Wegener Arteritis de Takayasu

gable contribución de la genética en fisiopatología de la enfermedad de Crohn, encontrando asociaciones con el cromosoma 16 y con mutaciones del gen NOD2, el cual da lugar a la expresión de receptores citosólicos para señales bacterianas, que se expresa en monocitos y en el factor nuclear activado kB (NF-KB) los cuales son mediadores en la respuesta inmunoinflamatoria; sin embargo, los cromosomas 12, 6 y 14 han sido igualmente relacionados con la patogénesis de la enfermedad (7).

La relación con gemelos monocigóticos y las diferencias étnicas en la presentación de la enfermedad hacen evidentes factores contribuyentes a la génesis de la enfermedad, como es el caso del tabaquismo que tiene un papel dual en la enfermedad inflamatoria intestinal, teniendo un factor relativamente benéfico en la colitis ulcerativa mas no en la enfermedad de Crohn (8-10).

Hoy en día queda claro que los mediadores inflamatorios en la enfermedad de Crohn son respuestas del tipo Th-1 (11); el papel de la flora entérica en la enfermedad de Crohn ha sido ampliamente estudiada encontrando a la flora normal como un

promotor en la respuesta inflamatoria por medio de las células M, las cuales median el paso de antígenos (células presentadoras de antígeno) por el epitelio columnar para que éstos entren en contacto con linfocitos y macrófagos que a su vez inducen respuestas del tipo Th-1 que en el caso de la enfermedad de Crohn llevan a la generación de metaloproteinasas particularmente estromolisina-1 la cual es un mediador de destrucción tisular, teniendo como cofactores la liberación de interleucinas y el reclutamiento de células inflamatorias que finalmente contribuyan a la ampliación del daño tisular (12) (figura 1).

La enfermedad de Crohn afecta anualmente 480.000 personas en los Estados Unidos, teniendo una incidencia bimodal con picos de aparición en la tercera y quinta década de la vida (13).

Su diagnóstico se encuentra fundamentado en la presentación clínica y su confirmación se da por métodos endoscópicos y patológicos; esta enfermedad debe considerarse en cualquier paciente que presente diarrea nocturna crónica, dolor abdominal, pérdida de peso, fiebre y sudoración nocturna, siendo la diarrea el síntoma más frecuente, en el 85% de los casos (tabla 3); endoscópicamente los hallazgos que se pueden encontrar en la enfermedad de Crohn son úlceras con regiones de mucosa intestinal indemnes (14).

En la enfermedad de Crohn encontramos manifestaciones articulares en el 25% de los casos, cutáneas en el 15% y oculares en un 5%. Dentro de las manifestaciones cutáneas el pioderma gangrenoso, el eritema nodoso y las úlceras aftosas en boca son su manifestación característica (15) (tabla 4).

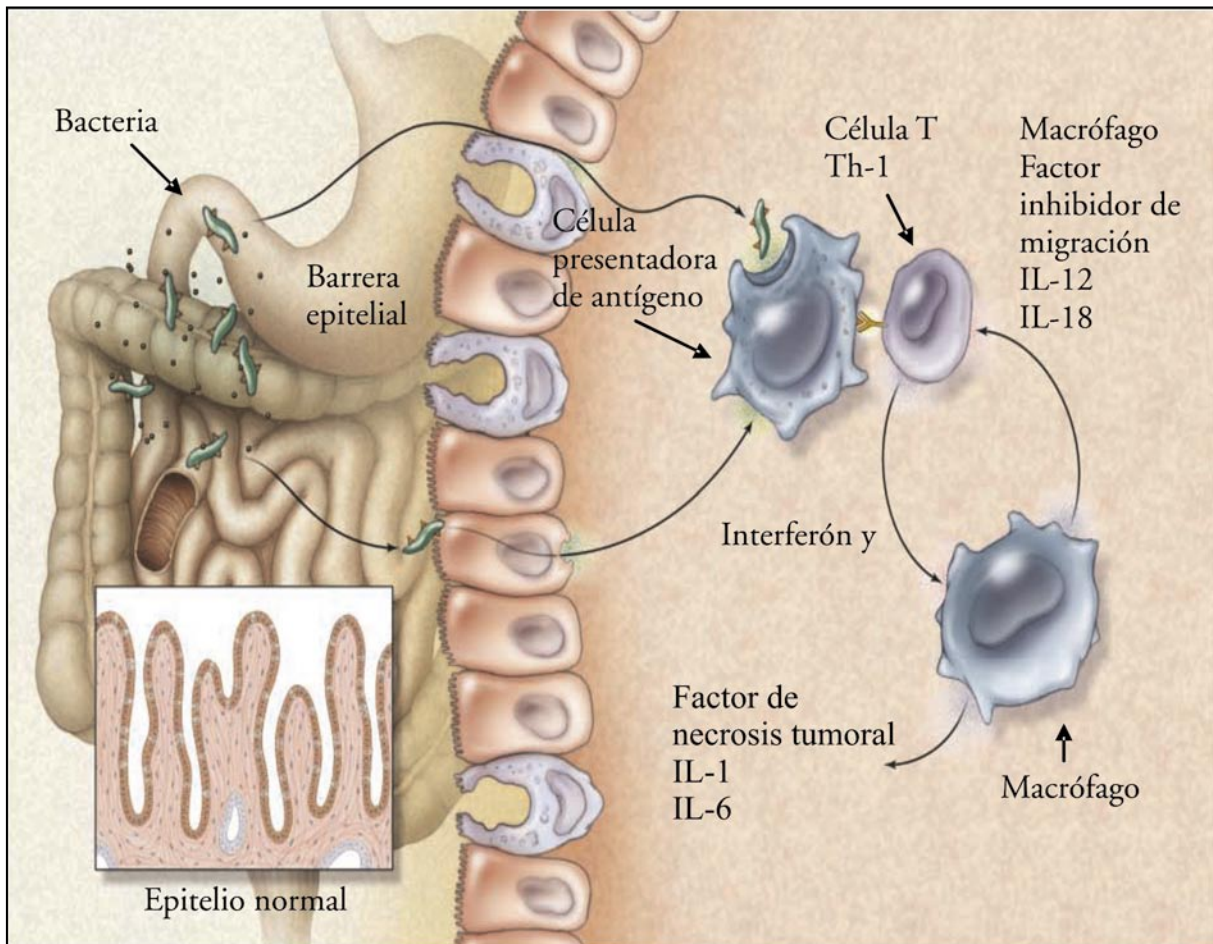


Figura 1. Patogénesis de la enfermedad inflamatoria intestinal; enfermedad de Crohn (adaptado de Podolsky DK. Inflammatory bowel disease. N Engl J Med 2002; 347: 417-429).

Tabla 3. Manifestaciones clínicas de la enfermedad de Crohn.

Comunes	Hallazgos comunes al examen físico
Dolor abdominal	Masa palpable
Diarrea	Guayaco positivo
Fiebre	Hipersensibilidad abdominal
Fatiga	Hallazgos comunes en exámenes
Sangrado rectal	Anemia leve
Pérdida de peso	Leucocitosis
Anorexia	VSG aumentada
Náuseas	Fístulas

Adaptado de Hanauer SB, Sanborn W. The management of Crohn's disease in adults. Am J Gastroenterol 2001; 96: 635-4).

Tabla 4. Manifestaciones extraintestinales de la enfermedad de Crohn.

Manifestaciones articulares (25%)	Artralgias Artritis
Manifestaciones cutáneas (15%)	Eritema nodoso Hypoderma gangrenoso Úlceras aftosas en boca
Manifestaciones oculares (5%)	Epiescleritis Uveítis Iritis recurrente

Adaptado de Hanauer SB, Sanborn W. The management of Crohn's disease in adults. Am J Gastroenterol 2001; 96:635-4

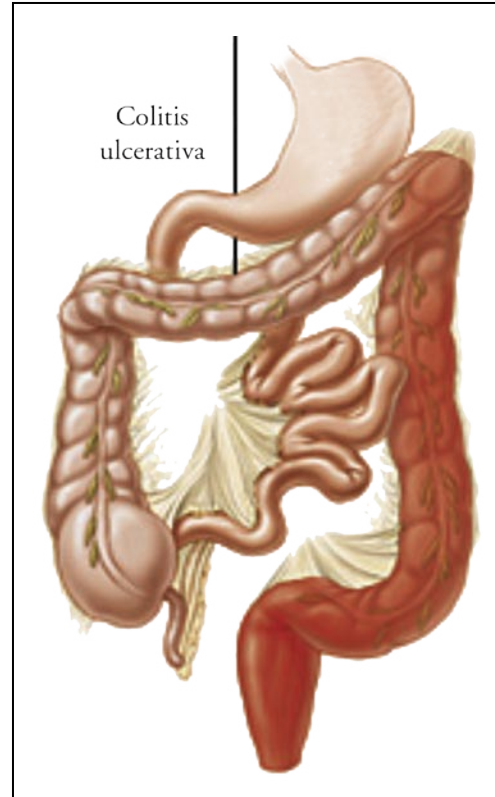


Figura 2. Patrón de afectación anatómica de la colitis ulcerativa.

COLITIS ULCERATIVA

La colitis ulcerosa (CU) es una enfermedad inflamatoria crónica de patogenia todavía poco conocida, que afecta la mucosa del colon (figura 2). La afectación se inicia en el recto (sólo excepcionalmente el recto queda exento), pudiendo alcanzar una extensión variable de forma proximal y continua hasta el ciego. El curso de la enfermedad suele ser en forma de brotes de actividad (durante los cuales el grado de inflamación aumenta y se agudiza), siendo imprevisible el número, la periodicidad y la gravedad de estos. Estos brotes de actividad se siguen (espontáneamente o inducido por el tratamiento) de períodos de remisión (16).

Se considera que la colitis ulcerativa afecta característicamente al colon, si bien puede afectar casi cualquier órgano; clínicamente se caracteriza por dolor abdominal, diarrea, rectorragia, pujo y tenesmo. La forma más común de afectación es la pancolitis (60%), limitándose al colon izquierdo en el 25% de los casos y afec-

tando exclusivamente al recto por 15%. En cuanto a las manifestaciones extraintestinales, éstas generalmente siguen un curso similar al de la afectación intestinal, siendo excepciones la colangitis esclerosante primaria y la espondilitis anquilosante. Así mismo, el desarrollo de una manifestación extraintestinal aumenta el riesgo de desarrollar otro tipo de manifestaciones de este tipo, calculándose que hasta en un 25% de pacientes pueden coexistir la afectación intestinal y las manifestaciones fuera de este órgano (17).

Si bien su etiología es desconocida, se han identificado una serie de factores genéticos y ambientales asociados con la aparición de la enfermedad. La tasa de concordancia observada en gemelos es de un 6% (18), y se calcula que aproximadamente un 10% a 25% de pacientes pueden identificar a otro familiar afectado (19). Diversos estudios han demostrado una asociación entre la presencia de HLA DR2 y el desarrollo de la enfermedad, y se ha implicado también loci en los cromosomas 3, 7 y 12 sin reconocerse aún algún gen causal específico (20).

Histológicamente, en los brotes agudos de actividad, la mucosa presenta un importante infiltrado inflamatorio compuesto por linfocitos y células plasmáticas, junto a neutrófilos que aparecen predominantemente en las criptas, formando abscesos crípticos muy característicos, pero no patognomónicos. Así mismo, las criptas presentan distorsión estructural, disminución de sus ramificaciones y de células caliciformes (figura 3).

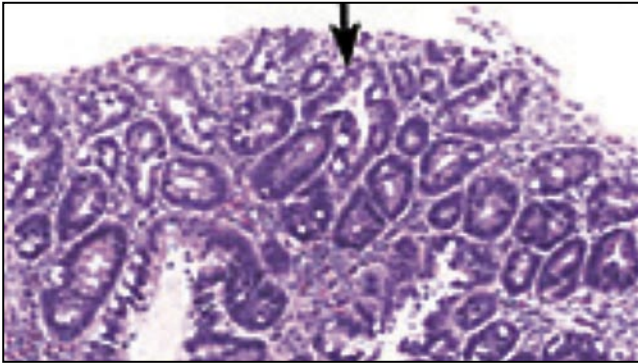


Figura 3. Cambios histológicos observados en un episodio agudo de colitis ulcerativa

Durante las fases de remisión, disminuye o desaparece el infiltrado inflamatorio y los abscesos crípticos y se recupera el número de células caliciformes; sin embargo, las criptas persisten distorsionadas, acortadas y con una menor ramificación (21).

El diagnóstico de CU se basa en la valoración conjunta de distintos parámetros, entre los que siempre deben incluirse la sintomatología, los hallazgos endoscópicos y los hallazgos histológicos.

MANIFESTACIONES DERMATOLÓGICAS

Pioderma gangrenoso

El pioderma gangrenoso es una dermatosis neutrofílica no infecciosa, que usualmente comienza como pústulas estériles que rápidamente progresan a úlceras dolorosas de tamaño y profundidad variable de bordes violáceos (22); en el 74% de los casos se encuentra asociado a enfermedades inflamatorias intestinales, reumatológicas e inmunológicas (23); su diagnóstico está basado en la presentación clínica y los hallazgos histopatológicos, y se deben reali-

zar diagnósticos de otras enfermedades asociadas y exclusión de las mismas.

Fue descrito por primera vez en 1930 por Brunsting, pero fue Marie-Nicolas Devergie quien ilustró la enfermedad en su atlas *Clinique de la Maladie Syphilitique*; las primeras descripciones se encuentran con un grupo de 5 pacientes quienes presentaron lesiones ulcerativas cutáneas con exudado mucopurulento y hemorrágico, con eritema perilesional; la asociación con enfermedad inflamatoria intestinal en 4 de los 5 pacientes con los que se describió por primera vez, hizo pensar que éste era secundario a infección en paciente inmunocomprometido (25).

Datos epidemiológicos exactos sobre esta dermatosis no se encuentran en la literatura, sin embargo, existen reportes que relacionan el pioderma gangrenoso desde un 0,5% hasta un 20% con enfermedad de Crohn.

Se considera como una entidad poco frecuente, con picos de incidencia entre los 20 y los 50 años, siendo las mujeres más afectadas con respecto a los hombres; dentro de la población pediátrica sólo se encuentra en el 4% de los casos (26-28).

La primera descripción que se encuentra en la literatura involucra la infección bacteriana en un paciente inmunocomprometido como causa del pioderma gangrenoso, sin embargo, no se consideraba un cuadro infeccioso primario; posteriormente fue Fulbright quien consideró que el pioderma gangrenoso era secundario a una respuesta inmune aberrante a factores aún no identificados. Posteriormente, al encontrarse depósitos de proteínas en los vasos cutáneos (reacción de arthus), asociado a una enfermedad inflamatoria intestinal, se sugirió la posibilidad de migración de antígenos que podían ser los responsables de las manifestaciones cutáneas (29).

La inmunohistoquímica aumentó el conocimiento de la patogénesis, demostrándose integrinas aberrantes sobre los neutrófilos, inhibidores de elastasa relacionados con queratinocitos los cuales fueron encontrados en valores superiores a los normales en el espacio subcórneo en pacientes con pioderma gangrenoso (30); igualmente citocinas liberadas por los neutrófilos como la IL-1 y el FNT alfa se han

encontrado aumentados en estos pacientes. Todo lo anterior resulta en una disfunción en la protección para la epidermis contra la infiltración neutrofilica que lleva a necrosis tisular (31, 32).

El pioderma gangrenoso ocurre comúnmente en los miembros inferiores, principalmente en la región pretibial, aunque existe una tendencia a presentarse sobre sitios relacionados con trauma, siendo poco frecuente presentaciones sobre zonas que no tengan historia de trauma. Existen reportes en sitios diferentes a los miembros inferiores como en manos, tronco, cuello y aun en la mucosa de las vías aéreas superiores en casos severos (33, 34).

La ulceración clásica del pioderma gangrenoso son las úlceras de bordes bien definidos y eritemato violáceas, la cual se extiende periféricamente, este tipo de lesión suele ser única, usualmente comienzan como una discreta pústula de bordes eritematosos, de rápido progreso que se puede acompañar por síntomas constitucionales dados por fiebre, mialgias y artralgias (35).

Algunas variantes a la presentación clásica han sido descritas, la mayoría relacionadas con el lugar de la lesión; como es el caso del pioderma gangrenoso periostomal la cual es una variante reconocida en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, quienes han sido sometidos a procedimientos quirúrgicos abdominales; esta ulceración puede presentarse tanto de manera temprana como tardía a la colocación del estoma (36).

En el pioderma gangrenoso vulvar el tipo de ulceración es de características típicas a excepción del sitio de aparición, este también ha sido descrito en hombres a nivel del escroto, en este tipo de casos la enfermedad de Behcet debe descartarse (37).

El pioderma gangrenoso buloso atípico se caracteriza por ulceraciones más superficiales, azul grisáceas, que se encuentran frecuentemente en los brazos y la cara, esta variante se encuentra relacionada con enfermedades hematológicas particularmente con condiciones preleucémicas y leucemia mieloide aguda (38) (figura 4).

Presentaciones en niños son raras con porcentajes tan bajos hasta del 3% durante toda la infancia; en este grupo de edad las lesiones suelen encontrarse en región perianal y genital (39).



Figura 4. Pioderma gangrenoso.

El pioderma gangrenoso puede ser clasificado en 4 variantes clínicas (tabla 5): pustular, bulosa, ulcerativa y vegetativa, esta última no estando asociada con condiciones sistémicas; ocurriendo todas éstas antes y durante la enfermedad inflamatoria intestinal (40). Aunque pueden presentarse de manera independiente, estos tipos de lesiones suelen ser estériles y dolorosas.

Tabla 5. Clasificación de Powell.

Variante clínica	Curso típico
Ulcerativa	Úlcera de rápida evolución con contenido purulento, con infiltrado linfocítico distal y neutrofilico central, asociado a enfermedad inflamatoria intestinal, gamapatías monoclonales y artritis
Pústulas	Pústulas discretas (2-8mm), subcórneas con denso infiltrado neutrofilico dérmico, en ocasiones autolimitadas, asociadas comúnmente a enfermedad inflamatoria intestinal
Bulosa	Bula superficial con desarrollo de úlcera con bordes eritematosos, asociado a desórdenes mieloproliferativos
Vegetativa	Erosiones y úlceras superficiales, generalmente solitarias, no asociado a otro tipo de enfermedades.

Adaptado de Powell FC, Su WRD, Perry HO. Pyoderma gangrenosum: classification and management. J Am Acad Dermatol 1996; 34: 395-409).

La histopatología del pioderma gangrenoso no es específica dado que ésta cambia de acuerdo al estadio de la lesión y del sitio de toma de la biopsia. En la fase inicial, las lesiones muestran un denso infiltrado neutrofilico con una foliculitis profunda supurativa, en el centro de la úlcera una dermatitis purulenta y paniculitis con numerosos macrófagos e histiocitos pueden encontrarse, al igual que abscesos intraepidérmicos llenos de neutrófilos. Con el regreso de las lesiones las células plasmáticas y los macrófagos pueden entrar a jugar un papel fundamental para la formación de fibrosis que reemplaza el fenómeno inflamatorio; el 40% tiene adicionalmente vasculitis leucocitoclástica (41).

El diagnóstico se basa fundamentalmente es un proceso de exclusión que consiste en la identificación de la posible causa del desorden cutáneo, para lo cual una cuidadosa historia clínica apoyada de una biopsia de la lesión y toma de cultivos afianzan aún más el diagnóstico, teniendo en cuenta la relación tan estrecha encontrada con enfermedades inflamatorias intestinales. El estudio de tracto gastrointestinal es mandatorio al igual que el de enfermedades reumatológicas y de médula ósea.

Por otra parte, la gran gama de condiciones asociadas con pioderma gangrenoso hace que la experiencia clínica tome un valor único en el proceso diagnóstico (tabla 6).

No existe un tratamiento específico para este tipo de lesiones, se pueden utilizar tratamientos tópicos, intralesionales y sistémicos.

En casos donde no exista infección secundaria, el uso de cremas con corticoesteroides de alta potencia ha sido usado con buenos resultados exceptuando las lesiones periostomales (44). El uso de tracolimus (fk-506) al 0,3% ha mostrado resultados contradictorios en su efectividad (45), el uso de ciclosporina tópica ha sido estudiado al igual que el cromoglicato de sodio sin llegar aún a recomendaciones claras sobre su administración (46).

En casos de hypoderma gangrenoso limitados, el uso de terapia local con cromoglicato de sodio, mesalazina, corticoesteroides o tracolimus puede ser considerado siempre y cuando no exista infección bacteriana.

Tabla 6. Enfermedades asociadas con pioderma gangrenoso.

• Asociación frecuente	
Enfermedad inflamatoria intestinal	
1.	Colitis ulcerativa
2.	Enfermedad de Crohn
Enfermedades mielo-proliferativas	
1.	Anemia aplásica
2.	Trombocitopenia esencial
3.	Enfermedad de Hodgkin
4.	Leucemia
5.	Gamapatías monoclonales
6.	Mielofibrosis
7.	Mieloma
8.	Policitemia vera
Enfermedades reumatológicas	
1.	Osteoartritis
2.	Artritis psoriasisica
3.	Artritis reumatoidea
4.	Artritis seronegativas
5.	Espondilitis
6.	Lupus eritematoso sistémico
• Asociación infrecuente	
	Acné
	Hepatitis activa crónica
	Deficiencia de complemento
	Diabetes mellitus
	Anemia de Fanconi
	Hepatitis C
	VIH
	Hemoglobinuria paroxística
	Cirrosis biliar primaria
	Sarcoidosis
	Granulomatosis de Wegener

La indicación de terapia sistémica se encuentra dada por la respuesta al tratamiento tópico y al curso y evolución de cuadro clínico, es así como el uso de corticoesteroides como predisolona en dosis de 100 a 200 mg/d (1-2mg/kg) ha sido considerado como terapia inicial dado que el objetivo es la limitación de la progresión interrumpiendo el proceso inflamatorio; en presencia de infección subyacente los corticoesteroides deben ser combinados con antibacterianos (47).

El uso de ciclosporina busca inhibir la activación de los linfocitos T y así limitar la respuesta inflamatoria, se ha encontrado útil cuando el tratamiento con corticoesteroides ha fallado, las dosis usadas son de 5-10 mg/kg (48), en caso de falla terapéutica se ha visto que la combinación con otros inmunomoduladores ha resultado mas útil que el aumento en las dosis de ciclosporina (49); durante el tratamiento se debe hacer un seguimiento de la presión arterial y de los niveles de creatinina sérica.

El uso de ciclosporina con dapsona es una combinación popular que ha tenido respuestas similares a la clofazimina en dosis de 300 mg/día (50).

El uso de talidomida en combinación con corticosteroides se encuentra reportado pero la gama de efectos adversos ha limitado su uso (51), mientras el uso de azatriopina y sufasalazina se considera una excelente opción en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (52, 53).

En pacientes con cursos agresivos de la enfermedad usamos agentes citotóxicos especialmente ciclofosfamida en dosis de 500 mg/m² como una buena opción, teniendo en cuenta el menor porcentaje de eventos adversos (54) (figura 5).

Al igual que en muchas otras entidades, en dermatología la incursión del tratamiento con biológicos no ha sido ajeno al pioderma gangrenoso; sin embargo, no existen metanálisis que soporten firmemente su uso aunque la literatura actual aporta resultados prometedores con respecto a estos (55).

ERITEMA NODOSO

El eritema nodoso es la causa más común de nódulos inflamatorios en extremidades inferiores relacionado con enfermedad inflamatoria intestinal, encontrándose en un 11% de los casos (56), además de constituir la causa más común de paniculitis de tipo septal de variante reactiva (57); los picos de presentación del eritema nodoso se encuentran entre la segunda y cuarta década de la vida, siendo más común en el sexo femenino con respecto al masculino con una proporción aproximada de 6:1 (58).

Clínicamente se caracteriza por la aparición súbita de nódulos eritematosos, calientes y simétricos mal delimitados, de superficie brillante los cuales son dolorosos y se localizan con mayor frecuencia en la cara anterior de los miembros inferiores, principalmente a nivel de las rodillas (59), eventualmente pueden aparecer en cualquier parte del cuerpo de manera infrecuente; el tamaño aproximado de las lesiones es de 2 a 6 centímetros de diámetro y con

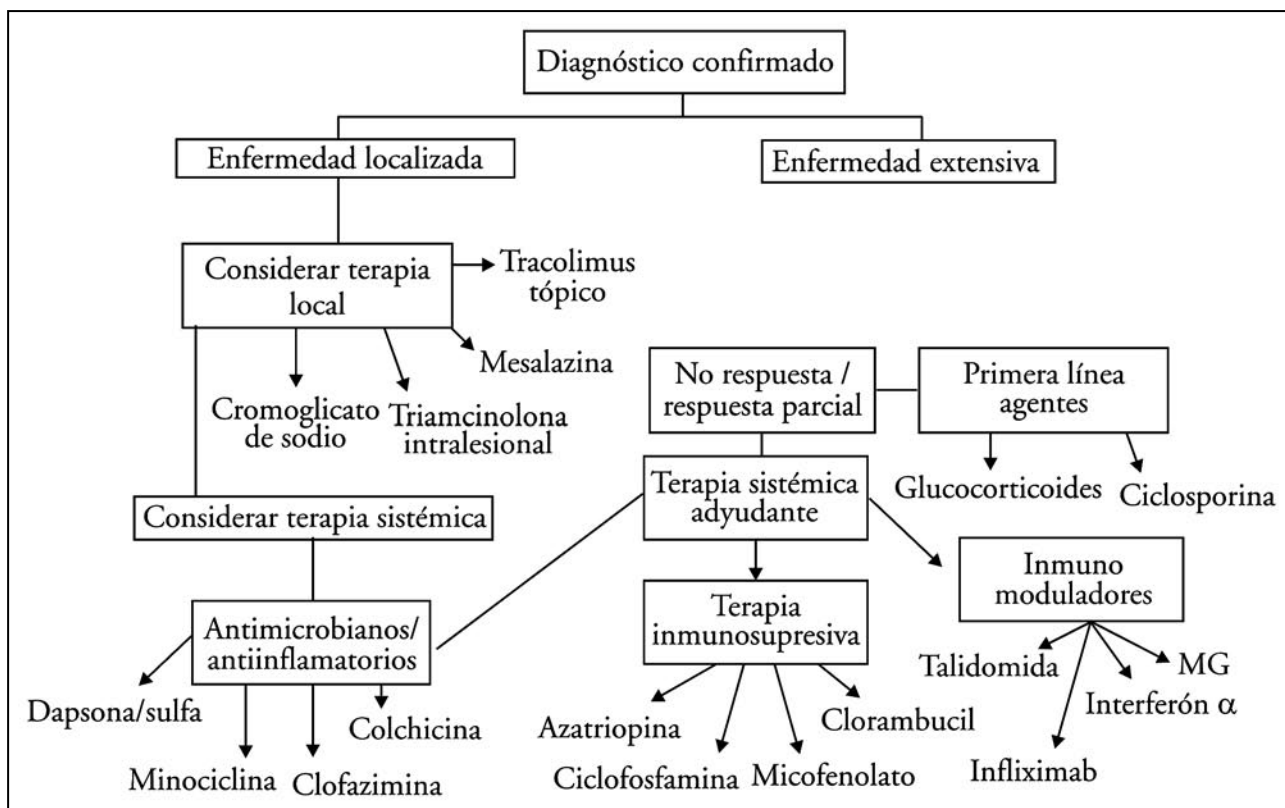


Figura 5. Algoritmo terapéutico del pioderma gangrenoso, modificado de Gettler S, Rothe M, Grin C, Grant-Kels J. Optimal treatment of Hypoderma gangrenosum. Am J Clin Dermatol 2003; 4: 597-608.

una duración aproximada de tres a seis semanas en su resolución guardando una evolución contusiforme en el proceso de resolución, por lo que algunos autores han acuñado el término eritema contusiforme (60); la ulceración de este tipo de lesiones nunca está presente lo cual es un criterio importante de diferenciación con respecto a otras condiciones como el eritema indurado de Bazin (61).

Antes de la aparición del cuadro en piel puede presentarse una serie de fenómenos prodrómicos dentro de los cuales las artralgias a nivel de la rodilla son la manifestación principal en un 50% de los casos, mientras otros síntomas como fiebre, astenia e infección respiratoria alta son más infrecuentes (62).

Dentro del eritema nodoso se han descrito variantes clínicas a su presentación clásica dentro de las que se incluyen el eritema nodoso migratorio el cual fue descrito en 1954 por Bafverstedtz como placas eritematosas unilaterales que se extendían de la periferia hacia el centro (63); la paniculitis nodular migratoria subcutánea de Vilanoa y Piñol descrita por ellos en 1956 como una variante de una paniculitis septal con hallazgos histopatológicos y clínicos distintos (64), pero fueron Fine y Meltzerz quienes agruparon los dos entidades anteriores bajo la denominación de eritema nodoso crónico que se caracteriza por lesiones solitarias unilaterales, migratorias de morfología arciforme con centro violáceo que se presenta principalmente en mujeres adultas quienes no suelen presentar síntomas prodrómicos (65).

Dentro de las condiciones que eventualmente pueden estar relacionadas con el eritema nodoso, en la literatura se encuentra un larga lista de condiciones que incluyen distintos tipos de infecciones, enfermedades sistémicas, enfermedades malignas, medicamentos entre otras (tabla 7); entre el grupo de enfermedades infecciosas es tal vez la infección estreptocócica la más relacionada con eritema nodoso en población pediátrica (66), mientras los medicamentos, enfermedades inflamatorias intestinales y sarcoidosis (síndrome de Löfgren) lo son en el adulto (67).

El eritema nodoso es considerado como una reacción de hipersensibilidad de tipo III o IV es decir por inmunocomplejos o mediado por linfocitos T (68);

Tabla 7. Condiciones asociadas a eritema nodoso.

Infecciones	Estreptococo B hemolítico Tuberculosis primaria Yersinia, salmonela, coccidiomicosis, <i>helicobacter pylori</i>
Enfermedades sistémicas	Sarcoidosis Enfermedad inflamatoria intestinal Enfermedad de Behçet Enfermedades del tejido conectivo Síndrome Sweet
Malignidades	Neoplasias hematológicas (linfoma)
Medicamentos	Anticonceptivos orales Penicilinas Sulfonamidas Analgésicos
Embarazo	

histopatológicamente los hallazgos vienen determinados por el tiempo de evolución. En la fases iniciales es común encontrar una paniculitis septal sin vasculitis con la presencia de un infiltrado inflamatorio compuesto por neutrófilos, mientras en fases avanzadas el infiltrado está compuesto principalmente por histiocitos y linfocitos (64), un hallazgo común en el eritema nodoso es el granuloma de Miescher el cual corresponde a histiocitos pequeños agrupados circularmente alrededor de una grieta o hendidura como lo muestra la figura 6 (69).

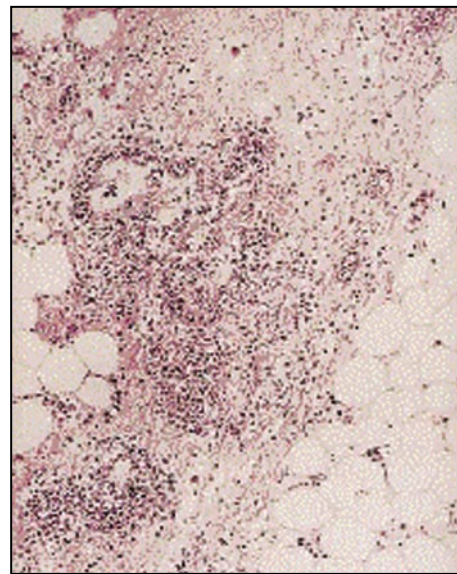


Figura 6. Granuloma de Miescher (tinción hematoxilina eosina, magnificación 200), modificado de Requena Luis, Sánchez Yus Evaristo. Panniculitis. Part I. Mostly septal panniculitis. J Am Acad Dermatol 2001; 45: 163-83.

La búsqueda de una enfermedad subyacente al eritema nodoso siempre debe hacer parte del proceso diagnóstico; el eritema nodoso suele resolverse de manera espontánea para lo cual el reposo en cama puede ser suficiente para el tratamiento, sin embargo, el uso de antiinflamatorios no esteroideos, particularmente la indometacina y el naproxeno pueden ser considerados para el manejo del dolor en estos pacientes (70, 71); en los casos de asociación con enfermedades inflamatorias intestinales éste se resuelve con el control de la enfermedad inflamatoria intestinal y reaparece con los períodos de exacerbación de la enfermedad aunque la presencia de recurrencias del eritema nodoso es rara; en casos de persistencia de las lesiones el uso de yoduro de potasio a dosis de 400 a 900 mg diarios fraccionados en 3 tomas al día ha resultado eficaz siendo útil en la mayoría de casos a excepción del embarazo donde se encuentra contraindicado. Dentro de los efectos adversos reportados con el yoduro de potasio se encuentra la hipersecreción salival, trastornos gastrointestinales, ansiedad, depresión e hipotiroidismo lo cual hace a este medicamento de estricto manejo médico (72-74) (figuras 7).



Figura 7. Eritema nodoso en miembros inferiores, presentación clásica.

ESTOMATITIS AFTOSA

Las aftas o úlceras orales representan el problema oral más comúnmente asociado con la EII. Afecta un 4-10% de pacientes con CU y un 4-20% de pacientes con EC. Las aftas orales son clínicamente indistinguibles de las que se presentan en la estomatitis aftosa recurrente y la enfermedad de Behçet. Clínicamente se observa una o más úlceras orales, de fondo blanquecino, de bordes eritematosos bien definidos, con extensión y número variable (figuras 8 y 9). La etiología es multifactorial, asociándose en pacientes con EII la deficiencia de hierro, folatos o vitamina B12.

La asociación entre la estomatitis aftosa y enfermedades inflamatorias intestinales es bien conocida, como también su asociación con otro tipo de condiciones como el síndrome de Reiter (75); clínicamente ésta se presenta como úlceras superficiales redondeadas



Figura 8. Estomatitis aftosa.



Figura 9. Estomatitis aftosa.

con una membrana fibrinoide central con un halo eritematoso, las cuales son indiferenciables de una afta común; sorprendentemente este tipo de lesiones suelen ocurrir menos comúnmente en personas fumadoras (76).

La variedad de diagnósticos diferenciales en este tipo de entidades es amplia, dentro de las cuales la más común puede ser el herpes simple; el tratamiento de estas lesiones puede ser curativo, para lo cual la aplicación de lidocaína al 2% es común, el uso de corticosteroides tópicos y antiinflamatorios no esteroideos de manera tópica se encuentran descritos en la literatura con una buena respuesta (77).

FISURAS Y FÍSTULAS

Se observa principalmente en la EC, siendo el tipo de manifestación cutánea más frecuente en este grupo de pacientes y en ocasiones puede ser la primera manifestación de la enfermedad. La región más frecuentemente comprometida es la perineal (50-60%), aunque también puede afectarse la piel periestomal y la pared abdominal (78). Los pacientes con afectación del colon tienen un riesgo significativamente mayor de presentar fístulas perineales en comparación con aquellos que tienen compromiso con otras áreas del tracto digestivo (79).

SÍNDROME DE SWEET (SS)

El SS o dermatosis aguda neutropénica febril se asocia con múltiples patologías. Las características clínicas incluyen fiebre, leucocitosis con neutrofilia, placas y nódulos eritematosos y dolorosos en piel e infiltrado neutrofílico denso en la dermis (80). El SS puede subdividirse en 4 subtipos (clásico, inflamatorio, paraneoplásico y asociado al embarazo), siendo el idiopático o clásico el más frecuente. El paraneoplásico generalmente se asocia con trastornos linfoproliferativos, aunque también se ha descrito en neoplasias del tracto gastrointestinal, seno y tracto urinario (18). El inflamatorio se ha reportado asociado con EII, y también a otro tipo de entidades como la infección por VIH, citomegalovirus, micobacterias, *Salmonella sp.*, así como sarcoidosis, enfermedad tiroidea, artritis reumatoidea y el asociado a medicamentos (81).

Una a tres semanas antes de que aparezcan las lesiones en piel, el paciente puede experimentar fiebre o faringitis, y luego de este período la aparición de nódulos eritematosos sensibles y placas de bordes irregulares, siendo las zonas más afectadas la cabeza, el cuello y los miembros superiores. Puede acompañarse de síntomas generalizados como fiebre, artralgias, y mialgias y en ocasiones cursa con compromiso de otros órganos como el sistema nervioso central, hígado, riñón, ojos y pulmones. El cuadro generalmente resuelve en 6 a 8 semanas, pero algunos pacientes pueden desarrollar un cuadro crónico con recidivas frecuentes (82).

Su etiología permanece desconocida, algunos estudios plantean el papel patogénico de autoanticuerpos circulantes, citoquinas y complejos inmunes que se depositan en los diferentes tejidos. El diagnóstico es generalmente de exclusión, ya que en general es un cuadro agudo y autolimitado, apoyando la posibilidad del mismo la rápida respuesta al uso de esteroides (83).

ERUPCIONES VESÍCULO-PUSTULARES

Se han descrito asociadas con la colitis ulcerativa, que pueden presentarse en un 1-6% de pacientes con la entidad. Se caracteriza por la aparición de pústulas sobre placas eritematosas o sobre piel sana, que en ocasiones evolucionan hacia úlceras o lesiones necróticas. Pueden ser únicas o múltiples y aparecer también en mucosas, relacionados generalmente con periodos de actividad de la enfermedad. Responden adecuadamente al uso de esteroides sistémicos (84).

CONCLUSIÓN

La enfermedad inflamatoria intestinal agrupa una serie de entidades, siendo las más frecuentes la Colitis Ulcerativa y La enfermedad de Crohn, que si bien tienen al intestino como su principal sitio de presentación, pueden comprometer la piel y otros sistemas convirtiéndose en verdaderas enfermedades sistémicas. Las características clínicas, tratamiento y evolución de las manifestaciones extra-intestinales son importantes no solo para el diagnóstico sino como parte de la morbilidad y pronóstico de las entidades inflamatorias intestinales.

REFERENCIAS

1. Boh Erin E. Cutaneous manifestations of gastrointestinal diseases. *Dermatol Clin* 2002; 20: 533–546
2. Crohn's & Colitis Foundation of America. Living with Crohn's Disease [educational brochure]. Available at: <http://www.cffa.org>. Accessed August 19, 2005.
3. Loftus EV Jr, Sandborn WJ. Epidemiology of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 2003;31:1–20.
4. Andres PG, Friedman LS. Epidemiology and the natural course of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 1999;28:255–281.
5. Trost L B, McDonnell J K. Important cutaneous manifestations of inflammatory bowel disease. *Postgrad Med J* 2005; 81:580–585.
6. Hanauer Stephen B. Inflammatory Bowel Disease: Epidemiology, Pathogenesis, and Therapeutic Opportunities. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12:53–59
7. Hendrickson BA, Gokhale R, Cho JH. Clinical aspects and pathophysiology of inflammatory bowel disease. *Clin Microbiol Rev*. 2002; 15:79–94.
8. Lindberg E, Tysk C, Andersson K. Smoking and inflammatory bowel disease: a case control study. *Gut*. 1988; 29:352–35.
9. Boyko EJ, Perera DR, Koepsell TD. Effects of cigarette smoking on the clinical course of ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol*. 1988; 23:1147–1152.
10. Reif S, Klein I, Arber N. Lack of association between smoking and inflammatory bowel disease in Jewish patients in Israel. *Gastroenterology*. 1995; 108:1683–1687.
11. Bouma G, Strober W. The immunological and genetic basis of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol*. 2003;3:521–53.
12. Podolsky DK. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med*. 2002;347: 417–429.
13. Evers BM, Townsend CM Jr, Thompson JC. Small intestine. In: Schwartz SI, et al., eds. *Principles of surgery*. 7th ed. New York: McGraw-Hill, 1999: 1229–34.
14. Glickman RM. Inflammatory bowel disease: ulcerative colitis and Crohn's disease. In: Fauci AS, et al., eds. *Harrison's Textbook of internal medicine*. 14th ed. New York: McGraw-Hill, 1998:1633–45.
15. Hanauer SB, Sanborn W. The management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:635–43.
16. Gassull MA, Obrador A, Chantar C. *Enfermedad inflamatoria intestinal*. Barcelona: JR Prous, 1994.
17. Fantobal A, Amaro P. Manifestaciones cutáneas de las enfermedades gastrointestinales. *Gastr Latinoam* 2005; 16:39.
18. Pollina Uwe. Clinical Management of Pyoderma Gangrenosum. *Am J Clin Dermatol* 2002; 3 (3): 149–158.
19. Thysk C, Lindberg E, Jarnerot G, et al. Ulcerative colitis and Crohn's disease in an unselected population of monozygotic and dizygotic twins. A study of heritability and the influence of smoking. *Gut* 1988; 29:990.
20. Orholm M, Murkholm P, Langholz E, et al. Familial occurrence of inflammatory bowel disease. *N Eng J Med* 1991;324:84.
21. Curan M, Lau KHampe J, et al. Genetic analysis of inflammatory bowel disease in a large European cohort supports linkage to chromosomes 12 and 16. *Gastroenterology* 1998;115:1066.
22. Targan SR, Shanahan F. *Inflammatory Bowel Disease. From bench to bedside*. Baltimore: Williams and Wilkins, 1994.
23. Dick DC, Mackie RM, Patrick WJA. Pyoderma gangrenosum in infancy. *Acta Derm Venereol* 1982; 62: 348–50.
24. Callen Jeffrey P. Pyoderma gangrenosum. *Lancet* 1998; 351: 581–85.
25. Brunsting LA, Goeckerman WH, O'Leary PA. Pyoderma (ecthyma) gangrenosum: clinical and experimental observations in five cases occurring in adults. *Arch Dermatol Syph* 1930; 22: 655–80.
26. Van den Driesch P. Pyoderma gangrenosum: a report of 44 cases with follow-up. *Br J Dermatol* 1997; 137: 1000–5.
27. Graham JA, Hansen KK, Rabinowitz LG. Pyoderma gangrenosum in infants and children. *Pediatr Dermatol* 1994; 11: 10–7.
28. Dick DC, Mackie RM, Patrick WJA. Pyoderma gangrenosum in infancy. *Acta Derm Venereol* 1982; 62: 348–50.
29. Fulbright RK, Wolf JE, Tschen JA. Pyoderma gangrenosum at surgery sites. *J Dermatol Surg Oncol* 1985; 11: 883.

30. Shaya S, Kindzelskii AL, Minor J. Aberrant integrin (CR4; $\alpha\chi\beta 2$; CD11c/CD18) oscillation on neutrophils in a mild form of pyoderma gangrenosum. *J Invest Dermatol* 1998; 111: 154-8.
31. Adachi Y, Kindzelskii AL, Cookingham G. Aberrant neutrophil trafficking and metabolic oscillations in severe pyoderma gangrenosum. *J Invest Dermatol* 1998; 111: 259-68.
32. Tanaka N, Fujioka A, Tajima S. Elafin is induced in epidermis in skin disorders with dermal neutrophilic infiltration: interleukin-1 beta and tumour necrosis factor-alpha stimulate its secretion in vitro. *Br J Dermatol* 2000; 143: 728-32.
33. Schwaegerle SM, Bergfeld WF, Senitzer D. Pyoderma gangrenosum: a review. *J Am Acad Dermatol* 1988; 18: 559-68.
34. Bennett ML, Jackson JM, Jorizzo JL. Pyoderma gangrenosum: a comparison of typical and atypical forms with an emphasis on time to remission: case 595-8 review of 86 patients from 2 institutions. *Medicine* 2000; 79 (1): 37-46.
35. Von Den Driesch P. Pyoderma gangrenosum: a report of 44 cases with follow-up. *Br J Dermatol* 1997; 137: 1000-5.
36. Keltz M, Leibold M, Bishop S. Peristomal pyoderma gangrenosum. *J Am Acad Dermatol* 1993; 27: 360-64.
37. McCalmont CS, Leshin B, White WL, Greiss FC Jr, Jorizzo JL. Vulvar pyoderma gangrenosum. *Int J Gynecol Obstet* 1991; 35: 175-78.
38. Perry HO, Winkelmann RK. Bullous pyoderma gangrenosum and leukemia. *Arch Dermatol* 1962; 106: 901-05.
39. Graham JA, Hansen KK, Rabinowitz LG. Pyoderma gangrenosum in infants and children. *Pediatr Dermatol* 1994; 11: 10-7.
40. Powell FC, Su WPD, Perry HO. Pyoderma gangrenosum: classification and management. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34: 395-409.
41. Hurwitz RM, Haseman JH. The evolution of pyoderma gangrenosum: a clinicopathologic correlation. *Am J Dermatopathol* 1993; 15: 28-33.
42. Chow RKP, Ho VC. Treatment of pyoderma gangrenosum. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34: 1047-60.
43. Thomas CY, Crouch JA, Guastello J. Hyperbaric oxygen therapy for pyoderma gangrenosum. *Arch Dermatol* 1974; 110: 445-6.
44. Sheldon DG, Sawchuk LL, Kozarek RA, Thirlby RC. Twenty cases of peristomal pyoderma gangrenosum: diagnostic implications and management. *Arch Surg* 2000; 135:564-8.
45. Reich K, Vente C, Neumann C. Topical tacrolimus for pyoderma gangrenosum. *J Dermatol* 1998; 139: 738-59.
46. Matis WL, Ellis CN, Griffiths CEM. Treatment of pyoderma gangrenosum with cyclosporine. *Arch Dermatol* 1992; 128:1060-4.
47. Sabir S, Werth VP. Pulse glucocorticoids. *Dermatol Clin* 2000; 18 (3): 437-46.
48. Gettler S, Rothe M, Grin C, Grant-Kels J. Optimal treatment of pyoderma gangrenosum. *Am J Clin Dermatol* 2003; 4:597-608.
49. Cather JC, Abramovits W, Menter A. Cyclosporine and tacrolimus in dermatology. *Dermatol Clin* 2001; 19 (1): 119-37.
50. Matis WL, Ellis CN, Griffiths CEM. Treatment of pyoderma gangrenosum with cyclosporine. *Arch Dermatol* 1992; 128: 1060-4.
51. Radomsky CL, Levine N. Thalidomide. *Dermatol Clin* 2001; 19: 87-103.
52. Tavadia SMB, Mydlarski PR, Reis MD. Screening for azathioprine toxicity a pharmacoeconomic analysis based on a target case. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42 (4): 628-32.
53. Knowles SR, Gupta AK, Shear NH. Azathioprine hypersensitivity-like reactions: a case report and review of the literature. *Clin Exp Dermatol* 1995; 20: 353-6.
54. Gettler S, Rothe M, Grin C, Grant-Kels J. Optimal treatment of pyoderma gangrenosum. *Am J Clin Dermatol* 2003; 4:597-608.
55. Triantafyllidis JK, Cheracakis P, Sklavaina M. Favorable response to infliximab treatment in a patient with Crohn disease and pyoderma gangrenosum. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37: 863-5.
56. White JW. Erythema nodosum. *Dermatol Clin* 1985; 3:119-27.
57. Requena L, Requena C. Erythema nodosum. *Dermatology Online Journal*. 2002; 8:4.
58. Requena Luis, Sánchez Yus Evaristo. Panniculitis. Part I. Mostly septal panniculitis. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45:163-83.
59. Fox MD, Schwartz RA. Erythema nodosum. *Am Fam Physician*. 1992; 46:818-22.

60. De Almeida Prestes C, Winkelmann RK, Su WPD. Septal granulomatous panniculitis: comparison of the pathology of erythema nodosum migrans (migratory panniculitis) and chronic erythema nodosum. *J Am Acad Dermatol* 1990; 22:477-83.
61. Bafverstedt B. Erythema nodosum migrans. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1954; 34:181-93.
62. Favour CB, Sosman MC. Erythema nodosum. *Arch Intern Med* 1947; 80:435-53.
63. Perry HO, Winkelmann RK. Subacute nodular migratory panniculitis. *Arch Dermatol* 1964; 89:170-9.
64. Vilanova X, Piñol Aguade J. Hypodermyte nodulaire subsigue migratrice. *Ann Dermatol Syphiligr* 1956; 83:369-404.
65. Fine RM, Meltzer HD. Chronic erythema nodosum. *Arch Dermatol* 1969;100:33.
66. Simila S, Pietilla J. The changing etiology of erythema nodosum in children. *Acta Tuberc Scand* 1965; 46:159-68.
67. Brodell RT, Mehrabi D. Underlying causes of erythema nodosum—lesions may provide clue to systemic disease. *Postgrad Med* 2000; 108:147-9.
68. Requena Luis, Sánchez Yus Evaristo. Panniculitis. Part II. Mostly Lobular panniculitis. *J Am Acad Dermatol*. 2001; 45:163-83.
69. Miescher G. Zur Histologie des Erythema nodosum. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1947; 27:447-68.
70. Sanchez Yus E, Sanz Vico, de Diego V. Miescher's radial granuloma: a characteristic marker of erythema nodosum. *Am J Dermatopathol* 1989; 11:434-42.
71. Lehman CW. Control of erythema nodosum with naproxen. *Cutis* 1980; 26:66-7.
72. Ubogy Z, Persellin R. Suppression of erythema nodosum by indomethacin. *Acta Derm Venereol* 1982; 62:265-6.
73. Horio T, Imamura S, Danno K. Potassium iodide in the treatment of erythema nososum and nodular vasculitis. *Arch Dermatol* 1981; 117:29-31.
74. Horio T, Danno K, Okamoto H. Potassium iodide in erythema nodosum and other erythematous dermatoses. *J Am Acad Dermatol* 1983; 9:77-81.
75. Schulz EJ, Whiting DA. Treatment of erythema nodosum and nodular vasculitis with potassium iodide. *Br J Dermatol* 1976; 94:75-8.
76. Halme L, Meurman J, Laine P. Oral findings in patients with active or inactive Crohn's disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1993; 76:175-81.
77. Plauth M, Jenss H, Meyle J. Oral manifestations of Crohn's disease: an analysis of 79 cases. *J Clin Gastroenterol* 1991; 13:29-37.
78. Lisciandrano D, Ranzi T, Carrassi A. Prevalence of oral lesions in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1996; 91:7-10.
79. Marion JF, Present DH. The modern medical management of acute, severe ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997; 9: 831-835. 80. Snapper SB, Syngal S, Friedman LS. Ulcerative colitis and colon cancer: More controversy than clarity. *Dig Dis* 1998; 16: 81-87.
81. Stein RB, Hanauer SB. Medical therapy for inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1999; 28: 297-321.
82. Sutherland LR, May GR, Shaffer EA. Sulfasalazine revisited: A meta-analysis of 5-aminosalicylic acid in the treatment of ulcerative colitis. *Ann Int Med* 1993; 118: 540-549.
83. Targan SR, Shanahan F. Inflammatory Bowel Disease. From beach to bedside. Baltimore: Williams and Wilkins, 1994.
84. Travis SPL, Farrant JM, Ricketts C et al. Predicting outcome in severe ulcerative colitis. *Gut* 1996; 38: 905-910.