

OBSERVACIÓN CLÍNICA

Enfermedad de Crohn metastásica

Marta Romero Gutiérrez^{a,*}, Mariano Alcántara Torres^a, Concepción Muñoz Rosas^a, Ana Zaida Gómez Moreno^a, Antonio Guardiola Arévalo^a, Rufo Rodríguez Merlo^b y José María Carrobles Jiménez^a

^aServicio de Aparato Digestivo, Hospital Virgen de la Salud, Toledo, España

^bServicio de Anatomía Patológica, Hospital Virgen de la Salud, Toledo, España

Recibido el 30 de diciembre de 2009; aceptado el 9 de marzo de 2010

Disponible en Internet el 27 de mayo de 2010

PALABRAS CLAVE

Enfermedad inflamatoria intestinal;
Enfermedad de Crohn;
Enfermedad de Crohn metastásica;
Manifestaciones extraintestinales;
Manifestaciones cutáneas;
Lesiones granulomatosas

KEYWORDS

Inflammatory bowel disease;
Crohn's disease;
Metastatic Crohn's disease;
Extraintestinal manifestations;
Skin manifestations;
Granulomatous lesions

Resumen

La enfermedad de Crohn metastásica es una lesión cutánea granulomatosa, que aparece en pacientes con enfermedad de Crohn, y que se localiza en cualquier área de la piel, separada de las lesiones del tracto gastrointestinal. Se caracteriza por la heterogeneidad de su comportamiento, tanto en su localización y expresión clínica, como en la repercusión sobre la calidad de vida de los pacientes. La histología es fundamental para su diagnóstico, la cual muestra granulomas no caseificantes. No se ha descrito una pauta de tratamiento definida, habiéndose empleado diferentes estrategias terapéuticas con una respuesta variable, siendo el tratamiento con biológicos muy eficaz en la mayor parte de los casos. Describimos 3 casos de enfermedad de Crohn metastásica, con el fin de analizar las características de esta entidad, que siempre debemos incluir en el diagnóstico diferencial de las lesiones cutáneas de los pacientes con enfermedad de Crohn, y de realizar una revisión de la literatura.

© 2009 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Metastatic Crohn's disease

Abstract

Metastatic Crohn's disease is a granulomatous cutaneous lesion that appears in patients with Crohn's disease and is located in any skin area, separated from the lesions in the gastrointestinal tract. This entity is characterized by its heterogeneous behavior, both in its localization and clinical expression and in its effect on patients' quality of life. Histology is essential for diagnosis and shows non-caseating granulomas. There are no treatment guidelines and various therapeutic strategies have been employed, with variable response. In most patients, treatment with biological agents is highly effective. We describe three cases of metastatic Crohn's disease with the aim of analyzing the

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: m.romero.gutierrez@gmail.com (M. Romero Gutiérrez).

characteristics of this entity, which should always be included in the differential diagnosis of skin lesions in patients with Crohn's disease. A literature review is also provided.
© 2009 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La enfermedad inflamatoria intestinal presenta un amplio espectro de manifestaciones extraintestinales. Entre ellas, la afectación cutánea es una de las más frecuentes, con una prevalencia del 10–20%¹.

Podemos distinguir principalmente 2 grupos de manifestaciones cutáneas: en primer lugar las inespecíficas o reactivas, que son aquellas que se asocian a la enfermedad, como el eritema nodoso, el pioderma gangrenoso o el síndrome de Sweet; y en segundo lugar las específicas, caracterizadas por presentar un patrón histológico granulomatoso típico de la enfermedad de Crohn (EC). Este último grupo incluye lesiones debidas a la extensión directa de la enfermedad desde el intestino (perianal, periostomal o perifistular) y lesiones a distancia, es decir, sin contigüidad con el tracto gastrointestinal, como ocurre en la enfermedad de Crohn metastásica (ECM). Otras manifestaciones cutáneas relacionadas con la enfermedad inflamatoria intestinal son las enfermedades cutáneas de origen autoinmune que aparecen más frecuentemente en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal que en la población general, como la psoriasis² o el vitiligo³, y las debidas a déficit nutricionales o a efectos secundarios del tratamiento (tabla 1).

La ECM no tiene un patrón clínico característico, pudiendo confundirse con otras lesiones cutáneas de la EC como el pioderma gangrenoso, y precisa de biopsia para su diagnóstico. Su tratamiento no está estandarizado, debido a lo heterogéneo de su comportamiento, pudiendo tratarse de un hallazgo casual incidental o bien de la manifestación principal de la enfermedad.

Presentamos 3 casos clínicos de ECM, con diferente apariencia clínica, evolución y tratamiento.

Observación clínica

Caso clínico 1

Mujer de 47 años, fumadora de 5 cigarrillos/d, diagnosticada de EC ileocólica (A2L3B1 de la clasificación de Montreal) hacía 14 años. Durante el transcurso de su enfermedad, la afectación intestinal no había sido severa, pues tan solo había presentado algún brote leve-moderado, controlado con 5-ASA y corticoides orales, sin requerir ningún ingreso hospitalario. Encontrándose en fase de remisión de su enfermedad intestinal, presenta en la cara anterior de la pierna izquierda, una lesión eritematosa de 3 cm, de centro levemente erosivo costroso, sobrelevada e infiltrada al tacto, cuyas biopsias muestran un infiltrado inflamatorio crónico con granulomas no caseificantes (fig. 1), compatible con ECM. Al tratamiento de mantenimiento de la EC con 5-ASA, se le añadieron corticoides tópicos, con resolución de la lesión, que no ha recidivado tras 26 meses desde la remisión.

Caso clínico 2

Varón de 45 años sin hábitos tóxicos, con EC diagnosticada hacía 22 años, con afectación de intestino delgado y colon y patrón estenosante (A2L3+L4B2 de la clasificación de Montreal). La evolución de su enfermedad había sido

Tabla 1 Manifestaciones cutáneas de la EII

<i>Inespecíficas/reactivas</i>	<ul style="list-style-type: none"> ● Estomatitis aftosa ● Eritema nodoso ● Pioderma gangrenoso ● Síndrome de Sweet ● Otras: vasculitis cutáneas, queilitis granulomatosa
<i>Específicas/granulomatosas</i>	<ul style="list-style-type: none"> ● Extensión directa <ul style="list-style-type: none"> ● Perianales ● Periostomales ● Perifistulares ● A distancia <ul style="list-style-type: none"> ● Enfermedad de Crohn metastásica
<i>Enfermedades cutáneas de origen autoinmune más frecuentes en pacientes con EII que en la población general</i>	<ul style="list-style-type: none"> ● Psoriasis ● Vitiligo ● Otras: lupus, esclerodermia
<i>Secundarias a déficit nutricionales</i>	<ul style="list-style-type: none"> ● Acrodermatitis enterohéptica (déficit de zinc) ● Pelagra (déficit de ácido nicotínico) ● Trastornos en el crecimiento de pelo y uñas (déficit de biotina)
<i>Secundarias al tratamiento farmacológico</i>	<ul style="list-style-type: none"> ● Acné y estrías cutáneas (efectos secundarios de corticosteroides) ● Eritema polimorfo ● Dermatitis periostomal

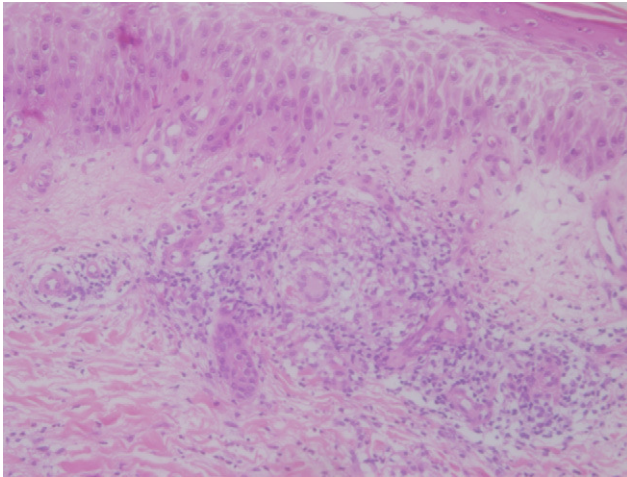


Figura 1 Histología de biopsia cutánea que muestra un infiltrado inflamatorio crónico con granulomas no caseificantes.



Figura 2 ECM: lesión cutánea inicial.

agresiva, requiriendo cirugía en 2 ocasiones y tratamiento inmunosupresor con azatioprina de mantenimiento. Estando en fase de mínima actividad intestinal y sin haber aparecido manifestaciones extraintestinales previas, presenta una dermatitis eritematosa en la cara a nivel del área malar, sugestiva macroscópicamente de rosácea, pero que decide biopsiarse para descartar otras posibles etiologías, dados los antecedentes del paciente de EC. En las biopsias aparecen granulomas no caseificantes, siendo diagnosticado de ECM. Además de continuar su tratamiento habitual con azatioprina, se administra tratamiento tópico con corticoides sobre la lesión cutánea, evolucionando a remisión completa, sin datos de recidiva tras 7 años de seguimiento.

Caso clínico 3

Mujer de 28 años, fumadora de 15 cigarrillos/d, con EC ileocólica (A2L3B1 de la clasificación de Montreal) de 7 años de evolución, con un ingreso previo por un brote moderado que remitió con corticoides orales. En el seguimiento

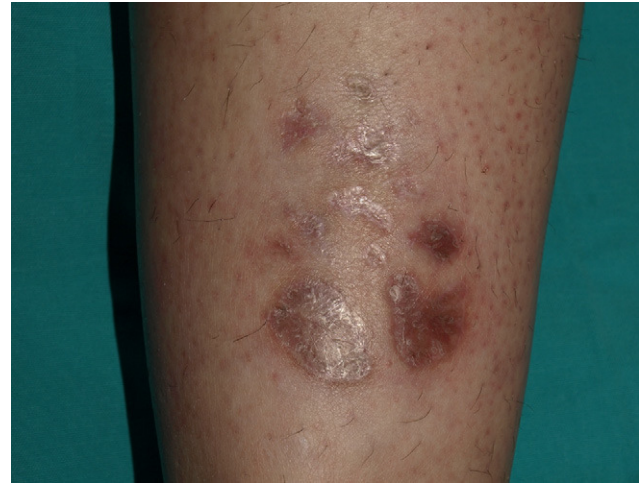


Figura 3 ECM: lesión cutánea tras concluir la fase de inducción del tratamiento con infliximab.

posterior desarrolló corticodependencia, por lo que se inició tratamiento con azatioprina.

Como manifestaciones extraintestinales presentó sacroileitis leve aislada, epiescleritis tratada con un ciclo de esteroides y una lesión cutánea eritematosa y ulcerada en miembro inferior derecho que remitió de forma espontánea, por lo que no fue estudiada. Dicha lesión reaparece como un área ulcerada de 3 cm (fig. 2), un año después y en la misma localización, siendo sus biopsias informadas como ECM.

Ante la persistencia de la lesión a pesar del tratamiento con corticoides y azatioprina, se inició tratamiento con infliximab i.v., con progresiva mejoría hasta la remisión completa de la lesión cutánea tras la fase de inducción (fig. 3). En el momento actual se encuentra en tratamiento de mantenimiento con azatioprina e infusiones de infliximab cada 8 semanas, sin datos de recaída tras 12 meses de seguimiento.

Discusión

La ECM es una manifestación cutánea de la EC poco usual, en la que aparecen en la piel lesiones clínicamente inespecíficas en forma de placas o nódulos pigmentados, eritematosos, indurados o en ocasiones ulcerados, cuyo estudio histológico muestra granulomas no caseificantes, sin que exista contigüidad entre estas lesiones y la afectación intestinal^{4,5}. Las localizaciones más frecuentes son la región genital, los pliegues cutáneos (submamario, retroauricular, inguinal y abdominales) y las extremidades inferiores, si bien las lesiones pueden aparecer en cualquier área cutánea, de forma aislada o múltiple⁵⁻⁸.

Aunque se considera como una entidad muy infrecuente, no hemos encontrado datos sobre su prevalencia en la literatura, siendo la mayor parte de las publicaciones series de casos clínicos aislados. De nuestros 450 pacientes en seguimiento en consultas de digestivo por EC, tan solo 3 de ellos han desarrollado esta manifestación cutánea, lo que supone una prevalencia del 0,66%.

Se trata de una afección en la que la heterogeneidad de su apariencia macroscópica y su curso clínico, nos puede dificultar su diagnóstico. Y si no pensamos en ella, ante la

Tabla 2 Características de nuestros pacientes con ECM

Característica	Caso 1	Caso 2	Caso 3
Edad al diagnóstico ECM (años)	47	45	28
Sexo	Mujer	Varón	Mujer
ECM anterior/posterior al diagnóstico EC (años)	Posterior (14)	Posterior (22)	Posterior (7)
Tabaquismo	Sí	No	Sí
Clasificación Montreal	A2L3B1	A2L3+L4B2	A2L3B1
Severidad evolución EC previa al diagnóstico ECM	Leve-moderada	Severa	Moderada-severa
Actividad clínica EC al diagnóstico ECM	No	No	No
Actividad endoscópica EC al diagnóstico EC	No disponible	No disponible	Leve
Otras manifestaciones extraintestinales	No	No	Sacroileitis y epiescleritis
Presencia de granulomas en biopsias intestinales	No	No	No
Localización ECM	Pierna	Facial	Pierna
Tratamiento de mantenimiento previo diagnóstico ECM	5-ASA	Azatioprina	Azatioprina
Tratamiento ECM	Corticoides tópicos	Corticoides tópicos	Infliximab

presencia de lesiones cutánea en pacientes con EC, podemos llegar a un diagnóstico erróneo, e incluso a pautar tratamiento sin tomar biopsias, lo que impediría su identificación.

No se ha encontrado una clara correlación entre la actividad de la ECM y el cuadro clínico intestinal^{9,10}, pudiendo presentarse como una lesión leve y autolimitada hasta ser el principal motivo de consulta y lo que condicione el tratamiento. Nuestros pacientes se encontraban en remisión clínica o mínima actividad intestinal, y era la lesión cutánea el dato clínico más relevante en el momento de su aparición. De igual forma, tampoco se ha descrito en la literatura que exista relación entre esta entidad y otras manifestaciones extraintestinales. De nuestros 3 casos, tan solo uno de ellos había presentado previamente manifestaciones articulares y oculares. En la tabla 2, podemos ver las características demográficas y clínicas de nuestros 3 pacientes, sin que hayamos identificado un patrón homogéneo de la EC, que se asocie a la ECM.

De patogenia desconocida, se ha relacionado con mecanismos autoinmunes, como son el depósito cutáneo de inmunocomplejos circulantes⁹ o reacciones de hipersensibilidad tipo IV mediada por linfocitos T, existiendo una reacción cruzada entre antígenos desconocidos y antígenos de la piel¹¹.

Histológicamente se caracteriza por la presencia de granulomas no caseificantes, sin haberse evidenciado concordancia entre la presencia de granulomas en las biopsias intestinales y la aparición de esta lesión cutánea. Otros de los hallazgos histológicos más típicos son la presencia de un infiltrado rico en eosinófilos, granulomas con abundantes células de Langhans tipo células gigantes, granulomas perivasculares asociados a vasculitis, la presencia de un infiltrado inflamatorio que puede localizarse solo superficialmente o también profundo y la degeneración colágena (necrobiosis)⁷.

El diagnóstico se basa en la combinación de un cuadro clínico y biopsias cutáneas compatibles, en el contexto de un paciente con EC. Pero se han descrito casos de mayor complejidad diagnóstica, en los que la afectación de la piel precede a la intestinal^{8,12}, incluso con un intervalo de años entre ambas manifestaciones, o en los que las lesiones de la

piel aparecieron después de varios años de una proctocolectomía¹³.

Debemos descartar otras patologías de representación cutánea, como son las lesiones inespecíficas que se asocian a la EC, como el pioderma gangrenoso, el eritema nodoso o el síndrome de Sweet; las infecciones fúngicas o por micobacterias; las reacciones a cuerpos extraños; la hidrosadenitis supurativa; la tuberculosis; las enfermedades de transmisión sexual, como la sífilis; los granulomas por exposición a berilio y circonio¹⁴ y la sarcoidosis. En esta última, el diagnóstico diferencial con la ECM suele ser complicado, resultando fundamental la exclusión de afectación de otros órganos por sarcoidosis¹⁵. Ninguno de nuestros pacientes presentaba datos epidemiológicos, clínicos, radiológicos, ni anatomopatológicos con tinciones específicas, compatibles con otras lesiones cutáneas granulomatosas.

No existe un régimen de tratamiento específico, puesto que tan solo se han publicado casos clínicos y series de escasos pacientes, en los que la respuesta a diferentes tratamientos médicos ha sido irregular y en ocasiones insatisfactoria, llegando incluso en algún caso a precisar tratamiento quirúrgico sobre la lesión cutánea, con buen resultado¹⁰. Se han empleado principalmente corticoides tópicos y orales^{6,14,15}, asociados o no a mesalazina¹⁶ o a azatioprina⁴, empleando en caso de que no exista respuesta, tratamiento con otros inmunosupresores (ciclosporina¹⁷, tacrólimus¹⁸) o con biológicos (infliximab o adalimumab¹⁹). En los pacientes en los que se han utilizado biológicos, la respuesta ha sido mayoritariamente favorable²⁰⁻²⁵.

En 2 de nuestros casos clínicos, el tratamiento de la ECM se basó en corticoides tópicos, con resolución completa de las lesiones, mientras que el tercero precisó un tratamiento más potente con infliximab i.v., con remisión tras la fase de inducción.

Los casos clínicos presentados muestran la variabilidad en cuanto a expresión clínica, localización, agresividad y respuesta al tratamiento que puede tener la ECM, en la que puede ser preciso el uso de biológicos, principalmente infliximab. Debemos considerar esta patología en el diagnóstico diferencial de nuestros pacientes con afectación cutánea y EC, para lo cual resulta fundamental la biopsia cutánea.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Veloso FT, Carvalho J, Magro F. Immune-related systemic manifestations of inflammatory bowel disease. A prospective study of 792 patients. *J Clin Gastroenterol.* 1996;23:29–34.
2. Lee FI, Bellary SV, Francis C. Increased occurrence of psoriasis in patients with Crohn's disease and their relatives. *Am J Gastroenterol.* 1990;85:962–3.
3. Pashankar D, Prendiville J, Israel DM. Vitiligo and Crohn's Disease in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1999;28:227–9.
4. Farhi D, Duriez P, Aractingi S, Cosnes J, Khosrotehrani K. Misleading pustular plaques of the lower limbs during Crohn's disease: two cases reports. *J Med Case Reports.* 2007;1:109–12.
5. Graham DB, Jafer DL, Borum ML. Metastatic Crohn's disease of the face. *Dig Dis Sci.* 2006;51:2062–3.
6. González Gómez JM, Sierra Salinas C, Alonso Usabiaga I, Barco Gálvez A, del Río Mapelli L, García Lorenzo C. Enfermedad de Crohn metastásica. *An Esp Pediatr.* 2001;55:165–8.
7. Emmanuel PO, Phelps RG. Metastatic Crohn's disease: a histopathologic study of 12 cases. *J Cutan Pathol.* 2008;35:457–61.
8. Delgado J, Delgado B, Sztarkier I, Cagnano E, Sperber AD, Fich A. Presentation of Crohn's disease as metastatic cutaneous non-caseating granulomatous lesions. *IMAJ.* 2003;5:897–8.
9. Ploysangam T, Heubi JE, Eisen D. Cutaneous Crohn's disease in children. *J Am Acad Dermatol.* 1997;36:697–704.
10. Goyal A, Mansel RE, Young HL, Douglas-Jones A. Metastatic cutaneous Crohn's disease of the nipple: report of a case. *Dis Colon Rectum.* 2006;49:132–4.
11. Shum DT, Guenther L. Metastatic Crohn's disease. Case report and review of the literature. *Arch Dermatol.* 1990;12:645–8.
12. Eames T, Landthaler M, Karrer S. Crohn's disease: an important differential diagnosis of granulomatous skin diseases. *Eur J Dermatol.* 2009;19:360–4.
13. Guest GD, Fink RL. Metastatic Crohn's disease: case report of an unusual variant and review of the literature. *Dis Colon Rectum.* 2000;43:1764–6.
14. Kafity AA, Pellegrini AE, Fromkes JJ. Metastatic Crohn's disease. A rare cutaneous manifestation. *J Clin Gastroenterol.* 1993;17:300–3.
15. McGillis ST, Huntley AC. Metastatic Crohn's disease. *West J Med.* 1989;151:203–5.
16. Gilson MR, Elston LC, Pruitt CA. Metastatic Crohn's disease: remission induced by mesalamine and prednisone. *J Am Acad Dermatol.* 1999;41(3Pt1):476–9.
17. Carranza DC, Young L. Successful treatment of metastatic Crohn's disease with cyclosporine. *J Drugs Dermatol.* 2008;7:789–91.
18. Sierra C, Barco A, del Río L. Treatment of metastatic Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002;35(5):708–9.
19. Miller FA, Jones CR, Clarke LE, Lin Z, Adams DR, Koltun WA. Successful use of adalimumab in treating cutaneous metastatic Crohn's disease: report of a case. *Inflamm Bowel Dis.* 2008;15:1611–2.
20. Miller AM, Elliott PR, Fink R, Connell W. Rapid response of severe refractory metastatic Crohn's disease to Infliximab. *J Gastroenterol Hepatol.* 2001;16:940–2.
21. Konrad A, Seibold F. Response of cutaneous Crohn's disease to infliximab and methotrexate. *Dig Liver Dis.* 2003;35:351–6.
22. Van Dullemen HM, de Jong E, Slors F, Tytgat GN, van Deventer SJ. Treatment of Therapy-resistant perineal metastatic Crohn's disease after proctectomy using anti-tumor necrosis factor chimeric monoclonal antibody, cA2: report of two cases. *Dis Colon Rectum.* 1998;41:98–102.
23. Martín de Carpi J, Chávez Caraza K, Vicente Villa MA, González Enseñat MA, Vilar Escrigas P, Vila Miravet V. Manifestaciones cutáneas de la enfermedad inflamatoria intestinal. *An Pediatr.* 2009;70:570–7.
24. Petrolati A, Altavilla N, Cipolla R, Fenderico P, Forlini G, Nasoni S, et al. Cutaneous Metastatic Crohn's Disease Responsive to Infliximab. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:1058–9.
25. Makhija S, Trotter M, Wagner E, Coderre S, Panaccione R. Refractory Crohn's disease of the vulva treated with infliximab: a case report. *Can J Gastroenterol.* 2007;21:835–7.